Rev Esp Endocrinol Pediatr 2024; Volumen 15. Número 1
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2024.Mar.882

Feocromocitoma familiar secundario a mutación en *VHL*

Familial pheochromocytoma associated with mutations in *VHL*

Marina Portal Buenaga[a], Laura Bertholt Zuber[a], Pablo Alonso Rubio[a], M.ª Inmaculada Fernández Jiménez[b], Fernando Pazos Toral[c], M.ª Concepción Freijo Martín[a]

[a] *Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*
[b] *Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*
[c] *Servicio de Endocrinología. Nutrición y Dietética. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander*

Resumen

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores productores de catecolaminas que proceden de las células cromafines del sistema nervioso simpático. Pueden ser esporádicos o presentar agregación familiar. El diagnóstico se establece bioquímicamente mediante la determinación de metanefrinas urinarias y/o plasmáticas, seguido del estudio radiológico de localización mediante tomografía computarizada o resonancia magnética, y la gammagrafía con ^{123}I-metayodobencilguanidina es la prueba funcional de imagen de elección. El tratamiento es quirúrgico, previa realización de bloqueo adrenérgico. El conocimiento reciente de nuevos genes relacionados con enfermedades hereditarias ha supuesto un cambio en las recomendaciones sobre la necesidad de realizar un estudio genético.

Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino de 9 años, con antecedente familiar de feocromocitoma, que consultó con clínica de cefalea, sudoración e hipertensión arterial. Tras el estudio bioquímico y de imagen se le diagnosticó feocromocitoma suprarrenal derecho. Se realizó una suprarrenalectomía unilateral previo bloqueo α- y β-adrenérgico, con confirmación anatomopatológica del diagnóstico. En el estudio genético se detectó una mutación patógena en el gen *VHL*.

Correspondencia:
Marina Portal Buenaga
B.º La Gándara 3. 39509 Mazcuerras. Cantabria
marina.portal@scsalud.es

Abstract

Pheochromocytomas and paragangliomas are catecholamine-secreting tumours that originate in the chromaffin cells of the sympathetic nervous system. These tumours may be sporadic or present familial aggregation. Diagnosis is established biochemically by the determination of urinary and/or plasma metanephrines, followed by radiological localization study using computed tomography or magnetic resonance imaging, with ^{123}I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy being the first-line specific functional imaging test of choice. Surgical resection is the primary treatment after performing adrenergic blockade. Recent knowledge of new genes related to hereditary disease has led to changes in the recommendations regarding the need for genetic testing.

We describe the case of a 9-year-old male patient with a family history of pheochromocytoma, who consulted with headache, sweating, and high blood pressure. After a biochemical and imaging study, he was diagnosed with right adrenal pheochromocytoma. Unilateral adrenalectomy was performed after adequate α- and β-adrenergic blockade, with anatomopathological confirmation of the diagnosis. A pathogenic mutation in the VHL gene was detected in the genetic test.

Introducción

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores neuroendocrinos raros productores de catecolaminas que derivan de las células cromafines, y que asientan respectivamente en la médula suprarrenal (80%) y, con menor frecuencia, en los para-

ganglios simpáticos (20%). Se ha observado un aumento progresivo de la incidencia, con una media de 0,58 casos por cada 100.000 habitantes en estudios posteriores al año 2000[1], y un 10-20% de ellos se diagnostica en la infancia. Aunque suelen presentarse de forma esporádica, pueden ser familiares, formando parte de determinados síndromes hereditarios[2].

Las manifestaciones clínicas están estrechamente relacionadas con la secreción variable de catecolaminas, y el signo cardinal es la hipertensión arterial, que puede ser paroxística e ir acompañada de episodios de cefalea y sudoración[3,4].

Se describe el caso de un feocromocitoma hereditario en un paciente pediátrico, así como la aproximación diagnóstica, y el manejo farmacológico perioperatorio y quirúrgico.

Caso clínico

Niño de 9 años remitido a urgencias por cuadro de 15 días de evolución de picos febriles de hasta 38 °C de predominio vespertino asociados a sudoración profusa, cuya frecuencia había ido en aumento. En las últimas 72 horas refería cefalea holocraneal con buena respuesta a la analgesia y vómitos aislados. El paciente había consultado en las 48 horas previas y se le había diagnosticado faringoamigdalitis, pautándose tratamiento con amoxicilina, de la cual había recibido seis dosis. No asociaba otra clínica. Como antecedente personal de interés, estaba en seguimiento en dermatología por mastocitosis.

A su llegada a urgencias se constató taquicardia (frecuencia cardíaca de 140 lpm) y tensión arterial elevada (190/120 mmHg, >p99), con el resto de las constantes normales. En la exploración física destacaba sudoración profusa, sin otras alteraciones; peso: 41,7 kg (p75, 0,7 desviaciones estándar); talla: 139 cm (p51, 0,04 desviaciones estándar); e índice de masa corporal: 21,58 kg/m^2 (p84, 1,02 desviaciones estándar). El electrocardiograma fue normal. Se decidió ingreso para observación y estudio.

En las primeras horas se confirmaron tensiones elevadas y se inició tratamiento con nifedipino. Se solicitaron pruebas complementarias de laboratorio, y se realizaron hemograma, bioquímica, función renal, hormonas tiroideas, hormona adrenocorticotropa y cortisol, con resultados normales. Se amplió estudio con determinación de catecolaminas y metanefrinas en la orina de 24 horas, y se objetivó un aumento superior a cinco veces el valor normal: noradrenalina, 1.033 µg/L (rango normal: 15-80); y ácido vanilmandélico, 50,1 mg/L (rango normal: 2-8). Se solicitó ecografía abdominal en la que se visualizó una masa suprarrenal derecha de 5,5 × 4,4 cm, con áreas quísticas en su interior y vascularización de predominio periférico, sugestiva de feocromocitoma. Se completó el estudio con radiografía de tórax, ecografía cervical y ecocardiografía, que fueron normales. Con la sospecha de feocromocitoma se inició al cuarto día bloqueo α-adrenérgico con fenoxibenzamina a 0,2 mg/kg/día. Posteriormente se amplió el estudio de imagen mediante resonancia magnética abdominal con confirmación radiológica de la sospecha diagnóstica (Figura 1). Se programó una gammagrafía, que mostró una captación patológica de ^{123}I-metayodobencilguanidina en la glándula suprarrenal derecha, sin captación en otros niveles (Figura 2). Se contactó con cirugía pediátrica y se programó una suprarrenalectomía unilateral. Se aumentó progresivamente la dosis de fenoxibenzamina con buena tolerancia, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 10 mg cada 8 horas, con lo que se consiguió un buen control de las tensiones, y presentó posteriormente dos picos febriles nocturnos sin foco infeccioso aparente. A los 14 días del ingreso se asoció tratamiento β-bloqueante con propanolol en dosis de 1,5 mg/kg/día, y ambos tratamientos se mantuvieron hasta el día de la cirugía. El día

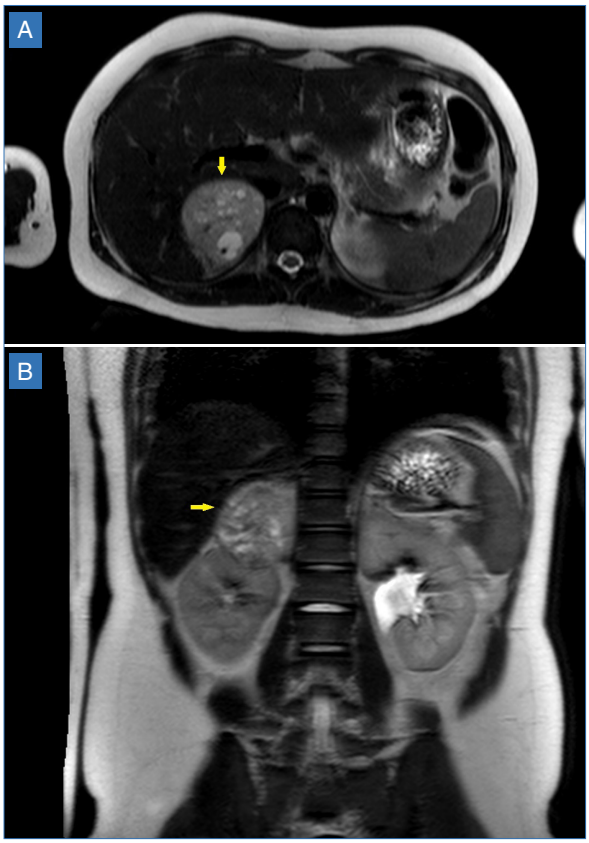


Figura 1. Imagen de resonancia magnética de abdomen en secuencia T_2 (corte axial y coronal) que muestra una masa hiperintensa en la región suprarrenal derecha de 55 × 50 × 46 mm, con áreas quísticas en su interior, sugestiva de feocromocitoma.

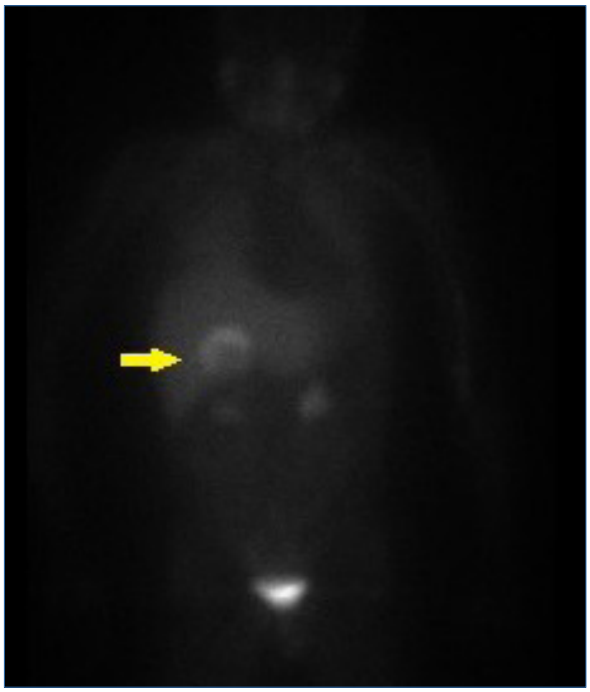


Figura 2. Imagen de gammagrafía en la que se objetiva captación patológica de ^{123}I-metayodobencilguanidina en la glándula suprarrenal derecha, indicativa de feocromocitoma, sin afectación en otros niveles.

20 desde el ingreso se practicó una suprarrenalectomía derecha sin incidencias intraquirúrgicas, y durante la intervención precisó perfusiones continuas de magnesio, remifentanilo, esmolol y nitroprusiato por hipertensión arterial. Tras la cirugía se mantuvo monitorizado en la unidad de cuidados intensivos, donde presentó en el postoperatorio inmediato hipoglucemia e hipotensión grave, y las primeras 24 horas necesitó aportes de glucosa, expansiones de volemia y drogas vasoactivas. Posteriormente se mantuvo estable y pudo ser trasladado a planta de hospitalización al cuarto día tras la intervención, donde mantuvo tensiones normales, con desaparición de la sudoración y de los picos febriles. Dada la buena evolución, se decidió alta a domicilio a los 26 días de ingreso, con control ambulatorio en consultas de cirugía pediátrica y endocrinología infantil.

La anatomía patológica evidenció un feocromocitoma. Se solicitó estudio genético y se halló una mutación en heterocigosis en el gen *VHL* (c.235C>G; p.R79G), no descrita previamente en la bibliografía, considerada, por tanto, de significado incierto. Posteriormente, se realizó un estudio genético-molecular familiar en el que se evidenció que el padre, quien también había sido intervenido de un feocromocitoma a la edad de 38 años, era portador de la misma mutación. La cosegregación en ambos pacientes afectos apoya la patogenicidad de la mutación hallada. Tras 10 años, el paciente se mantiene asintomático y con controles hormonales normales. No ha presentado otras manifestaciones de la enfermedad.

Discusión

El feocromocitoma es un tumor poco frecuente en niños. Afecta a ambos sexos de manera similar[5-7] y puede presentarse en cualquier etapa de la vida, siendo el pico más alto es entre la tercera y la quinta décadas[3]. Aproximadamente el 10% de los tumores son malignos[6]. Frecuentemente se presentan de forma esporádica, pero hasta en un 40% son familiares[8], formando parte de determinados síndromes neoplásicos, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de tipo 1 y los paragangliomas familiares, entre otros[6,9].

En la mayoría de los casos familiares de feocromocitomas o paragangliomas, y también en muchos otros aparentemente esporádicos, se pueden identificar variantes patógenas en los genes susceptibles[8] siendo obligada la realización de un estudio genético en todos los niños que presentan estos tumores, independientemente de los antecedentes familiares[8,10]. En comparación con los adultos, en esta edad es más frecuente que los feocromocitomas sean malignos, de localización extrasuprarrenal y multicéntricos, y/o que formen parte de un síndrome genético, y se identifica una variable patógena hasta en un 80% de los casos en el grupo de menores de 10 años[9-11]. Es este último caso el de nuestro paciente, en el que se halló una mutación patógena en el gen supresor de tumores *VHL*, relacionado con la enfermedad de von Hippel-Lindau, una afección multisistémica de herencia autosómica dominante que predispone a múltiples neoplasias, desarrollando hasta 10-20% de los pacientes este tipo de tumores.

Las catecolaminas actúan, en particular, sobre el aparato cardiovascular. La elevación de sus concentraciones plasmáticas aumenta la tensión arterial al incrementar el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, además de inducir la activación del sistema renina-angiotensina[13,14]. La clínica del feocromocitoma se relaciona con esta sobreactividad del sistema simpático, es variada y generalmente está asociada a la secreción hormonal[2,3]. La tríada clásica consiste en cefalea, sudoración profusa y palpitaciones, frecuentemente acompañada de hipertensión arterial, que es el dato más constante[2,15-17]. Además, los síntomas pueden precipitarse en situaciones concretas como el ejercicio, las maniobras de Valsalva, la defecación, la micción, la cirugía o tras la administración de algunos fármacos[14]. Alrededor del 20% de los feocromocitomas

no presentan clínica y se diagnostican de forma casual, mediante una prueba de imagen realizada por otro motivo o en el cribado familiar de ciertos síndromes genéticos[5,14]. Asimismo, cuando el feocromocitoma está asociado con el síndrome de von Hippel-Lindau, hasta el 35% de los pacientes son asintomáticos, y tienen tensión arterial y pruebas de catecolaminas normales[18]. No es éste el caso de nuestro paciente, que presentó en el diagnóstico una clínica típica, consistente en cefalea, sudoración e hipertensión arterial, y catecolaminas en la orina elevadas.

El diagnóstico bioquímico se realiza mediante pruebas de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 horas o metanefrinas fraccionadas en el plasma, que son altamente sensibles y específicas[19]. No obstante, las mediciones aisladas de catecolaminas en el plasma o la orina no son lo suficientemente fiables, dada la secreción a veces paroxística por parte del tumor[5,6].

Tras la confirmación bioquímica ha de realizarse un estudio de imagen para conocer la localización y las características del tumor[4]. La ecografía abdominal es la exploración inicial ante la sospecha de un síndrome tumoral en la glándula suprarrenal, pero es poco específica, siendo la tomografía computarizada y la resonancia magnética de abdomen y pelvis son las técnicas de elección, capaces de identificar la mayoría de estas neoplasias, dada su localización abdominopélvica en el 95% de los casos[6,20]. La gammagrafía con ^{123}I-metayodobencilguanidina se reserva para cuando no es posible localizar el tumor mediante las técnicas previas y para otros casos seleccionados[5,6]. Sin embargo, hay autores que recomiendan la realización de esta prueba de imagen funcional en todos los niños con tumores secretores de catecolaminas, incluso si éstos ya fueron identificados mediante una de las técnicas anteriormente descritas[21].

Una vez realizado el diagnóstico de feocromocitoma, el tratamiento es la exéresis del tumor. La cirugía es un procedimiento de alto riesgo, con posibilidad de provocar crisis hipertensivas y arritmias malignas. Por ello, es importante una adecuada preparación previa a la intervención, así como llevar a cabo unos cuidados específicos durante ésta y una terapia intensiva posterior. Además, como ocurrió en este caso, existe el riesgo de que los pacientes presenten hipotensión postoperatoria secundaria a la vasoconstricción crónica y la contracción del volumen inducida por las catecolaminas[22]. La resolución preoperatoria de los síntomas y la normalización de la tensión arterial son factores predictivos de un resultado sin complicaciones, y por eso el control de la hipertensión debe establecerse al menos 7-14 días antes de la intervención quirúrgica[5,22]. Aunque no existe consenso en el método de preparación preoperatoria en niños, un enfoque común está basado en la administración inicial de un bloqueador α-adrenérgico seguido del bloqueo β-adrenérgico, si fuese necesario[5]. Los objetivos del tratamiento bloqueante α-adrenérgico se basan en la resolución de los síntomas paroxísticos y la normalización de la tensión arterial. La fenoxibenzamina es el fármaco más empleado para ello, y la dosis pediátrica inicial es de 0,25 a 1 mg/kg/día o 10 mg una vez al día, que se aumenta progresivamente hasta lograr una buena respuesta[23]. Tras conseguir un bloqueo α-adrenérgico adecuado, se inicia el bloqueo β-adrenérgico para controlar la taquicardia. Éste nunca debe iniciarse primero, dado que el bloqueo de los receptores β-adrenérgicos periféricos vasodilatadores sin contrarrestar la estimulación de los receptores α-adrenérgicos puede provocar un mayor aumento de la tensión arterial[10]. Además, el exceso crónico de catecolaminas podría dar lugar a una miocardiopatía que puede hacerse evidente con el inicio del bloqueo β-adrenérgico, motivo por el que éste se debe utilizar con precaución y en dosis bajas, con aumento progresivo según sea necesario[17].

La suprarrenalectomía total por vía laparoscópica es la técnica de elección del feocromocitoma suprarrenal unilateral y bilateral, aunque en casos seleccionados de bilateralidad se puede considerar realizar una suprarrenalectomía con preservación cortical con el objetivo de evitar una insuficiencia suprarrenal permanente[24]. La extirpación quirúrgica de los feocromocitomas en la edad pediátrica da generalmente como resultado el restablecimiento de una tensión arterial normal, siempre que no quede tumor remanente[25].

Los feocromocitomas y paragangliomas malignos son histológica y bioquímicamente iguales a los tumores benignos, y los únicos datos para sospechar malignidad son la invasión regional y las metástasis a distancia[26-28], que pueden ocurrir hasta 50 años después de la resección. Por ello, unido al riesgo incrementado de recurrencia en los niños, está indicada la vigilancia clínica y bioquímica a largo plazo con controles anuales en todos los pacientes[29], particularmente en los que presentan enfermedad familiar, tumor de gran tamaño, bilateral y/o extrasuprarrenal. El pronóstico es bueno, excepto en los casos de enfermedad maligna, en los que la tasa de supervivencia a los 10 años es menor del 50%[6,20].

Bibliografía

1. Al Subhi AR, Boyle V, Elston MS. Systematic review: incidence of pheochromocytoma and paraganglioma over 70 years. J Endocr Soc 2022; 6: bvac105.

2. Fernández Córdoba MS, López Saiz A, Benlloch Sánchez C, Velázquez Terrón J, Costa Borrás E, Segarra Llido V, et al. El feocromocitoma en niños: dos casos. An Esp Pediatr 1996; 44: 277-8.

3. Freel M, Stanson A, Thompson G, Grant C, Farley D, Richards M, et al. Adrenal venous sampling for catecholamines: a normal value study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1328-32.

4. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. Kidney Int 1991; 40: 544-56.

5. Angamarca E, Ortiz W, Arévalo C, Merchán P, Burrelli A, Quizhpi J, et al. Caso clínico. Feocromocitoma gigante. Rev Med HJCA 2017; 9: 296-300.

6. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. Endocrinol Nutr 2008; 55: 202-16.

7. Guerrero MA, Schreinemakers J, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. J Am Coll Surg 2009; 209: 727-32.

8. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med 2019; 381: 552-65.

9. Álvarez Tostado R, Álvarez Tostado R, Portela Ortiz JM, Olvera Barraza C, Burgos Zuleta A. Feocromocitoma. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica 2007; 8: 148-56.

10. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKJ, Murad M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1915-42.

11. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of pediatric vs adult pheochromocytomas and paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1122-32.

12. Dluhy RG. Pheochromocytoma-death of an axiom. N Engl J Med 2002; 346: 1486-88.

13. Lavin N. Feocromocitoma. En Endocrinología y metabolismo. 4 ed. Madrid: Marban Libros; 2003. p.149- 53.

14. Cabrera Gámez M, Turcios Tristá S, Fuentes M, González Calerol T, Yanes Quesada M, Díaz Socorro C. Feocromocitoma. Presentación de un caso clínico. Rev Cubana Endocrinol 2008; 19(2).

15. Ludwig AD, Feig DI, Brandt ML, Hicks MJ, Fitch ME, Cass DL. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. Am J Surg 2007; 194: 792-7.

16. Bholah R, Bunchman TE. Review of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. Front Pediatr 2017; 5: 155.

17. Navarro I, Molina M, Civera M, F. Ascaso J, Real JT, Carmen R. Miocardiopatía catecolamínica desencadenada por un feocromocitoma. Endocrinología y Nutrición 2011; 8: 204-6.

18. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. J Urol 1999; 162: 659-64.

19. Januszewicz P, Wieteska-Klimczak A, Wyszyńka T. Pheochromocytoma in children: difficulties in diagnosis and localization. Clin Exp Hypertens A 1990; 12: 571-9.

20. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner CE, Farley D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. Pediatrics 2006; 118: 1109-17.

21. Caty MG, Coran AG, Geagen M, Thompson NW. Current diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. Experience with 22 consecutive tumors in 14 patients. Arch Surg 1990; 125: 978-81.

22. Turner MC, Lieberman E, DeQuattro V. The perioperative management of pheochromocytoma in children. Clin Pediatr (Phila) 1992; 31: 583-9.

23. Kaufman BH, Telander RL, van Heerden JA, Zimmerman D, Sheps SG, Dawson B. Pheochromocytoma in the pediatric age group: current status. J Pediatr Surg 1983; 18: 879-84.

24. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, Amodru V, Walz MK, Tirosh A, et al. International bilateral-pheochromocytoma-registry group. comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy. JAMA Netw Open 2019; 2: e198898.

25. Perel Y, Schlumberger M, Marguerite G, Alos N, Revillon Y, Sommelet D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a report of 24 cases of the French Society of Pediatric Oncology. Pediatr Hematol Oncol 1997; 14: 413-22.

26. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg 1999; 229: 755-66.

27. Pattarino F, Bouloux PM. The diagnosis of malignancy in phaeochromocytoma. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 239-41.

28. Hamidi O, Young WF Jr, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 3296-305.

29. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. Hypertension 1997; 29: 1133-9.