

## Revisión

# Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético

Marta Cano Megías\*, Diego Rodríguez Puyol, Loreto Fernández Rodríguez, Gloria Lisette Sención Martínez y Patricia Martínez Miguel

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2015  
Aceptado el 22 de marzo de 2016  
On-line el 6 de mayo de 2016

#### Palabras clave:

Feocromocitoma  
Paraganglioma  
Genética  
Imagen funcional  
VHL  
MEN2  
SDHx

#### Keywords:

Pheochromocytoma  
Paraganglioma  
Genetics  
Functional imaging  
VHL  
MEN2  
SDHx

### R E S U M E N

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores derivados de células de la cresta neural, que pueden ser diagnosticados mediante la determinación bioquímica de metanefrinas y metoxitiramina. Los avances en la investigación genética han permitido identificar múltiples genes implicados en la fisiopatogenia de estos tumores, de forma que hasta el 35-45% podrían tener una mutación germinal subyacente. Estos genes tienen una firma biológica de transcripción característica y se pueden agrupar en 2 grandes grupos (o clusters), el grupo 1 (VHL y SHDx), con implicación de la vía de la angiogénesis e hipoxia; y el grupo 2 (MEN2 y NF1), implicados en la vía de señalización de la cinasa. A su vez estos genes se asocian a un fenotipo bioquímico (adrenérgicos y noradrenérgicos), y presentación clínica (localización, comportamiento biológico, edad de presentación...) característicos en un número elevado de casos. Un diagnóstico precoz de estos tumores, acompañado de un correcto diagnóstico genético, debe ser una prioridad que permita un mejor tratamiento, la detección precoz de complicaciones, un correcto *screening* de familiares y de otros tumores relacionados, así como una mejoría en el pronóstico global de estos pacientes.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Pheochromocytoma-paraganglioma: Biochemical and genetic diagnosis

#### A B S T R A C T

Pheochromocytomas and paragangliomas are tumours derived from neural crest cells, which can be diagnosed by biochemical measurement of metanephrine and methoxytyramine. Advances in genetic research have identified many genes involved in the pathogenesis of these tumours, suggesting that up to 35-45% may have an underlying germline mutation. These genes have a singular transcriptional signature and can be grouped into 2 clusters (or groups): cluster 1 (VHL and SHDx), involved in angiogenesis and hypoxia pathways; and

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mcanomegias@gmail.com](mailto:mcanomegias@gmail.com) (M. Cano Megías).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.010>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

cluster 2 (MEN2 and NF1), linked to the kinase signalling pathway. In turn, these genes are associated with a characteristic biochemical phenotype (noradrenergic and adrenergic), and clinical features (location, biological behaviour, age of presentation, etc.) in a large number of cases. Early diagnosis of these tumours, accompanied by a correct genetic diagnosis, should eventually become a priority to enable better treatment, early detection of complications, proper screening of family members and related tumours, as well as an improvement in the overall prognosis of these patients.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los feocromocitomas (PH) y paragangliomas (PGL) son tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas derivados de las células cromafines de la cresta neural. La mayoría aparecen en la médula adrenal (PH), pero el 20% son extraadrenales<sup>1</sup>.

Los PH/PGL son una causa rara de hipertensión arterial secundaria, con una incidencia en pacientes hipertensos comprendida entre el 0,3 y el 0,5%. La presentación típica es la combinación de un grado variable de hipertensión arterial acompañada de sintomatología paroxística, espontánea o inducida por un aumento de la presión intraabdominal u otros estímulos. Paradójicamente, en algunos pacientes con PH/PGL, pueden aparecer episodios de hipotensión ortostática e incluso síncope, que se deben a la desensibilización del receptor vasomotor o a la disminución de volumen intravascular<sup>2</sup>. En algunas ocasiones, las manifestaciones clínicas de estos tumores no tienen relación con cambios en las cifras tensionales; así que, en algunos casos, predominan síntomas de otros tumores que se asocian con PH/PGL, en el contexto determinadas mutaciones genéticas (cáncer medular de tiroides, cáncer de células renales, hemangioblastomas, neurofibromas, tumores pancreáticos neuroendocrinos, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumores hipofisarios...)<sup>3</sup>.

En los tumores localizados en la cabeza y el cuello, no se producen estos síntomas comentados, y se suelen presentar como una masa de tamaño creciente no productora de catecolaminas<sup>1,2</sup>.

Según la serie analizada, hasta el 35% de los casos de PH y el 15% de los PGL se asocian a una mutación germinal, por lo que se pueden considerar tumores neuroendocrinos genéticamente determinados<sup>4-6</sup>. Hoy en día se conocen hasta 19 genes relacionados con la fisiopatogenia de estos tumores (tabla 1)<sup>2,3,5,7</sup>.

Sin embargo, de todos estos genes, los implicados con más frecuencia en las mutaciones germinales en la práctica clínica son los genes von Hippel Lindau (VHL) y el complejo succinato deshidrogenasa (SDHx) D, B y C<sup>4,5,8</sup>.

Los estudios de expresión génica han objetivado posibles mecanismos fisiopatológicos comunes para algunos de estos genes, clasificándolos en 2 grupos o «clusters» principales, según las vías de transcripción implicadas.

El primer «cluster» se relaciona con la activación de las vías de la angiogénesis y pseudohipoxia, y comprende las mutaciones en el gen de VHL y SDHx. El segundo «cluster» lo componen

los tumores asociados con la mutación del gen de la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y del protooncogén RET (neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o MEN2), que producen una alteración en la regulación del metabolismo adrenérgico, síntesis de proteínas y en la vía de señalización de la cinasa<sup>6,7</sup>. Estos perfiles de expresión genética se pueden utilizar para clasificar los PH/PGL, asignándolos a uno de los 2 grupos, cada uno de los cuales tendría dianas terapéuticas específicas<sup>4,8</sup>.

Para poder identificar correctamente una mutación genética y, por tanto, realizar un diagnóstico diferencial genético adecuado, el clínico debe realizar una buena historia clínica personal y familiar, y tener en cuenta los siguientes aspectos principales: la edad de presentación, la localización del tumor, el fenotipo bioquímico y la presencia de otros tumores asociados<sup>5</sup>.

## Aproximación tradicional al diagnóstico de los PH/PGL

### Diagnóstico bioquímico: conceptos básicos

Las principales indicaciones para iniciar un estudio bioquímico de evaluación de un posible PH/PGL son: la sospecha clínica (hipertensión arterial paroxística, cefalea, diaforesis, palpitaciones), una inexplicable variabilidad en la tensión arterial, crisis hipertensivas ante ciertos estímulos (inducción anestésica, fármacos, contrastes radiológicos, cirugía, ejercicio, parto), incidentalomas suprarrenales y antecedentes familiares de PH/PGL. En pacientes jóvenes con hipertensión y peso corporal normal, la presencia de diabetes también es un indicio clínico para la sospecha de PH<sup>9,10</sup>.

Los PH y PGL sintetizan, almacenan y secretan catecolaminas: dopamina (DA), adrenalina (A) y noradrenalina (NA). Las catecolaminas son parcial o totalmente convertidas en metabolitos inactivos, metanefrina y normetanefrina, por la catecol-O-metiltransferasa presente en las células tumorales<sup>11,12</sup>.

La liberación de catecolaminas al plasma puede ser paroxística o mínima, mientras que la liberación de metanefrinas es más sostenida en el tiempo, ya que el metabolismo intratumoral de las catecolaminas se lleva a cabo independientemente de la liberación de las mismas y, por tanto, su liberación al plasma tiene lugar casi siempre de una forma continuada<sup>5</sup>. Es por ello por lo que la determinación de metanefrinas en plasma y orina es más sensible que la de catecolaminas, con menor número de falsos negativos. En otras palabras, unos niveles normales de metanefrinas en

**Tabla 1 – Principales características en la presentación clínica, fenotipo bioquímico de los feocromocitomas/paragangliomas y sus mutaciones genéticas**

Gen	Edad de diagnóstico (años)	Herencia	Localización	Fenotipo bioquímico	Metástasis (potencial) en %	Historia familiar en %	Otros tumores
VHL	20-30	Autosómica dominante 3p25-26	Adrenal (bilateral)	NA/normetanefrina 3% mixto	<5	47	– Hemangioblastoma de retina y SNC – Carcinoma renal de células claras, tumores pancreáticos neuroendocrinos – Tumores endolinfáticos – Quistes viscerales – Cistoadenoma del epidídimo
RET (MEN2)	30-40	Autosómica dominante 10q11.2	Adrenal (bilateral)	A/metanefrina	<5	59	– Carcinoma medular de tiroides – Hiperparatiroidismo primario – Fenotipo marfanoide – Neuromas mucosos – Ganglioneuromatosis gastrointestinal
NF1	40-50	Autosómica dominante 17q11.2	Adrenal	A/metanefrina (o mixto)	12	16	– Tumores del sistema nervioso periférico, intestinales, GIST – Hamartomas – Gliomas malignos – Nódulos de Lisch, múltiples fibromas en la piel
SDHA	Mayor de 30	Autosómica dominante 5p15	Cabeza y cuello Adrenal Extraadrenal	N/D	N/D	N/D	– Carcinoma de células claras renales – GIST – Adenoma hipofisario
SDHB	20-30	Autosómica dominante 1p36	Extraadrenal Multifocal	NA/normetanefrina o DA o silente	32	22	– GIST – Carcinoma renal de células claras
SDHC	40-50	Autosómica dominante 1p21	Cabeza y cuello Menos frecuente en otras localizaciones	NA/normetanefrina o silente	Baja	N/D	– GIST – Carcinoma renal de células claras
SDHD	20-30	Autosómica dominante 1p23 Impronta materna	Cabeza y cuello (41%) Extraadrenal (59%) Adrenal	NA/normetanefrina o DA o silente	Baja	18	– Carcinoma papilar de tiroides (raro) – GIST
TMEM127	40-50	Autosómica dominante 2q11	Adrenal	A/metanefrina	Baja	N/D	– Carcinoma renal (raro)
MAX	30-40	Autosómica dominante 14q23.3 Impronta materna	Adrenal Extraadrenal (15%)	NA/normetanefrina Raro, A/metanefrina	10	37	N/D

A: adrenalina; DA: dopamina; GITS: tumores del estroma gastrointestinal; N/D: no determinado; NA: noradrenalina; SNC: sistema nervioso central.

Fuente: Adaptado de Pacak y Wimalawansa<sup>5</sup>, Jafri y Maher<sup>7</sup>, Burnichon et al.<sup>37</sup> y Reisch et al.<sup>38</sup>.

**Tabla 2 – Causas que pueden aumentar las concentraciones de catecolaminas (falsos positivos)**

Fármacos que interfieren con el análisis bioquímico y producen resultados falsos positivos (suspenderlos al menos 2 semanas)	Eventos cardiovasculares agudos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cafeína</li> <li>• <math>\beta</math>-bloqueantes</li> <li>• Simpaticomiméticos</li> <li>• Antidepresivos tricíclicos</li> <li>• IMAO</li> <li>• Alfametilidopa</li> <li>• Levodopa</li> <li>• Paracetamol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IAM</li> <li>• Edema agudo de pulmón</li> <li>• ACVA</li> </ul>

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; IAM: infarto agudo de miocardio; IMAO: inhibidor de la mono-amino oxidasa.

Fuente: Adaptado de Kronenberg et al.<sup>39</sup>.

plasma u orina excluyen con bastante fiabilidad la presencia de un tumor productor de catecolaminas, excepto en los tumores pequeños (<1 cm), en los que no liberan catecolaminas, y en los excepcionales casos de tumores exclusivamente productores de DA<sup>5,11</sup>.

En los pacientes con elevaciones leves de catecolaminas o metanefrinas es importante descartar la presencia de falsos positivos, y tener en cuenta que existen fármacos que aumentan la liberación de catecolaminas. Además, situaciones como los eventos cardiovasculares agudos pueden elevar también las catecolaminas de forma transitoria (tabla 2)<sup>2,13</sup>. Los pacientes con enfermedad renal crónica, sobre todo aquellos en diálisis, tienen frecuentemente niveles elevados de metanefrinas en plasma en ausencia de PH/PGL, por lo que hay que tener especial precaución en la interpretación de los resultados bioquímicos en esta población<sup>14</sup>.

Los pacientes con falsos positivos suelen tener mayores incrementos de catecolaminas en comparación con los niveles de metanefrinas, debido a la activación simpatoadrenal, de forma que un ratio de normetanefrina/noradrenalina (NA) < 0,52 y de metanefrina/adrenalina (A) < 4,2 señala una activación simpatoadrenal<sup>11</sup>. La prueba de supresión con clonidina puede ser un método para distinguir los verdaderos de los falsos positivos con niveles límite de NA. La clonidina es un agonista de los receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos, que inhibe la liberación de NA neuronal en pacientes sin PH/PGL, pero no ante la presencia de una secreción tumoral autónoma de catecolaminas. Esta prueba tiene una especificidad de un 100%, con una sensibilidad del 97%, pero hasta ahora no ha sido validada en ningún estudio prospectivo<sup>2,5</sup>.

Para discriminar las diferentes formas hereditarias es importante tener en cuenta que la NA se convierte en A mediante la feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT) solo en las células cromafines de la médula adrenal. Así pues, la A se produce casi de forma exclusiva en los tumores adrenales, mientras que los tumores extraadrenales producen principalmente NA. Este es debido a que el cortisol es capaz de inducir la síntesis de PNMT a nivel adrenal y a que el acúmulo de succinato en el tejido tumoral produce una hipermetilación del gen promotor de la PNMT e impide su síntesis<sup>4</sup>.

Las concentraciones plasmática y urinaria de metanefrinas pueden ser normales en algunos casos de PGL de gran tamaño, localización abdominal extraadrenal, metastásicos o con la mutación de SDHB (suelen ser células tumorales que han perdido su capacidad de síntesis por desdiferenciación)<sup>15</sup>. Esto se puede deber a un defecto en la síntesis de catecolaminas por la ausencia de la tirosina hidroxilasa (TH), una enzima limitante de la velocidad en la síntesis de catecolaminas<sup>16</sup>.

Los tumores productores únicamente de DA son raros y suelen ser PGL extraadrenales, por lo que estaría indicada su determinación o la de su metabolito (metoxitiramina) en pacientes con una presentación atípica, en los cuales la sospecha de PGL sea alta y los niveles de metanefrinas, normales<sup>11,16</sup>.

Por otra parte, los PGL de cabeza y cuello —que suelen ser bioquímicamente silentes— también pueden ser positivos para TH, que convierte la tirosina en dihidroxifenilalanina (precursor de la dopamina), de forma que hasta en el 23% de los casos pueden presentar un aumento de la excreción urinaria de 3-metoxitiramina, y en dichos tumores puede considerarse un mejor marcador que la detección de DA en orina<sup>17</sup>.

#### Localización: técnicas de imagen

Una vez que se ha realizado el diagnóstico bioquímico, hay que localizar el tumor. La tomografía computarizada o la resonancia magnética nuclear son las pruebas de imagen iniciales en el diagnóstico; estos tumores presentan unas características propias<sup>18,19</sup>. Hay que tener en cuenta que hasta el 25% de todos los PH se descubren de manera incidental y, según las series, hasta el 8% de los incidentalomas suprarrenales son PH<sup>7,20</sup>.

Sin embargo, si el tumor es de pequeño tamaño, se encuentra en una localización inusual o hay cambios posquirúrgicos, estas pruebas pueden no detectarlo.

Por tanto, se recomienda complementar el diagnóstico anatómico con una prueba de imagen funcional, sobre todo con la sospecha de tumores extraadrenales, síndrome genético (fenotipo característico o edad joven), gran tamaño (>3 cm) o bilateralidad<sup>21</sup>.

Las más utilizadas son la gammagrafía con metaiodobenzilguanidina (MIBG) y la PET con <sup>18</sup>F-fluorodopamina (<sup>18</sup>F-FDA) o con <sup>18</sup>F-fluorodihidroxifenilalanina (<sup>18</sup>F-FDOPA).

Las pruebas funcionales de imagen se basan en el transporte de radiofármacos a través de los sistemas de transporte de catecolaminas localizados en la membrana de la célula; el más específico es el transportador de membrana de NA (NET), que se encarga de la recaptación de NA/DA.

La MIBG es un análogo de guanidina de estructura similar a la NA, el cual es captado a través del transportador NET y concentrado por los tejidos cromafines funcionantes. Además, los PH/PGL pueden captar y descarboxilar aminoácidos como la dihidroxifenilalanina (DOPA). De este modo, la <sup>18</sup>F-FDOPA, que es un precursor de catecolaminas, es captada por el transportador de aminoácidos (LAT) de las células cromafines y convertida a <sup>18</sup>F-FDA en estas células<sup>21</sup> mediante la enzima descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos, la cual cataliza una etapa limitante en la síntesis de catecolaminas. La <sup>18</sup>F-FDA, que es similar a la DA, es captada por las células cromafines mediante el transportador NET, pero con una mayor

afinidad que la MIBG, por lo que la PET  $^{18}\text{F}$ -FDA tiene la mayor sensibilidad y especificidad en pacientes con diagnóstico bioquímico de PGL, cualquiera que sea su estado genético<sup>14</sup>. De forma general, la  $^{18}\text{F}$ -FDA o  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pueden ser de elección para localizar el tumor primario, detectar enfermedad multifocal o metastásica<sup>16</sup>. El principal problema de estas técnicas es que solo están disponibles en algunos centros<sup>16,22</sup>.

En general, la MIBG tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99%. Sin embargo, la sensibilidad de  $^{123}\text{I}$ -MIBG desciende hasta un 56-70% en el caso de los PGL. Por tanto, no es la mejor opción para el estudio de lesiones extraadrenales, metástasis, recurrencia y en la sospecha de síndromes hereditarios (especialmente en el caso de mutaciones en los genes SDHx —sobre todo en el caso de mutaciones en SDHB— y VHL). Tampoco es una prueba óptima para el estudio de PGL en cabeza y cuello<sup>14</sup>. No obstante, en la sospecha de un PH esporádico no metastásico, la  $^{123}\text{I}$ -MIBG puede ser tan sensible como la PET y superior a  $^{111}\text{In}$ -DTPA-pentetreotida (octreoscan) en la localización del tumor<sup>21</sup>.

Además, hay que tener en cuenta otras causas de falsos negativos con MIBG, como son las lesiones pequeñas, la necrosis, los tumores poco diferenciados (pérdida de NET), los fármacos que actúan sobre el sistema adrenérgico y una intensa captación suprarrenal. De esta forma, si los niveles de metanefrinas permanecen elevados después de la cirugía de un PH se debe valorar realizar un rastreo con  $^{123}\text{I}$ -MIBG para descartar la presencia de metástasis, puesto que, debido a una mayor actividad metabólica del tumor primario, la primera gammagrafía puede no detectar las metástasis de pequeño tamaño<sup>21-24</sup>.

Para los casos en los que se sospeche malignidad, multifocalidad o la presencia de mutaciones germinales tipo SDHx, se recomienda el estudio funcional con otros trazadores diferentes de la  $^{123}\text{I}$ -MIBG. La sensibilidad de estos trazadores ( $^{18}\text{F}$ -FDA,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA) oscila desde un 81 hasta un 100%<sup>14,21,22</sup>.

Si el estudio de la PET es también negativo, probablemente nos encontremos ante un tipo inusual de PH —en el que las células tumorales no expresan el sistema transportador de NET o puede tener un número bajo de gránulos de almacenamiento de catecolaminas—, o bien un PH maligno. Entonces se puede indicar una prueba con ligandos inespecíficos, como los relacionados con el receptor de somatostatina (SSTR). En estos casos, la gammagrafía con  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida puede detectar lesiones que no captan  $^{123}\text{I}$ -MIBG ni  $^{18}\text{F}$ -FDA<sup>3,22</sup>. El  $^{111}\text{In}$ -pentetreotida se une específicamente a los receptores de SSTR que se expresan en las membranas celulares, especialmente los subtipos 2 y 5. Los SSTR se expresan en muchas células de origen neuroendocrino y, por tanto, en los tumores derivados de ellas. Sin embargo, la expresión de SSTR puede variar y afectar a la sensibilidad de la técnica<sup>21</sup>.

## Aproximación al diagnóstico desde el punto de vista genético

### La historia familiar: modelos generales de herencia

Hasta el 35-45% de los casos pueden tener una mutación germinal subyacente<sup>3,6,7</sup>. Muchos de los genes implicados en PH/PGL poseen una penetrancia incompleta, o expresión

fenotípica variable, y por ello aproximadamente solo el 10% de los PH/PGL tienen antecedentes familiares de PH.

La mayoría de los PH/PGL hereditarios se transmiten de forma autosómica dominante mediante un mecanismo de «second hit» (pérdida del alelo salvaje en el tumor), pero en el caso de los PH/PGL debidos a mutaciones del protooncogén RET y del factor 2A inducible por hipoxia (HIF2A), solo precisan de la mutación en un alelo para activarse (sin necesidad de «second hit») <sup>4,5,8</sup>. Habitualmente los pacientes con PH/PGL asociados a mutaciones en los genes RET, VHL y NF1 tienen una historia familiar característica. Sin embargo, hay que tener en cuenta que aproximadamente hasta el 50% de los casos con el síndrome MEN2B o con cambios en el gen NF1 tienen una mutación de novo. Por otro lado, los pacientes con mutaciones en SDHx se presentan con historia familiar solo en el 30% de los casos, debido a la penetrancia incompleta de estos síndromes, por lo que una historia familiar negativa no excluye la presencia de un tumor hereditario. A este respecto, hay que considerar que genes como SDHD, SDHAF2 y el factor X asociado a MYC (MAX) tienen una impronta materna, es decir, solo la transmisión paterna produce la enfermedad<sup>4,5</sup>.

En niños, hasta en un 70% de los casos esporádicos se identifica una mutación germinal subyacente<sup>3</sup>. Si no hay un fenotipo característico o una historia familiar de MEN2, el diagnóstico más probable es una mutación en VHL, a la que sigue en probabilidad la mutación de SDHx<sup>9,25</sup>. Además, en la población pediátrica existe una mayor probabilidad de tumores extraadrenales, mayor tamaño, existencia de tumores sincrónicos y malignidad<sup>26</sup>.

### Diagnóstico genético y fenotipo bioquímico

Se puede orientar el diagnóstico genético (tabla 1) mediante el fenotipo bioquímico de PH/PHL, que comprendería las siguientes categorías: tumores adrenérgicos (A, metanefrina-metanefrina), noradrenérgicos (NA, normetanefrina), mixtos y dopaminérgicos (DA, metoxitiramina). En el caso de los mixtos, y para facilitar su diagnóstico, aquellos productores de NA y A se consideran adrenérgicos, mientras que los productores de NA y DA serían dopaminérgicos<sup>5</sup>.

Los tumores VHL casi siempre están localizados en la glándula adrenal (PH), tienen un fenotipo productor de NA y normetanefrina, y tan solo un 3% tienen elevaciones de A o metanefrina<sup>27</sup>.

En los casos de PH que producen exclusivamente NA, es improbable la presencia de síndrome MEN2 (ya que en ese caso son productores de A y metanefrina)<sup>11,28</sup>. Esto se debe a que los PH de los pacientes con MEN2 (a diferencia de VHL) expresan PNMT y tienen una mayor actividad de la TH<sup>27</sup>.

Los tumores cromafines por mutaciones en SDHx producen en su gran mayoría NA/normetanefrina<sup>28</sup>. La elevación de DA, y su metabolito metoxitiramina, también se observa en algunos casos de SDHx<sup>5,11-13,29</sup>. La metoxitiramina puede ser el único marcador en casos de tumores productores exclusivamente de DA, que suelen ser clínicamente silentes, además de ser un marcador predictor de malignidad<sup>11-13</sup>. El tejido metastásico carece de enzimas para la síntesis de catecolaminas, por lo que niveles elevados de DA, DOPA y metoxitiramina podrían ser un marcador de enfermedad metastásica<sup>11</sup>. Incluso el aumento de los niveles de metoxitiramina en plasma pueden



ser un marcador más sensible de producción tumoral de DA y de diseminación metastásica que los niveles plasmáticos o urinarios de DA<sup>30</sup>.

Los genes RET, de la proteína transmembrana 127 (TMEM127), y NF1 expresan un fenotipo de secreción de A/metanefrina, mientras que las mutaciones en MAX y HIF2A expresan un fenotipo noradrenérgico<sup>4</sup>.

Para mejorar los registros genéticos y precisar mejor la incidencia y prevalencia de estos síndromes, se debería incluir a los pacientes en registros poblaciones. En nuestro país, el centro de referencia para el estudio genético de estos tumores está coordinado por la Dra. Mercedes Robledo (mrobledo@cniio.es), en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en Madrid.

**Genética e imagen funcional**

En el caso de las mutaciones de VHL, NF1 o RET, se prefiere el uso de <sup>18</sup>F-FDA o <sup>18</sup>F-FDOPA. En el caso de VHL, los PH suelen ser bilaterales hasta en un 50% y la <sup>18</sup>F-FDA es superior a la MIBG debido a la poca expresión de NET en estos casos<sup>22,31,32</sup>.

Si se sospechan mutaciones SDH<sub>x</sub>, se recomienda el uso de <sup>18</sup>F-FDA (<sup>18</sup>F-FDOPA en el caso de PGL de cabeza y cuello), <sup>18</sup>F-FDG o <sup>111</sup>In-DTPA-pentetretotida.

En general, los tumores asociados con determinadas mutaciones SDH<sub>x</sub> (SDHC, SDHD y SDHAF2) se encuentran en cabeza y cuello. Si se objetivasen niveles altos de catecolaminas se deberían realizar estudios de imagen para identificar otro tumor —por lo general localizado en el abdomen o pelvis—<sup>33</sup>. Las mutaciones SDHB se asocian con una mayor frecuencia a malignidad (70%) y a tumores extraadrenales. El PH puede aparecer en un 25% de los casos y el riesgo de bilateralidad es

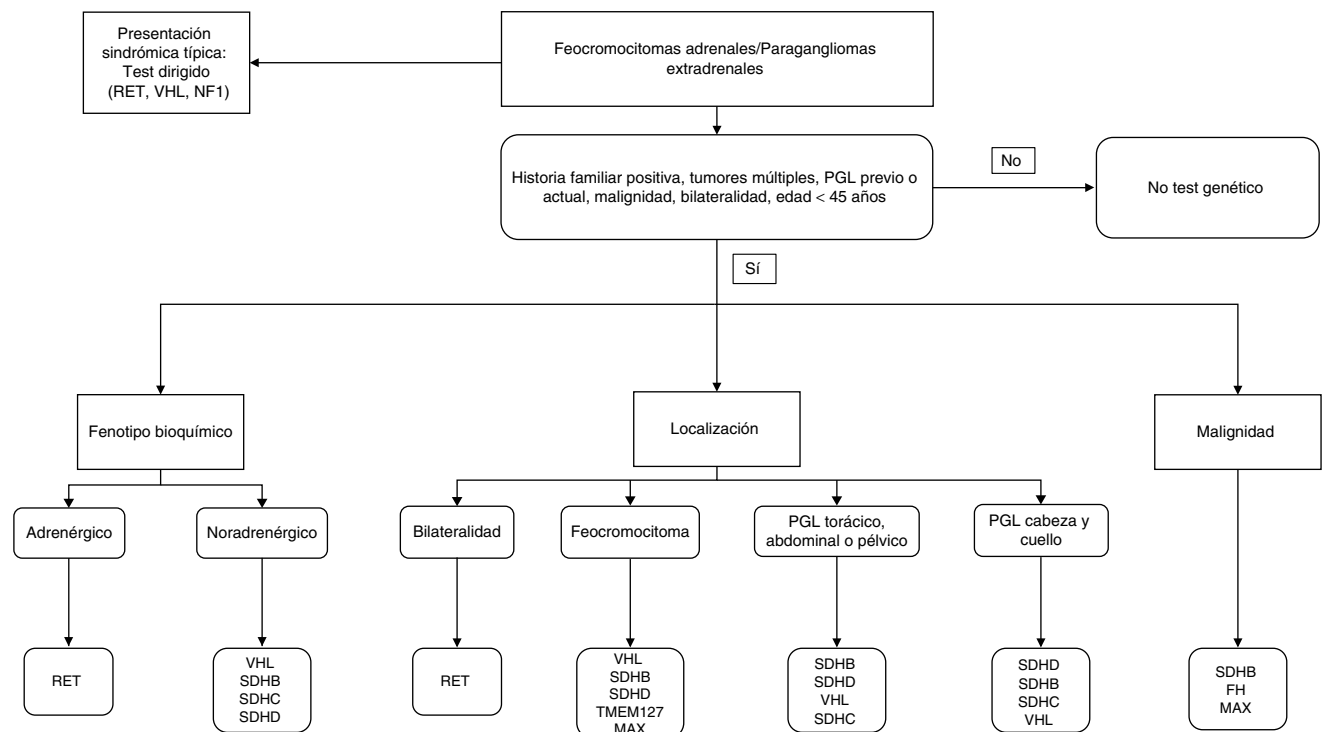
bajo<sup>3,6,29,34</sup>. Las mutaciones en SDHC pueden estar presentes hasta en el 4% de los casos de PGL de cabeza y cuello, pero es muy raro que se asocien a PH<sup>5,8</sup>. La mutación de SDHD se asocia de forma característica a PGL parasimpáticos de cabeza y cuello, y multifocalidad; los tumores adrenales con mutaciones SDHD no suelen ser bilaterales<sup>7,15,34</sup>.

La mayor utilidad de la <sup>18</sup>F-FDG para el diagnóstico funcional en el caso de las mutaciones SDH<sub>x</sub> y VHL y su mecanismo exacto implicado en la captación de este no se ha dilucidado. Se conoce que estos tumores tienen un aumento en la expresión de genes asociados con la angiogénesis y la hipoxia, de forma que existe una mayor activación de la glucólisis aeróbica con un aumento de fosforilación de la glucosa mediante hexocinasas que conlleva una mayor acumulación de <sup>18</sup>F-FDG<sup>35</sup>.

Actualmente se está utilizando con más frecuencia la PET con <sup>18</sup>F-FDG para estudiar la presencia de enfermedad metastásica, recurrencia del tumor y respuesta a la quimioterapia, aunque no está indicada para la localización inicial, debido a que su sensibilidad y especificidad es menor que otros trazadores, dependiendo de la localización y la genética (sensibilidad del 62% en SDHB negativos vs. 83% en SDHB positivos)<sup>36</sup>. En los casos de PH agresivos, que pueden ser negativos con los trazadores previamente reseñados, la <sup>18</sup>F-FDG puede ser útil en el diagnóstico de localización de metástasis<sup>4,36</sup>.

**Conclusiones**

Los PH/PGL son tumores neuroendocrinos con una importante base genética y los avances en los estudios genómicos han



**Figura 1 – Algoritmo de diagnóstico genético de PH/PGL.**

Fuente: Adaptado de: Jafri y Maher<sup>7</sup>, Galan y Kanh<sup>8</sup>.

permitido una mejor caracterización de estos tumores, que debe ser conocida en la práctica clínica diaria. Por tanto, es necesaria una priorización en el estudio genético según los datos clínicos, los antecedentes familiares, el fenotipo bioquímico y la localización del tumor.

En general, el estudio genético se recomendaría en el caso de PGL, PH adrenal bilateral, PH adrenal unilateral e historia familiar de PH/PGL, PH adrenal unilateral en menores de 30 años de edad y en todos los casos sugestivos de un síndrome familiar<sup>9,21</sup>.

### Conceptos clave

- El 35% de los PH y el 15% de los PGL están asociados a una mutación germinal.
- No es infrecuente la historia familiar negativa, especialmente en los casos de mutaciones en SDHx, debido a la penetrancia incompleta y expresión fenotípica variable de estos genes.
- La mayoría de los PH/PGL hereditarios presentan un fenotipo bioquímico específico. La metoxitiramina puede ser de utilidad en el estudio de los PGL bioquímicamente silentes o productores de DA.
- El algoritmo que se muestra en la [fig. 1](#) es una propuesta de aproximación diagnóstica genética en estos pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses que pueda ser percibido como perjudicial para la imparcialidad de la investigación publicada.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Plouin PF, Amar L, Lepoutre C. Pheochromocytomas and functional paragangliomas: Clinical management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:933-41.
2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe S, Hassan Murad M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-42.
3. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros V, Harsoulis F. Pheochromocytoma: An update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:935-56.
4. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: From genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:101-11.
5. Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract.* 2015;21:406-12.
6. Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:943-56.
7. Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: Using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:151-8.
8. Galan SR, Kann PH. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol.* 2013;78:165-75.
9. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2851-8.
10. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21:1703-7.
11. Berkel AV, Lenders JW, Timmers HJ. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:109-19.
12. Eisenhofer G, Lenders JWM, Timmers H, Manelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem.* 2011;57:411-20.
13. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;8:1-49.
14. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management, and treatment *curr probl cancer.* 2014;38:7-41.
15. Timmers HJ, Gimenez-Roqueplo AP, Manelli M, Pacak K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:391-400.
16. Timmers H, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M, Tsokos M, Merino MJ, et al. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4826-32.
17. Van Duinen N, Steenvoorden D, Kema IP, Jansen JC, Vriends AH, Bayley JP, et al. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:209-14.
18. Coleman BM, Odidi A, Paralitici M. Pheochromocytoma. *Appl Radiol.* 2011;40:26-7.
19. McDermott S, O'Connor OJ, Cronin CG, Blake MA. Radiological evaluation of adrenal incidentalomas—Current methods and future prospects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:943-56.
20. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:69-82.
21. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1977-95.
22. Havekes B, Kathryn K, Lai EW, Romijn JA, Corssmit EP, Pacak K. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:137-45.
23. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Initial work-up and long-term follow-up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006:421-34.
24. Berkel AV, Pacak K, Lenders JW. Should every patient diagnosed with a pheochromocytoma have a 123-IMIGB scintigraphy? *Clin Endocrinol.* 2014;81:329-33.
25. Hammond P, Murphy D, Carachi R, Davidson FD, McIntosh D. Childhood pheochromocytoma and paraganglioma: 100% incidence of genetic mutations and 100% survival. *J Pediatr Surg.* 2010;45:383-6.
26. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner EC, Farley D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: A review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics.* 2006:1109-18.
27. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh T, Li ST, Hornstein S, Vortmeyer A, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display

- distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1999-2008.
28. Taieb D, Kebebew E, Castinetti Chen C, Henry JH, Pacak K. Diagnosis and preoperative imaging of multiple endocrine neoplasia type 2: Current status and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;81:317-28.
  29. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-75.
  30. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: A novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012;48:1739-49.
  31. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS. 6-[<sup>18</sup>F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension.* 2001;38:6-8.
  32. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479-91.
  33. Fishbein L, Nathansonb KL. Pheochromocytoma and paraganglioma understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet.* 2012;205:1-11.
  34. Welander J, Soderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:253-76.
  35. Van Berkel A, Rao JU, Kusters B, Demir T, Visser E, Mensenkamp AR, et al. Correlation between in vivo 18F-FDG PET and immunohistochemical markers of glucose uptake and metabolism in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med.* 2014;55:1253-9.
  36. Taieb D, Timmers HJ, Shulkin BL, Pacak K. Renaissance of 18F-FDG positron emission tomography in the imaging of pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2337-9.
  37. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, Morales NP, Comino-Méndez I, Abermil N, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2828-937.
  38. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2006;24:2331-9.
  39. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. Hipertensión de origen endocrino. En: *Tratado de endocrinología.* Elsevier Saunders (Eds). Barcelona: Elsevier; 2009. p. 521 tabla 15-5.