



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Aspectos genéticos de los Feocromocitomas y Paragangliomas

## *Genetic aspects of Pheocromocytomas and Paragangliomas*

Oliver Daniel Vasconcelos-Prado<sup>1</sup>, Alma Edith López-García<sup>1</sup>, Iván Antonio García-Montalvo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine and Surgery, Universidad Regional del Sureste, Oaxaca, México

<sup>2</sup> Division of Postgraduate Studies and Research, Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Oaxaca, Oaxaca, México

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ivan.garcia@itoaxaca.edu.mx](mailto:ivan.garcia@itoaxaca.edu.mx) (Iván Antonio García Montalvo).

Recibido el 6 de octubre de 2020; aceptado el 30 de enero de 2021.

### Cómo citar este artículo:

Vasconcelos-Prado OD, López-García AE, García-Montalvo IA. Aspectos genéticos de los Feocromocitomas y Paragangliomas. JONNPR. 2021;6(4):636-50. DOI: 10.19230/jonnpr.4020

### How to cite this paper:

Vasconcelos-Prado OD, López-García AE, García-Montalvo IA. Genetic aspects of Pheocromocytomas and Paragangliomas. JONNPR. 2021;6(4):636-50. DOI: 10.19230/jonnpr.4020



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

### Resumen

Los Feocromocitomas (FCC) y Paragangliomas (PGG) son tumores derivados de células de la cresta neural, que secretan catecolaminas. El 80-85% de los FCC derivan de la médula adrenal, mientras el 15-20% de tejido cromafín extra adrenal. Avances en la investigación genética han permitido identificar múltiples genes implicados en la fisiopatogenia de estos tumores, de forma que podrían tener una mutación germinal subyacente. La existencia de mutaciones espontáneas, baja penetrancia, protección materna e interacciones entre genes o con el ambiente puede explicar en parte este hecho. Debe confirmarse, la existencia de una mutación en un paciente afecto antes de ofrecer estudio genético a sus familiares asintomáticos. El clínico debe considerar diversos factores como: la localización del tumor, producción hormonal, malignidad, multicentricidad e historia familiar antes de decidir que mutación debe estudiarse en primer lugar. 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 tamizaje de familiares y de otros tumores relacionados, así como una mejoría en el pronóstico global de estos pacientes. El brindar conocimiento de nuevos genes causantes de la enfermedad hereditaria ha supuesto un cambio en las recomendaciones sobre la necesidad de realizar estudio genético para brindar el tratamiento adecuado a tiempo.

#### **Palabras clave**

*Feocromocitoma; Paraganglioma; Genes; Tumores*

#### **Abstract**

Pheochromocytomas (FCC) and Paragangliomas (PGG) are tumors derived from neural crest cells, which secrete catecholamines. 80-85% of FCCs derive from the adrenal medulla, while 15-20% from extra-adrenal chromaffin tissue. Advances in genetic research have made it possible to identify multiple genes involved in the physiopathogenesis of these tumors, such that they could have an underlying germline mutation. The existence of spontaneous mutations, low penetrance, maternal protection and interactions between genes or with the environment can partly explain this fact. The existence of a mutation in an affected patient must be confirmed before offering a genetic study to their asymptomatic relatives. The clinician must consider several factors such as: tumor location, hormonal production, malignancy, multicentricity, and family history before deciding which mutation should be studied first. An early diagnosis of these tumors, accompanied by a correct genetic diagnosis, should be a priority that allows better treatment, the early detection of complications, a correct screening of relatives and other related tumors, as well as an improvement in the overall prognosis of these patients. Providing knowledge of new genes that cause hereditary disease has led to a change in the recommendations regarding the need for a genetic study to provide the appropriate treatment in time.

#### **Keywords**

*Pheochromocytoma; Paragangliomas; Genes; Tumors*



## Introducción

Las feocromocitomas (FCC) son tumores de células cromafines derivados de la cresta neural que secretan catecolaminas (dopamina, epinefrina y norepinefrina). Casi el 80-85% de los FCC derivan de la médula adrenal, mientras el 15-20% de tejido cromafín extra adrenal. Los tumores de células cromafines extra adrenales son referidos como feocromocitomas extra adrenales o paragangliomas (PGG)<sup>(1-3)</sup>. El término “paraganglioma” también es utilizado para tumores derivados de tejido parasimpático en cabeza y cuello, la mayor parte de los cuales no produce catecolaminas<sup>(2,3)</sup>. En 2004, la OMS definió feocromocitoma como paragangliomas intradrenales, destacando el origen común de los feocromocitomas y los paragangliomas simpáticos o parasimpáticos, los cuales todos se derivan del neuroectodermo y todos pueden ocurrir en pacientes con la misma predisposición genética. Estos tumores presentan una gran predisposición genética y en los últimos 15 años, las mutaciones germinales en un gran número de genes de susceptibilidad de PPG se han reportado y la investigación ha arrojado que aproximadamente 40% de los pacientes tiene una mutación germinal causal<sup>(2,4)</sup>. Los FCC y PGG, a veces referidos conjuntamente como tumores paraganglionares, son raros, con una incidencia de 2-8/1,000,000 de habitantes. La mayoría de los tumores son benignos, aunque se asocian con gran morbilidad y mortalidad secundarias a la hipersecreción de catecolaminas y metanefrinas conllevando a hipertensión, enfermedad cardiovascular e incluso la muerte<sup>(5)</sup>. Aproximadamente, del 10-15% pueden desarrollar metástasis a tejido embriológico no relacionado incluyendo hueso, hígado, pulmones y nódulos linfáticos. Los Feocromocitomas malignos o bien llamados Feocromocitoma metastásico así como los PGG permanecen como reto diagnóstico y terapéutico debido al limitado conocimiento de marcadores de malignidad y falta de opciones de tratamiento efectivo<sup>(1-3)</sup>.

## Epidemiología

Se estima que los FCC/PGG albergan una incidencia que oscila entre 2-8/1,000,000 de habitantes adultos, cifra que puede llegar a ser incierta debido a que cerca del 50% de los FCC/PGG son diagnosticados durante la autopsia debido a que muchos de estos tumores permanecen clínicamente silentes durante la vida<sup>(1)</sup>, la presencia de estos tumores no excluye la posibilidad de que el paciente portador mantenga un perfil normo tenso asintomático o episodios paroxísticos asintomáticos de cifras altas de presión arterial. Asimismo, se reportan cifras muy similares sobre la prevalencia de los FCC/PGG en los pacientes hipertensos que varían entre 0.2%-0.6%, presentan una prevalencia muy similar entre ambos sexos en la



mayoría de las revisiones, sin embargo, se describe una ligera predilección en el sexo femenino (55.2%) que en el sexo masculino (44.8%)<sup>(6)</sup>, aunque estos números no representan una real tendencia a enfocar los esfuerzos diagnósticos en mujeres. La edad no es un verdadero factor determinante para la aparición de estos tumores, puesto que se pueden presentar en cualquier etapa de la vida, pero los datos recabados muestran una especial aparición entre la 3ª y 5ª década de la vida, con una mayor tendencia a la aparición de formas hereditarias a edades más tempranas (se han descrito prevalencias del 10%-20% para la población pediátrica) y formas espontáneas en etapas más avanzadas, el 80%-85% de los FCC proceden de la médula adrenal mientras que el 15%-20% restante es extra medular<sup>(3)</sup>. Las ubicaciones extra medulares más frecuentes son las áreas paraaórticas abdominales superior e inferior (75%), la vejiga urinaria (10%) y el tórax (10%), seguidos por cráneo, cuello y pelvis (5%)<sup>(7)</sup>. Merece la pena realizar la observación que si bien, una buena parte de los tumores histológicamente demostrables como paragangliomas aparecen con gran frecuencia en cabeza y cuello, por su localización en cuerpos aórticos y carotídeos (tejidos con un perfil fisiológico parasimpático) no son capaces de secretar catecolaminas. Los FCC/PGG son característicamente descritos como tumores benignos, pero hasta un 25% de los mismos pueden llegar a ser malignos y por lo tanto 10%-15% pueden desarrollar metástasis<sup>(1,2)</sup>. Derivado de lo anterior, se ha estandarizado una regla popular conocida como la regla del 10% para los FCC: 10% son malignos, 10% extra medulares, 10% en niños, 10% bilaterales, 10% intraabdominales. Esta regla es utilizada para fines didácticos, aunque si bien las cifras se podrían llegar a aproximar, se ha ido desvaneciendo por los resultados que diversos estudios han arrojado con base en la sugerencia que los FCC/PGG pueden tener una aparición como parte de un síndrome en una frecuencia del 30%-40%<sup>(8)</sup>.

## Etiología

El factor genético en la génesis de estos tumores, toma especial importancia para la comprensión del origen de los FCC/PGG, las mutaciones en al menos uno de los denominados genes de susceptibilidad, de los cuales se han descrito al menos 18 de ellos, entre ellos están: *VHL*, *RET*, *NF1* y *SDHx*<sup>(9)</sup>. Aproximadamente un 70-75% de los FCC/PGG aporta mutaciones excluyentes germinales (40%) o somáticas (30%), y el resto siendo posiblemente mutaciones postzigóticas en estadios tempranos del desarrollo o por fusiones somáticas, prevaleciendo las mutaciones germinales en los genes conductores clásicos: *RET*, *NF1*, *VHL*, *SDHD* y *SDHB* así como otros más recientemente identificados (*SDHA*, *SDHAF2*, *MAX*, entre otros), pero también



las mutaciones somáticas en genes conductores como: *RET*, *VHL*, *NF1* y *MAX* principalmente<sup>(10,11)</sup>. Aunque queda mucho por investigar, se ha propuesto que los cambios epigenéticos juegan un papel importante (resultado de la interacción del ambiente con el fenotipo hereditario) en la mutación de los diferentes genes que conllevan al desarrollo de los FCC/PGG puesto que se han descrito firmas epigenéticas establecidas como hipermetilación o hipometilación del genoma de distintos tumores, además de la sobreexpresión de micro-ARN's<sup>(12)</sup>. Conocer mutaciones que dan origen a estos tumores, puede ser de gran ayuda para el clínico como predictor de malignidad, ya que, se ha descrito que, en el contexto de la presencia de un PGG fue *SDHB*, el gen cuya mutación acarrea el mayor riesgo de malignidad y metástasis<sup>(2,10)</sup>. Análisis realizados de las mutaciones detectadas han identificado a la mayoría de ellas en los genes del complejo succinato deshidrogenasa (*SDH*) en un 19%, Von Hippel-Lindau (*VHL*) en un 7.3%, del complejo de reacomodado durante la transfección (*RET*) en un 6.3% y de la neurofibromatosis tipo 1 (*NF1*) en un 3.3%<sup>(13,14)</sup>. Se considera a los FCC/PGG como parte de los tumores con mayor grado de heredabilidad entre las neoplasias humanas, siendo reconocidas las mutaciones germinales en genes de los complejos *SDH* y *SDHAF2* como la causa más frecuente de FCC/PGG hereditarios<sup>(10,15)</sup>.

## Factores Genéticos

### Genes asociados

Más del 70% de FCC/PGG tiene una mutación de línea germinal o somática en uno de los numerosos genes de susceptibilidad. Del 70% de estos FCC/PGG hereditarios, las mutaciones de línea germinal son responsables por aproximadamente 40% de los casos, más que cualquier tipo de tumor sólido, mientras las mutaciones somáticas del 30%<sup>(1,5)</sup>. Estos genes de susceptibilidad pertenecen a una amplia gama de clases funcionales, incluidos los receptores de quinasa y los reguladores de señalización (como *RET* y neurofibromina 1 (*NF1*)); factores de transcripción (como el factor X asociado a *MYC* (*MAX*)); componentes del metabolismo energético (tales como las subunidades de succinato deshidrogenasa (*SDH*)-*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* y cofactor *SDHAF2*); componentes de la respuesta celular a la hipoxia (como von Hippel-Lindau (*VHL*) y el factor 2A inducible por hipoxia (*HIF2A*; también conocido como *EPAS1*) y señalización endosómica (como la proteína de transmembrana 127 (*TMEM127*)<sup>(2,16)</sup>.

Estas neoplasias han cambiado el paradigma: fueron el primer modelo de tumor humano en portar una mutación hereditaria de un gen que codifica una enzima metabólica



(*SDHD*). También son modelos pioneros de atención médica personalizada basada en la genética<sup>(2)</sup>.

En años recientes han existido grandes avances en biología molecular y como resultado de éstos se ha tratado de categorizar a los FCC/PGG. Un trabajo exhaustivo del Programa Atlas del Genoma del Cáncer ha reconocido que existen varios grupos de mutaciones genéticas que causan FCC/PGG<sup>(1,17)</sup>.

Grupo 1: Asociado con la vía de hipoxia, estos tumores activan un programa de expresión genética asociada con condiciones hipóxicas incluso bajo presión normal de oxígeno<sup>(18)</sup>. La respuesta de pseudohipoxia es un rasgo común de los tumores sólidos y se caracteriza por incremento del metabolismo glicolítico y promoción de angiogénesis. Este grupo se divide en 2 sub grupos: el primero relacionado a mutaciones germinales que afectan el ciclo de Krebs y especialmente las sub unidades de succinato deshidrogenasas (*SDH*), fumarato hidratasa (*FH*), malato deshidrogenasa 2 (*MDH*) e isocitrato deshidrogenasa (*IDH*). Mutaciones en estas enzimas conlleva a la acumulación de sus metabolitos que tienen efectos oncogénicos a través de la inhibición de enzimas involucradas en señalización celular y mantenimiento de la cromatina. Otros reguladores de metabolitos mitocondriales que más recientemente han sido asociados incluyen transportador de malato/2-oxoglutarato (*OGC*) y transaminasa glutámico-oxaloacético 2 (*GOT2*)<sup>(1)</sup>. El otro sub grupo muestra un mayor radio de angiogénesis y sobre expresión de factor de crecimiento endotelial (*VEGF*). Los tumores de este grupo secretan solo norepinefrina o dopamina, ya que no expresan la enzima feniletanolamina-N-metil transferasa (*PNMT*), encargada de convertir norepinefrina a epinefrina en la glándula suprarrenal<sup>(17)</sup>. Los FCC/PGG en este grupo son agresivos y con frecuencia metastásicos. La enfermedad metastásica ocurre en 2-23% de todos los FCC/PGG (especialmente simpáticos) y es una causa importante de mortalidad. El riesgo de metástasis es mayor en los portadores de *SDHB* y afecta la supervivencia. La supervivencia a cinco años de FCC/PGG con metástasis es del 50-60%<sup>(19)</sup>. Además, tumores múltiples y recurrentes son comunes y el desenlace clínico es el más pobre comparado con mutaciones de otros genes de susceptibilidad<sup>(20)</sup>.

Grupo 2: Los tumores se asocian a la señalización de las cinasas, secretan epinefrina y norepinefrina ya que expresan *PNMT*. Incluye tumores con mutaciones en *RET*, *NF1*, *MAX* y *TMEM127*<sup>(2,17)</sup>. Los portadores de mutaciones en *VHL*, *RET* y *MAX* tienen con frecuencia FCC bilaterales. La tasa de mutación entre pacientes con FCC bilateral es >56% (35.4% *VHL* y 20.8% *RET*). Mutaciones de línea germinal en *TMEM127* son raras (<1% de todos los FCC/PGG) pero causan FCC adrenal más frecuentemente.



La tasa de malignidad es baja para la mayoría de FCC/PGG debido a mutaciones que predisponen preferencialmente a una localización adrenal (<10%). Puede existir recurrencia de FCC, con mayor frecuencia en casos de *RET* mutado<sup>(21)</sup>.

Grupo 3: Se asocian a alteración en la vía de señalización de Wnt, las proteínas Wnt juegan un rol importante en el desarrollo, homeostasis tisular y organogénesis y son importantes para la supervivencia celular, migración, polarización y quimiotaxis. En la literatura médica, las mutaciones de señalización en la cascada Wnt solo aparecen en casos esporádicos con las mutaciones ocurriendo exclusivamente en las células tumorales. Están asociados mutuamente con mutaciones exclusivamente somáticas en *CSDE1* o fusiones somáticas de genes *UBTF-MAML3* que causa activación de la señalización Wnt o Hedgehog. Este tipo de tumores está categorizado como más agresivo<sup>(1)</sup>.

Grupo 4: Grupo de tumores de mezcla cortical que incluye tumores que albergan mutaciones del gen del factor X (*MAX*) asociado a *MYC*. Los tumores con esta mutación, tienden a secretar predominantemente norepinefrina en comparación con la epinefrina, probablemente porque su nivel de PNMT es bajo<sup>(17)</sup>.

Sin embargo, la patogénesis del FCC puede no ser tan simple, donde puede haber una superposición significativa debido al alto grado de redundancia y el diálogo cruzado entre los constituyentes de estas vías<sup>(22)</sup>.

### **Patologías asociadas**

Hasta ahora, las mutaciones de línea germinal en 5 genes se han identificado como responsables de FCC familiares: el gen de von Hippel-Lindau que causa el síndrome von Hippel-Lindau; el gen *RET* que conlleva a neoplasia endocrina múltiple tipo 2; el gen de neurofibromatosis tipo 1 que está asociado a la enfermedad de von Recklinghausen y los genes que codifican las subunidades de la succinato deshidrogenasa mitocondrial (*SDHB* y *SDHD*) que está asociadas a PGG/FCC familiares<sup>(3)</sup>. La correlación genotipo-fenotipo demostrada en muchos estudios a menudo dicta la presentación clínica de las formas sindrómicas de FCC/PGG incluyendo el perfil bioquímico asociado, localización del tumor, potencial maligno con el riesgo de metástasis y el pronóstico global para cada síndrome<sup>(23)</sup>.

### **Síndromes tumorales clásicos**

- A. NF1
  - a. Neurofibromatosis tipo 1 es un síndrome autosómico dominante encontrado en 1/3,000-4,000 individuos causado por mutaciones en el gen *NF1*, localizado en el cromosoma



17q11.2, que codifica para neurofibromina, el cual es un supresor tumoral que regula a la baja las proteínas RAS y la cascada de señalización de RAS-RAF-MAPK. Los FCC, aunque no están dentro de los criterios diagnósticos, ocurren en mayor frecuencia que la población general. Aproximadamente 5% de los pacientes desarrolla un FCC unilateral o bilateral, y 7-12%<sup>(16)</sup> de ellos son metastásicos. La edad media de diagnóstico es 42, similar al FCC esporádico<sup>(4,5)</sup>. Usualmente es productor de ambas, epinefrina y norepinefrina<sup>(3)</sup>.

#### B. MEN2

a. Neoplasia endocrina múltiple 2 (MEN2) es un síndrome autosómico dominante encontrado en 1/30,000 individuos causado por mutaciones activadoras del protooncogen *RET*, localizado en el cromosoma 10q11.2<sup>(4,5)</sup>. en este síndrome el FCC es la primera manifestación clínica en 10-30% de los pacientes, pero la penetrancia es cerca del 50%. FCC en estos pacientes produce epinefrina y norepinefrina, ocasionalmente con el predominio de producción de epinefrina. La mayoría de los pacientes (50-80%) desarrolla tumores bilaterales adrenales, de manera simultánea o en tiempos diferentes. Localización extra adrenal o enfermedad maligna es muy rara (<5%)<sup>(3,16)</sup>. Sin embargo, se ha informado que los niños con FCC diagnosticados con MEN2B tiene un mayor riesgo de albergar un FCC maligno en comparación con los niños con MEN2A o FCC esporádico<sup>(22)</sup>.

#### C. VHL

a. La enfermedad von Hippel-Lindau es un síndrome autosómico dominante que afecta 1/36,000 nacimientos por año y causado por mutaciones en el gen *VHL*, localizado en el cromosoma 3p25. Mutaciones de pérdida de función de este gen llevan a la activación inapropiada de la respuesta hipóxica, promoviendo la angiogénesis, glicólisis y proliferación. FCC unilateral o bilateral ocurre en 10-20% de los pacientes, con escasos reportes de PGG. La edad media de diagnóstico es 30 y aproximadamente el 5% desarrolla enfermedad metastásica<sup>(4,5)</sup>.

### Síndromes hereditarios

D. Mutaciones autosómicas dominantes en succinato-deshidrogenasa (*SDH*), complejo II de la cadena de respiración mitocondrial, causan los síndromes hereditarios de PGG. Pueden ocurrir en cualquier sub unidad, en *SDHB* son las mutaciones más comunes que llevan a FCC/PGG. La edad media de diagnóstico es 32<sup>(5)</sup>. Para variantes *SDHD*, la penetrancia es alrededor del 90% para probandos y relativos identificados a través de varios estudios. Estimados de penetrancia en portadores de mutaciones en *SDHB* son de un riesgo del 77% de PGG a la edad de 70 años y a lo largo de la vida entre 30-50%. Pacientes con la





variante SDHB tienen historia familiar positiva en 33% de los casos, presentes con tumores únicos a una edad entre 25-30 años, y están fuertemente asociados a PGG extra adrenales simpáticos principalmente en abdomen y pelvis. Alrededor del 20% también tiene FCC y tienen una substancial propensión a metastatizar<sup>(24)</sup>.

E. Las mutaciones germinales en *EPAS1*, que codifica la proteína 1 que contiene el dominio endotelial *PAS* (también conocido como factor  $2\alpha$  inducible por hipoxia), se describieron inicialmente en familias con policitemia hereditaria. *EPAS1* es el segundo oncogén de susceptibilidad más frecuentemente implicado en FCC/PGG, después de *RET*. Su activación desencadena el inicio de la vía inducida por hipoxia en condiciones normoxémicas<sup>(4)</sup>.

Como mínimo, todos los pacientes con FCC/PGG (esporádico o hereditario) deberán ser monitoreados de por vida con análisis bioquímico anual de metanefrinas libres en plasma o metanefrinas/catecolaminas fraccionadas en orina de 24 hrs. Si la persona tiene una variante patogénica en un gen de susceptibilidad se recomiendan otros test basados en perfil genético y otros tumores asociados<sup>(25)</sup>.

## Diagnóstico

**Clínico:** Se ha descrito la triada clásica del FCC que está compuesta por: cefalea, sudoración y taquicardia, con o sin hipertensión<sup>(4)</sup>, esto en el caso de las presentaciones sintomáticas cuyo eje principal de la clínica es la secreción desmesurada de catecolaminas y adicionalmente, algunos tumores se pueden presentar con efectos locales de masa (dolor abdominal con o sin distensión abdominal)<sup>(28)</sup>. Aunque los pacientes presentan los síntomas característicos (anteriormente descritos), hipertensión arterial secundaria de difícil manejo, esta clínica es poco específica y puede pasar inadvertida, sobre todo si tomamos en cuenta a un aproximado de 10% de pacientes que podrían ser asintomáticos, por lo tanto su diagnóstico suele ser de exclusión<sup>(29,30)</sup>. Diversos autores describen la existencia de signos y síntomas que tampoco son muy sugestivos de la enfermedad, pero que al igual que el origen de la triada clásica, son respuestas condicionadas por la secreción de catecolaminas, como son episodios de ansiedad, palidez o ataques de pánico. Es importante tomar en cuenta el patrón secretorio del tumor para tomar este como base en el estudio diagnóstico de la enfermedad, es decir, el patrón sostenido o paroxístico de secreción de catecolaminas que conlleva a episodios hipertensivos que pueden presentarse como paroxísticos, ya sea con presión arterial normal entre estos, o puede haber hipertensión sostenida<sup>(31,32)</sup>. Se ha considerado al FCC como el gran simulador por sus manifestaciones clínicas variables; desde los ya mencionados síntomas por el exceso de



catecolaminas, que puede ser sostenido y episódico, crisis hipertensivas, manifestaciones cardiovasculares, tales como infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral<sup>(33)</sup>, infrecuentemente se manifiesta como miocardiopatía similar a la te Tako-Tsubo<sup>(34)</sup> que consiste en una disfunción transitoria apical del miocardio simulando un síndrome coronario agudo pero con arterias coronarias sanas<sup>(35)</sup>. Este patrón no lineal de manifestaciones representa en ocasiones un verdadero reto diagnóstico para el clínico, por lo que para apoyar el diagnóstico se deben realizar los exámenes bioquímicos.

**Bioquímico:** Los FCC/PGG son tumores neuroendocrinos secretores de catecolaminas, cuyo metabolismo intratumoral culmina con la secreción plasmática de metanefrinas; metanefrina y normetanefrina (metabolitos residuales del metabolismo de la epinefrina y la norepinefrina, respectivamente). Por lo tanto, el diagnóstico bioquímico se establece a través de la medición plasmática o urinaria de catecolaminas o metanefrinas. Se debe realizar un cribado bioquímico a pacientes con sospecha de FCC/PGG, con variabilidad inexplicada de la presión arterial, que presenten respuestas paroxísticas a la cirugía, anestesia o medicamentos que puedan precipitar el exceso de catecolaminas, con mutaciones genéticas en uno de los genes de susceptibilidad o con incidentalomas adrenales<sup>(31)</sup>. Se debe tomar en cuenta el consumo de diferentes situaciones, medicamentos y /o sustancias que puedan alterar los resultados, los cuales de hecho se deben suspender por lo menos con 2 semanas de anticipación antes de realizarse la evaluación bioquímica<sup>(9)</sup>. Es factible llevar a cabo determinaciones de catecolaminas fraccionadas urinarias y de metanefrinas urinarias por cromatografía líquida de alta eficacia con detección electroquímica (CLAE-DE), de hecho, estudios han puesto de manifiesto que la determinación de metanefrinas urinarias fraccionadas efectuada con metodología de alta sensibilidad, ofrecía un rendimiento similar a las metanefrinas en plasma<sup>(30)</sup>. La determinación de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en plasma tienen un valor predictivo negativo (VPN) muy elevado, la sensibilidad alcanza el 96%-100%, pero la especificidad es baja (85%-89%), y hasta de 77% en pacientes mayores de 60 años, motivo por el cual no alcanza la superioridad suficiente como para ser recomendada como prueba de primera elección, en cambio la determinación de las mismas en orina de 24 horas mediante CLAE-DE tiene una sensibilidad y especificidad del 98%, además de un alto valor predictivo negativo, lo cual concuerda con los valores reportados por Chen Y, et al.<sup>(8)</sup>, quien describe una sensibilidad y especificidad reportadas del 98%-100%, posicionándola como el gold-estándar para el diagnóstico bioquímico<sup>(4,36)</sup>. Cuando se determine la medición de metanefrinas por excreción urinaria de 24 horas, debería ser idealmente tomada en conjunto con la creatinina



urinaria para verificar la calidad de la recolección<sup>(32)</sup>. Cabe mencionar que, si se lleva a cabo la medición de catecolaminas o metanefrinas plasmáticas, esta debe llevarse con el paciente en posición supina por al menos 30 minutos<sup>(8)</sup>. En adición a las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas urinarias y plasmáticas, el metabolito O-metilado de la dopamina (3-metoxitiramina) puede ayudar en la identificación de tumores secretores exclusivos de dopamina, además este es un fuerte indicador de comportamiento maligno en el contexto de FCC (aunque usualmente se halla en conjunto con metanefrinas elevadas), esto podría deberse inclusive a su fuerte asociación a las mutaciones de SDHx, que como anteriormente se describió, tiene una documentada relación con el desarrollo de malignidad<sup>(11,28,31)</sup>.

**Estudios de imagen:** Una vez que se tienen los datos bioquímicos que respaldan el diagnóstico de un tumor secretor de catecolaminas (FCC/PGG), el siguiente paso es identificar anatómicamente la localización del tumor, para lo cual se utilizan dos modalidades de imagen que son de utilidad para tal objetivo; la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). La TC a diferencia de la RM, es considerada la primera modalidad de elección con imagen, donde los FCC pueden ser heterogéneos o homogéneos, sólidos o quísticos, necróticos o con alguna calcificación<sup>(19)</sup>. Ambos estudios poseen una buena sensibilidad mayor del 90% pero una especificidad que ronda el 70%<sup>(8,28)</sup>. Resultan mayormente útiles (en el contexto de estudios negativos o masas extra adrenales) los estudios moleculares o funcionales de imagen en la localización de estos tumores o metástasis, como la cintigrafía con <sup>123</sup>metayodobenzilguanidina (MIBG) o la tomografía con emisión de positrones (PET-TC) con <sup>68</sup>Ga-DOTATATE<sup>(9,37)</sup>, también se ha demostrado la utilidad diagnóstica de la PET/TC<sup>(11)</sup> de C-hidroxiefedrina para descartar FCC/PGG en escenarios clínicos complejos y para señalar incidentalomas adrenales equívocos<sup>(38,39)</sup>.

**Estudios genéticos:** Debido a la gran proporción de heredabilidad que estos tumores representan, es recomendable realizar un tamizaje genético. De hecho, el fenotipo bioquímico puede orientar sobre mutaciones específicas en uno de los genes de susceptibilidad: el fenotipo noradrenérgico puede orientar sobre mutaciones en: *VHL*, *SDH* (A, B, C ó D), *FH*, *MDH2* y *EPAS/HIF2A* con un riesgo incrementado en *VHL*>*SDHD*>*SDHB*, el fenotipo adrenérgico con genes relacionados a la vía de las cinasas; *RET*, *NF1*, *TMEM127* y *MAX* con un riesgo incrementado en *RET*>*TMEM127*>*MAX*, y el fenotipo dopaminérgico (el cual es demasiado raro) se relaciona con mutaciones en los genes *SDHD* y *SDHB*, y de forma excepcional *NF1*, *VHL* y *NEM2A*<sup>(13,40)</sup>. La secuenciación genómica completa (GWAS) permite



determinar la secuencia de nucleótidos en una muestra completa de ADN, sin embargo tiene el inconveniente que se debe hacer una selectiva filtración de estos, a diferencia de la secuenciación exómica completa (EWS) que sólo analiza las regiones codificantes de ADN, pero regiones como promotores, potenciadores y sitios de unión al factor de transcripción, ocasionalmente se pierden al realizar la SEC<sup>(41,42)</sup>. El uso de la secuenciación de próxima generación (SPG) permite un cribado simultáneo de todos los genes FCC/PGG de interés, es tiempo-eficiente, costo-efectivo, además es factible en el ADN germinal, pero también en el ADN extraído de tejidos congelados o fijados con formalina y sumergidos en parafina, lo cual hace a este método relevante desde una perspectiva clínica<sup>(43)</sup>. Resultados positivos en cualquiera de los genes de susceptibilidad conocidos es indicación para un seguimiento específico de la enfermedad hereditaria y para la organización de exámenes genéticos en los familiares del paciente<sup>(44)</sup>.

## Consideraciones finales

Los FCC/PGG son tumores neuroendocrinos con una importante base genética y los avances en los estudios genómicos han 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 PGG, FCC adrenal bilateral, FCC adrenal unilateral e historia familiar de FCC/PGG, FCC adrenal unilateral en menores de 30 años de edad y en todos los casos sugestivos de un síndrome familiar.

## Referencias

1. Farrugia F-A, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocrine Regulations*. 2019; 53(3): 191-212.
2. Dahia P. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Canc*. 2014; 20: 1-12.
3. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet*. 2005; 366: 665-75.
4. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 11(2): 1-11.



5. Fishbein L. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Genetics, Diagnosis, and Treatment. *Hematol Oncol Clin N.* 2015; 30(1): 1-16.
6. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocrine Regulations.* 2017; 51(3): 168-81.
7. Guillín C, Bernabeu I, Rodríguez-Gómez IA, Casanueva FF. Feocromocitoma y paraganglioma. *Medicine.* 2016; 12(14): 795-801.
8. Chen Y, Duh QY. Update on Diagnosis and Management of Pheochromocytoma. En: Shifrin AL, editores. *Advances in Treatment and Management in Surgical Endocrinology.* 1a edición. Missouri, EUA: Elsevier; 2019. pp. 139-49.
9. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *New Engl J Med.* 2019; 381(6): 552-65.
10. Remacha ML. Identification of new pheochromocytoma and paraganglioma susceptibility genes [Tesis doctoral]. Madrid (ES): Universidad Autónoma de Madrid; 2019.
11. Mercado-Asis LB, Wolf KI, Jochmanova I, Taïeb D. Pheochromocytoma: A genetic and diagnostic update. *Endocr Pract.* 2018; 24(1): 78-90.
12. Björklund P, Backman S. Epigenetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Mol Cell Endocrinol.* 2017; 469: 1-19.
13. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma- an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(4): 581-94.
14. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Hassan M, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): 1915-42.
15. Turchini J, Cheung VK, Tischler AS, De Krijger RR, Gill AJ. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology.* 2018; 72(1): 97-105.
16. Davison A, Jones DM, Ruthven S, et al. Clinical evaluation and treatment of pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem.* 2018; 55(1): 34-8.
17. Tevosian SG, Ghayee H. Pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2019; 48: 727-50.
18. Jochmanova I, Pacak K. Genomic Landscape of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *TRECAN.* 2017; 4(1): 6-9.



19. Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma, *J Intern Med.* 2019; 285(2): 187-204.
20. Dwight T, Kim E, Novos T, et al. Metabolomics in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma, *Horm Metab Res.* 2019; 51: 443-50.
21. Fliedner S, Brabant G, Lehnert H. Pheochromocytoma and paraganglioma: genotype versus anatomic location as determinants of tumor phenotype. *Cell Tissue Res.* 2018; 372: 347-65.
22. Gunawardane K, Grossman A. The clinical genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Arch Endocrinol Metab.* 2017; 61/5.
23. Suarez A, Alrezk R, Tena I, et al. Update of Pheochromocytoma syndromes: genetics, biochemical evaluation, and imaging. 2018; 9: 515.
24. Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndromes: clinical features, genetics, and surveillance recommendations in childhood. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(12): e68-75.
25. Fishbein L. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Is this a genetic disorder? *Current cardiology Reports.* 2019; 21: 104.
26. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam A. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2016; 100: 190-208.
27. Buffet A, Burnichon N, Favier J, et al. An Overview Of 20 Years Of Genetic Studies In Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020; 34(2): 101416.
28. Stechman MJ, Sadler GP. Pheochromocytoma. En: Ledbetter DJ, Johnson PR, editores. *Endocrine Surgery in Children.* 1a edición. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018. pp. 139-149.
29. Evangelista EM, Doiz E, Rodríguez M, Craven A, Conejero R. Paraganglioma del órgano de Zuckerkandl. *Cir Espan.* 2016; 94(8): 483-84.
30. Gómez RN, Herniz M, de Miguel V, Aparicio LS, Marín MJ, Lupi S, et al. Enfoque diagnóstico de feocromocitomas y paragangliomas. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2019; 36(1): 34-43.
31. Angelousi A, Kassi E, Zografos G, Kaltsas G. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45(9): 986-97.



32. Jaqqques AE, Sahdev A, Sandrasagara M, Goldstein R, Berney D, Rockal AG, et al. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances whit histology function. *Eur Radiol.* 2008; 18(12): 2885-92.
33. Lui SA, Oh HB, Tan KB, Parameswaran R. Clinical Challenges in Nonfunctional Pheochromocytomas. *World Journal of Endocrine Surgery.* 2019; 11(3): 86-90.
34. Hernández Montoliu L, Simó-Servat A, Villabona C. Cardiomiopatía de Tako-Tsubo inducida por feocromocitoma. *Endocrinol Diab Nutr.* 2018; 65(5): 549-51.
35. Zhang R, Gupta D, Stewart Ga. Pheochromocytoma as reversible cause of cardiomyopathy: Analisis and review of literature. *Int J of Cardiol.* 2017; 249: 319-23.
36. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Lineham WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical Diagnosis oh Pheochromocytoma: Which Test Is Best?. *JAMA- J Am Med Assoc.* 2002; 287(11): 1427-34.
37. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in detection on Phechromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med.* 2019; 60(3): 369-76.
38. Pacak K, Taïeb D. Pheochromocytoma (PHEO) and Paraganglioma (PGL). *Cancers.* 2019; 11(9): 1391.
39. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, Hellman P, Sundin A. <sup>11</sup>C-hydroxy-ephedrine-PET/CT in the Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers (Basel).* 2019; 11(6): 847.
40. Gupta G, Pacak K. Precision medicine: An update on genotype-biochemical phenotype relationships in pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Endocr Pract.* 2017; 23(6): 690-704.
41. Liu P, Li M, Guan X, Yu A, Xiao Q, Wang C, et al. Clinical Syndromes and Genetic Screening Strategies of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Journal of Kidney Cancer and VHL.* 2018; 5(4): 14-22.
42. Pillai S, Gopalan V, Lam AK. Review of Sequencing Platforms and Their Applications in Phaeochromocytoma and Paragangliomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 116: 58-67.
43. Burnichon N, Buffet A, Giménez-Roqueplo AP. Pheochromocytoma and paraganglioma: molecular testing and personalized medicine. *Curr Opin Oncol.* 2016; 28(1): 5-10.
44. Buffet A, Burnichon N, Amar L, Giménez-Roqueplo AP. Pheochromocytoma: When to search a germline defect?. *Presse Med.* 2018; 47(7-8 Pt 2): e109-e118.