

## Feocromocitoma bilateral asociado con enfermedad de Von Hippel-Lindau: estudio genético

M. Consuelo Sebastián Pastor<sup>a</sup>, José Luis Ponce Marco<sup>a</sup>, Manuel Meseguer Anastasio<sup>a</sup>, Fernando Carbonell Tatay<sup>a</sup>, Pedro González Cabezas<sup>b</sup>, Francisco Martínez Castellanos<sup>c</sup> y Soledad Navas de Solís<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cirugía Endocrinometabólica. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Nuclear. <sup>c</sup>Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal.

<sup>d</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

### Resumen

Un 10% de los feocromocitomas son bilaterales. Además el 10% es familiar y puede asociarse de forma más frecuente con el síndrome MEN 2a o 2b, o bien con la enfermedad de Von Hippel-Lindau, la enfermedad de Von Recklinghausen y el síndrome de Sturge-Weber. Presentamos el caso de una mujer de 18 años con dos tumoraciones dependientes de ambas glándulas adrenales que se visualizan en una resonancia magnética (RM). Se realiza una adrenalectomía bilateral, así como un estudio genético de la paciente, en el que se detecta una mutación en el exón 3 del gen VHL. El estudio genético de los progenitores fue negativo.

**Palabras clave:** Feocromocitoma. Enfermedad de Von Hippel-Lindau. Genética.

### Introducción

La forma más frecuente de presentación del feocromocitoma es la esporádica y unilateral, aunque en un 10% de casos puede ser bilateral. El 10% de todos los feocromocitomas es familiar y puede asociarse de forma más frecuente al síndrome MEN 2a o 2b<sup>1</sup>. Otras formas familiares más raras incluyen la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), la enfermedad de Von Recklinghausen, el síndrome de Sturge-Weber y la esclerosis tuberosa. Los tumores que surgen en síndromes familiares suelen ser bilaterales, aunque pueden no ser sincrónicos<sup>2</sup>.

Los datos epidemiológicos moleculares y clínicos sugieren que la enfermedad de VHL se debe a una inactivación de un gen supresor tumoral. En 1993, el gen de la enfermedad de VHL fue localizado en el cromosoma 3 en la región p25-26 y consiste en tres exones que codifican 213 aminoácidos. Los pacientes con VHL presentan delecciones en el exón 2 en la línea germinal<sup>2</sup>.

### BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA ASSOCIATED WITH VON HIPPEL-LINDAU SYNDROME: GENETIC STUDY

Ten percent of pheochromocytomas are bilateral. The same percentage of all pheochromocytomas are familial and are most frequently associated with multiple endocrine neoplasia (MEN) 2a and 2b and with Von Hippel-Lindau syndrome, Von Recklinghausen disease and Sturge-Weber syndrome. We present the case of an 18-year-old woman with two tumors located in both adrenal glands identified by magnetic resonance imaging. Bilateral adrenalectomy was performed. Genetic testing detected mutation in exon 3 of the VHL gene. Genetic testing of the parents was negative.

**Key words:** Pheochromocytoma. Von Hippel-Lindau disease. Genetics.

vación de un gen supresor tumoral. En 1993, el gen de la enfermedad de VHL fue localizado en el cromosoma 3 en la región p25-26 y consiste en tres exones que codifican 213 aminoácidos. Los pacientes con VHL presentan delecciones en el exón 2 en la línea germinal<sup>2</sup>.

### Caso clínico

Se trata de una mujer de 18 años remitida desde otro hospital por sospecha de feocromocitoma. La paciente consultó en el servicio de urgencias por un cuadro de gastroenteritis; en la exploración se detectaron cifras de presión arterial diastólica de 110 mmHg, con hipotensión ortostática, confirmada tras repetición de determinaciones. Refería, además, palpitaciones, sudación y palidez cutánea. No presentaba cefalea. Con esta clínica y con la pauta de tratamiento para la hipertensión arterial (HTA; 1 mg/8 h de prazosina por vía oral, desde hacía 2 días) es remitida a nuestro hospital. La paciente no presentaba antecedentes personales medicoquirúrgicos de interés. No existían antecedentes familiares de HTA, enfermedades tiroideas, hipercalcemia o diabetes mellitus ni otro tipo de enfermedades. En la exploración física encontramos una presión arterial (PA) de 125/90 mmHg, una frecuencia cardíaca (FC) de 84 lat/min, un índice de masa corporal (IMC) de 19,4 kg/m<sup>2</sup>, y auscultación cardíaca (AC) en el que se evidenció un soplo sistólico de características funcionales. Los pulsos periféricos estaban conservados y eran simétricos.

Correspondencia: Dra. M.C. Sebastián Pastor.  
Guillem de Castro, 8-20. 46001 Valencia.  
Correo electrónico: chelosebastian@yahoo.es

Aceptado para su publicación en junio de 2002.

Se practicó una analítica consistente en hemograma y bioquímica básica. Se realizó un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax, además de la determinación de cortisol, aldosterona y ARP en sangre, y hormonas tiroideas y catecolaminas en orina de 24 h; como valores alterados se encontraron los siguientes: *catecolaminas fraccionadas*: noradrenalina: 1.639 g/24 h (valores normales [VN], 9-76), adrenalina: 21 g/24 h (VN, 1-18) y dopamina: 733 g/24 h (VN, 61-482); *metanefrinas fraccionadas*: normetanefrinas: 14.833 g/24 h (VN, 84-660), metanefr: 163 g/24 h (VN, 16-370), 3-metoxitiramina: 918 g/24 h (VN, 56-400) y AVM: 33,3 mg/24 h (VN, 1,39-6,53).

Ante el diagnóstico sindrómico de feocromocitoma, se procede al de localización por imagen. Se realizó ecografía abdominal en la que se aprecian dos masas abdominales en las glándulas suprarrenales. En la resonancia magnética (RM) se advierten dos tumoraciones dependientes de ambas glándulas adrenales, con límites bien definidos y de contenido discretamente heterogéneo que podrían corresponder a feocromocitomas bilaterales (fig. 1). En la gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -MIBG se evidencia una hipercaptación en la localización de las dos tumoraciones.

Ante el diagnóstico de feocromocitoma bilateral se decide intervención quirúrgica comenzando la siguiente preparación preoperatoria: 10 mg/8 h de fenoxibenzamina los 10 días previos a la intervención, y se retira el prazosin que previamente se había pautado a la paciente. Se administran 100 mg de actocortina i.v. en perfusión durante 6 h a partir de las 8:00 h del día de la intervención.

Se realiza una adrenalectomía bilateral mediante incisión subcostal bilateral además de la extirpación de un nódulo del hilum renal derecho.

El tratamiento postoperatorio de la paciente continúa con actocortina, que se reduce de forma progresiva hasta la administración de hidrocortisona por vía oral (30 mg/día). El resultado del análisis patológico de las piezas fue: feocromocitoma derecho de 6,5 x 5 cm, feocromocitoma izquierdo de 6 x 5,5 cm, paraganglioma de hilum renal de 2,5 x 2 cm y adenopatía coronaria de 1 x 0,5 cm con linfadenitis reactiva.

Se realiza un estudio genético de la paciente en la unidad de genética y diagnóstico prenatal. Se estudian las regiones codificantes del gen de la enfermedad de VHL, mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación directa. Se detecta la mutación 713G>A en el exón 3 del gen, que implica un cambio arginina a glutamina en el codón 167 de la proteína. Este cambio se ha comprobado mediante digestión del producto de PCR con la enzima de restricción Msp I.

## Discusión

La enfermedad de Von Hippel-Lindau es un síndrome hereditario autosómico dominante con predisposición a padecer varios tumores benignos y malignos<sup>4</sup>. Desde que Melmon y Rosen en 1964 describieron la enfermedad hasta la actualidad, los avances en genética y biología molecular han permitido acercarse al conocimiento de este complejo cuadro familiar. El feocromocitoma puede ser la única manifestación en una persona afectada de esta enfermedad<sup>2</sup>. Todavía no está aclarada la correlación entre los genotipos específicos de VHL y las expresiones fenotípicas particulares. El diagnóstico de VHL debe ser considerado en cualquier paciente con hemangioblastoma retiniano o del sistema nervioso central (SNC), cáncer renal bilateral a edades tempranas todos ellos, así como ante feocromocitoma familiar o bilateral.

En el caso que presentamos se decidió realizar el estudio genético de la paciente, ya que se trataba de un feocromocitoma bilateral, a pesar de que no existían antecedentes familiares. Efectivamente, se determinó una mutación en este gen, por lo que se decidió el estudio genético de los progenitores de la paciente, que fue negativo. Llegamos así a la conclusión de que se trataba de una primera mutación.

Debido a las consecuencias de esta enfermedad tanto en la paciente como en su posible descendencia creemos que el estudio genético fue muy importante, ya que



Fig. 1. Resonancia magnética en la que se observan dos tumoraciones suprarrenales.

ha permitido realizar consejo genético y el cribado de otras alteraciones propias de la enfermedad de VHL, además de descartar la enfermedad en los progenitores.

Cuando se diagnostica la enfermedad de Von Hippel-Lindau en un paciente es necesario un seguimiento cercano y para toda la vida con el objetivo de diagnosticar otros tumores de forma temprana como el hemangioblastoma del SNC o retiniano, el carcinoma de células renales, los quistes pancreáticos y el cistoadenoma del epidídimo en los varones. Este diagnóstico tiene también implicaciones familiares importantes, y el reconocimiento de la necesidad del cribado de esta enfermedad ha mejorado el pronóstico de los pacientes afectados.

## Conclusiones

Ante un paciente con feocromocitoma bilateral debemos pensar que se trata de un caso familiar asociado sobre todo con el MEN 2a, aunque también con el MEN 2b u otros síndromes familiares de tumores múltiples más raros, por lo que es conveniente realizar un estudio genético buscando las ya conocidas alteraciones genéticas del MEN 2. En el caso de nuestra paciente no hubo mutaciones en el protooncogén *RET*, por lo que se realizó la búsqueda de mutaciones en el gen *VHL*, que fueron positivas.

## Bibliografía

1. Bender BU, Gutsche M, Gläsker S, Müller B, Kirste G, Eng Ch, et al. Differential genetic alterations in Von Hippel-Lindau syndrome-associated and sporadic pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4568-74.
2. Couch V, Lindor N, Karnes P, Michels V. Von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc* 2000;75:265-72.
3. Tomita N, Moriguchi A, Yamasaki K, Taniyama Y, Kotani N, Hashiya N, et al. A family with von Hippel-Lindau disease revealed by pheochromocytoma. *Hypertens Res* 2001;24:445-50.
4. Mircescu H, Wilkin F, Paquette J, Oligny LL, Decaluwe H, Gaboury L, et al. Molecular characterization of a pediatric pheochromocytoma with suspected bilateral disease. *J Pediatr* 2001;138:269-73.
5. Lui WO, Chen J, Glasker S, Bender BU, Madura C, Khoo SK, et al. Selective loss of chromosome 11 in pheochromocytomas associated with the VHL syndrome. *Oncogene* 2002;21:1117-22.