

Original

Paraganglioma intraabdominal por mutación de *SDHB*. A propósito de un casoJavier Bodoque Cubas^{a,*}, Elena Mena Ribas^b, Mercedes Codina Marcet^b y Cristina Álvarez Segurado^c^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, del Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España^c Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de febrero de 2021

Aceptado el 21 de junio de 2021

On-line el 30 de agosto de 2021

Palabras clave:

Endocrinología

Adrenal

Paraganglioma

Feocromocitoma

RESUMEN

Los tumores secretores de catecolaminas derivan de la médula adrenal o de los ganglios del sistema nervioso autónomo, y se conocen, respectivamente, como feocromocitomas y paragangliomas. A pesar de que las manifestaciones clínicas son similares, su diferenciación es importante por la posibilidad de formar parte de un síndrome endocrino hereditario y el diferente pronóstico.

© 2021 Los Autores. 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/>).

Intraabdominal paraganglioma due to *SDHB* mutation. About a case

ABSTRACT

Catecholamine-secreting tumors derive from the adrenal medulla or autonomic nervous system ganglia and are known as pheochromocytomas and paragangliomas, respectively. Although the clinical manifestations are similar, their differentiation is important due to the possibility of being part of a hereditary endocrine syndrome and the different prognosis.

© 2021 The Authors. 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 tumores secretores de catecolaminas derivan de la médula adrenal o de los ganglios del sistema nervioso autónomo y se conocen como feocromocitomas y paragangliomas, respectivamente. A pesar de que las manifestaciones clínicas son similares, su diferenciación es importante por la posibilidad de formar parte de un síndrome endocrino hereditario y el diferente pronóstico.

Presentación del caso

Presentamos el caso de una paciente de 16 años, sin antecedentes de interés, que refería episodios de cefalea pulsátil, diaforesis

y palidez cutánea de unos 15-30 min de duración desde hacía tres años. En los meses previos al ingreso habían aumentado de frecuencia e intensidad, y se acompañaban de dolor torácico y palpitaciones.

En el último año la paciente había acudido en varias ocasiones a su centro de salud por este motivo, detectando en alguna visita cifras elevadas de tensión arterial (TA). Ante el diagnóstico de sospecha de feocromocitoma/paraganglioma, se solicitó determinación de catecolaminas en orina de 24 h con los siguientes resultados: metanefrina (mcg/24 h) 123 (52-341), normetanefrina (mcg/24 h) 7.598 (88-444), dopamina (mcg/24 h) 717,4 (46-277), metoxitiramina (mcg/24 h) 1.041 (103-434).

Como antecedentes familiares relevantes destacaba hipertensión arterial (HTA) en su abuela materna, diagnosticada a los 60 años, y bien controlada con dos fármacos (se determinaron catecolaminas en orina de 24 h que resultaron normales).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.bodoque@ssib.es (J. Bodoque Cubas).

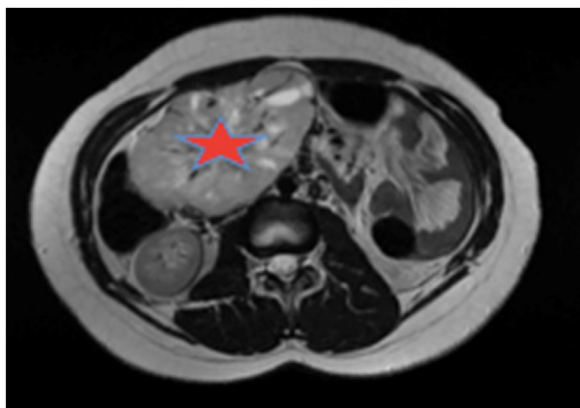


Figura 1. Estudio de localización: RMN abdominal. TAC T-A con contraste que evidencia gran masa de origen retroperitoneal, de 11 x 8 x 7 cm, compatible con paraganglioma paraórtico derecho. La lesión está altamente vascularizada, con vasos arteriales y venosos de gran calibre en su interior.

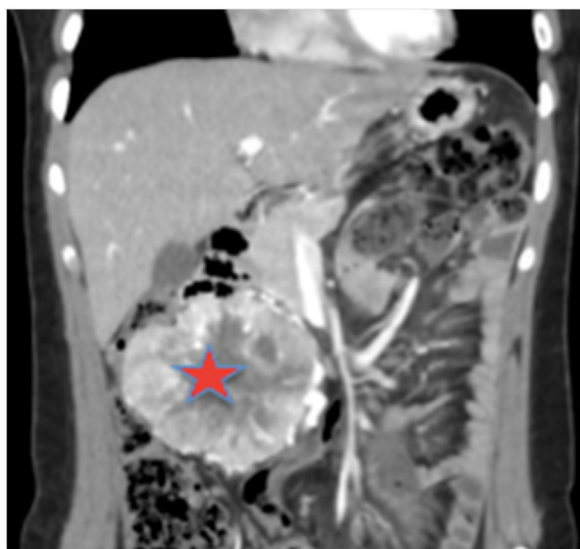


Figura 2. Estudio de extensión con TAC toracoabdominal con contraste. RMN abdominal T2 que visualiza una gran masa abdominal de 6,8 x 10,9 x 8,3 cm (AP x T x L), que condiciona efecto masa con compresión de la vena cava inferior y desplazamiento de asas intestinales.

Al ingreso, la paciente se encontraba afebril, con cifras de TA mantenidas en torno a 110/70, sin tratamiento, pero con tendencia a la taquicardia. A la exploración física presentaba un fenotipo normal. Auscultación cardíaca: tonos rítmicos, soplo sistólico 2/6 en foco aórtico. Auscultación respiratoria anodina. El abdomen era blando y depresible, sin masas ni visceromegalias a la palpación.

La elevación de metanefrinas en orina se confirmó en una segunda determinación. Se amplió el estudio bioquímico con determinación de cromogranina A, perfil tiroideo, metabolismo fosfocálcico, calcitonina y antígeno carcinoembrionario (CEA). Se realizó un ecocardiograma transtorácico que no evidenció criterios de hipertrofia ventricular ni alteraciones valvulares.

Se solicitó un estudio de localización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) abdominal (figura 1 del anexo), que mostró una gran masa abdominal a nivel paraaórtico derecho compatible con un paraganglioma intraabdominal y estudio de extensión mediante tomografía computarizada (TC) toracoabdominal con contraste (figura 2 anexo) y gammagrafía con MIBG 131 (figura 3 anexo), que no mostraron lesiones a ningún otro nivel.

Una vez confirmado el diagnóstico, se inició tratamiento alfa-bloqueante con fenoxibenzamina a dosis progresivas (dosis final 10

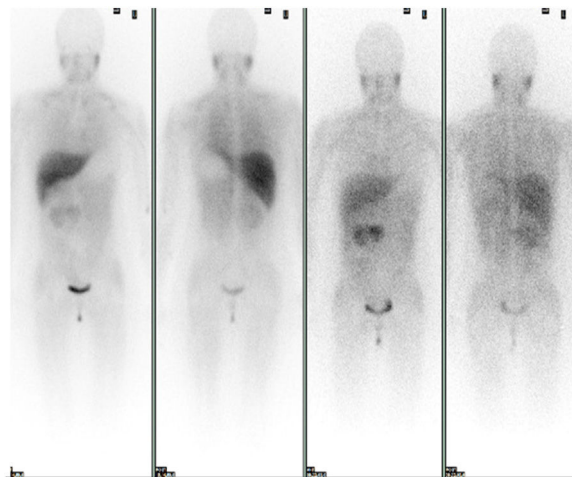


Figura 3. Estudio gammagráfico con MIB 131. Estudio de extensión con MIBG 131. Se observa captación fisiológica en hígado y salivares y eliminación urinaria. En el área cardíaca existe una actividad muy tenue e irregular, en probable relación con el exceso de catecolaminas. Se objetiva presencia de receptores adrenérgicos en la masa abdominal conocida.

mg/12 h) y a los cinco días se añadió tratamiento beta-bloqueante por taquicardia refleja (atenolol 25 mg/24 h). A los 20 días fue intervenida mediante laparotomía con extracción de masa extraadrenal derecha de 10 cm retroperitoneal (retrocava) y linfadenectomía peritumoral periaortocava e infrarrenal.

La anatomía patológica demostró un paraganglioma pobremente diferenciado con presencia de dos metástasis ganglionares y valores de Ki 67 > 3%, alcanzando en algunas áreas un 20%.

El estudio genético mostró una mutación en el gen *SDHB* (portadora en heterocigosis de la variante de significado desconocido c.424-3C>G en el gen *SDHB*). El estudio de los progenitores ha evidenciado que el padre de la paciente es portador de la mutación.

Hasta la fecha, la paciente permanece asintomática, con buen control de TA. La determinación seriada de metanefrinas en orina de 24 h y pruebas de imagen (RMN de abdomen y tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con fluorodesoxiglucosa [PET-TAC FDG]) no muestran recidiva ni metástasis.

Discusión

El tratamiento de los tumores secretores de catecolaminas es complejo. Los factores histológicos que determinan una mayor agresividad no están bien definidos, aunque el tamaño > 5 cm¹, la localización extra-adrenal², la mutación *SDHB* y *FH*²⁻⁸, la elevación de dopamina y de su metabolito 3 metoxitiramina⁸⁻¹¹, así como una edad temprana al diagnóstico¹¹ se han asociado con mayor riesgo de recurrencia y enfermedad metastásica.

En la actualidad no está establecido ningún protocolo específico para el seguimiento radiológico de los feocromocitomas y paraganglioma. La última guía de la Sociedad Europea de Endocrinología recomienda combinar en el seguimiento estudios de imagen anatómica y funcional en las formas con mayor riesgo de enfermedad metastásica, dependiendo del síndrome hereditario o localización del tumor^{12,13}. En el caso de paragangliomas por mutación de *SDHB*, la RMN y la PET con ¹⁸F-FDG o con ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreótido (⁶⁸Ga-DOTA-TOC) parecen tener mayor sensibilidad y especificidad^{14,15}.

Es necesario un seguimiento a largo plazo, incluso en pacientes aparentemente curados y especialmente en aquellos con mayor riesgo de malignidad, ya que pueden presentar recurren-

cias o enfermedad metastásica hasta varios años después del diagnóstico^{12,13}.

El estudio genético de esos tumores es clave para conocer el pronóstico, adecuar el tratamiento e individualizar el seguimiento^{8,12-15}.

Financiación

No se ha recibido financiación por parte de ninguna entidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:717–25.
2. Jochmanova I, Abcede AMT, Guerrero RJS, Malong CLP, Wesley R, Huynh T, et al. Clinical characteristics and outcomes of SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:1051–63.
3. Nölting S, Ulrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel)* 2019;11:1505.
4. Gomez AM, Soares DC, Costa AAB, Pereira DP, Achatz MI, Formiga MN, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: implications of germline mutation investigation for treatment, screening, and surveillance. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63, 369e75.
5. Geldon L, William D, Hackmann K, Jahn W, Jahn A, Wagner J, et al. Optimizing genetic workup in pheochromocytoma and paraganglioma by integrating diagnostic and research approaches. *Cancers (Basel)* 2019;11:809.
6. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, Dru D, Vezzosi D, Libé R, et al. Positive impact of genetic test on the management and outcome of patients with paraganglioma and/or pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1109e18.
7. Muth A, Crona J, Elmgren A, Filipsson K, Stenmark Askmal M, Sandstedt J, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med* 2018;285:187–204.
8. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:101–11.
9. 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.
10. Van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SWJ, et al. The value of plasma markers for the clinical behaviour of phaeochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:85–94.
11. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF, et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2110e6.
12. Lenders J, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo E, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915–42.
13. Pulin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM<ET AL>. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:G1–10.
14. Schreiner F, Beuschlein F. Disease monitoring of patients with pheochromocytoma or paraganglioma by biomarkers and imaging studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34:101347.
15. Kong G, Schenberg T, Yates CJ, Trainer A, Sachithanandan N, Iravani A, et al. The Role of 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT in Follow-Up of SDH-Associated Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:5091–9.