

Mujer con paragangliomatosis múltiple: una revisión del aspecto genético

MULTIPLE PARAGANGLIOMA IN A FEMALE PATIENT: REVIEW OF GENETIC FEATURES

We report the case of a female patient who presented with symptoms of catecholamine excess. Urinary catecholamines were elevated. Radiologic tests were compatible with paraganglioma. High parathyroid hormone and gastrin values were also detected, which excluded multiple endocrine neoplasia type 1 and 2. Finally, the patient was diagnosed with multiple paraganglioma. This entity is associated with mutations in the SDHB-C-D genes. An SDHD mutation was found in our patient. The genetic bases, mutations, genotype-phenotype associations, and tumorigenesis of SDH are currently being studied. The present article provides a review of the most recent data.

Key words: Catecholamine. Paraganglioma. SDHD.

RUTH BOENTE VARELA^a, MANUEL A. SAS FOJON^a, JOSÉ SERVANDO ROUCO ROUCO^b, CARMEN TRINIDAD^c, JAIME LORENZO CARRERO^a, MARTA PÁRAMO DE VEGA^d Y PILAR DE SAN MIGUEL^e

^a*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Povisa. Vigo. Pontevedra. España.*

^b*Servicio de Cirugía General. Hospital Povisa. Vigo. Pontevedra. España.*

^c*Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Povisa. Vigo. Pontevedra. España.*

^d*Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa. Vigo. Pontevedra. España.*

^e*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Povisa. Vigo. Pontevedra. España.*

Presentamos el caso de una paciente con clínica de exceso de catecolaminas, con confirmación bioquímica y pruebas de imagen compatibles con paraganglioma. Aunque presentó datos de hiperparatiroidismo e hipergastrinemia que obligaron a descartar una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2 (MEN), finalmente se diagnosticó de paragangliomatosis múltiple. Esta entidad se asocia a mutaciones de los genes SDHB-C-D, que en nuestro caso se confirmó la mutación del último. El conocimiento de la genética, mutaciones, tipo de transmisión, vías de tumorigenesis, de estas entidades está en pleno desarrollo, por lo que se presenta una revisión de los últimos datos.

Palabras clave: Catecolaminas. Paraganglioma. SDHD.

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son tumores de origen neuroectodérmico originados en las células cromafines. Se denominan así por la intensa reacción de tinte producida por la oxidación de los depósitos intracelulares de catecolaminas al exponerse a sales de dicromato. Aquellos que se originan de las células cromafines de la médula suprarrenal se denominan feocromocitomas y los que se originan a partir de los paraganglios se denominan paragangliomas o feocromocitomas extrasuprarrenales.

Los paraganglios son agrupaciones de células de la cresta neural especializadas que han migrado hasta su destino final a través del organismo. Los tumores pueden desarrollarse, por tanto, en los ganglios simpáticos localizados desde el cuello hasta la vejiga, así como en el cuerpo carotídeo, cuerpo vagal, mediastino, aorta, órganos de Zuckerkandl y pelvis (la localización más frecuente). La ma-

Correspondencia: Dra. R. Boente Varela.
Servicio Endocrinología y Nutrición. Hospital Povisa.
Salamanca, 5. 36211 Vigo. Pontevedra. España.
Correo electrónico: rboente@yahoo.es

Manuscrito recibido el 17-6-2007 y aceptado para su publicación el 26-11-2007.

nifestación clínica más habitual de estos tumores es la hipertensión arterial, mantenida en la mitad de los pacientes y paroxística en un tercio. Puede haber normotensión en una quinta parte de los pacientes¹. El diagnóstico se realiza al demostrar una elevación de las catecolaminas o metabolitos en plasma o en orina de 24 horas. Presentamos el caso de una paciente con clínica típica y elevación franca de catecolaminas urinarias.

CASO CLÍNICO

Mujer de 74 años remitida a consultas de endocrinología por astenia, pérdida de peso y episodios de sudoración y mareo en los últimos meses.

Presentaba como antecedentes personales diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), dislipemia y poliposis colónica. Había sido intervenida entre 1984 y 1988 de glomus carotídeo derecho en otro centro hospitalario (no aporta informes) y en 1998 de una tumoración en bifurcación carotídea izquierda. Recibió tratamiento con radioterapia en el año 2003 por presentar recidiva. Seguimiento en cirugía vascular y otorrinolaringología hasta acudir a nuestras consultas en 2006.

Como antecedentes familiares refería que durante su infancia su padre falleció por un accidente y su madre de tuberculosis. No refería enfermedades conocidas en sus hermanos. De sus 5 hijos, una tiene cáncer de cavum y otro cáncer de colon, los demás están sanos.

La paciente refiere desde hace 6 meses episodios de intenso malestar, sudoración, palpitaciones y mareo, sin cefalea, de frecuencia e intensidad crecientes. Refiere cifras de presión arterial (PA) más elevadas de lo habitual, que han precisado modificación –en atención primaria– de su tratamiento farmacológico habitual (se añadió diurético y antagonista del calcio dihidropiridínico al inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina [IECA] que tomaba inicialmente), así como empeoramiento de sus controles glucémicos.

En la exploración física destacan cifras de PA de 200/100 mmHg y frecuencia cardíaca de 98 lat/min.

En la cabeza y el cuello se palpaba un ligero aumento de la glándula tiroidea, irregular, sin claros nódulos y una masa laterocervical izquierda, de consistencia blanda pero firme, fija. Auscultación cardiopulmonar normal y exploración del abdomen y los miembros inferiores sin hallazgos.

En cuanto a las pruebas complementarias, aportó la siguiente analítica: metanefrina urinaria, 112 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (52-341); normetanefrina, 6.608 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (< 444); noradrenalina plasmática, 37.147 pg/ml (< 650); adrenalina plasmática, 65 pg/ml (20-60); dopamina plasmática, 2.115 pg/ml (< 150); noradrenalina urinaria, 553 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (< 76); adrenalina urinaria, < 4 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (< 1); dopamina urinaria, 104 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (< 390); paratirina intacta (PTHi), 158 pg/ml (< 65); calcio (Ca), 10,2 mg/dl (< 10,1); fósforo (P), 3,2 mg/dl (2,5-5); tirotrópina (TSH), 10,65 mUI/ml (0,1-4); tiroxina no unida a proteína (T4I), 0,69 ng/dl (0,7-2); anticuerpos antitiroperoxidasa, > 1.000 UI/l; gastrina, 2.279 pg/ml (< 100); somatotropina (GH), 2,7 ng/ml (hasta 5); factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), 142 ng/ml (hasta 250); cortisol libre urinario (CLU), 23 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (75-270); calcitonina, < 9 pg/ml (hasta 14); glucohemoglobina (HbA_{1c}), 6,4% (4-6).

Posteriormente se solicitó: insulina basal, 27,5 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (< 25); glucagón, 88 pg/ml (59-177); péptido intestinal vasoac-

tivo (VIP), 15,5 pmol/l (< 30); gastrina, 480,7 pg/ml; cromogranina A, 480,7 ng/ml (19,4-98,1); calciuria, 122,6 mg/24 h (< 10,1); 25-OH-vitamina D, 21 ng/ml (12-54); 1,25-OH₂-vitamina D, 77 pg/ml (16-56); TSH, 18,59 mUI/ml (0,1-4); T4I, 0,59 ng/dl (0,7-2).

Aportó una tomografía computarizada (TC) de cuello (realizada en 2004) que informaba de lesión hipervasculare en bifurcación carotídea izquierda de $4 \times 4 \times 3\text{ cm}$. Se solicitó una TC abdominal que informó de lesión hipervasculare retroperitoneal paraaórtica derecha (fig. 1), compatible con paraganglioma, y otra lesión hipercaptante adyacente a área suprarrenal derecha menor de 1 cm (fig. 2).

En la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) se hallaron focos intensamente hipercaptadores en las zonas retroperitoneal y suprarrenal derechas.

La ecografía cervical mostró un probable bocio multinodular (parénquima irregular con patrón micronodular) sin evidencia de alteraciones en el área teórica de las paratiroid-



Fig. 1. Lesión hipervasculare paraaórtica derecha.



Fig. 2. Lesión parasuprarrenal menor de 1 cm.

des, así como una lesión de 3,7 cm sólida en bifurcación carotídea izquierda, hipervascularizada.

En la gammagrafía con sestamibi no se observaron captaciones compatibles con adenoma paratiroideo eutópico o ectópico.

La resonancia magnética (RM) de cráneo-hipófisis mostró hallazgos compatibles con microisquemias de larga evolución, sin otras alteraciones.

En el estudio genético se halló una mutación en el exón 2 del gen SDHD.

Ante los hallazgos iniciales de PTH elevada con calcio en el límite alto e hipergastrinemia, se solicitó un estudio completo (bioquímica y de imagen) para descartar asociación de paraganglioma /feocromocitoma con MEN1 o MEN2. Posteriormente se descartó el hiperparatiroidismo primario establecido, los valores sucesivos de Ca y P fueron normales, pese a las cifras elevadas de PTH. Se consideró la hipergastrinemia secundaria a gastritis crónica atrófica observada en gastroscopia solicitada por el servicio de digestivo.

El estudio genético confirmó que la mutación no afectaba al protooncogén RET o al gen de la menina, sino al gen SDHD, lo cual se asocia a paragangliomatosis múltiple en lugar de a las entidades anteriormente referidas.

Tras preparación farmacológica con inhibición alfa y beta y sueroterapia, se realizó la resección quirúrgica de la masa retroperitoneal. Posteriormente, la clínica desapareció, se normalizaron las glucemias y las cifras de PA. La paciente presentó una eventración de la laparotomía. Aunque no se pudo localizar la pequeña lesión parasuprarrenal, las catecolaminas se han mantenido dentro de valores normales, por lo que se mantiene actitud expectante con vigilancia periódica.

DISCUSIÓN

Aunque la hipertensión arterial es la manifestación más habitual del feocromocitoma/paraganglioma, también es frecuente la aparición de episodios paroxísticos de cefalea, palpitaciones y sudoración². Más del 90% de los pacientes tienen dos síntomas de la tríada. Otros síntomas menos frecuentes son temblor, angina, náuseas, fenómeno de Raynaud, entre otros. Es frecuente la alteración de la tolerancia a hidratos de carbono o empeoramiento del control glucémico en pacientes diabéticos.

La presión arterial es lábil en estos pacientes por varios factores: liberación episódica de catecolaminas, alteración de reflejos simpáticos y reducción crónica de volumen³. Cuando predomina la secreción de adrenalina, dopa o dopamina, la hipotensión ortostática puede ser el síntoma de manifestación inicial. Puede observarse en ocasiones la aparición de miocardiopatía dilatada o hipertrófica, reversibles tras la resección del tumor.

El diagnóstico se realiza al demostrar una elevación de las catecolaminas o los metabolitos circulantes o en orina de 24 horas. Una determinación plasmática aleatoria puede pasar por alto las concentraciones máximas de catecolaminas. En general, se considera que la determinación de metanefrinas-catecolaminas urinarias es muy útil en la valoración: una elevación 2 o 3 veces por encima de su límite normal es diagnóstica de feocromo-

citoma. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de resultados erróneos si el paciente consume labetalol, antidepresivos tricíclicos, reserpina, clonidina o clofibrato. Igualmente enfermedades como el infarto de miocardio o la enfermedad cerebrovascular aguda pueden elevar las catecolaminas. Para el diagnóstico de localización son de utilidad tanto la TC como la RM; la primera es más sensible y la segunda, más específica. La MIBG tiene similitudes con la noradrenalina, y marcada con ¹²³I o ¹³¹I se emplea para la localización gammagráfica, sobre todo, de los feocromocitomas extrasuprarrenales, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%⁴. El OctreoScan es otra técnica de localización, menos específica, dado que estos tumores expresan receptores de somatostatina.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del tumor. Previamente se realiza inhibición alfa y posteriormente beta (10-14 días) para evitar crisis hipertensivas, así como una adecuada repleción de volumen. En paragangliomas cervicales se ha descrito la realización de embolización selectiva seguida de cirugía como método seguro y efectivo para la resección de tumores, con baja tasa de morbilidad⁵.

En el caso de nuestra paciente, los datos clínicos eran bastante indicativos de exceso de catecolaminas. En nuestra presencia sufrió crisis de malestar, angustia, con enrojecimiento facial, taquicardia y elevación de PA a 200/100 mmHg. Las determinaciones bioquímicas fueron inequívocas para el diagnóstico, y tanto con la TC como con la gammagrafía con MIBG pudo localizarse la procedencia del nuevo tumor productor de catecolaminas. Durante el estudio y el seguimiento de la paciente, la masa cervical no se comportó como hormonalmente activa en ningún momento.

Durante los últimos 10 años se ha reconocido que el feocromocitoma podía ser componente de la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), de MEN 2 y neurofibromatosis (NF) 1 en relación con mutaciones germinales en VHL, RET o NF1. En el análisis genético del feocromocitoma esporádico se han detectado mutaciones germinales en el 24% según diversos estudios. En la experiencia de Rotterdam la frecuencia es del 7,5%⁶.

El síndrome de paraganglioma familiar se ha relacionado con la mutación de los genes SDHD y SDHB, que se transmite de forma autosómica dominante. El locus cromosómico se halla en el cromosoma 11q23, 1p. Se han comunicado delecciones en el punto de empalme, de sentido erróneo y sin sentido. También se han encontrado microinserciones y delecciones. Las mutaciones impiden la producción de proteína funcional. La mayoría de los pacientes tienen historias familiares negativas y no presentan evidencia de enfermedad síndrómica. Los tumores extraadrenales, multifocales y de aparición en la juventud son los que más se asocian a la mutación en la línea germinal. En los paragangliomas esporádicos (sin casos familiares conocidos) se ha detectado mutaciones germinales de SHD en el 28% de los casos, mientras que en casos familiares su presencia es casi invariable^{7,8}.

Cada vez se conoce más acerca de estos genes relacionados con paraganglioma familiar. Se sabe que codifican proteínas del complejo mitocondrial II de la cadena respiratoria⁹. Éste es el complejo más pequeño de la cadena y está compuesto por 4 subunidades codificadas por los genes SDHA, SDHB, SDHC y SDHD. Su función es oxidar el succinato-fumarato en el ciclo de Krebs, y está involucrado en la cadena de transporte electrónico respiratoria. SDHA y SDHB codifican flavoproteínas y proteínas ferrosulfuradas, y SDHC y SDHD codifican las dos subunidades hidrófugas transmembrana. Las mutaciones que afectan a la cadena respiratoria a menudo se caracterizan por hipotonía, retraso mental, retraso de crecimiento, cardiomiopatía, miopatía, neuropatía, fallo orgánico y alteraciones metabólicas. Estas alteraciones se transmiten vía materna si el defecto genético se ubica en el genoma mitocondrial, mientras que la herencia es mendeliana si se encuentra en el núcleo. Mientras que mutaciones en SDHA causan un fenotipo similar a otros defectos mitocondriales y de Krebs, las mutaciones en SDHB, C y D causan paraganglioma hereditario¹⁰.

El paraganglioma familiar se origina de mutaciones germinales heterocigotas inactivantes de SDHB, C y D generando la aparición de tumores de crecimiento lento y muy vascularizados, sobre todo, en el cuerpo carotídeo y el abdomen. En el caso de SDHD, sólo la transmisión vía paterna lleva a la génesis de tumores en la descendencia, pero también se ha observado que el desarrollo de los tumores en portadores se incrementa en altitudes elevadas¹¹.

El mecanismo de acción por el que las mutaciones inducen proliferación tumoral continúa en estudio. Los genes actúan como supresores tumorales en condiciones normales. Tras las mutaciones se ha identificado una sobreexpresión del factor HIF1 α (factor inducible por la hipoxia) en relación con un incremento de fumarato-succinato. El HIF1 α actuaría sobre factores que favorecen el crecimiento endotelial y aumentan la densidad microvascular. Por tanto parece que el mecanismo básico de la tumorigénesis sería, de forma similar al síndrome de von Hippel-Lindau, la vía pseudohipóxica¹². También se apunta como determinante la presencia de desequilibrios en la oxidorreducción¹³.

El estudio clínico de estas entidades no está totalmente desarrollado, pero hoy se conocen ya algunos datos importantes. SDHB se asocia a enfermedad extraadrenal y a malignidad. SDHD se asocia a tumores de cabeza y cuello, tumores múltiples, ocasionalmente a feocromocitoma extraadrenal y rara vez a malignidad. Esto es así tanto en el caso índice como en portadores. La edad media al diagnóstico del caso índice es de 34 años. La edad y penetrancia de portadores es mayor en SDHB. SDHD tiene *imprinting* materno: si la mutación se recibe de la madre no se expresará,

pero puede transmitirse, y en el caso de que lo haga un varón, sí puede tener descendencia afectada¹⁴.

En general, se recomienda el estudio genético en casos familiares, tumores múltiples, aparición a edades tempranas (50 años)¹⁵. Benn et al¹⁴ recomiendan el estudio genético de todos los familiares de primer grado tras diagnosticarse el caso índice en mutaciones SDHB y D, porque incluso en sujetos asintomáticos se evidencia, tras estudios bioquímicos o de imagen, la enfermedad latente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytomas. *Endocr Rev.* 1994; 15:356-68.
2. Sheps SG, Jiang NS, Klee GC, van Heerden JA. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:88-95.
3. Gifford RW, Manger WM, Bravo EL. Pheochromocytoma. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 1994;23:387-404.
4. Scott BA, Gatenby RA. Imaging advances in the diagnosis of endocrine neoplasia. *Curr Opin Oncol.* 1998;10:37-42.
5. Antonitsis P, Saratzis N, Velissaris I, Lazaridis I, Melas N, Ginnis G, et al. Management of cervical paragangliomas: review of a 15-year experience. *Langengecks Arch Surg.* 2006;391:396-402.
6. Korpershoek E, Van Nederveen FH, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Lenders JW, et al. Genetic analyses of apparently sporadic pheochromocytomas: the Rotterdam experience. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1073:138-48.
7. Bayley JP, Van Minderhout I, Weiss MM, Jansen JC, Oomen PH, Menko FH, et al. Mutation analysis of SDHD: novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma. *BMC Med Genet.* 2006;11:7-11.
8. Glaser B, Hirsch HJ. Feocromocitoma/paraganglioma familiar. En: Hatchwell E, editor. *Genética para endocrinólogos. T (II).* London: Remedica; 2003. p. 293-6.
9. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHC, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science.* 2000;287:848-51.
10. Baysal BE, Rubinstein WX, Taschner PE. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorders. *J Mol Med.* 2001;79:495-503.
11. Baysal BE. Genomic imprinting and environment in hereditary paraganglioma. *Am J Med Genet C Semin.* 2004;129:85-90.
12. Pollard PJ, Briere JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF1 α in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Molec Genet.* 2005;14:2231-9.
13. Dahia PL. Familial Pheochromocytoma Consortium. Transcription association of VHL and SDH mutations link hypoxia and oxidoreductase signals in pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1073:208-20.
14. Benn DE, Gimenez AP, Reilly J, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:827-36.
15. Martin TP, Irving RM, Maher ER. The genetics of paragangliomas: a review. *Clin Otolaryngol.* 2007;32:7-11.