



## NOTA TÉCNICA

### Feocromocitoma asociado a enfermedad von Hippel–Lindau



Soraya Rebollar González<sup>a,\*</sup>, Ángela Ascaso Matamala<sup>b</sup>,  
María Santamaría González<sup>a</sup>, Juan José Puente Lanzarote<sup>a</sup>,  
Jesús María Garagorri Otero<sup>b</sup> y Gloria Bueno Lozano<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 4 de diciembre de 2015; aceptado el 28 de enero de 2016

Disponible en Internet el 26 de febrero de 2016

#### PALABRAS CLAVE

VHL;  
Von Hippel–Lindau;  
Feocromocitoma

#### KEYWORDS

VHL;  
Von Hippel–Lindau;  
Pheochromocytoma

**Resumen** La enfermedad de von Hippel Lindau (VHL) (OMIM: 193300) es un síndrome familiar de predisposición al cáncer, asociado a una variedad de tumores benignos y malignos, principalmente hemangioblastomas en retina y en el sistema nervioso central, carcinoma de células renales y feocromocitomas.

Exponemos el caso de un niño de 8 años con hipertensión arterial y antecedentes familiares de feocromocitoma, que acude a Urgencias por presentar visión borrosa. Se observa en la ecografía-doppler abdominal una masa suprarrenal izquierda y en la analítica una elevación de los niveles de normetanefrinas en orina. La identificación de una mutación en el gen *VHL* (OMIM: 608537) confirmó el diagnóstico de enfermedad VHL. Debe sospecharse el diagnóstico en pacientes con feocromocitoma de aparición precoz, más aún con antecedentes familiares de este tipo de tumores.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Pheochromocytoma associated with von Hippel–Lindau disease

**Abstract** Von Hippel–Lindau (VHL) disease (OMIM: 193300) is a familial cancer syndrome, associated with various benign and malignant tumours, mainly retinal and central nervous system haemangioblastomas, renal cell carcinomas and pheochromocytomas.

We describe the case of a 8 years old patient with arterial hypertension, blurred vision and family history of pheochromocytoma. A left adrenal mass is observed in doppler ultrasonography and high levels of normetanephrines in urine. Identification of a mutation in the *VHL* gene

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Soraya\\_4730@hotmail.com](mailto:Soraya_4730@hotmail.com) (S. Rebollar González).

(OMIM: 608537) confirms the diagnosis of VHL disease. The diagnosis should be suspected in patients with early onset of pheochromocytoma, even more if there is a family history of this kind of tumors.

© 2016 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de von Hippel Lindau (VHL) es un trastorno genético de herencia autosómica dominante causado por la inactivación del gen supresor de tumores conocido como *VHL* (OMIM: 608537), localizado en la región cromosómica 3p25-26. Mutaciones en este gen están asociadas al desarrollo de tumores en diferentes órganos. La incidencia es baja, aproximadamente de 1/36.000 nacidos/año, por lo que se considera una enfermedad rara o poco frecuente<sup>1</sup>.

Los pacientes afectados muestran mayor predisposición a desarrollar hemangioblastomas en retina y en el sistema nervioso central (SNC), feocromocitomas, carcinomas de células renales, quistes renales y pancreáticos, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas benignos del epidídimo en varones y tumores del ligamento ancho en mujeres<sup>1,2</sup>.

Las familias con VHL se pueden clasificar en función de la presentación clínica en tipo 1 y tipo 2. A su vez el tipo 2 se subdivide en 2A, 2B y 2C (tabla 1). Todos los tipos están asociados a feocromocitoma, excepto el tipo 1. Los hemangioblastomas tanto de retina como de SNC se desarrollan en los tipos 1, 2A y 2B. Los pacientes clasificados en el tipo 1 o en el tipo 2B pueden presentar cáncer renal, que es lo que determina el pronóstico; también asocian tumores y quistes pancreáticos en estos 2 tipos. En el tipo 2C solo se desarrolla feocromocitoma como único signo de VHL<sup>3</sup>.

La enfermedad VHL presenta alto grado de penetrancia (80–90%) pero con gran variabilidad fenotípica. No está muy clara la correlación entre los genotipos específicos de VHL y las expresiones fenotípicas. Sin embargo, ante un paciente diagnosticado con feocromocitoma debe considerarse su

estudio genético, más aún en casos con historia familiar previa, porque este tipo de tumores suele asociarse a síndromes genéticos. Por ello, cuando se diagnostica la enfermedad de VHL en un paciente y en sus familiares, es necesario un seguimiento clínico estrecho<sup>4</sup>.

## Presentación del caso

Paciente de 8 años que acude a Urgencias por presentar visión borrosa de 48 h de evolución. Ausencia de síntomas acompañantes y de otros antecedentes personales de interés. Como antecedentes familiares destaca que la madre fue intervenida a los 14 años de edad por feocromocitoma bilateral. El estudio genético materno ha descartado mutaciones relacionadas con el protooncogén *RET* y los genes *MAX* y *TMEN127*.

En la exploración física del paciente se observa hipertensión arterial de 175/131 mmHg (>P99/>P99). Se realiza también fondo de ojo, en el que se observa edema macular bilateral (OD > OI) con imagen de «estrella macular» por exudados duros.

Se lleva a cabo un extenso diagnóstico diferencial que incluye todos los tipos de HTA, tanto esencial como secundaria. El resto de la exploración física fue anodina. A su vez, las pruebas de laboratorio que incluyen hemograma, bioquímica y estudio de la función renal fueron normales.

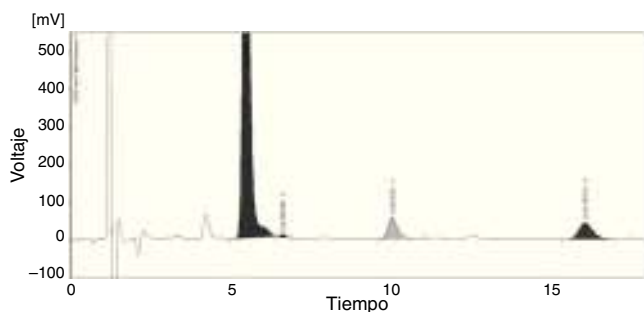
Tras conocer el antecedente familiar materno, debemos descartar la presencia de un feocromocitoma. Se realiza ecografía-doppler abdominal donde se aprecia una masa de aproximadamente 4 cm en el área renal hiliar izquierda, que depende de glándulas suprarrenales. Para completar el diagnóstico por imagen, se realiza tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen donde se advierte una tumoración de 44 × 27 mm anteroposterior con densidad heterogénea en su interior, que se desplaza desde fosa adrenal en sentido caudal, ventralmente a hilio vascular renal. También se realiza radiografía de tórax y se descarta extensión del tumor.

Simultáneamente, se solicita al laboratorio la determinación cuantitativa en orina de aminas biogénicas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (fig. 1). Los resultados se describen en la tabla 2, donde destacan niveles muy elevados de normetanefrinas y un moderado incremento de ácido vanilmandélico.

Teniendo en cuenta los datos de secreción bioquímica (tumor secretor de noradrenalina), la localización adrenal del tumor, la temprana edad al diagnóstico y que mutaciones específicas en el gen *VHL* pueden asociarse a feocromocitoma como única manifestación de la enfermedad, se decide comenzar el análisis molecular con el estudio de este gen, ligado a la enfermedad de VHL<sup>5</sup>. Se detecta una mutación en el exón 2 del gen *VHL* que genera un cambio de

**Tabla 1** Clasificación de las familias VHL de acuerdo con la presentación clínica

Tipo 1	Angiomas de retina (hemangioblastomas) Hemangioblastomas en el sistema nervioso central Cáncer renal Tumores y quistes pancreáticos
Tipo 2A	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del sistema nervioso central
Tipo 2B	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del sistema nervioso central Cáncer renal Tumores y quistes pancreáticos
Tipo 2C	Solo feocromocitomas



**Figura 1** Cromatograma de separación y cuantificación de metanefrina/normetanefrina en orina de 24 h mediante HPLC. Destaca significativamente el pico de elución de normetanefrina en torno a los 5,46 min. Las metanefrinas que eluyen a los 6 min se encuentran dentro del rango de normalidad.

**Tabla 2** Estudio hormonal y estudio de aminas biogénicas

Tipo de muestra	Parámetro	Valor (valores referencia)
Orina 24 h	Metanefrinas	30,79 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (20-374)
	Normetanefrinas	5749,21 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (30-530)
	Ácido vanilmandélico	18,13 mg/24 h (1-7,3)

aminoácido (p.Phe119Leu), alterando la estructura cuaternaria de la proteína. Este cambio aminoacídico ha sido descrito previamente en la bibliografía consultada asociado a enfermedad de VHL tipo 2<sup>6,7</sup>, sin embargo, no podemos asegurar que se comporte como VHL 2A, 2B o 2C: solo la evolución del paciente nos aportará esta información. Una vez identificada la mutación responsable de la enfermedad, es conveniente descartarla en otros miembros de la familia. Se realiza estudio genético en los familiares directos, y se identifica la misma mutación en la madre y en la hermana del caso índice, afectas de la enfermedad, por lo que se hace necesario un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar.

En espera de los resultados genéticos y con el diagnóstico de masa suprarrenal indicativa de feocromocitoma, se decide su extirpación quirúrgica. Se inicia tratamiento preoperatorio con doxazosina (1,5 mg/24 h) y labetalol (50 mg/12 h) y a los 14 días se realiza con éxito la exéresis del tumor mediante laparoscopia, conservando la glándula suprarrenal. Durante el ingreso no presenta incidencias relevantes. A los 10 días el paciente es dado de alta con TA 96/53 mmHg y se recomienda control y seguimiento ambulatorio. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico de sospecha de feocromocitoma benigno.

## Discusión

El diagnóstico de enfermedad de VHL debería sospecharse en aquellos casos con múltiples manifestaciones viscerales de la enfermedad, en pacientes con hemangioblastomas de la retina o del SNC, feocromocitomas de aparición precoz y en pacientes con familiares de primer grado diagnosticados de VHL<sup>4</sup>. Es necesario un seguimiento estrecho de

estos pacientes y sus familias, con un protocolo de detección sistemático desde el primer año de vida.

Alrededor de un 20% de los pacientes con enfermedad de VHL desarrollan feocromocitomas (adrenales y extraadrenales). Aunque la incidencia de feocromocitomas es baja (1:100.000 pacientes/año), se describe un 20% en población pediátrica: se trata del tumor endocrino más frecuente de la infancia<sup>4,8</sup>. En las series pediátricas hay una clara diferencia respecto a los adultos en cuanto a presentación clínica: la HTA se encuentra en un 60-90% de los casos, normalmente mantenida y no asociada a episodios de crisis hipertensivas<sup>4,9,10</sup>.

La sospecha clínica de feocromocitoma debe seguirse del diagnóstico bioquímico, con determinación de catecolaminas y sus metabolitos (metanefrina, normetanefrina y ácido vanilmandélico) tanto en plasma como en orina de 24 h. Las metanefrinas/normetanefrinas son menos propensas a variaciones debidas a la actividad física del paciente, a la dieta, a la función renal o a la medicación. Su producción es continua en el tumor y son las que mejor reflejan la masa tumoral secretora. No obstante, las últimas recomendaciones indican que la cuantificación de metanefrinas libres en plasma y fraccionadas en orina mediante HPLC es el método diagnóstico de elección<sup>4,10</sup>. La localización inicial del tumor se realiza mediante técnicas de imagen (TAC o resonancia magnética). En caso de duda, se emplea la gammagrafía con meta-yodo-bencilguanidina con gran especificidad<sup>4</sup>. El tratamiento de elección es la resección del tumor mediante cirugía por vía laparoscópica, pero siempre después de una preparación farmacológica. El pronóstico es bueno, excepto en los casos de enfermedad maligna. Se recomienda seguimiento hormonal al mes de la cirugía, y luego anual de forma indefinida<sup>10</sup>.

Ante un paciente diagnosticado de feocromocitoma, debe considerarse su estudio genético, especialmente en los casos de feocromocitoma bilateral o extraadrenal, con edad menor de 45 años al diagnóstico o con historia familiar previa, porque este tipo de tumores suelen asociarse a síndromes genéticos familiares<sup>11</sup>.

Se aconseja iniciar el estudio de los feocromocitomas de localización adrenal en el gen VHL, seguido del protooncogén RET, dada la frecuencia de mutaciones descritas<sup>12</sup>. Tras el diagnóstico de enfermedad de VHL, es fundamental el estudio molecular a los familiares de primer grado. Se estima que aproximadamente el 80% de los casos con enfermedad de VHL tienen un progenitor afecto y que un 20% se debe a mutaciones *de novo*<sup>4,13</sup>. Por todo lo descrito anteriormente, es esencial realizar consejo genético a los pacientes y sus familiares una vez identificada la mutación.

## Enlaces de interés

The VHL mutations database. Disponible en: <http://www.umd.be/VHL>

Alianza española de familias de VHL. Disponible en: <http://www.vhl.org>

## Financiación

El presente estudio no ha recibido financiación de ningún tipo, pública o privada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (Madrid) por los estudios genéticos realizados a la familia.

## Bibliografía

1. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:617–23.
2. Trigo JM, Bellmunt J. Estrategias actuales en el tratamiento del carcinoma de células renales: fármacos dirigidos a dianas moleculares. *Med Clin (Barc).* 2008;130:380–92.
3. Martos-Moreno GA, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia. *An Pediatr.* 2013;79, 187.e1-187.e16.
4. Robledo M, Cascón A. Síndromes tumorales endocrinos. Cáncer hereditario. II. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2010. p. 591–627.
5. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist.* 2008;13:779–93.
6. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: Correlations with phenotype. *Hum Mutat.* 1995;5:66–75.
7. Zbar B, Kishida T, Chen F, Schmidt L, Maher ER, Richards FM, et al. Germline mutations in the Von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat.* 1996;8:348–57.
8. Mosquera A, Justo A, Zakirian SE, González N, Sagasetta M, Molina J. Pheochromocytoma and paraganglioma in childhood: A report of 2 cases report. *An Pediatr.* 2015;82: 175–80.
9. Bissada NK, Safwat AS, Seyam RM, Al Sobhi S, Hanash KA, Jackson RJ, et al. Pheochromocytoma in children and adolescents: A clinical spectrum. *J Pediatr Surg.* 2008;43:540–3.
10. Tébar F, Rodríguez J. Feocromocitoma. *Medicine.* 2008;10:997–1005.
11. Cascón A, Robledo M. Feocromocitoma y paraganglioma hereditario: la enfermedad de las 10 caras. *Med Clin (Barc).* 2013;140:451–2.
12. Pozo Román J. Encuentros con el experto. Feocromocitoma. *An Pediatr.* 2006;64 Supl 2:92–9.
13. Decker J, Neuhaus C, Macdonald F, Brauch H, Maher ER. Clinical utility gene card for: Von Hippel-Lindau (VHL). *Eur J Hum Genet.* 2014:22.