



FEOCROMOCITOMA DE ORIGEN HEREDITARIO

Descripción de un caso clínico

MARÍA ARRUEBO MUÑO. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS).

SEBASTIAN MENAO GUILLÉN. Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

JUAN JOSÉ PUENTE LANZAROTE. Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Palabras clave: Feocromocitoma, Síndrome Neuroendocrino Familiar, Proto-oncogen *RET*.

Varón de 37 años que acude al servicio de urgencias por episodios paroxísticos de palpitaciones, cefalea, sudoración, mareo, palidez y calor en la cara de varios días de evolución. El paciente refiere haber acudido previamente al centro de salud en varias ocasiones por malestar general, donde se objetivó una elevación de las cifras de tensión arterial de hasta 190/110 mmHg.

A la exploración física muestra buen estado general, consciente y orientado, y sin ningún dato a destacar. Las cifras de tensión arterial son de 170/90 mmHg y la frecuencia cardiaca de 125 latidos por minuto. Hemograma y bioquímica básica dentro de la normalidad. Sin alergias conocidas.

Entre sus antecedentes personales cabe destacar una tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar seis años antes debido a un cáncer medular de tiroides. El paciente hace revisiones periódicas en el Servicio de Endocrinología manteniendo valores de calcitonina dentro de los valores normales.

Debido a que el paciente procede de la Europa del Este, no se dispone de ningún dato de la familia, excepto de la madre, diagnosticada de hipertensión arterial y diabetes mellitus.

El paciente es dado de alta y citado en la consulta de Medicina Interna para el estudio de su hipertensión arterial.

FEOCROMOCITOMAS DE ORIGEN HEREDITARIO

Los feocromocitomas (FEOs) son tumores neuroendocrinos que se desarrollan a partir del tejido cromafín de la cresta neural que se asienta en la médula de la glándula suprarrenal. Cuando

un FEO aparece en una localización extra-adrenal se suele denominar paraganglioma (PGL). Los PGLs pueden desarrollarse a partir de cualquier paraganglio del sistema nervioso simpático (PGLs abdominales/retroperitoneales o torácicos), y más raramente del parasimpático (PGLs de cabeza y cuello).

En cuanto a la prevalencia, los FEOs y los PGLs son tumores extremadamente raros. Se estima que la incidencia de FEOs en la población española es de 2-8 casos por millón, aunque se cree que este porcentaje está subestimado. De estos, la proporción de casos genéticos ha ido aumentando hasta un 40 % a medida que se han ido conociendo nuevos genes implicados en la patología, gracias sobre todo a las técnicas de última generación como la secuenciación masiva. La edad de aparición en estos casos es muy variable. Como media suele aparecer entre los 30 - 40 años, pero hay casos tan precoces como a los 10 años, dependiendo del gen y del tipo de mutación.

Los síntomas clínicos asociados con la presencia de un FEO tienen que ver principalmente con la sobre-secreción de catecolaminas (principalmente adrenalina y noradrenalina, pero también dopamina y otros péptidos neurohumorales). Los síntomas más frecuentes son cefalea, palpitaciones, diaforesis e hipertensión arterial. Otros síntomas asociados son sudoración, ansiedad, palidez, náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso, hiperglucemia y estreñimiento. Y, aunque sólo aproximadamente un 10 – 15 % de los FEOs y un 30 – 40 % de los PGLs metastatizan (FEOs/PGLs malignos), el resto, aunque benignos por su poca capacidad de propagación, pueden llegar a ser potencialmente mortales por el exceso de hormonas que producen. En cuanto al tratamiento de los FEOs y PGLs, la cirugía es el principal tratamiento una vez localizado y diagnosticado el tumor, teniendo en cuenta un mayor riesgo de recurrencia en los FEOs familiares. Para los tumores metastásicos no existe hasta el momento ningún tratamiento efectivo, ni marcadores capaces de predecir cuáles de los FEOs diagnosticados van a desarrollar metástasis.

CLASIFICACIÓN DE LOS FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS

Tanto los FEOs como los PGLs tienen dos formas distintas de presentación: pueden presentarse de forma aislada, o bien aparecer como tumores bilaterales o múltiples en distintas localizaciones anatómicas de un mismo paciente. Esta condición multifocal suele estar asociada a la presencia de una mutación germinal, siendo recomendable en este caso el estudio genético del paciente y familiares.

Aproximadamente un 60 % de los FEOs/PGLs son esporádicos, mientras que en un 40 % de ellos se encuentra una causa genética (mutación germinal) responsable de la patología.

Centrándonos en los casos de origen hereditario, es necesario señalar que el feocromocitoma es una patología genéticamente muy compleja, y un ejemplo de heterogeneidad genética. Hasta la fecha se han descrito hasta trece genes de susceptibilidad distintos implicados en el desarrollo de esta patología (Figura 1). Se ha sugerido recientemente que las alteraciones en todos estos genes afectarían a una misma ruta apoptótica neuronal.

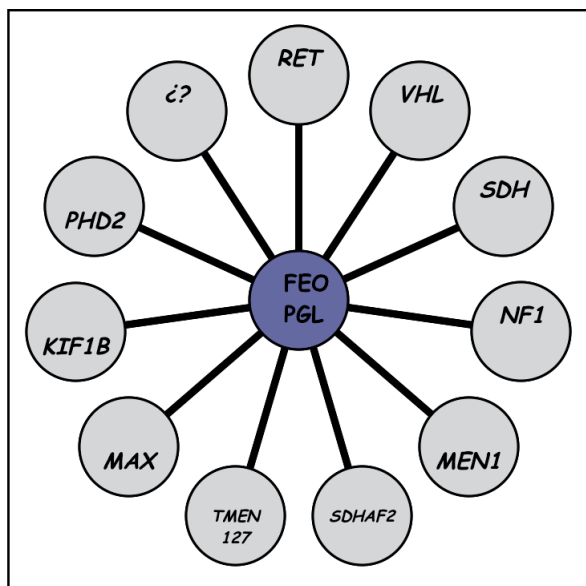


Figura 1. Genes de susceptibilidad implicados en el desarrollo de FEO/PGL.
 ¿?: Pacientes con antecedentes familiares o personales de la enfermedad, que no muestran mutaciones germinales en ninguno de los genes descritos, y que por tanto apuntan a la existencia de otros loci implicados en la patología que son desconocidos hasta el momento.

En cuanto a la clasificación de los feocromocitomas, variantes patogénicas en cada uno de los genes citados anteriormente dan lugar a un síndrome tumoral familiar característico. Los más importantes se muestran en la Figura 2.

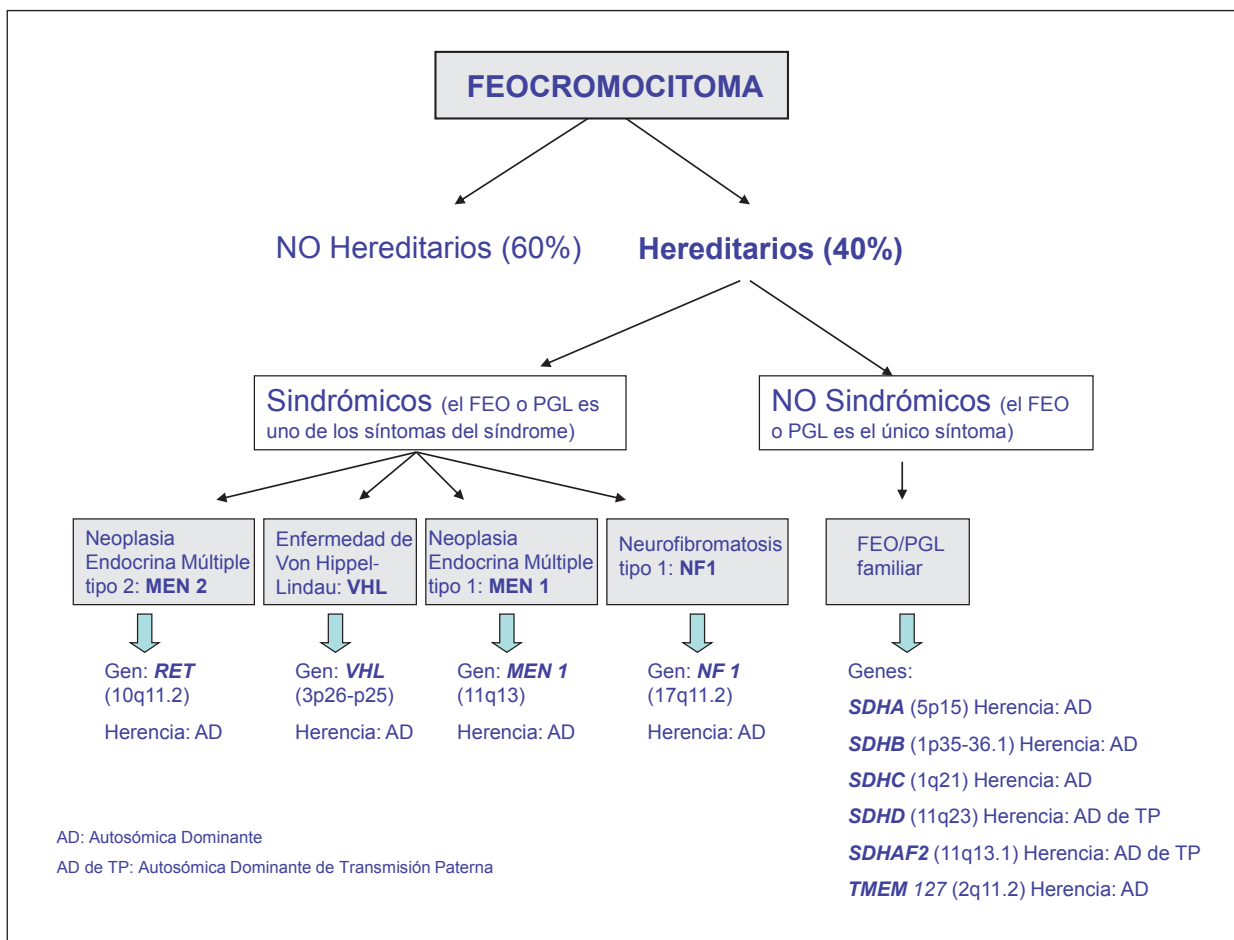


Figura 2. Síndromes Tumorales Familiares (Genéticos) asociados con la presencia de FEO.

Podemos clasificar a los feocromocitomas de origen hereditario en dos grupos: los FEOs sindrómicos y los FEO no sindrómicos. En los primeros, el FEO o PGL es uno más de los signos clínicos del síndrome concreto del paciente, es decir, que el FEO estará acompañado de otras características clínicas, como por ejemplo, otras neoplasias. Por el contrario, en los FEO no sindrómicos, el FEO o PGL será el único signo de la enfermedad.

Los síndromes tumorales familiares que con más frecuencia se asocian a la presencia de feocromocitoma son, la **Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 2 (MEN2)**, la **enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)**, y el **FEO/PGL familiar**. Otros síndromes tumorales asociados con menor frecuencia a la presencia de FEO son la Neoplasia Endocrina Múltiple de tipo 1 (MEN1), y la Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1). Como hemos dicho anteriormente, existe otro porcentaje de pacientes con características clínicas de enfermedad hereditaria (carácter bilateral del FEO, múltiples PGLs, antecedentes familiares de la enfermedad, o edad temprana de diagnóstico), en los que no se ha encontrado ninguna mutación en ninguno de los genes de susceptibilidad identificados hasta el momento, lo que indica la existencia de otros loci aún por identificar implicados en esta enfermedad.

La técnica de biología molecular utilizada para el diagnóstico de estos síndromes, dependerá del tipo de mutación concreta presente en cada gen, como veremos a continuación.

A continuación, se da una explicación más detallada de la figura 2 señalando las características más importantes de cada uno de los síndromes tumorales familiares:

→ **A) El FEO se presenta en el contexto de un síndrome:**

En estos casos, el FEO o PGL estará acompañado de otros signos clínicos que van a orientar hacia el defecto genético que debe buscarse en primer lugar.

- A.1) Feocromocitoma asociado a MEN2 (Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2):

El **síndrome MEN2** (OMIM 171400) es un síndrome tumoral de herencia autosómica dominante causado por mutaciones activadoras en el proto-oncogen *RET*. Su incidencia anual estimada es de 0.5 casos por millón y tiene una prevalencia de 1:35000. Sus características clínicas más relevantes son la aparición de carcinoma medular de tiroides (CMT), que aparece en el 100 % de los pacientes y feocromocitoma y/o hiperparatiroidismo primario (HPT). Según la combinación de signos presentes en los pacientes, este síndrome se clasifica en tres subtipos: **MEN 2A** (OMIM 171400), **MEN 2B** (OMIM 162300), y **CMTF** (OMIM 155240) (Carcinoma Medular de Tiroides Familiar) (Tabla 1)

Característica Clínica	MEN 2A (debut en edad adulta)	MEN 2B (signos en la infancia)	CMTF (edad adulta)
CMT	100 %	100 %	100 %
FEO	10 – 60 %	50 %	0 %
HPT	5 – 20 %	0 %	0 %
Amiloidosis cutánea	<10 %	0 %	0 %
HSCR	raro	0 %	0 %
Ganglioneuromatosis intestinal	0 %	60 – 90 %	0 %
Neuromas en mucosa	0 %	70 – 100 %	0 %
Dismorfias	0 %	100 %	0 %
Habito marfanoide	0 %	100 %	0 %

Tabla 1. Subtipos clínicos de MEN 2 atendiendo al fenotipo.

CMT: Carcinoma Medular de Tiroides. FEO: Feocromocitoma. HPT: Hiperparatiroidismo Primario.
HSCR: Enfermedad de Hirschsprung

Proto-oncogen *RET*:

El gen responsable de MEN2 es el proto-oncogen *RET*, localizado en el cromosoma 10, concretamente en la región cromosómica 10q11.2. El proto-oncogen *RET* tiene un tamaño de 55 kilobases, consta de 21 exones y codifica un receptor tirosina-quinasa que se expresa principalmente en células derivadas de la cresta neural (tiroides, medula adrenal...) y en células precursoras del sistema urogenital.

La expresión de la proteína *RET* es esencial para el desarrollo de diversos tejidos como el riñón, el sistema nervioso entérico o la cresta neural. En el adulto, *RET* está presente en numerosos tejidos (cerebro, colon, hígado, tiroides, neuronas simpáticas y sensoriales, glándulas adrenales, testículo...), y va a transmitir distintas respuestas celulares entre las que se incluyen la proliferación celular, la migración, la diferenciación y la supervivencia celular.

El receptor *RET*, como otras proteínas tirosina-quinasa, consta de tres dominios: un dominio extracelular, uno transmembrana, y otro citoplasmático.

- La región extracelular consta del dominio correspondiente al péptido señal, de 4 dominios cadherina, encargados de inducir los cambios de conformación necesarios para la interacción con los ligandos y correceptores de *RET*, y de un dominio rico en cisteínas, esencial para la formación de dímeros y la unión del ligando. Estas cisteínas son esenciales para la formación de puentes disulfuro intramoleculares que determinan la estructura terciaria de la proteína *RET*, y que son responsables de la formación de los dímeros. El cambio de cisteína a cualquier aminoácido deja libre otra cisteína que forma puentes disulfuro aberrantes con otra forma proteica mutada, originándose un dímero constitutivamente activado. Este va a ser un “punto caliente” en lo que a mutaciones se refiere.

- La región transmembrana está constituida por un único dominio.

- La región citoplasmática contiene dos dominios tirosina-quinasa que intervienen en la activación de numerosas rutas de transducción de señales intracelulares. Estas mutaciones activan la proteína RET provocando un cambio conformacional en el núcleo catalítico del dominio tirosina-quinasa, que induce a su vez un cambio en las proteínas que transducen la señal de RET, al alterarse la especificidad de sustrato de la proteína normal.

• **Tipos de mutaciones germinales en el proto-oncogen *RET* y su relación con la clínica de MEN2:**

La mayoría de las mutaciones germinales descritas hasta la fecha, se localizan en el dominio rico en cisteínas de la región extracelular y en el dominio tirosina-quinasa de la región citoplasmática. Todas ellas son mutaciones activadoras que provocan que la proteína RET se active constitutivamente, alterándose la proliferación celular.

— **Variantes relacionadas con MEN2A:** La mayoría son mutaciones germinales de cambio de aminoácido (aa), que afectan fundamentalmente a residuos cisteína localizados en los exones 10 (aa 609, 611, 618 y 620) y 11 (aa 630 y 634) de la proteína, situados en el dominio extracelular de la proteína RET. La más frecuente es el cambio de la Cys634, altamente predictiva de FEO e hiperplasia paratiroidea.

Otras variantes asociadas a MEN2A menos frecuentes son otras mutaciones de cambio de aminoácido, como las que afectan a los residuos 631, 640, 641 o 790 (Leu790Phe), o, las también menos frecuentes duplicaciones de 9 o 12 pares de bases (pb) en el exón 11 y que afectan también al dominio rico en cisteínas de la proteína.

— **Variantes relacionadas con CMTF:** Las mutaciones en el dominio extracelular asociadas al desarrollo de MEN2, son también responsables del 80 % de los CMTF (aa 609, 611, 618, 620 y 630), aunque se distribuyen principalmente por los residuos 609, 618 y 620. También en el dominio extracelular de la proteína se han descrito duplicaciones de 9 pb en el exón 8 asociadas a CMTF.

Otras mutaciones asociadas también al CMTF se han descrito en el dominio intracelular de la proteína RET, entre las que cabe destacar: Glu768Asp, Val804Met, Val804Leu, Ser891Ala, o las que afectan a los residuos 790 o 912. Se piensa que el mecanismo por el cual estos cambios inducen la transformación neoplásica se produce porque las variantes alteran la especificidad del sustrato o bien la unión de adenosín trifosfato (ATP).

— **Variantes relacionadas con MEN2B:** Todas las mutaciones germinales asociadas a MEN2B están localizadas en el dominio intracelular. Las más destacadas son Met918Thr (95 % de los casos) y Ala883Phe (4 – 5 % de los casos). Por otro lado, la descripción de pacientes con fenotipo MEN2B y portadores de dos mutaciones germinales missense, Val804Met y Tyr806Cys en un mismo alelo, muestran como la combinación de varias variantes de bajo poder transformante pueden contribuir a la aparición de un fenotipo más agresivo.

En cuanto a la gravedad de la enfermedad, cada mutación se comporta de una forma característica. Según el tipo de mutación, la proteína se activará en mayor o menor grado, lo que dará lugar a la aparición de fenotipos más o menos severos. Además, no todas las mutaciones tienen la misma capacidad de metastatizar. Por ejemplo, para las que afectan a los residuos 630 y 634, esta capacidad es siempre alta. Así mismo, el riesgo de aparición de otros signos de la enfermedad también depende de la mutación. Por ejemplo, el desarrollo de FEO está muy relacionado con mutaciones en dichos residuos (630 y 634). Existen otras evidencias clínicas del distinto comportamiento de cada mutación concreta. Por ejemplo, aunque el CMT aparece en todos los subtipos MEN2, existen diferencias en la edad de desarrollo y en la capacidad metastásica de acuerdo a la mutación específica que porte el individuo afectado.

La penetrancia de las mutaciones en el proto-oncogen *RET* es superior al 95 % en el caso de las mutaciones asociadas a una mayor capacidad transformante. En el caso de las mutaciones menos frecuentes, el conocimiento de la penetrancia y agresividad es bastante limitado. Para conocer el fenotipo asociado a las mutaciones descritas en el proto-oncogen *RET* es de utilidad consultar las bases de datos <http://www.hgmd.cf.ac.uk/hgmd0.html> (Human Gene Mutation Database) y http://www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_welcome.php, además de la revisión de la bibliografía actualizada de la mutación concreta.

En cuanto al estudio genético familiar, hemos dicho anteriormente que MEN2 es un síndrome autosómico dominante, por lo que la probabilidad que tienen los progenitores de transmitir la mutación del proto-oncogen gen *RET* a su descendencia es del 50 %. Así pues, se debe realizar el cribado de todos los familiares de primer grado para identificar los portadores del gen mutado.

Para el estudio de mutaciones en el proto-oncogen *RET*, la técnica de biología molecular utilizada es la secuenciación bidireccional del DNA (Sanger) de la muestra del paciente tras la amplificación por reacción de PCR de los fragmentos a secuenciar. Inicialmente se secuencian aquellos exones donde se localizan las mutaciones más frecuentes descritas hasta la fecha: exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16. Si no se halla mutación en esos seis exones, puede completarse el estudio con el análisis de los exones 5, 8 y 9 donde se han descrito algunas mutaciones muy infrecuentes. En el caso de resultar de nuevo negativo, y solo en el caso de presentar claros signos clínicos de MEN2 o de presentar varios miembros afectados en la misma familia, se recomienda la secuenciación completa de los 21 exones del proto-oncogen *RET*.

- **A.2) Feocromocitoma asociado a VHL (Enfermedad de Von Hippel-Lindau):**

El **síndrome VHL** (OMIM: 193300) es un síndrome tumoral que se caracteriza por la aparición de tumores en las partes del cuerpo en las que hay gran cantidad de vasos sanguíneos debido a un crecimiento anormal de estos. Su herencia es autosómica dominante y está originado por mutaciones germinales en el gen *VHL*, un gen supresor de tumores localizado en el brazo corto del cromosoma 3, concretamente en la región cromosómica 3p25-26.

Debido a que se trata de un gen supresor de tumores, ambas copias del gen *VHL* deben haberse inactivado para que se forme el tumor, por lo que las personas que heredan ya una copia alterada del gen (mutación germinal), sólo necesitan la inactivación de la otra copia (mutación somática) para que se desarrolle el tumor, ya sea por una mutación en el segundo alelo, por fenómenos de metilación en el mismo, o por el fenómeno conocido como pérdida de la heterocigidad (LOH).

La incidencia de VHL es de 1/36000 nacimientos y las principales características clínicas de esta enfermedad son: angiomas retinianos, hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC), carcinoma renal de células claras (CRCC), FEO/PGLs, tumores pancreáticos, tumores del saco endolinfático y del ligamiento ancho, y quistes renales y pancreáticos (Tabla 2). Según la ausencia o la presencia de FEO, la enfermedad de Von Hippel-Lindau se clasifica en dos subtipos: **VHL tipo1** y **VHL tipo2**, el cual se divide a su vez en **2A**, **2B** y **2C**.

Característica Clínica	VHL tipo 1	VHL tipo 2A	VHL tipo 2B	VHL tipo 2C
Angiomas retinianos	X	X	X	
Hemangioblastomas del SNC	X	X	X	
CRCC	X		X	
Tumores y quistes pancreáticos	X		X	
FEO/PGL		X	X	X

Tabla 2. Subtipos clínicos de VHL atendiendo a la presencia o no de FEO.
(La prevalencia total de FEO en VHL está entre el 10 – 15 %)

• Tipos de mutaciones germinales en el gen *VHL* y su relación con la clínica de VHL:

El gen responsable de este síndrome tumoral es el gen supresor de tumores *VHL*, que consta de 3 exones y que codifica dos isoformas distintas de la proteína VHL. Estas proteínas forman complejos con muchas otras proteínas y están así implicadas en múltiples procesos celulares como proteólisis, inhibición de la apoptosis, control del ciclo celular y ensamblaje de la matriz de fibronectina, por lo que todos estos procesos celulares podrán ser afectados por mutaciones en la proteína. Sin embargo, la función más conocida de la proteína VHL es su acción reguladora, mediante ubiquitinación, de la degradación proteolítica de los dos factores de transcripción inducidos por hipoxia, HIF-1 α y HIF-2 α . Estos factores controlan la expresión de genes angiogénicos y de crecimiento inducibles por hipoxia (*VEGF*, *TGF*, *EPO*...), por lo que una mutación germinal en *VHL* desencadenará la sobre-expresión de estos factores y la activación de los procesos de angiogénesis, lo que podría explicar la naturaleza altamente vascularizada de los tumores asociados con VHL.

En cuanto al tipo de mutaciones en el gen *VHL*, se han descrito hasta la fecha más de 820 mutaciones distintas en pacientes *VHL* (<http://www.umd.be/VHL/>), que incluyen cambios de aminoácido (*missense*), señales de parada (*nonsense*), mutaciones que afectan a sitios donadores o aceptores de splicing, pequeñas deleciones o inserciones y también grandes reordenamientos del gen. En cada uno de los subtipos *VHL* predominan unas variantes concretas como se muestra a continuación:

— **Variantes relacionadas con *VHL* tipo 1:** El 90 % de estos pacientes son portadores de mutaciones germinales que generan proteínas truncadas o de mutaciones de cambio de aminoácido. Según varios estudios estructurales, los cambios de aminoácido asociados a este subtipo conducen a un plegamiento incorrecto de la proteína *VHL* o a una incapacidad para unirse a otras proteínas del complejo de ubiquitinación.

— **Variantes relacionadas con *VHL* tipo 2A, 2B y 2C:** suelen ser mutaciones germinales que generan un cambio de aminoácido. Las mutaciones de *VHL* relacionadas con los subtipos 2A y 2B se han asociado con una desregulación completa o parcial de HIF-1 α mientras que las mutaciones en el subtipo 2C parecen no afectar a la degradación de HIF-1 α mediada por *VHL*.

La penetrancia de las mutaciones en *VHL* es prácticamente completa (más del 90 % han desarrollado alguna manifestación a los 65 años de edad). La expresión clínica de la enfermedad es extremadamente variable, no existiendo una correlación fenotipo-genotipo completa. Esto hace necesario un seguimiento exhaustivo del portador de una mutación en *VHL* para poder detectar el posible desarrollo de cada uno de los tumores asociados a este síndrome, independientemente de la mutación de la cual sea portador.

Atendiendo al tipo de mutaciones descritas hasta la fecha en el gen *VHL*, un estudio genético completo incluirá:

- Análisis de la secuencia del gen tras amplificación por PCR: Se analizará la secuencia genética de los tres exones del gen para detectar posibles mutaciones puntuales y pequeñas deleciones o inserciones en el gen *VHL*. Estas alteraciones representan aproximadamente el 72 % de las mutaciones de *VHL*.
- Análisis de deleción/duplicación: Mediante MLPA (*Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification*) se pueden detectar duplicaciones/deleciones completas o parciales del gen *VHL* que pasan desapercibidos por los análisis de la secuencia de ADN genómico.

El uso de ambas estrategias permitirá identificar la alteración molecular de cerca del 100 % de los pacientes *VHL*. Un 20 % de los casos en los que se ha hecho el estudio genético por sospecha clínica de la enfermedad pero en los cuales no había antecedentes familiares, el estudio ha resultado positivo, siendo pues mutaciones de novo y representando el primer miembro afectado de la familia. En estos casos es posible desarrollar manifestaciones en mosaico (no todos los tejidos del individuo presentan la mutación), aunque la probabilidad de que esto ocurra es muy baja.

- A.3) Feocromocitoma asociado a MEN1 (Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1):

Esta neoplasia constituye un síndrome autosómico dominante (OMIM: 131100) causado por mutaciones germinales inactivantes del gen *MEN1*, localizado en el cromosoma 11, concretamente en la región cromosómica 11q13. Este gen codifica para una proteína denominada menina, que interactúa con al menos 21 moléculas, implicadas en regulación transcripcional, estabilidad genómica, reparación del ADN, división celular y proliferación. Los pacientes con alguna mutación en *MEN1* presentan principalmente: hiperparatiroidismo primario, tumores enteropancreáticos y adenomas hipofisarios. Además, estos pacientes pueden presentar manifestaciones cutáneas como angiofibromas o colagenomas, y otras manifestaciones neoplásicas como tumores tiroideos derivados de célula folicular, tumores adrenocorticales, o feocromocitomas. Sólo un escaso número de pacientes (~1 %) desarrollan FEO, que suelen ser unilaterales y benignos.

- A.4) Feocromocitoma asociado a NF1 (Neurofibromatosis tipo 1):

La neurofibromatosis tipo I (OMIM: 162200), también conocida como **enfermedad de Von Recklinghausen**, es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones inactivantes del gen *NF1*, localizado en el cromosoma 17, concretamente en el locus 17q11.2. Sus principales características clínicas son: neurofibromas cutáneos, manchas café con leche, hamartomas en el iris (Nódulos de Lisch), pecas axilares e inguinales y feocromocitoma. La proteína codificada por *NF1* se denomina neurofibromina y es una proteína activadora de GTPasa involucrada en la inhibición de la actividad del oncogen *RAS*, el cual controla el crecimiento celular y la diferenciación. La incidencia de NF1 es de 1/3000 nacimientos y la presencia de FEO en pacientes con la enfermedad es de aproximadamente un 2 %, siendo la mayoría de ellos unilaterales y benignos.

→ B) El FEO se presenta de forma aislada:

- B.1) Feocromocitomas no sindrómicos: FEO/PGL familiar:

Como ya hemos explicado antes, los **Feocromocitomas-Paragangliomas familiares** pertenecen al grupo de los FEO no sindrómicos, es decir, se trata de tumores neuroendocrinos raros caracterizados por la presencia de FEOs y/o PGLs aislados, sin otros signos clínicos de los síndromes tratados anteriormente. Hay que señalar sin embargo, que recientemente se han descrito algunos casos de FEO/PGL familiar asociados a otros tipos de tumores (hipofisarios, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer papilar de tiroides, cáncer renal de células claras y acromegalia), por lo que quizás en un futuro deberemos incluir estos últimos en el grupo de los feocromocitomas sindrómicos. Su prevalencia es de 1/500.000 para el FEO y de 1/1.000.000 para el PGL.

Los genes relacionados con esta patología son los genes nucleares *SDH* que codifican para las subunidades del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial (enzima succinato deshi-

drogenasa), la cual juega un papel crucial tanto en la cadena de transporte electrónico, como en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos (ciclo de Krebs). Este complejo está formado por cuatro subunidades catalizado por los genes: *SHDA* (OMIM: 600857) y *SDHB* (OMIM: 185470) (subunidades catalíticas), y *SHDC* (OMIM: 602413) y *SDHD* (OMIM: 602690) (subunidades estructurales de anclaje a la membrana interna mitocondrial). Mutaciones en estos cuatro genes, y mutaciones en un quinto gen (*SDHAF2* (OMIM: 613019)), también involucrado en el complejo II mitocondrial, son los responsables del FEO/PGL familiar (Tabla 3). Las mutaciones heterocigotas en los genes *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* y *SDHD*, afectan a la detección de los niveles de oxígeno llevada a cabo por el complejo II mitocondrial, incrementan la concentración intracelular de mediadores moleculares de hipoxia (HIF) y estimulan genes que promueven la angiogénesis (*VEGF*), lo que se traduce en una mayor proliferación celular hiperplásica que desencadena la neoplasia. También la acumulación de succinato, por efecto de las mutaciones en *SDH*, participaría en el proceso oncogénico.

Gen implicado	Locus	Patología	Tipo de Herencia
SDHD	11q23	PGL1 (OMIM 168000)	Autosómica dominante con herencia de transmisión paterna
SDHC	1q21	PGL3 (OMIM 605373)	Autosómica dominante
SDHB	1p36.1-p35	PGL4 (OMIM 115310)	Autosómica dominante
SDHA	5p15	PGL5 (OMIM 614165)	Autosómica dominante
SDHAF2	11q31.1	PGL2 (OMIM 601650)	Autosómica dominante con herencia de transmisión paterna

Tabla 3. Genes implicados en el FEO/PGL familiar.

Como se ve en la Tabla 3, la herencia es autosómica dominante. En el caso de mutaciones en los genes *SDHD* y *SDHAF2*, la mayoría están asociadas a una herencia de transmisión paterna, aunque la razón de este fenómeno no está bien definida (solo se han descrito 5 casos en los que la enfermedad se ha producido al heredar la mutación por vía materna), lo que implica que un individuo portador solo desarrollará la enfermedad si la mutación que hereda es de origen paterno. Por el contrario, si el cromosoma portador de la alteración es el materno, el individuo no estará afectado, aunque podrá transmitir la mutación a la siguiente generación con una probabilidad del 50 % en cada gestación, por lo que, para llevar a cabo un buen consejo genético, es necesario recabar información, no solo de familiares de primer grado, sino también de varias generaciones.

La penetrancia de las mutaciones en estos cinco genes, principalmente mutaciones puntuales, pequeñas deleciones/inserciones y grandes deleciones, es variable dependiendo de la mutación en concreto y del gen, así como de la edad y la localización del tumor. Así por ejemplo los tumores en pacientes con mutaciones SDHB son más propensos a metastatizar que en los pacientes con mutaciones en otros genes *SDH* (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/hgmd0.html>) (Human Gene Mutation Database).

DIAGNÓSTICO DEL FEOCROMOCITOMA Y EL PARAGANGLIOMA

En cuanto al diagnóstico del feocromocitoma o paraganglioma, independientemente de si su origen es hereditario o no, el motivo de la consulta para la mayoría de los pacientes será un cuadro de hipertensión arterial. El resto presentará síntomas menos específicos relacionados con la masa tumoral.

Las pruebas clínicas que ayudan a confirmar la sospecha diagnóstica de un FEO/PGL son:

- Pruebas bioquímicas: Determinación de Catecolaminas

Las catecolaminas son pequeñas moléculas con acción hormonal sintetizadas principalmente en el sistema nervioso central, los nervios simpáticos y las células cromáfines de la médula adrenal. Las principales catecolaminas endógenas producidas por el cuerpo humano son: norepinefrina, epinefrina y dopamina. Uno de los problemas asociados al diagnóstico bioquímico de estos pacientes es la falta de consenso sobre el método de detección que debería aplicarse de forma rutinaria. Tradicionalmente se han venido realizando cuantificaciones de la concentración de catecolaminas en sangre o en orina, así como de metanefrinas y ácido vanilmandélico en orina. Sin embargo, debido a que la acumulación de metanefrinas en las células del tumor se produce de forma continua y no de forma episódica como ocurre en la secreción normal de catecolaminas, las últimas recomendaciones indican que la cuantificación de metanefrinas libres en plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución es más eficaz, con una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 92 %. Del mismo modo, se puede llevar a cabo la cuantificación en orina, mediante espectrofotometría, de las metanefrinas fraccionadas, esto es, la cuantificación de las normetanefrinas y las metanefrinas por separado.

- Pruebas de imagen

Para la localización inicial del/los tumores, se deben realizar estudios anatómicos, con ayuda de las técnicas de imagen como la tomografía computarizada o la resonancia magnética. Otras técnicas funcionales como la centellografía con I^{131} -MIBG o la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden ser útiles en el caso de sospecha de tumores múltiples o presencia de metástasis.

- Valoración inmunohistoquímica

La valoración inmunohistoquímica se puede llevar a cabo mediante la tinción de las vesículas de secreción (cromogranina A y sinaptofisina), así como de las células sustentaculares (S-100).

- Estudio genético

Por último, en aquellos pacientes en los que se sospeche la asociación de un feocromocitoma o un paraganglioma a un síndrome neuroendocrino familiar de carácter hereditario o se sospeche un feocromocitoma/paraganglioma familiar no sindrómico, se debe llevar a cabo un estudio genético completo. Esto es importante para el diagnóstico exacto del síndrome del paciente. El conocimiento de la mutación concreta puede ayudar a predecir la evolución de la enfermedad, a aumentar la vigilancia en el resto de tumores asociados específicamente al síndrome, y a la identificación de familiares con riesgo de ser afectos.

Los criterios de selección de pacientes candidatos a ser portadores de una mutación, y por tanto, candidatos al estudio genético son los siguientes:

- Antecedentes personales o familiares que indiquen un síndrome de FEO/PGL hereditario.
- Pacientes con tumores bilaterales o multifocales.
- Pacientes con tumores malignos y/o extraadrenales.
- Pacientes diagnosticados a edad temprana (antes de los 40 años).

En cuanto al enfoque del estudio genético, es decir, qué gen estudiar en primer lugar, ya hemos mencionado anteriormente, que en algunos casos en los que el feocromocitoma o paraganglioma forma parte de un síndrome, la presencia de otros rasgos clínicos relacionados con el síndrome concreto, permite dirigir el análisis genético de forma inequívoca hacia el gen candidato. Este es el caso de pacientes con feocromocitoma o paraganglioma que refieren antecedentes personales o familiares de hemangioblastomas (gen *VHL*), cáncer medular de tiroides (proto-oncogen *RET*) o manchas café con leche (gen *NF1*). También otras características clínicas, como la presencia de metástasis o la presencia de bilateralidad/multiplicidad, se han asociado más frecuentemente con síndromes concretos.

Otro caso más complicado es el caso de pacientes sin antecedentes personales o familiares en los que aparecen tumores aislados, ya que, la aparición de mutaciones germinales de *novo* en casos aparentemente esporádicos puede alcanzar en 25 %. En estos casos, la elección de los genes candidatos al estudio no es fácil debido a la enorme complejidad genética asociada a estos tumores y al enorme número de posibles genes implicados. Por ello, son necesarias guías

o recomendaciones que ayuden a la racionalización del análisis genético, como el algoritmo basado en datos de la población española presentado en la Figura 3

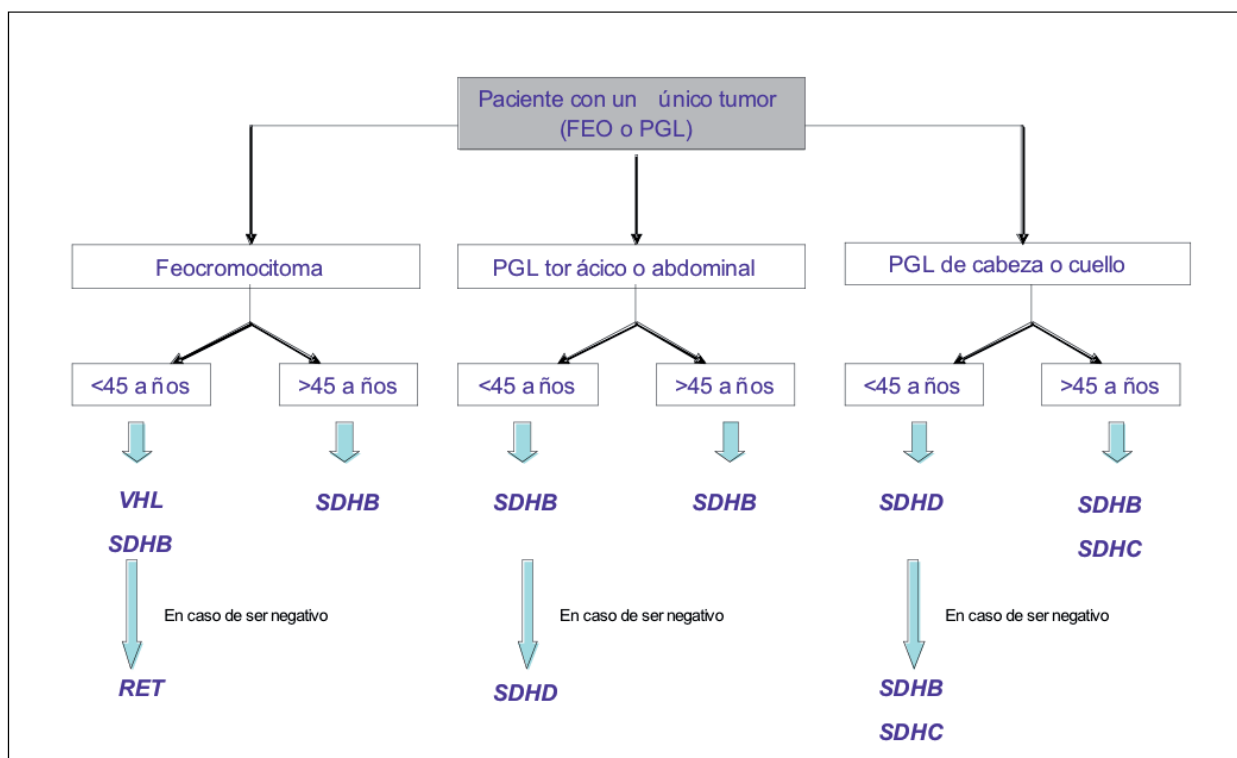


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico genético para pacientes con FEO/PGL sin antecedentes personales o familiares relacionados.

CONSEJO GENÉTICO

En cuanto al consejo genético ofrecido tanto a pacientes como a sus familiares, éste va a depender en gran medida del gen alterado. Como hemos ido viendo, cada mutación concreta va a presentar unos signos clínicos característicos, con una herencia y una penetrancia determinadas, por lo que el consejo genético diferirá según el síndrome concreto. De ahí la importancia de la determinación exacta de la mutación para un apropiado manejo de la enfermedad. Por ejemplo, cuando se trate de *SDHD* y *SDHAF2* habrá que tener en cuenta la transmisión de herencia paterna, mientras que cuando nos refiramos a *SDHB* habrá que considerar la baja penetrancia de las mutaciones observada para este gen, así como su asociación con un elevado riesgo de malignidad.

RESULTADO DEL CASO CLÍNICO

Como hemos referido anteriormente, el paciente acude a la consulta de Medicina Interna para el estudio de su hipertensión arterial. Ante la imposibilidad del control de la misma con el tratamiento antihipertensivo habitual y la continuación de las crisis paroxísticas de cefalea, hipertensión y sudoración, se solicitan mas pruebas complementarias:

- Pruebas bioquímicas:

Se realiza una bioquímica completa incluyendo la determinación de catecolaminas en orina, obteniéndose los siguientes valores:

Metanefrinas en orina: 1634,5 µg/24h (valores de referencia: 20 - 345 µg/24h)

Normetanefrinas en orina: 2915,9 µg/24h (valores de referencia: 30 - 440 µg/24h)

Ácido Vanilmandélico en orina: 18,9 mg/24h (valores de referencia: 0,5 - 6,7 mg/24h)

Resto de magnitudes bioquímicas dentro de la normalidad.

La elevación de las catecolaminas en orina junto con los síntomas del paciente (hipertensión, cefalea, palpitaciones...), apuntan hacia: "sospecha de feocromocitoma".

Para la confirmación del diagnóstico se realizan las siguientes pruebas:

- Pruebas de imagen:

Se realiza una resonancia magnética de abdomen con/sin contraste, que se informa como masa suprarrenal izquierda de aproximadamente 5,4 cm de morfología esférica y bien delimitada, compatible muy probablemente con un feocromocitoma.

Se realiza también una gammagrafía suprarrenal medular (MIBG) para estudiar las posibles metástasis, en cuya exploración se muestra una captación intensa patológica del trazador en la glándula suprarrenal izquierda, confirmándose el diagnóstico de feocromocitoma izquierdo. No hay captación del trazador en ningún otro punto, descartándose la presencia de otros tumores.

Ante el diagnóstico claro de feocromocitoma en suprarrenal izquierda, el paciente es intervenido quirúrgicamente realizándose una adrenalectomía izquierda laparoscópica, confirmándose por anatomía patológica el diagnóstico de neoplasia benigna (feocromocitoma no metastático).

La evolución del paciente es buena, normalizándose los valores de catecolaminas a los pocos días de la intervención.

- Estudio genético:

¿Es necesario el estudio genético de este paciente? O, ¿podría ser un caso de FEO esporádico?

El paciente cumple varios de los indicadores asociados a la presencia de mutaciones germinales. Por un lado una edad temprana al diagnóstico (37 años) y por otro y principal, unos antecedentes personales relacionados, ya que al paciente se le diagnosticó un carcinoma medular de tiroides seis años antes. Por lo tanto sí que estaría indicado el estudio genético en el paciente y sus familiares.

Respecto a la elección del gen que debemos estudiar en primer lugar está claro que, debido a los antecedentes personales del paciente, el FEO forma parte de un síndrome. El CMT puede orientarnos claramente al estudio del proto-oncogen *RET*, con lo que estaríamos ante un paciente MEN2. En cuanto al tipo de MEN2, la presencia del FEO descarta el CMTF, y la edad del paciente junto a la ausencia de otros signos asociados descartan el que se trate de un MEN2B. Por lo tanto, podría tratarse de un paciente MEN2A (Tabla 1).

Así pues se procede al estudio mediante la secuenciación directa de la región exónica y la región intrónica colindante de los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16 del proto-oncogén *RET*, encontrándose una mutación en el exón 11 en heterocigosis: la variante alélica c. 1900T>C. Dicha variante produce en la proteína un cambio de la cisteína 634 a arginina (mutación Cys634Arg), la cual está descrita como patogénica y asociada a neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN2A). Como hemos visto anteriormente, la mutación Cys634Arg se localiza en los dominios ricos en cisteínas del dominio extracelular de la proteína, afectando a la formación aberrante de puentes disulfuro y originando la activación constante de la proteína y de los procesos celulares en los que está implicada (proliferación celular, apoptosis...).

Para la consulta de cualquier mutación encontrada en el proto-oncogen *RET*, se pueden consultar las bases de datos citadas anteriormente <http://www.hgmd.cf.ac.uk/hgmd0.html> o http://www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_welcome.php, donde aparecen todas las mutaciones descritas hasta el momento, así como sus características más relevantes.

En cuanto a los estudios familiares, no se pudieron llevar a cabo por ser el único miembro de la familia residente en España. No obstante, se le informó de las consecuencias de la mutación encontrada y de la importancia de realizar estudios genéticos al resto de los miembros de la familia (riesgo de transmisión de la mutación del 50 %), para prevenir la evolución de posibles afectados.

RESUMEN

Los feocromocitomas (FEOs) son tumores neuroendocrinos poco frecuentes localizados en la médula de la glándula suprarrenal y cuyo síntoma más característico es la hipertensión arterial, que se produce debido principalmente a la secreción excesiva de catecolaminas. Si aparecen fuera de la glándula suprarrenal reciben el nombre de paragangliomas (PGL).

Tanto los FEOs como los PGLs pueden presentarse de forma aislada, o bien formar parte de un síndrome en el que aparecerán otros tumores en distintas localizaciones de un mismo paciente. Alguno de estos casos (40 % de todos los FEO/PGL) estarán asociados a la presencia de una mutación germinal, y por tanto, a una enfermedad hereditaria en la que será necesario realizar un estudio genético tanto al paciente como a los familiares.

Es necesario señalar la enorme complejidad desde el punto genético de esta patología. Se conocen hasta trece genes de susceptibilidad implicados en la presencia de un feocromocitoma, cada uno de los cuales dará lugar a un síndrome familiar distinto: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN2), Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1), enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de FEO/PGL familiar... Cada uno de estos síndromes tiene unas características clínicas y un pronóstico diferente, por lo que el estudio del gen y de la mutación concreta de cada paciente, es esencial para el manejo de la patología y sus posibles complicaciones, así como para un correcto consejo genético al resto de familiares.

BIBLIOGRAFÍA

- **Arighi, E., Borrello, M. G. y Sariola, H.:** "RET tyrosine kinase signaling in development and cancer". *Cytokine Growth Factor Rev*, 16, 441-467, 2005.
- **Cascon, A., Pita, G., Burnichon, N. et al.:** "Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients". *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 1701-1705, 2009.
- **Gimm, O., Koch, C. A., Januszewicz, A. et al.:** "The genetic basis of pheochromocytoma". *Front Horm Res*, 31, 45-60, 2004.
- **Koch, C. A., Vortmeyer, A. O., Huang, S. C. et al.:** "Genetic aspects of pheochromocytoma". *Endocr Regul*, 35, 43-52, 2001.
 - <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>
 - <http://www.umd.be/VHL/>
 - http://www.arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_welcome.php
 - Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos: <http://www.getne.org/>
 - "Human Gene Mutation Database": <http://www.hgmd.cf.ac.uk>

FORMACIÓN CONTINUADA EN GENÉTICA COMISION DE GENETICA MOLECULAR

Josep Oriola Ambrós, Ana M^a Sánchez de Abajo, Atocha Romero (*coordinadora del curso*), Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, Concha Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muñio, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 - Enero 2015 (recibido para su publicación Noviembre 2014)