

Caso Clínico

Paloma Gándara Lema (R2 Medicina Interna)

Belén Blanco (Adjunta Medicina Interna)

Mujer de 18 años

- Remitida por **cefalea** y **palpitaciones**.





Antecedentes

Antecedentes personales:

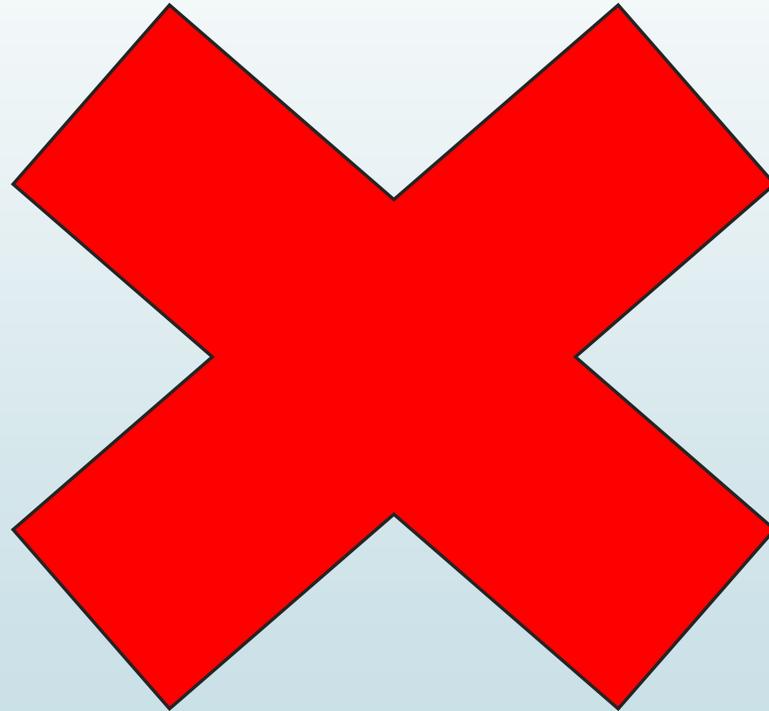
- NAMC.
- Estudiante de 2° de bachillerato.
- Niega hábitos tóxicos.
- Infecciones urinarias de repetición.

Antecedentes familiares:

- Abuela materna neoplasia de colon.



Tratamiento habitual



Enfermedad actual

Palpitaciones frecuentes de meses de evolución, sin predominio horario, **incluyendo nocturnas que interrumpen el sueño.**

Sensación de **hormigueos en la cabeza** coincidiendo seguidos de **cefalea.**

En **una ocasión**, coincidiendo con la cefalea, presenta **TA de 160/98** (cifras habituales de TA 100-110/65-70).

No otra sintomatología acompañante.



Exploración física

- ▶ TA 119/84, FC 104. Sat 97%. T^a 36.4.
- ▶ BEG. Bien nutrida e hidratada. Normocoloreada. Eupneica.
- ▶ AC: Rítmica 100 lpm sin soplos audibles.
- ▶ AP: MVC sin ruidos sobreañadidos.
- ▶ Abdomen: Blando, depresible, no doloroso, peristaltismo conservado. Sin masas ni megalias .
- ▶ EEII: No edemas ni signos de TVP.



Pruebas complementarias

- **HEMOGRAMA:** Leucocitos 7.700 (Formula normal), Hb 15, VCM 87.2, Plaquetas 384.000.
- **BIOQUIMICA:** Glc 85, Urea 22, Ac úrico 3.3, Cr 0.62, FG>90, GOT 19, GPT 11, F alc 93, GGT 14, Colesterol total 168, TG 46, LDL 87, HDL 72, Ca 9.6, P 4.18, Brb 0.4, Fe 99, Transferrina 34, IST 34%, Ferritina 27, Cl 101, NA 139, K 4.5. TSH 0.93, T4 1.66.
- **COAGULACION:** Normal. Fibrinogeno 641.
- **AUTOINMUNIDAD:** ANA, ENAS, ANTI-DNA, ANCA: negativos.

Pruebas complementarias



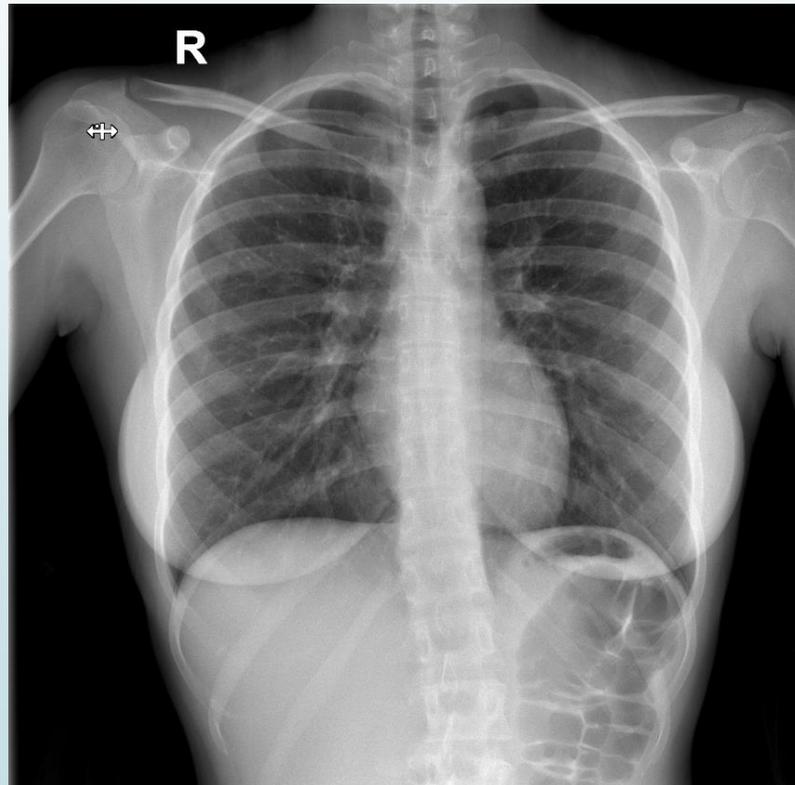
► **SISTEMATICO/SEDIMENTO ORINA:** normal.



► **ECG:** normal.

Pruebas complementarias

Radiografía de tórax:





Resumen



- **Mujer joven.**
- **Palpitaciones.**
 - Meses de evolución.
 - Interrumpen el sueño.
- **Hormigueos en la cabeza seguidos de cefalea.**
- **En una ocasión HTA coincidiendo con la cefalea.**



Palpitaciones

- ▶ Para definir el origen de las palpitaciones es MUY importante realizar:
 - ▶ Un ECG.
 - ▶ Una radiografía de tórax.
 - ▶ Analítica sanguínea (incluyendo hormonas tiroideas).



Encaminadas a descartar patología cardíaca y extracardíaca causante de las palpitaciones, en particular anemia y hipertiroidismo.

Tenemos ambas tres pruebas realizadas y son NORMALES.

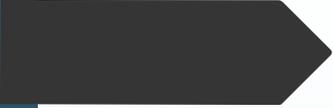


A descartar lo primero

► **Trastornos cardíacos:** es la causa más frecuente, aproximadamente el 45%.

Puede deberse a una gran variedad de patologías:

- Arritmias (taquiarritmias, bradiarritmias y latidos ectópicos) debidas a:
 - Enfermedad cardíaca estructural.
 - Anormalidad subyacente del sistema de conducción.
 - Comorbilidad médica (por ejemplo EPOC, embolia pulmonar).
 - Idiopático.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Síndrome del marcapasos.
- Mixoma auricular.
- Derivación intracardíaca.



A descartar lo primero

COLOCACIÓN DE UN HOLTER DE FRECUENCIA

Se puede obtener información muy útil acerca de la frecuencia cardíaca, conociendo si hay alteraciones o no en su ritmo. Una de las principales indicaciones son las palpitaciones y taquicardia de origen no tipificado.

ECOCARDIOGRAMA

La ecocardiografía es la técnica de elección para estudiar la existencia de cardiopatía estructural.

A descartar lo primero

- **FÁRMACOS:** simpaticomiméticos, vasodilatadores, anticolinérgicos, retirada de betabloqueantes, antidepresivos tricíclicos, ...

Considerar la actividad anticolinérgica de antipsicóticos o antihistamínicos.



A descartar lo primero

- **Hábitos tóxicos:** consumo de sustancias estimulantes o tóxicos como por ejemplo la cocaína, anfetaminas, cafeína, nicotina.

Si existe alta sospecha de algún hábito tóxico y la historia es negativa considerar pedir pruebas para verificarlo o descartarlo con seguridad.





Estados de alto gasto cardíaco

► Anemia.

Manifestaciones clínicas, como astenia, cansancio o fatigabilidad, caída del cabello o fragilidad ungueal, síntomas cardiovasculares como palpitaciones o síntomas neurológicos como cefalea.

Estados de alto gasto cardíaco

- **Embarazo.** Siempre se debe descartar en mujeres en edad fértil.



Exceso de catecolaminas



- **Estrés.**
- **Ejercicio.**

En ocasiones las palpitaciones aparecen durante el ejercicio o en situaciones estresantes (activación simpática y descarga de catecolaminas).



Trastornos metabólicos

- ▶ Hipoglucemia.
- ▶ Hipertiroidismo.
- ▶ Mastocitosis.
- ▶ Feocromocitoma.
- ▶ Paraganglioma.



Trastornos metabólicos

➤ Hipoglucemia.



Trastornos metabólicos



► Hipertiroidismo.

Hipertiroidismo subclínico

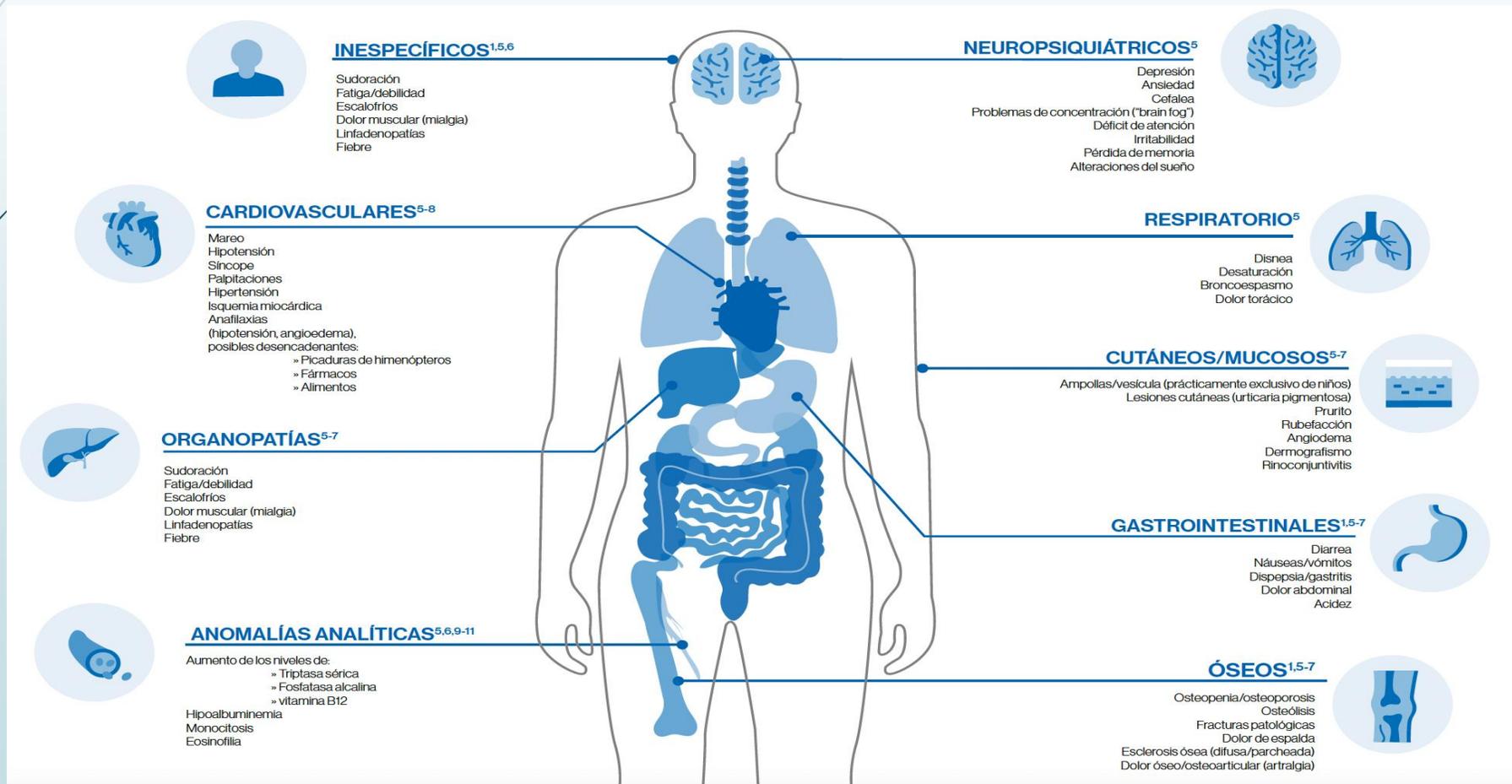
TSH baja
T4L y T3 normal

Hipertiroidismo primario

TSH baja
T4L alta o normal
T3 alta

Trastornos metabólicos

► Mastocitosis.



Trastornos metabólicos

► Mastocitosis.

Tabla 3. Criterios diagnósticos y clasificación de las mastocitosis según la OMS^{1,20}.

Criterios diagnósticos

Mayores

Presencia de agregados de mastocitos (MC) (>15 mastocitos) en la biopsia de médula ósea o en otros tejidos

Menores

>25 % MC con morfología anormal en la extensión de médula ósea

Expresión de los antígenos CD25 y/o CD2 por citometría de flujo*

Triptasa sérica >20ng/ml (no válido si existe una hemopatía mieloide asociada)^b

Presencia de mutación activante del c-kit en los MC de médula ósea u otro tejido



Feocromocitoma/Paraganglioma

- ▶ El **feocromocitoma** y los **paragangliomas** son tumores neuroendocrinos secretores de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y/o dopamina) poco frecuentes, originados por el crecimiento anómalo de las células cromafines de la glándula suprarrenal y del sistema nervioso autónomo.
- ▶ Son tumores que sintetizan, almacenan, metabolizan y secretan catecolaminas, y son causa de hipertensión arterial secundaria.



Feocromocitoma

- El 80-90% se localizan en las glándulas suprarrenales, denominándose **feocromocitomas**; el 10-20% restante tienen una localización extra-adrenal y se denominan **paragangliomas**.

Feocromocitoma

► Tríada clásica:

Cefalea

Sudoración

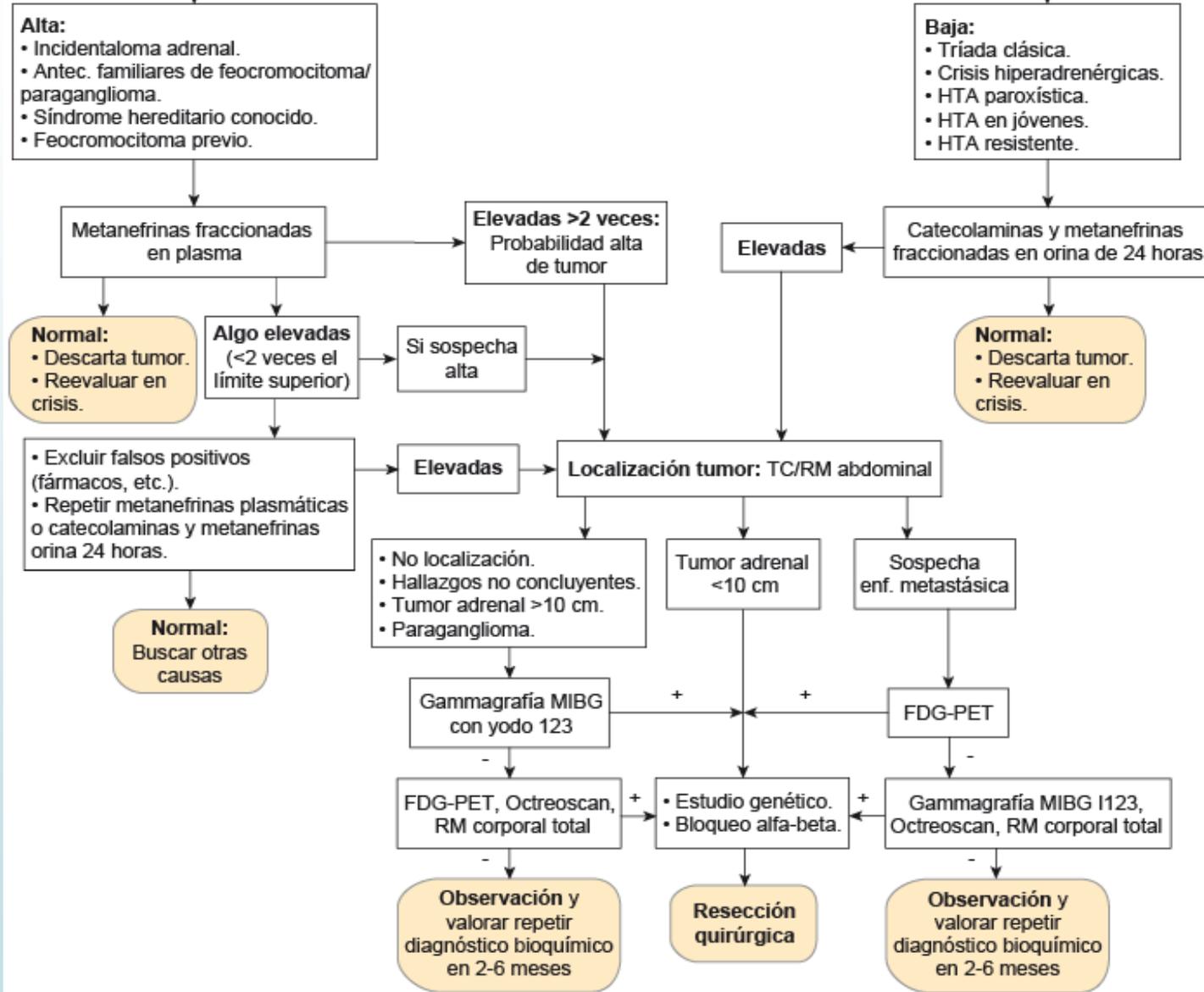
Palpitaciones



Feocromocitoma

- ▶ Hipertensión arterial: es la principal forma de presentación, la más FRECUENTE, sea paroxística o mantenida, y puede asociar en ocasiones síntomas de la tríada clásica; un 5-15% presentan presión arterial normal.
- ▶ Menos frecuentes: hipotensión ortostática (por depleción de volumen), papiledema, pérdida de peso, poliuria y polidipsia, resistencia a la insulina (efecto directo catecolaminérgico) e hiperglucemia, ...
- ▶ Asintomáticos: debido al uso cada vez más generalizado de las pruebas de imagen.

Sospecha clínica de feocromocitoma/ paraganglioma



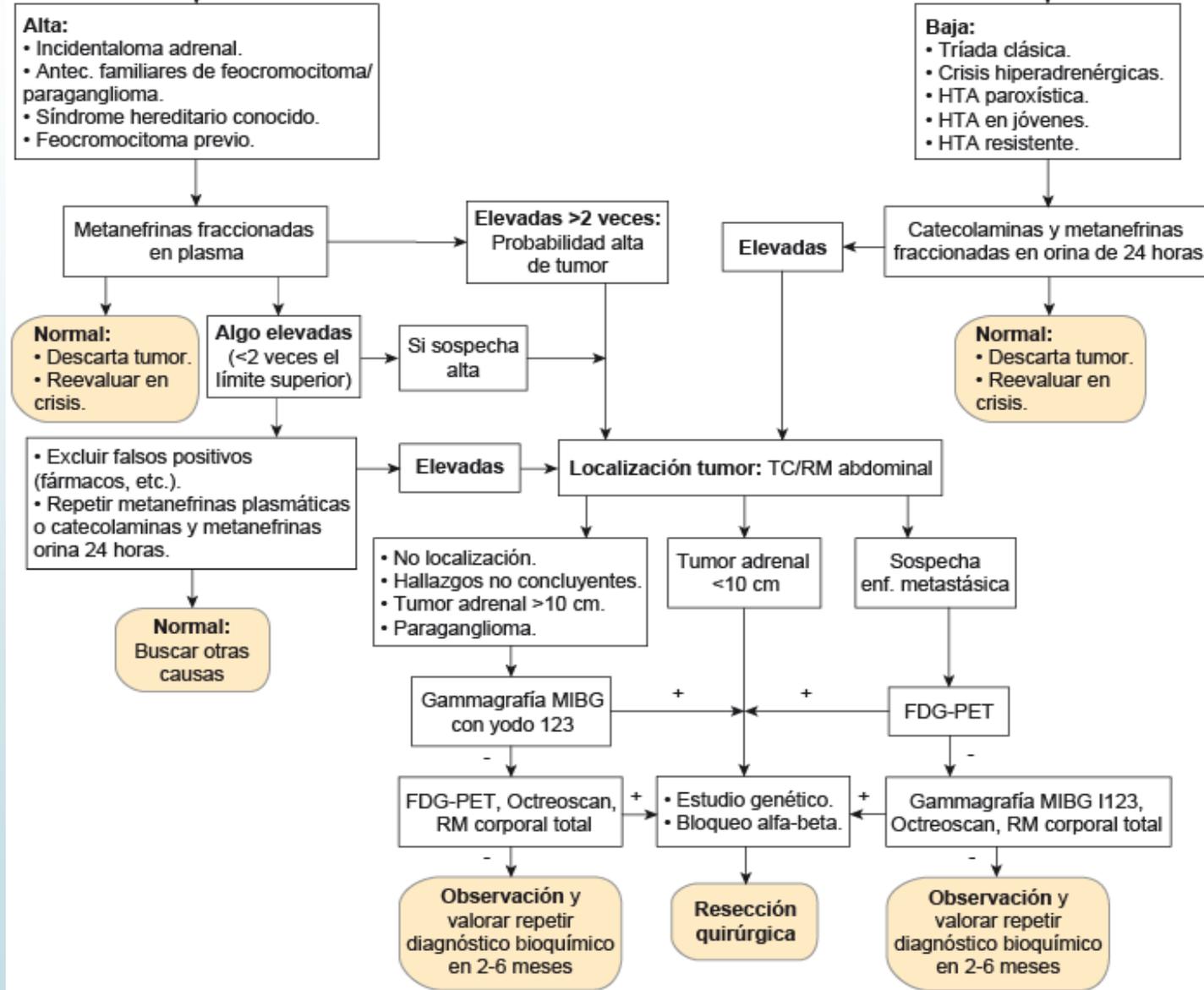


Feocromocitoma



HTA

Sospecha clínica de feocromocitoma/ paraganglioma





Migraña

► Con AURA.

Síntomas sensitivos reversibles positivos en este caso las parestesias.

Habría que interrogar sobre:

-localización.

-intensidad.

-agravamiento por la actividad física.

-asociación con náuseas, fotofobia y/o fonofobia.



Trastornos psiquiátricos

- ▶ Trastornos de pánico.
- ▶ Ansiedad generalizada.
- ▶ Trastorno de somatización.
- ▶ Depresión.

Es la segunda causa en frecuencia (30%). Pueden coexistir con causas cardíacas, por lo que aún en presencia de trastorno psiquiátrico, se deben excluir otras etiologías.



Diagnóstico más probable

- ▶ Feocromocitoma.
- ▶ Menos probable un paraganglioma.
- ▶ Descartar trastornos psiquiátricos.



Bibliografía

- Causes of palpitations.

https://www.uptodate.com/contents/image/print?topicKey=PC%2F6835&view=machineLearning&search=palpitaciones§ionRank=1&usage_type=default&imageKey=PC/64306&rank=1%7E150&source=machineLearning&display_rank=1

- Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma.

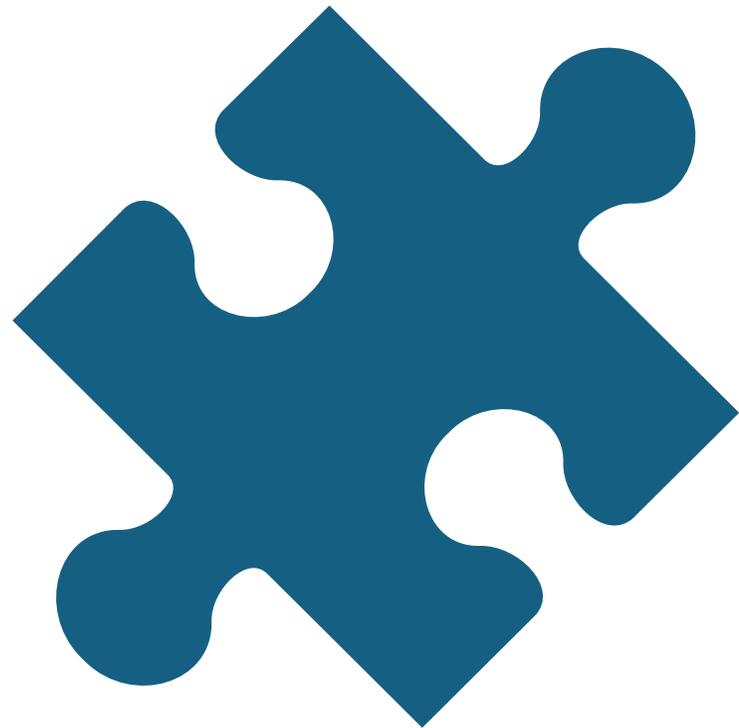
https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma?search=feocromocitoma&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1

- Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults.

https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults?search=migra%C3%B1a&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3



Cabo Touriñán
(Muxía)



Sesión Clínica

02/10/2024

Dra. Paloma Gándara Lema

Dra. Belén Blanco Iglesias

- **A. FAMILIARES:**

- Abuela materna Feocromocitoma bilateral y neoplasia de colon
- Madre feocromocitoma
- Prima materna mutación SDHB y neoplasia de colon

- **ECOGRAFIA ABDOMINAL:**

Masa suprarrenal bilateral de 5,2 cm en la glándula suprarrenal derecha y de 5,5 cm en la glándula suprarrenal izquierda compatible con feocromocitoma bilateral.

- **ORINA 24 HORAS:**

ADRENALINA 4.68 µg/24h [1.7 - 22.5]

NORADRENALINA 1396.80 µg/24h [12.1 - 85.5]

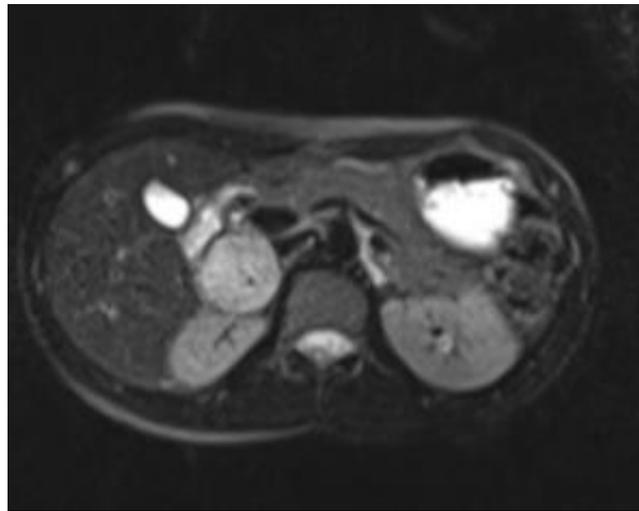
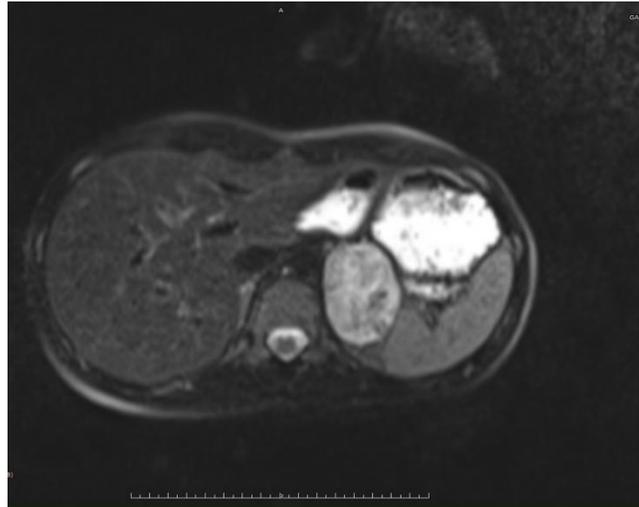
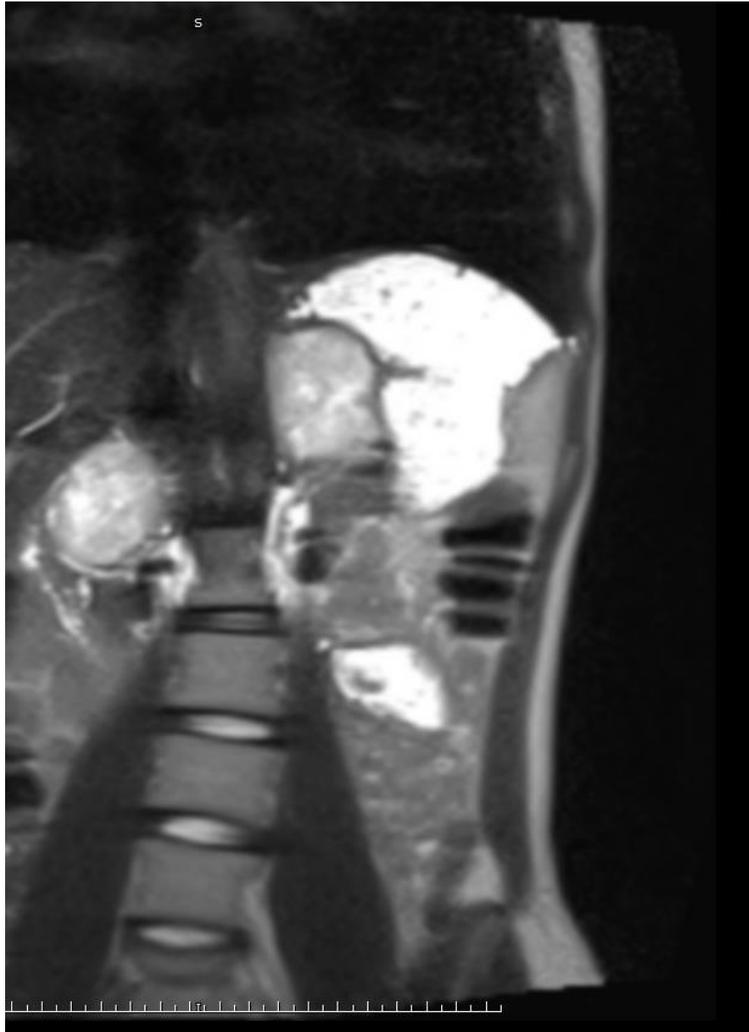
DOPAMINA. 151.20 µg/24h [1 - 498]

ÁCIDO 5-HIAA ORINA 24h 1.4 mg/24h [0.7 - 8.2)

RESONANCIA MAGNETICA

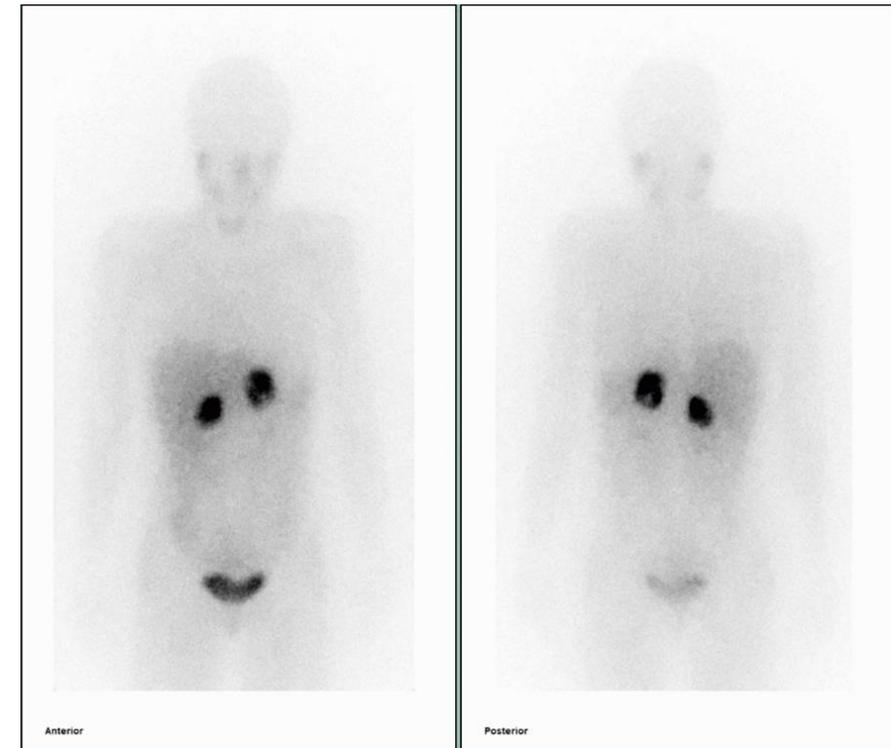
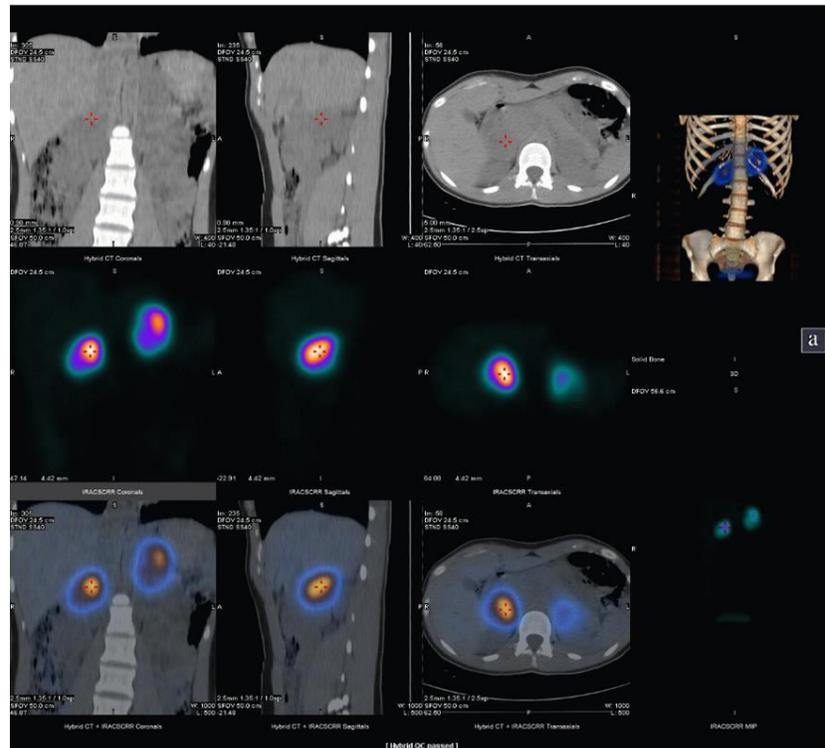
- Masa suprarrenal derecha de 47 x 38 x 35 mm
- Masa suprarrenal izquierda de 60 x 42 x 52 mm.

- CONCLUSIÓN:
- Masa suprarrenal bilateral con características de imagen compatible con feocromocitoma bilateral como primera posibilidad



GAMMAGRAFIA MIBG I-123

Lesiones hipercaptadoras en ambas glándulas suprarrenales, compatibles con feocromocitoma bilateral



CIRUGIA: Adrenalectomía bilateral laparoscópica

- ANATOMIA PATOLOGICA:

FEOCROMOCITOMA TOTALMENTE EXTIRPADO

No se observa invasión de la cápsula ni invasión vascular.
Ambas lesiones muestran buena diferenciación sin observarse signos que puedan sugerir agresividad

- Pretratamiento:

Fenoxibezamina 10 mg /12h → lobivon 2,5 mg vo

- Postcirugía: Hidroaltesona: 1-1-1

Fluorhidrocortisona 0,1: 1-0-0.



ESTUDIO GENÉTICO DEL FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA HEREDITARIO POR SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

Se ha identificado la presencia en heterocigosis de una variante probablemente patogénica en el gen VHL asociado a un incremento de riesgo de Feocromocitoma/Paraganglioma

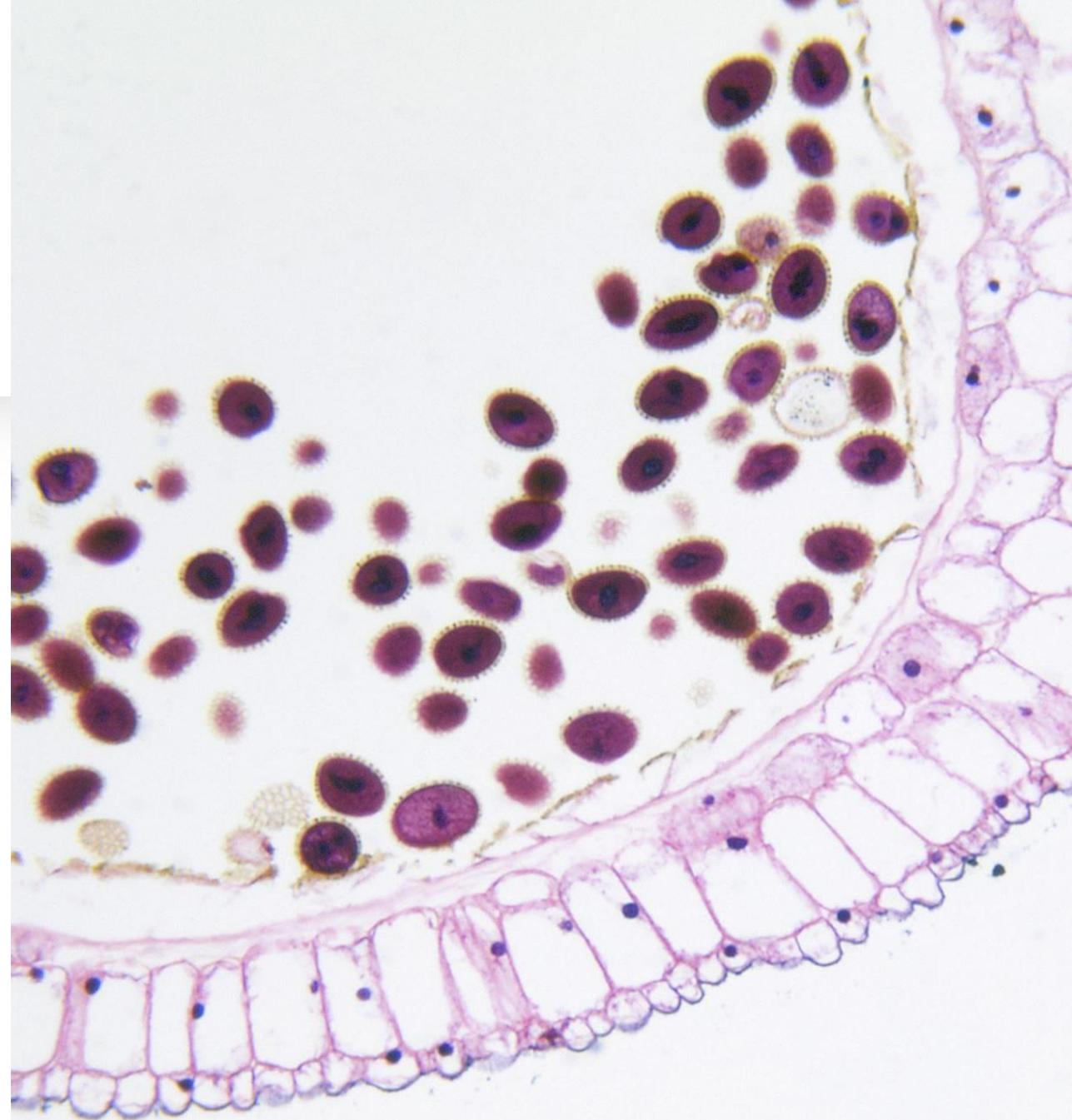
Gen	Variante*	Cigosis	Herencia	Clasificación^
VHL	NM_000551.4:c.308C>A p.(Pro103His)	Heterocigosis	Autosómica Dominante	Probablemente Patogénica

- **RECOMENDACIONES**

- Se recomienda que la paciente y sus familiares realicen una consulta en una unidad de oncología genética / cáncer hereditario en caso de no haberse realizado.
- A valorar por el especialista y en función de la correlación genotipo-fenotipo y del árbol familiar, se recomienda el estudio de la variante probablemente patogénica identificada en la paciente en los progenitores y/o familiares de primer grado. En oncología, las variantes representan un factor de riesgo. De manera que la presencia de la variante, por si sola, en una persona sana no significa que dicha persona vaya a padecer cáncer. Por tanto, los estudios de cosegregación pueden no ser concluyentes

TUMORES
SECRETORES DE
CATECOLAMINAS

**FEOCROMOCITOMA
PARAGANGLIOMA**



FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

- Son tumores productores de catecolaminas que proceden de las células cromafines del sistema nervioso simpático de la médula adrenal (80-90%) o del tejido cromafín extraadrenal (10-20%) respectivamente.
- Comparten características epidemiológicas, histopatológicas y bioquímicas.
- La distinción entre ambos es importante, por sus diferencias en comportamiento clínico, riesgo de malignidad, asociación a otras neoplasias y necesidad de otros estudios genéticos.
- Son poco frecuentes, aunque la tasa de incidencia de los paragangliomas ha aumentado significativamente en las últimas dos décadas probablemente en relación con el uso más generalizado de estudios de imagen y pruebas bioquímicas.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

■ EPIDEMIOLOGIA

- Incidencia 0'6/100.000 hab/año
- Prevalencia 0'1-0'6% entre los diagnosticados de HTA
- Entre el 30-45% de casos se diagnostican de forma incidental al realizar TAC abdominal por otra causa.
- No hay diferencias entre sexos
- Edad de presentación entre la 4^a y 5^a década de la vida
- 10-20% de los casos son niños. Suelen aparecer en el contexto de síndromes hereditarios; suelen ser feocromocitomas bilaterales o paragangliomas y con mayor frecuencia malignos.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

■ ETIOPATOGENIA

- La mayoría son esporádicos e hipersecretores de catecolaminas. Existen PGL no secretores
- El 95% de los casos se localizan en el abdomen
- Los paragangliomas pueden originarse en cualquier lugar donde exista tejido cromafín, como las cadenas ganglionares paraórticas, cervicales o mediastínicas así como las paredes de la vejiga u otras vísceras.
- Los paragangliomas simpáticos secretan predominantemente NA y se encuentran en los ganglios paravertebrales de tórax, abdomen y pelvis, mientras que los parasimpáticos se localizan en cabeza y cuello y generalmente no producen catecolaminas, a excepción de algunos que secretan DA y su metabolito metoxitiramina
- Clásicamente se ha propuesto la «regla del 10%» para describir las características de estos tumores (10% bilaterales, 10% malignos, 10% extraadrenales, 10% familiares). Actualmente, se estima que aproximadamente más del 30% de los pacientes presentan mutaciones en las líneas germinales, siendo en estos casos con mayor frecuencia feocromocitomas bilaterales o PGL múltiples

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

■ PRESENTACION CLINICA

- Depende del tipo de tumor, localización y patrón de secreción de catecolaminas.
- Triada Clásica: (presente en la cuarta parte de los pacientes)
 - Cefalea paroxística
 - Diaforesis. 60-70%
 - Palpitaciones, 60%
- La duración de las crisis
- Otros síntomas: palidez, frialdad acra, crisis de pánico, debilidad generalizada, disnea
- El signo más común es la HTA que puede ser permanente en aproximadamente el 50%, o paroxística 1/3 de pacientes. El resto normotensos

En el caso de los paragangliomas dependiendo de la localización pueden presentar clínica local:

Vejiga—pueden aparecer clínica con la micción y asociar hematuria indolora

Cabeza cuello—síntomas por efecto masa

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

- Síntomas poco frecuentes
 - Hiperglucemia
 - Estreñimiento
 - Papiledema
 - Poliglobulia
 - Hipercalcemia
- Desencadenantes de las crisis adrenérgicas :
 - Alcohol
 - Alimentos que contengan tiramina
 - Anestésicos
 - Palpación del tumor o maniobras de Valsalva
 - Fármacos
 - IMAO, ADT
 - B bloq
 - Opiodes
 - Corticoides
 - Antagonistas del receptor de dopamina (algunos antieméticos y antipsicóticos)
 - Glucagon

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

DIAGNOSTICO

- En casos con sospecha de feocromocitoma debe realizarse un estudio bioquímico y, de confirmarse, estudio de localización
- Las pruebas bioquímicas están indicadas no solo en pacientes sintomáticos, sino también en pacientes con incidentalomas suprarrenales o predisposiciones genéticas conocidas

Indicaciones de cribado de feocromocitoma

Clínica sugestiva: tríada clásica, síntomas adrenérgicos, sobre todo si paroxísticos o precipitados por desencadenantes descritos

Hipertensión arterial en personas jóvenes o hipertensión resistente

Síndromes hereditarios asociados a tumores productores de catecolaminas

Antecedentes familiares de feocromocitoma/paraganglioma

Incidentaloma suprarrenal

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

- ESTUDIO BIOQUIMICO

- Catecolaminas y metanefrinas totales en orina de 24 horas, pero cada vez existe mayor evidencia de que la determinación de las metanefrinas fraccionadas plasmáticas y/o urinarias es superior para el diagnóstico.
- Los feocromocitomas pueden segregar catecolaminas solo episódicamente, pero las metabolizan de forma continua. De esta forma, las concentraciones de metanefrina y normetanefrina permanecen elevadas permanentemente en presencia de un tumor, incluso aunque la secreción de catecolaminas sea paroxística

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

ESTUDIO BIOQUIMICO

	MANUAL DE TOMA DE MUESTRAS DE LABORATORIO	CÓDIGO: MTM		
		EDICIÓN: 02		

Sustancias que pueden interferir en las concentraciones de metanefrinas

Antidepresivos tricíclicos. Antipsicóticos. Bupiriona

IMAO, reserpina, levodopa

Descongestivos nasales. Broncodilatadores (si contienen agonistas de receptores adrenérgicos)

Labetalol (posible interferencia según el método de detección utilizado)

Sulfasalazina

Paracetamol

Anfetaminas, alcohol, cocaína

DI.11.-Documento Informativo: CATECOLAMINAS, METANEFRINAS, HVA, 5HIAA EN ORINA DE 24 H

Dieta: Desde dos días antes de la recogida de orina y durante el tiempo que dure esta, debe evitar tomar bebidas alcohólicas, chocolate, café, té, alimentos que contengan vainilla, plátanos o cítricos (naranjas, limones, kiwis, pomelos...). También debe evitar el estrés físico y emocional, así como el ejercicio intenso.

Interferencias por medicamentos: levodopa, neurolépticos y antidepresivos tricíclicos. Debe consultar siempre al médico sobre la idoneidad de suspender o no el tratamiento e indicar en el volante de solicitud la medicación que haya consumido durante la recogida.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

• **DIAGNOSTICO DE IMAGEN**

Tras la confirmación del diagnóstico bioquímico. En los casos de paragangliomas silentes puede estar indicado el estudio de imagen directamente.

a) TAC abdomino-pelvico:

- Detecta tumores 0.5 mm.
- Mayor sensibilidad y especificidad en los tumores suprarrenales.
- El contraste yodado puede desencadenar una crisis adrenérgica, por lo que algunos autores recomiendan alfabloqueo previo a la prueba

a) RNM: De elección en niños, embarazadas y en personas diagnosticadas de mutaciones de la línea germinal, sospecha de tumor extraadrenal o metastásico

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

- **DIAGNOSTICO DE IMAGEN**

- a) Gammagrafía con MIBG I¹²³: Se recomienda en personas con enfermedad metastásica
 - Menor sensibilidad, pero mayor especificidad con respecto TC o RM, por lo que puede resultar útil cuando existen lesiones dudosas con dichas
 - También podría aportar información adicional ante la sospecha de tumores múltiples, lesiones mayores de 10 cm, enfermedad recurrente/residual y planificación de radioterapia con ¹³¹I-MIBG.
- b) 18F-FDG-tomografía por emisión de positrones: En diversos estudios se ha demostrado superioridad sobre la gamma en enfermedad metastásica, pero esta poco disponible en los centros sanitarios
- c) E68Ga-DOTATE-PET: (mayor afinidad por los receptores de somatostatina 2). Es la técnica de imagen con mayor sensibilidad (92-100%) para el diagnóstico de los MFPGL, comparada con la gammagrafía con ¹²³I-MIBG, el 18F-DOPAPET o el 18F-FDG-PET. Cara y con baja disponibilidad

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

■ DIAGNOSTICO GENÉTICO

- En la última década se han descubierto nuevas formas hereditarias que elevan los TSC familiares al 30-40% de los casos, y al 50% en el caso de los TSC metastásicos. Hay más de 22 genes relacionados identificados.
- Las formas familiares se presentan a edades más tempranas y tienen más probabilidades de ser feocromocitomas suprarrenales bilaterales, paragangliomas y múltiples
- Estos síndromes hereditarios son secundarios a mutaciones en la línea germinal, con una herencia autosómico dominante y se asocian a múltiples tumores:
 - **Neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipos 2A y 2B**
 - **Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)**
 - **Neurofibromatosis tipo 1.**
 - **Paraganglioma familiar**

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

■ DIAGNOSTICO GENÉTICO

- **Neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipos 2A y 2B**, relacionada con mutaciones del gen RET. Incluye tumores como el carcinoma medular de tiroides y se asocia a feocromocitoma en el 50% de los portadores, bilateral en la mitad de los casos
- **Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)**, relacionada con mutaciones en el gen supresor de tumores VHL. Se asocia a múltiples neoplasias que incluyen TSC en 10-20% de los casos (feocromocitoma frecuentemente bilateral y paraganglioma). Hemangioblastoma en la retina o SNC, Ca renal, Tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumor del saco endolinfático del oído interno)
- **Neurofibromatosis tipo 1**, relacionada con mutaciones en el gen NF1. Aproximadamente un 3% de los casos desarrollan un TSC, que suele ser un feocromocitoma unilateral y benigno.
- **Paraganglioma familiar**, la mayoría de los casos son causados por mutaciones en los genes de las subunidades succinato-deshidrogenasa (SDH) SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2 y SDHA. Estos genes están presentes en el 30% de todos los TSC hereditarios. Las mutaciones SDHB se asocian principalmente a paragangliomas secretores de dopamina y norepinefrina con alto potencial maligno y de aparición a edades tempranas, y se encuentran en el 40% de los pacientes con feocromocitoma/paraganglioma metastático

Table 2. Characteristics of Pheochromocytoma-Associated Syndromes.*

Gene	Syndrome	Nonchromaffin Tumors	Transmission	Adrenal Tumors	Head and Neck Tumors	Extraadrenal Tumors†	Multiple Tumors	Metastatic Tumors‡	Family History§
<i>Frequency (percent)</i>									
VHL	VHL	Retinal and CNS hemangioblastomas, RCC, pancreatic neuroendocrine tumor, EIST	Autosomal dominant	>50	<1	10–24	>50	1–9	25–50
NF1	NF1	Cutaneous neurofibromas, malignant peripheral-nerve-sheath tumor, breast cancer	Autosomal dominant	>50	<1	1–9	25–50	1–9	10–24
RET	MEN-2	Medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism	Autosomal dominant	>50	<1	<1	>50	<1	25–50
SDHA	PGL5	Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC	Autosomal dominant	25–50	25–50	25–50	1–9	1–9	1–9
SDHB	PGL4	Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC	Autosomal dominant	25–50	25–50	25–50	10–24	25–50	10–24
SDHC	PGL3	Rarely also pituitary adenoma, GIST	Autosomal dominant	1–9	>50	<1	10–24	Not reported	10–24
SDHD	PGL1	Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC	Autosomal dominant, maternal imprinting	10–24	>50	10–24	>50	1–9	25–50
SDHA/2	PGL2		Autosomal dominant, maternal imprinting	1–9	>50	Not reported	>50	Not reported	>50
MAX	No name	Rarely also RCC	Autosomal dominant	>50	<1	1–9	>50	1–9	25–50
TMEM127	No name		Autosomal dominant	>50	1–9	<1	25–50	10–24	1–9

* For multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN-2), von Hippel-Lindau disease (VHL), and neurofibromatosis type 1 (NF1), the frequencies of the characteristics shown are for patients with chromaffin tumors, since such tumors do not develop in all patients with these syndromes. CNS denotes central nervous system, EIST endolymphatic-sac tumor of inner ear, GIST gastrointestinal stromal tumor, HPT hyperparathyroidism, PGL paraganglioma syndrome (PGL1 through PGL5 denote paraganglioma syndromes 1 through 5), and RCC renal-cell carcinoma.

† These tumors consist of retroperitoneal, pelvic, and thoracic tumors.

‡ These tumors consist of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma.

§ Shown is the frequency of a family history of components of the given syndrome.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

Se aconseja realizar **estudio genético** al menos en los siguientes casos

- Paraganglioma.
- Feocromocitoma bilateral, multifocal o metastásico.
- Feocromocitoma unilateral en pacientes jóvenes (menores de 45 años).
- Feocromocitoma unilateral y antecedentes familiares de feocromocitoma-paraganglioma.
- Ante hallazgos clínicos sugestivos de alguno de los síndromes citados.
- Personas asintomáticas con un familiar diagnosticado de feocromocitoma o paraganglioma y portador de una de las mutaciones anteriormente citadas.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

• TRATAMIENTO

- QUIRURGICO: Siempre que sea posible, previo tratamiento farmacológico para controlar TA y prevenir complicaciones cardiovasculares perioperatorias
- Tratamiento médico: Al menos 1-2 semanas previas a la cirugía
 - **Alfabloqueantes:** (fenoxibenzamina, doxazosina o prazosina) para contrarrestar la liberación de catecolaminas. Se administra al menos 1-2 semanas antes de la intervención para controlar tensión arterial y frecuencia cardiaca, junto con dieta rica en sodio y líquidos abundantes para prevenir la hipotensión postquirúrgica. La doxazosina por su buena tolerabilidad está especialmente indicada para tratamientos a largo plazo en tumores inoperables.
 - **Betabloqueantes:** una vez establecido el bloqueo alfa pueden utilizarse betabloqueantes para el tratamiento de arritmias o taquicardia
 - **Antagonistas del calcio:** amlodipino, nifedipino, nicardipino. Útiles en pacientes que no toleran el bloqueo adrenérgico o asociados a éste cuando el control de la tensión arterial es insuficiente.
 - **α -metiltirosina:** inhibe la síntesis de catecolaminas. En general se reserva para casos en los que no puede utilizarse el bloqueo combinado adrenérgico o agregado a éste.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

○ Tratamiento quirúrgico

- La técnica de elección en la mayoría de los feocromocitomas es la suprarrenalectomía laparoscópica. En los tumores malignos y en la mayoría de los paragangliomas se recomienda cirugía abierta.
- Para confirmar la extirpación completa del tumor hay que determinar metanefrinas en plasma u orina entre 2 y 6 semanas después de la cirugía.
- En los tumores metastásicos se aconseja resección de todas las lesiones posibles pues va a mejorar el control clínico del paciente y mayor eficacia de los tratamientos sistémicos.

○ Tratamiento local

- Con Rt externa (control de metástasis óseas)
- Radiofrecuencia o Crioablación o Quimioembolización (control metástasis hepáticas)

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

- **Quimioterapia**: ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina.

En pacientes con enfermedad metatásica rápidamente progresiva

Tasa de respuesta relativamente baja (respuesta completa del 4%, respuesta parcial del 37% y enfermedad estable 14%) pero se asocia a una toxicidad elevada.

- **Terapias moleculares dirigidas**

- Radiofármacos: Terapia con metayodobencilguanidina marcada con ^{131}I (^{131}I -MIBG), útil en pacientes con captación suficiente en la gammagrafía diagnóstica ^{123}I -MIBG.
- Terapia con péptidos marcados con radionúclido (PRRT). Usa análogos de somatostatina radiomarcados

- **Inhibidores de la Tirosinasa**

Bloquean la activación de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y previenen la angiogénesis y el crecimiento celular (tumoral). Uno de los más relevantes es *sunitinib* que está siendo evaluado actualmente en un ensayo en fase II, y se ha empleado en la práctica clínica en pacientes no candidatos o no respondedores a quimioterapia/MIBG.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

- **El pronóstico** está determinado por la predisposición genética, carga tumoral, tasa de progresión de la enfermedad y localización de las metástasis. En enfermedad metastásica se ha descrito una supervivencia del 40-70% a los 5 años.
- Los PGL metastásicos parecen tener una progresión de la enfermedad (1,16 años) superior a los feocromocitomas metastásicos (4 años)

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

■ SEGUIMIENTO

- Es necesario un seguimiento a largo plazo incluso en pacientes aparentemente curados, pues pueden presentar recurrencias o enfermedad metastásica hasta varios años después de la resección del tumor primario.
- Consiste en:
 - control de TA
 - metanefrinas anuales
 - pruebas de imagen cada 2-3 años.

La duración del seguimiento es de al menos 10 años

En pacientes de alto riesgo (pacientes jóvenes, enfermedad genética, tumores grandes o paragangliomas) se debe considerar un seguimiento anual de por vida.

En aquellos pacientes portadores de mutación que no han desarrollado la enfermedad se realizará seguimiento bioquímico anual y TAC periódico en función de la mutación que presente.

FIN