

Feocromocitoma y paraganglioma en un hospital pediátrico de Argentina. Serie de casos

María I. Deregibus^a , Luis A. Pompozi^a, Gabriela Sansó^{b,c} 

RESUMEN

El feocromocitoma y el paraganglioma son tumores neuroendocrinos secretores de catecolaminas. Los feocromocitomas se originan en la médula suprarrenal, mientras que los paragangliomas son extraadrenales. Se describe una serie de casos de niños con diagnóstico anatomopatológico de feocromocitoma o paraganglioma que consultaron en un hospital pediátrico de alta complejidad de Argentina. Se incluyeron 21 pacientes, 14 varones, con una mediana de edad de 11,4 años; 8 casos con feocromocitoma y 13 casos con paraganglioma. Se presentaron con hipertensión arterial 14/21. La mayoría de los paragangliomas tuvieron localización paraaórtica (9/13). Debido a que representan una causa potencialmente curable de hipertensión arterial, la sospecha clínica es muy importante. El diagnóstico temprano y la instauración de un tratamiento antihipertensivo adecuado, que permita afrontar la cirugía con normotensión arterial, aseguran la curación en la mayoría de los casos si la resección tumoral es completa.

Palabras clave: hipertensión; pediatría; feocromocitoma; paraganglioma; catecolaminas.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10099>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10099.eng>

Cómo citar: Deregibus MI, Pompozi LA, Sansó G. Feocromocitoma y paraganglioma en un hospital pediátrico de Argentina. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(2):e202310099.

^a Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b División de Endocrinología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María I. Deregibus: ine_dere@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-5-2023

Aceptado: 4-9-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia global de hipertensión arterial (HTA) en pediatría se encuentra en aumento.^{1,2} Las causas secundarias son más frecuentes en niños pequeños.³ El 6 % corresponden a causas endocrinológicas,² dentro de las cuales encontramos el feocromocitoma (PCC) y el paraganglioma (PGL).³ Ambos son tumores secretores de catecolaminas derivados de las células cromafines de la cresta neural. Los PCC se originan en la médula suprarrenal, mientras que los PGL son extraadrenales, originados en ganglios paravertebrales del sistema simpático del tórax, abdomen y pelvis, y parasimpáticos de cabeza y cuello. Son raros, con una incidencia anual de 1 en 300 000.⁴ El 20 % se diagnostican en niños y adolescentes, y serían responsables del 0,5-2 % de los casos de HTA.⁵⁻⁷ Son causas secundarias de HTA potencialmente curables.

Se describe una serie de casos con datos obtenidos de la revisión de historias clínicas de niños menores de 16 años, con diagnóstico anatomopatológico de PCC o PGL que consultaron desde el 1 de julio de 1988 hasta el 30 de diciembre de 2021 en un hospital de alta complejidad de Argentina. Se realizó el análisis retrospectivo de los resultados. Los objetivos son describir edad, presentación y localización del tumor, exámenes complementarios, tratamientos realizados y pronóstico.

Para el diagnóstico y tratamiento, se siguieron las normas de atención de nuestra institución. El acceso a la información utilizó los recaudos

establecidos por las normas éticas y legales que protegen la confidencialidad (Ley 25326 de Protección de Datos Personales). Los datos obtenidos no podrán utilizarse con fines distintos a los que motivaron su obtención.

RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes, 14 varones, mediana de edad 11,4 años. Encontramos 8 con anatomía patológica compatible con PCC y 13 con PGL (*Tabla 1*).

La presencia de HTA se observó en 14 de los 21 niños incluidos. Se encontró en los 8 PCC y en 6 de los 13 PGL. La mitad de los PCC consultaron por HTA y el otro 50 %, por síntomas compatibles con exceso de catecolaminas. En aquellos con PGL, lo más frecuente fue el dolor abdominal seguido por HTA; 6 de los 8 PCC presentaron disminución de peso, sudoración y palpitaciones, mientras que, estos signos estuvieron presentes en 4 de los 13 PGL (*Figuras 1 y 2*); 5 de los 8 PCC fueron unilaterales. La mayoría de los PGL tuvieron localización paraaórtica (9/13). Como localizaciones más raras, se observaron 2 cervicales, 1 en laringe y 1 en vejiga.

A todos los PCC se les realizó ácido vainillín mandélico (AVM), que se encontró aumentado en 5/8. A 7 se les efectuó catecolaminas urinarias (CU); la noradrenalina (NA) resultó aumentada en todos.

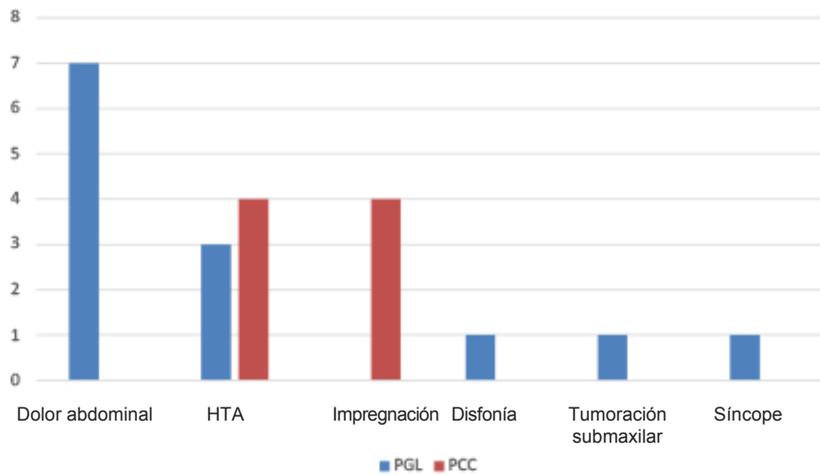
En los PGL, se realizó AVM a 8/13 y resultó elevado en 5. Los 3 niños con AVM normal presentaron PGL paraaórticos; 2 con tumores silentes, que consultaron por náuseas, vómitos

TABLA 1. Características de la población de estudio

Variable	Total (n = 21)	Feocromocitoma (n = 8)	Paraganglioma (n = 13)
Edad (años)	11,47	11,72	11,45
Mediana (RIC)	(9,39; 13,38)	(10,10; 14,17)	(8,85; 13,19)
Sexo masculino	14/21	6/8	8/13
Peso (kg)	36	32	38
Mediana (RIC)	(28; 43)	(26; 37)	(30; 43)
Talla (cm)	142	140	144
Mediana (RIC)	(131; 148)	(136; 143)	(131; 148)
PAS (mmHg)	145	165	114
Mediana (RIC)	(110; 170)	(157; 171)	(110; 140)
PAD (mmHg)	92	110	70
Mediana (RIC)	(70; 111)	(110; 114)	(64; 92)

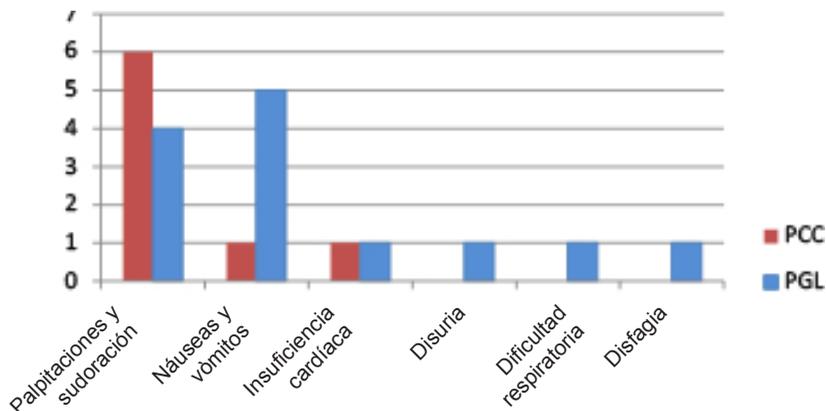
RIC: rango intercuartilico; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

FIGURA 1. Motivos de consulta



HTA: hipertensión arterial; PGL: paraganglioma; PCC: feocromocitoma.

FIGURA 2. Síntomas de presentación



PCC: feocromocitoma; PGL: paraganglioma.

y dolor abdominal, y 1 consultó por HTA con insuficiencia cardíaca. En los 3, el tumor se observó en la ecografía abdominal (*Tabla 2*).

En 3 niños con PGL no se realizó AVM ni CU por bajo índice de sospecha. Uno consultó por dolor abdominal e infección urinaria a repetición, y se observó el tumor en la ecografía abdominal. Otra niña consultó por disfonía con tumoración cervical; el diagnóstico se realizó por la biopsia. El último consultó por HTA y disminución de la masa renal, con sospecha de HTA renovascular, con diagnóstico intraquirúrgico de masa paraaórtica.

A todos los PCC se les realizó centellograma con ¹²³I-MIBG (metaiodobenzil-guanidina); la lesión captó en 5/8. Fue efectuado en 9 PGL y se evidenció la lesión en 6.

En todos los PCC, se observó el tumor por ecografía. Debido a las distintas localizaciones de los PGL, en 12 niños se efectuó tomografía axial computarizada (TAC) del área comprometida; en 9 previamente el tumor había sido localizado por ecografía.

Al observar los normotensos, 5 presentaron dolor abdominal; 1, disfonía con dificultad respiratoria, y 1, disfagia y tumoración cervical. A los 7 se les realizaron imágenes y se observó el tumor. Con estos datos, a 5 se les efectuó CU y 3 presentaron elevación de la adrenalina, lo que nos hace pensar que pudieron haber presentado HTA paroxística, que podría haberse diagnosticado por monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA). De los 7 sin HTA, 4 fueron multicéntricos.

TABLA 2. Exámenes complementarios y tratamiento

	PCC (n = 8)	PGL (n = 13)
AVM		
Disponible	8/8	8/13
Elevado	5/8	5/8
Normal	3/8	3/8
Catecolaminas urinarias		
Disponible	7/8	9/13
NA elevada	7/7	5/9
NA normal	0	4/9
A elevada	5/7	5/9
A normal	2/7	4/9
A y NA elevadas	5/7	4/9
Examen molecular		
Disponible	7/8	5/13
Sin variante patogénica detectada o aparentemente esporádico	2/7	3/5
VHL	3/7	0
NF-1	1/7	0
SDHA	1/7	0
SDHB	0	2/5
Tratamiento quirúrgico		
Convencional	6/8	11/13
Laparoscópico	2/8	2/13
Antihipertensivos prequirúrgicos		
Doxazocina/atenolol	8/8	6/13
Labetalol	8/8	4/6
Labetalol	0	1/6
Enalapril	0	1/6

Disponible: indica el número de niños a los que se les realizó el examen complementario indicado.

AVM: ácido vainillín-mandélico; NA: noradrenalina; A: adrenalina.

VHL: von Hippel-Lindau; NF-1: neurofibromatosis 1; SDHA: succinato deshidrogenasa subunidad A; SDHB: succinato deshidrogenasa subunidad B.

El estudio de biología molecular se realizó en el Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez a 12 niños (Tabla 2). Se observó PCC bilateral en 3 niños, todos portadores de variantes esporádicas del gen *VHL* (Von Hippel-Lindau).

Todos recibieron tratamiento quirúrgico; la cirugía convencional fue la más utilizada. Se instauró tratamiento antihipertensivo prequirúrgico a los 14 que consultaron con HTA (Tabla 2).

En 5 niños se observó tumor residual. Uno con PCC, portador de una variante patogénica en el gen *VHL* con tumor bilateral. Los restantes presentaron PGL, 3 de localización paraaórtica (2 portadores de variantes patogénicas del gen *SDHB*) y 1 cervical.

Seis niños con PGL presentaron tumores multicéntricos; se observaron 4 defunciones. Presentaron metástasis a nivel hepático, cerebral y óseo. Los 2 restantes fueron derivados a centros de adultos para continuar su seguimiento. Ambos con metástasis irresecables, portadores de variantes patogénicas del gen *SDHB*.

DISCUSIÓN

En consonancia con Bholah y cols.,³ en nuestra serie hay el doble de varones con un promedio de edad entre 11 y 13 años.⁴ Es llamativo observar que la mayoría sean PGL. Esta diferencia también fue publicada por Pamporaki y cols.,⁸ quienes observaron mayor frecuencia de tumores extraadrenales (66,3 % vs. 35,1 %) en niños comparados con la población adulta. Tersant y cols. encontraron una proporción casi similar entre tumores adrenales y extraadrenales.⁹

Los niños suelen tener HTA sostenida.^{5,10} En nuestra experiencia, se observó en todos los PCC y en casi la mitad de los PGL. Dos niños presentaron HTA grave asociada a insuficiencia cardíaca. Según algunas publicaciones,³⁻⁵ la tríada clásica (diaforesis, cefalea y palpitaciones) se encuentra entre el 47 % y el 57 %. En nuestros resultados, la prevalencia fue mayor (77 %). En consonancia con Seamon y cols., entre quienes

no presentaron HTA, el dolor abdominal fue el síntoma más frecuente.¹¹ Todos diagnosticados por imágenes como incidentalomas. En pacientes con presión arterial normal y alta sospecha de PGL, puede realizarse un MAPA para buscar HTA enmascarada o falta de descenso nocturno.⁴

Frente a la sospecha diagnóstica, se debe realizar la medición de metanefrinas en plasma y/o en orina. Presentan mayor sensibilidad y especificidad que el AVM y las CU.^{10,11} Sin embargo, recolectar orina de 24 horas en niños no es sencillo y en nuestro hospital, esta determinación no se encuentra disponible. En muchos se recurrió a estudios por imágenes frente a la sospecha clínica. En los PGL, determinar la etiología es complejo. La sintomatología depende del tipo de hormona que secretan y pueden ser asintomáticos.³ Es por eso que observamos diferencias en los exámenes complementarios realizados. En nuestra serie, aquellos que presentaron HTA permitieron la visualización del tumor por algún método de imágenes.

Pamporaki y cols.⁸ encontraron mayor prevalencia en pediatría de lesiones extraadrenales, multifocales, metastásicas, recurrentes y alteraciones moleculares, que llegaron hasta el 80 %. Según nuestros resultados, el 58,3 % de los pacientes a los que se les realizó el estudio molecular presentaron alteración genética. El diagnóstico molecular permite la detección precoz de enfermedades asociadas y casos de tipo familiar.^{8,11} Si bien no existe un marcador aislado de malignidad, variantes patogénicas en el gen *SDHB* guardan relación con el desarrollo de enfermedad maligna.^{8,12} Ambos pacientes con dicha alteración presentaron metástasis. Se recomienda realizar el estudio genético en todos aquellos que presenten PGL o PCC.^{9,12}

El principal tratamiento es la resección quirúrgica, la cual es curativa en la mayoría.³ La remoción laparoscópica es preferible.^{4,13} Nuestra serie tiene un gran porcentaje de cirugías abiertas debido a que muchos fueron extirpados cuando la cirugía laparoscópica no estaba disponible. El manejo antihipertensivo preoperatorio es crucial para prevenir las fluctuaciones de la presión arterial en la inducción anestésica, la aparición de crisis hipertensiva y la hipotensión luego de la remoción.^{3,4,10} La manipulación del tumor puede originar una descarga de catecolaminas que resulte en una crisis hipertensiva grave con arritmias, isquemia miocárdica, edema pulmonar

o accidente cerebrovascular. Está recomendado iniciar tratamiento con alfabloqueantes 7 a 14 días previos al procedimiento. A las 48 horas, debe asociarse un betabloqueante para disminuir la taquicardia refleja. Es muy importante que el paciente consuma adecuada cantidad de líquidos y sodio para prevenir la hipotensión ortostática producida por la contracción de volumen.¹⁰

El presente estudio fue realizado enteramente en niños y las variables se analizaron desde el punto de vista clínico. Actualmente, no se encuentran disponibles muchas publicaciones con estas características en nuestro país. Es importante continuar investigando y generar nuevas fuentes de información, ya que el subgrupo pediátrico se encuentra poco estudiado y muchas recomendaciones se han extrapolado de adultos. ■

REFERENCIAS

- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20171904.
- Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr*. 2017;5:155.
- Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma-an update on diagnosis, evaluation and management. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(4):581-94.
- Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4-to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073(1):30-7.
- Guptha-Malhotra M, Banker A, Shete S, Sharukh Hashmi S, et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):73-80.
- Kotanidou E, Giza S, Tsinopoulou VR, Vogiatzi M, Galli-Tsinopoulou A. Diagnosis and management of endocrine hypertension in children and adolescent. *Current Pharm Des*. 2020;26(43):5591-608.
- Pamporaki C, Hamplova B, Pietzsch M, Prejbisz A, et al. Characteristics of pediatric vs adult pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1122-32.
- Tersant M, Généré L, Freyçon C, Villebasse S, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents: experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFCE). *J Endocr Soc*. 2020;4(5):bvaa039.
- Seamon M, Yamaguchi I. Hypertension in pheochromocytoma and paraganglioma: evaluation and management in pediatric patients. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(5):32.
- Gómez RM, Hernaiz M, de Miguel V, Aparicio AS, et al. Enfoque diagnóstico de feocromocitomas y paragangliomas. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2019;36(1):34-43.
- Rednam S, Erez A, Drucker H, Janeway K, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017;23(12):e68-75.
- Peard L, Cost N, Saltzman A. Pediatric pheochromocytoma: current status of diagnostic imaging and treatment procedures. *Curr Opin Urol*. 2019;29(5):493-9.