



ARTÍCULO ESPECIAL

## Tumores suprarrenales en la infancia

G.A. Martos-Moreno<sup>a,b</sup>, J. Pozo-Román<sup>a,b</sup> y J. Argente<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud, Carlos III, Madrid, España

Recibido el 2 de abril de 2013; aceptado el 29 de abril de 2013

Disponible en Internet el 21 de junio de 2013

### PALABRAS CLAVE

Corticosuprarrenaloma;  
Feocromocitoma;  
Paraganglioma;  
Cromafín

**Resumen** En este artículo se revisa y resume el estado actual del conocimiento de los 2 grandes grupos de tumores originados en la glándula suprarrenal: a) corticosuprarrenalomas, tumores derivados de la corteza de la glándula suprarrenal; y b) feocromocitomas y paragangliomas, tumores neuroendocrinos que tienen su origen en los paraganglios, formados por cúmulos ganglionares de células derivadas de la cresta neural, que se distribuyen simétricamente a lo largo del sistema nervioso autónomo, desde la pelvis a la base del cráneo, siguiendo el eje longitudinal del cuerpo (paragangliomas [PG]). Estos últimos (PG) pueden ser funcionantes y secretar catecolaminas que, al oxidarse con sales de cromo, adquieren un color marrón oscuro (tumores cromafines). Entre ellos, el término de feocromocitoma (FC) se reserva a los PG derivados de las células cromafines de la médula suprarrenal (PG intra-suprarrenales o de médula suprarrenal); mientras que, el término de PG hace referencia a los PG localizados fuera de la glándula suprarrenal, tanto simpáticos como parasimpáticos.

Se analizará el estado actual de las bases conceptuales, patogénicas, fundamentos genéticos y elementos diagnósticos (manifestaciones clínicas, parámetros bioquímicos y hormonales, técnicas de imagen y estudios moleculares) y terapéuticos (cirugía, tratamiento médico pre y postoperatorio, quimioterapia y radioterapia) de aplicación en la actualidad o en desarrollo.  
© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Adrenal tumour;  
Pheochromocytoma;  
Paraganglioma,  
Chromaffin

### Adrenal tumours in childhood

**Abstract** This special article aims to summarise the current knowledge regarding the two groups of tumours with their origin in the adrenal gland: 1) adrenocortical tumours, derived from the cortex of the adrenal gland and 2) pheochromocytomas and paragangliomas, neuroendocrine tumours derived from nodes of neural crest derived cells symmetrically distributed at both sides of the entire spine (paragangliomas [PG]). These PGs can be functioning tumors that secrete catecholamines, which confers their typical dark colour after staining with chromium salts (chromaffin tumors). Among these, the term pheochromocytoma (PC) is restricted to those PGs derived from the chromaffin cells in the adrenal medulla (intra-adrenal PGs),

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [argentefen@terra.es](mailto:argentefen@terra.es) (J. Argente).

whereas the term PG is used for those sympathetic or parasympathetic ones in an extra-adrenal location.

We analyse the state of the art of their pathogenic and genetic bases, as well as their clinical signs and symptoms, the tests currently available for performing their diagnosis (biochemical, hormonal, imaging and molecular studies) and management (surgery, pre- and post-surgical medical treatment), considering the current and developing strategies in chemo- and radiotherapy.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Existen 2 grandes grupos de tumores originados en la glándula suprarrenal: a) tumores corticosuprarrenales o corticosuprarrenalomas, tumores derivados de la corteza de la glándula suprarrenal; y b) feocromocitomas y paragangliomas, tumores neuroendocrinos que tienen su origen en los paraganglios, formados por cúmulos ganglionares de células derivadas de la cresta neural que se distribuyen simétricamente a lo largo del sistema nervioso autónomo, desde la pelvis a la base del cráneo, siguiendo el eje longitudinal del cuerpo (paragangliomas [PG]). Estos últimos (PG) pueden ser funcionantes y secretar catecolaminas que, al oxidarse con sales de cromo, adquieren un color marrón oscuro (tumores cromafines) (fig. 1). Entre ellos, el término de feocromocitoma (FC) se reserva a los PG derivados de las células cromafines de la médula suprarrenal (PG intra-suprarrenales o de médula suprarrenal); mientras que el

término de PG hace referencia a los PG extra-suprarrenales, tanto simpáticos como parasimpáticos.

En 1948 Lawson Wilkins publicó 2 interesantes casos clínicos sobre un tumor suprarrenal feminizante que causaba ginecomastia en un varón de 5 años y sobre un tumor virilizante en una niña de 5 años de edad<sup>1</sup>. Gran parte de las reflexiones entonces emitidas serían similares en la actualidad. Una revisión de 34 casos publicada en 1975<sup>2</sup> y otra más reciente del año 2001<sup>3</sup> demuestran el lento avance experimentado en el conocimiento del tratamiento de los tumores corticosuprarrenales en las últimas décadas.

Los feocromocitomas y los paragangliomas son igualmente raros en la infancia y benignos en la mayoría de los casos. El signo más frecuente al diagnóstico es la hipertensión arterial, asociada a episodios de cefaleas con palpitaciones y palidez. El estudio de los síndromes familiares de feocromocitomas ha resultado de gran importancia en la comprensión de los mecanismos patogénicos, tanto en casos familiares como esporádicos. En la actualidad se han implicado 10 genes diferentes en la patogénesis de estos tumores, sugiriéndose la posible participación de otros genes, particularmente en los casos esporádicos.

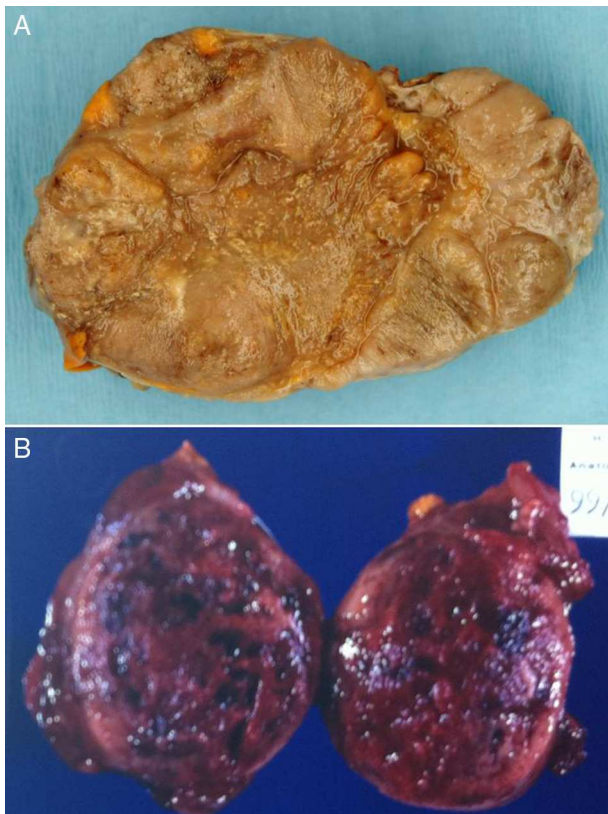
## Tumores corticosuprarrenales

### Epidemiología

Los tumores derivados de las células de la corteza suprarrenal o tumores corticosuprarrenales (TCS) son raros en niños y adolescentes, de presentación heterogénea y patogenia aún entendida parcialmente. Se presentan siguiendo una tendencia bimodal, siendo más frecuentes en los primeros 5 años de la infancia y en la cuarta y quinta décadas en la vida adulta. En todos los rangos etarios son más frecuentes en el sexo femenino.

En los niños el tumor de origen suprarrenal más prevalente es el neuroblastoma, mientras que los TCS en su conjunto son extraordinariamente infrecuentes, por lo que prácticamente ningún centro endocrinológico u oncológico pediátrico atesora experiencia en su diagnóstico y seguimiento. A esta dificultad se suma la particularidad, con respecto a los casos de pacientes adultos, de que, independientemente de su benignidad o malignidad, los tumores suprarrenales secretores de esteroides sexuales pueden determinar un efecto deletéreo sobre el crecimiento del niño debido a una maduración sexual y somática precoces y patológicas.

Los datos del *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) procedentes del *National Cancer Institute* de EE. UU.



**Figura 1** Aspecto macroscópico de un tumor corticosuprarrenal (A) y de un feocromocitoma (B).

estiman que solamente el 1,3% de los procesos de la infancia son carcinomas, siendo apenas un 0,2% TCS. Se considera que en EE. UU. se diagnostican anualmente 25 nuevos casos de TCS, con 12.400 casos de cáncer/año en menores de 20 años. No obstante, existen variaciones geográficas, siendo la máxima en el sudeste de Brasil (aproximadamente 15 veces superior: 3,4 casos por millón de niños menores de 14 años y por año). En 1990 se fundó el *International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry* (IPACTR) en el *St. Jude Children's Research Hospital* de Memphis (EE. UU.) y el Hospital de Clínicas de Curitiba (Brasil), con el objetivo de obtener amplia experiencia al disponer de un mayor número de casos clínicos, muestras de laboratorio, tejidos y estudios moleculares, además de investigar nuevas vías terapéuticas ([www.stjude.org/international-outreach](http://www.stjude.org/international-outreach)). En 2002 el *Children's Oncology Group* (COG) creó el Comité de tumores raros, incluyendo un subcomité para el estudio de los TCS<sup>4-8</sup>.

## Etiología

Los mecanismos de desarrollo tumoral en la corteza suprarrenal se conocen parcialmente, fundamentándose nuestro conocimiento en el estudio de las alteraciones genéticas presentes en sus asociaciones patológicas y en los mecanismos de señalización hormonal de la corteza suprarrenal. La clasificación es compleja, basándose preferentemente en los estadios tumorales. Pueden ser benignos o malignos, funcionantes (secretoras de hormonas) o no funcionantes<sup>5-8</sup>. Las bases genéticas se han desarrollado ampliamente en los últimos años. Las mutaciones en el gen supresor tumoral p53 (*TP53*) son las más comunes, tanto en los corticosuprarrenomas aislados, como en aquellos asociados a otras entidades<sup>9</sup>, como es el síndrome de Li-Fraumeni. En el caso del complejo de Carney<sup>10,11</sup> las mutaciones más frecuentes afectan al gen *PRKAR1A*<sup>12-14</sup>.

## Alteraciones genéticas en los tumores corticosuprarrenales

La aproximación a las bases moleculares de los TCS se ha realizado empleando múltiples técnicas de rastreo holocómico, dirigidas a la búsqueda de fenómenos de pérdida o ganancia de determinadas regiones cromosómicas. Así, se ha demostrado mediante hibridación genómica comparativa (HGC) que existe una relación entre el tamaño tumoral y el número de ganancias o pérdidas de material cromosómico, sugiriendo que estas se acumulan conforme el tumor progresa. Las alteraciones cromosómicas más comunes observadas en niños con TCS son la ganancia de copias de la región cromosómica 9q34 y la delección en homocigosis de la región 10p21<sup>15</sup>.

Entre los oncogenes implicados en estas alteraciones moleculares destacan *RAS* (adenomas productores de aldosterona), *β-catenina*, *IGF-II* y otros factores de crecimiento; y genes implicados en la supresión tumoral, de los que el *TP53*<sup>16</sup> y el *MEN1* son los principales exponentes. Las mutaciones activadoras de los primeros e inactivadoras de los segundos parecen implicadas en la génesis de los TCS, en particular, en determinadas asociaciones patológicas. Una reciente revisión analiza en detalle las bases genéticas en los pacientes con TCS<sup>17</sup>.

## Asociaciones patológicas de los tumores corticosuprarrenales

*Síndrome de Li-Fraumeni*. Es un síndrome de cáncer hereditario muy heterogéneo. Clínicamente se caracteriza por un patrón de herencia autosómico dominante (AD) y la aparición, en edades tempranas, de múltiples tumores en varios miembros de un mismo grupo familiar. El tipo de tumores que pueden presentar los pacientes afectados de síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es variado, siendo los más comunes los de tejidos blandos, osteosarcomas, mama, cerebro, TCS y leucemia<sup>18</sup>.

El 70% de los casos de SLF presentan mutaciones del gen supresor tumoral *TP53* (*Mendelian Inheritance in Man* [MIM] 191170)<sup>9,19</sup>, localizado en 17p13.1 y que codifica la proteína p53. Al SLF secundario a mutaciones en el gen *PT53* se le denomina SLF tipo 1 (MIM 151623), puesto que en otros subgrupos de pacientes afectados de SLF sin mutación en el gen *PT53* se han hallado mutaciones en el gen *CHEK2* (SLF tipo 2; MIM 609265; 22q11) y en un tercer locus en posición 1q23 (SLF tipo 3; MIM 609266).

Más del 90% de los niños menores de 4 años con TCS presentan una mutación del gen *TP53*. Por ello se ha sugerido que los TCS que aparecen en esta edad derivan de la zona fetal de la corteza suprarrenal, con características clínicas diferentes de los TCS del adolescente. La mutación germinal R337H de este gen, que afecta a los dominios de oligomerización de la proteína, es la más común en los pacientes de origen brasileño.

*Neoplasia endocrina múltiple tipo 1* (*MEN1*, MIM 131100). De localización pancreática, hipofisaria y paratiroidea, preferentemente, se asocia hasta en el 36% de los casos con la presencia de nódulos en la corteza suprarrenal. La proteína codificada por el gen *MEN1* es la menina. La asociación entre mutaciones germinales de *MEN1* (11q13) y TCS se ha observado exclusivamente en pacientes adultos.

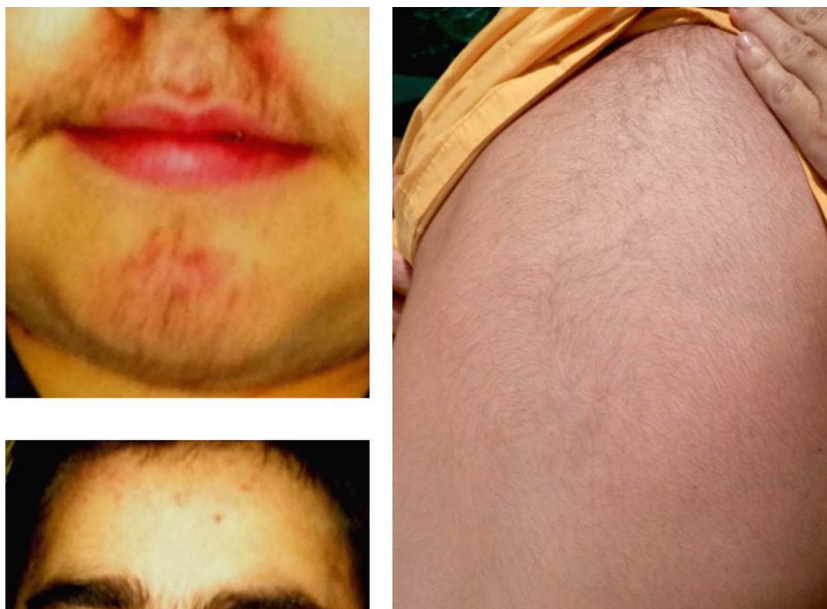
*Síndrome de Beckwith-Wiedemann* (MIM 130650). Es debido, de forma casi unívoca, a mutaciones en el locus del factor de crecimiento similar a la insulina número II (*IGF-II*, 11p15.5), que determinan la pérdida de heterocigosis y un defecto de impronta (sobrexpresión del alelo paterno) que ocasiona un exceso de expresión de *IGF-II*.

Tienen un mayor riesgo de padecer diversos tumores, tanto benignos como malignos, entre los que destacan el tumor de Wilms y, en segundo lugar, los TCS.

*Complejo de Carney*. Este síndrome de cáncer hereditario (patrón AD en el 50% de los casos)<sup>10,11</sup> es secundario a mutaciones en 2 loci: *PRKAR1A* en 17q22-q24 (tipo 1, MIM 160980) y 2 genes fosfodiesterasa: *PDE11A* y *PDE8B* en 2p16 (tipo 2, MIM 605244).

La principal manifestación endocrinológica del complejo de Carney es la enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria, asociándose a múltiples tipos de tumores entre los que destacan los mixomas. Recientemente se han publicado 2 casos asociados a TCS<sup>20,21</sup> Asimismo, se han hallado mutaciones somáticas y situaciones de pérdida de heterocigosis en el gen *PRKAR1A* en TCS esporádicos<sup>12-14</sup>.

También se ha descrito un aumento de la incidencia de TCS en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, neurofibromatosis tipo 1 o síndrome de McCune Albright.



**Figura 2** Signos de virilización en un niño afecto de un tumor corticosuprarrenal productor de andrógenos.

### Anatomía patológica de los tumores corticosuprarrenales

No existe correlación unívoca entre el tamaño del tumor o sus características histopatológicas y su capacidad de producción hormonal, como no existe una característica patológica individual que determine la malignidad de un TCS. Hoy no se aconseja el empleo de la puntuación o *score* de Weiss, siendo la clasificación actual de los estadios tumorales (IPACTR) la más empleada para estimar el pronóstico del paciente<sup>4,5,7</sup>:

- Estadio I: tumor completamente extirpable, < 100 g y < 200 cm<sup>3</sup> con niveles hormonales normales en el postoperatorio.
- Estadio II: tumor completamente extirpable, ≥ 100 g y/o ≥ 200 cm<sup>3</sup> con niveles hormonales normales en el postoperatorio.
- Estadio III:
  - Tumor no extirpable.
  - Tumor diseminado.
  - Pacientes con estadio I o II que no normalizan sus niveles hormonales en el postoperatorio.
  - Pacientes con afectación nodular linfoide retroperitoneal.
- Estadio IV:
  - Presencia de metástasis a distancia.

La diferenciación entre el adenoma y el carcinoma suele ser difícil. Ningún parámetro aislado, excepto la existencia de metástasis, permite discriminar entre tumores benignos y malignos. Únicamente la microscopía electrónica puede ser de ayuda, dado que los carcinomas suelen mostrar morfología y número anormal de mitocondrias.

### Manifestaciones clínicas

En el niño existen 2 procesos evolutivos, el crecimiento y la maduración somática y sexual, que pueden verse afectados

por la hipersecreción hormonal de esteroides sexuales, ya sean masculinos (tumores virilizantes), o femeninos (tumores feminizantes) por parte de los TCS. La presentación con síntomas derivados de hipersecreción de glucocorticoides (síndrome de Cushing) o mineralocorticoides (síndrome de Conn) son infrecuentes<sup>22</sup>.

La forma más común de presentación de estos tumores en los niños es la virilización aislada (50-84% según las series) secundaria a la existencia, en la mayoría de los casos, de un carcinoma. Como consecuencia el varón prepuberal muestra aparición brusca y de progresión rápida de vello sexual púbico y axilar, acné, aumento de tamaño y pigmentación del pene y el escroto, con frecuentes erecciones, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética. El tamaño testicular permanece estable o se incrementa discretamente<sup>23</sup> (fig. 2).

Las niñas afectas de TCS virilizantes muestran aparición del vello sexual púbico y axilar, acné y aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética. Pueden presentar hirsutismo e hipertrofia y erectilidad del clítoris.

Los tumores feminizantes son mucho menos frecuentes (en torno al 7%, según algunas series), y el exceso de estrógenos ocasionado por los mismos determina, en el varón, la aparición brusca de ginecomastia, como signo más frecuente, acompañada de un incremento de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética, mientras que no experimentan cambios en sus genitales externos ni aparición de vello sexual, salvo que coexista una hiperproducción de andrógenos asociada.

En la niña prepuberal generan un cuadro clínico completo de pseudopubertad precoz isosexual, con hipercrecimiento y progresión de la maduración esquelética, desarrollo mamario, cambios de pigmentación en los genitales externos y estrogenización del epitelio vaginal, apareciendo sangrado vaginal en aproximadamente el 50% de los casos. Si coexiste hipersecreción de andrógenos aparecerán los signos de la



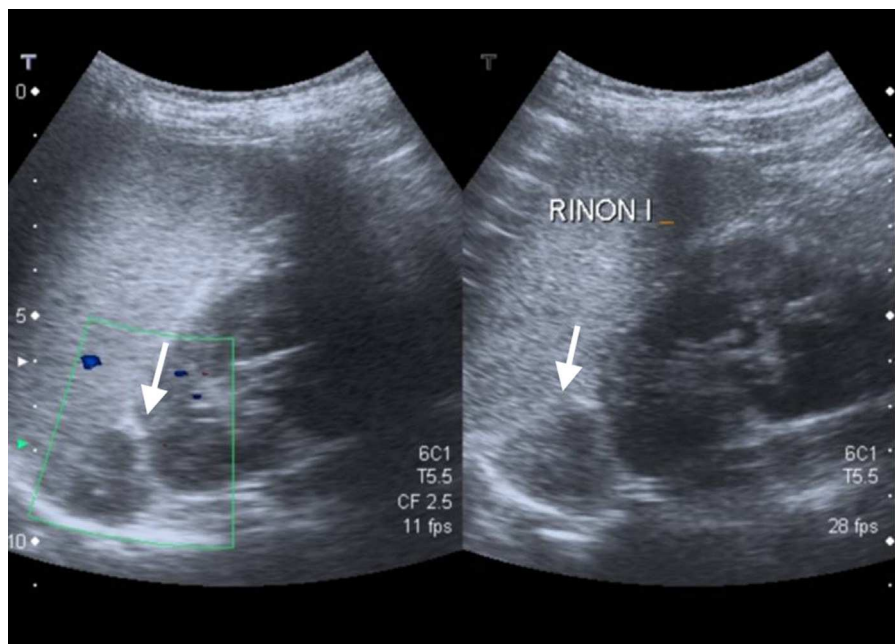


Figura 3 Imagen ecográfica de un tumor corticosuprarrenal.

adrenarquia (vello púbico y axilar, cambio de secreciones apocrinas y acné)<sup>6</sup>.

### Diagnóstico

Debe comenzar con la realización de una historia clínica y examen físico detallado y orientado ante cualquier niño o niña con signos de virilización o feminización heterosexual o isosexual extemporánea, o ante el hallazgo de una masa abdominal.

- Evaluación analítica: determinación de las concentraciones plasmáticas de sodio y potasio circulantes, debido a la posibilidad de hipersecreción hormonal combinada, incluyendo cortisol, si bien la determinación de esteroides sexuales de producción suprarenal y de sus metabolitos intermediarios constituirá la exploración fundamental. Ante TCS virilizantes se determinarán los niveles de: 17 cetoesteroides urinarios y/o dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (DHEA-S, de producción exclusiva adrenal), androstendiona y testosterona circulantes. Ante tumores feminizantes se determinarán niveles de estrógenos en plasma, incluyendo estradiol y estrona.
- Ante la sospecha clínica y/o analítica de la existencia de un TCS es preceptiva la realización de una prueba de imagen dirigida a la evaluación del área suprarenal, con la precaución de que pueden existir restos de tejido suprarenal en localización parahepática que podrían constituir la fuente de secreción hormonal.

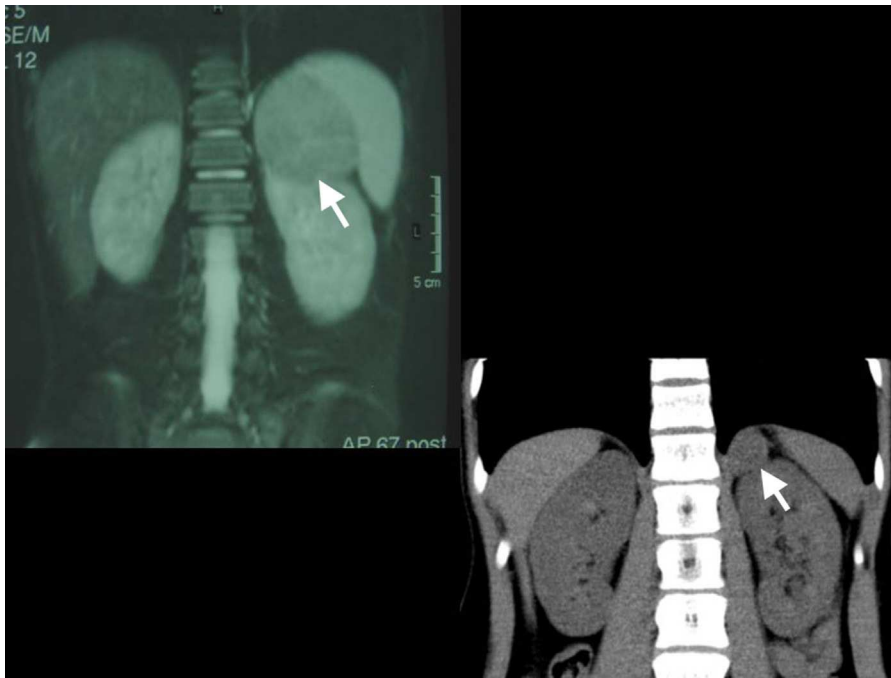
La ecografía, de fácil accesibilidad, sencilla realización y ausencia de radiación, tiene poca sensibilidad para la evaluación de las glándulas suprarenales, más allá de los primeros meses de vida, por lo que no constituye la primera

elección, si bien puede determinar la presencia de masas suprarenales (fig. 3).

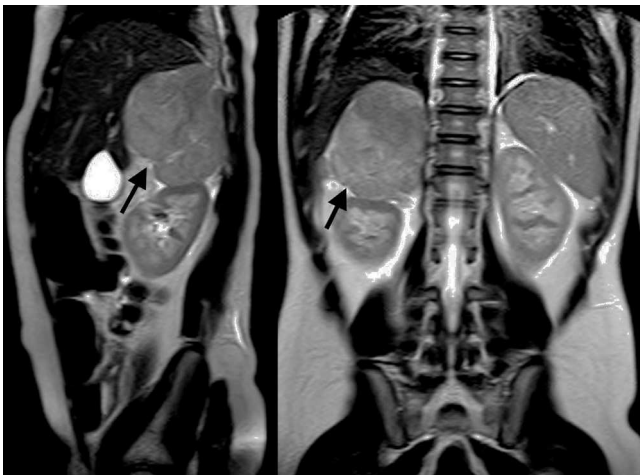
En cambio, se considera de elección para la evaluación de las glándulas suprarenales la tomografía axial computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Más recientemente se han empleado técnicas de imagen con radioisótopos como la tomografía por emisión de positrones (PET)<sup>24</sup>.

- La TC es la técnica de elección para detectar y caracterizar la enfermedad suprarenal. Debe ser ejecutada con colimación estrecha, tanto antes como después de la aplicación de un medio de contraste intravenoso, para obtener una adecuada resolución y medición de la densidad de las lesiones suprarenales (fig. 4). El reciente advenimiento de la TC multidetectora permite la reconstrucción de secciones de 0,625 mm y la conformación de imágenes multiplanares comparables a la RM. Su mayor limitación es el empleo de radiación ionizante, así como la necesidad de colaboración por parte del paciente, que puede conllevar la necesidad de sedación en niños pequeños. Asimismo, la TC es la técnica de elección para la detección de metástasis pulmonares o hepáticas<sup>24,25</sup>.
- Las ventajas de la RM, con o sin la administración de gadolinio, son la obtención de una imagen multiplanar y la ausencia de radiación ionizante, así como la mejor caracterización de una eventual invasión vascular (fig. 5). Por su parte, el empleo de radionúclidos ofrece información sobre actividad metabólica, basándose en la demostrada actividad metabólica de los TCS. El trazador más comúnmente empleado es la 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG), si bien se pueden emplear otros<sup>25</sup> (fig. 6).

Las imágenes de PET se pueden combinar con las de TC (TC-PET), al igual que las de tomografía por emisión de fotón



**Figura 4** Imágenes de tomografía axial computarizada de 2 tumores corticosuprarrenales (flechas).



**Figura 5** Imagen de resonancia magnética de un tumor corticosuprarrenal derecho de gran tamaño (flechas).

único (SPECT) (SPECT-TC), aunando información metabólica y definición anatómica<sup>25</sup>.

Un algoritmo de la secuencia diagnóstica ante la sospecha de un TCS se muestra en la [figura 7](#).

### Pronóstico

En la actualidad se estima con la nueva clasificación de los estadios tumorales antes indicada. Las conclusiones más importantes son las que siguen<sup>4</sup>:

- El pronóstico debe ser individualizado.
- La supervivencia en adenomas con resección completa es del 90% en estadios I y del 40% en estadios II.

- Los carcinomas <200 g en estadio I tienen un pronóstico favorable.
- Si el tumor se diagnostica en menores de 4 años la supervivencia es > 70%, mientras que si se diagnostica entre los 4-12 años es del 30-40%.
- Los tumores que solo virilizan o son «no funcionantes» mejoran su pronóstico cuando se comparan con los que producen síndrome de Cushing.
- El desarrollo de las técnicas quirúrgicas mejorará el pronóstico.
- La terapia médica es paliativa, en espera de resultados de ensayos llevados a cabo en la actualidad.

### Tratamiento

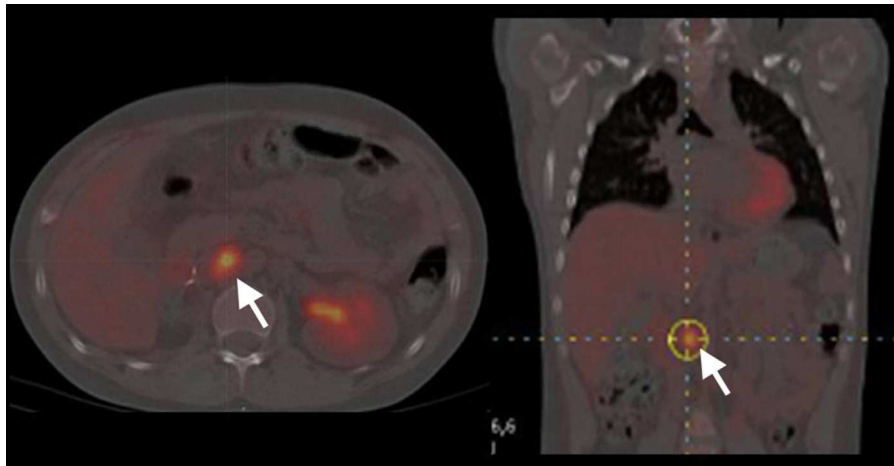
#### Cirugía

Constituye la base esencial del tratamiento de los pacientes afectados de TCS en la infancia, hasta tal punto que la posibilidad de resección total del tumor, junto con el tamaño del mismo, son los 2 factores pronósticos prioritarios. Su indicación es aceptada de forma generalizada en los estadios I, II y III y, probablemente, en algunos casos en estadio IV.

Ante un TCS en estadio I se indica cirugía únicamente. Si el TCS se encuentra en estadio II la cirugía debe acompañarse de la resección de nódulos linfoides retroperitoneales. Si el TCS se encuentra en estadio III o IV: quimioterapia (mitotane, asociación de cisplatino, etopósido y doxorubicina) y cirugía más resección de nódulos linfoides retroperitoneales<sup>4</sup>.

#### Mitotane y otros fármacos antineoplásicos

El mitotane (orto,para,dicloro-,difeno-,dicloroetano [O,p'DDD]) inhibe la síntesis hormonal por medio de la acción sobre las hormonas esteroideogénicas, es citotóxico frente a las células de la zona fascicular y reticular de

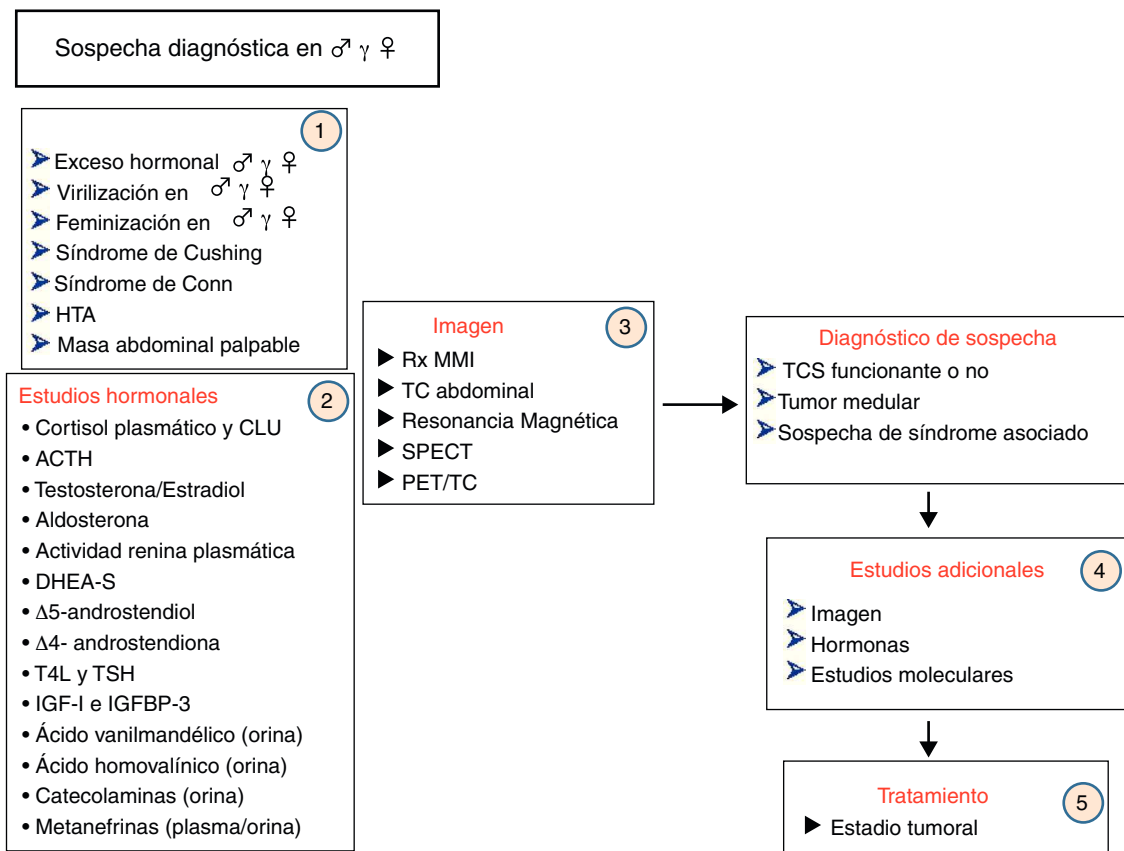


**Figura 6** Imagen de tomografía por emisión de positrones de un resto de tumor corticosuprarrenal (flechas) tras la resección de la masa.

la corteza suprarrenal e incrementa la producción de radicales libres. Fue aprobado para su empleo en los TCS por la FDA en 1970. Su uso en pacientes afectos de carcinomas de la corteza suprarrenal ha demostrado una reducción tumoral objetiva en el 25% de los casos, así como

control de la secreción hormonal en la mayor parte de ellos.

Sus efectos secundarios son frecuentes y limitan el cumplimiento terapéutico (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal; y neurológicos: ataxia, vértigo, letargia y



**Figura 7** Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de un tumor corticosuprarrenal. ACTH: hormona corticotropa; CLU: cortisol libre urinario en 24 h; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; HTA: hipertensión arterial; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina número 1; IGFBP-3: proteína transportadora de IGF-1 número 3; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; Rx MMI: radiografía de mano y muñeca izquierdas; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; T4L: tiroxina libre; TC: tomografía axial computarizada; TCS: tumor corticosuprarrenal.; TSH: hormona tireotropa.

depresión). Estos efectos se aprecian a partir de concentraciones de 20 mg/l.

Debido a su efecto adrenolítico, todos los pacientes tratados con mitotane deben recibir tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona por la posibilidad de insuficiencia suprarrenal que exacerba la intolerancia al mitotane.

Otros agentes antineoplásicos como la asociación de cisplatino, etopósido y doxorubicina se están empleando en la actualidad<sup>4,7,8</sup>.

### Radioterapia y otros tratamientos

Considerada tradicionalmente ineficaz en el tratamiento de los TCS, algunos de ellos pueden mostrar cierta sensibilidad a la misma. Constituye el tratamiento de elección en metástasis óseas y cerebrales, pudiendo ser empleada también en el tratamiento de recurrencias locales sintomáticas o en casos de resección incompleta<sup>4</sup>.

Está en desarrollo un protocolo de estudio colaborativo del tratamiento en niños afectados de TCS (ARAR0332) con el objetivo de evaluar la función del tratamiento exclusivamente quirúrgico en los TCS en estadio I, de la afectación de ganglios retroperitoneales en la recidiva local en TCS en estadio II y el impacto de la quimioterapia con mitotane y otros en los TCS irreseccables y/o metastásicos.

Las líneas experimentales de nuevas terapias frente a los TCS se dirigen hacia el desarrollo de agentes antineoplásicos alternativos a los existentes, inmunoterapia con células dendríticas, sustancias antiangiogénicas e inhibidores de la fosforilación de tirosininasas<sup>4</sup>.

El tratamiento de los pacientes con TCS requiere la colaboración de un equipo multidisciplinar, incluyendo: cirujano, oncólogo y endocrinólogo. Preoperatoriamente debe realizarse un estudio completo de las hormonas y precursores de producción suprarrenal, con el fin de identificar potenciales marcadores tumorales y suministrar al paciente una dosis de estrés de glucocorticoides previa a la resección tumoral. La terapia glucocorticoidea en situaciones de estrés debe mantenerse durante el tratamiento hasta que se confirme la normalidad de la función de la corteza suprarrenal<sup>4,7,8</sup>.

Una semana después de la intervención se debe repetir la evaluación hormonal, con el objetivo de confirmar la normalización o el drástico descenso de los niveles circulantes de los marcadores y hormonas elevadas inicialmente. Posteriormente, se recomienda efectuar reevaluaciones bimensuales durante el primer año, que pasarán a realizarse cada 4 meses en el segundo año y cada 6 meses con posterioridad. Asimismo, es necesaria la monitorización y el eventual tratamiento de efectos potenciales derivados de la hipersecreción hormonal, como la activación del eje gonadotropo por impregnación hormonal y la aparición de una pubertad precoz secundaria a esta<sup>7,8</sup>.

Existe controversia respecto a la reevaluación mediante técnicas de imagen. En efecto, mientras las recomendaciones del grupo internacional de consenso aconsejan realizarlas solamente en presencia de hallazgos hormonales.

Debido a su escasa frecuencia los TCS en la infancia constituyen un reto diagnóstico y terapéutico en el que el conocimiento y los recursos disponibles son muy limitados. La creación de grupos colaborativos de estudio y de un

registro internacional supone un gran avance a este respecto, con el fin de agrupar la experiencia colectiva para poder ofrecer una mejor asistencia a nuestros pacientes que permita mejorar las tasas de supervivencia actuales.

## Feocromocitomas y paragangliomas

### Epidemiología

Son tumores raros, con una incidencia de 0,3 casos/10<sup>6</sup> habitantes/año; ( $\approx$  10-20% se diagnostican en el niño). En este periodo la edad media de aparición es de 11 años, con ligero predominio en varones, especialmente en los menores de 10 años, y en la gran mayoría de los casos se trata de tumores benignos (85-90%) y de localización suprarrenal (FC)<sup>26,27</sup>. Sin embargo, pueden ser malignos en un 10% de los casos y es esencial valorar si la localización es exclusivamente suprarrenal o múltiple (extra-suprarrenal) y si existen antecedentes familiares de FC<sup>28</sup>.

### Etiología

Los FC/PG pueden presentarse de forma esporádica o en el contexto de síndromes tumorales familiares. Las formas familiares o sindrómicas son, en su mayoría, debidas a mutaciones germinales en genes que predisponen a su desarrollo y que se heredan con un patrón de herencia AD y penetrancia incompleta. Existen 10 genes implicados en la patogénesis de estos tumores<sup>29-33</sup>: *VHL*, *RET*, *NF1*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127* y *MAX* (tabla 1), habiéndose descrito este último en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) de Madrid, por el grupo de la Dra. Robledo<sup>34</sup>.

### Formas familiares o sindrómicas

Tradicionalmente se consideraba que un 10% de estos tumores eran formas familiares o sindrómicas. Hoy se asume que el porcentaje es del 40-45%. Se deben en su mayoría a mutaciones germinales en alguno de los 10 genes conocidos que confieren susceptibilidad para el desarrollo de FC/PG (tabla 1) y, en ellas, es más frecuente el desarrollo de tumores múltiples o bilaterales (sincrónicos o metacrónicos), extradrenales y de aparición precoz<sup>29-34</sup>.

Las formas familiares más comunes en el niño se asocian a: enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2 y síndromes del paraganglioma familiar (SPGF). Con menos frecuencia: neurofibromatosis tipo 1 (NF1), tríada de Carney y mutaciones en *TMEM127* y *MAX*. Excepcionalmente se han asociado a: MEN1, síndromes (Sturge-Weber, Pringle-Bourneville) y mutaciones en otros genes (*KIF1B* y *EGLN1*).

**Enfermedad de VHL.** Aunque es una entidad infrecuente (1:36.000), las mutaciones germinales en el gen supresor tumoral *VHL* son la principal causa genética de tumores cromafines en el niño. Suponen el 75% de las mutaciones observadas en FC/PG de aparición aparentemente esporádica antes de los 20 años. El 20-30% de los pacientes con VHL desarrollan FC/PG en su evolución y un 30-55% de los casos como primera manifestación de la enfermedad. En su mayoría son tumores suprarrenales (FC), benignos,



**Tabla 1** Formas familiares o sindrómicas de feocromocitoma/paraganglioma

Gen (localización) y año de identificación	Síndrome asociado	Edad media (años) presentación del FC/PG (rango)	Porcentaje de todos los FC/PG (%)	Porcentaje mutaciones <i>de novo</i> (%)	Penetrancia de FC/PG (%)	Frecuencia de los tipos de tumor (%)	Malignidad (%)	Otras características clínicas
<i>VHL</i> (3p25-26) 1993	Enfermedad von Hippel-Lindau	28 (5-67)	9,0	20	10-26	FC: 90,3 PG (s/ps):18,6 (5,9/8,8)	< 5	Hemangioblastomas de SNC y retina Quistes renales y tumor renal de células claras Quistes, tumores y cistoadenomas pancreáticos Cistoadenoma del epidídimo y del ligamento redondo Tumores del saco endolinfático (oído interno)
<i>RET</i> (10q11-21) 1993	MEN2	35,6 (4-73)	5,3	MEN 2 A: 5 MEN 2 B: 50	50	FC: 100% PG: excepcional	< 5	MEN 2 A: FC, CMT y adenoma/hiperplasia de paratiroides MEN 2 B: FC, CMT, ganglioneuromatosis mucosa e intestinal y hábito marfanoide
<i>SDHD</i> (11q23.1) 2000	PGL1	35 (10-96)	7,1	¿?	86 (alelo pat.) 0 (alelo mat.)	FC: 23,9 PG (s/ps): 91,5 (22/84)	< 5	Asociado a mutaciones en el alelo paterno Puede asociarse a síndrome Carney-Stratakis, caracterizado por la díada de PGL/FC (100%/9%) habitualmente múltiples y tumor estromal gastrointestinal (TEG)
<i>SDH5/SDHAF2</i> (11q13.1) 2009	PGL2	32,2 (25-59)	≈ 0	¿?	≈ 100 (alelo pat.) ≈ 0 (alelo mat.)	FC: no se ha descrito PG (s/ps): 100 (0/100)	0	PG de la cabeza y el cuello multifocales que solo se asocian a mutaciones en el alelo paterno (solo se ha descrito un caso de transmisión materna)
<i>SDHC</i> (1q21) 2000	PGL3	42,7 (13-73)	0,5	¿?	¿?	FC: excepcional PG (s/ps): 100 (7/93)	≈ 0	Puede asociarse a síndrome de Carney-Stratakis Solo se ha descrito un paciente con un PG maligno (del cuerpo carotídeo)
<i>SDHB</i> (1p35-p36.1) 2001	PGL4	32,7 (6-77)	5,5	¿?	77%	● FC: 25,2 ● PG (s/ps): 77,5 (71/24)	30,7	Puede asociarse a síndrome de Carney-Stratakis Puede asociar carcinoma renal y tiroideo

Tabla 1 (continuación)

Gen (localización) y año de identificación	Síndrome asociado	Edad media (años) presentación del FC/PG (rango)	Porcentaje de todos los FC/PG (%)	Porcentaje mutaciones <i>de novo</i> (%)	Penetrancia de FC/PG (%)	Frecuencia de los tipos de tumor (%)	Malignidad (%)	Otras características clínicas
<i>SDHA</i> (5p15.33) 2010	Sin síndrome asociado (¿PGL5?)	40 (27-55)	≈ 0	¿?	¿?	FC: 16,7 PG (s/ps): 83,3 (50/30,3)	0-14,3	● Mutaciones germinales en <i>SDHA</i> se asocian a enfermedades neurodegenerativas (síndrome de Leigh.) y se han descrito asociadas a TEG sin PGL
<i>NF1</i> (17q11.2) 1990	Neurofibromatosis tipo 1	41,6 (1-74)	2,9	50%	0,1-5,7	FC: 95,3 PG (s/ps): 6,1 (6,1/0)	9,3	Manchas café con leche, pecas axilares e inguinales, nódulos de Lish en el iris, gliomas en SNC y nervios ópticos, escoliosis, neurofibromas
<i>TMEM127</i> (2q11.2) 2010	Sin síndrome asociado	42,8 (21-72)	< 2	¿?	¿?	FC: 95,7 PG (s/ps): 8,7 (4,3/4,3)	4,3	Actúa como un gen supresor tumoral Probable transmisión a partir solo del alelo paterno, de forma similar a PGL1 y PGL2
<i>MAX</i> (14q.23) 2011	Sin síndrome asociado	34 (15-58)	≈ 1	¿?	¿?	FC: 100 PG (s/ps): 0	25	Actúa como un gen supresor tumoral Alto riesgo de malignidad
¿? 1999	Tríada de Carney	27,5 (12-48)	≈ 0	¿?	No aplicable	FC: 16,2 PG (s/ps): 15,8 (s/ps: ¿?)	10,8	Asociación de: PG, TEG y condromas pulmonares Puede asociar otros tumores (leiomiomas esofágicos y adenomas adrenocorticales). Etiopatogenia no aclarada Alrededor del 45% se presentan como PG/FC

CMT: carcinoma medular de tiroides; FC: feocromocitoma; mat.: materno; pat: paterno; PG: paraganglioma; PGL: síndrome de paraganglioma familiar; ps: parasimpático; s: simpático; SNC: sistema nervioso central.

noradrenérgicos (secretores de noradrenalina) y bilaterales (40-50%).

**MEN 2.** Enfermedad infrecuente (prevalencia  $\approx$  1:40.000 individuos) causada por mutaciones germinales con ganancia de función en el protooncogén *RET*. Se distinguen 3 subtipos: MEN 2A (55%), MEN 2B (5-10%) y carcinoma medular de tiroides (CMT) familiar (35-40%). El 50% de los pacientes con MEN 2A y 2B desarrollan FC a lo largo de la vida, a menudo bilaterales (sincrónicos o metacrónicos) y adrenergicos (secretores de adrenalina y noradrenalina), pero rara vez malignos. Determinadas mutaciones en el gen *RET* (codón 630, 634 y 883, entre otras) parecen conllevar un mayor riesgo de FC. Excepcionalmente se ha descrito el desarrollo de PG simpáticos o parasimpáticos. En más del 75% de los casos el CMT precede a la aparición del FC.

**SPGF.** Se denominan habitualmente como SPGF de tipo 1 a tipo 5 (PGL1 a PGL5) y son debidos a mutaciones en los genes que codifican para las 4 subunidades (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) o para una proteína, recientemente descubierta (*SDHAF2*), que interviene en el ensamblaje de la SDH a la membrana interna de la mitocondria. La SDH forma parte de la cadena de transporte de electrones (complejo II) y del ciclo de Krebs. Todos estos genes parecen funcionar como genes supresores tumorales. El patrón de herencia es AD con penetrancia variable; si bien, PGL1 y PGL2 parecen estar improntados y solo se hereda la enfermedad cuando el alelo afectado es el paterno. En conjunto, los SPGF representan alrededor del 13% de los FC/PG, con una prevalencia estimada de 1:20.000-50.000 individuos, la mayoría PGL1 y PGL4, y cuando secretan catecolaminas su patrón suele ser noradrenérgico.

- PGL1 (*SDHD*). PG multifocales de la cabeza y el cuello y, menos frecuentemente, FC y PG simpáticos.
- PGL2 (*SDHAF2*). Mutaciones en *SDHAF2* se han descrito en solo 2 familias y con la misma mutación. Todos los tumores descritos son PG parasimpáticos benignos y multifocales de la cabeza y el cuello.
- PGL3 (*SDHC*). PG de la cabeza y el cuello, habitualmente solitarios y benignos, aunque se han descrito algunos casos aislados de FC y PG simpáticos.
- PGL4 (*SDHB*). PG simpáticos con alto riesgo de malignidad, agresividad y precocidad, habitualmente de localización abdominal y funcionantes.
- PGL5 (*SDHA*). Las mutaciones en *SDHA* se han descrito en un número muy limitado de pacientes no relacionados y no se ha descrito un síndrome específico asociado. Parecen predisponer a PG simpáticos y parasimpáticos aislados y preferentemente benignos.

### Formas esporádicas

La etiopatogenia de los FCS/PG esporádicos es desconocida, aunque el hallazgo de alteraciones genéticas en el tejido tumoral es relativamente frecuente (mutaciones somáticas en el gen supresor tumoral *p53* o pérdidas de heterocigosidad cromosómica). Por el contrario, el hallazgo de mutaciones somáticas de los genes implicados en las formas familiares es escasa. Un 25-30% de los FC/PG aparentemente esporádicos se debería a mutaciones germinales en alguno de los genes de susceptibilidad, bien por mutaciones *de novo*

bien por ausencia o desconocimiento de antecedentes familiares. Este porcentaje se incrementa a medida que la edad de presentación es menor (< 5% en mayores de 40 años, alrededor del 60% en menores de 20 años y alrededor del 70% en menores de 10 años). Por este motivo los casos esporádicos de FC deben, asimismo, estudiarse molecularmente<sup>35,36</sup>.

### Anatomía patológica

Solo un 10% de los FC/PG en la edad pediátrica son malignos. No existen imágenes histológicas o inmunohistoquímicas que indiquen el potencial metastásico de este tipo de tumores. Por consiguiente, la biopsia preoperatoria no solo no está indicada, sino que es potencialmente peligrosa. La malignidad se establece por la presencia de metástasis a distancia.

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de los FC y PG simpáticos sintetizan y secretan catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y, excepcionalmente, dopamina) que son responsables de sus principales manifestaciones clínicas<sup>37</sup>. Por el contrario, solo el 5-20% de los PG parasimpáticos son capaces de producir cantidades significativas de catecolaminas, por lo que la mayoría suelen ser asintomáticos o manifestarse como una pequeña masa creciente indolora, que puede originar síntomas dependientes de su localización (pérdida de audición, acúfenos, tos, disfagia o ronquera, entre otros).

En la infancia la mayoría de los tumores son funcionantes y la sintomatología depende de la secreción de catecolaminas, pero también de la sensibilidad individual de cada paciente. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas (tabla 2), pero el síntoma más constante es la hipertensión arterial (los FC/PG representan el 1-2% de los casos de hipertensión arterial secundaria en los niños). La mayoría de los pacientes se presentan con la clásica tríada asociada a las crisis de hipertensión arterial: cefalea, sudoración profusa y palpitaciones<sup>37,38</sup>.

En los niños, al contrario que en los adultos, aunque con episodios de exacerbación, la hipertensión arterial suele ser mantenida. Algunos síntomas son, también, más frecuentes en niños que en adultos: sudoración, alteraciones visuales, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Un pequeño porcentaje pueden ser asintomáticos y diagnosticarse casualmente en pruebas de imagen realizadas por otro motivo (incidentalomas) o, en las formas familiares, como consecuencia de un cribado familiar a partir de un caso índice. Dado el origen neuroendocrino de estos tumores pueden ocasionalmente cosecretar otras hormonas y producir síndromes paraneoplásicos de secreción ectópica: síndrome de Cushing (CRH o ACTH), gigantismo hipofisario (GHRH), hipercalcemia (PrPTH) o diarrea secretora (PIV), entre otros.

### Diagnóstico

#### Bioquímico

Ha mejorado en los últimos años debido a los avances en los análisis utilizados para detectar y cuantificar los niveles de catecolaminas o sus metabolitos en sangre u orina. En la actualidad la prueba de elección es la medición de

**Tabla 2** Manifestaciones clínicas y complicaciones de los feocromocitomas/paragangliomas funcionantes

Manifestaciones clínicas	Complicaciones cardiovasculares
Hipertensión arterial con/sin crisis paroxísticas	Infarto miocárdico
Cefalea	Miocarditis
Sudoración profusa	Infarto cerebral
Taquicardia y palpitaciones	Infarto renal
Visión borrosa	Espasmo vascular periférico (Raynaud, gangrena)
Palidez cutánea y sudoración acra	Edema pulmonar
Náuseas y vómitos	
Tembler	<b>Complicaciones metabólicas</b>
Crisis de ansiedad	Acidosis láctica
Malestar general	Hiperglucemia e intolerancia a la glucosa
Dolor epigástrico o precordial	Hipercalcemia
Diarrea o estreñimiento	Elevación de hematocrito
Pérdida de peso o falta de ganancia de peso	
Intolerancia al calor o febrícula	
Convulsiones	
Síncope	

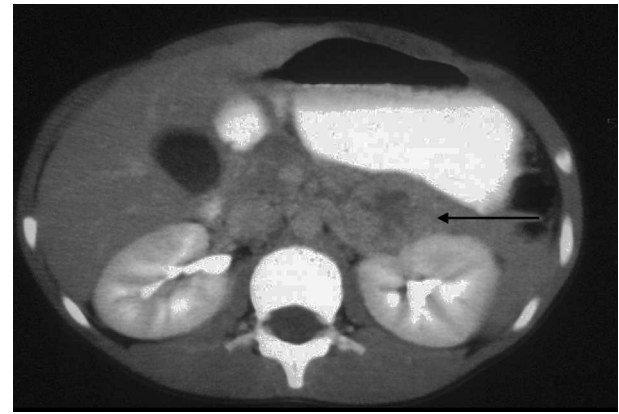
metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina) en plasma o, si no es posible, en orina de 24 h. Una elevación de los niveles de metanefrinas 4 veces por encima del rango de referencia (deben ser adecuados a la edad del paciente, especialmente en niños) se asocia a una probabilidad prácticamente del 100% de que se trate de un tumor secretor de catecolaminas<sup>38,39</sup>.

En raras ocasiones el tumor secreta preferentemente dopamina; en estos casos deben determinarse además sus metabolitos: ácido homovanílico y metoxitiramina. También deben determinarse los niveles séricos de cromogranina A, una proteína presente en la matriz soluble de los gránulos cromafines, que sirve de excelente marcador tumoral y que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de estos y otros tumores de estirpe neuroendocrina.

### De localización

Establecida la evidencia bioquímica de un FC/PG, el tumor debe ser localizado<sup>40</sup>. Las pruebas de primera elección son la TC y la RM, inicialmente de abdomen y pelvis y, si el estudio es negativo, de tórax y cuello. Ambas pruebas tienen una excelente sensibilidad diagnóstica, pero su especificidad es baja (figs. 8 y 9). La RM presenta algunas ventajas (mayor sensibilidad en PG, no requiere contraste y ausencia de radiación) que la hacen más indicada que la TC en niños y gestantes.

Para mejorar la especificidad diagnóstica se utilizan las imágenes funcionales. La escintigrafía corporal total con metaiodobencilguanidina (MIBG) marcada con <sup>123</sup>I tiene una



**Figura 8** Imagen de feocromocitoma obtenida mediante tomografía axial computarizada (flecha).

alta sensibilidad y especificidad, ya que puede confirmar la naturaleza secretora del tumor y localizar tumores no detectados por la TC/RM. Dado que la escintigrafía con [<sup>123</sup>I]-MIBG no posee una sensibilidad del 100%, especialmente en el caso de tumores malignos o metástasis, se han utilizado otros radiotrazadores, como el octreótido marcado con indio o yodo radioactivos (se fijaría al receptor de somatostatina) y modalidades de imagen nuclear (PET). La PET es una modalidad fisiológica de escintigrafía, con menor exposición a radiación y mayor rapidez en la obtención de imágenes. La PET puede utilizarse con [<sup>18</sup>F]-fluorodesoxiglucosa (FDG) o con trazadores más específicos para tejido cromafín ([<sup>18</sup>F]-DOPA o 6-[<sup>18</sup>F]-fluordopamina) (fig. 10).

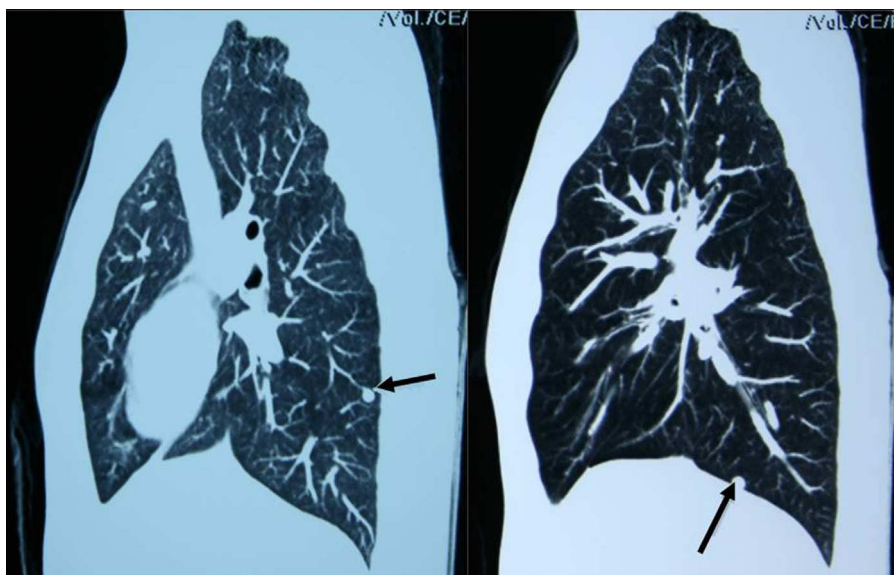
Ante la sospecha de FC/PG con resultados bioquímicos positivos debe realizarse inicialmente una TC/RM, seguida de imágenes funcionales con [<sup>123</sup>I]-MIBG antes de la cirugía. Si se dispone de PET la utilización de 6-[<sup>18</sup>F]-fluordopamina o [<sup>18</sup>F]-DOPA puede substituir a [<sup>123</sup>I]-MIBG. En caso de que las escintigrafías con trazadores específicos fallen en la localización del tumor y/o se deba excluir la presencia de tumores malignos o metástasis antes de la cirugía, podría realizarse PET con [<sup>18</sup>F]-FDG o escintigrafía convencional con octreótido marcado.

### Molecular

Necesario en los pacientes en edad pediátrica, independientemente de su historia familiar, siendo los genes más relevantes, por la frecuencia de afectación en este periodo de la vida: *VHL*, en el caso de FC, y *SDHB* en el caso de PG o tumores malignos. La secuencia de genes a estudiar en FC/PG aparentemente esporádicos se basa, en el caso de los niños, en la localización del tumor y en el patrón de secreción de catecolaminas:

- FC noradrenérgico: *VHL*, *SDHB*, *SDHD* y *SDHC*.
- FC adrenérgico: *RET* y *SDHx*.
- PG abdominal/torácico simpático: *VHL*, *SDHB*, *SDHD* y *SDHC*.
- PG de la cabeza/cuello parasimpático: *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*, *VHL* y *SDH5*.



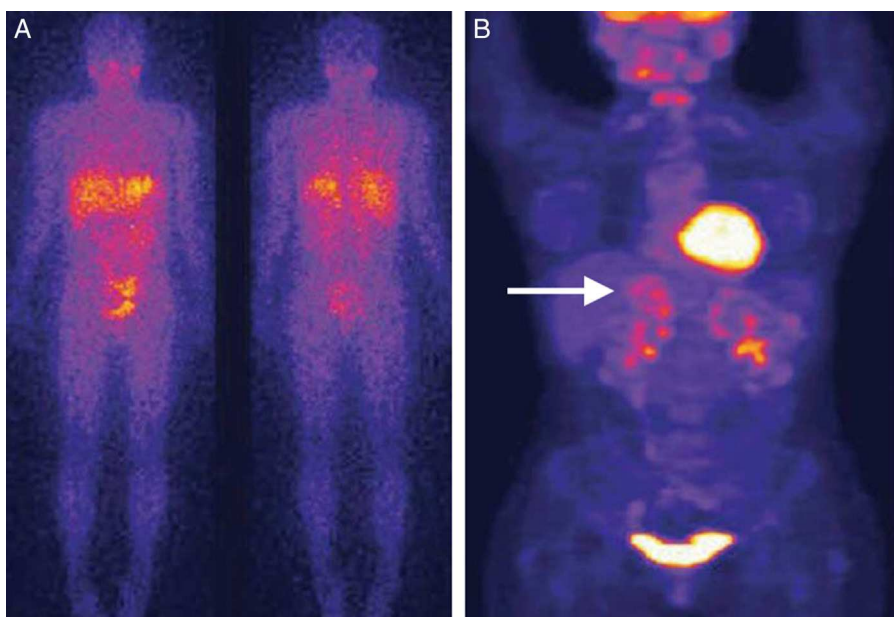


**Figura 9** Imágenes de metástasis pulmonares de un feocromocitoma (flechas). Obsérvese su distribución periférica «en suelta de globos».

#### De malignidad

Solo alrededor del 12% de los FC/PG en la edad pediátrica son malignos (incidencia de 0,02 casos/10<sup>6</sup> niños/año). No existen imágenes histológicas o inmunohistoquímicas capaces de predecir el potencial metastásico de este tipo de tumores. Por consiguiente, la biopsia preoperatoria no solo no está indicada, sino que es potencialmente peligrosa. La malignidad se establece por la presencia de metástasis a distancia en una localización donde los paraganglios no se localizan habitualmente (ganglios, hígado, pulmón y hueso,

fundamentalmente). El riesgo de malignidad es mayor en los tumores de más de 5 cm, en los PG simpáticos más que en los FC o en los PG de la cabeza-cuello y, especialmente, en los PG simpáticos por mutaciones en *SDHB*. Alrededor del 50% de los tumores malignos lo son por mutaciones en *SDHB*. También, las mutaciones en *MAX* parecen conllevar un alto riesgo de malignidad, aunque dado su reciente descubrimiento la experiencia es escasa. La supervivencia media a los 5 años es del 36-74%, tanto en niños como adultos.



**Figura 10** Comparación de técnicas diagnósticas en un caso de feocromocitoma. El estudio mediante SPECT empleando como trazador <sup>123</sup>I-MBG no muestra captación patológica (A). En contraste, el estudio mediante PET empleando como trazador 18-fluorodesoxiglucosa en la misma paciente muestra una captación heterogénea correspondiente a un tumor de gran tamaño en la glándula suprarrenal derecha (B) (flecha). Reproducido con autorización del Dr. Pacak<sup>25</sup>.

## Pronóstico

El riesgo de malignidad es mayor en los tumores de más de 5 cm, en los PG simpáticos más que en los FC o en los PG de la cabeza-cuello y, especialmente, en los PG simpáticos por mutaciones en *SDHB*. Alrededor del 50% de los tumores malignos lo son por mutaciones en *SDHB*. También las mutaciones en *MAX* parecen conllevar un alto riesgo de malignidad. Una publicación reciente refiere 16 mutaciones patogénicas de *MAX* detectadas en 23 sujetos índice. Todos ellos tenían tumores suprarrenales, incluyendo 13 bilaterales o múltiples en la misma glándula. El 37% tenían antecedentes familiares. Dos pacientes desarrollaron enfermedad metastásica. Los tumores por mutaciones de *MAX* se caracterizaron por presentar un incremento sustancial de normetanefrina, asociada con niveles normales o ligeramente elevados de metanefrina<sup>34</sup>. Los autores estiman que las mutaciones en *MAX* son responsables del 1,12% de FC/PG en pacientes sin evidencia de otras mutaciones.

La supervivencia media a los 5 años oscila entre el 35-75%, tanto en niños como adultos, pero estos datos deben ser analizados con más rigor cuando se conozca mejor la etiología de los tumores.

## Tratamiento

### Tratamiento médico

El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. No obstante, la cirugía conlleva un alto riesgo cardiovascular debido: a) a la liberación masiva de catecolaminas por la inducción anestésica, la intubación, las maniobras quirúrgicas o la manipulación del tumor (crisis hipertensiva, hemorragia cerebral, arritmia o infarto miocárdico); y b) a la hipotensión y *shock*, secundarios a la hipovolemia previa y a la caída brusca de catecolaminas tras el aislamiento (pinzamiento vascular) y extirpación del tumor; se recomienda que todos los pacientes con FC/PG, incluso aquellos con niveles aparentemente normales de catecolaminas, reciban el adecuado tratamiento previo a la cirugía (1-3 semanas) que permita bloquear los efectos de la liberación de catecolaminas.

Un bloqueador alfa es el fármaco inicial de elección, y el más empleado es la fenoxibenzamina (bloqueador alfa irreversible no competitivo) a dosis iniciales de 10 mg cada 12 h, con incrementos de 10-20 mg cada 2-3 días hasta que se consiga un control adecuado de la tensión arterial (la dosis total habitual es de 1 mg/kg/día), a menos que se produzca hipotensión arterial. También puede emplearse prazosina, doxazosina o terazosina.

Suele ser necesario seguir con un bloqueador beta si los pacientes presentan síntomas clínicos de estimulación del receptor beta (palpitaciones, ansiedad y dolor torácico). A tal efecto suele emplearse propranolol o atenolol para controlar la taquicardia refleja. También se recomienda incrementar el aporte de cloruro sódico y agua para favorecer la expansión del volumen plasmático y prevenir la hipotensión postoperatoria. La presencia de un anestesista experto y una estricta monitorización directa de la presión arterial y de la presión venosa central es obligada durante la intervención. Después del pinzamiento vascular del tumor puede producirse una profunda hipotensión que suele

responder a una expansión rápida de la volemia con los fluidos apropiados<sup>38</sup>.

### Tratamiento quirúrgico

Consiste en la extirpación completa del tumor (suprarrenalectomía y/o paragangliectomía), lo que permite la curación completa en más del 90% de los casos. En la última década, en el caso de los FC, la cirugía suprarrenal ha incluido técnicas mínimamente invasivas: suprarrenalectomía laparoscópica (transabdominal o retroperitoneal), restringida habitualmente a tumores < 6 cm y la tendencia, en el caso de tumores bilaterales o familiares con alto riesgo de recidiva contralateral, a preservar la función suprarrenal cortical mediante suprarrenalectomía subtotal en al menos una de las 2 suprarrenales, o autotrasplante heterotópico de corteza suprarrenal, aunque ello suponga dificultades técnicas y un mayor riesgo de recurrencia (10-38%).

### Tratamiento del feocromocitoma/paraganglioma maligno

La extirpación de las recurrencias o de las metástasis es la principal opción y la única curativa. En los casos no susceptibles de cirugía, o en los que se requiere tratamiento adicional, las posibles opciones paliativas serían una combinación de: cirugía reductora de la masa tumoral, tratamiento con <sup>131</sup>I-MIBG (400-500 mCi o dosis mayores asociadas a trasplante de médula ósea), quimioterapia o embolización tumoral, entre otros. Más recientemente han comenzado a evaluarse nuevas terapias: isótopos emisores de radiación β o quimioterapia acoplados a análogos de somatostatina o inhibidores orales de la tirosinasa.

### Seguimiento

Los niños diagnosticados de FC/PG deben seguirse de por vida con valoraciones anuales de: tensión arterial, metanefrinas en plasma y orina, cromogranina A y pruebas de imagen, preferentemente RM. También es necesario vigilar periódicamente a los pacientes portadores de mutaciones que confieran susceptibilidad para el desarrollo de estos tumores<sup>38</sup>.

## Consideraciones finales

- Los tumores de la corteza y médula suprarrenal, así como los PG, son raros en la infancia.
- En todos ellos la predicción de benignidad o malignidad es difícil. En el caso de los corticosuprarrenomas la clasificación por estadios (I-IV) es el elemento más empleado en la actualidad para valorar el pronóstico. Los FC son en esencia benignos, pero la existencia de un porcentaje de malignidad hace que todo paciente requiera seguimiento individualizado y descartar la existencia de metástasis.
- La clasificación y patogenia de los tumores corticosuprarrenales son complejas.
- La genética ha aportado mucha información en los últimos años, conociéndose en la actualidad la importancia de las mutaciones en el gen *TP53* en los tumores de la corteza suprarrenal, del *PRKAR1A* en el complejo de Carney y la existencia de al menos 10 genes cuyas mutaciones pueden generar feocromocitomas/paragangliomas: *VHL*, *RET*, *NF1*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127* y *MAX*, presentando, en general, un mayor grado de

malignidad los pacientes con mutaciones en los genes *SDHB* y *MAX*.

- Las técnicas de imagen han mejorado mucho el proceder diagnóstico, incluyendo además de la TC y la RM las técnicas de imagen funcional como la gammagrafía corporal total con MIBG marcada con  $^{123}\text{I}$  o con  $^{131}\text{I}$  de alta sensibilidad y especificidad, la SPECT y la PET. La PET genera menor exposición a radiación y mayor rapidez en la obtención de imágenes, pudiendo utilizarse con  $^{18}\text{F}$ -FDG o con trazadores más específicos para tejido cromafín ( $^{18}\text{F}$ -DOPA o 6- $^{18}\text{F}$ -fluorodopamina). La PET ( $^{18}\text{F}$ -DOPA es más sensible que la MIBG- $^{123}\text{I}$ ). Por consiguiente, se prefiere el empleo de la PET en el diagnóstico de los FC. Si no se dispone de ella, emplear MIBG- $^{123}\text{I}$  en caso de FC suprarrenales no metastásicos y gammagrafía para el receptor de somatostatina (SRS) en caso de FC con metástasis.
- La determinaciones de metanefrinas libres en sangre u orina son los marcadores bioquímicos de mayor importancia en el diagnóstico de FC/PG.
- El pronóstico es altamente variable y difícilmente predecible, por lo que cada paciente debe evaluarse de forma individualizada.
- El tratamiento en todos estos tumores es fundamentalmente quirúrgico, pudiendo desempeñar una función relevante la quimioterapia en los corticosuprarrenomas (fundamentalmente en estadios III y IV). En los FC/PG el tratamiento médico antihipertensivo preoperatorio e intraoperatorio es obligado (bloqueador alfa [fenoxibenzamina], seguido de un bloqueador beta [propranolol]).
- Todos los pacientes deberán seguir controles ulteriores y se les practicarán estudios analíticos y de imagen.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Wilkins L. A feminizing adrenal tumor causing gynecomastia in a boy of five years contrasted with a virilizing tumor in a five-year old girl. *J Clin Endocrinol*. 1948;8:111–32.
2. Benailly M, Schweisguth O, Job JC. Les tumeurs cortico-surrenales de l'enfant. *Arch Frç Péd*. 1975;32:441–54.
3. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg*. 2001;36:549–54.
4. Ribeiro RC, Pinto EM, Zambetti GP, Rodriguez-Galindo C. The International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry initiative: Contributions to clinical, biological, and treatment advances in pediatric adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351:37–43.
5. Sutter JA, Grimberg A. Adrenocortical tumors and hyperplasias in childhood-etiology, genetics, clinical presentation and therapy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;4:32–9.
6. Patil KK, Ransley PG, McCullagh M, Malone M, Siptz L. Functioning adrenocortical neoplasms in children. *BJU Int*. 2002;89:562–5.
7. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: Pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:13–28.
8. Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer*. 2004;40:1117–26.
9. Achatz MI, Olivier M, Le Calvez F, Martel-Planche G, Lopes A, Rossi BM, et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. *Cancer Lett*. 2007;245:96–102.
10. Carney JÁ, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicina (Baltimore)*. 1985;64:270–83.
11. Stratakis CA, Carney JÁ, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to short arm of chromosome 2. *J Clin Invest*. 1996;97:699–705.
12. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JÁ, Stratakis CA. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with Carney complex. *Hum Mol Genet*. 2000;9:3037–46.
13. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med*. 1999;131:585–91.
14. Kirschner LS, Carney JÁ, Pack SD, Tayman SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet*. 2000;26:89–92.
15. Martos-Moreno GA, Argente J. Tumores virilizantes y feminizantes de la corteza suprarrenal. En: Diéguez C, Yturriaga R, editores. *Glándulas suprarrenales-Actualizaciones en Endocrinología*. 2.ª ed. McGraw Hill-Interamericana; 2008. p. 229–43.
16. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *PNAS*. 2001;98:9330–5.
17. Mazzuco TL, Durand J, Chapman A, Crespigio J, Bourdeau I. Genetic aspects of adrenocortical tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:1–10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04403.x>.
18. Li FP, Fraumeni Jr JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med*. 1969;71:747–52.
19. Mai PL, Malkin D, Garber JE, Schiffman JD, Weitzel JN, Strong LC, et al. Li-Fraumeni syndrome: Report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet*. 2012;205:479–87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cancergen.2012.06.008>.
20. Morin E, Mete O, Wasserman D, Joshua AM, Asa SL, Ezzat S. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E202–6.
21. Anselmo J, Medeiros S, Carneiro V, Greene E, Levy I, Nesterova M, et al. A large family with Carney complex caused by the S147G PRKAR1A mutation shows a unique spectrum of disease including adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:351–9.
22. Migeon CJ, Lanes R. Adrenal cortex: Hypo- and hyperfunction. En: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 195–226.
23. Abiven G, Coste J, Groussin L, Anract P, Tissier F, Legmann P, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: Poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2650–5.
24. Blake MA, Slattery JM, Kalra MK, Halpern EF, Fischman AJ, Mueller PR, et al. Adrenal lesions: Characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy-initial experience. *Radiology*. 2006;238:970–7.
25. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: A comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:587–99.
26. Armstrong R, Sridhar M, Greenhalgh KL, Howell L, Jones C, Landes C, et al. Pheochromocytoma in children. *Arch Dis Child*. 2008;93:899–904.

27. Shah U, Giubellino A, Pacak K. Pheochromocytoma: Implications in tumorigenesis and the actual management. *Minerva Endocrinol.* 2012;37:141–56.
28. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Perrier ND, Ayala-Ramírez M, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2023–37.
29. Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: Using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:151–8.
30. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:79–88.
31. Carney JA. Carney triad: A syndrome featuring paraganglionic, adrenocortical, and possibly other endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3656–62.
32. Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24:943–56.
33. Cascón A, Pita G, Burnichon N, Landa I, López-Jiménez E, Montero-Conde C, et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1701–5.
34. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, Morales NP, Comino-Méndez I, Abermil N, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2828–37.
35. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *New Engl J Med.* 2002;346:1459–66.
36. Pozo J, Muñoz MT, Martos G, Argente J. Sporadic pheochromocytoma in childhood: Clinical and molecular variability. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:527–32.
37. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R253–76.
38. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Giménez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: Recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;3:92–102.
39. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best. *JAMA.* 2002;287:1427–34.
40. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479–91.