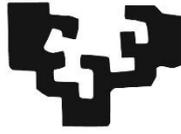


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Tesis doctoral

**Estudio clínico y molecular en línea germinal
de los feocromocitomas y los paragangliomas
diagnosticados en el Hospital Universitario
Cruces**

Estrella Diego Perojo

Estudio clínico y molecular en línea germinal de los feocromocitomas y los paragangliomas diagnosticados en el Hospital Universitario Cruces

Programa de doctorado en Medicina y Cirugía
Facultad de Medicina

Estrella Diego Perojo

Director: Luis Castaño González

Codirectora: Sonia Gaztambide Sáenz

Agradecimientos

En esta primera página me gustaría mostrar mis agradecimientos a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de mi tesis doctoral.

En primer lugar, a mi director de la tesis, el Dr. Luis Castaño, ya que sin su apoyo y su sabio consejo no habría sido posible este proyecto.

En segundo lugar, a la codirectora, la Dra. Sonia Gaztambide, por guiarme en la elaboración de la tesis y también por orientarme y apoyarme en mi carrera profesional.

Al Grupo de Investigación de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Instituto Biocruces Bizkaia, que ha colaborado en la realización del estudio genético y análisis de los datos. Quiero dar especialmente las gracias a la Dra. Idoia Martínez de LaPiscina, a la Dra. Inés M^a Urrutia Etxebarria y al Dr. Borja Santos Zorrozúa por su dedicación desinteresada.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Cruces por haber respondido siempre que lo he necesitado.

A todos los pacientes y familiares que han participado en el estudio a pesar de haberse realizado en una época de circunstancias adversas.

A mi familia, sin vuestro apoyo, ayuda y comprensión no habría podido llevar a cabo este trabajo.

Índice

1. Introducción	1
1.1 Feocromocitomas y paragangliomas (FPGL), los grandes simuladores	2
1.2 La nueva era de los feocromocitomas y los paragangliomas	5
1.3 El tumor neuroendocrino más heredable	8
1.4 La secuenciación masiva en el diagnóstico de los feocromocitomas y los paragangliomas	18
1.5 Implicaciones del diagnóstico genético en el tratamiento	21
1.6 Implicaciones del diagnóstico genético en el seguimiento	28
2. Hipótesis y Objetivos	33
2.1 Hipótesis	34
2.2 Objetivos	34
2.2.1 Objetivo principal	34
2.2.2 Objetivos secundarios	35
3. Material y Métodos	37
3.1 Diseño del estudio	38
3.2 Sujetos	41
3.3 Cronograma	42
3.4 Recogida de muestras y almacenamiento	42
3.5 Estudio molecular	43
3.5.1 Extracción y cuantificación de ADN	44
3.5.2 Secuenciación automática Sanger	44

3.5.3	Secuenciación masiva mediante un panel de genes	45
3.6	Análisis estadístico	49
4.	Resultados	51
4.1	Análisis descriptivo	52
4.1.1	Análisis descriptivo del grupo de los pacientes afectados de feocromocitoma ...	53
4.1.2	Análisis descriptivo del grupo de los pacientes afectados de paraganglioma.....	66
4.2	Análisis comparativo	72
4.2.1	Análisis comparativo del grupo de los pacientes afectados de feocromocitoma y del grupo de pacientes afectados de paraganglioma	72
4.2.2	Análisis comparativo del grupo de los pacientes con FPGL que fue diagnosticado a través de la clínica frente a los que no	75
4.2.3	Análisis comparativo del grupo de los pacientes con FPGL que fue diagnosticado a través de una prueba de imagen frente a los que no.....	76
4.2.4	Análisis comparativo del grupo de pacientes con FPGL a los que se solicitó un estudio genético frente a los que no se solicitó un estudio genético inicialmente	77
4.2.5	Análisis comparativo del grupo de pacientes con FPGL con estudio genético positivo frente al grupo de pacientes con estudio genético negativo	78
4.2.6	Análisis comparativo del grupo de pacientes con FPGL con niveles de catecolaminas elevados de forma significativa frente al grupo de pacientes sin niveles de catecolaminas elevados	80
5.	Discusión.....	83
5.1	Caracterización clínica de la muestra	86
5.2	Método diagnóstico	87
5.3	Tratamiento y manejo perioperatorio	88
5.4	Feocromocitomas metastásicos de la muestra.....	89
5.5	Consecuencias de la aplicación del panel de genes a la muestra	93
5.5.1	Paciente 6 de los feocromocitomas: variante probablemente patogénica en el gen <i>MDH2</i> 95	

5.6 Limitaciones	98
6. Conclusiones.....	101
7. Bibliografía.....	103
Anexos.....	117
Anexo 1: Aprobación del estudio por el Comité de Ética de la Investigación (CEI OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces).....	118
Anexo 2: Consentimiento informado del estudio	119
Anexo 3: Tablas resumen de los resultados	131

Índice de tablas

Tabla 1. Genes involucrados en la patogénesis de los FPGL.....	12
Tabla 2. Algoritmo clínico propuesto para las investigaciones de imagen nuclear en caso de feocromocitoma o paraganglioma	18
Tabla 3. Características principales clínicas y moleculares de los pacientes con feocromocitoma.....	54
Tabla 4. Número de pacientes de los que se disponen datos de los niveles de catecolaminas y metanefrinas a los 12 meses de seguimiento	59
Tabla 5. Estudio hormonal de los pacientes afectos de feocromocitoma metastásico ...	60
Tabla 6. Variantes patogénicas/probablemente patogénicas en heterocigosis identificadas en pacientes afectos de feocromocitoma	65
Tabla 7. Características principales del grupo de pacientes afectos de paraganglioma..	67
Tabla 8. Niveles de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas de los pacientes con paragangliomas	69
Tabla 9. Variantes patogénicas en heterocigosis identificadas en paciente	71
Tabla 10. Comparativa de los antecedentes del grupo de pacientes afectos de feocromocitoma y del grupo de pacientes afectos de paraganglioma	73
Tabla 11. Comparativa del método diagnóstico y del primer síntoma entre el grupo de los dos grupos.....	74
Tabla 12. Comparativa de las pruebas complementarias entre los dos grupos	74
Tabla 13. Comparativa del grupo de pacientes que fue diagnosticado a través de la clínica frente a los que no.....	75

Tabla 14. Comparativa del grupo de pacientes que fue diagnosticado a través de una prueba de imagen frente a los que no.	76
Tabla 15. Comparativa del grupo de los pacientes a los que se solicitó estudio genético frente a los que no.....	77
Tabla 16. Comparativa de la secreción de catecolaminas del grupo de los pacientes a los que se solicitó estudio genético frente a los que no.....	78
Tabla 17. Comparativa del grupo de los pacientes con estudio genético positivo frente a los que presentaban estudio genético negativo.....	79
Tabla 18. Comparativa de la secreción de catecolaminas en grupo de los pacientes con estudio genético positivo frente a los que presentaban estudio genético negativo.....	79
Tabla 19. Comparativa adrenalina elevada significativamente frente a no elevada significativamente.....	80
Tabla 20. Comparativa noradrenalina elevada significativamente frente a no elevada significativamente.....	81
Tabla 21. Comparativa metanefrina elevada significativamente frente a no elevada significativamente.....	81
Tabla 22. Comparativa normetanefrina elevada significativamente frente a no elevada significativamente.....	81
Tabla 23. Comparativa AVM (ácido vanilmandélico) elevado significativamente frente a no elevado significativamente.	82
Tabla 24. Clasificación TNM (tumor, node, metástasis) de los feocromocitomas y paragangliomas.....	91
Tabla 25. Características fenotípicas y genotípicas de los pacientes portadores de variantes patogénicas en heterocigosis en el gen <i>MDH2</i>	98

Tabla 26. Características clínicas del grupo de los pacientes afectados de feocromocitoma	131
Tabla 27. Continuación de las características clínicas del grupo de los pacientes afectados de feocromocitoma	132
Tabla 28. Análisis bioquímico del grupo de pacientes afectados de feocromocitoma.....	133
Tabla 29. Pruebas de imagen en el grupo de pacientes afectados de feocromocitoma....	134
Tabla 30. Seguimiento y estudio genético de pacientes afectados de feocromocitoma...	135
Tabla 31. Características clínicas del grupo de los pacientes afectados de paraganglioma	136
Tabla 32. Continuación características clínicas de los pacientes afectados de paraganglioma	136
Tabla 33. Análisis bioquímico del grupo de pacientes afectados de paraganglioma	137
Tabla 34. Pruebas de imagen en el grupo de pacientes afectados de paraganglioma	137
Tabla 35. Seguimiento y estudio genético de pacientes afectados de paraganglioma	138

Abreviaturas

3-METOXI	3-Metoxitiramina
[¹⁸ F]FDOPA	Fluorodopamina marcada con fluorina-18
[¹⁸ F]FDG	Fluorodesoxiglucosa marcada con fluorina-18
[⁶⁸ Ga]SSA	Análogo de la somatostatina marcado con Galio-68
[^{123/131} I]MIBG	Metayodobencilguanidina marcada con yodo-123/131
ACMG	Colegio Americano de Genética y Genómica médica (del inglés, <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i>)
AD	Adrenalina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AH	Adenoma hipofisario
AJCC	Comité Unido Americano sobre el Cáncer (del inglés, <i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ALT	Alanina aminotransferasa
AMP	Asociación de Patología Molecular (del inglés, <i>Association for Molecular Pathology</i>)
ARA II	Antagonista del receptor de la angiotensina II
AST	Aspartato aminotransferasa
ATA	Asociación Americana de Tiroides (del inglés, <i>American Thyroid Association</i>)
ATA-H	Categoría de alto riesgo de la ATA
ATA-HST	Categoría de muy alto riesgo de la ATA
ATA-MOD	Categoría de riesgo moderado de la ATA
AVM	Ácido vanililmandélico
CAP	Colegio Americano de Patólogos (del inglés, <i>College of American Pathologists</i>)
CCPGL	Paraganglioma de cabeza y cuello
CCR	Carcinoma colorrectal
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CMT	Carcinoma medular de tiroides
COOPS	Puntuación pronóstica de feocromocitoma/paraganglioma (del inglés, <i>COMposite Pheochromocytoma/paraganglioma prognostic Score</i>)

CRD	Cuaderno de recogida de datos
CSDE1	Dominio del shock frío que contiene el gen <i>E1</i>
CVD	Ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina
ddNTP	Didesoxinucleótidos
DE	Desviación estándar
DLST	Dihidrolipamida succiniltransferasa
DM	Diabetes Mellitus
dNTP	Desoxinucleótidos
DOPA	Dopamina
EANM	Asociación Europea de Medicina Nuclear (del inglés, <i>European Association of Nuclear Medicine</i>)
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGLN1/2	Egl-9 prolil hidroxilasa 1/2
ENS@T	Grupo de Trabajo Europeo para el Estudio de Tumores Adrenales (del inglés, <i>European Network for the Study of Adrenal Tumours</i>)
EPI	Epinefrina
ES	Sociedad de Endocrino (del inglés, <i>Endocrine Society</i>)
ESE	Sociedad Europea de Endocrinología (del inglés, <i>European Society of Endocrinology</i>)
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Agencia de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (del inglés, <i>USA Food and Drugs Administration</i>)
FEO	Feocromocitoma
FH	Fumarato deshidrogenasa
FPGL	Feocromocitomas y paragangliomas
GAPP	Sistema de graduación para feocromocitomas adrenal y paraganglioma (del inglés, <i>Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma</i>)
GIST	Tumor del estroma gastrointestinal (del inglés, <i>Gastrointestinal stroma tumor</i>)
GOT2	Transaminasa glutámico-oxalacético mitocondrial 2
GTE	Grupo Francés de Tumores Endocrinos (del francés, <i>Groupe Français des Tumeurs Endocrines</i>)
HGMD	Base de datos de mutaciones de genes humanos (del inglés, <i>Human Gene Mutation database</i>)

HGVS	Del inglés, <i>Human Genome Variation Society</i>
HIF	Factor inducible por la hipoxia (del inglés, <i>Hypoxia inducible factor</i>)
HSA	Actividad altamente específica
HTA	Hipertensión arterial
HU	Unidades Hounsfield
HUC	Hospital Universitario Cruces
IDH1 y 2	Isocitrato deshidrogenasa 1 y 2
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IRP1	Proteína reguladora del hierro 1
ISFET	Del inglés, <i>ion-sensitive field effect transistor</i>
ISP	Del inglés, <i>Ion Sphere Particles</i>
LPM	Latidos por minuto
MAML3	Coactivador transcripcional 3 “ <i>mastermind-like</i> ”
MAF GnomAD	Frecuencia del alelo menos común en la base de datos The Exome Genome Aggregation Database
MAX	Factor X asociado a Myc
MDH2	Malato deshidrogenasa 2
MEN2	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
META	Metanefrina
MGMT	6-Metilguanidina-DNA-metiltransferasa
MIBG	Metayodobencilguanidina
mTORC1	Diana de mamíferos del complejo de rapamicina 1
NANETS	Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (del inglés, <i>The North American Neuroendocrine Tumor Society</i>)
NF1	Neurofibromina 1
NGS	Secuenciación masiva (del inglés, <i>Next-Generation Sequencing</i>)
NGSnPPGL	Secuenciación masiva en los feocromocitomas y paragangliomas (del inglés, <i>NGS in PPGL</i>)
NORAD	Noradrenalina
NOREPI	Norepinefrina
NORMETA	Normetanefrina

OR	Razón de probabilidad (del inglés, <i>Odd Ratio</i>)
OT2	Del inglés, <i>Ion OneTouch 2TM</i>
p706K	Quinasa p706
PASS	Escala de puntuación para el feocromocitoma de la glándula adrenal (del inglés, <i>Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scale Score</i>)
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (del inglés, <i>Polymerase chain reaction</i>)
PD-L1	Proteína ligando de muerte programada 1
PET/TC	Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada
PGF- β	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas- β
PGL	Paraganglioma
PGM	Máquina personal del genoma (del inglés, <i>Personal Genome Machine</i>)
PNMT	Feniletanolamina N-metil transferasa
PRESSOR	Organización de Soporte para la Investigación de los feocromocitomas y paragangliomas (del inglés, <i>Pheochromocytoma and Paraganglioma Research Support Organization</i>)
PRRT	Terapia de radionúclidos con receptor de péptidos
RET	Protooncogén reorganizado durante la transfección
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
SDH-A, B, C, D y AF2	Succinato deshidrogenasa subunidad- A, B, C, D y AF2
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SLC25A11	Portador de la malato-oxoglutarato-2
SNMMI	Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (del inglés, <i>Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i>)
TA	Tensión arterial
TAC	Tomografía axial computarizada
TCA	Ciclo del ácido tricarbóxico
TCGA	Atlas del Genoma del Cáncer (del inglés, <i>The Atlas Genome Cancer</i>)
TKI	Inhibidores de la tirosina quinasa (del inglés, <i>Tyrosine kynase inhibitors</i>)

TMEM127	Proteína transmembrana 127
TMZ	Temozolamida
TNM	<i>Del inglés tumor, node and metastasis</i>
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VHL	Von Hippel Lindau
VUS	Variante de significado incierto (del inglés, <i>Variant of undetermined significance</i>)

1. Introducción

1.1 Feocromocitomas y paragangliomas (FPGL), los grandes simuladores

Los feocromocitomas y los paragangliomas (FPGL) son tumores neuroendocrinos raros que secretan catecolaminas desde las células cromafines de la médula adrenal y desde las células cromafines extra-adrenales, respectivamente. La hipersecreción de catecolaminas da lugar a signos y síntomas que se mimetizan con otras patologías y hacen que su diagnóstico sea un reto para los clínicos por lo que son conocidos como los grandes simuladores ^[1,2]. La importancia del diagnóstico radica en que las complicaciones cardiovasculares asociadas se resuelvan o mejoren tras la resección del FPGL y en que, en torno a un 40% de ellos presentan alguna alteración genética en línea germinal y/o son potencialmente malignos ^[1,3].

El primer caso de feocromocitoma (FEO) fue descrito en 1886 por el Dr. Felix Frankel. Se trataba de una mujer de 18 años que presentaba episodios súbitos de fuertes palpitaciones, seguidos de ansiedad, vértigo y cefalea de pocos minutos de duración a lo que se añadió dolor torácico y vómitos. En el ingreso destacaba una frecuencia cardíaca (FC) rápida, las arterias tensas y difíciles de comprimir y en la exploración oftalmológica una retinitis grave. A pesar de la administración de champán y éter, tratamiento habitual en ese tiempo, la paciente falleció. La autopsia mostró unos tumores adrenales bilaterales que se orientaron como sarcomas y angiosarcomas ^[4]. Posteriormente, la reacción positiva a cromafina confirmó que se trataba de un FEO. En 2007 Neuman y cols. encontraron la variante patogénica del protooncogén *RET* en línea germinal en cuatro familiares vivos de esta paciente, lo cual demostró que tanto la paciente como los familiares tenían una neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) ^[5].

El término feocromocitoma viene del griego *phaios* (oscuro), *croma* (color) y *cytoma* (tumor). Fue acuñado por Ludwig Pick en 1912 dada su tinción oscura consecuente a la oxidación de las catecolaminas cuando son expuestas a sales dicromato ^[1,6]. Los primeros tumores abdominales secretores de catecolaminas fueron resecados con éxito en Suiza por César Roux y en EE.UU. por Charles Mayo en 1926. Entre 1936 y 1949 se aisló la

epinefrina y la norepinefrina del tejido de un FEO. En 1950 se descubrió que los pacientes con FEO secretaban cantidades elevadas de epinefrina (EPI), norepinefrina (NOREPI) y dopamina (DOPA) en la orina ^[1,6].

El FEO se define como un tumor que procede de las células cromafines adrenomedulares y que comúnmente producen una o más catecolaminas: EPI, NOREPI y DOPA. El paraganglioma (PGL) es un tumor que deriva de las células cromafines extra-adrenales de los ganglios simpáticos del tórax, abdomen y pelvis. Los PGL también pueden proceder de los ganglios parasimpáticos, localizados a lo largo de los nervios glossofaríngeo y vago en el cuello y en la base del cráneo. Los PGL simpáticos típicamente son secretores, mientras que los parasimpáticos en un 95% de los casos son no secretores. Entre el 80 y el 85% de los tumores de células cromafines son FEO, mientras que entre el 15 y el 20 % son PGL ^[7,8].

Aunque los FPGL son tumores muy poco frecuentes, estudios recientes muestran un aumento de su incidencia, probablemente en relación al aumento de pruebas de imagen realizadas. En 2018 Berends y cols. mostraron una incidencia anual de 0,04 a 0,21 por 100.000 habitantes-año en los Países Bajos ^[9]. Afecta por igual a hombres y mujeres especialmente entre la tercera y quinta década de la vida. Es muy raro en niños y cuando se descubren suelen estar asociados a síndromes hereditarios ^[1]. La prevalencia en pacientes ambulatorios con hipertensión varía entre 0,2 y 0,6%. En niños con hipertensión arterial la prevalencia es del 1,7% ^[7].

Su forma de presentación es muy variable y la mayor parte de sus características clínicas se deben al exceso de secreción de catecolaminas por el tumor. Esta clínica dependerá del tipo, cantidad y patrón de catecolaminas secretadas ^[10,11]. Los signos y síntomas clásicos del exceso de catecolaminas son la elevación paroxística de la presión arterial, cefalea, palpitaciones, arritmia, sudoración profusa y ansiedad ^[8]. La forma de presentación en el 65% de los pacientes es la hipertensión arterial (HTA), y la tríada clásica (palpitaciones, cefalea y sudoración) solo se presenta en un 4% de los pacientes ^[12]. La HTA puede ser paroxística o mantenida. En pacientes diagnosticados en la etapa presintomática puede

ser incluso normal. También puede haber hipotensión ortostática especialmente en tumores secretores de EPI o DOPA.

Otros datos asociados son la retinopatía hipertensiva, náuseas, estreñimiento, hipercalcemia, *livedo reticularis*, fenómeno de Raynaud y eritrocitosis ^[1]. Esta clínica puede presentarse como episodios paroxísticos habitualmente impredecibles pero también pueden desencadenarse por situaciones estresantes como la anestesia, la manipulación del tumor, alimentos ricos en tiramina y diferentes fármacos como el glucagón, la metoclopramida, la naloxona y los antidepresivos tricíclicos ^[10]. Los FPGL son causa de osteoporosis secundaria y se asocian a fracturas vertebrales. Los pacientes afectados de FPGL presentan una disminución de la densidad ósea que mejora tras la cirugía ^[13].

También se asocian con pérdida de peso y con alteración del metabolismo de los hidratos de carbono ^[10]. Un estudio retrospectivo con 200 pacientes afectados de FEO mostró que el 50% de los pacientes presentaban alguna alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, estando afectados de diabetes mellitus (DM) el 30% de ellos. Estas alteraciones se resolvieron tras la cirugía del FEO en el 60% de los pacientes ^[14]. Liu y cols. mostraron en un estudio con resultados similares que los pacientes con mayor índice de masa corporal (IMC) precisaron continuar con tratamiento antihiper glucemiante tras la cirugía ^[15].

Por otra parte, el exceso de catecolaminas puede inducir la estimulación de los miocitos cardiacos y tras ello su remodelación. La revisión de Zhang y cols. recogió diferentes formas de patología cardiaca en pacientes afectados de FEO, entre las que la más frecuente fue la miocardiopatía dilatada, seguida de la cardiomiopatía de Takotsubo, la cardiomiopatía de Takotsubo invertida, cardiomiopatía hipertrófica, miocarditis y otras miocardiopatías inespecíficas. La atípica forma de presentación hizo que el diagnóstico en muchos casos fuera tardío ^[16]. Además, los pacientes afectados de FEO tienen una mayor proporción de comorbilidades como la insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar crónica o la HTA maligna ^[17].

Dado que en torno al 95% de los PGL de la base del cráneo, mediastino y cuello no hipersecretan catecolaminas, sus síntomas van a estar relacionados con el efecto masa del tumor. Por ello, estos pacientes pueden presentar compresión de cadenas nerviosas dando lugar a neuropatías, disfagia, disfonía, *tinnitus* o sordera ^[8].

A pesar de que en torno al 15% de los pacientes afectados de FPGL no tengan síntomas ^[10,18,19], un 11% pueden presentarse en forma de crisis hipertensiva, que de forma secundaria dará lugar a complicaciones cardíacas o cerebrovasculares que pueden llegar a ser letales ^[20]. Por ello es importante establecer de forma rápida un diagnóstico de sospecha e instaurar un tratamiento. La resección quirúrgica del FPGL no solo dará lugar a la mejoría o resolución de la HTA, sino que puede mejorar la miocardiopatía en torno al 95% de los pacientes afectados ^[16].

Otra razón por la que es importante su diagnóstico es que en torno al 40% de los FPGL presentan una alteración en línea germinal ^[3]. La presencia de la alteración en otros miembros de la familia favorecerá el diagnóstico precoz de los FPGL, un seguimiento estrecho y la posibilidad de instaurar el tratamiento más apropiado haciendo real la medicina personalizada.

Además, los FPGL pueden tener un comportamiento maligno. La malignidad se define como la presencia de metástasis en tejido no cromafín, y se considera que todos los FPGL tienen el potencial de metastatizar ^[7,21]. El riesgo de malignidad en los FEO está entre el 15 y el 20% y en los PGL simpáticos entre el 15 y el 35% ^[22,23]. Los pacientes con FPGL metastásico tienen un peor pronóstico, siendo la supervivencia a los 5 años del 60% ^[24].

1.2 La nueva era de los feocromocitomas y los paragangliomas

En las últimas décadas ha habido un cambio tanto en la forma de presentación como de diagnóstico de los FPGL, por lo que algunos autores hablan de la “era moderna” de los FPGL. Por una parte, el número de FPGL diagnosticados ha aumentado por el hallazgo

incidental de masas adrenales en relación al aumento de pruebas de imagen realizadas. Por otra, hoy en día se conocen más de 20 genes relacionados con los FPGL, siendo éste el tumor neuroendocrino más heredable. El cribado genético ha favorecido el diagnóstico precoz y hallazgo de FPGL en etapas iniciales dentro de los estudios en familiares. Además, se ha observado un aumento de casos asintomáticos y nuevas formas de presentación con lo que las características clínicas descritas por los primeros autores no se observan con tanta frecuencia o no se consideran específicas de esta patología.

Históricamente los FPGL eran diagnosticados cuando los pacientes presentaban los signos y síntomas típicos de la hipersecreción de catecolaminas ^[25]. En 1981 Plouin y cols. describieron la tríada de sudoración, cefalea y palpitaciones en los FPGL. Su estudio mostró que la tríada se presentaba en 10 de 11 pacientes (91%) afectos de FPGL frente a un 6,5% de 2585 pacientes afectos de HTA ^[26]. Aunque estudios posteriores mostraron una menor frecuencia de la tríada, ésta se ha mantenido como una característica clásica de los FPGL a lo largo del tiempo.

En cuanto a la HTA, conocida como su principal forma de presentación, estudios recientes muestran que no es un signo más frecuente que en el resto de la población general. Un estudio de 2019 realizado en 245 pacientes afectos de FPGL comparado con 1820 pacientes sin el tumor mostró que si bien la sudoración, las palpitaciones, la palidez y las náuseas eran un 30-90% más frecuente en los pacientes afectos de FPGL, no hubo diferencias en la cefalea ni en el rubor. La tríada clásica se observó sólo en el 19% de los pacientes, pero presentó una alta especificidad (90%). Se objetivó una mayor FC en los pacientes afectos de FPGL, pero no de HTA. En su lugar se observó una menor tensión arterial (TA) en los pacientes afectos de FPGL relacionado con un menor IMC (índice de masa corporal). Probablemente el aumento de obesidad e HTA esencial en la población general expliquen este hecho ^[11]. Los resultados de este estudio fueron concordantes con un metaanálisis en el que la HTA no era relevante para la sospecha clínica y fue más frecuente la normotensión en los pacientes afectos de FPGL ^[27].

En cuanto al método diagnóstico, en torno al 50% de los FPGL son diagnosticados hoy en día tras el hallazgo incidental de una masa adrenal y no a través de la sintomatología

[1,28]. Los pacientes diagnosticados tras un hallazgo incidental presentan una sintomatología menos específica y menores niveles de metanefrinas; sin embargo presentan el mismo potencial de malignidad que los pacientes diagnosticados a través de la sintomatología [27].

Un estudio publicado en 2018 que comparaba las características de 270 pacientes afectados de FPGL mostró que el 61% de los pacientes fue diagnosticado de manera incidental en una prueba de imagen, el 27% a través de sintomatología relacionada con los FPGL, y el 12% tras la realización de un cribado genético a los familiares de un caso índice. Los pacientes diagnosticados de manera incidental fueron los de mayor edad. Los diagnosticados a través de la sintomatología presentaron mayores niveles de metanefrinas y requirieron de mayores dosis de fenoxibenzamina antes de la cirugía. Los diagnosticados tras el cribado genético fueron los más jóvenes, el tamaño del tumor fue más pequeño, frecuentemente presentaron tumores bilaterales, menos sintomatología, precisaron de menor dosis de bloqueo y menor estancia hospitalaria. Todo esto probablemente se asocie a un mejor pronóstico del paciente, lo que respaldaría la indicación del estudio genético en todos los pacientes afectados de FPGL. En este estudio también se objetivó un aumento del número de FPGL diagnosticados en los últimos años. Este aumento, probablemente se debe no a un aumento real de la incidencia sino al aumento de diagnósticos incidentales [25].

Todo ello hace replantearnos si las características clínicas típicas del tumor siguen siendo relevantes para establecer la sospecha clínica [26]. La regla clásica del 10 por ciento de los FPGL (10% familiares, 10% malignos y 10% bilaterales) se ha desmentido tras conocer que hasta el 40% de los FPGL presentan una alteración en línea germinal, los PGL presentan un mayor potencial de malignidad que llega hasta el 30% en relación a algunas variantes patogénicas, y los pacientes con FPGL bilaterales son característicos de los casos familiares, pero poco frecuentes en los esporádicos.

1.3 El tumor neuroendocrino más heredable

Hoy en día sabemos que los FPGL son los tumores endocrinos más heredables ^[3,23,29,30]. Se conocen al menos 12 síndromes genéticos diferentes, 15 genes conductores bien caracterizados y un número creciente de genes con potencial para modificar la enfermedad ^[3,23,31,32]. La red de investigación del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) ha identificado una variante patogénica en línea germinal en el 27% de los FPGL. La variante patogénica subyacente influirá en la forma de presentación, en la diferenciación celular, en la producción de catecolaminas, en la localización del tumor, en el potencial de malignidad y en la anticipación genética ^[31]. Por otra parte, se ha encontrado una variante patogénica somática en el tejido tumoral en el 46% de los pacientes afectados de enfermedad esporádica. La importancia de las variantes en línea germinal radica en que estas son heredadas frente a las variantes en línea somática que no.

Actualmente, se considera primordial el estudio genético en los pacientes diagnosticados de FPGL. Sin embargo, no siempre ha sido así ^[7,8]. Previo al año 2000 se seguía la regla del 10 por ciento en la que sólo el 10% de los FPGL eran familiares ^[33]. El estudio genético se recomendaba en los siguientes casos: paraganglioma, feocromocitoma bilateral, feocromocitoma unilateral con historia familiar de FEO o PGL, feocromocitoma unilateral de inicio antes de los 45 años o hallazgos clínicos sugestivos de un síndrome relacionado con los FPGL ^[1]. Se conocían tres genes susceptibles de FPGL: *NFI* (neurofibromina 1), *RET* (protooncogén reorganizado durante la transfección) y *VHL* (von Hippel Lindau) correspondientes a tres síndromes autosómicos dominantes: la neurofibromatosis tipo 1, el MEN2 y la enfermedad de von Hippel Lindau ^[29,33].

El *NFI* es un gen supresor tumoral que codifica la neurofibromina, fue descubierto en 1990 y las variantes patogénicas en este gen producen la neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen. Se trata de una enfermedad autosómica dominante con una alta penetrancia ^[29,33]. Se caracteriza por la presencia de neurofibromas, manchas café con leche, pecas inguinales y axilares, hamartomas en el iris (nódulos de Lisch), alteraciones óseas, gliomas del sistema nervioso central, FEO y PGL, macrocefalia y déficits cognitivos ^[1]. En torno al 2% de los pacientes desarrollan un tumor secretor de

catecolaminas, la mayor parte de ellos son FEO secretores de EPI, un 10% metastásicos y entre un 20 y un 40% bilaterales ^[1,29]. Se han descrito casos de FPGL sin el fenotipo clásico de la neurofibromatosis por lo que se debería de realizar el estudio de este gen en todos los pacientes o personas con diagnóstico de FPGL ^[29,34].

El síndrome de MEN2 se produce por variantes patogénicas activantes del protooncogén *RET* que codifica un receptor de membrana tirosina-quinasa. Este receptor regula la proliferación celular y la apoptosis mediante la activación de las vías de señalización PI3K/AKT y MAPK/ERK. Este síndrome de MEN 2 se transmite de manera autosómica dominante, presenta una penetrancia relacionada con la edad y sus variantes patogénicas darán lugar a fenotipos diferentes. El síndrome clínico MEN2A es la forma más frecuente y se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides (CMT) en todos los pacientes, FEO adrenérgico en el 50%, hiperparatiroidismo primario en el 20%, liquen cutáneo amiloidótico y raramente la enfermedad de Hirschsprung. El síndrome clínico MEN2B es la forma más rara y agresiva que se caracteriza por CMT en todos los pacientes, FEO en el 50%, neuromas mucocutáneos, deformidades del esqueleto, hiperlaxitud articular, mielinización de los nervios corneales y ganglioneuromas intestinales ^[1,35,36].

Variantes patogénicas germinales en el gen *VHL* predisponen a la enfermedad de von Hippel-Lindau. Se trata de un síndrome caracterizado por la predisposición a desarrollar tumores benignos y malignos, incluyendo hemangioblastomas del sistema nervioso central y de la retina, carcinoma renal de células claras, FEO y PGL, tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumores del saco endolinfático, cistoadenomas del epidídimo y del ligamento ancho, y quistes renales y pancreáticos ^[37]. Presenta una penetrancia cercana al 100% a los 65 años. El *VHL* es un gen supresor tumoral que codifica una proteína que regula la ubiquitinación y degradación proteosómica del factor inducible de la hipoxia (HIF). Existen dos fenotipos en función de la variante identificada con una alta correlación fenotipo-genotipo. El tipo 1 presenta un riesgo bajo de desarrollar un FEO, mientras que el tipo 2, asociado a una variante patogénica sin sentido que

generalmente no afecta a la estructura de la proteína, se asocia a un riesgo alto de desarrollar un FEO [1,37].

En el año 2000 se describe por primera vez la variante patogénica del gen *succinato deshidrogenasa subunidad D (SDHD)* en pacientes afectados de PGL en los Países Bajos. Posteriormente se identifica el gen *SDHAF2* en una gran familia holandesa y más tarde se identifican los genes *SDHC*, el *SDHB* y el *SDHA* [33]. Los genes *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* y *SDHD* codifican las cuatro subunidades de la succinato deshidrogenasa o complejo mitocondrial II y el *SDHAF2* codifica un factor responsable de la flavinación de la proteína SDHA. En la Figura 1 se muestra el complejo mitocondrial II [38].

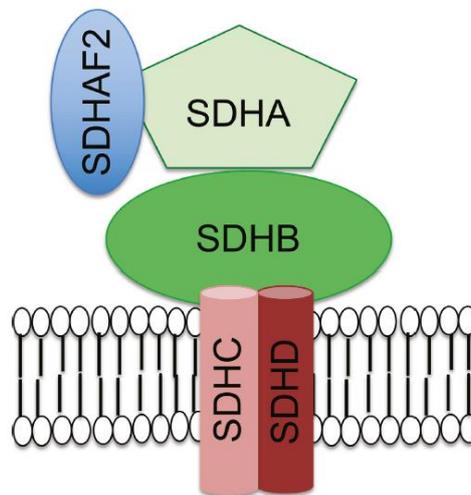


Figura 1. Complejo succinato deshidrogenasa. SDHA y SDHB forman parte de la subunidad catalítica del complejo II en el citosol. SDHC y SDHD tienen propiedades hidrofóbicas y se encuentran en la parte interna de la membrana. SDHAF2 codifica un factor responsable de la flavinación de la proteína SDHA. Adaptado de A. Muth (2018) (37).

Las variantes patogénicas germinales en estos genes forman parte del síndrome de paraganglioma familiar que comprende los siguientes tipos [39]:

- Paraganglioma familiar tipo 1 (*SDHD*): asociado a PGL de cabeza y cuello principalmente, menos frecuentemente en la médula adrenal, mediastino, abdomen y pelvis; a tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y posiblemente a adenoma hipofisario.

- Paraganglioma familiar tipo 2 (*SDHAF2*): asociado a PGL de cabeza y cuello principalmente; menos frecuentemente en abdomen y pelvis.
- Paraganglioma familiar tipo 3 (*SDHC*): asociado a PGL de cabeza y cuello principalmente; menos frecuentemente en abdomen, pelvis y tórax; a GIST y posiblemente a adenoma hipofisario.
- Paraganglioma familiar tipo 4 (*SDHB*): asociado a PGL en abdomen, pelvis y mediastino; poco frecuentemente en la médula adrenal, base del cráneo y cuello; a GIST; y posiblemente a adenoma hipofisario.

Entorno al 2002 varios grupos internacionales realizaron genotipados incluyendo genes como el *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC* y *SDHB* a grandes series de pacientes afectados de FPGL.

En el año 2013 Fishbein y cols. publicaron un estudio retrospectivo con 139 pacientes afectados de FPGL y encontraron una alteración genética en 41% de los pacientes ^[40] y una publicación de la “Guía de Trabajo de la *Endocrine Society*” muestra como en torno al 35% de los pacientes presentan una variante patogénica en línea germinal. Así, después de estos resultados finaliza la era del 10 por ciento y se recomienda el consejo genético a todo paciente afecto de FPGL ^[7,33].

En los últimos años la evolución de la tecnología de secuenciación del ADN ha permitido descubrir muchos genes susceptibles de FPGL (Tabla 1) y muchos de estos genes han sido estudiados en un número pequeño de casos por lo que su grado de implicación en la etiopatogenia de la enfermedad debe de ser revalorado en estudios más amplios ^[29].

Tabla 1. Genes involucrados en la patogénesis de los FPGL

Gen	Frecuencia y tipo de variante detectada en FPGL
<i>ATRX</i>	<5% (Somática)
<i>BRAF</i>	<2% (Somática)
<i>CDKN2A</i>	<2% (Somática)
<i>EGLN1/PHD2</i>	<1% (Germinal o somática)*
<i>EPAS1</i>	6-12% (Mosaicismo o somática)
<i>FGFR1</i>	~1% (Somática)
<i>FH</i>	1-2% (Germinal)
<i>H3F3A</i>	<2% (Mosaicismo)*
<i>HRAS</i>	7-8% (Somática)
<i>IDH2</i>	<0,5% (Somática)
<i>KIF1B</i>	<5% (Germinal o somática)
<i>KMT2D</i>	<2% (Germinal o somática)*
<i>MAX</i>	1-2% (Germinal o Somática)
<i>MDH2</i>	<2% (Germinal)*
<i>MERTK</i>	<2% (Germinal)*
<i>MET</i>	<2% (Germinal) o <2-10% (Somática)*
<i>NF1</i>	3% (Germinal) o 20-25% (Somática)
<i>RET</i>	5-6% (Germinal o somática)
<i>SDHA</i>	< 1% (Germinal o somática)
<i>SDHAF2</i>	< 1 %
<i>SDHB</i>	8-10% (Germinal)
<i>SDHC</i>	1-2% (Germinal)
<i>SDHD</i>	5-7% (Germinal)
<i>TMEM127</i>	1-2% (Germinal)
<i>TP53</i>	<5% (Somática)
<i>VHL</i>	7-10% (Germinal o Somática)

*Frecuencia basada en uno o dos ensayos clínicos. Adaptado de R. A. Toledo (2016) (54).

Actualmente el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) divide los FPGL en tres grupos moleculares que nos ayudarán en la orientación diagnóstica del tumor: el *cluster 1* o grupo de la pseudohipoxia, el *cluster 2* o grupo de señalización quinasa, y el *cluster 3* o grupo de señalización Wnt ^[3,23,24,31,33] (Figura 2).

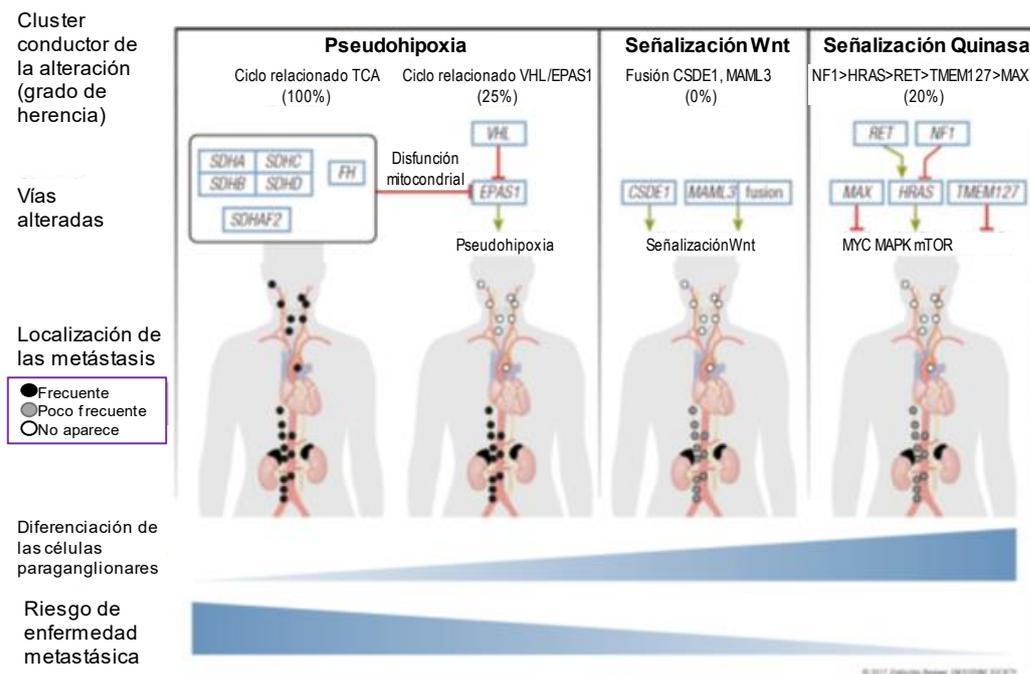


Figura 2. Diferentes subgrupos moleculares de los FPGL junto a sus mutaciones conductoras. Adaptado de J. Crona (2017) (21).

Cluster 1: Grupo de la pseudohipoxia. Se caracteriza por una respuesta patológica a la hipoxia debido a la estabilización de factores inducibles por la hipoxia (HIF) en condiciones de presión de oxígeno normales. Las variantes genéticas patogénicas pueden ser tanto somáticas como germinales y presenta dos subtipos:

A. FPGL relacionados con el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA): Incluye los genes que codifican las subunidades de la enzima succinato deshidrogenasa *SDHx* codificados por (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*), el *SDHAF2*, la fumarato hidratasa (*FH*), la malato deshidrogenasa 2 (*MDH2*), la transaminasa glutámico-oxalacético mitocondrial (*GOT2*), el portador de la malato-oxoglutarato-2 (*SLC25A11*), la dihidrolipamida succiniltransferasa (*DLST*) y las isocitrato deshidrogenasas (*IDH1* e *IDH2*) [31,33,41]. Variantes patogénicas en estos genes causan acumulación de los oncometabolitos succinato, fumarato y 2-hidroxi-glutarato. Estos metabolitos tienen un efecto oncogénico a través de la

inhibición de enzimas involucradas en la señalización celular y del mantenimiento de la cromatina [24].

B. FPGL relacionados con las proteínas VHL y EPAS1: Formado por la enzima Egl-9 prolin hidroxilasa 1 y 2 (EGLN1/2 codificada por los genes *PHD 1/2*), la proteína VHL, el factor inducible por la hipoxia 2 α (HIF2A/EPAS1/2) y la proteína reguladora del hierro (IRP1). Variantes patogénicas en los genes que codifican estas proteínas dan lugar a la estabilización de HIF, lo que altera la transcripción de genes diana, aumentando la angiogénesis y la proliferación celular, y disminuyendo la apoptosis [23,32].

Cluster 2: Vía de la señalización quinasa. Pertenecen a este grupo el protooncogén *RET*, el gen supresor tumoral *NF1*, el protooncogén *HRas*, el gen que codifica la proteína transmembrana 127 (*TMEM127*) y el gen que codifica el factor X asociado a Myc (*MAX*). Además, se han descrito variantes patogénicas en *MET* y en *MERTK* en un pequeño número de casos. Las variantes patogénicas en estos genes pueden ser somáticas o en línea germinal y dan lugar a la activación de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/AKT, la diana de mamíferos del complejo de rapamicina 1 (mTORC1), la quinasa p70S6 (p706K) y la vía de señalización RAS/RAF/ERK. Estos cambios promueven la proliferación celular, la supervivencia, el desarrollo tumoral y la angiogénesis [23,29,32]. El riesgo metastásico de los FPGL relacionados con la vía de señalización quinasa es bajo y las variantes patogénicas están casi exclusivamente relacionadas con los FEO. Los pacientes afectados del síndrome clínico MEN2B presentan un mayor riesgo metastásico en comparación con el MEN2A [41].

Cluster 3: Vía Wnt. Pertenecen a este grupo las alteraciones somáticas en los genes de dominio del shock frío que contiene el gen *E1 (CSDE1)* y el coactivador transcripcional 3 “*mastermind-like*” (*MAML3*). Las alteraciones en *MAML3* dan lugar a la sobreactivación de la vía Wnt y las alteraciones en *CSDE1* producen la sobreactivación de la β -catenina, lo cual favorece la proliferación tumoral, la invasión y la diseminación metastásica [3,23,32]. Los FPGL relacionados con esta vía muestran un comportamiento más agresivo y extensión metastásica temprana.

Las alteraciones en los genes *SDHA*, *SDHB* y *SDHC* se heredan de manera autosómica dominante. Las alteraciones en los genes *SDHD* y *SDHAF2* presentan impronta materna. Las alteraciones en el gen *SDHD* son las que presentan una mayor penetrancia (en torno al 50% a los 60 años), siguiéndole las alteraciones en el gen *SDHB* que presentan una penetrancia en torno al 22,5% a los 60 años ^[42,43].

La penetrancia de la enfermedad en relación al protooncogén *RET* depende de la variante patogénica específica, pero se sitúa en torno al 50%, mientras que la penetrancia de *NF1*, *TMEM127* y *MAX* es mucho menor.

Entre el 50-60% de los pacientes afectos de FPGL metastásicos pertenecen al *cluster* 1 ^[41,44,45]. El estudio “MAPP-Prono” (del inglés, *Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma*) mostró que en torno al 50% de los pacientes afectos de FPGL metastásico presentaba una alteración genética en el *cluster* 1, de ellos el 42% presentaba la alteración en el gen *SDHB*. Sólo el 4% de los pacientes presentaba una variante patogénica en el *cluster* 2 ^[44]. Una revisión sistemática de la literatura corroboró que la presencia de FPGL metastásico era más frecuente en el *cluster* 1 (24,3%) frente al *cluster* 2 (4%). El *cluster* 3 presentó una frecuencia de metástasis del 11%. Dentro del *cluster* 1, el subgrupo 1A presentó metástasis en el 40% de los pacientes (la variante patogénica en el gen *SDHB* fue la que se encontró más frecuentemente, 47%), mientras que el subgrupo 1B presentó metástasis en el 11% de los pacientes. Este mismo estudio mostró que aunque hubiera una tendencia a una peor supervivencia global en los pacientes afectos de FPGL relacionados con el ciclo del TCA o con la vía Wnt no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ^[45].

Los FPGL asociados con el *cluster* 1 se caracterizan por presentar principalmente una localización extra-adrenal, mientras que las alteraciones en el *cluster* 2 se asocian con una localización adrenal. Los tumores relacionados con la vía Wnt parecen relacionarse principalmente con los FEO.

Para el diagnóstico y seguimiento de los FPGL, independientemente del *cluster* sospechado, se recomienda la medición de normetanefrina (NORMETA), metanefrina

(META) y 3-metoxitiramina (3-METOXI) libre en plasma o en orina de 24 horas ^[46], sin embargo, se pueden encontrar diferencias en su secreción dependiendo del *cluster* ^[32].

El *cluster* 1 se caracteriza por un fenotipo predominantemente noradrenérgico, ya que estos tumores no presentan la enzima feniletanolamina N-metil transferasa (PNMT), que convierte la noradrenalina (NORAD) en adrenalina (AD). Algunos de estos tumores carecen también de la enzima dopamina-β-hidroxilasa que cataliza la conversión de DOPA en NORAD, aumentando la secreción de su metabolito 3-METOXI. Aun así, un porcentaje significativo de los portadores de estas variantes patogénicas son bioquímicamente silentes ^[23,32,47]. Por otra parte, los pacientes afectos del *cluster* 2 presentan elevaciones tanto de META como de NORMETA. También pueden excretar exclusivamente META. Sin embargo las alteraciones en el gen *MAX* pueden presentar un fenotipo noradrenérgico ^[32,48]. Todavía se desconoce el fenotipo catecolaminérgico que presenta el *cluster* 3.

Respecto al estudio de imagen se recomienda el uso de tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) para la localización de los FPGL. La TAC para el estudio de los FEO adrenales presenta una sensibilidad cercana al 100% ^[7]. Los FEO corresponderán en su mayor parte al *cluster* 2 y al subgrupo 1B del *cluster* 1. Un estudio retrospectivo que recogió cerca de 380 FEO mostró que el 99,5% de ellos presentaban una atenuación superior a 10 unidades Hounsfield (HU), lo cual resulta de gran utilidad para diferenciarlo de otros incidentalomas suprarrenales ^[49]. Otras características son un marcado realce tras la administración de contraste, que puede ser heterogéneo debido a cambios quísticos, necróticos o degenerativos. En la secuencia T2 de la RM se observa un realce heterogéneo con una intensidad alta o intermedia ^[50]. Para el estudio de los paragangliomas de cabeza y cuello (CCPGL) asociados con el *cluster* 1A se recomienda el uso de la RM ^[7,41].

En algunos escenarios más complejos, como los FEO pequeños y múltiples, PGL y enfermedad recurrente o metastásica, la precisión de estas técnicas es insuficiente ^[23]. Actualmente las pruebas de imagen con radionúclidos han demostrado superioridad para el diagnóstico de los FPGL ^[32,41,51,52]. De hecho, en 2019 la Sociedad de Medicina Nuclear

e Imagen Molecular (SNMMI) junto a la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) publicaron unas guías en las que se especifica qué radionúclido es el más apropiado en función del escenario clínico ^[50].

Un metaanálisis mostró que la capacidad de detección de lesiones en un grupo de pacientes afectos de FPGL mediante pruebas de imagen con radionúclidos fue muy superior con tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) realizada con un análogo de la somatostatina marcado con Galio-68 (⁶⁸Ga]SSA), comparándolo con otros radionúclidos. Su sensibilidad fue del 93% lo que resultó significativamente superior a la sensibilidad del PET/TC realizada con fluorodopamina marcada con fluorina-18 (¹⁸F]FDOPA) con una sensibilidad del 80%, también superior a la sensibilidad con PET/TC realizada con fluorodesoxiglucosa marcada con fluorina-18 (¹⁸F]FDG) con una sensibilidad del 74% y superior al PET/TC realizada metayodobencilguanidina marcada con yodo-123/131 escintigrafía (^{123/131}I]MIBG) con una sensibilidad del 38% ^[53].

Se recomienda el uso de pruebas de imagen con radionúclidos para el cribado inicial de adultos afectos de alteraciones genéticas relacionadas con los genes *SDHx*, para el estadiaje de enfermedad multifocal o metastásica, previo a la cirugía en tumores mayores de 5 cm, después de la cirugía de PGL simpáticos y enfermedad multifocal o metastásica y se indica como opcional en el seguimiento de pacientes portadores de variantes patogénicas relacionadas con *SDHx* ^[54,55].

La Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SNMMI) y la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) proponen el algoritmo que se muestra en la tabla 2, que debe de ser adaptado a cada centro y con la premisa de que evolucionará con el tiempo ^[50].

Tabla 2. Algoritmo clínico propuesto para las investigaciones de imagen nuclear en caso de feocromocitoma o paraganglioma

	Primera elección	Segunda elección	Tercera elección si [¹⁸ F]FDOPA o [⁶⁸ Ga]GaSSA no están disponibles
FEO (esporádico)	[¹⁸ F]FDOPA o [¹²³ I]MIBG	[⁶⁸ Ga]SSA	[¹⁸ F]FDG
FEO heredado (excepto <i>SDH</i>): <i>NF1/RET/VHL/MAX</i>	[¹⁸ F]FDOPA	[¹²³ I]MIBG o [⁶⁸ Ga]SSA	[¹⁸ F]FDG
CCPGL (esporádico)	[⁶⁸ Ga]SSA	[¹⁸ F]FDOPA	[¹¹¹ In]SSA/[^{99m} Tc]SSA
Simpático extra-adrenal y/o multifocal y/o metastásico y/o mutación <i>SDH</i>	[⁶⁸ Ga]SSA	[¹⁸ F]FDG y [¹⁸ F]FDOPA	[¹⁸ F]FDG y [¹²³ I]MIBG o [¹⁸ F]FDG y [¹¹¹ In]SSA/[^{99m} Tc]SSA

FEO: feocromocitoma, [¹⁸F]FDOPA: fluorodopamina marcada con fluorina-18, [¹²³I]MIBG: metayodobencilguanidina marcada con yodo-123, [⁶⁸Ga]SSA análogo de la somatostatina marcado con galio-68, [¹⁸F]FDG: fluorodesoxiglucosa marcada con fluorina-18, CCPGL: paraganglioma de cabeza y cuello, [¹¹¹In]SSA: análogo de la somatostatina marcado con indio-111, [^{99m}Tc]SSA: análogo de la somatostatina marcado con tecnecio-99m. Adaptado de D. Taïeb (2019) (48).

1.4 La secuenciación masiva en el diagnóstico de los feocromocitomas y los paragangliomas

En la última década hemos observado una revolución en la tecnología de la secuenciación, lo que ha generado un gran impacto en nuestra comprensión de la genética y del genoma. La secuenciación masiva NGS (del inglés, *Next Generation Sequencing*) es uno de los avances tecnológicos más importante en el campo de la biología de los últimos 30 años.

En lo que concierne a la investigación, la NGS se ha implementado extensamente en la secuenciación del genoma *de novo*, en la resecuenciación del ADN, en la secuenciación del transcriptoma y en la epigenómica. Esto ha dado lugar a la creación de nuevos protocolos tanto en el contexto molecular como en el de la bioinformática.

Desde un punto de vista clínico, la NGS presenta un gran potencial en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades. Sus implicaciones abarcan diversos campos como

el estudio prenatal de aneuploidías en el ADN fetal, la identificación de variantes genéticas raras asociadas a enfermedades monogénicas mendelianas y la detección de variantes patogénicas somáticas o germinales en genes relacionados con el cáncer.

La tecnología NGS describe aquellas tecnologías que comparten la habilidad de secuenciar de forma simultánea múltiples genes asociados a una enfermedad, a diferencia de la tecnología de secuenciación de primera generación conocida como el método Sanger. Así se consigue de una manera sensible, rápida y coste-efectiva el estudio genético de una muestra en comparación con las técnicas habituales ^[56,57].

Por otra parte, es indispensable el desarrollo de protocolos que clarifiquen qué información es relevante y que guíen al clínico en la toma de decisiones. Por ello, en 2013 el Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG), la Asociación de Patología Molecular (AMP) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP) crearon un grupo de trabajo para revisar las guías de la interpretación de las variantes secuenciadas. Este informe recomendó el uso de una terminología específica estandarizada para las variantes, como: patogénica, probablemente patogénica, significado incierto, probablemente benigna y benigna ^[58].

Posteriormente, en 2016 se publicó el consenso del grupo de trabajo “NGSnPPGL” (del inglés, *NGS in PPGL*) sobre el estudio genético de los FPGL hereditarios, elaborado por un grupo de expertos formado por la Organización de Soporte para la Investigación de los FPGL (PRESSOR) y por el Grupo de Trabajo Europeo para el Estudio de Tumores Adrenales (ENS@T). El grupo recomienda paneles con genes concretos para el cribado de alteraciones en línea germinal del ADN, clasificación estandarizada de las variantes de patogenicidad y el informe uniforme de los hallazgos. Además, impulsa la iniciativa de crear una base de datos de las variantes de los FPGL con una re-evaluación anual de las variantes de significado incierto con el fin de reclasificarlas y guiar en el manejo clínico ^[57].

Diversas publicaciones han utilizado NGS para el estudio genético de los FPGL. En 2013 Rattenberry y cols. realizaron un estudio prospectivo con 120 individuos afectados de FPGL

en los que se aplicó un panel con 9 genes y se observó que el 16,6% de los pacientes presentaban una variante patogénica en línea germinal. El estudio calculó una reducción del 70% de los costes asociados y una reducción en el tiempo para los resultados que iba desde 160 dólares para el estudio de 4 genes mediante la técnica convencional frente a menos de 60 dólares para obtener el resultado de un panel con 9 genes ^[59]. En 2014 Welander y cols. realizaron un estudio con 86 muestras de FPGL a las que aplicó la técnica de NGS con un panel de 14 genes que incluía tanto variantes patogénicas somáticas en tejido tumoral como en línea germinal. En todos los casos cuando existía un síndrome clínico se detectó una variante patogénica en el gen esperado. Entre las muestras de casos esporádicos se observó una variante patogénica en el 41% de los casos incluyendo tanto alteraciones somáticas como en línea germinal ^[60]. Otro estudio prospectivo publicado por Geldon y cols. en 2019 realizó un panel con 11 genes a 65 pacientes afectados de FPGL encontrando una variante patogénica en línea germinal relacionada en el 29% de los pacientes. Además, aplicó el panel a 28 muestras tumorales y encontró una alteración patogénica o probablemente patogénica en el 75% de los casos ^[61]. Otro estudio con 29 pacientes afectados de FPGL al que se les aplicó un panel con 17 genes encontró una variante patogénica en línea germinal en el 34,5% de los pacientes y en los FPGL aparentemente esporádicos se encontró una variante patogénica en el 23%. Además, se observó una reducción de los costes asociados a la técnica y una reducción en el número de visitas que se precisaban para llegar al diagnóstico ^[62]. Recientemente, un estudio realizado a 1727 pacientes afectados de FPGL a los que se aplicó un panel con 10 genes encontró una variante patogénica en el 27% de los pacientes ^[63].

Así pues, las tecnologías NGS han creado nuevas oportunidades que alteran radicalmente las estrategias del diagnóstico genético. Comparado con la técnica previa Sanger, las tecnologías NGS proporcionan una mayor capacidad y rapidez en el diagnóstico además de una reducción significativa de los costes ^[59].

1.5 Implicaciones del diagnóstico genético en el tratamiento

Tras lo mencionado en los apartados anteriores, podemos decir que el panorama que abarca la genética de los FPGL, con la posibilidad de detectar individuos con alteraciones en línea germinal, a pesar de ser complejo y heterogéneo, ha cambiado el paradigma sobre el manejo de los pacientes afectos de FPGL y de sus familiares. Esto nos permite aplicar la medicina personalizada en el campo de la investigación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes ^[64].

La medicina personalizada consiste en ofrecer a los pacientes una atención sanitaria concreta, acorde al diagnóstico genético realizado y que implica tanto a la evaluación inicial, al tratamiento y también la evaluación imprescindible y necesaria en el seguimiento, teniendo en consideración el pronóstico. La llegada de la secuenciación de ADN y otras tecnologías han acelerado el descubrimiento de variantes patogénicas y de otros biomarcadores, asociados al diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento de diversas enfermedades. En oncología, el aumento de conocimiento en el campo de la genómica, transcriptómica y la epigenética de varios tumores sólidos ha permitido el uso de la medicina personalizada en la asistencia oncológica ^[65].

Un estudio publicado por el Grupo Francés de Tumores Endocrinos (GTE) evaluó a 221 portadores de variantes patogénicas germinales en *SDHB*, *SDHD*, *SDHC* o *VHL* dividiéndolos en dos grupos: “pacientes genéticos” con un diagnóstico genético encontrado en el primer año de diagnóstico y “pacientes históricos”, con un diagnóstico genético encontrado varios años después. Los “pacientes genéticos” presentaron nuevos FPGL más pequeños, menor diseminación metastásica y mayor supervivencia a los 5 años que los “pacientes históricos”, además de menores pérdidas en el seguimiento ^[66]. Este estudio refuerza el concepto de que el diagnóstico genético mejorará el abordaje de estos pacientes.

El tratamiento de los pacientes afectados de FPGL requiere ser realizado en un centro con experiencia en esta enfermedad compleja, y precisa ser valorado por un equipo multidisciplinar, solo ésto asegurará el resultado más favorable ^[7,67]. La resección quirúrgica es el único tratamiento curativo de los FPGL. El abordaje quirúrgico más recomendado es la cirugía mínimamente invasiva ^[1,7,67,68]. Las técnicas más usadas son la adrenalectomía mediante laparoscopia transabdominal y la adrenalectomía mediante laparoscopia retroperitoneal. El abordaje quirúrgico no afecta a la hemodinámica intraoperatoria de manera significativa, pero la adrenalectomía mínimamente invasiva se asocia con una menor pérdida de sangre y una menor estancia posoperatoria comparado con la cirugía abierta ^[69-71].

En cuanto al manejo perioperatorio, la resección de los FPGL puede provocar la liberación masiva de catecolaminas al torrente circulatorio y esto puede dar lugar a complicaciones cardiovasculares severas que pondrían en riesgo la vida del paciente, por ello se recomienda un bloqueo alfa y beta adrenérgico antes de la cirugía ^[72]. El estudio “*PHEO-RISK study*” mostró que en los pacientes afectados de DM tipo 2, enfermedad cerebrovascular, elevación de la glucemia, elevación de las metanefrinas o con FEO mayores de 5 cm precisan de un tratamiento perioperatorio y de una monitorización posoperatoria más cuidadosa debido a un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias ^[73]. Algunos autores han cuestionado este bloqueo, especialmente en paragangliomas no secretores, sin embargo no existe una evidencia sólida para desaconsejarlo ^[7,67,74].

El bloqueo alfa adrenérgico se considera la primera línea de tratamiento en el manejo preoperatorio aunque no hay un consenso respecto a si el bloqueo selectivo frente al no-selectivo es superior. Un metaanálisis con 1344 pacientes mostró que el grupo de pacientes tratado con bloqueo alfa-adrenérgico selectivo presentó más fluctuaciones en la TA intraoperatoria y que precisó de un mayor uso de vasodilatadores en comparación con los del grupo con bloqueo alfa-adrenérgico no selectivo. Sin embargo, presentó un menor tiempo de estancia hospitalaria sin diferencias en la morbilidad ni mortalidad global entre los dos grupos. Por tanto, el alfa bloqueo no selectivo preoperatorio presenta unas

complicaciones intraoperatorias y posoperatorias similares al bloqueo con alfa-bloqueantes selectivos ^[75,76].

Aunque la cirugía sigue siendo la única terapia curativa, el diagnóstico genético se presenta como una herramienta útil para indicar una terapia dirigida a cada subtipo molecular ^[24,77]. La Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS) incluso recomienda el estudio genético prequirúrgico dado que una variante patogénica en el gen *SDHB* puede modificar el estudio de extensión ^[78]. En 2014, la guía de la *Endocrine Society* recomienda, con un nivel de evidencia bajo, modificar el tipo de cirugía a una resección parcial de la suprarrenal en el caso de FEO bilaterales y hereditarios, con el fin de evitar una insuficiencia suprarrenal yatrogénica. Estos pacientes también se beneficiarían de un diagnóstico genético prequirúrgico ^[7,79].

En 2019 se publicó un estudio con 625 pacientes afectados de FEO bilaterales (un 64% de FEO bilaterales sincrónicos y un 34% de FEO recurrentes o metacrónicos) con un 96% afectados de una variante patogénica en línea germinal (54% en el gen *RET*, 35% en el gen *VHL* y 7% en otros genes). El estudio recoge 849 adrenalectomías llevadas a cabo en los 625 pacientes, 324 (52%) se programaron como una resección parcial y fueron exitosas un 76,5% de ellas (248). Todos los pacientes en los que se realizó la adrenalectomía total desarrollaron una insuficiencia suprarrenal, mientras que solo el 23,5% de los pacientes en los que se realizó una resección parcial la desarrollaron. Un tercio de los pacientes afectados de insuficiencia suprarrenal desarrollaron complicaciones como crisis adrenales y síndrome de Cushing yatrogénico. Dos pacientes desarrollaron un FEO recurrente en el lecho quirúrgico a pesar de la adrenalectomía total. Por el contrario, 33 pacientes (13%) tratados mediante la resección parcial desarrollaron otro FEO en una media de seguimiento de 8 años, todos ellos tratados exitosamente mediante otra intervención. La resección parcial de la suprarrenal no se relacionó con una menor supervivencia ^[79]. Por ello se debería de considerar una resección parcial de la suprarrenal en el caso de FEO hereditarios con bajo riesgo metastásico ^[65,79-81].

En relación al tratamiento sistémico, en los últimos años varias terapias moleculares, radiofármacos e inmunoterapia han sido evaluados para el tratamiento de los FPGL

metastásicos ^[78,82]. En la figura 3 se muestran las diferencias en el tratamiento en función del *cluster* ^[41].

La quimioterapia citotóxica se recomienda para el tratamiento de la enfermedad voluminosa definida como la presencia de varias metástasis grandes o enfermedad sintomática o rápidamente progresiva ^[78]. Una variante patogénica en el gen *SDHB* podría predecir una mejor respuesta al esquema ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina (CVD) y a la temozolamida (TMZ) ^[30]. Un estudio mostró que la quimioterapia CVD prolongada (media de 20,5 ciclos) en 12 pacientes con una variante patogénica en el gen *SDHB* presentó una respuesta total del 85%, una progresión libre de enfermedad de 930 días y una supervivencia global de 1190 días ^[32,83]. Actualmente hay ensayos clínicos en marcha evaluando este efecto en pacientes con variantes patogénicas en los genes *SDHx*.

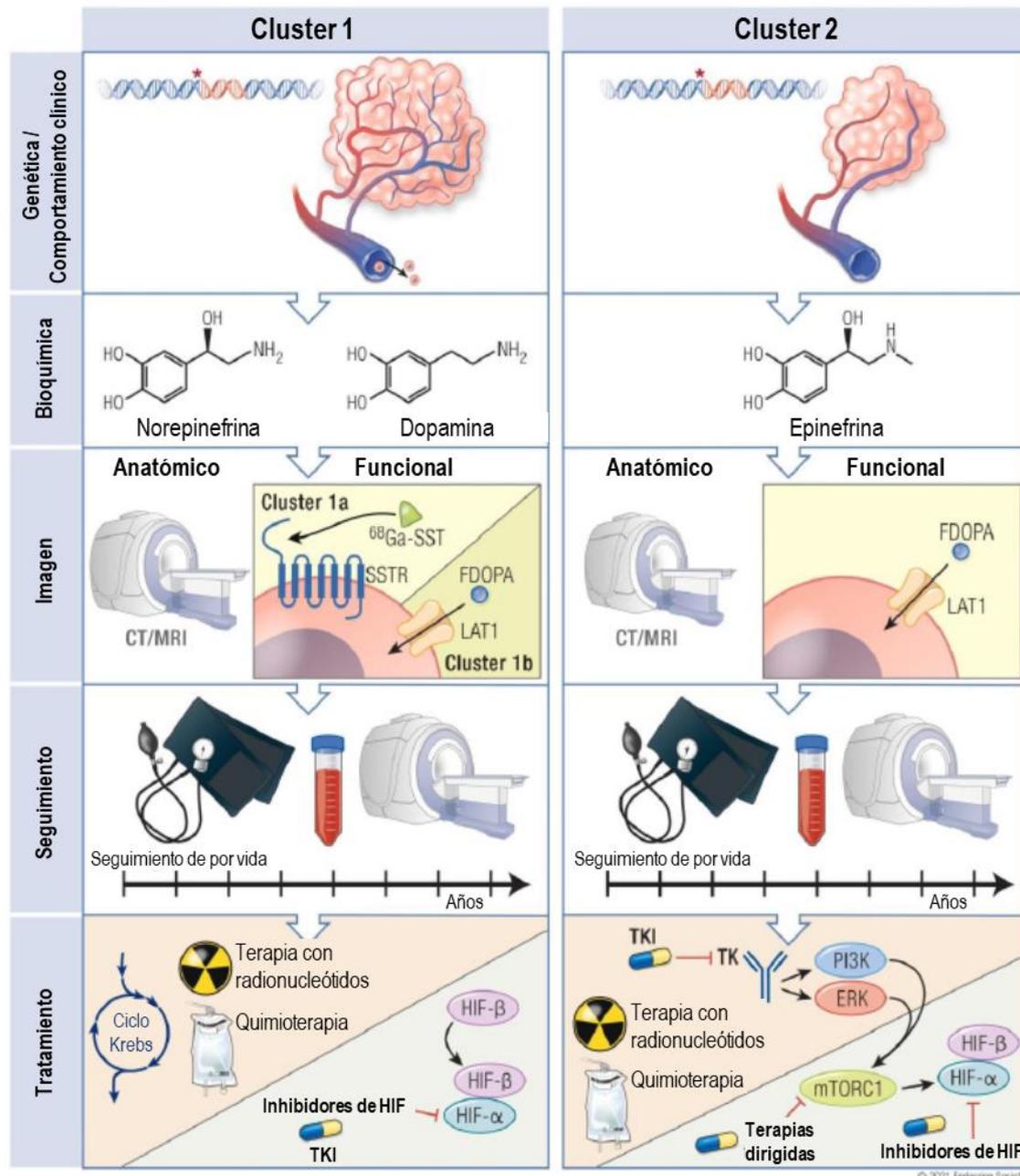


Figura 3. Esquema comparativo de las diferencias clínicas, bioquímicas, de las pruebas de imagen, tratamiento y seguimiento del *cluster 1* y *cluster 2*. Adaptado de S. Nölting (2021) ^[41]. HIF: factor inducible por la hipoxia (del inglés, *hypoxia inducible factor*) y TKI: inhibidores de la tirosin quinasa (del inglés, *tyrosine kinase inhibitors*).

Por otra parte, los tumores con variantes patogénicas en genes que codifican enzimas del ciclo de Krebs frecuentemente reducen la expresión de 6-metilguanidina-DNA-metiltransferasa (MGMT), dando lugar a una mejor respuesta terapéutica a la TMZ. En

un estudio retrospectivo, la monoterapia con TMZ mostró una respuesta del 50% en pacientes portadores de variante patogénica en el gen *SDHB*, asociado a menores niveles de MGMT [77,84].

En los tumores con alteraciones genéticas que afectan a la vía de la pseudohipoxia se activan genes que promueven la angiogénesis y el transporte de oxígeno. Estos genes incluyen al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PGF- β), la angiopoietina-2 y el factor derivado del estroma 1 α . La interacción de estos factores con receptores específicos de la tirosin quinasa dan lugar a una angiogénesis anormal y al crecimiento tumoral [24]. Por ello hay varios ensayos clínicos en marcha evaluando el uso de diferentes inhibidores de la tirosin quinasa (sunitinib, cabozantinib, axitinib, lenvatinib y pazopanib) en el tratamiento de FPGL metastásicos [24,32]. La última guía publicada por la NANETS presenta a los inhibidores de la tirosin quinasa como una opción terapéutica en pacientes con FPGL metastásicos, especialmente en tumores que no expresan el transportador de NORAD (no avides por MIBG), tumores mixtos, pacientes con contraindicación para la terapia con MIBG y en pacientes con rápida progresión tumoral [78]. Aunque la respuesta a sunitinib en general es baja, parece que los pacientes con variantes patogénicas en el gen *RET* o en los genes *SDHx* podrían presentar un mayor beneficio [85].

Recientemente se ha desarrollado un radiofármaco con una actividad altamente específica por los transportadores de catecolaminas (HSA) a [¹³¹I]MIBG (Ultratrace, Azedra), que consiste en su mayor parte en moléculas marcadas con I¹³¹. Este fármaco aumenta la radioactividad que se administra al tumor en cada dosis [24]. Un estudio multicéntrico fase II dio lugar a su aprobación por la agencia de medicamentos y alimentos (FDA) de Estados Unidos al demostrar en 68 pacientes una reducción del 25% del tratamiento antihipertensivo. La mayor parte de los pacientes (92%) presentaron una respuesta parcial o enfermedad estable en los 12 meses de seguimiento [76,86]. Se recomienda el uso de [¹³¹I]MIBG HSA (Azedra) en pacientes que requieran terapia sistémica y que tengan una enfermedad ávida por MIBG [78].

Los FPGL expresan de manera aberrante receptores para la somatostatina lo que supone una importante diana terapéutica para la enfermedad avanzada bien diferenciada. Esto ha permitido el uso de terapia de radionúclidos con receptor de péptidos (PRRT) mediante análogos de la somatostatina marcados con radionúclidos. La unión de estos análogos a los receptores de la somatostatina suprime el exceso de secreción hormonal y de proliferación celular, dando lugar a la estabilización y en algunos casos a la disminución de la masa tumoral. Los análogos de la somatostatina marcados con radioisótopos se utilizan tanto para la localización como para la terapia con radionúclidos mediante [⁶⁸Ga]DOTATATE y [¹⁷⁷Lu]DOTATATE respectivamente dentro del enfoque de la teragnosis [22,32,87,88].

Los estudios publicados han mostrado una proporción de control de enfermedad del 80 al 100% en los pacientes tratados con [¹⁷⁷Lu]DOTATATE [89,90]. La presencia de variantes patogénicas en los genes *SDHx* no interfirió en la eficacia del tratamiento [90]. El tratamiento con [¹⁷⁷Lu]DOTATATE presenta beneficios clínicos en un subgrupo de pacientes, sin embargo la guía publicada por la NANETS recomienda participar en ensayos clínicos si se plantea esta terapia [78].

En cuanto al tratamiento con inmunoterapia, en el *cluster 1* se observa la inactivación de los linfocitos T-citotóxicos, la activación de la respuesta inmunosupresora de los monocitos y el aumento del punto de corte de la expresión de la proteína ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y su receptor, que dará lugar a cambios en el sistema inmune. Por ello, varios ensayos clínicos con estas proteínas inhibidoras están en marcha en pacientes con tumores raros como son los FPGL metastásicos [77]. Dado que se han observado beneficios modestos todavía se recomienda limitar su uso a ensayos clínicos [78].

1.6 Implicaciones del diagnóstico genético en el seguimiento

Otro aspecto a resaltar en cuanto a las implicaciones del diagnóstico genético es el estudio de los familiares de los pacientes afectados de FPGL. Un diagnóstico genético precoz mejorará la certeza diagnóstica y reducirá los costes asociados a pruebas diagnósticas innecesarias en los familiares que no sean portadores de la variante patogénica. Además, la detección temprana de los tumores facilitará la resección tumoral, disminuirá la morbilidad y potencialmente se podrá realizar la resección tumoral antes de que el tumor se convierta en maligno y metastático ^[8].

Un estudio reciente realizado en 180 portadores de alteraciones patogénicas en el gen *SDHB* mostró que los portadores con tumores detectados durante el seguimiento presentaron tumores más pequeños, menor riesgo de enfermedad metastásica y menor mortalidad comparado con los casos índice ^[91].

En el caso de portadores de variantes patogénicas en el gen *NFI* durante el seguimiento pediátrico se recomienda el cribado de FPGL si se objetiva un incremento de la FC o de la TA. Dado el elevado número de pruebas de imagen que se realiza a estos pacientes para descartar la presencia de otras lesiones malignas, habitualmente el diagnóstico de FPGL se debe a un hallazgo incidental ^[92].

El grupo de trabajo de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) publicó en 2015 unas guías revisadas acerca del manejo del carcinoma medular de tiroides (CMT). En el caso del CMT hereditario se describen unas categorías en función del riesgo de desarrollar un carcinoma medular de tiroides agresivo. La categoría de muy alto riesgo ATA-HST comprende las variantes patogénicas correspondientes al MEN2B y las categorías de alto riesgo ATA-H y riesgo moderado ATA-MOD comprenden las variantes patogénicas correspondientes a MEN2A. Respecto al cribado de FPGL, en el caso de confirmar la existencia de una variante patogénica en línea germinal del gen *RET*, se recomienda el inicio del seguimiento a los 11 años de edad si pertenece al grupo ATA-H o ATA-HST y

a partir de los 16 años en el caso de pertenecer al grupo ATA-MOD. La prueba de cribado consiste en la medición anual de META y NORMETA libres en plasma o META y NORMETA en orina de 24 horas. En el caso en que resulte positivo se recomienda realizar un TAC o RM adrenal ^[68,93].

Si se observa una variante que confirme un síndrome de von Hippel Lindau se recomienda monitorización de la TA a partir de los 2 años, medir anualmente metanefrinas libres en plasma o metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas a partir de los 5 años y estudio de imagen mediante RM preferentemente o TAC abdominal cada 2 años a partir de los 15 años ^[37,68].

En cuanto al seguimiento de portadores de variantes patogénicas relacionadas con el síndrome hereditario FPGL, disponemos de nuevas guías basadas en estudios recientes que delimitan de forma pormenorizada el cribado ^[8,68].

Un estudio retrospectivo multicéntrico publicado en enero de 2021 que reclutó 249 pacientes asintomáticos portadores de una variante patogénica en los genes *SDHx* (171 en *SDHB*, 31 en *SDHC* y 45 en *SDHD*) encontró un tumor en el 20% de los pacientes mediante cribado a través de una prueba de imagen. La mayor proporción de detección fue de 57% en los portadores de *SDHD*, 13% en portadores de *SDHB* y 3% en los portadores de *SDHC*. A destacar que el 76% de éstos pacientes no presentaban secreción de catecolaminas y que el 80% fueron diagnosticados en el estudio inicial ^[94].

Posteriormente, en julio de 2021 se publicó un consenso internacional para el cribado y seguimiento de los portadores asintomáticos de variantes patogénicas en los genes *SDHx*. En el caso de portadores menores de 18 años se recomienda iniciar el cribado tumoral entre los 6 y 10 años en el caso de portadores de variantes patogénicas en *SDHB* y entre los 10 y 15 años en el caso de portadores de variantes patogénicas en *SDHA*, *SDHC* y *SDHD*. En el caso de portadores asintomáticos de variantes patogénicas en *SDHD*, solo se recomienda el cribado si ha sido transmitido por el padre ya que las variantes patogénicas transmitidas por la madre muy excepcionalmente desarrollan un FPGL (< 0,5%). Se recomienda una valoración clínica inicial basada en síntomas relacionados con

los FPGL y la monitorización de la TA, medición de metanefrinas libres en plasma o metanefrinas libres en orina de 24 horas, realización de una RM de cabeza y cuello y de una RM tóraco-abdomino-pélvica. Si el estudio resulta negativo, todos los años se realizará una valoración clínica y toma de la TA; cada 2 años se medirán las metanefrinas; y cada 2-3 años se realizarán las pruebas de imagen. En el caso de portadores adultos en el estudio inicial se seguirán las mismas recomendaciones que en los menores de 18 años, aunque se preferirán las metanefrinas libres en plasma a las de orina y se recomienda solicitar además un PET/TC. Si el estudio es negativo se continuará con un seguimiento anual en el que se realizará la valoración clínica, toma de la TA y el estudio de las metanefrinas. Se recomienda realizar una RM de cabeza y cuello además de tóraco-abdomino-pélvica cada 2-3 años. Si el paciente permanece asintomático en el seguimiento, a partir de los 70 años se recomienda retrasar el estudio cada 5 años y finalizar a los 80 años ^[54].

Recientemente, desde el grupo de trabajo MEN de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) se ha publicado un protocolo de seguimiento para portadores de mutaciones en *SDHB*, *SDHC* y *SDHD*. Cabe destacar que realiza un seguimiento diferente en función de la variante patogénica hallada, incorpora la medición de 3-metoxitiramina dado que tiene un valor pronóstico en los portadores de variantes de los genes *SDHD* y *SDHB* y propone el PET/TC como cribado inicial sólo en los portadores de variantes en *SDHB* ^[95].

Respecto a portadores de variantes patogénicas menos frecuentes como *MAX*, *TMEM* y *SDHAF2* todavía no se han publicado consensos para el seguimiento pero algunos autores recomiendan el inicio del cribado desde los 6-8 años de edad, control de la TA en todas las visitas médicas, estudio bioquímico anual con metanefrinas libres en plasma o metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas y prueba de imagen completa desde la base del cráneo hasta la pelvis cada 2 años ^[1,8,64]. En el caso de *MAX* y *SDHAF2* los portadores estarán en riesgo de desarrollar la enfermedad si la variante patogénica se hereda del padre. Por otra parte, los datos disponibles indican que los portadores de

SDHAF2 están en riesgo de desarrollar PGL de cabeza y cuello y los portadores de *MAX* un FEO, por lo tanto se pueden considerar pruebas de imagen más dirigidas ^[68].

2. Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis

Los FPGL son los tumores neuroendocrinos más heredables. Las diferentes alteraciones genéticas que los producen se dividen en subtipos moleculares con características clínicas similares. Conocer las alteraciones genéticas subyacentes nos aportará información sobre el comportamiento tumoral y de segregación familiar; por ello, el diagnóstico genético en estos tumores es esencial.

En nuestro centro desconocemos las alteraciones genéticas de la mayoría de los pacientes afectos de FPGL. Esto se debe a que previamente sólo se solicitaba el diagnóstico genético en casos seleccionados, el método de análisis era costoso, dilatado en el tiempo y muchos de los pacientes eran atendidos por médicos de diferentes especialidades.

Por ello, decidimos estudiar las alteraciones genéticas de los pacientes diagnosticados de FPGL en nuestro centro mediante un panel de genes. El panel de genes ofrece de un modo rápido y más económico un diagnóstico genético. Esto disminuiría el número de consultas previas al diagnóstico, ofrecería un seguimiento más adecuado en función de la alteración hallada y podría ofrecer nuevas terapias en el caso de FPGL metastásicos. Por otra parte, se podría realizar el estudio a los familiares y con ello ofrecer un consejo genético.

La hipótesis de este trabajo es que el estudio genético de los pacientes afectos de FPGL a través de un panel de genes nos permitirá caracterizar mejor a estos pacientes, a establecer correlaciones fenotipo-genotípicas, prever el comportamiento tumoral y acercarnos a una medicina personalizada. Además, contribuirá al asesoramiento genético de los familiares.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es la caracterización clínica y molecular en línea germinal de los pacientes afectos de FPGL diagnosticados en el Hospital Universitario Cruces (HUC) en los últimos 15 años utilizando un panel de genes.

2.2.2 Objetivos secundarios

Como objetivos secundarios se encuentran:

- a) Determinar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes afectos de FPGL diagnosticados en nuestro centro.
- b) Conocer el porcentaje de pacientes que presentan una variante patogénica en alguno de los genes relacionados con los FPGL.
- c) Estudiar la asociación de las alteraciones genéticas encontradas con las variables analizadas con el fin de encontrar marcadores de mejor o peor pronóstico.
- d) Mejorar la caracterización molecular de los pacientes afectos de FPGL con estudio genético previo realizado mediante el método Sanger aplicando un panel de genes.
- e) Realizar una evaluación diagnóstica y seguimiento más personalizados de acuerdo con la variante patogénica hallada.
- f) Ofrecer asesoramiento genético a los familiares.

3. Material y Métodos

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo que incluye a todos los pacientes diagnosticados de FPGL en el HUC entre los años 2003 y 2018. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces) (Anexo 1). Se recogieron los pacientes diagnosticados en los informes de alta de FPGL de nuestro centro y se incluyeron a los pacientes vivos que disponían de un diagnóstico anatomopatológico de FPGL. Se accedió a la información clínica y bioquímica de estos pacientes a través de la historia clínica digitalizada previo consentimiento del paciente y del conocimiento del médico responsable. Para mantener la confidencialidad de los resultados a los pacientes se les asignó un código alfanumérico, los resultados se guardaron confidencialmente y solo los investigadores clínicos implicados han tenido acceso. Dado que algunos pacientes fueron diagnosticados y son controlados en otros servicios del HUC, se contactó con esos especialistas para informarles del estudio.

Se realizó una primera consulta telefónica con el paciente en la que se explicó la finalidad del estudio. Tras la primera aceptación verbal se envió por correo convencional el consentimiento informado al paciente que firmó y reenvió a nuestro centro (Anexo 2). Tras ello se citó presencialmente en nuestro centro al paciente para la extracción de sangre periférica para la realización del análisis genético. En el caso de los pacientes que ya disponían de estudio genético previo mediante la técnica convencional del “gen candidato” se ofreció realizar la extracción de sangre para completar el estudio mediante el panel de genes.

El estudio engloba la caracterización clínico-molecular de los pacientes afectados de FPGL. Por una parte, se realizó el análisis de las variables clínicas que se disponía de estos pacientes en su historia clínica y posteriormente se procedió al estudio genético. Con todo ello, se realizó el análisis estadístico y desarrollo de las conclusiones.

A través de la historia clínica digitalizada se accedió al historial del paciente y se procedió a la recogida de las siguientes variables en el cuaderno de recogida de datos (CRD):

- Datos demográficos: fecha de nacimiento, género y fecha de ingreso.
- Antecedentes familiares
- Antecedentes personales: HTA (hipertensión arterial), DM tipo 2 (diabetes mellitus tipo 2), DLP (dislipemia), cardiopatía o arritmia.
- Tratamiento antihipertensivo
- Clínica: primer síntoma, otros síntomas asociados y tiempo de clínica.
- Exploración física: peso, talla, IMC (índice de masa corporal), presencia de características sindrómicas, TA (tensión arterial) y FC (frecuencia cardíaca).
- Forma de presentación: a través de la sintomatología, cribado genético o incidentaloma suprarrenal en una prueba de imagen.
- Análisis bioquímico: glucemia, creatinina, filtrado glomerular, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL, AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), adrenalina en orina de 24 horas, noradrenalina en orina de 24 horas, dopamina en orina de 24 horas, metanefrina en orina de 24 horas, normetanefrina en orina de 24 horas y ácido vanililmandélico en orina de 24 horas.
- Pruebas de imagen: TAC (tomografía axial computerizada), RM (resonancia magnética) y/o MIBI (metayodobencilguanidina).
- Características radiológicas del tumor: tamaño, heterogenicidad, presencia de calcificaciones o necrosis en su interior.
- Localización del tumor: cabeza y cuello, tórax, abdomen, pelvis, derecho, izquierdo o asincrónico.
- Intervención quirúrgica.
- Bloqueo alfa y beta adrenérgico previo a la intervención.
- Estudio anatomopatológico.
- Complicaciones posoperatorias: ritmo, hipotensión, hemorragia u otras.
- Tiempo de estancia hospitalaria.
- Normalización de la TA al alta, a los 6 meses y a los 12 meses.
- Niveles de catecolaminas a los 6 meses y a los 12 meses.
- Normalización de las pruebas de imagen a los 6 meses y a los 12 meses.
- Presencia de metástasis, localización, fecha y tratamiento.

- *Exitus*
- Supervivencia desde el diagnóstico y desde la fecha de metástasis.
- Estudio genético: estudio genético inicial, panel de genes (del inglés, *next generation sequencing*).

Hasta el año 2015 se hizo el estudio genético a partir de la estrategia del gen candidato (secuenciación Sanger). Posteriormente, se ha implementado la utilización de paneles NGS en nuestro Grupo de Investigación de Endocrinología, metabolismo y nutrición del Instituto Biocruces Bizkaia/Hospital Universitario Cruces. El panel diseñado para el estudio de alteraciones en línea germinal relacionados con los FPGL contenía los siguientes 16 genes: *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *TMEM127*, *MAX*, *KIF1B*, *EGLN1*, *MDH2*, *FH*, *IDH1* e *IDH2*.

Entre los años 2003 y 2018, 55 pacientes fueron intervenidos en el HUC de PPGL: 36 pacientes estaban afectados de FEO y 19 de PGL. De éstos, 37 pacientes realizaron seguimiento en nuestro centro, el resto fueron seguidos en su centro de referencia. Dos pacientes habían fallecido antes del inicio del estudio. A los 35 pacientes restantes se les ofreció participar en el estudio, 3 rechazaron participar y 32 aceptaron. Entre éstos, 12 pacientes disponían ya de estudio genético previo por la técnica convencional, 7 resultaron positivos (3 pacientes presentaban variante patogénica en *NF1*, 2 pacientes en *RET* y 2 pacientes en *SDHB*). A los pacientes con estudio genético previo se les ofreció realizar el panel de genes por la posibilidad de encontrar otras alteraciones genéticas asociadas. Dentro del grupo de pacientes con estudio genético previo, tres rechazaron realizar el panel de genes, uno falleció en el seguimiento y a tres se les realizó el estudio genético mediante el panel de genes. Los 5 pacientes con estudio genético negativo aceptaron realizar el panel. En la Figura 4 se muestra la selección de los pacientes que participaron en el estudio.

Tras el estudio genético, bien mediante la estrategia del gen candidato o mediante el panel de genes, se procedió a la valoración de las variantes patogénicas encontradas y su relación con las variables clínicas estudiadas.

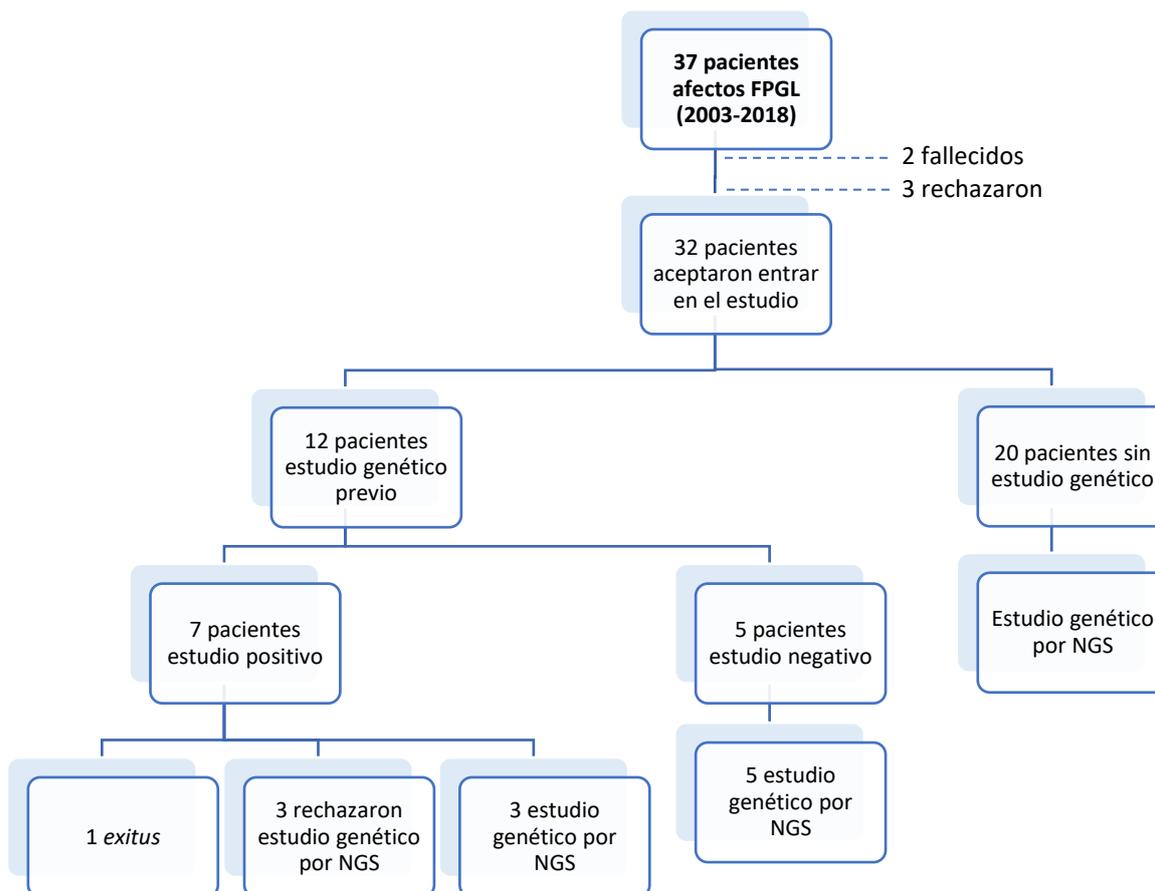


Figura 4. Diagrama de flujo de pacientes a los que se solicitó su participación.

3.2 Sujetos

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de FPGL en el HUC entre los años 2003 y 2018 mediante estudio anatomopatológico que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 18 años diagnosticados de FPGL. Pacientes no dispuestos a participar, que no puedan o que no deseen firmar el consentimiento informado. Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de FPGL en el HUC entre los años 2003 y 2018 que hayan fallecido.

3.3 Cronograma

Primera visita: consulta telefónica con los pacientes para informarles del estudio y la posibilidad de su participación. Se envía el consentimiento informado al domicilio del paciente y se reenvía al centro ya franqueado.

Segunda visita: Tras la recogida del consentimiento informado se realiza la consulta presencial en la que se procede a la obtención de la muestra de sangre periférica.

Revisión de la historia clínica y cumplimiento del CRD (cuaderno de recogida de datos).

Análisis de los resultados del panel de genes realizado por el Grupo de Investigación del grupo de Endocrinología, metabolismo y nutrición del Instituto Biocruces Bizkaia/Hospital Universitario Cruces y cumplimiento del CRD.

Análisis estadístico de las variables clínicas, bioquímicas y moleculares.

Interpretación de los resultados y conclusiones.

Tercera visita: consulta telefónica en el caso de resultado negativo y presencial en el caso de resultado positivo, para informar al paciente y ofrecer asesoramiento genético a sus familiares.

3.4 Recogida de muestras y almacenamiento

Los pacientes fueron citados en el Hospital de Día del Servicio de Endocrinología y Nutrición de nuestro centro y allí se procedió a la toma de la muestra de sangre periférica. Posteriormente la muestra fue procesada y almacenada en el laboratorio del Grupo de Endocrinología, metabolismo y nutrición de Biocruces Bizkaia/Hospital Universitario Cruces, hasta la realización del estudio genético. Las muestras de sangre se recogieron en tubos de 5 ml con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). Cada muestra fue registrada en el laboratorio con el código correspondiente y almacenadas a -40°C hasta su análisis genético.

3.5 Estudio molecular

La secuenciación de los nucleótidos que conforman la molécula de ADN representa una herramienta indispensable para identificar variantes en el material genético. La secuenciación Sanger ha sido ampliamente utilizada en investigación y diagnóstico molecular. Sin embargo, con el desarrollo de tecnologías de secuenciación masiva de nueva generación (*Next Generation Sequencing* o NGS) que permiten una mayor producción de datos y menor costo, la secuenciación Sanger ha sido en gran parte reemplazada.

A continuación, se explica el procedimiento general de las dos técnicas de secuenciación utilizadas en el estudio genético de los pacientes afectos de FPGL: secuenciación automática Sanger y secuenciación masiva mediante un panel de genes (Figura 5). Las dos técnicas de secuenciación incluyen en términos generales los siguientes pasos:

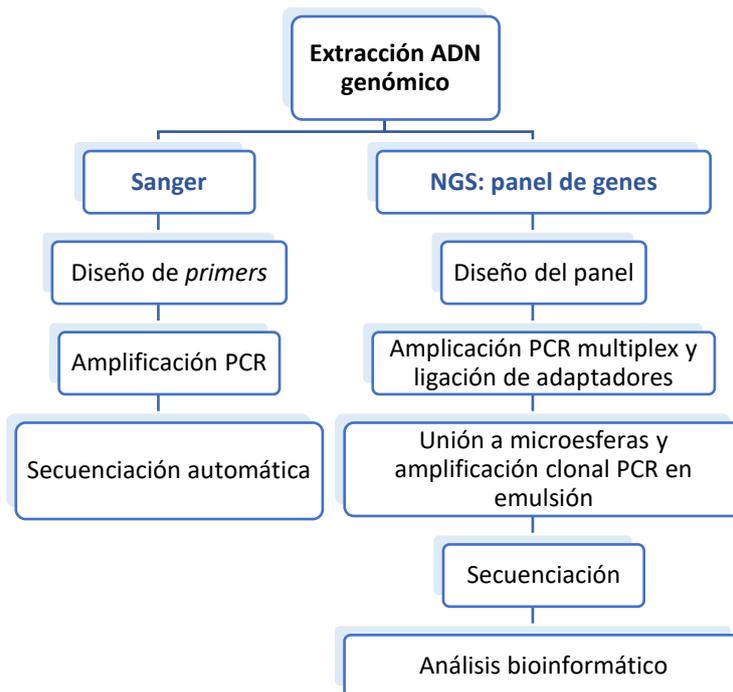


Figura 5. Pasos a seguir para el desarrollo del estudio genético mediante la técnica Sanger y mediante el panel de genes.

3.5.1 Extracción y cuantificación de ADN

La extracción del ADN genómico se realizó con el extractor automático *MagPurix* desarrollado por *Zinexts Life Science Corp.* (ZP02001 *MagPurix Blood DNA Extraction kit* 200) a partir de 400 µl de sangre periférica recogida en un tubo *Vacutainer* con anticoagulante EDTA y congelada a -40°C hasta el día de la extracción.

La concentración y pureza del ADN se determinó mediante espectrofotometría utilizando el equipo *Nanodrop 2000* y mediante fluorimetría con el equipo *Qubit 2.0* (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA).

3.5.2 Secuenciación automática Sanger

El estudio genético para la búsqueda de variantes patogénicas causantes de FPGL se realizó en 12 pacientes mediante secuenciación automática Sanger, método previo a la incorporación de la secuenciación masiva para el diagnóstico molecular en el laboratorio.

El proceso de secuenciación Sanger requiere la amplificación previa de cada uno de los exones del gen de interés mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la posterior purificación del ADN amplificado para eliminar residuos que puedan interferir en las posteriores reacciones de secuenciación (*ExoSAP-IT*[®], USB Corporation, Ohio, EEUU).

El ADN amplificado o amplicón se utiliza como molde para la reacción de secuenciación (*BigDye*[®] Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit, Applied Biosystems, California, EEUU). Para la reacción se necesita añadir al amplicón un iniciador o *primer*, que es un pequeño fragmento de ADN complementario a una región del ADN molde a partir de donde va a iniciarse la secuencia de una nueva cadena de ADN. Además, también es necesaria una ADN polimerasa termoestable, desoxinucleótidos (dNTPs) (dATP, dTTP, dCTP y dGTP) y didesoxinucleótidos (ddNTPs), que son análogos a los dNTPs pero carecen del grupo hidroxilo en el carbono 3'. Debido a que la polimerasa necesita este grupo hidroxilo para poder agregar el siguiente dNTP, la ausencia de este grupo conlleva el fin de la síntesis de la hebra cuando la polimerasa añade por azar un ddNTP a la nueva

cadena de ADN complementaria que se está sintetizando. Los ddNTPs están marcados con fluorocromos, uno diferente para cada uno de ellos (ddATP, ddTTP, ddCTP y ddGTP). Se realizan 2 reacciones de secuenciación por cada amplicón, una en sentido directo (con el *primer forward*) y otra en sentido contrario (con el *primer reverse*).

El resultado de la reacción de secuenciación es la generación de una serie de cadenas sencillas de ADN cuyos tamaños difieren en una única base. Las diferentes hebras de ADN se separan según el tamaño, mediante una electroforesis capilar. Este capilar contiene un polímero que actúa como matriz para poder separarlas con gran precisión. Los fragmentos se detectan mediante la emisión de diferentes longitudes de onda por parte de los fluorocromos al ser excitados por un láser. Un dispositivo de detección óptica en el secuenciador detecta la fluorescencia y el software convierte la señal de fluorescencia en datos digitales obteniendo finalmente un cromatograma. La electroforesis capilar se realizó en un secuenciador automático ABI PRISM 3130 XL y los cromatogramas obtenidos fueron analizados mediante el programa *Sequencing Analysis v5.2* y *SeqScape v3.1* (Applied Biosystems, California, EE.UU).

3.5.3 Secuenciación masiva mediante un panel de genes

Una vez incorporada la secuenciación masiva para el diagnóstico molecular en el laboratorio se procedió al estudio de todos los pacientes afectados de FPGL mediante esta tecnología. En concreto se desarrolló un panel de genes con la tecnología NGS desarrollada por *Life Technologies*, actualmente Thermo Fisher Scientific (Waltham, Massachusetts, USA) con la plataforma *Ion Torrent™ Personal Genome Machine®* (PGM). En concreto se desarrolló un panel de genes. El proceso de trabajo para la secuenciación del panel de genes se sintetiza en los siguientes pasos:

1. Diseño del panel de genes: *Ion AmpliSeq™ Designer tool*
2. Preparación de librerías: *Ion AmpliSeq™ library kit*.

3. Amplificación clonal (PCR en emulsión): *OneTouch OT2TM*. Cuantificación de la PCR de emulsión (*Ion Sphere Quality Control*) y enriquecimiento de las microesferas con amplicón (*One touch ES*)
4. Secuenciación: *Ion Torrent ProtonTM*
5. Procesamiento bioinformático de los datos: *Torrent Suite 4.2.1. TM*
6. Filtrado e interpretación de las variantes: *Ion reporter software 4.0. TM*

3.5.3.1 *Diseño del panel de genes*

En el diseño del panel se incluyeron 16 genes relacionados con los FPGL: *RET, VHL, NF1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX, KIF1B, EGLN1, MDH2, FH, IDH1 e IDH2*. Para el diseño de los *primers* que permiten la secuenciación simultánea de los 16 genes, se utilizó la herramienta informática *Ion AmpliSeq Designer tool v.4.4.8* (<https://www.ampliseq.com>). El diseño incluyó la región exónica y las regiones 3'UTR, 5'UTR y promotora de los 16 genes señalados anteriormente, así como 50 pb del límite intrón-exón para asegurar la captura de zonas de *splicing*.

3.5.3.2 *Preparación de la librería*

La preparación de la librería consiste en la amplificación múltiple y simultánea de las regiones genómicas de interés de los 16 genes seleccionados. Para la preparación de las librerías se utilizó el *Ion AmpliSeq library kit 2.0* siguiendo el protocolo establecido por el fabricante con pequeñas modificaciones para optimizar el rendimiento.

El proceso de preparación incluye en primer lugar la amplificación del ADN genómico mediante una PCR-multiplex que, utilizando un conjunto de *primers*, amplifica de forma simultánea las regiones de interés de los 16 genes seleccionados. Seguidamente se procede a la digestión parcial de la secuencia de los *primers* para que no oculten posibles variantes que puedan existir en las posiciones de hibridación de los *primers* al ADN genómico. Posteriormente se ligan a los amplicones generados en la PCR-multiplex dos adaptadores: el *Ion Xpress Barcode X* específico para cada individuo que se incluye en la librería, y el *Ion P1 adapter* necesario para que el amplicón se acople a una microesfera

o ISP (*Ion Sphere Particle*) necesaria para pasos posteriores de la NGS. Finalmente se purifica y cuantifica el producto amplificado mediante una PCR cuantitativa.

3.5.3.3 Amplificación clonal de la librería.

Los métodos de secuenciación no son lo suficientemente sensibles como para secuenciar una sola molécula, por ello, es necesario un paso de clonación y de enriquecimiento de las librerías para generar muchas copias de cada fragmento de ADN amplificado que puedan ser utilizadas como entidades a secuenciar. Este proceso se realizó con el sistema *Ion OneTouch 2* desarrollado por Thermo Fisher Scientific e incluye en primer lugar la amplificación clonal de la librería mediante una PCR de emulsión. La finalidad de esta PCR es conseguir miles de copias de un solo fragmento de ADN unidas a una microesfera o ISP a través de los adaptadores. Tras la PCR de emulsión se eliminan aquellas ISPs a las que no se ha unido ningún fragmento de ADN y se enriquece la muestra con ISPs que contienen fragmentos de ADN clonado. Una vez cuantificadas las ISPs clonadas y comprobar que todo el proceso ha sido satisfactorio se procede a la secuenciación.

3.5.3.4 Secuenciación: *Ion Torrent Proton™*

La estrategia de esta tecnología se basa en un método de semiconducción iónica. Las ISPs clonales se depositan en un chip de secuenciación. Este chip tiene millones de pocillos y en cada pocillo sucede una reacción de secuenciación. El chip contiene un sistema integrado de detección electroquímica de forma que, en la reacción de secuenciación, cada vez que la polimerasa incorpora un nuevo nucleótido a la cadena de ADN en síntesis, se libera un protón (H^+) que modifica el pH de la solución. Esta variación de pH es detectada por un sensor de voltaje situado en cada micropocillo del chip que unido a un sistema ISFET (del inglés, *ion-sensitive field effect transistor*) genera una señal gráfica proporcional al número de nucleótidos añadidos. El secuenciador tiene integrado un software que asigna una base nitrogenada a cada señal detectada durante la reacción de secuenciación.

3.5.3.5 *Procesamiento bioinformático de los datos*

La aplicación de la tecnología NGS a la clínica incluye la necesidad de que la bioinformática procese y ayude en la interpretación de la cantidad masiva de datos generados por los secuenciadores. Para el análisis bioinformático se utilizó el *software* comercial de *Ion Torrent* ya que garantiza un uso optimizado de los parámetros de configuración del análisis.

3.5.3.6 *Filtrado e interpretación de las variantes*

La lista de variantes que proporciona el análisis bioinformático es bastante extensa debido a la detección, no sólo de variantes potencialmente patogénicas, sino también de polimorfismos, variantes situadas en zonas intrónicas, errores de secuenciación, etc.

Para la categorización de las variantes se siguieron las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica (ACMG) para la clasificación y notificación de variantes [96]. Según la ACMG, teniendo en cuenta un conjunto de evidencias asociadas a características inherentes a cada variante, éstas se pueden clasificar en cinco categorías: patogénica, probablemente patogénica, significado incierto (VUS), probablemente benigna y benigna.

Es importante tener en cuenta que la categorización de una variante en el momento del diagnóstico está basada en los registros de las bases de datos consultadas y en la literatura disponible en el momento de la realización del estudio. En revisiones posteriores, la identificación recurrente de una variante, variaciones en la frecuencia poblacional o nuevos datos sobre la funcionalidad de un gen pueden ser determinantes para su reclasificación. Los resultados de cada paciente deben ser evaluados por el laboratorio y el médico responsable dentro del contexto de la historia médica y familiar del paciente, y la identificación de una nueva variante genética no debe ser asumida como relevante simplemente porque sea rara, o *de novo* (no heredada). Además, en la medida de lo posible, la toma de decisiones a partir de los resultados genéticos debe complementarse con información clínica adicional.

3.6 Análisis estadístico

La información del análisis descriptivo se ha realizado mediante el programa IBM SPSS Statics 25. Si las variables son cualitativas se ha mostrado la frecuencia de cada categoría y si la variable es cuantitativa se ha mostrado la media y la desviación estándar.

En las tablas bivariadas se ha mostrado la siguiente información:

1. Cuando las variables son cualitativas, se han mostrado las frecuencias de cada una sus categorías. En caso de que sean cuantitativas, se han mostrado la media y desviación estándar (DE) si es normal o la mediana y los cuartiles primero y tercero si no lo es. Para determinar si una variable cuantitativa sigue o no una distribución normal se ha aplicado el test de Shapiro-Wilks.
2. Las comparaciones de las variables entre los grupos que se han definido se han realizado mediante el test χ^2 o el test exacto de Fisher si la variable es cualitativa. Si la variable es cuantitativa y sigue una distribución normal, se ha aplicado el t-test y si no lo es se ha utilizado la prueba de Kruskal-Wallis. Además, se ha incluido el OR (razón de probabilidad, del inglés *Odd Ratio*) e intervalo de confianza al 95% asociado a cada una de las variables a comparar entre los grupos de individuos.
3. Los resultados se han considerado estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

4. Resultados

4.1 Análisis descriptivo

Entre los 32 pacientes analizados en este estudio 24 (75%) fueron diagnosticados de FEO mientras que 8 fueron diagnosticados de PGL (Figura 6).

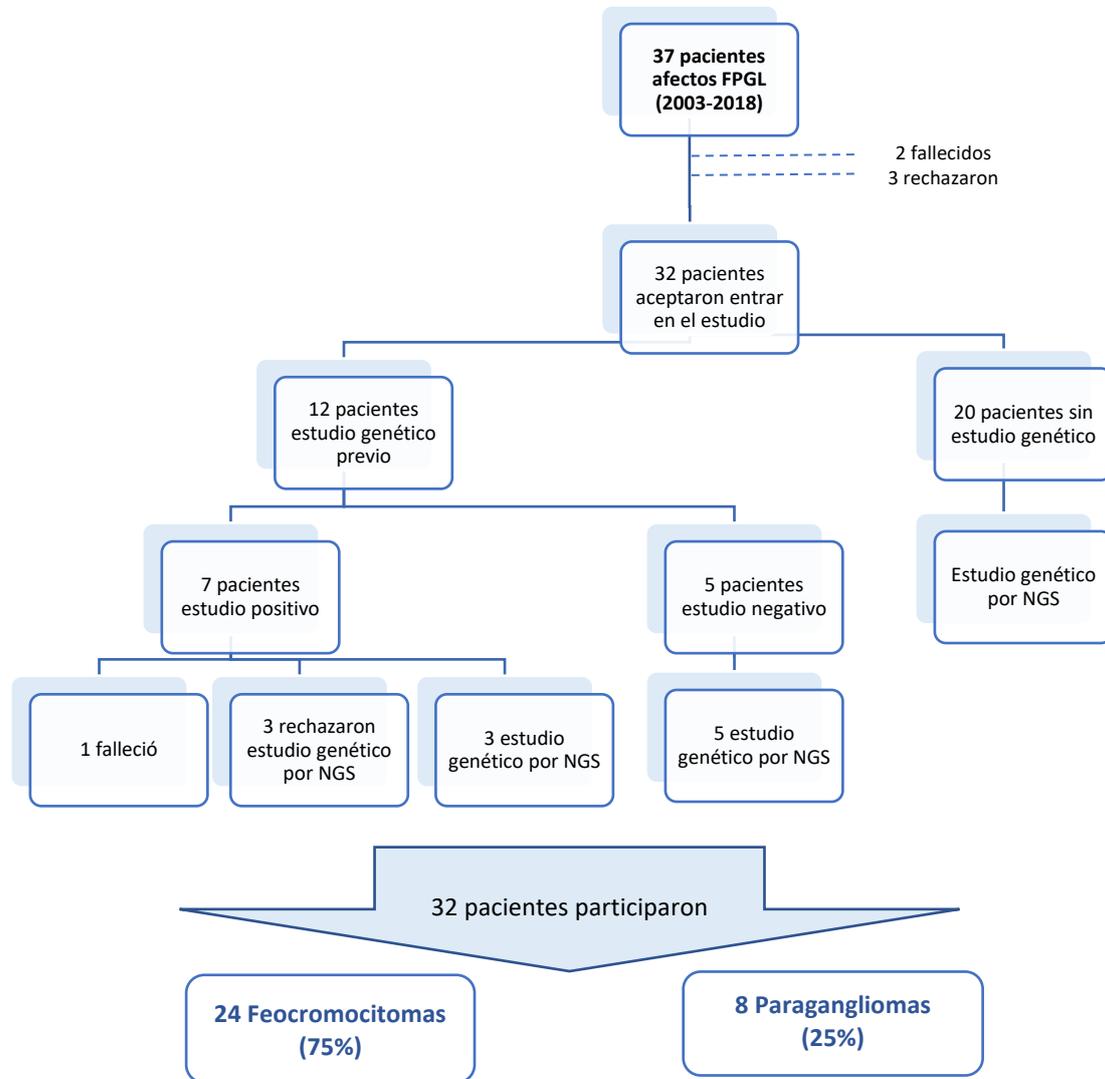


Figura 6. Representación de los dos grupos de pacientes estudiados.

A continuación, se muestra el análisis descriptivo del grupo de los pacientes con FEO y del grupo de los pacientes con PGL (Anexo3).

4.1.1 Análisis descriptivo del grupo de los pacientes afectados de feocromocitoma

Características de la muestra:

De los 24 pacientes con FEO hallados en la muestra el 58% (15/26) fueron mujeres. La edad media de todos ellos fue de 49,4 años ($\pm 14,4$) con un rango de 18 a 75 años. El IMC medio fue de $24,7 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 9,6$), la TA sistólica media fue 138,6 mmHg ($\pm 29,5$), la TA diastólica media 78,3 mmHg ($\pm 16,6$) y la FC media fue 84,9 lpm ($\pm 18,6$). En la tabla 3 se muestran las principales características de este grupo.

Antecedentes familiares y personales:

Sólo dos de los 24 pacientes presentaban antecedentes familiares: el paciente 1, de MEN2A y el paciente 12, de neurofibromatosis. De los antecedentes personales destacar que el 54% (13/24) eran hipertensos, un 13% (3/24) tenían DM tipo 2 y un 13% (3/24) dislipemia (colesterol total superior a 200 mg/dl). Dos de ellos tenían alteraciones cardiológicas: uno tenía una cardiopatía estructural y el otro una arritmia.

Tratamiento antihipertensivo previo:

De los 13 pacientes afectados de HTA, el 54% (7/13) estaba en tratamiento con dos fármacos y el 38% (5/13) con un único fármaco. Solo un paciente no había iniciado tratamiento antihipertensivo. En cuanto a los antihipertensivos prescritos, el 46% (6/13) recibía tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), el 31% (4/13) con antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y el 31% (4/13) con antagonistas del calcio. En menor cuantía, un 15% (2/13) estaba en tratamiento con diuréticos y otro 15% (2/13) con alfa-bloqueantes. Un paciente recibía tratamiento con betabloqueantes.

Tabla 3. Características principales clínicas y moleculares de los pacientes con feocromocitoma. En amarillo se señalan los pacientes con variante patogénica.

P	Género	Edad	Síntoma principal	TA (mmHg)	Perfil catecolaminérgico	Estudio genético
1	M	53	HTA	ND	Mixto	<i>RET</i>
2	M	53	HTA	200/110	Mixto	Negativo
3	H	62	HTA	108/78	Noradrenérgico	Negativo
4	H	62	HTA	170/90	Mixto	Negativo
5	M	48	Asintomático	118/73	Mixto	Negativo
6	H	57	Asintomático	145/90	Mixto	<i>MDH2</i>
7	M	35	Asintomático	130/70	Mixto	<i>NF1</i>
8	M	23	HTA paroxística	155/105	Noradrenérgico	<i>SDHB</i>
9	H	45	Asintomático	119/63	Noradrenérgico	Negativo
10	M	49	Palpitaciones	100/60	Mixto	Negativo
11	M	73	HTA	130/70	Mixto	Negativo
12	M	38	Palpitaciones	118/75	Mixto	<i>NF1</i>
13	H	49	Cefalea	181/83	Mixto	Negativo
14	M	75	HTA	121/66	Noradrenérgico	<i>NF1</i>
15	H	63	HTA	130/70	Noradrenérgico	Negativo
16	H	29	Cefalea	155/111	Noradrenérgico	Negativo
17	M	18	Asintomático	111/53	Mixto	<i>RET</i>
18	H	55	Asintomático	147/84	Adrenérgico	Negativo
19	H	63	Palpitaciones	202/100	Mixto	Negativo
20	M	39	HTA	112/61	Noradrenérgico	Negativo
21	M	41	HTA	174/90	Noradrenérgico	Negativo
22	M	45	Asintomático	121/61	Mixto	Negativo
23	M	62	Asintomático	120/70	ND	Negativo
24	M	50	HTA paroxística	120/70	Mixto	Negativo

P: paciente, TA: tensión arterial, M: mujer, H: hombre, HTA: hipertensión arterial, ND: no disponible.

Forma de presentación:

El 37,5% de los pacientes presentó HTA como primer síntoma, el 8,3% HTA paroxística, el 12,5% palpitaciones y el 8,3% cefalea (Tabla 5). El tiempo medio de clínica hasta el diagnóstico fueron 30,1 meses (\pm 33,6). El 33% de los pacientes fueron asintomáticos.

Cuatro de los pacientes presentaban características sindrómicas previas. Dos pacientes tenían un antecedente de CMT, uno afecto de MEN2A y otro afecto de MEN 2B con

neuromas mucosos y laxitud ligamentosa. Dos pacientes afectados de neurofibromatosis tipo 1 presentaban neurofibromas cutáneos.

Método de diagnóstico:

El 46% (11/24) de los pacientes fue diagnosticado por la presentación clínica y el 42% (10/24) tras una prueba de imagen que evidenció una tumoración suprarrenal. Sólo tres pacientes (13%) fueron diagnosticados de FEO tras la realización de un cribado genético por familiares afectados.

Análisis bioquímico:

La glucemia media de los pacientes en el diagnóstico fue de 104 mg/dL ($\pm 25,3$). El 22,7% de los pacientes presentaron una alteración de la glucemia en ayunas y el 27,3 % una glucemia compatible con DM tipo 2 o ya tenía un diagnóstico previo de diabetes. El 50% de los pacientes presentó una glucemia dentro de la normalidad (Figura 7).

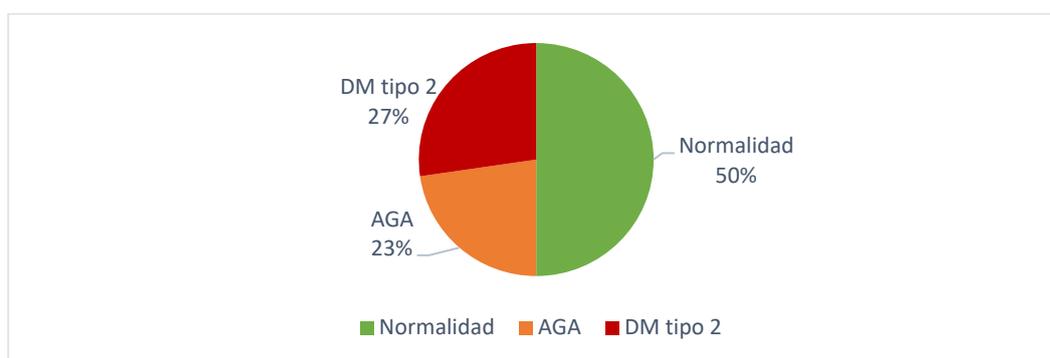


Figura 7. Alteración del perfil glucémico de la muestra de los feocromocitomas. AGA: Alteración de la glucemia en ayunas, DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2.

Al diagnóstico el nivel medio de colesterol total, trigliceridemia, colesterol HDL y colesterol LDL fue de 213,6mg/dL ($\pm 50,8$), 89,6 mg/dL ($\pm 33,3$), 71,8 mg/dL ($\pm 19,3$) y 126,4 mg/dL ($\pm 35,9$) respectivamente. El 77,3% de los pacientes presentaron hipercolesterolemia y el 50% de los pacientes un colesterol LDL elevado.

La creatinina media se encontró dentro de la normalidad ($0,8 \text{ mg/dL} \pm 0,3$) y solo dos pacientes presentaron alteración de la función renal con niveles de creatinina de $1,4 \text{ mg/dL}$ y $1,6 \text{ mg/dL}$ respectivamente. Los niveles medios de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) también se encontraron dentro de la normalidad ($22,2\text{-U/L} \pm 9,1$ y $25,1 \text{ U/L} \pm 16,5$).

Considerando los niveles de catecolaminas en orina de 24 horas antes de la intervención quirúrgica: el 47,6 % de los pacientes mostraron un nivel elevado de adrenalina (AD) en orina de 24 horas mientras que el 81,8% de los pacientes mostraron un nivel elevado de noradrenalina (NORAD) en orina de 24 horas. Por otra parte, el 33,3 % de los pacientes presentaron un nivel elevado de dopamina (DOPA).

En cuanto a los niveles de metanefrinas en orina de 24 horas: el 65,2% de los pacientes presentaron un nivel elevado de metanefrina (META) y el 95,7% un nivel elevado de normetanefrina (NORMETA). El 50% de los pacientes presentaron unos niveles elevados de ácido vanililmandélico (AVM).

Si se consideran como significativos los niveles de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas tres veces por encima del límite superior de la normalidad obtenemos los siguientes resultados: El 23,8% de los pacientes presentaron una elevación significativa de la AD y un 31,8% de los pacientes presentaron una elevación significativa de la NORAD. Ningún paciente presentó un nivel elevado significativo de la DOPA. Un 43,5% de los pacientes presentaron un nivel elevado de la META y un 65,2% de los pacientes presentaron un nivel elevado de la NORMETA. El 25% de los pacientes presentaron un nivel elevado del AVM (Figura 8).

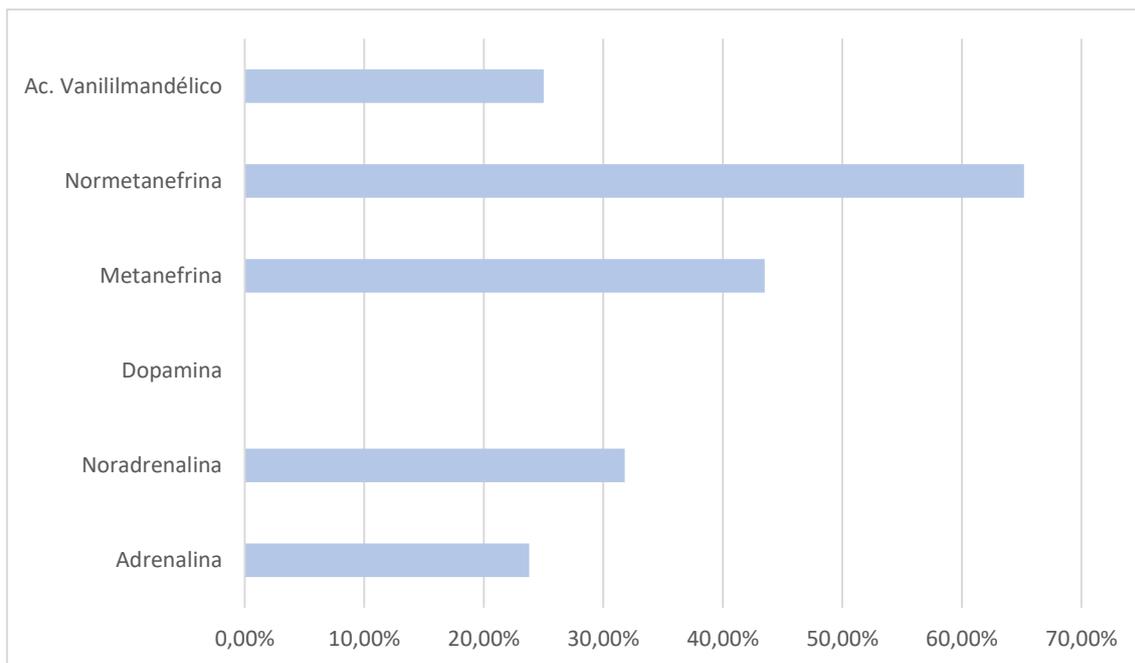


Figura 8. Porcentaje de pacientes con catecolaminas o metanefrinas elevadas de manera significativa en el grupo de los feocromocitomas.

Pruebas de imagen:

Se realizó una TAC al 91,7% de los pacientes y una RM al 29,2% de los pacientes. Se realizó una [¹³¹I]MIBG a tres de los pacientes y en los tres el resultado fue concordante con el de la TAC. El tamaño medio de los FEO fue de 6 cm (± 5), siendo heterogéneos el 45,8 %, con calcificaciones el 8,3% y con necrosis en su interior el 12,5%. En trece de los 24 pacientes afectados, el FEO se localizó en la suprarrenal derecha (54%), en 10 pacientes en la suprarrenal izquierda y un paciente presentó FEO bilaterales asincrónicos.

Intervención quirúrgica:

A todos los pacientes se les realizó bloqueo alfa y beta adrenérgico, antes de la cirugía excepto en un caso con FEO no funcionante. A todos se les realizó una suprarrenalectomía unilateral total, con una estancia media hospitalaria de 5,4 días ($\pm 2,6$).

Respecto a las complicaciones tras la cirugía, ninguno presentó trastornos del ritmo cardíaco, y únicamente dos pacientes presentaron hipotensión, un paciente tuvo una

complicación no relacionada con la cirugía (un síndrome de privación alcohólica), hemorragia y proceso infeccioso. El paciente al que no se le realizó un bloqueo preoperatorio no presentó complicaciones postquirúrgicas.

Anatomía patológica:

El informe de anatomía patológica fue compatible con FEO en todos los pacientes. Las figuras 9 y 10 muestran el estudio histológico de un feocromocitoma.

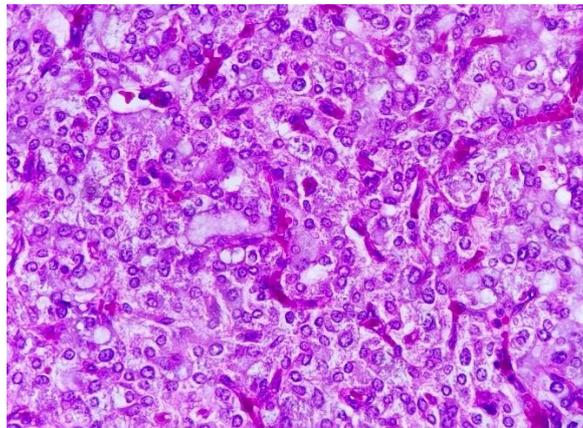


Figura 9. Examen histológico de una muestra de feocromocitoma (tinción con hematoxilina y eosina). Imagen facilitada por S fora Malaxetxebarria Unibaso del Servicio de Anatomía Patológica del HUC.

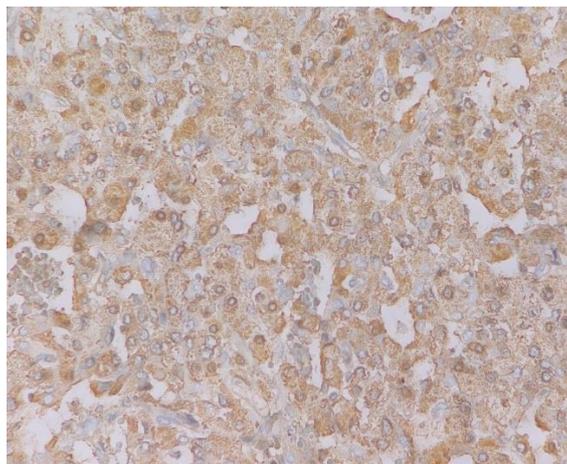


Figura 10. Tinción inmunohistoquímica con cromogranina positiva en una muestra de feocromocitoma. Imagen facilitada por S fora Malaxetxebarria Unibaso del Servicio de Anatomía Patológica del HUC.

Normalización de las metanefrinas tras la cirugía:

Seis meses tras la cirugía no se observaban elevaciones significativas de las metanefrinas. Al cabo de 12 meses, los niveles de catecolaminas y metanefrinas se mantuvieron dentro de la normalidad en los pacientes de los que se disponen datos (Tabla 4).

Tabla 4. Número de pacientes de los que se disponen datos de los niveles de catecolaminas y metanefrinas a los 12 meses de seguimiento

Hormona	Número de pacientes de los que se dispone de datos	Niveles dentro de la normalidad
AD	16	Si
NOR	16	Si
META	13	Si
NORMETA	19	Si
AVM	6	Si

AD: adrenalina, NOR: noradrenalina, META: metanefrina, NORMETA: normetanefrina, AVM: ácido vanililmandélico.

Normalización de la tensión arterial tras la cirugía:

A los 12 meses el 78,6% los pacientes presentaban normalización de la tensión arterial.

Normalización de las pruebas de imagen tras la cirugía:

En las pruebas de imagen realizadas a 11 de los 24 pacientes, 3 a los 3 meses y 8 a los 12 meses no se observaron restos ni recidiva tumoral.

Presencia de metástasis y supervivencia:

Tres pacientes presentaron metástasis en el seguimiento:

La paciente 8 se trataba de una mujer de 23 años de edad, sin antecedentes familiares de interés diagnosticada inicialmente de hipertensión en tratamiento con un IECA y un antagonista del calcio. Refería clínica de HTA paroxística, palpitaciones y sudoración. Su

TA era de 155/105 mmHg, FC 90 lpm (latidos por minuto) e IMC 21,76 kg/m². La bioquímica resultó normal y presentaba una elevación muy significativa de NORAD (2377 µg/24h) y NORMETA (2550µg/24h) en orina de 24 horas. En la tabla 5 se muestra el estudio hormonal.

Tabla 5. Estudio hormonal de los pacientes afectados de feocromocitoma metastásico

Hormona	Paciente 8	Paciente 11	Paciente 24	Niveles de normalidad
AD (µg/24h)	4	387	118	0 – 18
NORAD (µg/24h)	2377	137	279	1 – 76
DOPA (µg/24h)	253	234	483	0 – 390
META (µg/24h)	57	13495	1952	0 – 341
NORMETA (µg/24h)	2550	3390	2302	0 – 444
AVM (mg/24h)	ND	33	ND	2 – 9

AD: Adrenalina. NORAD: Noradrenalina. DOPA: Dopamina. META: Metanefrina. NORMETA: Normetanefrina. AVM: Ácido vanililmandélico. ND: No disponible.

La TAC objetivó una tumoración de 10 cm en la suprarrenal izquierda con calcificaciones. Se procedió a una suprarrenalectomía total izquierda tras la cual presentó como complicación un cuadro de hipotensión. A pesar de catecolaminas y metanefrinas en valores de normalidad a los 3 y a los 12 meses, persistía con HTA que requirió de tratamiento con un fármaco. La prueba de imagen a los 12 meses resultó dentro de la normalidad. La paciente presentó metástasis hepáticas y ganglionares a los 49 meses de seguimiento. Se procedió a metastasectomía y a tratamiento con [¹³¹I]MIBG. Diez meses más tarde presentó progresión de las lesiones hepáticas y óseas recibiendo de nuevo [¹³¹I]MIBG (dosis total de 700 mCi) y posteriormente radioterapia (RT) local antiálgica. Por progresión tumoral (figura 11) la paciente recibió 18 ciclos de CVD (ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina) con respuesta parcial y 118 Gy de RT antiálgica en varias metástasis óseas. En la figura 12 se muestra la secuencia de tratamientos recibidos. La paciente falleció a los 153 meses del diagnóstico inicial y a los 104 meses del diagnóstico de las metástasis por probable perforación abdominal tras estreñimiento secundario al

tratamiento antiálgico. El estudio genético mostró la alteración c.286+1G>A en heterocigosis, en el gen *SDHB*.

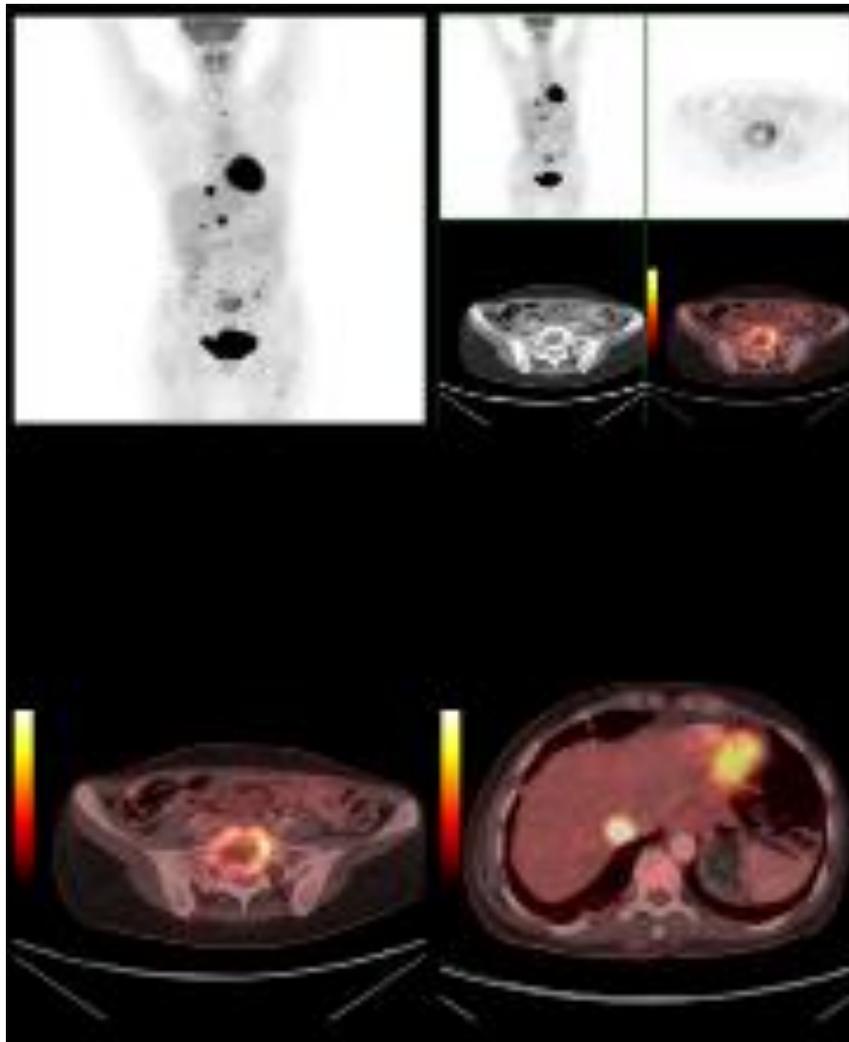


Figura 11. PET/TC que muestra una diseminación metastásica ósea y hepática e invasión del canal neural en sacro. Imagen facilitada por Rafael Valverde Jorge del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Cruces.

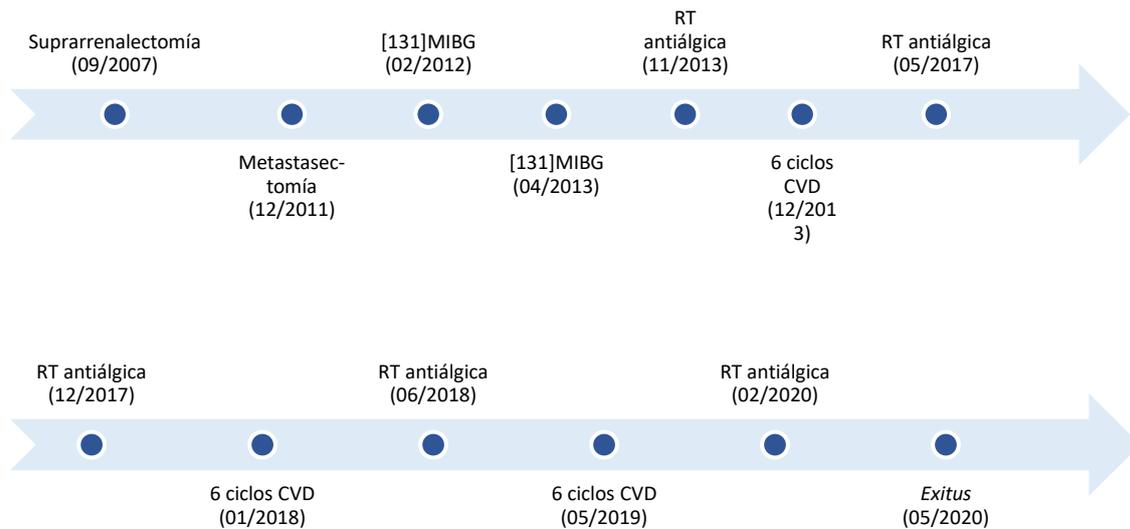


Figura 12. Evolutivo de tratamientos recibidos en la paciente con feocromocitoma 8.

La paciente 11 correspondía a una mujer de 73 años, sin antecedentes familiares de interés, con antecedentes de HTA en tratamiento con un IECA y un antagonista del calcio y dislipemia. Tras clínica de mareo de un mes de evolución y crisis hipertensiva fue diagnosticada de un FEO en la suprarrenal derecha con invasión hepática. En el examen físico la TA era de 130/70 mmHg, FC 90 lpm e IMC 27,5 Kg/m². En la analítica se observaba una hiperglucemia de 165 mg/dl e hipercolesterolemia (colesterol total 249 mg/dl y colesterol LDL 167 mg/dl). Las metanefrinas urinarias estaban elevadas con predominio adrenérgico (AD 387 µg/24h, NORAD 137 µg/24h, META 13495 µg/24h, NORMETA 3390 µg/24h y AVM 33 mg/24h). La TAC mostró una tumoración de 10 cm en la suprarrenal derecha. Se procedió a una tumorectomía de la suprarrenal derecha y bisegmentomía hepática VI-VII sin complicaciones inmediatas. La anatomía patológica confirmó un FEO suprarrenal derecho que invadía el hígado por continuidad. A los 3 meses de la cirugía la TA se había normalizado sin necesidad de tratamiento farmacológico, el estudio de metanefrinas en orina mostró una elevación no significativa de la NORMETA (481 µg/24h) y la TAC de control resultó dentro de la normalidad. Tras 11 años de seguimiento no se han evidenciado nuevas metástasis. Ni el estudio genético realizado al diagnóstico con secuenciación Sanger ni el realizado con el panel de genes han mostrado ninguna variante patogénica.

La paciente 24 se trataba de una mujer de 50 años, sin antecedentes familiares, con HTA sin tratamiento farmacológico. Tras 24 meses con clínica de HTA paroxística, palpitaciones y nerviosismo fue diagnosticada de un FEO en la suprarrenal derecha. En la exploración TA 120/70 mmHg, FC 57 lpm e IMC 20,93 Kg/m². En la analítica mostró una glucemia normal (97 mg/dL) e hipercolesterolemia (colesterol total 259 mg/dL y colesterol LDL 162 mg/dL), una elevación de catecolaminas y DOPA en orina de 24 horas (AD 118 µg/24h, NORAD 279 µg/24h, DOPA 483 µg/24h, META 1952 µg/24h y NORMETA 2302 µg/24h). En la TAC se observó una tumoración heterogénea en la suprarrenal derecha de 4,7 cm. Se procedió a una suprarrenalectomía total derecha sin complicaciones. A los 3 y a los 12 meses de seguimiento la TA, estudio hormonal y las pruebas de imagen se mantuvieron en rango de la normalidad. La paciente tuvo una recidiva en el área de la misma suprarrenal a los 118 meses de seguimiento por lo que fue intervenida de nuevo. Catorce meses más tarde presentó una metástasis hepática procediéndose a una metastasectomía hepática. En los quince meses posteriores de seguimiento no se han evidenciado nuevas recidivas. Se realizó estudio genético al diagnóstico y se realizó el panel de genes tras entrar en nuestro estudio sin encontrar alteraciones significativas.

Estudio genético:

A algunos pacientes con diagnóstico de FEO y características sospechosas de un FEO hereditario o por cribado familiar se realizó el estudio genético mediante la técnica clásica de secuenciación Sanger. En la figura 13 se muestra la secuencia de estudios realizados.

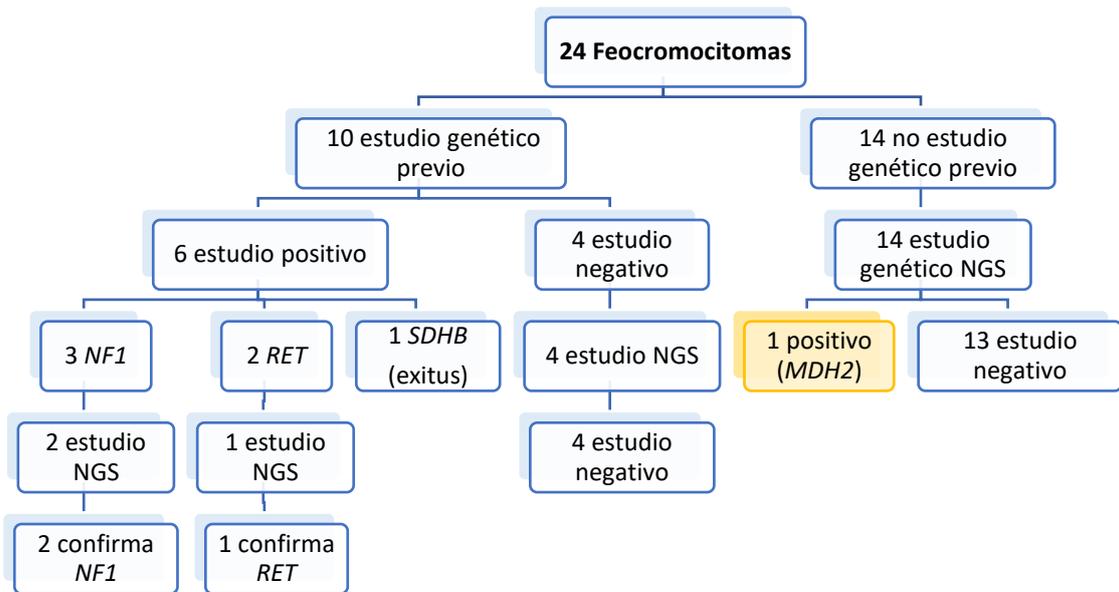


Figura 13. Secuencia de estudios genéticos realizados en el grupo de los FEO.

Dentro de la práctica clínica habitual se realizó el estudio genético mediante secuenciación Sanger a 10 de los 24 pacientes diagnosticados de feocromocitoma. Entre los 10 pacientes con estudio genético previo, en 6 casos se identificó una variante patogénica o probablemente patogénica responsable de su patología, tabla 6. Dos pacientes (paciente 7 y paciente 12 del grupo de pacientes afectados de feocromocitoma) presentaron una variante patogénica en heterocigosis en el gen *NF1*. En el paciente 7 se encontró un cambio intrónico que corresponde a la zona donadora de *splice* del exón 5 (c.586+1G>A), lo que podría afectar al correcto *splicing* del exón y por tanto provocar la generación de una proteína anómala. En el paciente 12 se encontró la duplicación de una adenina en la posición 7330 del exón 50 (c.7330dupA) que origina un cambio en la pauta de lectura y la generación de un codón de parada prematuro. El codón de parada produciría una proteína de menor tamaño que posiblemente pierda su funcionalidad. Ambas variantes se encuentran descritas en la literatura asociadas a neurofibromatosis tipo 1 [97–99]. Hay un tercer paciente (la paciente 14) en cuya historia clínica consta una alteración genética en *NF1* sin especificar la variante en concreto y no se ha podido detallar debido a la negativa del paciente a realizar el estudio genético por NGS. No obstante, se ha incluido a la paciente dentro del grupo que tiene un estudio genético positivo ya que tiene historia familiar de neurofibromatosis.

Tabla 6. Variantes patogénicas/probablemente patogénicas en heterocigosis identificadas en pacientes afectos de feocromocitoma

Paciente	Gen	Localización	Cambio a nivel de ADN	Cambio a nivel de proteína	Tipo	MAF GnomAD
7	<i>NF1</i>	Intrón 5	c.586+1G>A	p.(?)	<i>Splicing</i>	0
12	<i>NF1</i>	Exón 50	c.7330dupA	p.(Thr2444Asnfs*4)	<i>Frameshift</i>	0
1	<i>RET</i>	Exón 11	c.1901G>C	p.(Cys634Ser)	<i>Missense</i>	0
17	<i>RET</i>	Exón 16	c.2753T>C	p.(Met918Thr)	<i>Missense</i>	< 0,01
8	<i>SDHB</i>	Intrón 3	c.286+1G>A	p.(?)	<i>Splicing</i>	0
6	<i>MDH2</i>	Exón 2	c.196G>A	p.(Ala66Thr)	<i>Missense</i>	< 0,01

Descripción de las variantes de acuerdo a las recomendaciones de la HGVS (Human Genome Variation Society). Secuencias de referencia: *NF1*, NM_001042492.3; *RET*, NM_020975.6; *SDHB*, NM_003000.3; *MDH2*, NM_005918.4. MAF GnomAD: Frecuencia del alelo menos común en la base de datos The Exome Genome Aggregation Database.

Asimismo, se detectaron dos variantes patogénicas en el gen *RET* en heterocigosis en otros dos pacientes (el paciente 1 y el paciente 17 del grupo de pacientes afectos de feocromocitoma). En el paciente 1 la variante estaba localizada en el exón 11 (MEN2A) y en el paciente 17 en el exón 16 (MEN2B). Ambas variantes se encuentran descritas en la literatura asociadas a carcinoma medular de tiroides ^[100,101].

Finalmente, en el paciente 8 del grupo de pacientes afectos de feocromocitoma se encontró una variante intrónica en heterocigosis que corresponde a la zona donadora de *splice* del exón 3 del gen *SDHB* (c.286+1G>A) y que puede generar una proteína anómala al verse afectado el correcto *splicing* del exón. La variante se encuentra descrita en la literatura asociada a FPGL ^[102,103].

Como se ha detallado anteriormente en el apartado de métodos, a 21 de los 24 pacientes se les hizo un estudio genético mediante el panel de 16 genes asociados a FPGL. Mediante el estudio genético por NGS se confirmaron las variantes patogénicas encontradas en los pacientes a los que se les había estudiado previamente por Sanger (pacientes 7, 12 y 18 del grupo de pacientes afectos de feocromocitoma) y no se encontró ninguna otra

alteración genética asociada a su enfermedad. Además, se encontró una variante probablemente patogénica en el paciente 6 en el gen *MDH2*. En este paciente no se había realizado previamente un estudio genético ya que no presentaba características clínicas sospechosas de un FEO hereditario. El panel que se realizó a los pacientes con variantes patogénicas previas ya conocidas, no presentó ninguna otra alteración genética asociada.

El paciente con la variante probablemente patogénica en el gen *MDH2* es el caso 6. Se trataba de un paciente varón de 57 años sin antecedentes familiares ni personales de interés. El diagnóstico se realizó tras un hallazgo casual en una ecografía abdominal por sintomatología gastrointestinal que posteriormente se autolimitó. En el examen físico, el paciente tenía una TA 145/90 mmHg, FC 78 lpm e IMC 21,5 Kg/m². En la analítica se observaba: glucemia 88 mg/dL, colesterol 253 mg/dL y LDL colesterol 151 mg/d, además de una elevación significativa de catecolaminas, metanefrinas y AVM (AD 121 µg/24h, NORAD 92 µg/24h, DOPA 220 µg/24h, META 6497 µg/24h, NORMETA 13919 µg/24h y AVM 41,8 mg/24h). Se realizó una RM que mostró una tumoración heterogénea de 7 cm en la suprarrenal derecha con necrosis en su interior. Tras la suprarrenalectomía total derecha no presentó complicaciones. A los 3 y a los 12 meses de seguimiento el paciente no presentó alteraciones en el examen físico ni en las pruebas complementarias. Después de 10 años de seguimiento el paciente sigue sin alteraciones morfológicas ni funcionales.

4.1.2 Análisis descriptivo del grupo de los pacientes afectados de paraganglioma

Características de la muestra

En el estudio se encontraron 8 pacientes afectados de PGL, 6 de ellos (75%) fueron varones. La edad media del grupo total fue de 58,7 años ($\pm 20,6$), rango de edad de 12 a 76 años. La TA sistólica media fue de 143,6 mmHg ($\pm 19,2$) y la TA diastólica media de 81 mmHg ($\pm 17,8$), FC media de 84,5 lpm ($\pm 21,8$) e IMC medio de 26,4 kg/m² ($\pm 4,7$). La tabla 7 recoge las características principales de la muestra.

Tabla 7. Características principales del grupo de pacientes afectados de paraganglioma. En amarillo se señalan los pacientes con variante patogénica.

P	Género	Edad (años)	Método diagnóstico	Síntoma principal	TA (mmHg)	Perfil catecolaminérgico	Localización	Estudio genético
1	H	73	Imagen	HTA	150/60	NS	Abdominal	Negativo
2	H	51	Imagen	Asintomático	ND	ND	Abdominal	Negativo
3	H	56	Clínico	Efecto masa	128/66	ND	Pélvico	Negativo
4	H	12	Clínico	Efecto masa	183/114	Noradrenérgico	Abdominal	<i>SDHB</i>
5	H	66	Clínico	Cefalea	135/86	NS	Pélvico	Negativo
6	H	65	Clínico	HTA	145/75	Noradrenérgico	Abdominal	Negativo
7	M	70	Clínico	Efecto masa	136/89	NS	C y C	Negativo
8	M	76	Clínico	Efecto masa	128/77	ND	C y C	Negativo

P: paciente, HTA: hipertensión arterial, TA: tensión arterial, H: Hombre, NS: no secretor, (-): negativo, ND: no disponible, *SDHB*: succinato deshidrogenasa subtipo B, M: Mujer, C y C: cabeza y cuello.

Antecedentes familiares y personales

Ninguno de los pacientes presentaba antecedentes familiares. Respecto a los antecedentes personales, el 62,5% (5/8) de los pacientes tenían un diagnóstico de HTA, el 37,5% (3/8) un diagnóstico de dislipemia, un paciente tenía DM tipo 2 y otro una cardiopatía estructural.

Tratamiento antihipertensivo previo

Cinco pacientes recibían tratamiento antihipertensivo con un único fármaco: dos con IECA, dos con ARA II y el quinto con un diurético.

Forma de presentación:

El síntoma predominante fue el efecto masa que presentaron el 50% (4/8) de los pacientes, en otros dos fue HTA, en uno cefalea y el octavo estaba asintomático. El tiempo medio desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico fue de 43,6 meses (\pm 46,3), rango de 15 días a 120 meses. La forma de presentación del paciente número 4, con 12 años de edad, fue de dolor abdominal e HTA. De los pacientes que fueron diagnosticados de

incidentaloma (2/8), uno de ellos presentaba HTA en tratamiento previo y el otro estaba asintomático.

Método de diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, el 75% de los pacientes fue diagnosticado por la presencia de síntomas, el 25% tras la realización de una prueba de imagen y ninguno de ellos a través de un cribado genético.

Análisis bioquímico

En el análisis bioquímico, el 50 % (4/8) de los pacientes presentaban una glucosa alterada en ayunas y uno de ellos un diagnóstico previo de DM tipo 2. El paciente 4 presentó una hiperglucemia compatible con DM de nuevo diagnóstico. En dos pacientes la glucemia fue normal y en el restante se desconocen los niveles de glucemia. En la figura 13 se muestra la alteración del perfil glucémico en los pacientes con PGL (Figura 14).

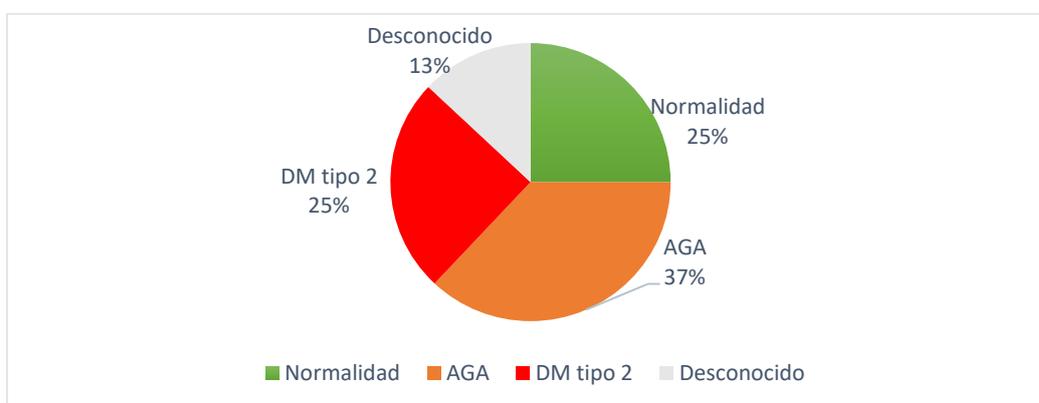


Figura 14. Alteración del perfil glucémico en el grupo de los pacientes afectados de paragangliomas. AGA: alteración de la glucemia en ayunas, DM tipo 2: diabetes mellitus tipo 2.

El colesterol total medio fue 191,8 mg/dL (\pm 40,1), solo dos pacientes presentaron una hipercolesterolemia con un colesterol total de 214 y 254 mg/dL, respectivamente. Ningún paciente mostró alteraciones en la función renal ni en el perfil hepático.

Disponemos de estudio de metanefrinas en orina en 5 de los 8 pacientes. Dos de los pacientes (pacientes 4 y 6) tenían valores de metanefrinas significativamente elevadas considerando valores tres veces por encima del límite de la normalidad. Estos dos pacientes presentaron una elevación significativa tanto de NORAD como de NORMETA en orina de 24 horas. No se solicitó estudio hormonal en tres pacientes porque se trataba de tumoraciones no sospechosas de paragangliomas simpáticos. En la tabla 8 se muestran los niveles de metanefrinas en orina de los pacientes con PGL.

Pruebas de imagen

A todos los pacientes se les realizó una prueba de imagen: al 75% una RM y al 63% un TAC (a tres pacientes se les realizó tanto TAC como RM). Al paciente número 4 se le realizó además una MIBG cuyo resultado fue concordante con el resultado de la TAC. El 50% (4/8) de los PGL se hallaron en el abdomen, el 25% (2/8) en cabeza y cuello y el otro 25% (2/8) en pelvis. El tamaño medio de los PGL fue de 3,9 cm ($\pm 2,7$).

Tabla 8. Niveles de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas de los pacientes con paragangliomas, se resalta en amarillo los valores elevados significativamente.

P	AD ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	NORAD ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	DOPA ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	META ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	NORMETA ($\mu\text{g}/24\text{h}$)	AVM ($\text{mg}/24\text{h}$)
1	4	53	206	58	499	6,1
2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	4	883	392	104	2121	24
5	ND	ND	ND	178	386	ND
6	40	244	275	668	2269	6,4
7	ND	ND	ND	134	284	ND
8	ND	ND	ND	ND	ND	ND

P: paciente, AD: Adrenalina. NORAD: Noradrenalina. DOPA: Dopamina. META: Metanefrina. NORMETA: Normetanefrina. AVM: Ácido vanililmandélico. ND: No disponible.

Intervención quirúrgica

Todos los PGL fueron intervenidos y presentaron un estudio anatomopatológico confirmando el diagnóstico. Los dos pacientes afectados de PGL funcionante (caso 4 y 6) precisaron de bloqueo alfa y beta antes de la intervención.

El 50 % de los pacientes presentaron complicaciones tras la intervención en forma de hipotensión, fístula quirúrgica, síndrome de Horner y disfagia. La estancia media hospitalaria fue de 10,2 días (\pm 8,4).

Normalización de la tensión arterial tras la cirugía

El paciente 4 presentó normalización de la TA al alta y ésta se mantuvo normal a los 12 meses de seguimiento.

El paciente 6 no presentó normalización de la TA tras la cirugía por lo que se reintrodujo el tratamiento antihipertensivo a los 6 meses de la cirugía, tras ello mantuvo un buen control de la TA a los 12 meses de seguimiento.

Respecto a los pacientes 1, 5, 7 y 8 que previamente eran hipertensos no disponemos de información.

Normalización de las diabetes mellitus tras la cirugía

El paciente 4 persistió con hiperglucemia tras la cirugía y precisa actualmente de tratamiento con insulino terapia.

Normalización de las metanefrinas tras la cirugía

Tanto el paciente 4 como el paciente 6 presentaron normalización de las metanefrinas en orina tras la cirugía a los 6 meses y esta se mantuvo a los 12 meses de seguimiento.

Normalización de las pruebas de imagen tras la cirugía

Se dispone de prueba de imagen a los 6 meses en sólo 2 pacientes y a los 12 meses en 3 pacientes, en ninguna de ellas se objetivó recidiva de la enfermedad.

Presencia de metástasis y supervivencia

Los 8 PGL recogidos en este estudio siguen vivos y no se han detectado metástasis con un tiempo medio de seguimiento de 9,3 años ($\pm 4,6$).

Estudio genético

En el momento del diagnóstico se solicitó estudio genético a 2 de los 8 PGL. Uno de ellos (el paciente 4) presentó una variante patogénica en el gen *SDHB*^[103], tabla 9.

Tabla 9. Variantes patogénicas en heterocigosis identificadas en paciente

Paciente	Gen	Localización	Cambio a nivel de ADN	Cambio a nivel de proteína	Tipo	MAF GnomAD
4	<i>SDHB</i>	Exón 2	c.136C>T	p.(Arg46*)	<i>Nonsense</i>	< 0,01

Descripción de la variante de acuerdo a las recomendaciones de la HGVS (Human Genome Variation Society). Secuencia de referencia *SDHB*, NM_003000.3. MAF GnomAD: Frecuencia del alelo menos común en la base de datos The Exome Genome Aggregation Database.

Dentro del estudio se realizó el panel de genes a 7 de los 8 pacientes. No se encontraron alteraciones relacionadas con los PGL. El paciente con la variante patogénica conocida no quiso repetir el estudio genético. En la figura 15 se muestra la secuencia de estudios realizados.

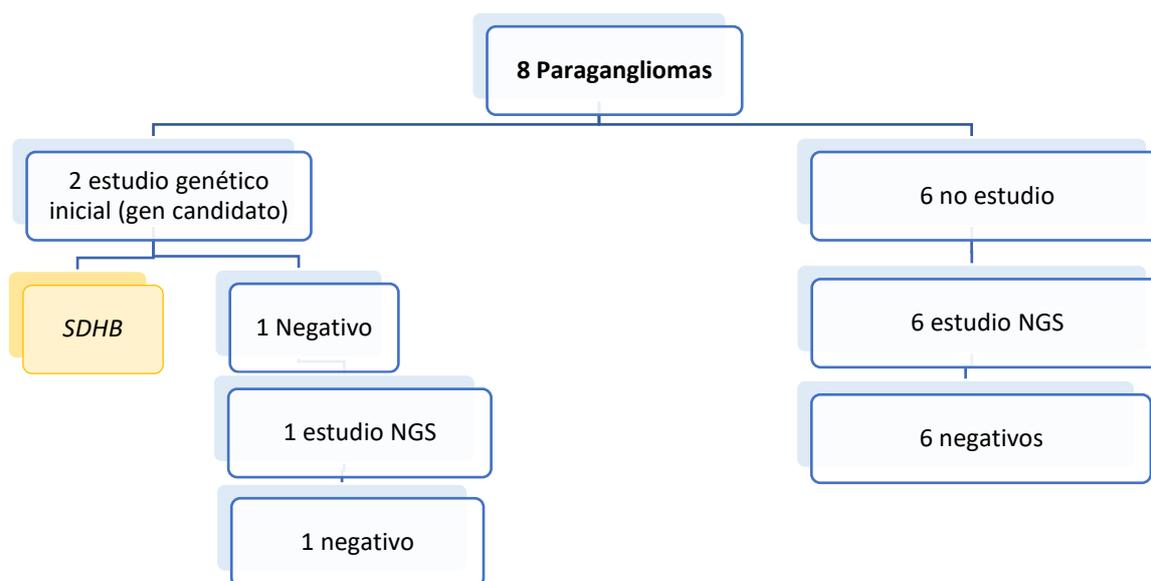


Figura 15. Secuencia de estudios genéticos realizados en el grupo de los paragangliomas.

4.2 Análisis comparativo

4.2.1 Análisis comparativo del grupo de los pacientes afectados de feocromocitoma y del grupo de pacientes afectados de paraganglioma

Si comparamos el grupo de pacientes diagnosticados de FEO frente al grupo de PGL se observa que los pacientes diagnosticados de FEO fueron más jóvenes que los pacientes diagnosticados de PGL, y que el grupo de pacientes afectados de FEO estaba formado principalmente por mujeres mientras que el de los PGL por varones, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. La mayor parte del grupo de pacientes afectados de PGL fueron diagnosticados por la clínica (efecto masa) mientras que en el grupo de los FEO hubo una proporción similar de diagnósticos por la clínica y por el hallazgo de un incidentaloma suprarrenal. En el grupo de los FEO una pequeña proporción de pacientes fue diagnosticada tras el cribado de un familiar, sin embargo, en el grupo de los PGL ningún paciente fue diagnosticado tras un cribado. En cuanto al síntoma principal en el grupo de los FEO fue la HTA mientras que en el grupo de los PGL fue el efecto masa. Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas. El grupo de los

FEO presentaron una mayor secreción hormonal en comparación con el grupo de los PGL. Los niveles de metanefrinas en orina de 24 horas fueron significativamente superiores en el grupo de los FEO. En el grupo de los FEO se solicitó principalmente una TAC para el estudio, mientras que en el grupo de los PGL se solicitó una RM. Las tablas 10, 11 y 12 muestran estas diferencias.

Tabla 10. Comparativa de los antecedentes del grupo de pacientes afectados de feocromocitoma y del grupo de pacientes afectados de paraganglioma

	FEO N=24	PGL N=8	OR	p
Edad (años), media (DE)	49,4 (14,4)	58,7 (20,6)	1,04(0,98;1,11)	0,269
Sexo mujer, N (%)	15 (62,5%)	2 (25,0%)	4,57 (0,81;40,5)	0,106
HTA previa, N (%)	13 (54,2%)	6 (75,0%)	2,38 [0,42;20,9]	---
FC (lpm), mediana (25th, 75th)	86,5 [74,2;90,0]	84,0 [73,2;95,2]	1,00 [0,94;1,06]	0,943
IMC (kg/m ²), mediana (25th, 75th)	26,7 [23,5;28,5]	27,1 [24,6;29,6]	0,98 [0,82;1,16]	0,782
DM, N(%)	3 (12,5%)	1 (12,5%)	1,07 [0,03;11,1]	1,000
DLP, N(%)	3 (12,5%)	3 (37,5%)	3,95 [0,54;30,0]	0,148

FEO: feocromocitoma, PGL: paraganglioma, OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, HTA: hipertensión arterial, FC: frecuencia cardiaca, IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes mellitus, DLP: Dislipemia.

Tabla 11. Comparativa del método diagnóstico y del primer síntoma entre el grupo de los dos grupos

	FEO N=24	PGL N=8	OR	p
Diagnóstico clínico, N(%)	12 (45,8%)	6 (75,0%)	2,80 [0,50;24,5]	0,412
Diagnóstico cribado, N (%)	3 (12,5%)	0 (0,00%)	---	0,555
Diagnóstico imagen, N (%)	10 (41,7%)	2 (25,0%)	0,49 [0,06;2,80]	0,676
Asintomático	8 (33,3%)	1 (12,5%)		
HTA	9 (37,5%)	2 (25,0%)		
HTA paroxística	2 (8,33%)	0 (0,00%)		
Cefalea	2 (8,33%)	1 (12,5%)		
Palpitaciones	3 (12,5%)	0 (0,00%)		
Efecto masa	0 (0,00%)	4 (50,0%)		

FEO: feocromocitoma, PGL: paraganglioma, OR: del inglés *Odd Ratio*.

Tabla 12. Comparativa de las pruebas complementarias entre los dos grupos. Se resalta en amarillo las diferencias estadísticamente significativas.

	FEO N=24	PGL N=8	OR	p
AD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	16,0 [6,00;38,0]	4,00 [4,00;22,0]	0,98 [0,92;1,04]	0,357
NORAD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	106 [80,2;313]	244 [148;564]	1,00 [1,00;1,00]	0,867
DOPA (µg/24h), media (DE)	347 (132)	291 (94,0)	1,00 [0,98;1,01]	0,424
META (µg/24h), mediana (25th; 75th)	651 [266;2283]	134 [104;178]	1,00 [0,99;1,00]	0,039
NORMETA (µg/24h), mediana (25th; 75th)	1974 [958;2867]	499 [386;2121]	1,00 [1,00;1,00]	0,059
AVM (mg/24h), mediana (25th; 75th)	10,5 [5,05;21,0]	6,40 [6,25;15,2]	0,98 [0,88;1,09]	1,000
TAC, N (%)	22 (91,7%)	5 (62,5%)	0,17 [0,02;1,36]	0,085
RM, N (%)	7 (29,2%)	6 (75,0%)	6,54 [1,14;59,1]	0,038

FEO: feocromocitoma, PGL: paraganglioma, OR: del inglés *Odd Ratio*, AD: adrenalina, NORAD:

noradrenalina, DOPA: dopamina, DE: desviación estándar, META: metanefrina, NORMETA:

Normetanefrina, AVM: Ácido vanililmandélico, TAC: tomografía axial computerizada, RM: resonancia magnética

4.2.2 Análisis comparativo del grupo de los pacientes con FPGL que fue diagnosticado a través de la clínica frente a los que no

Si se comparan el grupo total de pacientes diagnosticados a través de la clínica frente al grupo de pacientes que se diagnosticaron por otro motivo (hallazgo en una prueba de imagen o tras una prueba de cribado) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, ni en la secreción hormonal ni en la localización del tumor. El tamaño tumoral resultó más grande tras un diagnóstico clínico, sin resultar esta diferencia estadísticamente significativa. En la tabla 13 se muestran las diferentes variables entre ambos grupos.

Tabla 13. Comparativa del grupo de pacientes que fue diagnosticado a través de la clínica frente a los que no. Se resalta en amarillo las diferencias estadísticamente significativas.

	Clínico N=18	Otros motivos N=14	OR	p
Edad (años), media (DE)	53,1 (17,8)	50,0 (14,7)	1,01 [0,97;1,06]	0,587
Tamaño (cm), mediana (25th; 75th)	4,85 [4,00;5,55]	3,80 [2,55;6,50]	0,97 [0,85;1,12]	0,261
AD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	7,00 [4,00;22,0]	30,0 [14,0;49,0]	1,00 [1,00;1,00]	0,171
NORAD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	262 [78,2;756]	96,0 [86,5;122]	1,00 [1,00;1,01]	0,198
DOPA (µg/24h), media (DE)	324 (102)	363 (161)	1,00 [0,99;1,00]	0,511
META (µg/24h), mediana (25th; 75th)	266 [126;1627]	816 [375;2001]	1,00 [1,00;1,00]	0,150
NORMETA(µg/24h), mediana (25th; 75th)	2286 [1152;2703]	1136 [687;2164]	1,00 [1,00;1,00]	0,330
AVM (mg/24h), mediana (25th; 75th)	18,8 [14,1;27,4]	5,85 [4,75;7,40]	1,08 [0,99;1,19]	0,027
Cabeza y cuello, N (%)	2 (11,1%)	0 (0,00%)	---	0,492
Abdomen, N (%)	14 (77,8%)	14 (100%)	---	0,113
Pelvis, N (%)	2 (11,1%)	0 (0,00%)	---	0,492

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, AD: adrenalina, NORAD: noradrenalina, DOPA: dopamina, META: metanefrina, NORMETA: Normetanefrina, AVM: Ácido vanililmandélico.

4.2.3 Análisis comparativo del grupo de los pacientes con FPGL que fue diagnosticado a través de una prueba de imagen frente a los que no

Si se compara el grupo total de pacientes con FPGL que fue diagnosticado tras la realización de una prueba de imagen frente a los que fueron diagnosticados a través del cuadro clínico o la realización de un cribado, se observa que los pacientes diagnosticados mediante una prueba de imagen eran mayores que los diagnosticados por otros motivos, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. Los tumores tenían un tamaño menor respecto a los que el diagnóstico fue por otro motivo. Respecto a la secreción hormonal tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. En la tabla 14 se muestran los resultados.

Tabla 14. Comparativa del grupo de pacientes que fue diagnosticado a través de una prueba de imagen frente a los que no.

	Imagen N=12	Otros motivos N=20	OR	p
Edad (años), media (DE)	53,6 (11,6)	50,6 (18,8)	1,01 [0,97;1,06]	0,580
Tamaño (cm), mediana (25th; 75th)	4,35 [2,95;7,00]	4,70 [3,40;5,50]	1,07 [0,91;1,24]	0,799
AD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	30,0 [14,0;60,0]	16,0 [5,00;32,0]	1,00 [1,00;1,00]	0,353
NORAD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	92,0 [84,0;107]	193 [78,8;503]	1,00 [0,99;1,00]	0,149
DOPA(µg/24h), media (DE)	357 (170)	330 (101)	1,00 [1,00;1,01]	0,680
META (µg/24h), mediana (25th; 75th)	1267 [380;2427]	334 [145;1306]	1,00 [1,00;1,00]	0,150
NORMETA (µg/24h), mediana (25th; 75th)	1278 [597;2544]	2195 [872;2590]	1,00 [1,00;1,00]	0,598
AVM (mg/24h), mediana (25th; 75th)	5,85 [4,27;6,80]	14,7 [9,85;25,7]	0,94 [0,85;1,03]	0,058

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, AD: adrenalina, NORAD: noradrenalina, DOPA: dopamina, META: metanefrina, NORMETA: Normetanefrina, AVM: Ácido vanililmandélico.

4.2.4 Análisis comparativo del grupo de pacientes con FPGL a los que se solicitó un estudio genético frente a los que no se solicitó un estudio genético inicialmente

En nuestra muestra se solicitó un estudio genético de manera inicial a 12 de los 32 pacientes, lo que representa el 37,5% de la muestra. Si se compara el grupo de pacientes a los que se solicitó un estudio genético en el momento inicial del diagnóstico frente al que no se solicitó, se observó que el grupo de pacientes a los que se solicitó el estudio genético eran más jóvenes, presentaban antecedentes familiares y características sindrómicas previas en el examen físico y tenían un perfil noradrenérgico. Todas las tumoraciones se localizaron en el abdomen y uno de ellos presentó un segundo FEO asincrónico. Las principales diferencias se muestran en las tablas 15 y 16.

Tabla 15. Comparativa del grupo de los pacientes a los que se solicitó estudio genético frente a los que no. Se resalta en amarillo las diferencias estadísticamente significativas.

	Sí estudio genético N=12	No estudio genético N=20	OR	p
Edad (años), media (DE)	41.8 (19.7)	57.7 (10.6)	0.93 [0.87;0.99]	0.021
Tamaño (cm), mediana (25th; 75th)	4.70 [2.77;6.03]	4.60 [3.30;5.50]	1.09 [0.91;1.29]	0.899
AF, N (%)	2 (16.7%)	0 (0.00%)	---	0.133
Características sindrómicas, N (%)	4 (33.3%)	0 (0.00%)	---	0.014
Asincrónico, N (%)	1 (8.33%)	0 (0.00%)	---	0.375
Cabeza y cuello, N (%)	0 (0.00%)	2 (10.0%)	---	0.516
Abdomen, N (%)	12 (100%)	16 (80.0%)	---	0.271
Pelvis, N (%)	0 (0.00%)	2 (10.0%)	---	0.516

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, AF: antecedentes familiares.

Tabla 16. Comparativa de la secreción de catecolaminas del grupo de los pacientes a los que se solicitó estudio genético frente a los que no. Se resalta en amarillo las diferencias estadísticamente significativas.

	Sí estudio genético N=12	No estudio genético N=20	OR	p
AD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	14.0 [4.00;39.0]	16.0 [7.00;32.0]	1.00 [1.00;1.00]	0.580
NORAD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	279 [124;1349]	86.5 [72.0;127]	1.01 [1.00;1.01]	0.007
DOPA (µg/24h), media (DE)	388 (146)	306 (106)	1.01 [1.00;1.01]	0.149
META (µg/24h), mediana (25th; 75th)	399 [157;1310]	609 [242;1788]	1.00 [1.00;1.00]	0.589
NORMETA (µg/24h), mediana (25th; 75th)	2269 [1553;2502]	1348 [499;2734]	1.00 [1.00;1.00]	0.312
AVM (µg/24h), mediana (25th; 75th)	13.7 [6.10;17.0]	6.50 [5.10;23.1]	1.01 [0.94;1.08]	0.680

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, AD: adrenalina, NORAD: noradrenalina, DOPA: dopamina, META: metanefrina, NORMETA: Normetanefrina, AVM: Ácido vanililmandélico.

4.2.5 Análisis comparativo del grupo de pacientes con FPGL con estudio genético positivo frente al grupo de pacientes con estudio genético negativo

Entre los 32 pacientes estudiados, 8 presentaron una alteración en línea germinal representando el 25% de la muestra. Si comparamos el grupo de pacientes con estudio genético positivo (tanto a través del estudio previo mediante la técnica convencional como a través del panel de genes realizado en este estudio) frente a los que resultó negativo, observamos que el grupo con estudio positivo presentó una edad media al diagnóstico menor, antecedentes familiares positivos y características sindrómicas previas en el examen físico; uno de ellos presentó un segundo FEO asincrónico. En general tuvieron niveles más elevados de catecolaminas y todas las tumoraciones se localizaron en el abdomen. En las tablas 17 y 18 se muestran las principales características.

Tabla 17. Comparativa del grupo de los pacientes con estudio genético positivo frente a los que presentaban estudio genético negativo. Se resalta en amarillo las diferencias estadísticamente significativas.

	Estudio positivo N=8	Estudio negativo N=24	OR	P
Edad (años), media (DE)	38.9 (21.6)	56.0 (11.9)	0.93 [0.87;0.99]	0.063
Tamaño (cm), mediana (25th; 75th)	5.35 [2.53;7.00]	4.60 [3.30;5.38]	0.98 [0.82;1.16]	0.690
Antecedentes Familiares, N (%)	2 (25.0%)	0 (0.00%)	---	0,056
Características sindrómicas, N (%)	4 (50.0%)	0 (0.00%)	---	0,002
Asincrónico, N (%)	1 (12.5%)	0 (0.00%)	---	0,250
Cabeza y cuello, N (%)	0 (0.00%)	2 (8.33%)	---	1.000
Abdomen, N (%)	8 (100%)	20 (83.3%)	---	0.550
Pelvis, N (%)	0 (0.00%)	2 (8.33%)	---	1.000
MTX, N (%)	1 (12.5%)	2 (8.33%)	1.63 [0.05;23.1]	1.000

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar.

Tabla 18. Comparativa de la secreción de catecolaminas en grupo de los pacientes con estudio genético positivo frente a los que presentaban estudio genético negativo

	Estudio positivo N=8	Estudio negativo N=24	OR	P
AD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	20.0 [4.00;58.8]	16.0 [6.00;34.0]	1.00 [1.00;1.00]	0.926
NORAD (µg/24h), mediana (25th; 75th)	124 [101;707]	96.0 [78.0;279]	1.00 [1.00;1.00]	0.382
DOPA (µg/24h), media (DE)	371 (177)	328 (106)	1.00 [1.00;1.01]	0.565
META (µg/24h), mediana (25th; 75th)	525 [253;3585]	495 [202;1612]	1.00 [1.00;1.00]	0.647
NORMETA (µg/24h), mediana (25th; 75th)	2048 [1045;2477]	1564 [547;2800]	1.00 [1.00;1.00]	0.760
AVM (µg/24h), mediana (25th; 75th)	13.7 [7.23;21.5]	6.50 [5.60;18.8]	1.01 [0.95;1.09]	0.792

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, AD: adrenalina, NORAD: noradrenalina, DOPA: dopamina, META: metanefrina, NORMETA: Normetanefrina, AVM: Ácido vanililmandélico, MTX: metástasis.

4.2.6 Análisis comparativo del grupo pacientes con FPGL con niveles de catecolaminas elevados de forma significativa frente al grupo de pacientes sin niveles de catecolaminas elevados

Si se crean grupos comparativos del grupo total de pacientes afectados de feocromocitoma y paraganglioma en función de niveles de catecolaminas elevados de forma significativa frente a los que no la presentaban, se observó que los tumores con niveles elevados de catecolaminas eran de mayor tamaño. Por otra parte, los niveles elevados de catecolaminas de manera significativa se encontraban siempre en FPGL abdominales.

No se encontró una relación con la edad de los pacientes ni con la presencia de antecedentes familiares ni con un estudio genético positivo. Tablas 19, 20, 21, 22 y 23.

Tabla 19. Comparativa adrenalina elevada significativamente frente a no elevada significativamente

	Significativo N=5	No significativo N=19	OR	p
Estudio genético Positivo	2 (40.0%)	6 (31.6%)	1.44 [0.14;12.1]	1.000
Edad (años), media (DE)	52.8 (13.8)	48.8 (18.1)	1.02 [0.95;1.08]	0.603
Antecedentes familiares, N(%)	0 (0.00%)	2 (10.5%)	---	1.000
Abdominal, N(%)	5 (100%)	19 (100%)	---	
Tamaño (cm), media (DE)	6.54 (2.36)	4.48 (2.14)	1.48 [0.94;2.33]	0.128
MTX, N(%)	2 (40.0%)	1 (5.26%)	9.77 [0.62;369]	0.099

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, MTX: metástasis.

Tabla 20. Comparativa noradrenalina elevada significativamente frente a no elevada significativamente. Se resalta en amarillo las diferencias estadísticamente significativas.

	Significativo N=9	No significativo N=16	OR	p
Estudio genético Positivo	3 (33.3%)	5 (31.2%)	1.11 [0.16;6.62]	1.000
Edad (años), media (DE)	39.6 (17.5)	54.5 (14.4)	0.94 [0.88;1.00]	0.047
Antecedentes Familiares, N(%)	0 (0.00%)	2 (12.5%)	---	0.520
Abdominal, N(%)	9 (100%)	16 (100%)	---	---
Tamaño (cm), media (DE)	5.49 (2.05)	4.62 (2.36)	1.19 [0.82;1.74]	0.348
MTX, N(%)	2 (22.2%)	1 (6.25%)	3.82 [0.27;134]	0.530

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, MTX: metástasis.

Tabla 21. Comparativa metanefrina elevada significativamente frente a no elevada significativamente. Se resalta en amarillo las diferencias estadísticamente significativas.

	Significativo N=10	No significativo N=18	OR	p
Estudio genético Positivo	3 (30.0%)	5 (27.8%)	1.12 [0.17;6.39]	1.000
Edad (años), media (DE)	53.6 (10.6)	48.6 (19.3)	1.02 [0.97;1.07]	0.391
Antecedentes Familiares, N(%)	1 (10.0%)	1 (5.56%)	1.84 [0.04;77.6]	1.000
Abdominal, N(%)	10 (100%)	16 (88.9%)	---	0.524
Tamaño (cm), media (DE)	6.04 (1.90)	4.30 (2.10)	1.53 [0.98;2.38]	0.038
MTX, N(%)	2 (20.0%)	1 (5.56%)	3.81 [0.27;132]	0.284

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, MTX: metástasis.

Tabla 22. Comparativa normetanefrina elevada significativamente frente a no elevada significativamente. Se resalta en amarillo las diferencias estadísticamente significativas.

	Significativo N=17	No significativo N=11	OR	p
Estudio genético Positivo	5 (29.4%)	3 (27.3%)	1.09 [0.20;7.06]	1.000
Edad (años), media (DE)	47.5 (16.3)	54.8 (17.1)	0.97 [0.92;1.02]	0.275
Antecedentes Familiares, N(%)	1 (5.88%)	1 (9.09%)	0.64 [0.02;26.7]	1.000
Abdominal, N(%)	17 (100%)	9 (81.8%)	---	0.146
Tamaño (cm), media (DE)	5.74 (2.03)	3.59 (1.74)	2.21 [1.09;4.50]	0.008
MTX, N(%)	3 (17.6%)	0 (0.00%)	---	0.258

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, MTX: metástasis.

Tabla 23. Comparativa AVM elevado significativamente frente a no elevado significativamente.

	Significativo N=4	No significativo N=15	OR	p
Estudio genético Positivo	1 (25.0%)	5 (33.3%)	0.72 [0.02;8.27]	1.000
Edad (años), media (DE)	55.5 (18.6)	49.4 (17.8)	1.02 [0.95;1.10]	0.584
Antecedentes Familiares, N(%)	0 (0.00%)	2 (13.3%)	---	1.000
Abdominal, N(%)	4 (100%)	15 (100%)	---	---
Tamaño (cm), media (DE)	6.68 (2.44)	4.09 (1.85)	1.79 [0.96;3.33]	0.121
MTX, N(%)	1 (25.0%)	0 (0.00%)	---	0.211

OR: del inglés *Odd Ratio*, DE: desviación estándar, MTX: metástasis.

5. Discusión

Los FPGL se presentan ante el clínico como un desafío en el diagnóstico debido a que sus diversas formas de presentación se camuflan con otras enfermedades. Sin embargo, dado el riesgo cardiovascular subyacente y el potencial de malignidad, asociado a algunas alteraciones genéticas concretas, su diagnóstico es fundamental.

Nos encontramos en un momento de inflexión de la historia de los FPGL. Por una parte, el número de pruebas de imagen que se realizan hoy en día ha aumentado y esto da lugar al hallazgo de un mayor número de incidentalomas suprarrenales. Por otra, las nuevas tecnologías de secuenciación masiva, NGS, permiten la realización del estudio genético de una manera más eficiente, consiguiendo llegar a un diagnóstico preciso en menos tiempo. Con todo ello, tenemos la posibilidad de ofrecer al paciente una medicina personalizada, pues tras el diagnóstico molecular podremos ofrecer un tratamiento y seguimiento personalizado siempre dentro de un enfoque multidisciplinar. Además, el estudio genético ayudará al asesoramiento del resto de los familiares y al diagnóstico precoz en los casos hereditarios.

La hipótesis de este trabajo es que el estudio clínico y molecular de los pacientes diagnosticados de FPGL en nuestro centro permitirá caracterizar mejor a estos pacientes y a establecer correlaciones fenotipo-genotípicas. Para ello se recogieron los datos de los pacientes diagnosticados de FPGL en los últimos 15 años tanto con un estudio genético previo mediante la técnica habitual de secuenciación Sanger o sin él y se ofreció la realización de un panel que contiene 16 genes relacionados con los FPGL. A destacar que algunos de estos pacientes, especialmente los afectados de PGL fueron evaluados por especialistas no endocrinólogos y no se les había ofrecido un estudio genético de forma sistemática.

Tras la realización de este estudio hemos comprobado que se trata de una patología poco frecuente en nuestro medio. En el HUC se intervinieron 55 pacientes afectados de FPGL entre 2003 y 2018. De los 55 pacientes intervenidos, 37 realizaron posteriormente seguimiento en nuestro centro (67%). Aunque no fuera el propósito de este estudio la revisión de la historia digitalizada ha puesto de manifiesto que los pacientes afectados de FPGL deben de ser valorados por un equipo multidisciplinar formado por endocrinólogos,

genetistas, cirujanos, oncólogos, especialistas en medicina nuclear, anestesiólogos y especialistas en análisis clínicos, conocedores de la patología en un centro de referencia [54]. Siguiendo las indicaciones de las sociedades científicas se debería de ofrecer el estudio genético de manera universal, y dado que actualmente se considera que todos los FPGL tienen riesgo de malignidad esta patología no debería de ser dada de alta de nuestras consultas [7,104].

Además de conocer mejor a nuestra población, hemos aplicado una tecnología novedosa de análisis genético que lleva pocos años instaurada en nuestro centro. Con la realización de este estudio hemos podido comprobar que se trata de una técnica que ofrece un diagnóstico genético certero en poco tiempo, lo que reduce el periodo de diagnóstico.

La aplicación del panel con los 16 genes relacionados con FPGL (*RET, VHL, NF1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX, KIF1B, EGLN1, MDH2, FH, IDH1 e IDH2*) ha permitido valorar alteraciones genéticas en genes menos frecuentes como *TMEM127, MAX, KIF1B, EGLN1, MDH2, FH, IDH1 e IDH2*. Estos genes todavía no habían sido descubiertos en el momento del diagnóstico inicial de muchos de los FPGL del estudio. Además se ha ofrecido el estudio genético a todos los pacientes y no sólo a los que presentaban características hereditarias como se recomendaba previamente [7].

Dentro del estudio se encontró una variante probablemente patogénica en línea germinal en el gen *MDH2* en un paciente con diagnóstico de FEO asintomático a los 57 años. Como explicaremos más adelante, esta alteración ha sido relacionada con FEO metastásicos [105], sin embargo nuestro paciente tras 10 años de seguimiento no ha presentado una evolución desfavorable.

La aplicación del panel de genes a pacientes con estudio genético previo realizado según la técnica convencional del gen candidato, nos ha permitido valorar la coexistencia de variantes en otros genes menos frecuentes. Esto podría ayudar a conocer mejor la base molecular que subyace en la formación de los FPGL y mejorar la clasificación de las variantes de significado incierto [57].

El diagnóstico precoz de un FPGL y la alteración genética subyacente podría redirigir las técnicas quirúrgicas abogando por técnicas menos agresivas en el caso de síndromes hereditarios con poca probabilidad de malignidad, pero sí de bilateralidad como la NF1 o el MEN2A, e indicar abordajes más agresivos en el caso de variantes patogénicas con riesgo de metástasis como las variantes en el gen *SDHB* [79]. También plantearía diferencias en el seguimiento, siendo más exhaustivo en el caso de variantes patogénicas con mayor riesgo de metástasis y consecuentemente en el asesoramiento genético. Todo ello conduce a un diagnóstico más preciso y a una actitud terapéutica y de seguimiento personalizada.

5.1 Caracterización clínica de la muestra

Entre el año 2003 y 2018 se diagnosticaron en el HUC 32 pacientes afectados de FPGL de los cuales 24 fueron feocromocitomas y 8 paragangliomas. Al igual que en otros estudios hubo una distribución similar entre ambos sexos en el grupo de los FEO, aunque en el grupo de los PGL hubo una mayor proporción de varones, probablemente en relación a una muestra pequeña. La edad media de presentación en el grupo de los FEO fue de 49 años; y en el grupo de los PGL fue de 56,7 años, con un amplio rango de edades que abarcaba desde los 12 hasta los 76 años. Estos resultados son similares a los publicados en la bibliografía que indica una edad media de presentación entre la tercera y quinta década de la vida [1]. Los FPGL en los niños son excepcionales y como ocurre en nuestro caso, se asoció a un síndrome hereditario.

La forma de presentación en el grupo de los FEO fue la clásica: HTA mantenida o paroxística, palpitaciones o cefalea. Aunque en algunas publicaciones se describe un 15% de pacientes asintomáticos [10], en nuestra muestra se encontró un 33% de pacientes asintomáticos, probablemente en relación al aumento de incidentalomas suprarrenales [2,33]. En el grupo de los PGL el efecto masa fue el síntoma predominante, 50% de los pacientes, tal como se describe en otras series [8].

Respecto al metabolismo hidrocarbonado, cabe destacar que en el grupo de los FEO el 23% presentó una alteración de la glucemia en ayunas en el momento del diagnóstico y

el 27% DM tipo 2. Estos hallazgos son muy similares a los publicados por Elenkova y cols. en 2020 en los que el 50% de los pacientes afectados de FEO presentaban alguna alteración en el metabolismo hidrocarbonado y de éstos el 30% DM tipo 2 ^[14]. Este hecho se explica por una alteración en la secreción de insulina de la célula β de los pacientes afectados de FEO y por un aumento de la resistencia a la insulina ^[106]. Además también se ha observado una alteración en la secreción de GLP-1 en los pacientes afectados de FEO que mejora tras la resección quirúrgica ^[107].

Aunque la alteración del metabolismo hidrocarbonado esté más estudiada en los FEO, en nuestra muestra el 50% de los pacientes afectados de PGL presentó igualmente alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado. El paciente de 12 años afecto de PGL (caso 4 de los PGL) debutó con una DM en el momento del diagnóstico del PGL. El estudio de autoinmunidad para DM tipo 1 fue negativo y se trataba de una PGL funcionante por lo que la DM se consideró secundaria al PGL.

5.2 Método diagnóstico

En el grupo de los FEO el 46% de los pacientes fue diagnosticado por los síntomas mientras que el 42% fue diagnosticado tras el hallazgo de un incidentaloma suprarrenal. Esto va en concordancia con los últimos estudios publicados en los que hasta el 50% de los FPGL son diagnosticados tras un hallazgo incidental en relación al aumento de pruebas de imagen que se realizan actualmente ^[1,27,28,67]. El porcentaje de pacientes diagnosticados dentro de un programa de cribado fue del 13%; aunque es un porcentaje pequeño, es similar al de otras series publicadas ^[11,25]. En el grupo de los PGL la mayor parte de los pacientes (6/8) fueron diagnosticados por la clínica y ninguno fue diagnosticado dentro de un programa de cribado.

En nuestra muestra, el grupo de pacientes diagnosticado de manera incidental tras la realización de una prueba de imagen, presentó una edad superior con respecto al resto de pacientes, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa (edad media de 53,6 años frente 50,6 años, $p=0,58$). Cvasciuc y cols. también mostró una edad superior en el grupo de pacientes afectados de FPGL incidental ^[108] así como Gruber y cols. ^[25]. Estos autores

encontraron los FPGL de mayor tamaño en el grupo de pacientes diagnosticados a través de los síntomas frente a los diagnosticados de forma incidental, al igual que ocurre en nuestro trabajo (tamaño medio de 4,8 cm frente a 3,8 cm, $p=0,261$). Además, describen una mayor secreción de catecolaminas en este grupo, lo cual no se evidencia en nuestra muestra, a excepción de la secreción de AVM que es superior, siendo una diferencia estadísticamente significativa.

5.3 Tratamiento y manejo perioperatorio

Los pacientes afectos de FEO fueron intervenidos mediante una suparrenalectomía total unilateral, y a excepción de un paciente, todos recibieron bloqueo alfa y beta adrenérgico antes de la cirugía. Este único paciente sin tratamiento antes de la cirugía presentó un incidentaloma suprarrenal asintomático y no fue valorado por el servicio de endocrinología por lo que no se dispone de estudio hormonal previo a la cirugía. A pesar de no recibir el bloqueo preoperatorio no presentó complicaciones posoperatorias. En el grupo de los PGL, dos pacientes presentaron un PGL secretor, ambos pacientes recibieron bloqueo preoperatorio y uno de ellos presentó hipotensión en el posoperatorio.

Las guías de práctica clínica recomiendan el bloqueo preoperatorio para evitar complicaciones cardiovasculares perioperatorias en todos los FPGL secretores [7]. Algunos autores plantean la duda de si este bloqueo perioperatorio realmente es necesario en todos los FPGL o por el contrario se podría evitar como en el caso de FPGL secretores predominantemente de dopamina, FPGL sin HTA o FPGL aparentemente silentes [74,109]. En 1990 un estudio con 60 pacientes no mostró diferencias en cuanto a las complicaciones posoperatorias entre un grupo de pacientes que no recibió bloqueo preoperatorio frente al que lo recibió [110]. Posteriormente, en 2017 un estudio con 266 pacientes solo encontró una leve diferencia en la media de TA sistólica entre el grupo que no recibió bloqueo y el que lo recibió, sin encontrar elevaciones significativas de la TA ni diferencias en las complicaciones posoperatorias [111]. A pesar de que la recomendación del bloqueo preoperatorio se base en estudios observacionales y en recomendaciones de expertos todavía no hay suficiente evidencia científica para llevar a cabo una cirugía segura sin bloqueo previo [67,74].

5.4 Feocromocitomas metastásicos de la muestra

Una de las peculiaridades de los FPGL es que el criterio de malignidad no se puede describir por el examen histológico del tumor primario [77,112]. En los últimos años ha habido varios intentos de desarrollar sistemas de graduación histológica para predecir el riesgo de malignidad. Los algoritmos PASS (del inglés, *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score*) propuesto por Thompson y cols. en 2002 [113], GAPP (del inglés, *Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma*) propuesto por Kimura y cols. en 2014 [114] y posteriormente COPPS (del inglés *COmposite Pheochromocytoma/Paraganglioma Prognostic Score*) propuesto por Pierre y cols. en 2019 [115] presentan una alta variabilidad interobservador y no son adecuados para utilizar en la práctica clínica habitual [77,116,117].

En 2017 el sistema de clasificación de la OMS consideró que todos los FPGL tienen un potencial de malignidad y el término “malignidad” pasó a ser reemplazado por el término “metastásico” [21,24,112]. EL AJCC (del inglés, *American Joint Committee on Cancer*) recientemente creó el estadiaje TNM para los FPGL metastásicos con el fin de ayudar a la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento y pronóstico de estos tumores y crear una nomenclatura estandarizada [24,118]. Dentro de las características anatómicas que predicen la presencia de metástasis y una menor supervivencia se encuentran: un tumor primario con un tamaño superior a 5 cm [119], la localización extraadrenal [120] y la localización de las metástasis a distancia (pulmón, hígado y ganglios linfáticos) [21,24,118,121]. Sin embargo, la presencia de una variante patogénica en línea germinal en el gen *SDHB* es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de metástasis en los FPGL [122–125]. Aunque el sistema de estadiaje TNM no lo incluye (tabla 24), se está planteando incluirlo en la próxima clasificación [24].

Dentro del grupo de pacientes afecto de FEO en nuestra muestra encontramos 3 pacientes que presentaron enfermedad metastásica: los pacientes 8, 11 y 24. Esto representaría el 12,5% del grupo de los feocromocitomas; en la literatura se describen proporciones similares de riesgo de metástasis [24]. En el grupo de los PGL no se han evidenciado metástasis probablemente en relación a una muestra pequeña.

La paciente 8 se trataba de una paciente diagnosticada de un feocromocitoma de 10 cm a los 23 años de edad que desarrolló metástasis ganglionares, hepáticas y óseas a los 4 años de seguimiento. La paciente falleció 12 años después del diagnóstico inicial y 8 años después del desarrollo de la enfermedad metastásica. La paciente era portadora de una variante patogénica en línea germinal en el gen *SDHB*. De acuerdo con lo descrito en la literatura la variante patogénica en *SDHB* se relacionó con la presencia de metástasis y un peor pronóstico, lo que pone de manifiesto la importancia del estudio genético [42,123-125]. Sin embargo, la paciente presentó un pronóstico más favorable que otros pacientes con metástasis hepáticas que tienen una supervivencia aproximada de 7,5 años. Por otra parte, el tamaño del tumor primario, superior a 5 cm, concuerda con ser un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis [120]. Dentro del tratamiento de la enfermedad metastásica, la paciente fue intervenida mediante una hepatectomía, posteriormente recibió [131I]MIBG, radioterapia antiálgica y el esquema de quimioterapia ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina. Como se describe en estudios previos la variante patogénica en el gen *SDHB* puede predecir una mejor respuesta a CVD [32,83]. Esta paciente llegó a recibir 18 ciclos de CVD.

La paciente 11 se trataba de una mujer de 73 años diagnosticada de un feocromocitoma de 10 cm que invadía el hígado. Dado que se trataba de una invasión que se puso de manifiesto en el momento inicial y no se ha evidenciado una evolución desfavorable ni el desarrollo de nuevas metástasis tras 11 años de seguimiento se podría replantear si se trata de un FEO metastásico. Aun así, el tamaño del tumor primario superior a 5 cm es un factor de riesgo para el desarrollo de metástasis. Esta paciente no presentó variantes en línea germinal relacionadas con los FPGL.

La paciente 24 era una mujer de 50 años diagnosticada de un feocromocitoma de 4,7 cm que presentó una recidiva local a los 9 años de seguimiento y una metástasis hepática a los 14 meses de esta recidiva por lo que fue intervenida. Esta paciente tampoco presentó alteraciones en línea germinal que se relacionaran con los FPGL. Actualmente presenta una supervivencia global superior a los 12 años que sobrepasa los 7,5 años de supervivencia esperada en pacientes afectados de FPGL con metástasis hepáticas [120].

Tabla 24. Clasificación TNM de los feocromocitomas y paragangliomas

Tamaño del tumor primario			
TX	El tumor primario no se puede medir		
T1	Tumor < 5 cm en su mayor dimensión, sin invasión extra-adrenal		
T2	Tumor ≥ 5 cm o paraganglioma simpático de cualquier tamaño, sin invasión extra-adrenal		
T3	Tumor de cualquier tamaño con invasión de los tejidos de alrededor (ej. hígado, páncreas, bazo y riñones)		
Ganglios linfáticos regionales			
NX	No se pueden medir los ganglios linfáticos regionales		
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos		
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales		
Metástasis a distancia			
M0	No hay metástasis a distancia		
M1a	Metástasis a distancia solo en el hueso		
M1b	Metástasis a distancia en los ganglios linfáticos/hígado o pulmón		
M1c	Metástasis a distancia en el hueso y otros múltiples sitios		
Grupo de estadiaje			
Estadio 1	T1	N0	M0
Estadio 2	T2	N0	M0
Estadio 3	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	Cualquier N	M0
Estadio 4	Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptado de C. Jimenez (2017) ^[118].

Con todo esto hay que destacar, que aunque la presencia de algunas características anatómicas del tumor primario que se indican en la clasificación TNM (tabla 24) pueden predecir la presencia de metástasis y reducir la supervivencia del paciente, el estudio

genético añadirá información relevante sobre el riesgo de metástasis y nos ayudará a caracterizar mejor a los FPGL.

En el grupo de los feocromocitomas se solicitó el estudio genético de manera inicial al 41,7% de los pacientes y de estos en el 60% se encontró una variante en línea germinal patogénica o probablemente patogénica.

El grupo de los paragangliomas de nuestro trabajo fue valorado más frecuentemente por especialidades diferentes a la endocrinología y se solicitó el estudio genético únicamente a dos de los ocho pacientes en el momento inicial. Se trata de los casos 4 y 6, con edades al diagnóstico del PGL de 12 y 65 años respectivamente. Ambos corresponden a PGL abdominales secretores y sintomáticos valorados por el servicio de endocrinología pediátrica en el primer caso y por el servicio de endocrinología de adultos en el segundo. El primer caso presentó una variante patogénica en línea germinal en el gen *SDHB*. El segundo caso, que se trataba de un paraganglioma abdominal secretor sin antecedentes familiares, presentó un estudio genético negativo.

Un estudio publicado por Jiménez y cols. en 2018 en el que revisa los factores implicados en la solicitud del estudio genético en pacientes con diagnóstico de FPGL en un hospital universitario español entre 2010 y 2015 muestra que se solicitó el estudio genético al 54% de los pacientes. Si lo comparamos con nuestro estudio en el que se solicitó el estudio genético al 37,5% de los pacientes, se trata de un número pequeño y lejano del ideal que sería el diagnóstico universal indicado por las sociedades científicas, pero hay que destacar que nuestro estudio corresponde a un periodo de tiempo anterior, entre 2003 y 2018. De todas formas, esto pone de manifiesto que es necesario un cambio en nuestra práctica clínica habitual. En los pacientes afectos de FPGL a los que se solicitó el estudio genético en el trabajo de Jiménez y cols. se observa que eran más jóvenes, presentaban antecedentes familiares, tumores múltiples y secretores y los pacientes eran valorados con mayor frecuencia por la especialidad de endocrinología ^[126]. Estos resultados son concordantes con los de nuestro centro.

5.5 Consecuencias de la aplicación del panel de genes a la muestra

Tras la publicación de Neumann y cols. en 2002 en la que se observa una variante patogénica en línea germinal en casi una cuarta parte de los pacientes afectados de FPGL^[127] y el trabajo de la Clínica Mayo que observa que el 12% de los FPGL, aparentemente esporádicos, presentan una variante patogénica en línea germinal^[128], la *Endocrine Society* realizó una revisión de la literatura que incluyó más de 200 pacientes afectados de FPGL y encontró una variante patogénica en línea germinal en el 33,8% de los pacientes^[7]. Por ello, en la guía publicada por esta Sociedad se generó la recomendación de realizar el estudio genético a todos los pacientes afectados de FPGL. Sin embargo, en esta guía todavía se indica un algoritmo basado en características clínicas y bioquímicas a través del cual se explica cómo realizar el estudio genético siguiendo el método del gen candidato^[7].

Poco tiempo después, en 2016, se publicó un consenso que avalaba el uso de paneles NGS para el estudio de FPGL hereditarios^[57]. El uso de paneles de genes además de ser coste-efectivo permite el estudio de un mayor número de genes en menor tiempo^[59,129]. Esto permitirá la caracterización de genes menos frecuentes y conocer mejor la base molecular que subyace en la formación de los FPGL^[60].

Entre los 32 pacientes que formaron parte del estudio, 8 presentaron una alteración en línea germinal lo cual representa el 25% de la muestra. Esta proporción de resultados positivos es similar a la de otros estudios publicados que utilizan un panel de genes en pacientes afectados de FPGL y que encuentran una alteración en línea germinal aproximadamente en el 30% de los pacientes afectados de FPGL^[59,61-63].

Si comparamos el grupo de pacientes con estudio genético positivo (tanto a través del método del gen candidato como a través del panel de genes) frente a los que resultó negativo, observamos que el grupo con un estudio positivo fue más joven, presentaba antecedentes familiares y características sindrómicas previas en el examen físico, uno de

ellos presentó un FEO bilateral asincrónico y mayores niveles de catecolaminas. Estos datos son concordantes con las características clásicas descritas en la literatura de los FPGL hereditarios ^[1,7,8,29].

De los 8 pacientes que presentaron una alteración en línea germinal patogénica o probablemente patogénica, 7 ya presentaban una alteración conocida solicitada por cumplir características propias de los FPGL hereditarios: tres en el gen *NF1*, dos en el gen *SDHB* y otros dos en el gen *RET*. A dos de los pacientes afectados de una variante en el gen *NF1* y a un paciente afecto de una variante en el gen *RET* se aplicó el panel de genes. En estos tres pacientes el panel confirmó la presencia de la variante ya conocida sin encontrarse otras variantes asociadas, lo que confirma la sensibilidad del método.

En la literatura, las variantes patogénicas en línea germinal relacionadas con los FPGL más prevalentes se han descrito en los siguientes genes: *SDHB*, *SDHD*, *VHL*, *RET* y *NF1* ^[7,67,127]. En nuestro centro no encontramos FPGL con variantes patogénicas en *SDHD* ni *VHL* y la variante patogénica más frecuentemente encontrada fue en el gen *NF1*. Estos resultados se explican por una muestra pequeña aunque hay otros estudios que también encuentran la variante patogénica en *NF1* como la más frecuente en pacientes afectados de FPGL ^[130].

Uno de los retos que plantea la utilización de los paneles de secuenciación NGS es la identificación de variantes de significado incierto (VUS) ^[57-59,131]. Las variantes de significado incierto no deben utilizarse para la toma de decisiones en la práctica clínica y se debería intentar reclasificarlas en patogénicas o benignas. Mientras tanto, parece prudente continuar con un seguimiento exhaustivo del paciente ^[58]. Para estudiar la patogenicidad de las VUS es necesario tener en cuenta la frecuencia en que han sido incluidas en las diferentes bases de datos, los resultados de ensayos de predicción *in silico* y de ensayos funcionales. Los genetistas moleculares y los investigadores del grupo de trabajo NGSnPPGL recomiendan compartir la información y los protocolos de los ensayos funcionales desarrollados previamente en sus laboratorios, así como proporcionar asistencia técnica para las nuevas variantes encontradas y poder ayudar en su clasificación. Desde este grupo se anima a recopilar la información genómica y clínica

y compartirla a nivel multiinstitucional e internacional además de compartir también el hallazgo de nuevas variantes, participando en la creación de una base de datos internacional para las variantes de los FPGL ^[57]. Bajo esta premisa, planteamos la realización del panel de genes a los pacientes con variantes genéticas patogénicas ya conocidas, con la intención de estudiar la coexistencia de otras variantes genéticas previamente no estudiadas. Aun así, no se encontraron nuevas variantes asociadas.

En este estudio, como se comentaba previamente, se encontró una variante probablemente patogénica en un gen poco estudiado, el gen *MDH2*. Se trataba de un paciente afecto de FEO al que no se había solicitado estudio genético previamente pues no presentaba características sospechosas de un FPGL hereditario. Esta variante ha sido descrita recientemente en la literatura y se trata de un gen poco frecuente por lo que la aplicación del panel ha permitido su identificación. Se describe el caso en un apartado posterior.

Como ya hemos comentado, en nuestro trabajo no se encontraron variantes de significado incierto. Horton y cols. en su estudio publicado en enero de 2022 y realizado en 1700 individuos afectados de FPGL encontró un 27% de resultados positivos frente a tan solo un 9% de resultados inconcluyentes, lo que apoya la utilización del panel de genes en este tipo de tumor ^[63]. Estudios anteriores como el publicado por Rattenberry y cols. en 2013 mostraron un mayor porcentaje de resultados inconcluyentes con un 60% de VUS. El 52% de los VUS se encontraron en genes poco frecuentes como son *MAX*, *SDHA*, *SDHAF2* y *TMEM127*. Esto pone de manifiesto la necesidad de reevaluar periódicamente los VUS.

5.5.1 Paciente 6 de los feocromocitomas: variante probablemente patogénica en el gen *MDH2*

La nueva variante encontrada corresponde al paciente 6 del grupo de los feocromocitomas. Se trata de un varón de 57 años al que se solicitó una ecografía abdominal por clínica de dolor abdominal inespecífico y se objetivó un incidentaloma suprarrenal. El paciente no presentaba antecedentes familiares ni personales relacionados con la patología objeto de estudio, se encontraba asintomático y no presentaba

alteraciones en el examen físico. El estudio hormonal evidenció una elevación mixta de las metanefrinas y la RM mostró una tumoración de 7 cm heterogénea con necrosis en su interior sugestiva de un feocromocitoma. Se procedió a una suprarrenalectomía total derecha sin complicaciones. En el seguimiento no se evidenciaron alteraciones a destacar. Dado que el paciente no presentaba características propias de un FEO hereditario no se solicitó un estudio genético en el momento del diagnóstico. El paciente fue dado de alta de las consultas de endocrinología tras 10 años de seguimiento, siendo la exploración y las pruebas complementarias anodinas.

El paciente aceptó participar en el estudio y el análisis del panel de genes evidenció una variante probablemente patogénica c.196G>A; p.Ala66Thr en heterocigosis en el exón 2 del gen *MDH2*. Se contactó de nuevo con el paciente, se informó de los resultados y de sus posibles implicaciones en la descendencia. El paciente permanecía asintomático y el examen físico fue normal. Se solicitó un estudio hormonal y de imagen para retomar el seguimiento y se ofreció asesoramiento genético. Sin embargo, el paciente no participó en los estudios posteriores y rechazó el asesoramiento genético.

El gen *MDH2* codifica la enzima malato deshidrogenasa que está implicada en la conversión de malato a oxalato dentro del ciclo de Krebs. Como ya hemos comentado anteriormente las alteraciones en el ciclo de Krebs se relacionan con diferentes tipos de cáncer. Entre otros, las variantes en línea germinal de los genes *SDH* o *FH* subyacen bajo la patogénesis de FPGL metastásicos. De ahí que su diagnóstico sea crucial para el asesoramiento genético de los familiares afectados.

En 2015 el grupo de Robledo y cols. describieron el caso de un síndrome de paraganglioma familiar secundario a una variante patogénica en línea germinal del gen *MDH2*. Se obtuvo ADN tumoral de un varón de 55 años afecto de paragangliomas múltiples malignos y se aplicó la secuenciación de todo el exoma encontrando la variante patogénica c.429+1G>T en heterocigosis del exón 4 en el gen mencionado. Se confirmó la acumulación de malato y fumarato, la ausencia de la proteína MDH2 en el tejido tumoral portador de la variante y la segregación de la variante patogénica con la enfermedad. La variante patogénica en *MDH2* se comportaba como la de un gen supresor

tumoral. El estudio de cinco familiares evidenció la variante patogénica en dos de ellos. Uno de los cuales presentó niveles elevados de normetanefrinas. Tras todo ello se concluyó que *MDH2* era un nuevo gen relacionado con los FPGL ^[131].

En 2018 este mismo grupo analizó 800 pacientes afectados de FPGL con estudio genético negativo para los 13 genes principales conductores de FPGL y encontró 5 variantes relacionadas con la patogenicidad de la enfermedad. Se trataba de variantes patogénicas en línea germinal en pacientes afectados de FPGL noradrenérgicos. Se concluyó que las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en *MDH2* podrían ser responsables de menos del 1% de los FPGL que no presentaran otra variante en uno de los principales genes asociados a los FPGL. Por otra parte, dos de los cinco casos descritos presentaron FPGL metastásicos. Si se añade el caso publicado anteriormente correspondería a tres de seis casos descritos, lo que indica un alto riesgo de malignidad. Se realizaron cuatro estudios de pedigrí sin encontrarse historia familiar, lo que sugiere una penetrancia incompleta de *MDH2*, concordante con otros genes del ciclo de Krebs ^[132]. Desde este artículo varias revisiones de la literatura incluyen al gen *MHD2* como uno de los nuevos genes relacionados con los FPGL ^[23,29,32,33,41,63].

Nuestro paciente presentó una edad al diagnóstico similar a la de los otros pacientes afectados de la variante patogénica en *MDH2*, presentó tanto elevación de metanefrina como de normetanefrina y no presentó tumoraciones múltiples ni se han evidenciado metástasis en el seguimiento. Todo ello pone de manifiesto que todavía son necesarios más estudios para caracterizar mejor a los FPGL relacionados con variantes en *MDH2*. A continuación se muestra la tabla 25 con las principales características de los FPGL publicados con variantes patogénicas en *MDH2*.

Tabla 25. Características fenotípicas y genotípicas de los pacientes portadores de variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *MDH2*

Cambio a nivel de ADN	Cambio a nivel de proteína	Edad (años)	Fenotipo	Bibliografía
c.429+1G>T	p.(?)	55	PGL metastásicos múltiples	Cascón y cols. (97)
c.310A>G	p.(Arg104Gly)	25	FEO noradrenérgico	Calsina y cols. (128)
c.766G>A	p.(Ala256Thr)	29	FEO noradrenérgico metastásico	Calsina y cols. (128)
c.478G>A	p.(Val160Met)	ND	FEO	Calsina y cols. (128)
c.941_943delAGA	p.(Lys314del)	55	PGL noradrenérgicos múltiples	Calsina y cols. (128)
c.429+1G>T	p.(?)	57	FEO metastásico	Calsina y cols. (128)
c.196G>A	p.(Ala66Thr)	57	FEO mixto	Serie actual

PGL: paraganglioma; FEO: feocromocitoma; ND: no disponible Secuencia de referencia: NM_005918.4

En resumen, considero necesario realizar el estudio genético a todos los pacientes afectos de FPGL dada la elevada frecuencia de variantes patogénicas en línea germinal encontradas. El aumento de FPGL diagnosticados como incidentalomas en los últimos años pone de manifiesto que son necesarios más estudios para conocer mejor sus características clínico-moleculares y su trascendencia clínica.

5.6 Limitaciones

Las limitaciones de este estudio son las propias de un estudio retrospectivo realizado en un solo centro. El número de pacientes incluidos es pequeño y especialmente la muestra de paragangliomas, lo que sería poco representativo de la población. Por otra parte, así como la mayor parte de los feocromocitomas fueron valorados por especialistas en endocrinología, la mayor parte de los paragangliomas fueron valorados por otras especialidades menos familiarizadas con la patología lo que da lugar a menor información en la historia clínica digitalizada. Mencionar también, que aunque nuestro centro cuente con un mayor número de FPGL intervenidos no se trata de un centro de referencia de FPGL y muchos de estos pacientes fueron seguidos posteriormente en otros centros por lo que no se incluyeron en el estudio. Por otra parte, comentar las limitaciones propias de la técnica y del panel de genes utilizado, pues nuevos genes relacionados con los FPGL

han sido hallados posteriormente. Finalmente destacar que en el momento en que se procedió a contactar con los pacientes para participar en el estudio se inició la pandemia de COVID-19 lo que hizo que varios pacientes rechazaran participar en el estudio por miedo a acudir a un centro sanitario.

6. Conclusiones

1. Los feocromocitomas y los paragangliomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes en nuestro medio. La mayor parte de los feocromocitomas son funcionantes, la sintomatología asociada se resuelve tras la extirpación del tumor y presentan una evolución benigna. La mayor parte de los paragangliomas no son funcionantes y todos son benignos.
2. La mayor parte de los FEO se diagnostican por la sintomatología asociada pero hasta un 42% de ellos son incidentalomas. Por el contrario, los PGL se diagnostican principalmente por el efecto masa del tumor.
3. En nuestro centro un 25% de los pacientes afectos de FPGL presentan una variante patogénica en línea germinal. Las variantes patogénicas más frecuentes se encuentran en los genes *NF1*, *SDHB* y *RET*.
4. Existe una asociación entre el cuadro clínico y la alteración genética en los pacientes con alteraciones genéticas en *NF1* y *RET*, que no es evidente en *SDHB*, ya que uno de los pacientes presentó un FEO metastásico, pero el otro paciente presentó un PGL con evolución benigna tras 9 años de seguimiento.
5. Aunque el método tradicional del gen candidato resultó efectivo en la mayor parte de nuestros pacientes, el estudio genético mediante el panel de genes permitió la detección de una variante probablemente patogénica en el gen *MDH2* en un FEO sin diagnóstico genético previo.
6. El hallazgo de la variante patogénica asociada en los pacientes afectos de FPGL permitirá, a través de la medicina personalizada, ofrecer una atención sanitaria individualizada que mejorará el diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento.
7. El estudio genético permitirá ofrecer un asesoramiento apropiado a los familiares de los pacientes afectos.

7. Bibliografía

1. Melmed S, Koenig R, Rosen C, Auchus R, Goldfine A. Williams textbook of endocrinology. 14th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
2. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019;381(6):552-65.
3. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, Danilova L, Robertson AG, Johnson AR, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancer Cell* 2017;31(2):181-93.
4. Frankel F. A Case of Bilateral, Completely Latent Adrenal Tumor and Concurrent Nephritis with Changes in the Circulatory System and Retinitis. *CA Cancer J Clin* 1984;34(2):93-106.
5. Neumann HPH, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, et al. Evidence of MEN-2 in the Original Description of Classic Pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2007;357(13):1311-5.
6. Bausch B, Tischler AS, Schmid KW, Leijon H, Eng C, Neumann HPH. Max Schottelius: Pioneer in Pheochromocytoma. *J Endocr Soc* 2017;1(7):957-64.
7. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1915-42.
8. Else T, Greenberg S, Fishbein L. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes [Internet]. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; May 21, 2008.
9. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger NJGM, van der Horst-Schrivers ANA, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* 2018;51:68-73.
10. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(2):101346.
11. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol* 2019;181(4):409-20.
12. Crona J, Beuschlein F, Pacak K, Skogseid B. Advances in adrenal tumors 2018. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(7):R405-20.

13. Yokomoto-Umakoshi M, Umakoshi H, Sakamoto R, Fukumoto T, Ogata M, Nakano Y, et al. Role of deteriorated bone quality in the development of osteoporosis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Bone* 2021;142:115607.
14. Elenkova A, Matrozova J, Vasilev V, Robeva R, Zacharieva S. Prevalence and progression of carbohydrate disorders in patients with pheochromocytoma/paraganglioma: retrospective single-center study. *Ann Endocrinol* 2020;81(1):3-10.
15. Liu ZH, Zhou L, Lin LD, Chen T, Jiang QY, Liu ZH, et al. Will the resection of pheochromocytoma improve preoperative diabetes mellitus? *Asian J Surg* 2019;42(12):990-4.
16. Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. *Int J Cardiol* 2017;249:319-23.
17. Parikh PP, Rubio GA, Farra JC, Lew JJ. Nationwide review of hormonally active adrenal tumors highlights high morbidity in pheochromocytoma. *J Surg Res* 2017;215:204-10.
18. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):637-44.
19. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25(2):309-40.
20. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med* 2020;9(8):2435.
21. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai, J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (WHO Classification of Tumours, Vol. 10): 9789283244936.
22. Ilanchezhian M, Jha A, Pacak K, Del Rivero J. Emerging Treatments for Advanced/Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(11):85.
23. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev* 2017;38(6):489-515.
24. Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma–paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017;24(3):174-83.

25. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, McKenzie TJ, Lyden ML, Dy BM, et al. Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1386-93.
26. Plouin PF, Degoulet P, Tugayé A, Ducrocq MB, Ménard J. [Screening for phaeochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1981;10(11):869-72.
27. Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have Pheochromocytoma? a systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord* 2016;15:6.
28. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Roses RE, Cohen DL, Kelz RR, et al. Clinicopathologic Characteristics of Incidentally Identified Pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(1):132-8.
29. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34(2):101416.
30. Antonio K, Valdez MMN, Mercado-Asis L, Taïeb D, Pacak K. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg* 2020;9(1):105-23.
31. Koopman K, Gaal J, de Krijger RR. Pheochromocytomas and Paragangliomas: New Developments with Regard to Classification, Genetics, and Cell of Origin. *Cancers* 2019;11(8):1070.
32. Nölting, Ullrich, Pietzsch, Ziegler, Eisenhofer, Grossman, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers* 2019;11(10):1505.
33. Buffet A, Burnichon N, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytoma: When to search a germline defect? *Presse Médicale* 2018;47(7-8):e109-18.
34. Gieldon L, Masjkur JR, Richter S, Därr R, Lahera M, Aust D, et al. Next-generation panel sequencing identifies NF1 germline mutations in three patients with pheochromocytoma but no clinical diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol* 2018;178(2):K1-9.
35. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658-71.

36. Amodru V, Taieb D, Guerin C, Romanet P, Paladino N, Brue T, et al. MEN2-related pheochromocytoma: current state of knowledge, specific characteristics in MEN2B, and perspectives. *Endocrine* 2020;69(3):496-503.
37. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2017;23(12):e68-75.
38. Muth A, Crona J, Gimm O, Elmgren A, Filipsson K, Stenmark Askmalm M, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med* 2019;285(2):187-204.
39. Chetty R. Familial paraganglioma syndromes. *J Clin Pathol* 2010;63(6):488-91.
40. Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited Mutations in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Why All Patients Should Be Offered Genetic Testing. *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1444-50.
41. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev* 2022;43(2):199-239.
42. Andrews KA, Ascher DB, Pires DEV, Barnes DR, Vialard L, Casey RT, et al. Tumour risks and genotype–phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD. *J Med Genet* 2018;55(6):1-11.
43. Correction: Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in the succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC, and SDHD. *J Med Genet* 2019;56(1):50-2.
44. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, van Berkel A, Vezzosi D, Amar L, et al. Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(6):2367-74.
45. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype-Phenotype Correlations in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(5):539-550.
46. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, Pamporaki C, Masjkur J, Rogowski-Lehmann N, et al. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. *Clin Chem* 2018;64(11):1646-56.
47. Eisenhofer G, Lenders JWM, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of Plasma Methoxytyramine, Normetanephrine and

- Metanephrine as Discriminators of Different Hereditary forms of Pheochromocytoma. *Clin Chem* 2011;57(3):411-20.
48. Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):97-111.
 49. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, Hartman RP, Khanna A, Kraljevic I, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(2):312-8.
 50. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(10):2112-37.
 51. Ryder SJ, Love AJ, Duncan EL, Pattison DA. PET detectives: Molecular imaging for pheochromocytomas and paragangliomas in the genomics era. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;95(1):13-28.
 52. Di Stasio GD, Cuccurullo V, Cascini GL, Grana CM. Tailored molecular imaging of pheochromocytoma and paraganglioma: which tracer and when. *Neuroendocrinology* 2022;112(10):927-940.
 53. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of ⁶⁸Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2019;60(3):369-376.
 54. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(7):435-44.
 55. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer* 2021;146:56-73.
 56. Meldrum C, Doyle MA, Tothill RW. Next-Generation Sequencing for Cancer Diagnostics: a Practical Perspective. *Clin Biochem Rev.* 2011;32(4):177-195.
 57. The NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, et al. Consensus Statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(4):233-47.
 58. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of

- sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-23.
59. Rattenberry E, Vialard L, Yeung A, Bair H, McKay K, Jafri M, et al. A Comprehensive Next Generation Sequencing–Based Genetic Testing Strategy To Improve Diagnosis of Inherited Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(7):E1248-56.
 60. Welander J, Andreasson A, Juhlin CC, Wiseman RW, Bäckdahl M, Höög A, et al. Rare Germline Mutations Identified by Targeted Next-Generation Sequencing of Susceptibility Genes in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):E1352-60.
 61. Gieldon L, William D, Hackmann K, Jahn W, Jahn A, Wagner J, et al. Optimizing Genetic Workup in Pheochromocytoma and Paraganglioma by Integrating Diagnostic and Research Approaches. *Cancers* 2019;11(6):809.
 62. Pipitprapat W, Pattanaprteep O, Iemwimangsa N, Sensorn I, Panthan B, Jiaranai P, et al. Cost-minimization analysis of sequential genetic testing versus targeted next-generation sequencing gene panels in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Med* 2021;53(1):1244-56.
 63. Horton C, LaDuca H, Deckman A, Durda K, Jackson M, Richardson M, et al. Universal Germline Panel Testing for Individuals with Pheochromocytoma and Paraganglioma Produces High Diagnostic Yield. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(5):e1917-e1923.
 64. Casey R, Neumann HPH, Maher ER. Genetic stratification of inherited and sporadic phaeochromocytoma and paraganglioma: implications for precision medicine. *Hum Mol Genet* 2020;29(R2):R128-37.
 65. Winzeler B, Challis BG, Casey RT. Precision Medicine in Phaeochromocytoma and Paraganglioma. *J Pers Med* 2021;11(11):1239.
 66. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, Drui D, Vezzosi D, Libé R, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(4):1109-18.
 67. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38(8):1443-56.

68. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, Bergsland E, Blaszkowsky LS, Brock P, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(7):839-68.
69. Vorselaars WMCM, Postma EL, Mirallie E, Thiery J, Lustgarten M, Pasternak JD, et al. Hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma: comparing the transperitoneal and retroperitoneal approach in a multicenter analysis of 341 patients. *Surgery* 2018;163(1):176-82.
70. Lang B, Fu B, OuYang JZ, Wang BJ, Zhang GX, Xu K, et al. Retrospective comparison of retroperitoneoscopic versus open adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol* 2008;179(1):57-60; discussion 60.
71. Tiberio GAM, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, et al. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc* 2008;22(6):1435-9.
72. Mamilla D, Araque K, Brofferio A, Gonzales M, Sullivan J, Nilubol N, et al. Postoperative Management in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers* 2019;11(7):936.
73. Araujo-Castro M, García Centero R, López-García MC, Álvarez Escolá C, Calatayud Gutiérrez M, Blanco Carrera C, et al. Surgical outcomes in the pheochromocytoma surgery. Results from the PHEO-RISK STUDY. *Endocrine* 2021;74(3):676-84.
74. Isaacs M, Lee P. Preoperative alpha-blockade in phaeochromocytoma and paraganglioma: is it always necessary? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(3):309-14.
75. Zawadzka K, Więckowski K, Małczak P, Wysocki M, Major P, Pędziwiatr M, et al. Selective vs non-selective alpha-blockade prior to adrenalectomy for pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2021;184(6):751-60.
76. Pryma DA, Chin BB, Noto RB, Dillon JS, Perkins S, Solnes L, et al. Efficacy and Safety of High-Specific-Activity ¹³¹I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2019;60(5):623-30.
77. Corssmit EPM, Snel M, Kapiteijn E. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: management options. *Curr Opin Oncol* 2020;32(1):20-6.
78. Fishbein L, Del Rivero J, Else T, Howe JR, Asa SL, Cohen DL, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Pancreas* 2021;50(4):469-93.

79. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, Amodru V, Walz MK, Tirosh A, et al. Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy. *JAMA Netw Open* 2019;2(8):e198898.
80. Bhambhvani HP, Daneshvar MA, Peterson DJ, Ball MW. Partial versus total adrenalectomy for pheochromocytoma: a population-based comparison of outcomes. *Int Urol Nephrol* 2021;53(12):2485-92.
81. Gomella PT, Sanford TH, Pinto PA, Bratslavsky G, Metwalli AR, Linehan WM, et al. Long-term Functional and Oncologic Outcomes of Partial Adrenalectomy for Pheochromocytoma. *Urology* 2020;140:85-90.
82. Jimenez C, Xu G, Varghese J, Graham PH, Campbell MT, Lu Y. New Directions in Treatment of Metastatic or Advanced Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas: an American, Contemporary, Pragmatic Approach. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(1):89-98.
83. Jawed I, Velarde M, Därr R, Wolf KI, Adams K, Venkatesan AM, et al. Continued Tumor Reduction of Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma Harboring Succinate Dehydrogenase Subunit B Mutations with Cyclical Chemotherapy. *Cell Mol Neurobiol* 2018;38(5):1099-106.
84. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer* 2014;135(11):2711-20.
85. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial. *Br J Cancer.* 2019;120(12):1113-1119.
86. Jimenez C, Núñez R, Wendt R. High-specific-activity iodine 131 metaiodobenzylguanidine for the treatment of metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: a novel therapy for an orphan disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020; 27(3):162-169.
87. Patel M, Tena I, Jha A, Taieb D, Pacak K. Somatostatin Receptors and Analogs in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Old Players in a New Precision Medicine World. *Front Endocrinol* 2021;12:625312.
88. Jungels C, Karfis I. 131I-metaiodobenzylguanidine and peptide receptor radionuclide therapy in pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Oncol* 2021;33(1):33-9.
89. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, Granberg D, Garske-Román U, Sandström M, et al. Favorable Outcome in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma Treated with 177Lu-DOTATATE. *Cancers* 2019;11(7):909.

90. Severi S, Bongiovanni A, Ferrara M, Nicolini S, Di Mauro F, Sansovini M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic progressive pheochromocytoma and paraganglioma: long-term toxicity, efficacy and prognostic biomarker data of phase II clinical trials. *ESMO Open* 2021;6(4):100171.
91. Davidoff DF, Benn DE, Field M, Crook A, Robinson BG, Tucker K, et al. Surveillance improves outcomes for carriers of SDHB pathogenic variants: a multi-center study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(5):1907-1916.
92. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics* 2019;143(5):20190660.
93. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc* 2015;25(6):567-610.
94. Saie C, Buffet A, Abeillon J, Drui D. Screening of a Large Cohort of Asymptomatic SDHx Mutation Carriers in Routine Practice. *J Clin Endocrinol* 2021;106(3):1301-1315.
95. Navarro González E, Romero Lluch A, Casterás Román A. Portadores asintomáticos de mutaciones en los genes de la Succinato Deshidrogenasa (SDHx). Al encuentro del consenso para su estudio inicial y seguimiento. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2022;69(3):157-9.
96. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.
97. Fahsold R, Hoffmeyer S, Mischung C, Gille C, Ehlers C, Kucükceylan N, et al. Minor lesion mutational spectrum of the entire NF1 gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. *Am J Hum Genet* 2000;66(3):790-818.
98. Osborn MJ, Upadhyaya M. Evaluation of the protein truncation test and mutation detection in the NF1 gene: mutational analysis of 15 known and 40 unknown mutations. *Hum Genet* 1999;105(4):327-32.
99. Peng C, Ma S, Tang X, Yang J. [Analysis of NF1 gene mutations among eleven sporadic patients with neurofibromatosis type 1]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi Chin J Med Genet* 2018;35(4):480-3.
100. Fussey JM, Smith JA, Cleaver R, Bowles C, Ellard S, Vaidya B, et al. Diagnostic RET genetic testing in 1,058 index patients: A UK centre perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021;95(2):295-302.

101. McMahon R, Mulligan LM, Healey CS, Payne SJ, Ponder M, Ferguson-Smith MA, et al. Direct, non-radioactive detection of mutations in multiple endocrine neoplasia type 2A families. *Hum Mol Genet* 1994;3(4):643-6.
102. Bayley JP, Bausch B, Rijken JA, van Hulsteijn LT, Jansen JC, Ascher D, et al. Variant type is associated with disease characteristics in SDHB, SDHC and SDHD-linked pheochromocytoma-paranglioma. *J Med Genet* 2020;57(2):96-103.
103. Isobe K, Minowada S, Tatsuno I, Suzukawa K, Nissato S, Nanmoku T, et al. Novel germline mutations in the SDHB and SDHD genes in Japanese pheochromocytomas. *Horm Res* 2007;68(2):68-71.
104. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174(5):G1-10.
105. Dariane C, Goncalves J, Timsit MO, Favier J. An update on adult forms of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Opin Oncol* 2021;33(1):23-32.
106. Abe I, Islam F, Lam AKY. Glucose Intolerance on Pheochromocytoma and Paraganglioma—The Current Understanding and Clinical Perspectives. *Front Endocrinol* 2020;11:593780.
107. Petrák O, Klímová J, Mráz M, Haluzíková D, Doležalová RP, Kratochvílová H, et al. Pheochromocytoma With Adrenergic Biochemical Phenotype Shows Decreased GLP-1 Secretion and Impaired Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):1878-87.
108. Cvasciuc IT, Gull S, Oprean R, Lim KH, Eatock F. Changing pattern of pheochromocytoma and paraganglioma in a stable UK population. *Acta Endocrinol Buchar* 2020;16(1):78-85.
109. Lentschener C, Baillard C, Dousset B, Gaujoux S. Dogma is made to be broken. Why are we postponing curative surgery to administer ineffective alpha adrenoreceptor blockade in most patients undergoing pheochromocytoma removal? *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol* 2019;25(2):199.
110. Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med* 1990;57(7):613-7.
111. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, Traut A, Neumann HP, Walz MK. Perioperative α -receptor blockade in pheochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth* 2017;118(2):182-9.

112. Wang Y, Li M, Deng H, Pang Y, Liu L, Guan X. The systems of metastatic potential prediction in pheochromocytoma and paraganglioma. *Am J Cancer Res.*2020;10(3):769-780.
113. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(5):551-66.
114. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(3):405-14.
115. Pierre C, Agopianz M, Brunaud L, Battaglia-Hsu SF, Max A, Pouget C, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. *Virchows Arch* 2019;474(6):721-34.
116. Yamazaki Y, Gao X, Pecori A, Nakamura Y, Tezuka Y, Omata K, et al. Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnosis in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Challenges for Predicting Metastasis in Individual Patients. *Front Endocrinol* 2020;11:587769.
117. Wachtel H, Hutchens T, Baraban E, Schwartz LE, Montone K, Baloch Z, et al. Predicting Metastatic Potential in Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Comparison of PASS and GAPP Scoring Systems. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(12).
118. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editores. *AJCC cancer staging manual*. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
119. Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab* 2012;44(5):390-9.
120. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):717-25.
121. Ayala-Ramirez M, Palmer JL, Hofmann MC, de la Cruz M, Moon BS, Waguespack SG, et al. Bone metastases and skeletal-related events in patients with malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1492-7.

122. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3822-8.
123. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003;63(17):5615-21.
124. Rijken J, van Hulsteijn L, Dekkers O, Niemeijer N, Leemans C, Eijkelenkamp K, et al. Increased Mortality in SDHB but Not in SDHD Pathogenic Variant Carriers. *Cancers* 2019;11(1):103.
125. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM, et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4505-9.
126. Jiménez CM, Quílez RP, Gonzalvo C, Pinés P, Olmos M, Lamas C. Estudio de mutaciones germinales en pacientes con feocromocitomas y paragangliomas atendidos en un hospital universitario de tercer nivel: ¿qué pacientes se estudian y qué resultados se encuentran? *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018;65(9):508-14.
127. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346(19):1459-66.
128. Brito JP, Asi N, Bancos I, Gionfriddo MR, Zeballos-Palacios CL, Leppin AL, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82(3):338-45.
129. Gómez AM, Soares DC, Costa AAB, Pereira DP, Achatz MI, Formiga MN. Pheochromocytoma and paraganglioma: implications of germline mutation investigation for treatment, screening, and surveillance. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63(4):369-75.
130. Jiang J, Zhang J, Pang Y, Bechmann N, Li M, Monteagudo M, et al. Sino-European Differences in the Genetic Landscape and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(10).
131. Cascón A, Comino-Méndez I, Currás-Freixes M, de Cubas AA, Contreras L, Richter S, et al. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5).
132. Calsina B. Role of MDH2 pathogenic variant in pheochromocytoma and paraganglioma patients. *Genet Med* 2018;20(12).

Anexos

Anexo 1: Aprobación del estudio por el Comité de Ética de la Investigación (CEI OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces)



OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI-CRUCES
EZKERRALDEA-ENKARTERRI-GURUTZETA ESI

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ASISTENTES

PRESIDENTE

D. José Ignacio Pijoán Zubizarreta

VOCALES

D. Mikel Latorre Guisasola
D^a. Vanesa Regúlez Campo
D^a. M^a Pilar Bonachía Caballero
D. Francisco José Álvarez Díaz
D^a. Rita Sainz de Rozas Aparicio
D^a. Elena Bereciartua Bastarrica
D^a. Marta Montejo Fernández

SECRETARIA

D^a. Amaia Martínez Galarza

ACTA 03/20

En Cruces-Barakaldo, el día 26 de Mayo de 2020, a las 15 horas 30 minutos, se reúnen los miembros del Comité señalados al margen. Se trataron los siguientes temas:

II-LECTURA DE DOCUMENTACIÓN RECIBIDA

- a) Carta de la Dra. Estrella Diego Perojo/S^o Endocrinología investigadora “**Estudio de las variaciones en línea germinal de feocromocitomas y paragangliomas diagnosticados en el HU Cruces**” (Dra. Sonia **Gaztambide Sáenz**) (S^o Endocrinología) (código CEIC E20/08) en la que da respuesta a las consideraciones del CEIC según Acta 01/20 y adjunta Protocolo versión 7 de fecha 28 de Febrero de 2020, Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado versión de fecha 28 de Febrero de 2020 y CRD versión de fecha 28 de Febrero de 2020. Una vez revisada la documentación, este CEIC decide dar su **APROBACIÓN ÉTICA** al estudio aunque tiene que realizar la siguiente consideración:

- El estudio no podrá iniciarse hasta que se disponga de la cobertura de la Póliza de Seguro para ensayos clínicos contratada por la Administración de la Comunidad Autónoma

Asimismo, se recuerda a las investigadoras que deben informar al CEIC del desarrollo e incidencias del estudio durante su realización, así como de la finalización del mismo con la presentación del Informe Final. Se informa a las investigadoras.

Sin más temas por tratar, se da por finalizada la reunión a las 17 horas 45 minutos del día señalado al principio.




LA SECRETARIA

Cod. 5030821 - R-48/86

Plaza de Cruces, Nº 12 - 48903 BARAKALDO (Bizkaia)
Tel. 946 006 000



Anexo 2: Consentimiento informado del estudio

MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN QUE IMPLIQUEN LA UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Versión del modelo aprobado por el CEIC-E 30 de Abril de 2014

TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio de las variaciones en línea germinal de feocromocitomas y paragangliomas diagnosticados en el H. U. Cruces.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Estrella Diego Perojo. Médico adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Cruces. Número de colegiado 480847636.

Centro/Hospital: Hospital Universitario de Cruces. **Entidad financiadora:** Grupo de Investigación de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición y Enfermedades renales de Biocruces Bizkaia.

DESCRIPCIÓN GENERAL:

Considerando la enfermedad o proceso que usted padece, le solicitamos su consentimiento para participar en un estudio del que le informamos a continuación. Antes de decidir si quiere participar o no, le rogamos lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este proyecto. Puede formular todas las preguntas que le surjan y solicitar cualquier aclaración sobre cualquier aspecto del mismo

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de las mutaciones en línea germinal de pacientes diagnosticados de feocromocitoma y paraganglioma. Además, estudiaremos las características clínicas y evaluaremos si tienen relación con las mutaciones encontradas.

Si usted así lo autoriza, se utilizará una muestra de sangre que será codificada y enviada al laboratorio para realizar una serie de análisis con el objeto de descubrir si existen mutaciones en sangre que nos ayudarán a caracterizar mejor la enfermedad.

Los resultados de las determinaciones en la muestra biológica podrán ser comparados y combinados con los resultados de otros estudios. Adicionalmente, los datos serán comparados con su información clínica recogida durante el estudio.

EXPLICACIÓN DEL ESTUDIO:

Se realizará una visita médica en la que se explicará en qué consiste el estudio y tras su consentimiento se realizará una extracción sanguínea. La muestra será identificada con un código alfanumérico, sin consignar datos personales como nombre o filiación. La muestra se enviará para su análisis al laboratorio de Investigación de Endocrinología y Diabetes (Biocruces-Bizkaia) donde será analizada. Se tendrá un especial cuidado para asegurar que dichos test se desarrollarán manteniendo la confidencialidad exigida por la legislación vigente. Las muestras se extraerán en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Cruces.

Los resultados de estas investigaciones serán revisados y publicados. En ningún caso, su nombre u otro dato personal serán consignados en alguna publicación o informe de resultados del estudio.

Todas las determinaciones realizadas en estas muestras serán llevadas a cabo sólo para la investigación en feocromocitomas y paragangliomas. Las muestras no podrán ser transferidas a terceros.

No hay contraprestación económica de ningún tipo. Se reembolsarán los gastos ocasionados por el transporte, en el caso de que los participantes se desplacen desde otra localidad.

MUESTRAS A RECOGER: Como parte de este proyecto aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces, se le va a extraer una muestra de sangre para utilizarla con fines de investigación, con objeto de aumentar los conocimientos sobre la patología o proceso objeto de estudio, y desarrollar nuevas estrategias y terapias aplicables a pacientes.

SANGRE: La extracción de sangre no conlleva más molestias que un simple pinchazo en la vena en el brazo. A veces, muy raramente, le puede ocasionar un pequeño hematoma o una leve inflamación que remitirán en pocos días.

BENEFICIO Y ATENCIÓN MÉDICA: Es probable que no reciba ningún beneficio personal por su participación en este estudio. En cualquier caso, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento de su enfermedad o condición objeto de estudio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria: Si usted decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que pudiera necesitar y su relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD. Se solicita su consentimiento para la utilización de sus datos y de su muestra para el desarrollo de este proyecto. Tanto los datos personales (edad, sexo, raza), como los datos de salud, como la muestra para investigación, se recogerán empleando un procedimiento de codificación. Sólo el investigador podrá relacionar estos datos con Vd, siendo responsable de custodiar el documento de consentimiento, garantizando el cumplimiento de su voluntad en relación al uso de la muestra biológica que vd. cede para investigación.

La información será procesada durante el análisis de los resultados obtenidos y aparecerá en los informes finales. En ningún caso será posible identificarle, garantizándole la confidencialidad de la información obtenida, en cumplimiento de la legislación vigente.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO. Puede revocar en cualquier momento su participación sin necesidad de dar explicaciones. En este caso, no se recogerán nuevos datos después del abandono del estudio. Los derechos

de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante la Dra. Estrella Diego Perojo que le informa, cuyo lugar de trabajo es el Servicio de Endocrinología y Nutrición del H. U. Cruces.

DESTINO DE LA MUESTRA TRAS SU UTILIZACIÓN EN ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Una vez finalizada la investigación, es posible que existan muestras sobrantes. En relación a las mismas, se le ofrecen las siguientes opciones:

A. La **destrucción** de la muestra sobrante.

B. Su **utilización en futuros proyectos** de investigación biomédica relacionados con su enfermedad o proceso, o para cualquier fin de investigación (preferentemente relacionado con la enfermedad). A tal fin, se le ofrece la opción de donar la muestra excedente al **Biobanco Vasco** de la Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitaria (BIOEF) con objeto de que pueda ser conservada y destinada a futuras investigaciones. En este caso, firmará el consentimiento específico incluido en este documento, que será custodiado por el coordinador del BIOBANCO de su Hospital. En dicho consentimiento usted podrá escoger si desea que esta donación se haga codificada, de forma que usted pueda conocer, si lo desea, los resultados de las investigaciones que se lleven a cabo, o anonimizada, si usted prefiere que nunca nadie pueda recobrar la relación entre sus muestras y su persona.

ALMACENAMIENTO DE LA MUESTRA EN EL BIOBANCO. Con la firma del consentimiento anexo, Vd. autoriza al Biobanco Vasco, al almacenamiento y utilización de sus datos clínicos relevantes, y su muestra, para la realización de proyectos de investigación que cumplan con los principios éticos y legales aplicables.

El clínico responsable de la investigación entregará al Biobanco los datos clínicos asociados, o que se asocien en un futuro, cuando éstos fueran relevantes con fines de investigación biomédica, y la muestra, conforme a su voluntad, para su almacenamiento en las instalaciones del centro hospitalario adscritas al Biobanco, así como el documento de consentimiento informado por usted firmado. En el Hospital Universitario de Cruces se registrarán los datos que pudieran relacionarle con las muestras a conservar, empleando un procedimiento de anonimización o disociación, para garantizar la protección de su identidad. Sólo el Responsable clínico de esta donación podrá relacionar estos datos con Vd.

El acceso a la historia clínica para obtener datos clínicos relevantes se realizará por los investigadores del estudio. Tanto las muestras como los datos clínicos relevantes serán transferidos de manera codificada.

La donación de muestras para investigación es voluntaria y altruista. Su único beneficio es el que corresponde al avance de la medicina en beneficio de la sociedad. Sus muestras no podrán ser objeto directo de actividades con ánimo de lucro. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, se pretende que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual ni en el donante ni en sus familiares.

Los resultados de futuros estudios podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Siempre se mantendrá una estricta confidencialidad sobre su identidad.

La donación de su muestra no supone ningún gasto extra.

La utilización de la muestra biológica para una finalidad distinta a la expresada habrá de ser expresamente autorizada por Vd. en un nuevo documento de consentimiento.

ACCESO A LAS MUESTRAS Y/O LA INFORMACIÓN

Cuando la muestra se integre en el Biobanco Vasco usted tendrá a su disposición toda la información relativa a la utilización de su muestra en proyectos de investigación. El comité ético externo del biobanco decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe la información de manera individualizada, siempre que usted lo haya autorizado.

La muestra estará disponible si usted la requiere por motivos de salud siempre que no se haya anonimizado.

Usted tiene derecho a conocer los datos genéticos clínicamente relevantes que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, siempre que así lo desee y lo solicite. La información que se obtenga podría ser relevante también para sus familiares. Si fuera este el caso, es decisión personal suya informar a dichos familiares -algo que nosotros le aconsejamos- con el fin de que, si ellos lo desean, puedan ser estudiados y valorar así cuál es su riesgo personal y sus opciones de salud en un futuro. El comité ético externo del biobanco decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe la información de manera individualizada, siempre que usted lo haya autorizado.

En todo caso, la muestra estará disponible si usted la requiere por motivos de salud siempre que no se haya anonimizado

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO. Si usted ha decidido transferir sus muestras al Biobanco de forma no anonimizada, sepa que en cualquier momento podrá Vd. revocar el consentimiento otorgado al Biobanco para su utilización, pudiendo solicitar su destrucción o la anonimización. No obstante, los efectos de la revocación no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que se hayan llevado a cabo previamente a la misma. Para mayor información sobre sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos, si así lo desea, con la Dra. Estrella Diego Perojo.

ANEXO ACLARATORIO

SE GARANTIZA QUE LA REALIZACIÓN DE ESTE PROYECTO, EL TRATAMIENTO, ALMACENAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE MUESTRAS ALMACENADAS EN EL BIOBANCO CUMPLIRÁN CON LA **NORMATIVA APLICABLE:**

Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. En observancia a esta ley los datos de carácter personal recogidos en este estudio pasarán a formar parte de un fichero automatizado que reúne las medidas de seguridad de nivel alto.

Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica

¿QUÉ ES UN BIOBANCO?

Un **biobanco** es un centro de conservación, en condiciones adecuadas, de muestras, tejidos, ADN y otros derivados, que represente un valioso instrumento con destino a la investigación de enfermedades y que puede permitir la obtención de conocimientos que sirvan para el desarrollo de nuevas estrategias y terapias aplicables a pacientes.

El Biobanco de BIOEF está constituido en nodos, uno de los cuales está ubicado en el Hospital Universitario de Cruces, en donde se almacenará y conservará su muestra.

Los proyectos de investigación realizados con las muestras almacenadas en el Biobanco serán aprobados por un Comité de Ética de la Investigación, y, si procede, autorizado por la autoridad sanitaria pertinente, previo visto informe favorable de los comités ético y científico externos del biobanco.

Tanto el Biobanco Vasco, como el investigador al que en un futuro se puedan ceder las muestras, son responsables del manejo de los Datos, conforme a la Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal. El Hospital Universitario de Cruces garantiza que en ningún caso saldrá del centro dato alguno que le identifique personalmente.

CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Investigador/Responsable clínico: Dra. Estrella Diego Perojo.

TÍTULO DEL PROYECTO: Estudio de las variaciones en línea germinal de feocromocitomas y paragangliomas diagnosticados en el H. U. Cruces

Yo.....con DNI.....
declaro que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia, y en la que se explica que el proyecto consiste en el estudio genético de pacientes afectos de feocromocitoma o paraganglioma. He recibido información sobre las características del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos y muestras. He recibido suficiente información sobre el estudio.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema de codificación. Soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos clínicos asociados como parte de **este proyecto de investigación**. Consiento en participar voluntariamente.

Por la presente afirmo haber sido advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud derivada de los análisis genéticos (cuando se realicen) que se realicen sobre mi muestra biológica.

Yo solicito información

Yo no quiero recibir información

una vez finalizada la investigación sobre los resultados del estudio.

Si hubiera excedente de la muestra, afirmo haber sido advertido sobre las opciones de destino al finalizar el proyecto de investigación.

En este sentido: Solicito la destrucción de la muestra excedente

Solicito la incorporación del excedente en el Biobanco Vasco

Fecha Firma del paciente

Constato que he explicado las características del proyecto de investigación y las condiciones de conservación, si procede, que se aplicarán a la muestra y a los datos conservados.

Nombre del Investigador o la persona designada para proporcionar la información:

Fecha Firma.....

CONSENTIMIENTO PARA LA DONACIÓN DE MUESTRAS AL BIOBANCO VASCO

Responsable clínico: Dra. Estrella Diego Perojo

Yo _____

He sido informado sobre el estudio genético de pacientes afectos de feocromocitoma o paraganglioma y la posibilidad de transferir y almacenar la muestra junto con la información clínica relacionada al Biobanco Vasco.

He sido informado sobre la finalidad de la **conservación**, el lugar de conservación, así como sobre las garantías de cumplimiento de la legalidad vigente y de la posibilidad de ceder las muestras para futuros proyectos de investigación. Se me ha informado que el presente consentimiento será custodiado en las instalaciones del Nodo del Biobanco en el Hospital Universitario de Cruces.

Yo **DOY** mi consentimiento para que el centro sanitario Hospital Universitario de Cruces transfiera mis muestras y los datos de salud relevantes (excepto los que me identifiquen) de la patología (feocromocitoma o paraganglioma), al Biobanco Vasco.

Doy mi consentimiento para que:

- la muestra se utilice sólo para **proyectos relacionados con mi enfermedad /proceso**
-
- la muestra se utilice para **cualquier investigación biomédica** (preferentemente relacionada con la enfermedad o proceso)

Se me ha advertido sobre la posibilidad de consentir en donar la muestra y los datos asociados de forma anonimizada:

DESEO QUE LAS MUESTRAS Y DATOS ESTÉN ANONIMIZADOS*

DESEO QUE LAS MUESTRAS Y DATOS ESTÉN CODIFICADOS**

Se me ha advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud derivada de futuros análisis genéticos que pudieran realizarse sobre mi muestra biológica (si la muestra se ha donado codificada y se han obtenido datos genéticos).

Yo solicito información

Yo no quiero recibir información

Fecha

Firma del paciente

Constato que he explicado las características de las condiciones de conservación y seguridad que se aplicarán a la muestra y a los datos clínicos conservados.

Nombre del clínico responsable

Fecha

Firma

*muestra anonimizada es aquella no asociada con los datos identificativos

**muestra codificada: la muestra se identifica con un número que sólo su médico podrá relacionarla con usted

Anexo 3: Tablas resumen de los resultados

Tabla 26. Características clínicas del grupo de los pacientes afectados de feocromocitoma

Paciente	Edad al diagnóstico	Sexo	Dco. clínico	Dco. cribado	Dco. imagen	AF	HTA	DMT2	DLP	Cardio. Est.	Ritmo	B-bloqueante	Diurético	IECA	ARA 2	Antag.-Ca	A-bloqueante	Tiempo cl. (m)	Primer síntoma	Caract. sindrómicas
1	53	F	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	3	1	SI
2	53	F	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	13	1	NO
3	62	M	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	21	1	NO
4	62	M	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	120	1	NO
5	48	F	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	0	NO
6	57	M	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	0	NO
7	35	F	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	0	NO
8	23	F	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	72	2	NO
9	45	M	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	0	NO
10	49	F	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	12	4	NO
11	73	F	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	1	1	NO
12	38	F	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	4	SI
13	49	M	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	24	3	NO
14	75	F	NO	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	60	1	SI
15	63	M	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	60	1	NO
16	29	M	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	6	3	NO
17	18	F	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	0	SI
18	55	M	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	0	NO
19	63	M	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	8	4	NO
20	39	F	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	4	1	NO
21	41	F	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	24	1	NO
22	45	F	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	0	NO
23	62	F	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	ND	0	NO
24	50	F	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	24	2	NO

Dco. clínico: diagnóstico clínico, Dco. cribado: diagnóstico cribado, Dco. imagen: diagnóstico imagen, AF: antecedentes familiares, HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipemia, DMT2: diabetes mellitus tipo 2, Cardio. Est.: cardiopatía estructural, IECA: inhibidor de la enzima angiotensina convertasa, ARA2: antagonista de los receptores de angiotensina, Antag. Ca: antagonista del calcio, Tiempo cl. (m): tiempo clínica (meses), Caract. Sindrómicas: características sindrómicas, F: femenino, M: masculino, ND: no disponible.

Tabla 27. Continuación de las características clínicas del grupo de los pacientes afectados de feocromocitoma

Paciente	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FC (lpm)
1	ND	165	ND	ND	ND	100
2	57	158	22,83	200	110	88
3	86,7	164	32,24	108	78	72
4	72,8	165	26,74	170	90	75
5	65,6	151	28,77	118	73	94
6	68	178	21,46	145	90	78
7	78,5	166	28,49	130	70	74
8	55	159	21,76	155	105	90
9	87,7	ND	0,88	119	63	80
10	62,8	153	26,83	100	60	ND
11	73	163	27,48	130	70	90
12	53	155	22,06	118	75	90
13	89	183	26,58	181	83	78
14	50	144	24,11	121	66	93
15	80	162	30,48	130	60	60
16	75	171	25,65	155	111	149
17	ND	ND	ND	111	53	68
18	90	177	28,73	147	84	85
19	63,5	ND	0,64	202	100	100
20	77	167	27,61	112	61	90
21	55,6	153	23,75	174	90	88
22	138	169	48,32	121	70	ND
23	67,8	160	26,48	120	70	70
24	49	153	20,93	120	70	57

IMC: índice de masa corporal, TAS (mmHg): tensión arterial sistólica (mmHg), TAD (mmHg): tensión arterial diastólica (mmHg), FC (lpm): frecuencia cardiaca (lpm), ND: no disponible.

Tabla 28. Análisis bioquímico del grupo de pacientes afectados de feocromocitoma

Paciente	Glucosa	Creatinina	Colesterol	Triglicéridos	HDL	LDL	Adrenalina o	Noradrenalina o	Dopamina o	Metanefrina o	Normetanef o	AVM o	Adren o 12	Noradren o 12	Dopa o 12	Meta o 12	Normeta o 12	AVM o 12
1	101	0,7	239	53	ND	ND	4	52	247	2614	2453	14,1	4	40	254	72	279	6,1
2	94	0,94	207	109	69	116	16	79	307	381	495	ND	6,6	39	331	64	188	ND
3	109	0,9	309	129	ND	ND	6	70	374	90	563	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	74	0,9	163	68	87	62	22	78	460	1519	1348	18,8	4	30	293	53	181	2,7
5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	14	84	330	609	1140	6,5	5	55	323	22	252	ND
6	88	0,7	253	80	86	151	121	92	220	6497	13919	41,8	3	46	196	132	327	3,7
7	75	0,8	209	ND	57	138	3364	648	729	14532	1974	ND	6	80	376	91	460	ND
8	110	0,7	208	90	ND	ND	4	2377	353	57	2550	ND	2	24	347	44	327	ND
9	85	0,8	204	77	50	139	4	89	423	242	732	2,8	ND	ND	ND	ND	ND	ND
10	112	0,7	173	72	65	94	60	96	288	1554	2734	7,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	165	1,44	249	93	63	167	387	137	234	13495	3390	33	3	28	136	98	393	ND
12	88	0,5	263	ND	76	172	26	104	419	399	1132	5,2	4	51	375	48	173	3,6
13	125	0,6	78	68	ND	ND	30	137	497	1788	3150	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14	94	0,57	209	99	ND	ND	14	107	234	303	552	3,3	4	34	185	71	338	3,7
15	103	0,67	156	134	ND	ND	7	61	282	245	1710	ND	6	41	232	ND	ND	ND
16	82	0,76	270	120	ND	ND	2	5246	433	210	14557	49	ND	ND	ND	119	261	3,2
17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	38	142	ND	651	785	13,3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
18	94	0,85	202	33	76	119	32	59	282	980	424	4,6	ND	ND	ND	112	421	ND
19	172	1,65	223	89	ND	ND	16	376	100	8460	2604	27,4	ND	ND	ND	206	286	ND
20	99	0,79	151	61	64	75	ND	324	279	288	4947	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
21	99	0,63	227	53	124	92	6	1815	315	33	3000	14,7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
22	90	0,81	183	100	47	117	ND	ND	ND	2640	1417	5,6	ND	ND	ND	ND	ND	ND
23	132	0,9	264	178	62	166	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
24	97	0,71	259	87	79	162	118	279	483	1952	2302	ND	2	17	119	ND	ND	ND

Adrenalina o: adrenalina en orina de 24 horas, Noradrenalina o: noradrenalina en orina de 24 horas, Dopamina o: dopamina en orina de 24 horas, Metanefrina o: metanefrina en orina de 24 horas, Normetanef o: normetanefrina en orina de 24 horas, AVM o: ácido vanililmandélico en orina de 24 horas, Adren o 12: adrenalina en orina de 24 horas a los 12 meses, Noradren o 12: noradrenalina en orina de 24 horas a los 12 meses, Dopa o 12: dopamina en orina de 24 horas a los 12 meses, Meta o 12: metanefrina en orina de 24 horas a los 12 meses, Normeta o: normetanefrina en orina de 24 horas a los 12 meses, AVM o 12: ácido vanililmandélico en orina de 24 horas a los 12 meses, ND: no disponible.

Tabla 29. Pruebas de imagen en el grupo de pacientes afectados de feocromocitoma

Paciente	TAC	RM	MIBI 131	Tamaño (cm)	Heterogéneo	Calcificaciones	Necrosis	Cabeza y cuello	Tórax	Abdomen	Pelvis	Derecho	Izquierdo	Medial	Asincrónico
1	SI	NO	NO	5	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
2	SI	NO	NO	3,2	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
3	SI	NO	NO	4	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
4	SI	NO	NO	8	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
5	SI	SI	NO	2,5	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
6	NO	SI	NO	7	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
7	SI	NO	NO	7	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
8	SI	NO	NO	10	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
9	SI	NO	SI	3,6	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
10	SI	NO	NO	4	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
11	SI	SI	NO	10	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
12	SI	NO	NO	2,7	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
13	SI	NO	NO	5	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
14	SI	SI	SI	1,8	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
15	SI	NO	NO	4,5	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
16	SI	NO	NO	4,7	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
17	SI	NO	NO	2	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	SI
18	SI	NO	SI	3,1	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
19	SI	NO	NO	5	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
20	SI	NO	NO	5,5	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
21	SI	NO	NO	4	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
22	SI	SI	NO	4,7	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
23	NO	SI	NO	32	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
24	SI	SI	NO	4,7	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO

TAC: tomografía axial computerizada, RM: resonancia magnética, MIBI 131: metayodobencilguanidina 131 marcada con yodo-131.

Tabla 30. Seguimiento y estudio genético de pacientes afectos de feocromocitoma

Paciente	Cirugía	Bloqueo	C. Ritmo	C. Hipotensión	C. Hemorragia	C. Otras	T. E. Hosp. (días)	N. TA alta	N. TA 6 m	N. TA 12 m	Cat. N. 6 m	Cat. N. 12 m	Imag. N. 6 m	Imag. N. 12 m	MTX	EG	V. patogénica	Panel	V. patogénica
1	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	SI	ND	SI	SI	SI	ND	SI	NO	SI	RET	NO	-
2	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	SI	SI	SI	SI	ND	SI	NO	NO	-	SI	-
3	SI	SI	NO	NO	NO	SI	ND	ND	ND	ND	SI	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
4	SI	SI	NO	NO	SI	NO	ND	SI	NO	NO	SI	SI	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
5	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	ND	ND	SI	SI	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
6	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	SI	SI	ND	SI	ND	SI	NO	NO	-	SI	MDH2
7	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	ND	ND	SI	NO	ND	ND	NO	SI	NF1	SI	NF1
8	SI	SI	NO	SI	NO	NO	ND	ND	NO	NO	SI	SI	ND	SI	SI	SI	SDHB	NO	-
9	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	ND	ND	NO	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
10	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	ND	ND	SI	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
11	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	-	SI	-
12	SI	SI	NO	NO	NO	NO	4	ND	ND	ND	SI	SI	SI	ND	NO	SI	NF1	SI	NF1
13	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	ND	ND	SI	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
14	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	NO	SI	NO	SI	ND	ND	NO	SI	NF1	NO	-
15	SI	SI	NO	SI	NO	NO	12	ND	SI	SI	SI	SI	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
16	SI	SI	NO	NO	NO	NO	3	ND	SI	SI	SI	SI	ND	SI	NO	SI	-	SI	-
17	SI	SI	NO	NO	NO	NO	ND	ND	ND	ND	SI	SI	ND	ND	NO	SI	RET	SI	RET
18	SI	SI	NO	NO	NO	NO	4	ND	SI	SI	SI	SI	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
19	SI	SI	NO	NO	NO	NO	4	SI	SI	SI	SI	SI	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
20	SI	SI	NO	NO	NO	NO	6	ND	SI	ND	ND	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
21	SI	SI	NO	NO	NO	NO	4	ND	SI	SI	NO	ND	ND	ND	NO	SI	-	SI	-
22	SI	SI	NO	NO	NO	NO	5	ND	ND	ND	SI	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
23	SI	NO	NO	NO	NO	NO	7	ND	NO	NO	SI	ND	SI	SI	NO	SI	-	SI	-
24	SI	SI	NO	NO	NO	NO	5	ND	SI	SI	SI	SI	ND	SI	SI	SI	-	SI	-

C.Ritmo: complicación ritmo, C. hipotensión: complicación hipotensión, C. Hemorragia: complicación hemorragia, C. Otras: otras complicaciones, T. E. Hosp. (día): tiempo de estancia hospitalaria (días), N. TA alta: normalización de la tensión arterial al alta, N. TA 6 m: normalización de la tensión arterial a los 6 meses, N. TA 12 m: normalización de la tensión arterial a los 12 meses, Cat. N 6 m: catecolaminas normales a los 6 meses, Cat. N 12 meses: catecolaminas normales a los 12 meses, Imag. N. 6 meses: normalización de las pruebas de imagen a los 6 meses, Imag. N. 12 meses: normalización de las pruebas de imagen a los 12 meses, MTX: metástasis, EG: estudio genético, V. patogénica: variante patogénica, ND: no disponible.

Tabla 31. Características clínicas del grupo de los pacientes afectados de paraganglioma

Paciente	Edad al diagnóstico	Sexo	Dco. clínico	Dco. cribado	Dco. imagen	AF	HTA	DMT2	DLP	Cardio. Est.	Ritmo	B-bloqueante	Diurético	IECA	ARA 2	Antag.-Ca	A-bloqueante	Tiempo cl. (m)	Primer síntoma	Caract. sindrómicas
1	73	M	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	72	1	NO
2	51	M	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	ND	0	NO
3	56	M	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	ND	7	NO
4	12	M	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0,5	7	NO
5	66	M	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	120	3	NO
6	65	M	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	48	1	NO
7	70	F	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	12	7	NO
8	76	F	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	9	7	NO

Dco. clínico: diagnóstico clínico, Dco. cribado: diagnóstico cribado, Dco. imagen: diagnóstico imagen, AF: antecedentes familiares, HTA: hipertensión arterial, DLP: dislipemia, DMT2: diabetes mellitus tipo 2, Cardio. Est.: cardiopatía estructural, IECA: inhibidor de la enzima angiotensina convertasa, ARA2: antagonista de los receptores de angiotensina, Antag. Ca: antagonista del calcio, Tiempo cl. (m): tiempo clínica (meses), Caract. Sindrómicas: características sindrómicas, F: femenino, M: masculino, ND: no disponible.

Tabla 32. Continuación características clínicas de los pacientes afectados de paraganglioma

Paciente	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC	TAS (mmHg)	TAD (mmHg)	FC (lpm)
1	62	162	23,62	150	60	90
2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	92	174	30,39	128	66	ND
4	41	152	17,75	183	114	59
5	86	178	27,14	135	86	78
6	72,8	169	25,49	145	75	111
7	63	148	28,76	136	89	ND
8	75	154	31,62	128	77	ND

IMC: índice de masa corporal, TAS (mmHg): tensión arterial sistólica (mmHg), TAD (mmHg): tensión arterial diastólica (mmHg), FC (lpm): frecuencia cardiaca (lpm), ND: no disponible.

Tabla 33. Análisis bioquímico del grupo de pacientes afectos de paraganglioma

Paciente	Glucosa	Creatinina	Colesterol	Triglicéridos	HDL	LDL	Adrenalina o	Noradrenalina o	Dopamina o	Metanefrina o	Normetanef o	AVM o	Adren o 12	Noradren o 12	Dopa o 12	Meta o 12	Normeta o 12	AVM o 12
1	116	1,1	196	203	49	106	4	53	206	58	499	6,1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	79	1,09	149	121	44	81	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	135	0,87	214	62	100	102	4	883	392	104	2121	24	10	39	330	139	427	4,2
5	117	0,71	149	206	30	ND	ND	ND	ND	178	386	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	109	0,97	ND	ND	ND	ND	40	244	275	668	2269	6,4	ND	ND	ND	74	432	ND
7	103	0,58	254	157	ND	ND	ND	ND	ND	134	284	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	96	0,57	189	158	64	93	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Adrenalina o: adrenalina en orina de 24 horas, Noradrenalina o: noradrenalina en orina de 24 horas, Dopamina o: dopamina en orina de 24 horas, Metanefrina o: metanefrina en orina de 24 horas, Normetanef o: normetanefrina en orina de 24 horas, AVM o: ácido vanililmandélico en orina de 24 horas, Adren o 12: adrenalina en orina de 24 horas a los 12 meses, Noradren o 12: noradrenalina en orina de 24 horas a los 12 mes, Dopa o 12: dopamina en orina de 24 horas a los 12 meses, Meta o 12: metanefrina en orina de 24 horas a los 12 meses, Normeta o: normetanefrina en orina de 24 horas a los 12 meses, AVM o 12: ácido vanililmandélico en orina de 24 horas a los 12 meses, ND: no disponible.

Tabla 34. Pruebas de imagen en el grupo de pacientes afectos de paraganglioma

Paciente	TAC	RM	MIBI 131	Tamaño (cm)	Heterogéneo	Calcificaciones	Necrosis	Cabeza y cuello	Tórax	Abdomen	Pelvis	Derecho	Izquierdo	Medial	Asincrónico
1	1	NO	NO	7,5	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO
2	1	1	NO	1,4	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO
3	NO	1	NO	99	ND	ND	ND	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO
4	1	NO	1	5,7	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO
5	NO	1	NO	99	ND	ND	ND	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO
6	NO	1	NO	2,8	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
7	1	1	NO	5,5	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO
8	1	1	NO	0,5	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO

TAC: tomografía axial computerizada, RM: resonancia magnética, MIBI 131: metayodobencilguanidina 131 marcada con yodo-131, ND: no disponible.

Tabla 35. Seguimiento y estudio genético de pacientes afectados de paraganglioma

Paciente	Cirugía	Bloqueo	C. Ritmo	C. Hipotensión	C. Hemorragia	C. Otras	T. E. Hosp. (días)	N. TA alta	N. TA 6 m	N. TA 12 m	Cat. N. 6 m	Cat. N. 12 m	Imag. N. 6 m	Imag. N. 12 m	MTX	EG	V. patogénica	Panel	V. patogénica
1	SI	9	NO	NO	NO	NO	ND	ND	ND	ND	SI	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
2	SI	NO	NO	NO	NO	SI	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
3	SI	NO	NO	SI	NO	SI	22	ND	ND	ND	ND	ND	SI	SI	NO	NO	-	SI	-
4	SI	SI	NO	SI	NO	NO	13	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	<i>SDHB</i>	NO	-
5	SI	NO	NO	NO	NO	NO	5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SI	NO	NO	-	SI	-
6	SI	SI	NO	NO	NO	NO	3	ND	NO	SI	SI	SI	ND	ND	NO	SI	-	SI	-
7	SI	NO	NO	NO	NO	SI	17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-
8	SI	NO	NO	NO	NO	NO	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NO	NO	-	SI	-

C.Ritmo: complicación ritmo, C. hipotensión: complicación hipotensión, C. Hemorragia: complicación hemorragia, C. Otras: otras complicaciones, T. E. Hosp. (día): tiempo de estancia hospitalaria (días), N. TA alta: normalización de la tensión arterial al alta, N. TA 6 m: normalización de la tensión arterial a los 6 meses, N. TA 12 m: normalización de la tensión arterial a los 12 meses, Cat. N 6 m: catecolaminas normales a los 6 meses, Cat. N 12 meses: catecolaminas normales a los 12 meses, Imag. N. 6 meses: normalización de las pruebas de imagen a los 6 meses, Imag. N. 12 meses: normalización de las pruebas de imagen a los 12 meses, MTX: metástasis, EG: estudio genético, V. patogénica: variante patogénica, ND: no disponible.