



Síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario

También llamado: tumores de glomus familiares, paragangliomas no cromafines familiares, síndromes de paraganglioma-feocromocitoma familiares, síndromes de paraganglioma-feocromocitoma hereditarios, paraganglioma-feocromocitoma hereditario

¿Qué es el síndrome de paraganglioma feocromocitoma hereditario?

El síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario es una afección en la que se desarrollan tumores en estructuras llamadas paraganglios. Los paraganglios son paquetes de células del sistema nervioso periférico (los nervios fuera del cerebro y de la espina dorsal). Un tumor que se desarrolla en los paraganglios se llama paraganglioma.

Existen dos tipos de paragangliomas:

- Paragangliomas simpáticos — Estos producen y liberan catecolaminas en el torrente sanguíneo. Las catecolaminas son determinados tipos de hormonas, tales como epinefrina, norepinefrina y dopamina. Las hormonas son mensajeros químicos que envían instrucciones importantes a diferentes partes del cuerpo. Normalmente, las catecolaminas se liberan en el torrente a través de las glándulas suprarrenales. Las glándulas suprarrenales, ubicadas en la parte superior de cada riñón, producen catecolaminas como respuesta al estrés.
- Paragangliomas parasimpáticos — Estos usualmente no liberan catecolaminas en el torrente sanguíneo.

La mayoría de los paragangliomas se encuentran usualmente en la cabeza, cuello o torso. Un tipo específico de paraganglioma simpático, llamado feocromocitoma, se desarrolla en las glándulas suprarrenales.

Los paragangliomas y feocromocitomas se pueden desarrollar esporádicamente en personas sin un síndrome genético. Sin embargo, en las familias con antecedentes de síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario, el riesgo de desarrollar tumores se puede transmitir de padres a hijos. Los médicos consideran un diagnóstico de síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario para todas las personas con paragangliomas y feocromocitomas, especialmente para aquellas que han desarrollado estos tipos de tumores.

- Múltiples tumores en órganos diferentes, tales como tumores bilaterales (tumores que se encuentran en cada uno de un par de órganos, tales como uno en cada glándula suprarrenal)
- Multifocal (más de un tumor en el mismo órgano)
- Recurrente (tumores que vuelven a crecer después de que se extirpan)
- De aparición temprana (tumores que se desarrollan antes de los 40 años de edad)
- Se encuentran en otros miembros de la familia

No todas estas descripciones se aplicarán a todas las personas con síndrome de paraganglioma feocromocitoma hereditario. Muchas personas con el síndrome pueden tener un solo tumor en la cabeza, cuello, torso, glándula suprarrenal o pelvis. Muchas personas no tienen ningún antecedente familiar de tumores similares. Entre las personas que sí tienen antecedentes familiares del síndrome, la edad de la aparición, cantidad, ubicación y gravedad de los tumores puede ser muy diferente entre los miembros de la familia.

¿Cuál es el riesgo de cáncer para personas con síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario?

El riesgo de desarrollar paragangliomas y feocromocitomas aumenta a medida que las personas con el síndrome se vuelven mayores. A los 30 años de edad, alrededor del 29 % al 50 % de las personas con el síndrome han desarrollado al menos un tumor. Esto aumenta a 45 % a 73 % a los 40 años de edad. Hasta el 86 % de los pacientes con el síndrome han desarrollado al menos un tumor a los 50 años de edad.

En muchos casos, los paragangliomas y feocromocitomas no son cancerosos (malignos). Algunas veces, los tumores se vuelven cancerosos y se propagan a otras partes del cuerpo (se metastizan). El riesgo varía mucho entre las diferentes personas con esta afección.

Los médicos han descubierto siete tipos de síndromes de paraganglioma-feocromocitoma hereditario, cada uno de estos tiene un perfil de riesgo diferente y cada uno está relacionado con genes diferentes (mostrados en paréntesis):

- **Tipo PGL1 (*SDHD*)**
 - La mayoría de las personas con el síndrome Tipo PGL1 tienen paragangliomas multifocales en la cabeza y el cuello que no liberan catecolaminas (hormonas) en el torrente sanguíneo. Algunas personas con el Síndrome Tipo PGL1 puede tener paragangliomas en las glándulas suprarrenales, torso o pelvis que sí liberan catecolaminas en el torrente sanguíneo.
 - El riesgo de que los tumores se vuelvan cancerosos en las personas con el síndrome Tipo PGL1 es menor al 5 %.
- **Tipo PGL2 (*SDHAF2*)**
 - Este tipo es muy poco común. Las personas con este tipo, generalmente solo tienen paragangliomas en la cabeza y el cuello que no liberan catecolaminas (hormonas) en el torrente sanguíneo. Aunque los tumores multifocales y una edad temprana de aparición son comunes, muchas personas con el síndrome Tipo PGL2 no tienen ningún síntoma.
 - El riesgo de que los tumores se vuelvan cancerosos en personas con el síndrome Tipo PGL2 no se conoce porque este tipo es muy poco común. Sin embargo, el riesgo es muy bajo.

- **Tipo PGL3 (*SDHC*)**
 - Este tipo también es muy poco común. La mayoría de las personas con el síndrome Tipo PGL3 solo tienen paragangliomas en la cabeza y el cuello que no liberan catecolaminas (hormonas) en el torrente sanguíneo.
 - El riesgo de que los tumores se vuelvan cancerosos en personas con el síndrome Tipo PGL3 no se conoce porque este tipo es muy poco común. Sin embargo, el riesgo es muy bajo.
- **Tipo PGL4 (*SDHB*)**
 - La mayoría de las personas con este tipo desarrollan paragangliomas que no se encuentran en las glándulas suprarrenales pero que sí liberan catecolaminas (hormonas) al torrente sanguíneo. Estos tumores se encuentran usualmente en el abdomen.
 - Algunas personas con este tipo también desarrollan feocromocitomas.
 - El riesgo de que los tumores se vuelvan cancerosos en las personas con el síndrome Tipo PGL4 es alto (34 % a 97 %).
- **Tipo PGL 5 (*SDHA*)**
 - Este tipo es extremadamente excepcional. Las personas con este tipo han tenido paragangliomas únicos o feocromocitomas únicos.
 - El riesgo de que los tumores se vuelvan cancerosos en personas con el síndrome Tipo PGL5 no se conoce porque este tipo es muy poco común. Sin embargo, el riesgo es muy bajo.
- **PGL relacionado con *TMEM127***
 - En este tipo, los tumores usualmente se desarrollan en edades mayores que los que se observan en otros tipos. La edad promedio en el momento del diagnóstico del tumor es de 42 años.
 - La mayoría de las personas con este tipo desarrollan feocromocitomas. Algunas personas desarrollan paragangliomas en el abdomen o cabeza y cuello.
 - El riesgo de que los tumores se vuelvan cancerosos en las personas con el síndrome PGL relacionado con *TMEM127* es menor que 5 %.
- **PGL relacionado con *MAX***
 - Solo se han identificado feocromocitomas en las pocas personas que se conoce que tienen este tipo. Alrededor del 50 % al 70 % de las personas con este tipo tienen feocromocitomas bilaterales (tumores en ambas glándulas suprarrenales).
 - El riesgo de que los tumores se vuelvan cancerosos en las personas con el síndrome PGL relacionado con *MAX* es de alrededor del 25 %.

Las personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario también tienen un riesgo aumentado de desarrollar otros tipos de tumores, que incluyen:

- Tumores estromales gastrointestinales (GIST, por su sigla en inglés) — un tipo de tumor que se encuentra en el tubo digestivo.
- Carcinoma de células claras de riñón — un tipo de tumor en el riñón.
- Carcinoma tiroideo papilar — un tipo de tumor en la glándula tiroides

Los riesgos exactos de tumor dependen de cuál de los siete tipos de síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario tiene una persona.

¿Cuáles son otros síntomas que se observan en personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario?

Los paragangliomas y feocromocitomas pueden causar síntomas si liberan catecolaminas (hormonas) en el torrente sanguíneo. Estos síntomas pueden incluir los siguientes:

- Dolor de cabeza
- Presión arterial alta.
- Sudoración excesiva.
- Palpitaciones cardíacas (latidos cardíacos fuertes, interrumpidos o con aleteo)
- Piel pálida
- Ansiedad.

Los paragangliomas también pueden causar síntomas si crecen a un mayor tamaño. Estos síntomas pueden incluir los siguientes:

- Dificultad para tragar.
- Tos.
- Voz ronca
- Pérdida de la audición.

No todos los pacientes con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario tendrán todos estos síntomas.

¿Qué causa el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario?

Los genes transportan información que indica a las células del cuerpo cómo funcionar. El síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario es causado por cambios en cualquiera de los grupos de genes que incluyen *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *TMEM127* y *MAX*.

La mayoría de las personas sin el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario tiene dos copias funcionales de cada uno de estos genes en sus células. Una copia de cada gen se hereda de la madre y una copia de cada gen se hereda del padre. Las células de las personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario tienen dos copias funcionales de cada

uno de estos genes excepto una. Para ese gen, las células de la persona tienen una copia funcional y una copia que está cambiada. Esta alteración hace que el gen no funcione correctamente. Esto se llama mutación.

A medida que las personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario envejecen, la copia funcional restante del *gen con la mutación* suele alterarse dentro de algunas de sus células. Cuando cambian ambas copias del gen, puede desarrollarse un tumor. El tumor puede volverse canceroso. Por esta razón las personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario tienen un riesgo mayor de desarrollar tumores y cáncer que las personas que no tienen esta afección.

Actualmente no se sabe cómo es que muchas personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario heredan una mutación de gen de un padre que también tiene el síndrome. Algunas personas con el síndrome tienen una mutación genética nueva que no proviene de uno de sus padres. Estos niños no tienen antecedentes del síndrome en sus familias. En estos casos, la alteración ocurrió en un óvulo o en un espermatozoide cuando el niño se formó o en una de las células del niño durante el embarazo. Estos niños son los primeros con el síndrome en su familia.

Todas las personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario tienen un 50 % o una probabilidad de 1 en 2 de transmitir su mutación genética a sus hijos. Los niños que heredan una mutación del gen *SDHC*, *SDHB*, *SDHA* o *TMEM127* de cualquiera de sus padres tendrán el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario. En la mayoría de los casos, solo los niños que hereden la mutación *SDHAF2*, *SDHD* o *MAX* de sus padres tendrán el síndrome.

¿Cómo se analiza a las personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario para determinar si tienen tumores?

Las personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario deben ser tratadas por un médico que conozca bien esta enfermedad. Se recomienda evaluación para todas las personas con esta afección. El objetivo de la evaluación es encontrar y tratar los tumores precozmente para permitir que los pacientes obtengan los mejores resultados.

Dado que el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario es muy poco común, no hay consenso acerca de analizar a las personas con el síndrome en búsqueda de tumores. Los análisis deben comenzar a los 10 años de edad, o si hay miembros de la familia con el síndrome, los análisis se deben comenzar al menos 10 años antes de la fecha en que los tumores se desarrollaron en esos miembros de la familia.

Los análisis que recomendamos para niños con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario incluyen los siguientes:

- **Exámenes físicos anuales** por parte de un médico que conozca bien la afección. El médico debe prestar atención especial a síntomas tales como presión arterial alta, palpitaciones cardíacas, ansiedad, dolor de cabeza, tos, voz ronca, problemas para tragar y pérdida de la audición.

- **Análisis de sangre** para buscar niveles anormalmente altos de catecolaminas (hormonas). Estos se deben repetir todos los años.
- **Resonancia magnética (MRI, por su sigla en inglés) de todo el cuerpo**, para verificar que no haya tumores, todos los años o cada dos años. Las personas con mutaciones en los genes *SDHAF2* o *SDHC* pueden someterse a una MRI de cabeza y cuello en vez de MRI de cuerpo completo, porque estas mutaciones están relacionadas principalmente con los tumores de cabeza y cuello.

Es posible que los análisis recomendados cambien con el transcurso del tiempo, a medida que los médicos aprendan más acerca del síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario. Los padres deben hablar sobre todas las opciones de evaluación para su hijo con un médico que conozca bien esta afección. Como el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario es una afección compleja, es importante que los padres busquen a un médico experimentado para sus hijos.

¿Cómo se hacen las pruebas genéticas para el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario?

El médico podría sospechar de síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario después de estudiar la historia clínica o los antecedentes familiares de una persona. En la mayoría de los casos, un médico o un asesor genético harán preguntas acerca de la salud de la persona y de otros miembros de la familia.

El asesor genético o el médico registrarán qué miembros de la familia han desarrollado tumores, qué tipos de tumores y a qué edades aparecieron. A partir de esta información, crearán un árbol genealógico. Los médicos y los asesores genéticos examinarán el árbol genealógico para descubrir:

- Si hay más desarrollos de cáncer de lo normal.
- Si los cánceres aparecieron a edades menores de lo esperado, y
- Si los tipos de tumores coinciden con lo que podría verse en aquellas personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario.

Si se sospecha el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario en un niño u otro miembro de la familia, el médico o consejero genético recomendará probablemente pruebas genéticas para uno o más de los genes asociados con el síndrome (*SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *TMEM127* y *MAX*).

Pruebas genéticas de diagnóstico

Si el médico o el asesor genético sospechan que una persona tiene el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario, las pruebas de diagnóstico se podrán llevar a cabo de la siguiente manera:

- Se obtiene una muestra de sangre.
- Se aísla el ADN a partir de las células de la muestra. Los genes de una persona están hechos de ADN.

- Se revisan ambas copias de los *genes* de la persona en busca de posibles cambios. Un especialista en genética compara las dos copias del gen del paciente con copias normales de los genes. Si hay diferencias, el especialista decide si podrían causar una determinada afección, como el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario.
- Si se encuentra una mutación en uno de los genes analizados, el asesor genético trabajará junto a la familia de las siguientes maneras:
 - Ayudando a que la familia entienda los riesgos de cáncer del síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario.
 - Averiguando si hay otros miembros de la familia que deberían someterse a las pruebas
 - Ayudando a tomar decisiones sobre pruebas genéticas prenatales.

Es importante recordar que el análisis genético no siempre encuentra una mutación en *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *TMEM127* y *MAX* para todas las personas con síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario. Una persona puede tener el síndrome incluso si no se encuentran mutaciones en estos genes. Probablemente existan más genes sin descubrir que tienen un papel en el desarrollo de este síndrome.

Pruebas genéticas prenatales

Los padres se pueden someter a pruebas prenatales para ver si el embarazo está afectado con una mutación familiar conocida en *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *TMEM127* o *MAX*. Las pruebas se pueden hacer antes del embarazo o durante el embarazo.

Las personas que consideren la posibilidad de hacerse pruebas prenatales deben trabajar con un asesor genético para analizar los pros y los contras de las pruebas. El asesor genético puede además ayudar a los padres a decidir cómo desean manejar los resultados de las pruebas.

Pruebas antes del embarazo: las pruebas que se hacen antes del embarazo se llaman diagnóstico genético previo a la implantación (preimplantation genetic diagnosis, PGD). Este tipo especial de prueba genética se hace junto con la fertilización *in vitro* (IVF, por sus siglas en inglés). El PGD ofrece una manera para analizar embriones en busca de una mutación conocida en *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *TMEM127* o *MAX* antes de colocarlos en el útero.

Pruebas durante el embarazo — Se pueden usar pruebas para ver si un embarazo está afectado con una mutación conocida en *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *TMEM127* o *MAX*. Un médico recolecta células del embarazo de una de dos maneras:

- **Muestreo de vellosidades coriónicas** (CVS, por su sigla en inglés) — durante el primer trimestre (primeros tres meses).
- **Amniocentesis** — durante el segundo trimestre o después (últimos seis meses).

El tejido recolectado se puede verificar para determinar la presencia de una mutación conocida en *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *TMEM127* o *MAX* que ya se haya identificado en la familia.

Ambas pruebas conllevan riesgos menores y se deben analizar con un médico o un asesor genético experimentados.

Preocupaciones especiales

Las pruebas genéticas para el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario son un proceso complejo. Las personas que estén pensando hacerse pruebas deben tener en cuenta los beneficios y los riesgos. Antes de someterse a las pruebas, deben hablar acerca del proceso con un asesor genético. Si eligen hacerse las pruebas, deben revisar los resultados de las mismas con el médico o el asesor genético para asegurarse de entender el significado de los resultados.

A veces los niños o adultos con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario pueden sentirse tristes, ansiosos o enojados. Los padres que transmiten una mutación en *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *TMEM127* o *MAX* a uno o más de sus hijos pueden sentirse culpables. Algunas personas con una mutación en uno de estos genes podrían tener problemas para obtener cobertura por discapacidad, seguro de vida o seguro de asistencia a largo plazo en algunos estados. Se puede encontrar más información sobre discriminación genética en www.ginahelp.org.

¿Existen otras necesidades de atención médica especiales para los niños con síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario?

Las personas de cualquier edad con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario tienen un riesgo mayor de cáncer. Deben controlar su salud y adoptar hábitos saludables durante toda la vida. Es importante seguir haciéndose revisiones y evaluaciones físicas regulares. De esa forma, es posible detectar precozmente cualquier tipo de cáncer en su estadio más tratable.

Otras ideas para reducir el riesgo de cáncer incluyen lo siguiente:

- Llevar una dieta saludable con mucha fruta y verdura.
- Hacer ejercicio regularmente.
- Evitar fumar o usar productos de tabaco.
- Evitar el humo de segunda mano.

Las personas con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario deben estar muy atentas a signos o síntomas generales que pudieran indicar un cáncer:

- Pérdida de peso inexplicable.
- Sudoración excesiva o sensaciones de ansiedad.
- Latidos cardíacos rápidos.
- Presión arterial alta y sin explicación.
- Pérdida del apetito.
- Dolor en el abdomen
- Sangre en las heces o cambios en los hábitos intestinales

- Dolores, bultos o inflamaciones sin explicación.
- Dolores de cabeza o cambios en la visión o en la función nerviosa que no desaparecen

Es importante buscar atención médica si surge algo inusual.

¿Qué otra información y recursos existen para los niños con el síndrome de paraganglioma-feocromocitoma hereditario y sus familias?

Recursos para el síndrome de paraganglioma feocromocitoma hereditario:

- Pheo Para Troopers (www.pheoparatroopers.org)
- Referencia de Genetics Home (ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-paraganglioma-pheochromocytoma#synonyms)
- National Organization for Rare Disorders: Feocromocitoma (<https://rarediseases.org/rare-diseases/pheochromocytoma>)

Más recursos:

- Making Sense of Your Genes: A Guide to Genetic Counseling (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115508/)
- Young People with Cancer: A Parent's Guide (www.cancer.gov/publications/patient-education/young-people)
- Gene Ed (geneed.nlm.nih.gov/)

Fuentes:

1. Children's Hospital of Philadelphia - Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome www.chop.edu/conditions-diseases/hereditary-paraganglioma-pheochromocytoma-syndrome#.VYlxamfbI5t
2. Referencia de Genetics Home - Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome ghr.nlm.nih.gov/condition/hereditary-paraganglioma-pheochromocytoma#synonyms
3. Gene Reviews – Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1548/