

Lo que la hipertensión infantil esconde...



Autora: Paola Cárdenas Jaén.

R2 de pediatría. Hospital General de Alicante.

Tutoras: Silvia López y Lorea Ruíz.

Caso clínico

- ◇ Niña de 12 años trasladada a nuestro hospital desde clínica privada para **estudio de masa uterina e hipertensión arterial.**
- ◇ Antecedentes patológicos:
 - ◇ No RAMc. Vacunación en regla.
 - ◇ Miopía.
 - ◇ En seguimiento por rotación femoral en traumatología infantil.
 - ◇ Escoliosis tratada con corsé.
 - ◇ Enfermedad Celíaca diagnosticada unos meses antes en contexto de estudio de HTA. Biopsia y genética +. Asintomática desde el punto de vista digestivo.
 - ◇ Valores elevados de HbA1c detectada en estudio de HTA.
 - ◇ No menarquia
- ◇ Antecedentes familiares:
 - ◇ Padre: hipercolesterolemia.
 - ◇ Madre: sana.
 - ◇ Hermana: sana.
 - ◇ Abuelas materna y paterna: DM tipo II.
 - ◇ Abuelo materno ICTUs.

Curso de la enfermedad

2014

Inicia:

- Diaforesis profusa sobre todo en meses cálidos
- Mareo + sensación nauseosa durante la micción

Noviembre de 2015:

- Consultan por:
- Episodios de palpitaciones y taquicardia
 - Detectan HTA

**Noviembre 2015-
Marzo de 2016:**
Estudio de HTA

Tomas repetidas de TA:
cifras variables

Estudio cardiológico:
Insuficiencia aórtica ligera

- As: normal
- Función tiroidea: normal
- Función renal y hepática: normal
- Estudio celiacía: +
- Hb A1c: ↑
- Renina plasmática: ↑
- Eco abdomen y riñones: normal

Agosto de 2016:

Seguimiento de celiacía en Digestivo Infantil.

- HTA mantenida
- Sudoración, cefalea y palpitaciones
- Astenia
- Pérdida de peso

Ingresa para estudio

-Hg/bq: normales
-Catecolaminas y Metanefrinas en orina:
pendientes

Estudio cardiológico:
hipertrofia ventricular izquierda

TC abdomino/pélvico:
masa uterina heterogénea que impronta en vejiga.

Trasladado a nuestro hospital para completar estudio

Imagen TC



Sospecha diagnóstica...

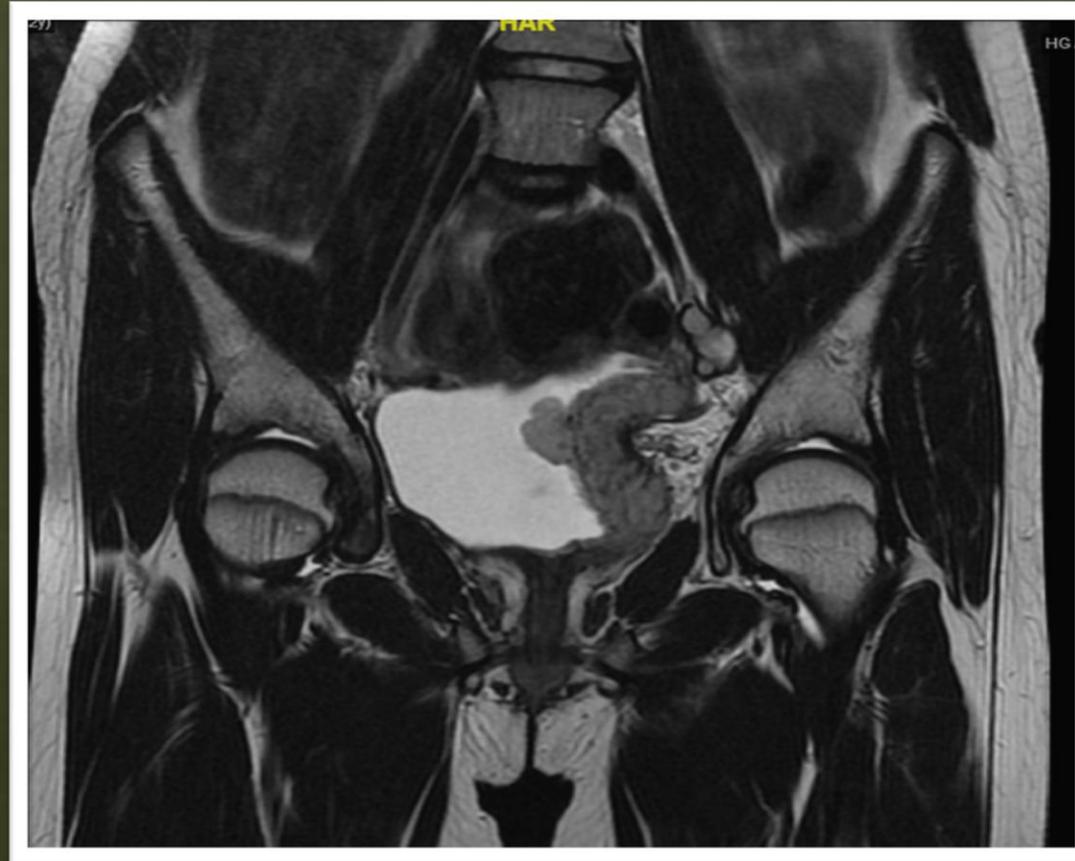
Datos

- Cefalea, palpitaciones, diaforesis, astenia
- HTA
- Pérdida de peso
- Datos analíticos:
 - HbA1c ↑
 - Renina plasmática ↑
 - Catecolaminas y Metanefrinas en orina: pendientes
- Pruebas de imagen:
masa uterina que impronta en vejiga sin plano de clivaje, adenopatías inguinales patológicas y nódulos subpleurales

Diagnóstico diferencial

- ◇ Sarcoma uterino
- ◇ Otros tumores uterinos/anexiales
- ◇ Tumor productor de catecolaminas: Paraganglioma/feocromocitoma
- ◇ Rabdomiosarcoma
- ◇ Repetimos prueba de imagen: RMN
 - ◇ Tumoración vesical de gran tamaño de características infiltrativas agresivas. Útero y anejos normales.

Imagen de RMN



Feocromocitoma/Paraganglioma

- ◇ **Feocromocitoma:** tumor neuroendocrino derivado de las células cromafines de la médula suprarrenal
- ◇ **Paraganglioma:** tumor neuroendocrino derivado del tejido cromafín extraadrenal:
 - ◇ **Paraganglioma simpático:**
 - ◇ Cadena ganglionar simpática paraaórtica
 - ◇ Cadena ganglionar simpática de cuello o mediastino
 - ◇ Órgano de Zuckerkandl (localizado en el origen de la mesentérica inferior)
 - ◇ Vejiga urinaria
 - ◇ **Paraganglioma parasimpático:**
 - ◇ Cuerpo carotídeo
 - ◇ Otros paraganglios a lo largo de las ramas cervicales y torácicas de los nervios vago y glossofaríngeo

El 95% se localizan a nivel abdomino-pélvico

Epidemiología

- ◆ Incidencia: 1-2/100000 habitantes y año. De estos un 10-20% son pacientes pediátricos.
- ◆ 0,3-1,9% de las causas secundarias de HTA en la población general.
- ◆ Estudios recientes hablan de que...
 - ◆ Hasta un 25% son familiares
 - ◆ En niños mayor porcentaje de mutaciones genéticas y casos de feocromocitoma/paraganglioma familiar
 - ◆ En niños mayor porcentaje de paragangliomas (niños 60%, adultos 10-40%)
 - ◆ En niños mayor porcentaje de malignidad (niños 30%, adultos 10-20%)
 - ◆ A pesar de la mayor incidencia de malignidad, en niños mayor supervivencia a los 5 años

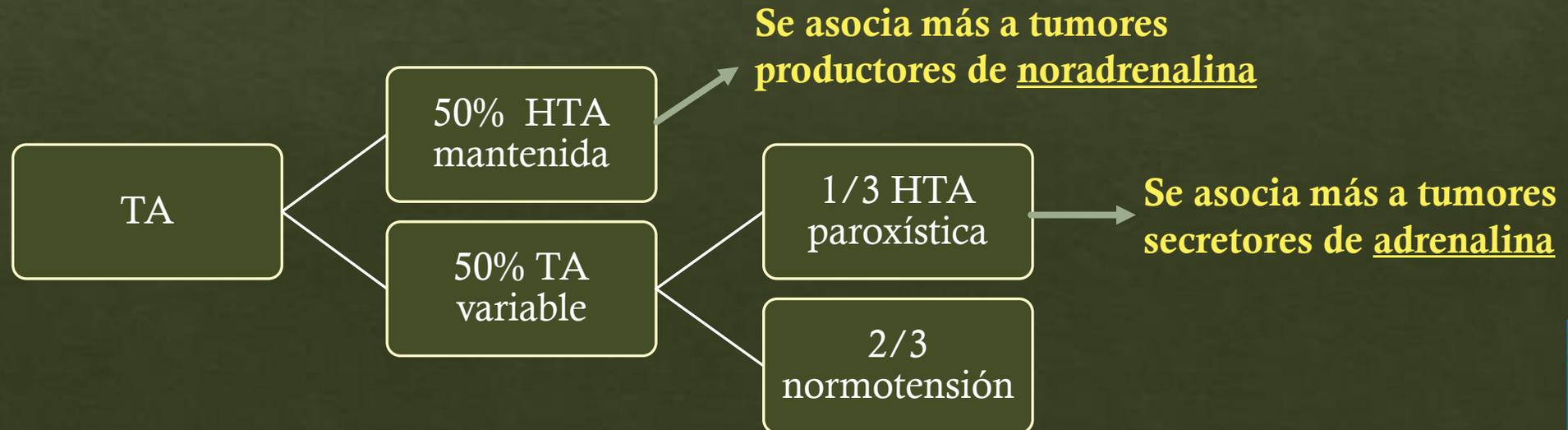
Clínica

◇ Tríada clásica: { Cefalea + Palpitaciones + Diaforesis } +/- HTA

Sensibilidad 90,9%,
Especificidad 93,8%

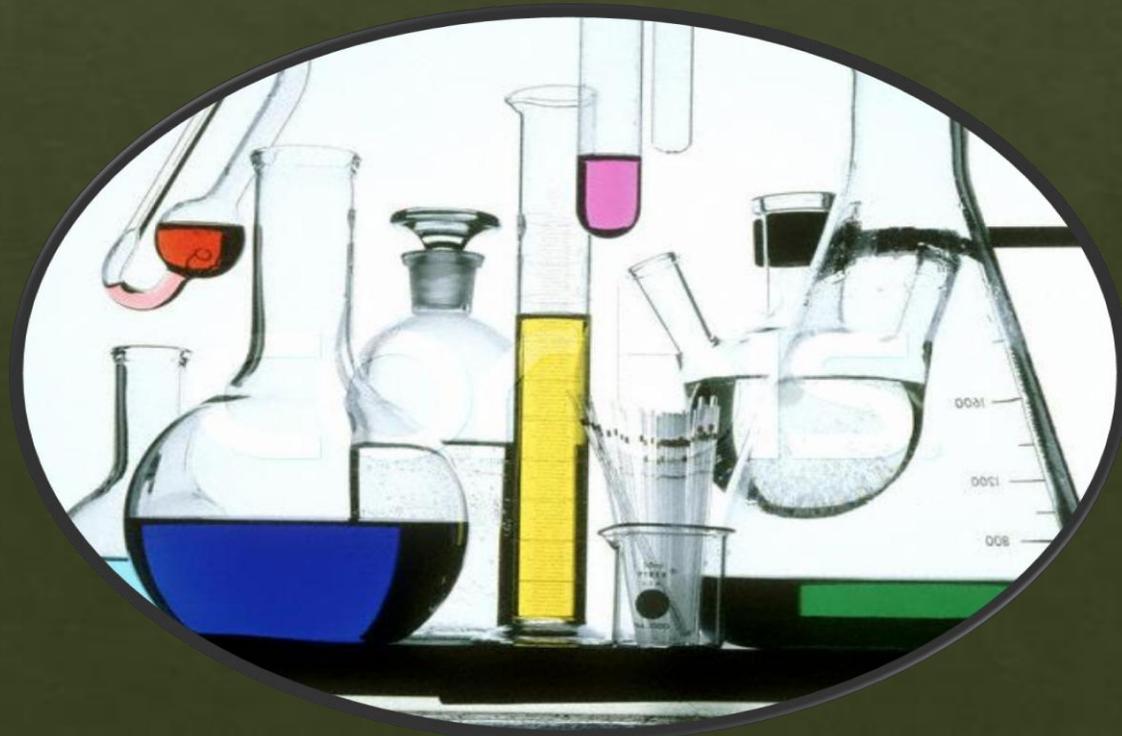
Otros síntomas:

- Síncope
- Ansiedad
- Temblor
- Hiperglucemia
- Cambios en el peso
- Crisis durante la micción
si localización vesical



Diagnóstico

- ◇ 1º) BIOQUÍMICO!!!
- ◇ 2º) Pruebas de imagen: diagnóstico de localización y estudio de extensión
- ◇ 3º) Estudio genético
- ◇ 4º) Confirmación histológica



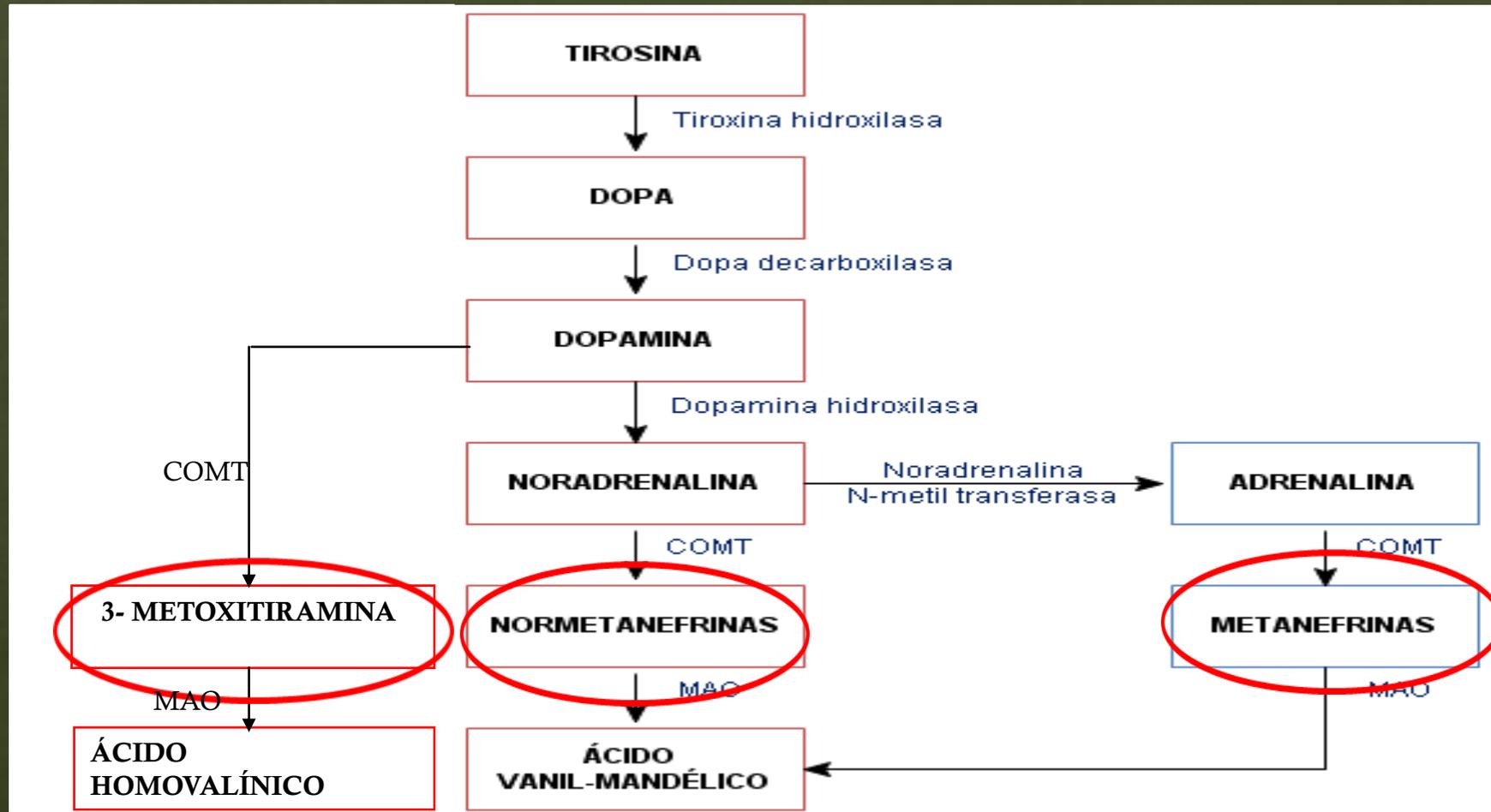
Pruebas de laboratorio

- Se determinan las catecolaminas y sus metabolitos: Metanefrinas y Ácido Vanilmandélico
- Determinaciones plasmáticas/urinarias (orina de 24 h):



	Sensibilidad	Especificidad
Catecolaminas plasmáticas	84%	81%
Metanefrinas libres en plasma	99%	89%
Catecolaminas urinarias	86%	88%
Metanefrinas fraccionadas urinarias	97%	69%
Ácido Vanilmandélico	64%	95%
3- Metoxitiramina	Suele estar elevado en los paragangliomas, su normalidad no descarta	

Metanefrinas



Confirmación: dos veces el límite superior del rango de referencia.

Otras pruebas bioquímicas

- ◇ Marcadores neuroendocrinos:
 - ◇ **Cromogranina A:**
 - ◇ Su valor se correlaciona con el tamaño tumoral y la extensión de la enfermedad
 - ◇ Rápida normalización tras extirpación tumoral
 - ◇ Utilidad en el seguimiento
 - ◇ **Enolasa neuroespecífica:** menor S y E que la cromogranina

Volvemos a nuestro caso...

- ◇ Resultado de pruebas bioquímicas:
 - ◇ Orina
 - ◇ Normetanefrina: 8767ug/24 horas (0-500)
 - ◇ Metanefrina: 137ug/24 horas (0-300)
 - ◇ 3-metoxitiramina: 575ug/24 horas (100-454)
 - ◇ Ac. Vanilmandélico: 27,2mg/24 horas (3-10)
 - ◇ Ac. Homovalínico: 5,4mg/24 horas (0,0-6,2)
 - ◇ Sangre
 - ◇ Cromogranina A: 848,2 ng/ml (<120)

Pruebas de imagen

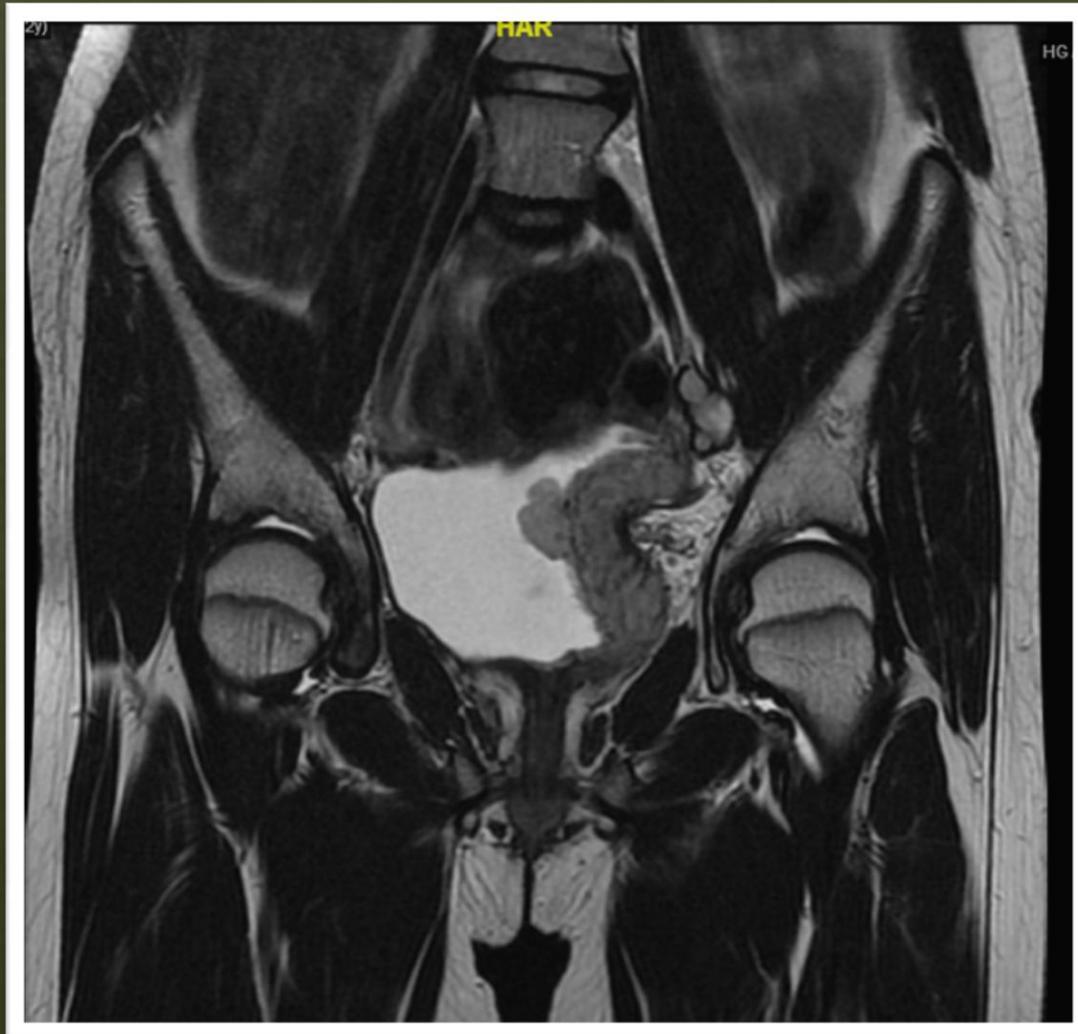
Diagnóstico de localización

- ◆ El 95% se localizan a nivel abdomino-pélvico.
 - ◆ RMN o TC abdomino-pélvico.

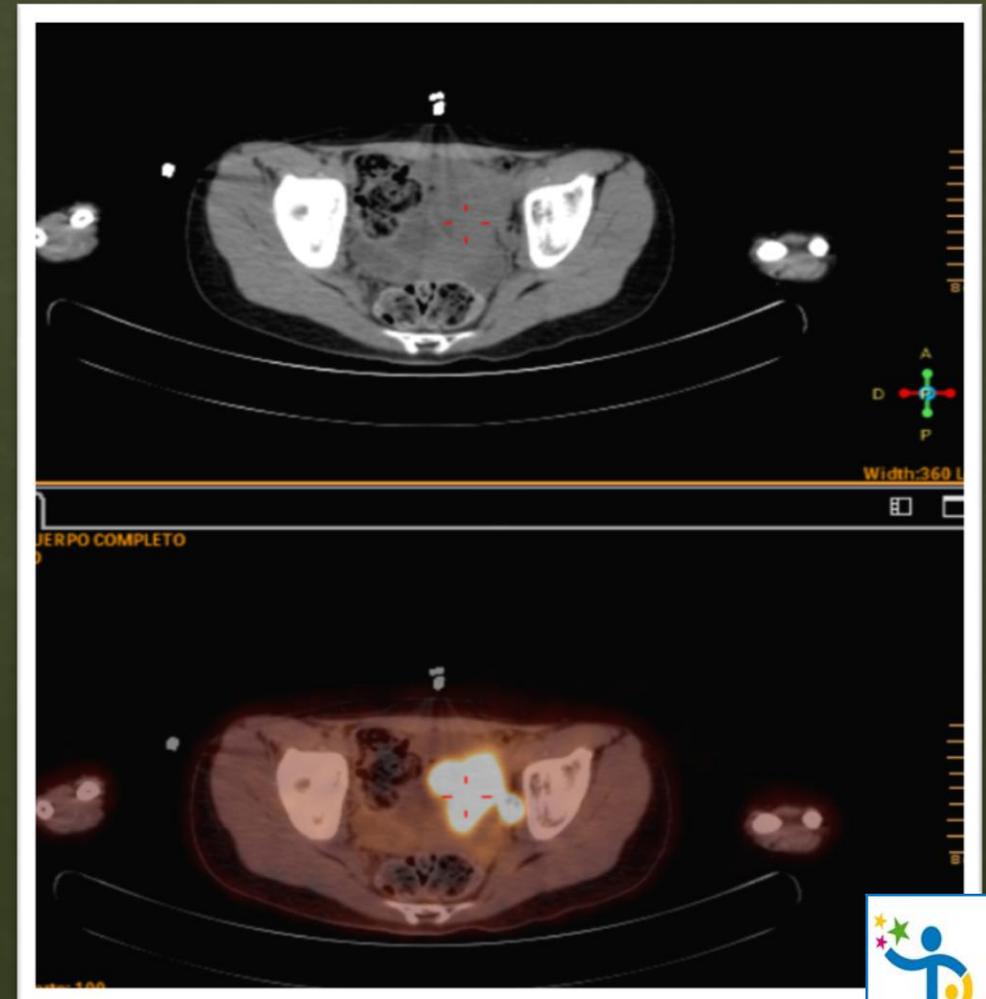
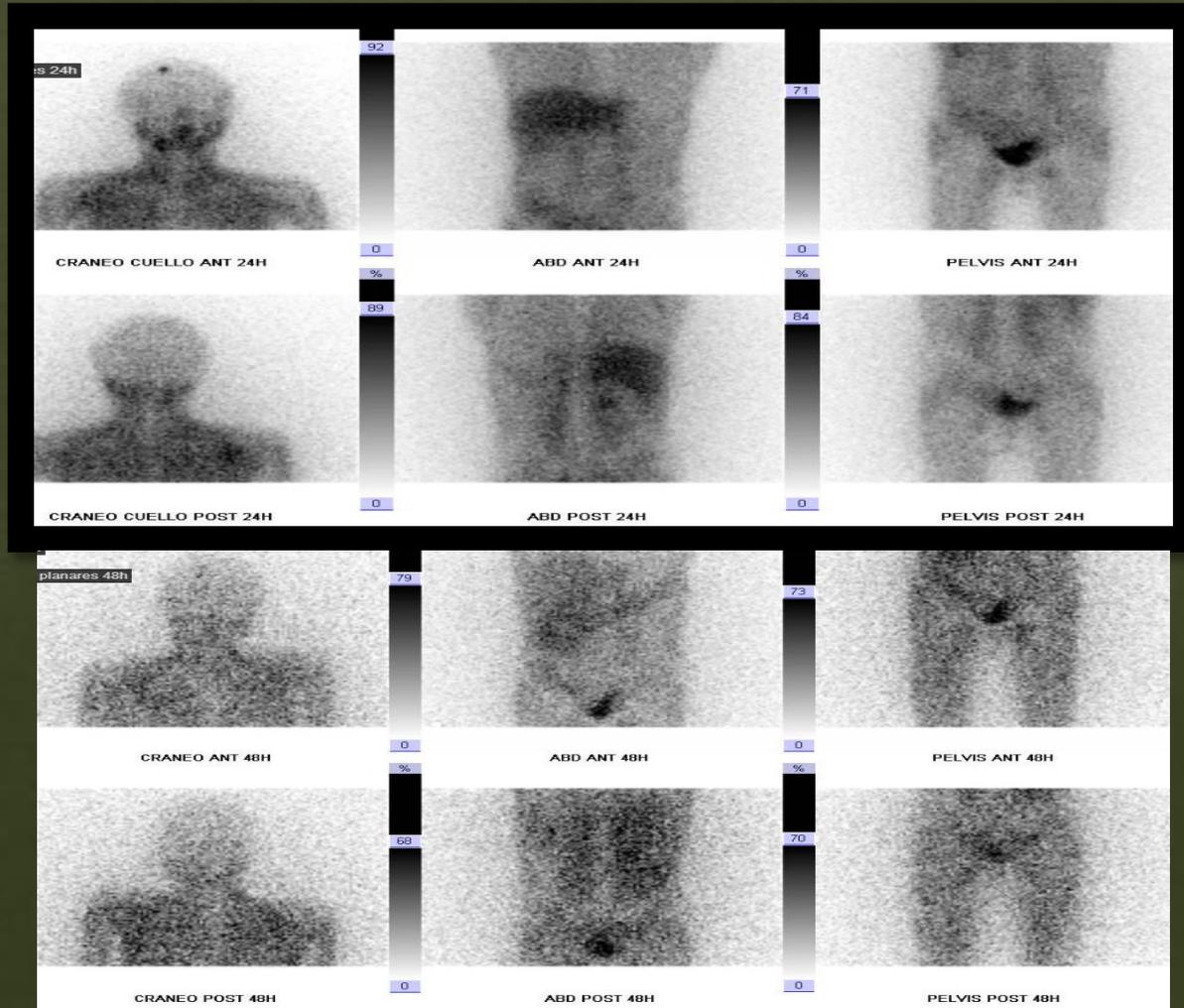
Estudio de extensión

- ◆ Principales localizaciones metastáticas: Hígado, pulmón, tejido subcutáneo, nódulos linfáticos, hueso, médula ósea.
- ◆ TC torácico
- ◆ Pruebas funcionales:
 - ◆ Gammagrafía con I123- MIBG.
 - ◆ PET-TC con 18Fluorodesoxiglucosa.
 - ◆ Octreoscan.

RMN, TC torácico, ECO abdominal



Gammagrafía con I121-MIBG, PET-TC



En resumen...

- ◊ **Clínica:** compatible con crisis adrenérgicas
- ◊ **Pruebas bioquímicas:** confirman tumor neuroendocrino productor de catecolaminas (noradrenalina)
- ◊ **Pruebas de imagen:** masa vesical y enfermedad diseminada con múltiples metástasis



Paraganglioma vesical estadio IV

Siguiente paso:

- Solicitar estudio genético
- Planificar tratamiento

Estudio genético

Síndrome	Gen	Locus	Proteína	Localización
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	3p25-26	VHL	Adrenal, bilateral
MEN 2A, 2B	<i>RET</i>	10q11.2	RET	Adrenal, bilateral
MEN 1	<i>MENIN</i>	11q13	Menin	Adrenal
Neurofibromatosis tipo 1	<i>NF1</i>	17q11.2	Neurofibromina	Adrenal, periadrenal
SDHD paraganglioma familiar tipo 1	<i>SDHD</i>	11q23	SDHD subunidad	Cabeza, cuello, adrenal
Paraganglioma familiar tipo 2	Desconocido	11q13.1	Desconocida	Parasimpático, cabeza, cuello
SDHC paraganglioma familiar tipo 3	<i>SDHC</i>	1q21	SDHC subunidad	Parasimpático, cabeza, cuello
SDHB paraganglioma familiar tipo 4	<i>SDHB</i>	1p36.1-35	SDHB subunidad	Abdomen, pelvis, tórax

MEN: neoplasia endocrina múltiple; SDH: succinato deshidrogenasa.

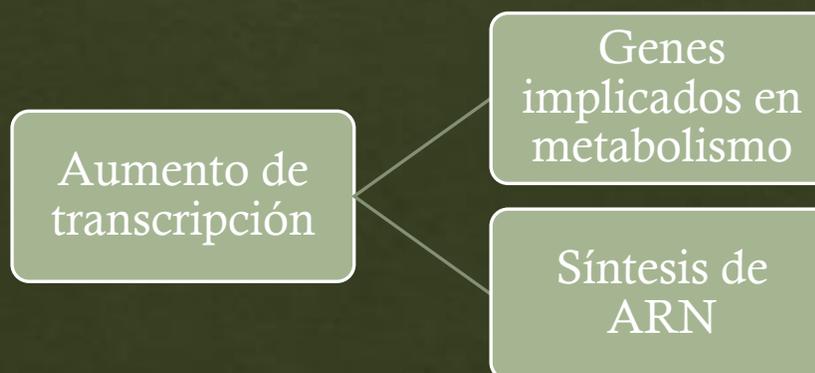
Tomado de Jiménez C et al⁸⁶.

Nueva clasificación

- **Cluster 1 (VHL, SDHB, SDHD):** asociados con la hipoxia y la angiogénesis



- **Cluster 2 (RET, NF1):** aumento de la transcripción



Consideraciones en el estudio genético

	Orden a seguir
Estudio genético	
Feocromocitoma unilateral en paciente < 20 años*	VHL > RET > SDHB = SDHD
Feocromocitoma bilateral*	VHL > RET > SDHB = SDHD
Feocromocitoma unilateral en paciente > 20 años, sin hallazgos clínicos o historia familiar sugestiva*	SDHB + VHL > SDHD > RET
Paraganglioma cabeza y cuello	SDHD > SDHC > SDHB
Paraganglioma abdominal	SDHB > SDHD > VHL
Feocromocitoma unilateral en paciente > 50 años, sin hallazgos clínicos o historia familiar sugestiva	Estudio genético opcional

**En nuestra
paciente: estudio
pendiente**

Oleaga A et al.
Feocromocitoma

Adaptada de Jiménez C et al⁸⁶ y Young W¹⁰⁰.

Tratamiento

Tumor localizado

- ◊ Cirugía de exéresis previo bloqueo α -adrenérgico.

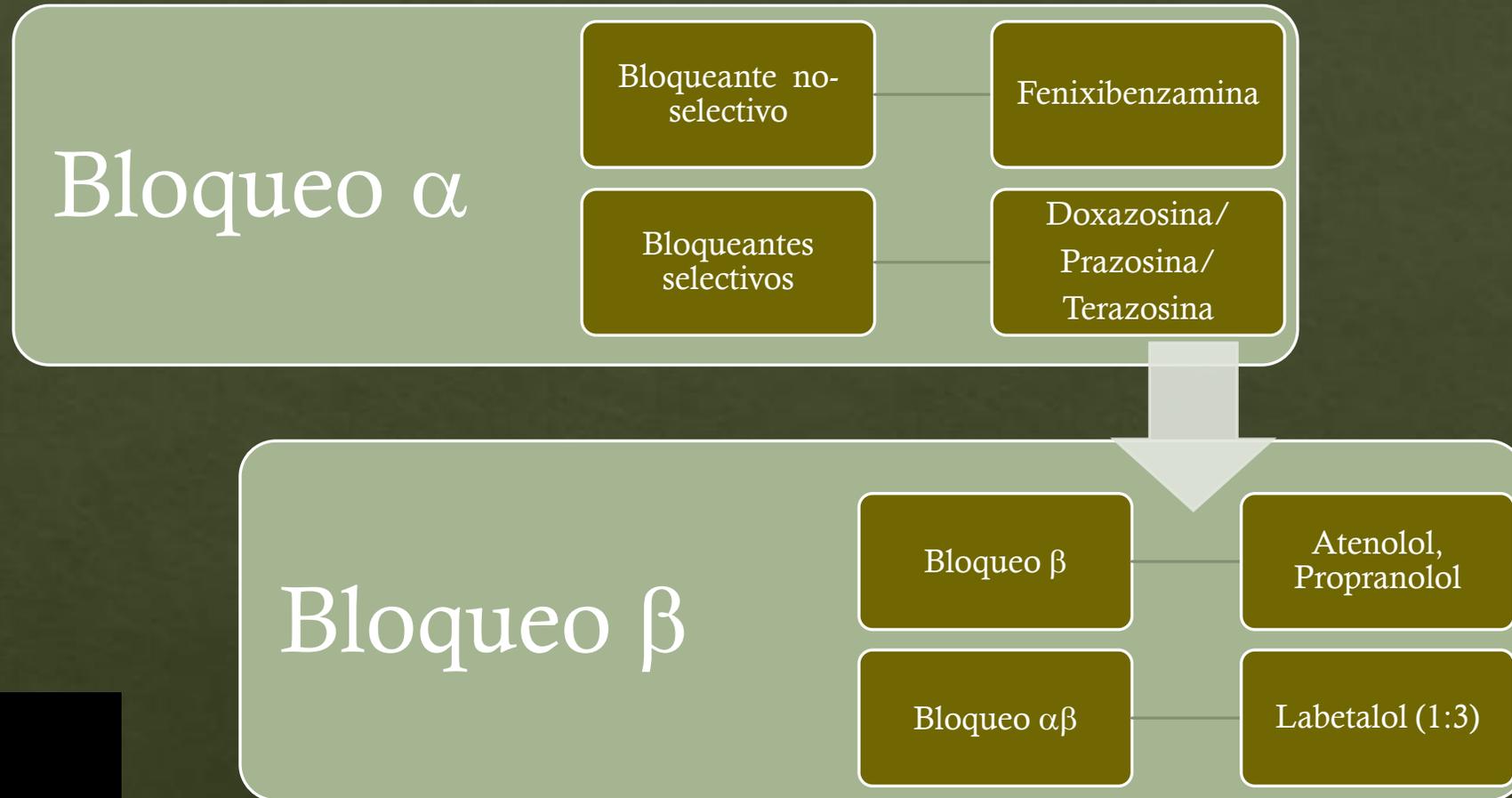
Tumor metastático

- ◊ 1º) Bloqueo α adrenérgico
- ◊ 2º) Tto quimioterápico vs I131-MIBG
- ◊ 3º) Cirugía

Efecto hormonal

- ◇ Efecto de las catecolaminas en función de los receptores:
 - ◇ Vasoconstricción: mediada por receptores α
 - ◇ Vasodilatación: mediada por receptores β_2
 - ◇ ↑ Frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción miocárdica: mediada por receptores β_1
 - ◇ Aumento de secreción de:
 - ◇ **Glucagón**: mediada por receptores β
 - ◇ HG: mediada por receptores α
 - ◇ **Renina**: mediada por receptores β
 - ◇ Aumento/supresión secreción de:
 - ◇ **Insulina**: aumento receptores β /supresión receptores α (PREDOMINA EFECTO α)

Bloqueo hormonal



El bloqueo β previo al α puede desencadenar una crisis hipertensiva grave y producir disfunción miocárdica y edema agudo de pulmón



Bloqueo hormonal

Bloqueante α-adrenérgico inespecífico	Bloqueante α-adrenérgico específico (bloqueante α1)
Fenoxibenzamina	Doxazosina
Bloqueo inespecífico no competitivo de receptores adrenérgicos α 1 y α 2	Bloqueante específico competitivo de receptores adrenérgicos α 1
Acción larga	Acción corta
Efectivo a pesar de incrementos en la concentración de catecolaminas circulantes	Disminución de efectividad si incrementos importantes en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas
Taquicardia refleja: precisa adición de β bloqueantes	No taquicardia refleja
Efectos centrales: cefalea, sedación-	No efectos centrales
Hipotensión postoperatoria	Menos hipotensión postoperatoria

Los estudios no demuestran la superioridad de uno sobre el otro

Bloqueo hormonal

Paso 3: Manejo intraoperatorio

Esmolol/ Nitroprusiato (si HTA)
Expansión de volumen / drogas vasopresoras (si hipoTA)

Objetivo:

Evitar fluctuaciones en la TA durante la intervención
Prevenir taquiarritmias

Tratamiento específico de la enfermedad diseminada

	Ciclofosfamida + Vincristina + Dacarbacina	131-MBG
Respuesta tumoral	Completa 4%	Completa 3%
	Parcial 37%	Parcial 27%
	Estable 14%	Estable 52%
Respuesta bioquímica	Completa 14%	Completa 11%
	Parcial 40%	Parcial 40%
Momento de respuesta	2-4 ciclos	Depende de dosis
Duración ½ de respuesta	20-40 meses	23,1-28,5 meses
Toxicidad	Mielosupresión, neuropatía periférica, toxicidad cardíaca y gastrointestinal	Mielosupresión, toxicidad sobre la glándula tiroides

Volvemos a nuestro caso...

- ◊ Ya ha completado la secuencia de bloqueo hormonal, mantiene tratamiento con Fenoxibenzamina + Propranolol
- ◊ Actualmente ha completado su segundo ciclo de quimioterapia CVD
- ◊ Se hizo Octreoscan, resultó +. Se añadirá al tratamiento Lanreótido
- ◊ Está prevista evaluación de respuesta:
 - ◊ A los 3 ciclos con PET-CT
 - ◊ A los 6 con PET-CT y RM/TC
- ◊ Pendiente de resultado de estudio genético
- ◊ Se programará cirugía tras reducción tumoral con tratamiento quimioterápico

