

Ilustre Colegio Oficial de  
Médicos de Teruel



Atalaya

MÉDICA TUROLENSE

2015

Nº 7



**Presidente:** Ismael Sánchez Hernández

**Vicepresidente:** Jesús Ángel Martínez Burgui

**Atalaya Medica Turolense** es el nombre de la cabecera de la revista que edita el Colegio Oficial de Médicos de Teruel. Esta revista servirá también para publicar aquellos temas que en cada momento interesen o preocupen a la profesión médica: Documentos de ética y deontología, observaciones o recomendaciones sobre aspectos asistenciales, legislación, convocatoria de premios, concursos, temas de interés médico actual, actividades colegiales, etc.

Se trata de una publicación de carácter semestral, abierta a todos los Médicos Colegiados en Teruel.

## Comité Editorial:

**Director:** Jesús Ángel Martínez Burgui

**Subdirector:** Jesús Sánchez Padilla

## Vocales del Colegio de Médicos de Teruel:

Sonia Sebastián Checa

Pedro I. Bono Lamarca

Beatriz Sanchís Yago

Agustín Galve Royo

Miguel Nassif Torbey

## Comité Científico:

**Coordinador:** Jesús Ángel Martínez Burgui

José Manuel Sanz Asín (Servicio de Neurología del Hospital Obispo Polanco)

Clemente Millán Giner (Atención Primaria de Alcañiz)

Antonio Martínez Oviedo (Servicio de Urgencias del Hospital Obispo Polanco)

Carlos Izquierdo Clemente (Atención Primaria de Zaragoza)

Francisco Rodilla Calvelo (Servicio de Farmacología del Hospital Obispo Polanco)

Vicente Estopiñán García (Servicio de Endocrinología del Hospital obispo Polanco)

Rafael Saenz Guallar (Atención Primaria de Alcañiz)

José Enrique Ruiz Laiglesia (Servicio de Nefrología del Hospital Clínico)

Juan Carlos Cobeta García (Servicio de Reumatología del Hospital Miguel Servet)

Juan Antonio Domingo Morera (Servicio de Neumología del Hospital Miguel Servet)

Ivan Ulises Fernández-Bedoya Korón (Servicio de Radiodiagnostico del Hospital Obispo Polanco)

Joaquín Velilla Moliner (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

Enrique Alonso Formento (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

Ana Cristina Utrillas Martínez (Servicio de Cir. General y Aparato Digestivo del Hospital Obispo Polanco)

**DISEÑO y MAQUETACIÓN:** M.A. Cano

**Edita:** Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Teruel

Depósito Legal TE-131-2013

ISSN 2254-2671

Indexada en LATINDEX - Folio 24152

# SUMARIO

## Colaboración científica

Fray Luis de Granada y Juan de Arfe. Anatomistas del Renacimiento. F. Valle

5

## Revisión científica

Mordedura por víboras. A. Martínez / M<sup>a</sup> J. Borruel / L.J. Floria / M<sup>a</sup> T. Espallargas / I. Burgués

9

## Originales

Nuevos tratamientos en la Esclerosis Múltiple. A. González / L. Jarauta / J. Borrás / V. Caballero / F. Rodilla

Tratamiento de la Hepatitis C en la era de los nuevos antivirales. A. González / E. Garza / V. Caballero / F. Rodilla

Influencia de la vacunación antirrotaviral en la prevención de casos de gastroenteritis aguda en niños nacidos en el Sector Teruel entre los años 2011-2012. Á. Domingo

15

## Notas Clínicas

Doctor, ¿otra apendicitis?. M<sup>a</sup> J. Borruel / A. Martínez / A. Arturo Moreno / V. Estabén

Leishmaniasis visceral en pediatría. Revisión de nuestra casuística. T. Díaz / P. Sanz / V. Caballero / L. García / N. Martín / C. Castaño

Intoxicación con dosis inusualmente altas de Paracetamol. A. Díaz de Tuesta / L. Usieto / J. Velilla / D. Lahoz

Detección casual de un paraganglioma familiar en un niño afecto de acalasia. V. Caballero / P. Sanz / A. González / T. Ojuel

Estadío final de una enferma con CIA tipo Ostium Primum sin tratamiento quirúrgico. T. Ojuel / V. Caballero / M<sup>a</sup> C. Valdovinos

Colgajo libre de músculo gracilis para reparación de eminencia tenar en paciente electrocutado. M<sup>a</sup> P. Muniesa / M<sup>a</sup> T. Espallargas / L. Javier Floría

Obstrucción completa de la carótida interna diagnosticada por oftalmólogo. María Pastor / T. Perales / N. Navarro

Cefalea hípica secundaria a malformación arteriovenosa cerebral. M. León / W. Pita / V. Suárez / C. Iannuzzelli

Enfisema periorbitario tras sonarse la nariz. C. Blanco / F. Roderó / F. J. Esteban / T. Díaz

37

## Diagnóstico por imagen

Sepsis meningocócica. E. C. López / I. Coscollar / C. Castaño

Luxación temporomandibular bilateral secundaria a crisis comicial. E. C. López / V. Estabén / C. López

Tendón Peroneo accesorio en corredera retromaleolar: Conflicto de espacio. A propósito de un caso. M. P. Muniesa / M. Guillén / J. M. Villalba

Calcificación en "palomitas de maíz": Signo patognomónico de Hamartoma. T. Díaz / C. López / A. Martínez

77

## Celebraciones y eventos

Cursos impartidos

Celebración del Día de la Patrona

81

## DETECCIÓN CASUAL DE UN PARAGANGLIOMA FAMILIAR EN UN NIÑO AFECTO DE ACALASIA

Dra. Victoria Caballero Pérez<sup>1</sup> / Dra. Pilar Sanz de Miguel<sup>1</sup> / Dr. Alejandro González Álvarez<sup>2</sup> / Dra. Tania Ojuel Gros<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

<sup>2</sup> Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

<sup>3</sup> Servicio de Cuidados Intensivos. Hospital Obispo Polanco. Teruel

### RESUMEN

Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos infrecuentes en pediatría. No obstante, junto con los feocromocitomas, son los tumores endocrinos más frecuentes en la infancia. En la edad pediátrica, tienen gran importancia los síndromes familiares.

Cuando se detecta este tipo de tumores, son necesarios estudios bioquímicos, de imagen y a nivel genético, sobre todo si se sospechan otros casos familiares. La mayoría de ellos tienen un comportamiento benigno, no obstante, siempre hay que descartar la enfermedad metastásica.

### PALABRAS CLAVE

paraganglioma, catecolaminas, edad pediátrica, acalasia

### CASUAL DETECTION OF A FAMILIAL PARAGANGLIOMA IN A CHILD AFFECTED OF ACHALASIA

### ABSTRACT

Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors in children. However, in conjunction with pheochromocytomas represent the most common endocrine tumor in childhood. Hereditary tumor syndromes are most relevant in paediatric age.

When these kinds of tumours are detected, biochemical, imaging and molecular studies are necessary, particularly in the context of known familial disease. Most of them have a benign behaviour, however discard metastatic disease is needed.

### KEY WORDS

paraganglioma, Catecholamines, children, achalasia

### INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas y/o paragangliomas son tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas, con incidencia en la población general de 1:100.000 pacientes/año, siendo unos 10-20% pacientes pediátricos. De hecho, constituyen el tumor más frecuente de tipo endocrino en la infancia. La sintomatología clínica es variada, generalmente asociada a la secreción hormonal<sup>1</sup>.

En ocasiones, el diagnóstico es casual tras una prueba de imagen o en el cribado familiar realizado en ciertos síndromes. Suelen presentarse de forma esporádica, con una mayor proporción de síndromes genéticos en niños.

### CASO CLÍNICO

Niño de 11 años que acude a consultas externas por presentar un trastorno de la deglución junto con vómitos/regurgitaciones frecuentes de 3 meses de evolución. Le ocurre al comer sólidos y se exagera si trata de deglutirlos rápido. No se acompaña de dolor abdominal, pirosis, alteraciones del ritmo deposicional, ni fiebre. Tampoco se ha constatado pérdida de peso y la exploración física es compatible con la normalidad. Se realiza estudio de alergenitos alimentarios ante sospecha de esofagitis eosinofílica que es negativo y se canaliza petición al Hospital de referencia para realización de endoscopia digestiva. En espera de la prueba, refiere em-



Fig. 1. Imagen típica de acalasia “en punta de lápiz” en estudio esofágico con contraste.

peoramiento progresivo con pérdida de peso de 4 kg en 1 mes. Describen disfagia para sólidos y líquidos. Se decide ingreso para realizar esofagograma con bario. En la anamnesis nos informan que el padre ha sido citado para realización de un estudio genético, ya que varios miembros de su familia han desarrollado tumores neuroendocrinos.

Previo a la realización del esofagograma se realiza ecografía abdominal en la que detectan una masa ecogénica de aproximadamente 4 x 3 cm, próxima a la cabeza pancreática, entre ésta y la porta, que apenas presenta vascularización con el doppler color.

Dado el hallazgo y el contexto familiar se deciden realizar los siguientes exámenes complementarios:

- Hemograma: sin hallazgos patológicos. No eosinofilia.

- Estudio de catecolaminas/ aminas biógenas en plasma y orina: negativo.

- Tránsito digestivo: estenosis esofágica distal con escaso paso de contraste a estómago compatible con acalasia (Fig. 1).

- TAC abdominal: Masa de 38 x 30 x 40 mm (láterolateral x anteroposterior x craneocaudal) en retroperitoneo superior próxima a la cabeza pancreática que rodea 360° a la vena renal izquierda y 270° a la arteria renal derecha (Fig. 2).

- Rastreo completo SPECT/TC con 123I-MIBG en el que se observa intensa captación del radiofármaco en área centroabdominal, por debajo de la cabeza del páncreas y adyacente a la vena cava. No se observan otros focos de actividad patológica que indiquen extensión locorregional o a distancia.

Tras confirmarse la presencia de masa retroperitoneal y la acalasia se traslada al Hospital de referencia donde es valorado por los servicios de Cirugía y Oncología Pediátrica.

Inicialmente, se llevó a cabo un primer acto quirúrgico en el que se realizó cardiomiectomía mediante técnica Heller para corrección de la acalasia y biopsia de la masa abdominal.

El resultado de la anatomía patológica fue el siguiente: tumoración sólida constituida por células de talla pequeña que se disponen en nidos rodeados por importante trama vascular, adquiriendo el característico patrón de “Zellballen”. Se observa aislado pleomorfismo nuclear, pero no figuras mitóticas, necrosis ni hemorragia. Diagnóstico: Paraganglioma.

Tras explicarles las opciones quirúrgicas y riesgo de nefrectomía izquierda dada la localización de la tumoración, la familia decide llevar a cabo la intervención en un hospital americano (Bethesda) especializado en tumores neuroendocrinos donde consiguieron la exéresis completa del mismo preservando el riñón y su función.

Posteriormente, se recibió el estudio genético del padre e hijo que presentan la delección de los exones 6 al 8 del SDHB en heterocigosis, quedando confirmado el diagnóstico de síndrome de paraganglioma familiar tipo 4.

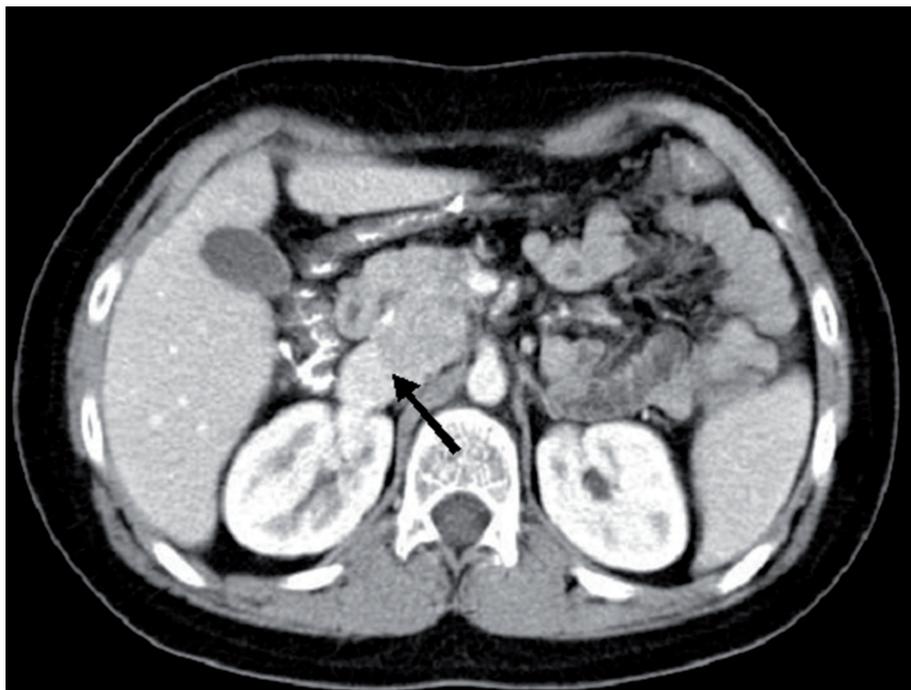


Fig. 2. Imagen de paraganglioma en TC abdominal.

El estudio genético familiar de la alteración se ha extendido a más de 300 personas con un 25% de casos positivos. Sus dos hermanos de 19 y 23 años respectivamente, son portadores de la mutación y se les ha detectado paragangliomas no secretores en fase asintomática a ambos.

## DISCUSIÓN

El paraganglioma, es un tumor neuroendocrino derivado de la cresta neural, que puede asentar sobre ganglios simpáticos y parasimpáticos. La mayor parte de los paragangliomas que asientan a nivel parasimpático lo hacen en ganglios localizados en cuello y ramas de los nervios glosofaríngeo y vago. Por otro lado, los de origen simpático se asientan en un 75% de los casos en abdomen y la mayoría de ellos en estrecha relación con la vena cava y la vena renal izquierda (como en el caso de nuestro paciente). La secreción de catecolaminas es excepcional en los de origen parasimpático, sin embargo, la mayoría de los paragangliomas de origen simpático son funcionantes<sup>2</sup>.

### Epidemiología

Con respecto a estos tumores neuroendocrinos existen ciertas características epidemiológicas que difieren en la población infantil de la adulta: existe una mayor prevalencia en el sexo masculino, mayor porcentaje de tumores bilate-

rales y paragangliomas (en vez de feocromocitomas) y, recientemente, se ha visto que hasta en un 40 % de los niños existe mutación genética conocida, aumentando hasta el 70% el porcentaje de feocromocitomas hereditarios en menores de 10 años<sup>3</sup>.

### Clínica

La sintomatología clínica es muy diversa, principalmente debida a la excreción de catecolaminas. Así la triada clásica de cefalea, sudoración y taquicardia junto a la hipertensión arterial son signos de sobreactividad simpática. A diferencia de los adultos, en el 90% de los casos, la hipertensión es normalmente mantenida sin alcanzar las cifras extremas de las crisis hipertensivas y síntomas como la sudoración, los vómitos y la poliuria son muy frecuentes<sup>4,5</sup>. En nuestro paciente, no se ha detectado secreción de catecolaminas en ninguno de los controles realizados, ni al diagnóstico ni en la evolución. Tampoco se le ha constatado hipertensión u otros signos adrenérgicos. Por ello, resulta muy difícil establecer una relación causal entre el paraganglioma y la acalasia que padeció. Consideramos complicado determinar si el hallazgo del paraganglioma fue un incidentaloma, o bien pudo existir liberación intermitente de catecolaminas que ocasionasen la disfunción esofágica.

La mayor parte de los paragangliomas son benignos. La malignidad queda definida como la

capacidad de metastatizar a distancia, ya que no existen unos criterios anatomopatológicos lo suficientemente robustos que nos indiquen la potencial malignidad del tumor in situ<sup>6</sup>.

### Síndromes asociados

Dada la relevancia de los síndromes familiares en los que se detectan paragangliomas en la población pediátrica, a continuación se describen los más importantes por orden de frecuencia:

**PGL1:** Síndrome de paraganglioma familiar tipo 1. Se asocia a mutaciones en el gen SDHD que se localiza en el brazo largo del cromosoma 11, en el locus 11q23 y es el más frecuente de los síndromes familiares. Este gen sufre impronta genómica materna, lo que en teoría significa que la descendencia solamente desarrolla paragangliomas cuando la transmisión es paterna, con una alta penetrancia. No obstante, se han descrito dos casos en la literatura médica en los que se han detectado tumores con transmisión por vía materna<sup>7</sup>.

El fenotipo incluye tanto el desarrollo de paragangliomas como el de feocromocitomas. Los paragangliomas suele tener un origen parasimpático y raramente son malignos<sup>8</sup>.

**PGL4:** Síndrome de paraganglioma familiar tipo 4. Se asocia a mutaciones en el gen SDHB en el locus 1p36-35. Las mutaciones en este gen también se asocian a carcinoma renal<sup>9</sup>.

El fenotipo incluye ambos, feocromocitomas y paragangliomas. Los paragangliomas suelen ser de origen simpático y secretor, principalmente noradrenalina y dopamina. Se localizan principalmente en abdomen, pelvis y torax (aunque existe algún caso de ubicación cervical)<sup>10</sup>.

En general, las mutaciones en este gen, como la que padece el paciente y su familia, están asociadas a mayor morbilidad y mortalidad que otros síndromes. Los portadores de esta mutación desarrollan la enfermedad a edades relativamente tempranas. Los tumores que secretan dopamina son los que se han asociado a un pronóstico más pobre y es común encontrar metástasis a distancia<sup>10</sup>.

**PGL3:** Síndrome de paraganglioma familiar tipo 3. Se produce por mutaciones en el gen SDHC en el locus 1q21. Es infrecuente, se asocia a paragangliomas de origen parasimpático y solo

hay un caso publicado en la literatura médica en el que se han detectado metástasis a distancia<sup>11</sup>.

Existen otros síndromes neuroendocrinos que pueden asociar paragangliomas como son el de Neoplasia múltiple endocrina tipo 2A y 2B, neurofibromatosis tipo 1, von Hippel Lindau y el Carney-Stratakis dyad.

### Seguimiento y tratamiento

Hasta la fecha, no existen estudios prospectivos que nos indiquen la frecuencia con la que se deben de realizar los estudios bioquímicos y de imagen en los pacientes asintomáticos portadores de mutaciones en la familia de los genes SDH.

Se debe investigar al menos una vez al año si existe secreción de catecolaminas y sus metabolitos, aunque el paraganglioma inicial fuese no secretor. El diagnóstico bioquímico en niños requiere de intervalos de referencia según la edad y es esencial prevenir posibles causas de falsos positivos, como la ingesta de alimentos estimulantes, la actividad física o ciertos medicamentos (la extracción debe realizarse cuando el paciente ha descansado al menos 30 minutos en decúbito supino)<sup>12</sup>.

Por otra parte, se deben de realizar estudios de imagen (TC o RM preferiblemente) cervical, torácica y abdominal al menos una vez al año, aunque no se haya detectado alteraciones bioquímicas. Siempre que se hayan detectado hipersecreción de catecolaminas, o se tengan síntomas compatibles con el exceso de éstas, se debe llevar a cabo un bloqueo alfa-adrenérgico previo a la prueba, si se usan contrastes iónicos, no siendo necesario con los no iónicos<sup>13</sup>.

Con respecto al estudio de extensión, cuando se hallen masas compatibles con paragangliomas, se llevarán a cabo estudios funcionales en medicina nuclear siendo la escintigrafía con <sup>123I</sup>-MIBG una prueba muy importante dado la afinidad del radiotrazador por el tejido adrenal. Aquellos que se combinan con TC o RM han demostrado tener mayor sensibilidad, sobre todo en los tumores situados a nivel cervical<sup>14</sup>.

Para finalizar, el tratamiento curativo es la exéresis quirúrgica, consiguiéndose un 90% de remisión completa. Si el tumor es productor de catecolaminas, la intervención tiene gran riesgo cardiovascular. En estos casos, debe llevarse a cabo el bloqueo de la actividad adrenérgica al

menos 10-14 días antes de la cirugía, más estrecha monitorización intraoperatoria para reducir las complicaciones.

La mayor experiencia en pacientes pediátricos se tiene con fenoxibenzamina, antagonista no competitivo de los receptores alfa 1 – post-sinápticos y alfa 2-presinápticos. Nunca debe instaurarse tratamiento betabloqueante si no se ha conseguido un bloqueo alfa efectivo, al poder desencadenar una crisis hipertensiva. Previa a la

intervención quirúrgica, debe descartarse la presencia de miocardiopatía dilatada, puesto que el manejo de las complicaciones cambiaría<sup>15</sup>.

Como conclusión, el precio de la realización del test genético dirigido a los familiares de los probandos es de unos 150 euros. El diagnóstico precoz de los tumores mediante los protocolos correspondientes, permite un ahorro significativo frente a la detección de tumores extendidos que además ponen en riesgo la vida del paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner CE, Farley D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: A review of medical and surgical management at a tertiary care centre. *Pediatrics*. 2006;118:1109-17.
2. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5210-6.
3. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner CE, Farley D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1109-17.
4. 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 Apr;25(2):309-40.
5. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1073:30-7.
6. Eisenhofer G, Tischler AS, de Krijger RR. Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification. *Endocr Pathol*. 2012 Mar;23(1):4-14.
7. Bayley JP, Oldenburg RA, Nuk J, Hoekstra AS, van der Meer CA, Korpershoek E, et al. Paraganglioma and pheochromocytoma upon maternal transmission of SDHD mutations. *BMC Med Genet*. 2014 Oct 10;15:111.
8. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Dec 1;18(6):R253-76.
9. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peçzkowska M, Morrison CD, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *Am J Hum Genet*. 2004 Jan;74(1):153-9.
10. Srirangalingam U, Walker L, Khoo B, MacDonald F, Gardner D, Wilkin TJ, et al. Clinical manifestations of familial paraganglioma and pheochromocytomas in succinate dehydrogenase B (SDH-B) gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Oct;69(4):587-96.
11. Else T, Marvin ML, Everett JN, Gruber SB, Arts HA, Stoffel EM, et al. The clinical phenotype of SDHC-associated hereditary paraganglioma syndrome (PGL3). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):E1482-6.
12. Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):1955-60.
13. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Apr;188(4):970-4.
14. King KS, Whatley MA, Alexopoulos DK, Reynolds JC, Chen CC, Mattox DE, et al. The use of functional imaging in a patient with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):481-2.
15. Gorostidi A, Justo A, Zakirian SE, González N, Sagaseta M, Molina J. Pheochromocytoma and paraganglioma in childhood: a report of 2 cases report. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Jan;82(1):e175-80.