

Reporte de caso de feocromocitoma bilateral asociado a mutación del gen TMEM127. Primer caso chileno

JOSÉ F. DELGADO^{1,2,a,d}, MARÍA JAVIERA PÉREZ E.^{1,2,a,c},
DASHA DELGADO^{3,b,f}, CARLOS LAGOS^{4,c,g},
RENÉ BAUDRAND^{2,a,h}, THOMAS USLAR^{2,a,i}

Bilateral pheochromocytoma associates with TMEM127 gene mutation. Report of one case

Up to 40% of Pheochromocytoma/paraganglioma syndromes are associated with germline mutations. Therefore, they are considered familial and heritable. We report a 65 year old woman with hypertension, bilateral adrenal nodules found in the CT scan and elevated urinary metanephrines. Her genetic testing showed a c.117_120delGTCT TMEM127 gene mutation. She was subjected to a laparoscopic bilateral adrenal excision. After five years of follow up, no recurrence of the disease has been recorded.
(Rev Med Chile 2022; 150: 1115-1118)

Key words: Adrenal Incidentaloma; Mutation; Pheochromocytoma; TMEM127 protein, human.

Se presenta una paciente femenina de 65 años. Dentro de sus antecedentes destaca Hipertensión arterial (HTA) no episódica, sin síntomas adrenérgicos, diagnosticada a los 59 años, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) de 3 años de evolución y bocio multinodular. Sin antecedentes familiares de HTA o patología suprarrenal. Debido a dolor pélvico crónico, se realizó estudio con Tomografía axial computada (TAC) de abdomen, evidenciando nódulos suprarrenales sólido-quísticos bilaterales de 25 mm a izquierda 43 UH y a derecha 27 mm 32 UH. Se complementó con resonancia magnética (RM) de suprarrenales: nódulo izquierdo de 23 mm y nódulo derecho de 25 mm (Figura 1). El estudio de funcionalidad destacó por: Metanefrinas urinarias con metanefrina 698 ug/g creatinina (VN 25-155) normetanefrina 227 ug/g creatinina (46-256), cortisol post

dexametasona 1,8 ng/dL, calcitonina plasmática < 2,0 pg/mL. No se estudió aldosterona plasmática ni renina cuantitativa. En base a los hallazgos en imágenes y a la elevación de las metanefrinas urinarias 4,5 veces el valor normal, se planteó el diagnóstico de feocromocitoma secretor adrenérgico bilateral.

Se realizó preparación preoperatoria protocolizada con doxazosina hasta llegar a 8 mg/día, régimen con sal y se hospitalizó el día previo para volemicación con suero fisiológico 0,9%. Se procedió a suprarrenalectomía bilateral en diciembre de 2017, sin complicaciones peri-operatorias.

El estudio anatómo-patológico confirmó la presencia de tumores suprarrenales medulares bilaterales sólido-quísticos con focos de necrosis, derecho de 25 x 20 x 30 mm e izquierdo de 30 x 26 x 28 mm, compatibles con feocromocito-

¹Equipo de Endocrinología Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

²Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Ayudante alumna Lassiter High School.

⁴Chemical Biology & Drug Discovery Lab, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián.

^aMédico Endocrinólogo.

^bAlumna.

^cQuímico Farmacéutico.

^d<https://orcid.org/0000-0002-1865-7196>

^e<https://orcid.org/0000-0001-5410-2860>

^f<https://orcid.org/0000-0001-6549-6471>

^g<https://orcid.org/0000-0002-5432-9747>

^h<https://orcid.org/0000-0002-8655-4957>

ⁱ<https://orcid.org/0000-0001-7213-855X>

Trabajo tiene financiamiento por Fondecyt 1190419 y Anillo ACT 210039.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Trabajo tiene consentimiento de paciente para su publicación.

Recibido el 15 de julio de 2022, aceptado 9 de noviembre de 2022.

Correspondencia a:

José F. Delgado

Servicio de Medicina, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

Av. Concha y Toro 3459, Puente Alto, 8150215, Región Metropolitana.

jfdelgado@uc.cl

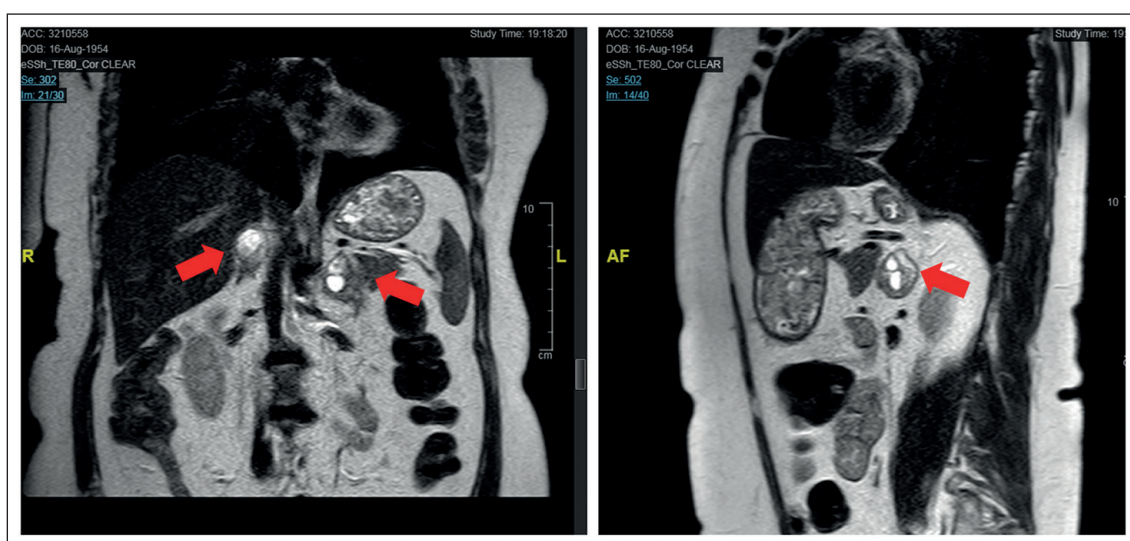


Figura 1. RM suprarrenal con nódulos suprarrenales bilaterales, secuencia T2 con componente hiperintenso compatible con contenido quístico de ambas lesiones.

ma, índice mitótico 0-1/10 campos, sin invasión capsular ni extensión a tejido periadrenal, *score* de PASS 0. Posterior a la cirugía, luego de 5 años de seguimiento la paciente mantiene metanefrinas normales y normetanefrinas urinarias menos de 2 veces el valor normal (Tabla 1), con TAC de abdomen sin evidencia de recidiva, buen control de presión arterial con amlodipino 2,5 mg día. Se encuentra bajo terapia de sustitución hormonal con hidrocortisona y fludrocortisona, no ha presentado crisis adrenales ni deterioro de la calidad de vida.

Se realizó estudio genético en el laboratorio Invitae, director Swaroop Aradhya, Ph.D., FAC-

MG, San Francisco, CA., el mismo que mostró una variante patogénica del gen TMEM127, c.117_120delGTCT (p.Ile41Argfs*39). Se amplió el estudio a los familiares: 7 de 9 hermanos y a 1 de sus 2 hijos. Dos de los hermanos estudiados presentaban la variante patogénica, 1 de ellos de 59 años tiene antecedente de schwannoma en pierna derecha, DM2 con buen control metabólico, e hipotiroidismo Actualmente se encuentra en seguimiento con TAC de abdomen normal y metanefrinas fraccionadas urinarias anuales en rangos de normalidad. No se disponen de los antecedentes del segundo hermano portador.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

	Valor referencia	Pre-cirugía	3 semanas Post-cirugía	11 meses Post-cirugía	2 años Post-cirugía	3 años Post-cirugía	3 años 6 meses Post-cirugía	4 años 6 meses Post-cirugía
Metanefrina orina 24 h	25-155 ug/g creatinina	698	1,0	25	4,0	4,0	36	20
Normetanefrina orina 24 h	46-256 ug/g creatinina	227	320	363 (< 319)	297	397	261 (< 310)	462
3-Metoxitiramina	66-291 ug/g creatinina			138	99	185	125	149

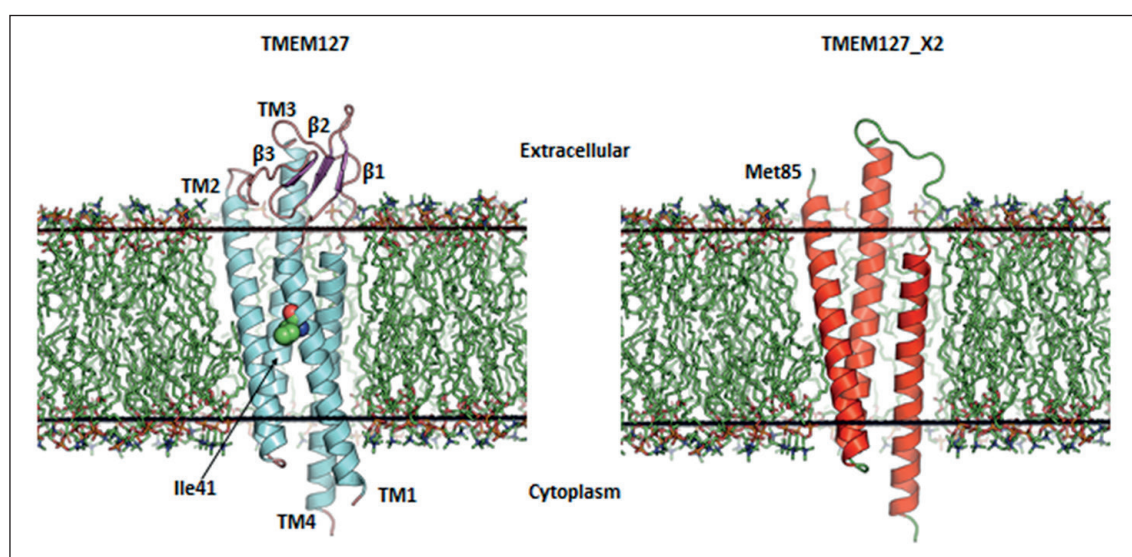


Figura 2. Representación esquemática del modelo estructural de TMEM127_X2 variante corta. La pérdida del exón 2, produce una proteína que no contiene la hélice transmembrana 1 (TM1) ni el segmento de hojas beta extracelular de la variante nativa. El modelo de TMEM127 fue generado utilizando como patrón la estructura de la proteína GSG1L. Imagen reproducida de Twomey et al. ref.¹⁰.

Conclusión

Se describe un caso de feocromocitoma de presentación bilateral por mutación del gen TMEM127, c.117_120delGTCT (p.Ile41Argfs*39), también conocida c.116_119delTGTC la cual es patogénica por producir una delección del exón 2 (Figura 2), esta misma mutación ha sido descrita en 12 otros pacientes índices hasta la fecha^{1,2,4,11}. La mutación genera una proteína incompleta o defectuosa que carece de la primera región transmembrana así como del primer segmento de hojas beta extracelular, importantes en las relaciones estructura-función de TMEM127³.

El gen TMEM127 se encuentra localizado en el cromosoma 2q11, es un gen supresor de tumores que codifica para una proteína transmembrana del mismo nombre que participa en la señalización de mTOR, una vía intracelular relevante en la síntesis y supervivencia celular⁴.

La delección del gen TMEM127 descrita produce una proteína truncada o ausente asociada exclusivamente al desarrollo de feocromocitoma, aunque existen reportes de otras neoplasias malignas asociadas como cáncer de células renales, cáncer de colon, leucemia mieloide aguda, ade-

nocarcinoma pancreático, melanoma maligno y adenoma de paratiroides^{5,11}. Mutaciones de este gen fueron descritas inicialmente el 2010, con una edad de diagnóstico 40-50 años y el patrón de herencia es autosómico dominante⁶.

La frecuencia relativa esta variante en feocromocitomas y paragangliomas es desconocida. Destaca que todos son secretores sin fenotipo bioquímico característico, con presentación hiperplasia adrenomedular nodular y bilateralidad en 37% de los casos, y un riesgo de malignidad de 2,8%¹¹. En un estudio reciente, se analizaron 6 generaciones de una familia portadora de una variante patogénica en c.410-2A > C TMEM127⁷. Los investigadores documentaron que la penetrancia de feocromocitoma asociado a TMEM127 aumenta sustancialmente luego de los 30 años y alcanza 33% a los 65 años, localizando esta condición dentro de los síndromes de alta penetrancia de susceptibilidad a feocromocitomas. Otro estudio¹¹, analizó 110 pacientes índices donde 85% presentó feocromocitomas y 10% paraganglioma y 5% carcinoma de células renales. En esta cohorte destacó que la variante más prevalente del gen TMEM127, fue c.117_120delGTCT (p.Ile41Argfs*39), la misma que la de nuestro caso. En este

estudio solo 15% de los pacientes tenía antecedente familiar de feocromocitoma/paraganglioma, lo cual sugiere una menor penetrancia comparado a la previamente reportada.

La prevalencia de variantes patogénicas de línea germinal en uno de los genes clásicos de susceptibilidad de feocromocitoma es de al menos 24% y quizás más del 40% al considerar todos los casos de feocromocitoma/paragangliomas, por lo que actualmente estos tumores debieran ser considerados como parte de un síndrome familiar y heredable. En base a lo anterior, se recomienda estudio genético a todo paciente con feocromocitoma/paraganglioma, especialmente jóvenes, historia familiar, bilateralidad, multifocalidad o presencia de metástasis^{8,9}.

No existe una recomendación de seguimiento bioquímico ni imagenológico en pacientes con esta mutación específica, por lo que recomendamos evaluación clínica anual con monitoreo de presión arterial, estudio bioquímico con metanefrinas fraccionadas urinarias anuales e imágenes cada 1-2 años para los pacientes y sus familiares positivos a la mutación. En el estudio de imágenes es posible el uso de 18F-Dopa PET/CT, dado que la variante TMEM127 corresponde a cluster de señalización de kinasas¹².

Referencias

1. Takeichi N, Midorikawa S, Watanabe A, Naing BT, Tamura H, Wakakuri-Kano T, et al. Identical germline mutations in the TMEM127 gene in two unrelated Japanese patients with bilateral pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77 (5): 707-14.
2. Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Jama*. 2010; 304 (23): 2611-9.
3. Flores SK, Deng Y, Cheng Z, Zhang X, Tao S, Saliba A, et al. Functional Characterization of TMEM127 Variants Reveals Novel Insights into Its Membrane Topology and Trafficking. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (9): e3142-56.
4. Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2010; 42 (3): 229-33.
5. Bausch B, Schiavi F, Ni Y, Welandar J, Patocs A, Ngeow J, et al. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes SDHA, TMEM127, MAX, and SDHAF2 for Gene-Informed Prevention. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1204-12.
6. Sarkadi B, Saskoi E, Butz H, Patocs A. Genetics of Pheochromocytomas and Paragangliomas Determine the Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3).
7. Toledo SP, Lourenço DM, Jr., Sekiya T, Lucon AM, Baena ME, Castro CC, et al. Penetrance and clinical features of pheochromocytoma in a six-generation family carrying a germline TMEM127 mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (2): E308-18.
8. Rana HQ, Rainville IR, Vaidya A. Genetic testing in the clinical care of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 21 (3): 166-76.
9. Horton C, LaDuca H, Deckman A, Durda K, Jackson M, Richardson ME, et al. Universal Germline Panel Testing for Individuals With Pheochromocytoma and Paraganglioma Produces High Diagnostic Yield. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (5): e1917-e23.
10. Twomey EC, Yelshanskaya MV, Grassucci RA, Frank J, Sobolevsky AI. Structural Bases of Desensitization in AMPA Receptor-Auxiliary Subunit Complexes. *Neuron*. 2017; 94 (3): 569-80.e5.
11. Armaiz-Pena G, Flores SK, Cheng ZM, Zhang X, Esquivel E, et al. Genotype-Phenotype Features of Germline Variants of the TMEM127 Pheochromocytoma Susceptibility Gene: A 10-Year Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106 (1): e350-e364.
12. Crona J, Taieb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev*. 2017; 38 (6): 489-515.