

## Feocromocitoma: Diagnóstico y tratamiento

Reinaldo Alberto Sánchez Turcios\*

### RESUMEN

Los feocromocitomas son neoplasias que se originan a partir de células cromafines, siendo su principal localización intraadrenal. A nivel extraadrenal se conocen también como paragangliomas que son de 3 tipos: 1, 3 y 4, y se deben a mutaciones génicas que codifican para las subunidades B, C y D de la succinato deshidrogenasa, enzima mitocondrial que interviene en el ciclo de Krebs. En la enfermedad de von Hippel-Lindau, neoplasia endocrina múltiple tipos 2A y 2B y neurofibromatosis tipo 1, el feocromocitoma es relativamente frecuente. El estudio de elección para el diagnóstico del feocromocitoma es la cuantificación de metanefrinas fraccionadas libres en el plasma: normetanefrina y metanefrina. Los estudios de localización implican cuatro modalidades, dos estudios anatómicos: Tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética (RM) y dos funcionales: Tomografía de emisión de positrones con fluoro<sup>18</sup> desoxiglucosa ([<sup>18</sup>FDG] -PET y gammagrafía con meta yodo benzil guanidina marcada con yodo<sup>123</sup> ([I<sup>123</sup>] - MIBG). Una vez confirmado y localizado, se procede al bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico en primer lugar y después al bloqueo  $\beta$ -adrenérgico. Controlada la hipertensión arterial y comorbilidades asociadas, se procede a su resección quirúrgica. Actualmente existe una predilección por el abordaje laparoscópico retroperitoneal. Diez días después, se realiza la determinación de metanefrinas libres en plasma, si es negativa, debe continuarse su vigilancia en forma indefinida dado el alto índice de recurrencia. Si es positiva, debe practicarse un [I<sup>123</sup>]-MIBG en búsqueda de metástasis. Hasta el momento no hay un estudio histopatológico que haga la diferencia entre feocromocitoma maligno y benigno.

**Palabras clave:** Feocromocitoma, hipertensión arterial, paraganglioma, metanefrina, normetanefrina

### INTRODUCCIÓN

El nombre feocromocitoma, se debe a que sus gránulos son color café (pheo-), con la tinción de ácido crómico, que oxida a las catecolaminas. El origen es la cresta neural (simpatogonia), en la quinta semana de

### ABSTRACT

*The pheochromocytomas are neoplasms that originate from chromaffin cells, being the adrenal gland its main site of localization. When extra-adrenal, they are also known as paragangliomas and there are 3 types: 1, 3 and 4, due to gene mutations that encoding subunits B, C and D of succinate dehydrogenase, mitochondrial enzyme involved in the Krebs cycle. In von Hippel-Lindau disease, multiple endocrine neoplasia type 2A and 2B and neurofibromatosis type 1, pheochromocytoma is relatively common. The study of choice for the diagnosis of these pathologies is the amount of free plasma fractional metanephrines: normetanephrine and metanephrine. Location studies involve four forms, two anatomical studies TAC and RM and two functional [<sup>18</sup> FDG] - PET and [<sup>123</sup> I] - MIBG. Once confirmed and located, comes to blocking  $\alpha$ -adrenergic first and then to the  $\beta$ -adrenergic blocking. Controlled arterial hypertension and associated co-morbidities, surgical resection can be done. There is a predilection for the laparoscopic retroperitoneal approach. Ten days later, if determination of free plasma metanephrines is negative, proceed their surveillance indefinitely given the high rate of recurrence. If it is positive, you must do a [<sup>123</sup> I] - MIBG in search of metastasis. So far there is no histopathological study that makes the difference between benign and malignant pheochromocytoma.*

**Key words:** Pheochromocytoma, arterial hypertension, paraganglioma, metanephrine, normetanephrine.

gestación forman la cadena simpática posterior, durante la sexta semana migran a la corteza adrenal, en la octava semana se observan las simpatologías y los feocromoblastos y durante la semana 12 estas células se desarrollan en feocromocitos.

La médula adrenal es inervada por el sistema simpático, las fibras liberan acetilcolina y a través de los receptores nicotínicos se activa la proteína cinasa A dependiente de AMPc.

**Biosíntesis:** La tirosina es transportada activamente a la médula adrenal, se hidroxila por la tirosina hidroxilasa, se acopla con tetrahidrobiopterina

\* Médico Endocrinólogo, Maestro en Ciencias con especialidad en Farmacología.

(cofactor), produciendo la L-DOPA; la descarboxilasa de L-aminoácido aromático produce dopamina, se almacena en los gránulos vesiculares y en la membrana, la dopamina  $\beta$  hidroxilasa con el ascorbato, cataliza la hidroxilación oxidativa produciendo norepinefrina que migran a la membrana celular y son secretadas parcialmente por exocitosis a la circulación. Después la norepinefrina es reciclada al citoplasma y la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa y la S-adenosilmetionina (cofactor) metila el grupo amino, y sintetiza epinefrina. La norepinefrina y epinefrina pueden ser metabolizadas por catecol-O-metiltransferasa y monoaminoxidasa produciendo normetanefrina y metanefrina.

### FEOCROMOCITOMA

Es una neoplasia neuroendocrina de células cromafin que biosintetizan, almacenan, metabolizan y secretan concentraciones elevadas de catecolaminas y sus metabolitos.

#### PREVALENCIA

La incidencia es de dos a ocho casos por un millón, es frecuente en la cuarta y quinta décadas de la vida. La prevalencia en la población hipertensa es de 0.2 a 0.4%.<sup>1,2</sup>

#### ETIOLOGÍA GENÉTICA

La frecuencia del feocromocitoma esporádico es 75% intraadrenal, 9.0-23% se desarrollan de tejido cromafin extraadrenal y se denominan paragangliomas.<sup>3,4</sup> En niños el feocromocitoma extraadrenal y multifocal se encuentra en 30-43%,<sup>5,6</sup> la prevalencia de feocromocitoma maligno esporádico es 9.0%,<sup>7</sup> el 10% de feocromocitomas se presenta con metástasis al momento de su diagnóstico.<sup>8</sup> 25% de feocromocitoma esporádico sin patología puede ser portador de mutaciones en la línea germinal con tendencia a las patologías hereditarias: Neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de Von Hippel-Lindau, neoplasia endocrina múltiple 2A, neoplasia endocrina múltiple 2B y feocromocitoma/paragangliomas que establecen síndromes por mutaciones de genes en la subunidad D (SDHD), B (SDHB) y C (SDHC) de succinato deshidrogenada.<sup>9-11</sup>

#### NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

El feocromocitoma es un factor menor y estable de NF1. La transmisión es autosómica dominante, la frecuencia estimada es de 0.1-5.7%, se origina el 20-

50% en pacientes hipertensos con NF1. El diagnóstico clínico de NF1 se establece en tener dos o más de siete criterios: Seis o más manchas de café con leche, dos o más neurofibromas cutáneos o neurofibromas plexiformes, neurofibromas inguinales, pecas en la región axilar, un glioma en el nervio óptico, familiares en primer grado con NF1. La etiología: Mutación inactivante de neurofibromina, gen supresor de tumores, codifica la proteína activante GTPasa, una proteína que inhibe la actividad de RAS, que regula el crecimiento y la diferenciación celular, y la susceptibilidad del gen, en el cromosoma 17q11.2.<sup>12</sup> De la neurofibromatosis tipo 1, 90% son benignos (esporádicos 84%, bilaterales 10%, paragangliomas 6.0%). La mayoría son adultos, sintetizan (NE) y desarrollan hipertensión arterial.

#### ENFERMEDAD VON HIPPEL-LINDAU

Es autosómica dominante, su incidencia es de 1 entre 3,600 nacidos vivos. El feocromocitoma se desarrolla con VHL. VHL es producida por mutaciones en el gen del cromosoma 3p25-26. Una mutación en línea germinal desarrolla portadores de múltiples tumores.<sup>13</sup> El gen codifica para la proteína (pVHL) que suprime la formación de tumores, está implicada en la angiogénesis, debido a la hipoxia inducida por el factor (HIF)-1 $\alpha$ , la proteína impide la acumulación proteica inducida por hipoxia a través de la ubiquitina que regula la degradación de HIF-1 $\alpha$  bajo condiciones de normoxemia.<sup>14</sup> El feocromocitoma, tumor de los islotes del páncreas, del saco endolinfático y cistoadenoma del riñón, páncreas, epidídimo y ligamento ancho.<sup>15</sup> La expresión clínica de la enfermedad de VHL sigue cuatro subtipos con una función central en el feocromocitoma.<sup>16-18</sup> Los pacientes con VHL tipo 1 tienen pérdida de la función de pVHL, una mutación sin sentido y desarrollan hemangioblastoma en la retina, SNC y carcinoma renales, ellos no tienen riesgo de desarrollar feocromocitoma.<sup>19-20</sup> Los pacientes VHL tipo 2 tienen principalmente mutaciones sin sentido que desarrollan hemangioblastoma y feocromocitoma. Ellos tienen también un bajo riesgo (tipo 2A, tipo 2B alto riesgo para carcinoma de células renales). Un porcentaje de pacientes con VHL tipo 2C tienen feocromocitoma sin otro tumor. Este tipo de mutación sin sentido ha ganado el efecto funcionante para causar feocromocitoma. Así la pérdida del segundo gen de VHL podría no desarrollar hemangioblastoma o carcinomas renales. VHL (VHL tipo 2C), los portadores de VHL pueden pre-

sentarse como feocromocitomas esporádicos. En la patología VHL el feocromocitoma es la neoplasia más común (90%), aunque los paragangliomas han sido descritos, aproximadamente la mitad de los feocromocitomas son bilaterales y la mayoría produce norepinefrina.<sup>21,22</sup>

## NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

Es autosómica dominante, se divide en 2A y 2B. MEN2A por una mutación inactivante de protooncogen RET en el cromosoma 10q11.2, codifica para un receptor transmembrana tirosinocinasa, implicada en la proliferación y apoptosis celular produciendo una activación constitutiva del receptor. Como resultado la expresión de células parafoliculares productoras de calcitonina y células cromafín adrenomedulares que inicialmente experimenta hiperplasia con una alta tasa de transformación neoplásica. MEN2A: carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo primario y feocromocitoma. MEN2B: feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y ganglioneuromas en las mucosas.<sup>23</sup> El feocromocitoma se presenta aproximadamente en 50% de los portadores y es localizado en la glándula adrenal.

El feocromocitoma bilateral se desarrolla en el MEN2, su origen es frecuentemente asincrónico con un periodo subclínico hasta de 15 años.<sup>24</sup> El feocromocitoma en el codón 634 (MEN2A) o 918 (MEN2B) es producto de mutaciones del protooncogen RET. Los feocromocitomas malignos son > 5% y generalmente grandes. El patrón de secreción de catecolaminas es principalmente por epinefrina, por lo tanto su fenotipo clínico está caracterizado por ansiedad, nerviosismo, palpitaciones, cefalea, más que el patrón común como manifestaciones cardiovasculares y hemodinámicas.<sup>25</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS<sup>26-29</sup>

### Hipertensión arterial sistémica

La hipertensión sostenida o paroxística es el signo clínico más común, lo presentan más de 90% de los pacientes. La hipertensión paroxística en 48%, persistente en 29 y 13% son normotensos. Los tumores que secretan norepinefrina se asocian con hipertensión sostenida. Los tumores que co-secretan norepinefrina y epinefrina están asociados a hipertensión episódica.

Los tumores que producen exclusivamente epinefrina pueden producir más hipotensión que hipertensión.<sup>30</sup>

### Patofisiología de la hipertensión arterial sistémica

En la biosíntesis de norepinefrina existe un sistema de retroalimentación negativa con la tirosina hidroxilasa. La etiología de la hipertensión es la hipercatecolanemia en los receptores del sistema cardiovascular. Además existe un mecanismo en el SNC para el desarrollo de la hipertensión inducida por las catecolaminas. La hiperactividad simpática durante la hipercatecolanemia, aumenta la concentración intraneuronal de catecolaminas almacenadas en vesículas, aumenta la frecuencia de los impulsos, y selectivamente desensibiliza receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos presinápticos, liberando cantidades excesivas de norepinefrina. El incremento en la actividad del SNC hipersecreta norepinefrina de las terminales nerviosas y, ya sea por un estímulo directo o reflejo sobre el SNC, secreta excesiva cantidad de norepinefrina en el espacio sináptico y produce crisis hipertensiva. Muchos feocromocitomas co-secretan norepinefrina y neuropéptido Y. El NPY tiene un potente efecto directo e indirecto sobre el sistema cardiovascular. En la circulación coronaria, independiente del sistema  $\alpha$  adrenérgico, por interacción con los receptores acoplados a proteínas G en el sistema cardiovascular. En algunos lechos vasculares el NPY no tiene un efecto vasoconstrictor pero potencia la vasoconstricción inducida por la norepinefrina. El NPY contribuye a la hipertensión. En contraste pocos paragangliomas secretan NPY. Los feocromocitomas secretan muchos péptidos: PTHrP, ACTH, eritropoyetina, IL-6, la mayoría de los feocromocitomas secretan cromogranina A, la cual puede ser marcador tumoral.<sup>31</sup>

La tríada sintomática: Cefalea, diaforesis, y palpitaciones se encontró que tenía una sensibilidad de 90.9% y especificidad de 98.8%, lo cual a la luz de los conocimientos actuales no es cierto. Otros síntomas pueden ser: ansiedad, sensación de temor, tremor y parestesias.

Sin embargo, el 8.0% pueden ser asintomáticos con formas familiares y grandes tumores quísticos. Aproximadamente 5.0% de los incidentalomas adrenales se han probado que son feocromocitomas funcionales. Las presentaciones agudas de feocromocitomas son espontáneas e inducidas por una cateterización vesical, anestesia y cirugía. El ataque es inducido por actividades benignas: Esfuerzo, palpación abdominal, micción. A pesar de la hipertensión arterial, la cefalea, diaforesis y palpitaciones predominan como manifestaciones clínicas. Otras patologías pueden dominar el cuadro clínico tales como la hipercalcemia,

**Cuadro I.** Signos y síntomas más frecuentes encontrados en los enfermos con feocromocitoma.

1.	Cefalea, 50%
2.	Diaforesis, 50%
3.	Palpitaciones 50-80%
4.	Hipertensión arterial sistémica
5.	Hipotensión arterial sistémica
6.	Nerviosismo y ansiedad
7.	Rubor
8.	Tremor
9.	Dolor torácico
10.	Náuseas y vómito
11.	Intolerancia al calor
12.	Palidez
13.	Pérdida de peso
14.	Poliuria
15.	Polidipsia
16.	Vértigos
17.	Hematuria, nicturia y tenesmo vesical.
18.	Cardiomiopatía
19.	Constipación
20.	Pseudo-obstrucción intestinal
21.	Fenómeno de Raynaud
22.	Diarrea

síndrome de Cushing, carcinoma tiroideo, diabetes mellitus o síndrome abdominal agudo. Los episodios cardiovasculares como estado de choque, miocarditis, cardiopatía dilatada, arritmias, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardiaca, alteraciones en el estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular, crisis convulsivas, signos y síntomas neurológicos focales, pueden ser la principal causa de muerte. La administración de la terapia con  $\beta$  bloqueador no selectivo sin bloqueo  $\alpha$  precedente puede precipitar una crisis con colapso hemodinámico, en el *cuadro I* se enlistan los síntomas y signos más comunes y en el *cuadro II* las manifestaciones de los órganos más afectados.

### PARAGANGLIOMAS

Son neoplasias raras que se originan del tejido cromafín extraadrenal y representan el 10 a 18% de todos los tumores que se originan a partir de este tejido, la tasa es de dos a ocho casos por millón de habitantes por año. De acuerdo a su origen se subdividen en parasimpático y simpático.

### PARAGANGLIOMAS PARASIMPÁTICO

Estos tumores se derivan de la cadena simpática y se localizan en abdomen, tórax y pelvis, sus manifesta-

**Cuadro II.** Manifestaciones clínicas de feocromocitoma en los órganos y sistemas más representativos.

Manifestaciones de crisis cardiovasculares <sup>32</sup>	
1.	Crisis hipertensivas: edema agudo de pulmón, enfermedad cerebrovascular.
2.	Arritmias
3.	Choque o severa hipotensión
4.	Insuficiencia cardiaca congestiva
5.	Cardiomiopatía
6.	Miocarditis
7.	Ruptura de aneurisma aórtico
8.	Isquemia de las extremidades inferiores, necrosis digital o gangrena en los orfejos
9.	Trombosis venosa profunda
Manifestaciones clínicas pulmonares	
1.	Edema agudo de pulmón
2.	Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
Manifestaciones clínicas de crisis abdominal.	
1.	Hemorragia del tubo digestivo
2.	Colecistitis
3.	Íleo paralítico
4.	Síndrome de diarrea acuosa con hipocaliemia
5.	Megacolon
6.	Pancreatitis aguda
7.	Oclusión vascular mesentérica
8.	Isquemia intestinal
9.	Enterocolitis severa y peritonitis
10.	Perforación del colon
11.	Obstrucción intestinal severa/pseudo obstrucción intestinal
Manifestaciones de crisis neurológicas	
1.	Hemiplejía
2.	Crisis convulsivas
Manifestaciones de crisis renal	
1.	Insuficiencia renal aguda
2.	Severa hematuria
3.	Pielonefritis aguda
4.	Compresión de la arteria renal por el tumor.
Manifestaciones de crisis metabólicas	
1.	Cetoacidosis diabética
2.	Acidosis láctica
Crisis multisistémica	
1.	Síndrome de falla múltiple o secuencial, fiebre $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , hipertensión e hipotensión

ciones clínicas son consecuencias de secreción de catecolaminas y del tamaño del tumor que en ocasiones produce efecto de masa. La frecuencia de malignidad es mucho más alta en estos tumores.

### PARAGANGLIOMAS SIMPÁTICO

Se localizan en cabeza, cuello y también adyacente al cuerpo carotídeo o al ganglio yugular. En la serie de la Clínica Mayo que reportó 297 pacientes, 237 tuvieron un paraganglioma benigno, durante 20 años (1978-1998), la edad promedio fue de 47 años,<sup>33</sup> de los 297 paragangliomas, 205 fueron localizados en cabeza y cuello y 92 debajo del cuello, se diagnosticó incidentaloma detectado por imagen en 9.0%. El paraganglioma más frecuente en el cuello fue el tumor del cuerpo carotídeo y el más común por debajo del cuello fue el tumor abdominal periaórtico y adyacentes a la vena cava inferior. El síntoma de los tumores paraganglionares en cabeza y cuello fue una masa palpable en cuello en 55% y parálisis de nervios craneales en 16%. Las manifestaciones clínicas de estos tumores fueron predominantes por el efecto de la masa local (masa del cuello: tinnitus y disfunción de los nervios craneales) y 4.0% fue hiperfuncionante. De los pacientes que tenían paragangliomas por debajo del cuello, uno o más presentó exceso de catecolaminas: cefalea (26%), palpitaciones (21%), diaforesis (25%), palidez (12%), y ortostasis (6%); la hipertensión arterial sistémica se presentó en 64%. Su localización fue periaórtico y alrededor de la vena cava inferior, perirrenales, mediastinales, intracardiacos, pulmonares, intramedular espinal, sacro, duodenal, pancreáticos, Zuckerland, vejiga y próstata.<sup>34</sup>

Los paragangliomas retroperitoneales son altamente probables que sean malignos y presenten dolor y masa, hacen metástasis a pulmones, nódulos linfáticos y huesos o extenderse y destruir vértebras adyacentes y producir manifestaciones medulares. Las enfermedades producidas por mutaciones genéticas por tres genes son: SDHB, SDHD y SDHC. Estos genes tienen un locus que codifica para las subunidades de la succinato deshidrogenasa del complejo II mitocondrial de la cadena respiratoria en paragangliomas familiares.

La succinato deshidrogenasa tiene una función importante en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos y en la cadena respiratoria de electrones. La succinato deshidrogenasa cataliza la deshidrogenación estereoespecífica del succinato a fumarato. La succinato deshidrogenasa contiene una molécula de FAD, el aceptor de electrones de la reacción, entonces E-FADH<sub>2</sub> se conduce hacia la cadena transportadora de electrones y por lo tanto se produce E – FAD.

### PARAGANGLIOMA – SDHD

El paraganglioma SDHD es un síndrome autosómico-dominante, familiar y está localizado en la cabeza y cuello, son paragangliomas parasimpático y menos frecuentes que los paragangliomas simpáticos y feocromocitomas, causados por mutaciones por el gen SDHD en el cromosoma 11q21-23.<sup>28</sup> Los paragangliomas de cabeza y cuello son generalmente benignos, portadores de la mutación en SDHD y deben ser investigados, por la frecuencia de malignidad y la posibilidad de feocromocitoma extraadrenal.<sup>28</sup>

### PARAGANGLIOMAS – SDHB

Los paragangliomas SDHB son autosómicos-dominantes, caracterizados por paragangliomas simpáticos y malignos.<sup>34,35</sup>

El síndrome está causado por una mutación inactivante del gen SDHB supresor del tumor, localizado en el cromosoma 1p35-36.

### PARAGANGLIOMAS – SDHC

El gen está en el cromosoma 1q21, autosómico-dominante, caracterizado por ser benigno y aleatoriamente son múltiples en cabeza y cuello.

### ESTUDIOS GENÉTICOS

Los feocromocitomas y paragangliomas hereditarios son causados por mutaciones en la línea germinal en cualquiera de los cinco genes descritos y los estudios de mutación son habituales para cuatro de estos genes.

La extensiva experiencia clínica demostró que las mutaciones en la línea germinal son responsables de 25% de los casos, en lugar de 10% considerado previamente. Importantemente, 7.5 – 27% de los tumores no tiene un síndrome obvio o historia familiar, y no es sospechoso de mutaciones en la línea germinal en uno de estos cuatro genes. A pesar de estas cifras de mutaciones en la línea germinal no sospechada, la mayoría de los expertos están de acuerdo en que los estudios genéticos deben ser restringidos a pacientes que cumplen con varios criterios clínicos.<sup>36</sup> Cuando los síndromes familiares son heredados en forma autosómico-dominante, un sujeto afectado tiene 50% de posibilidad de transmitir la mutación a cada hijo. La historia familiar se encuentra en pacientes con VHL MEN2, NF1 y SDHD.

**Cuadro III.** Características generales de los feocromocitomas familiares.

	Historia familiar/síndrome Presentación	Edad < 35 años	Bilateral	Extraadrenal	Maligno	Feo/PGL
RET	+	+	++	—	—	Feo Feo
VHL	+	++	+++	+	+	SPgl Feo
SDHD	+	±	+	+++	±	SPgl PPgl Feo
SDHB	+	±	+	+++	+++	SPgl PPgl
NF1	+	±	±	Criterio clínico de NF1	Criterio clínico de NF1	Feo Spgl

SPgl: Paragangliomas simpático, PPgl: Paragangliomas parasimpático, Feo: Feocromocitoma.

### EDAD DE PRESENTACIÓN

Los tumores hereditarios ocurren en el joven más que los esporádicos, el rango de edad es 5 – 69 años para el portador de una mutación y de 4 – 81 en el grupo de pacientes con tumores no identificados. Los estudios genéticos son necesarios en el adulto joven con enfermedad VHL, como en el FEO-PGL. En niños ocurren secundariamente a mutaciones en la línea germinal.<sup>37</sup> En el *cuadro III* se presentan las características más comunes de estos tumores.

### DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

#### Catecolaminas libres en la orina y metabolitos

La determinación en catecolaminas libres y fraccionadas y sus metabolitos debe realizarse en orina de 24 h. Las concentraciones de norepinefrina > 170 µg, epinefrina > 35 µg y metanefrinas totales de 1.8 µg y ácido vainillilmandélico 11 mg en orina de 24 h establecen con mayor probabilidad el diagnóstico.

#### CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS

La determinación de catecolaminas libres fraccionadas en el plasma en el feocromocitoma hereditario tiene sensibilidad de 69% y en el feocromocitoma esporádico de 92%, la especificidad es de 82 y 72%, respectivamente.

#### METANEFRINAS PLASMÁTICAS

En el HPLC la cuantía de normetraprefina y epinefrina en el caso de feocromocitoma hereditario,

tiene sensibilidad de 97% y especificidad de 96% y en el esporádico la sensibilidad es de 99% y la especificidad de 82%, lo cual establece una gran superioridad de las metanefrinas libres en el plasma.

#### CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS Y URINARIAS

1. Las catecolaminas son normalmente producidas por el sistema nervioso simpático, y la médula adrenal; no son específicos de feocromocitoma.
2. Los feocromocitomas secretan catecolaminas episódicamente; entre los episodios los niveles plasmáticos y urinarios son normales.

Los niveles plasmáticos y urinarios de catecolaminas son fisiológicos en 5 – 15% de pacientes con feocromocitomas.

#### METANEFRINAS PLASMÁTICAS

La normetaneprina y la metaneprina son productos de la actividad enzimática de la COMT y MAO en las catecolaminas intratumoral y extratumoral. Estos metabolitos son determinados en forma fraccionada. Las metanefrinas libres o desconjugadas, dependen del método y si las mediciones son en orina o en plasma. La cuantía de metanefrinas libres en plasma tiene ventajas debido a que su producción es constante e independiente de la excitación episódica de catecolaminas. Si las metanefrinas libres en plasma muestran concentraciones cuatro veces mayor que su límite superior, se confirma el diagnóstico de feocromocitoma. Pero

si el valor de metanefrinas libres en el plasma se encuentra entre 3.9 veces y el límite superior normal, la siguiente etapa del diagnóstico es la prueba de supresión con clonidina.

**Cuadro IV.** Fármacos que producen falsos positivos en plasma y orina de las catecolaminas y metanefrinas.

Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina, imipramina, nortriptilina  
 $\alpha$  bloqueadores no selectivo: Fenoxibenzamina  
 Bloqueadores  $\alpha$ 1 selectivos: Prazosina, doxazosina y terazosina  
 Bloqueadores  $\beta$  atenolol, metoprolol, propranolol, labetalol  
 Antagonistas de canales de calcio: Nifedipina, amlodipino, diltiazem, verapamilo  
 Vasodilatadores: Hidralazina, isosorbide, minoxidil.  
 Inhibidores de la monoaminoxidasa: Fenelzina, selegilina, trancipromina  
 Simpatomiméticos: Efedrina, pseudoefedrina, anfetaminas y albuterol.  
 Estimulantes: Cafeína, té, nicotina, teofilina  
 Misceláneas: Levodopa, cocaína y medios de contraste radiográficos.

## PRUEBA DE SUPRESIÓN CON CLONIDINA

1. Con ayuno de 8 a 12 h, las metanefrinas y catecolaminas en plasma se miden antes y tres horas después de la dosis oral de clonidina (0.3 mg/70 kg).

### RESPUESTA NORMAL

Se define por la caída de catecolaminas plasmáticas de la línea basal por lo menos 50% y por debajo de 500 pg/mL. Cuando la prueba se realiza en pacientes con catecolaminas plasmáticas de por lo menos 1,000 pg/mL los resultados falsos negativos y positivos son de 2.0%.

### PRUEBA POSITIVA

Los niveles de normetanefrina libre en plasma no disminuyen y permanecen elevados después de haberse administrado la clonidina en 96% de pacientes con feocromocitoma, en tanto que los niveles de NE permanecen elevados en 67% de los casos. Entonces, este metabolito puede ser el mejor marcador para la prueba de supresión de clonidina.

**Cuadro V.** Sensibilidad y especificidad de los estudios bioquímicos para establecer el diagnóstico de feocromocitoma.

	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
	Hereditario	Esporádico	Hereditario	Esporádico
<b>Plasma</b>				
Metanefrinas libres	97	99	96	82
Catecolaminas	69	92	89	72
<b>Orina 24 h</b>				
Metanefrinas fraccionadas	96	97	82	45
Catecolaminas	79	91	96	75
<b>Orina 24 h</b>				
Metanefrina total	60	88	97	89
Ácido vainillilmandélico	46	77	99	86

**Cuadro VI.** Sensibilidad y especificidad de los estudios bioquímicos para el diagnóstico de feocromocitomas y paragangliomas.

Prueba bioquímica	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
	Niños	Adultos	Niños	Adultos
Normetanefrina y metanefrina plasmática	100	99	94	89
Norepinefrina y epinefrina plasmática	92	84	91	81
Norepinefrina y epinefrina urinaria	100	97	95	69
	100	86	83	88
Ácido vainillilmandélico	—	64	—	95

## METANEFRINAS URINARIAS

Si para la prueba principal, metanefrinas libres en plasma, no se tiene la técnica ni la experiencia en su realización, la determinación de metanefrinas fraccionadas en orina proporciona la segunda elección para el diagnóstico. En el *cuadro IV* se presentan los medicamentos que pueden alterar los resultados de catecolaminas y metanefrinas. En los *cuadros V y VI* se presentan la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas para feocromocitoma y paraganglioma.

## IMÁGENES DE LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL FEOCROMOCITOMA

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son las principales modalidades para localización del feocromocitoma. Tiene una alta sensibilidad, pero una especificidad no óptima, también se puede utilizar el ultrasonido. La TAC y RM son los estudios de primera elección para la localización.

### IMAGEN ANATÓMICA CON TAC

El feocromocitoma adrenal de 0.5 a 1.0 cm o más largos o con metástasis de < 1.0 ó 2.0 cm pueden ser detectados por la TAC realizando cortes de 2.0 a 5.0 mm de grosor. Como la mayoría de feocromocitomas tienen un diámetro < 1.0 cm, son visualizados con la TAC. Una neoplasia de 1.0 a 2.0 cm son homogéneas en apariencia, con una densidad de ~40-50 HU, la imagen mejora con el medio de contraste. Las neoplasias más largas pueden experimentar hemorragia y ser heterogéneas, y las áreas muestran una baja densidad que pueden ser observadas dependiendo de la hemorragia.<sup>38-41</sup> En segundo lugar está la TAC de la pelvis y después la TAC de tórax y cuello.

La sensibilidad de la TAC es de 85 a 94%, si el feocromocitoma está situado en la glándula adrenal.<sup>42-45</sup> La sensibilidad para detectar lesiones extraadrenales, metastásicas y recurrentes es aproximadamente de 90%. Adicionalmente la especificidad de la TAC es limitada, se ha establecido que de aproximadamente 29 a 50%.<sup>45-47</sup> En los tumores adrenales la TAC con medio de contraste tiene una sensibilidad de 98% y una especificidad de 92%.<sup>48,49</sup> La RM debe ser sustituida por la TAC en niños, mujeres embarazadas y situaciones donde la exposición a radiación deba ser mínima.

### IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La imagen en el diagnóstico y seguimiento del feocromocitoma adrenal o la detección de metástasis con y

sin gadolinio debe ser con secuencias T1, el feocromocitoma emite señales semejantes al hígado, riñón y músculo y deben ser diferenciadas del tejido adiposo. La hipervascularidad del feocromocitoma tiene una apariencia brillante con secuencias T2. Particularmente, casi todos los feocromocitomas tienen una señal más intensa que el hígado o el músculo y frecuentemente son más intensas que la grasa. Entre las ventajas de la resonancia magnética está su alta sensibilidad para identificar feocromocitomas adrenales de 93 – 100%,<sup>42,44,50</sup> y otra ventaja es que expone al paciente a una baja radiación ionizante. La resonancia magnética es una buena modalidad de imagen para la detección de feocromocitomas intracardiacos, yuxtacardiacos, yuxtavasculares; el uso de secuencias T2 mejora la diferenciación del tejido adyacente al tumor. La resonancia magnética se puede llevar a cabo con o sin el uso de agentes contrastados, por lo que no se tiene el riesgo de producir crisis hipertensiva. La RM ofrece la posibilidad de obtener imágenes multiplanares y superiores, que permiten valorar las relaciones entre un tumor y los vasos que lo rodean (los grandes vasos en particular); comparado con la tomografía computada parece dar una mejor valoración y mayor sensibilidad, especialmente si hay invasión vascular.<sup>45</sup>

### IMAGEN POR ULTRASONIDO

Se considera que la especificidad para este estudio es de 60%. Es útil cuando el feocromocitoma es adrenal derecho e isodenso con el tejido hepático.

### ESTUDIOS ANATOMOFUNCIONALES PARA LA LOCALIZACIÓN DEL FEOCROMOCITOMA

Después de la localización anatómica con la tomografía computada y la resonancia magnética en el área corporal correspondiente, se procede a hacer los estudios funcionales que son [<sup>131</sup>I]-[<sup>123</sup>I] metayodobenzilguanidina, y el PET con varios ligandos.<sup>51,52</sup>

### IMAGEN FUNCIONAL CON METAYODOBENZILGUANIDINA

La metayodobenzilguanidina es un arilguanidino que imita la norepinefrina. El marcaje radiactivo es realizado con los isótopos de yodo, <sup>131</sup>I y <sup>123</sup>I, en la posición meta del anillo benzoico.

- Semejante a la norepinefrina, la MIBG es captada por los tejidos simpatomedulares, principalmente el

sistema de transporte noradrenérgico y dentro de las vesículas intracitoplasmáticas a través del sistema de transporte vesicular. El MIBG es así acumulado en el tejido adrenérgico. En la membrana plasmática y la captación vesicular es  $\text{Na}^+$  dependiente y puede ser influenciada por medicamentos tales como descongestionantes nasales, antihipertensivos, antidepresivos y cocaína; todos estos medicamentos deben retirarse tres días antes de realizar el estudio. Con el riesgo de desarrollar el síndrome de supresión, los fármacos deben suspenderse por un mes. El  $^{131}\text{I}$  tiene una semidesintegración atómica de 8.2 días y emite radiaciones  $\gamma$ . Por ejemplo, si el  $^{131}\text{I}$ -MIBG es administrado a la dosis de 0.5-1 mCi ó 0.2 mCi, la dosis absorbida por la glándula adrenal es de Gy/mCi.<sup>53</sup>

El  $^{123}\text{I}$  tiene semidesintegración atómica corta de 13 horas y emite radiación  $\gamma$ . La glándula tiroidea puede ser lesionada, los pacientes deben de ingerir una solución saturada de yoduro de potasio 100 mL cada 12 horas al día, en caso de alergia a la solución saturada de yoduro de potasio, debe administrarse 15 gotas cada 12 horas de perclorato de potasio, se inicia un día antes que los pacientes reciban un mCi, y continuar por 4 a 7 días después de la administración del yodo  $^{123}\text{I}$  ó  $^{131}\text{I}$  MIBG. A pesar del bloqueo tiroideo existe un ligero riesgo de disminución de la función tiroidea.

El estudio debe realizarse a las 24 h, si es necesario a las 48 h y si aún es necesario a las 72 h ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$  MIBG).

Normalmente el miocardio, hígado, bazo, vejiga urinaria, pulmones y glándulas salivales pueden estar ricamente innervados por la vía simpática y pueden mostrar captación después de 24 horas.

El estudio con [ $^{131}\text{I}$ ] MIBG tiene una sensibilidad de 77 – 90% y una alta especificidad de 95 a 100%.<sup>54-57</sup>

El isótopo de I, Br, C, F son marcadores de tejido, los más usados han sido el  $^{131}\text{I}$  y el  $^{123}\text{I}$ .

#### ESTUDIOS DE IMAGEN FUNCIONAL PET PARA LA LOCALIZACIÓN DE FEOCROMOCITOMA

La imagen de la tomografía por emisión de positrones (PET) es captada minutos u horas después de la inyección, es una sustancia de vida corta que emite positrones. La baja radiación de exposición y la resolución espacial, son las ventajas del PET, mientras que el costo y la disponibilidad limitada del radiofármaco y el equipo de PET, prohíbe ampliar su uso. En la valoración de los pacientes con feocromocitoma la

[ $^{18}\text{F}$ ] FDG, [ $^{11}\text{C}$ ] hidroxiefedrina, ó [ $^{11}\text{C}$ ] efedrina han sido los más ampliamente usados.<sup>58-62</sup> La [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA es también ampliamente usada en NIH, [ $^{18}\text{F}$ ], lo mismo DA que se ha usado con éxito.<sup>63,64</sup>

El aumento en el metabolismo de la glucosa, caracteriza a varios tejidos malignos, así, la captación de la glucosa marcada con [ $^{18}\text{F}$ ] tiene una vida media de 110 minutos, y en teoría, puede ser usada para la captación de imágenes de estos tumores. En la *figura 1* se presentan las diferentes posibilidades de estudio de los feocromocitomas con marcadores bioquímicos.

#### ESTUDIO CON SOMATOSTATINA

Los receptores de la somatostatina tienen siete segmentos transmembrana y están acoplados a las proteínas G. Existen 5 tipos de receptores a la somatostatina. Los tipos 1, 2 y 5, abundan en diferentes tumores neuroendocrinos. El 73% de los feocromocitomas expresan receptores a la somatostatina predominante el tipo 2 y 4.

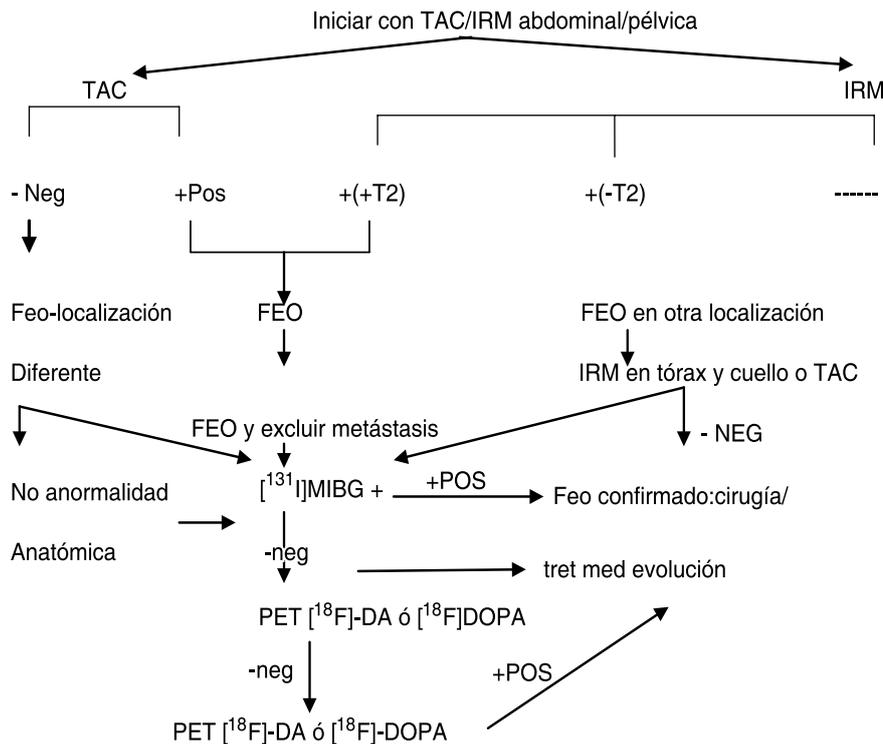
#### ESTUDIO CON OCTREOTIDA

El octreotida es un péptido de ocho aminoácidos análogo a la somatostatina que es metabólicamente estable y que tiene una alta afinidad por los receptores tipo 2 y 5.<sup>65</sup> [ $^{111}\text{In}$ ] diaminotriaminapentaacetato (DTPA), con una vida media de 2.8 días y emite radiaciones  $\gamma$  de 173 y 247 keV, es usualmente usado para marcar el octreotida. El octreotida es internalizado a través de procesos mediados por el receptor y la conjugación con DTPA (la cual es una molécula polar), previene su transporte a través de los lisosomas y otras membranas.<sup>66</sup> El octreotida se da a una dosis de 2 a 6 mCi (222MBq), y los estudios se observan a las 4, 24 y 48 horas.

#### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREOPERATORIO

##### 1. Fenoxibenzamina

Es un bloqueador no competitivo y su unión con receptores presinápticos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  es por el enlace covalente, y la compensación de los receptores ocupados es por la biosíntesis de nuevos receptores adrenérgicos. Los efectos colaterales son: Hipotensión postural y taquicardia refleja. El efecto máximo se debe lograr durante 14 días, se inicia con 10 mg cada 12 h y el siguiente día, 15 mg cada 12 h y así hasta alcanzar el efecto terapéutico, la dosis máxima es de 1.0 mg/kg de peso, dividida en tres dosis.



Modificado de Pacak K. Approach to the patient: Preoperative Management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 479-491.

**Figura 1.** Feocromocitoma bioquímicamente probado.

## 2. Bloqueo $\alpha_1$ selectivo

### Prazosina, terazosina y doxazosina

La prazosina es un antagonista competitivo selectivo por los receptores  $\alpha_1$ , de corta duración de acción, por lo que su dosificación puede ser rápidamente ajustada, se inicia con 1.0 mg cada 8 h durante la primera semana, la segunda con 2.0 mg cada 8 h, la tercera con 3.0 mg cada 8 h, y si es necesario hasta 4.0 mg cada 8 h, la dosis máxima es de 12 mg al día.

### Terazosina

Antagonista competitivo selectivo de los receptores  $\alpha_1$ . Se inicia con 1.0 mg antes de acostarse, la dosis antihipertensiva es habitualmente de 1.0 a 5.0 mg cada día, con una dosis máxima de 20 mg/día.

### Doxazosina

Es un inhibidor competitivo de los receptores  $\alpha_1$ , la dosis habitual es de 2.0 a 4.0 mg/día, se inicia con 1.0 mg/día durante una semana.

Según la respuesta, la dosis puede aumentarse a 2.0, 4.0, 8.0 y 16 mg al día como dosis máxima, con intervalos de una a dos semanas entre ellas.

## 3. Fentolamina

El mesilato de fentolamina es un bloqueador de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  que pertenece al grupo de las  $\beta$ -imidazolininas.

Es un fármaco útil para el manejo transoperatorio, se puede utilizar en bolo o en infusión intravenosa. El bolo de 5.0 a 10 mg se diluye en 10 mL de solución fisiológica al 0.9%. La infusión es de 300  $\mu$ g por minuto. Los efectos colaterales son: hipotensión arterial, taquicardia refleja, espasmo cerebrovascular, estimulación del tracto gastrointestinal e hipoglucemia.

## 4. Bloqueo beta-adrenérgico

El bloqueo  $\beta$ -adrenérgico controla las arritmias y la taquicardia. El bloqueo  $\beta$ -adrenérgico no selectivo con propranolol, se inicia con dosis de 40 mg cada 8 h, durante una semana y en la segunda semana 80 mg cada 8 h.

### 5. Los calcioantagonistas

Se utilizan con los bloqueadores  $\alpha_1$ , para controlar la hipertensión arterial sistémica.

Para tratar las crisis es necesario: Nitroprusiato de sodio y fentolamina.

6. Sustitución de volumen plasmático, dos a tres litros de solución fisiológica a 0.9% un día antes de la cirugía

7. Hemotransfusión aproximadamente de un litro o más, se realiza antes, durante y después de la cirugía

Una vez normotenso y sin inestabilidad hemodinámica, además del tratamiento simultáneo de comorbilidades se procede al tratamiento quirúrgico.

El abordaje quirúrgico depende de: La localización del feocromocitoma, y de la invasión vascular o capsular y su compromiso con las estructuras adyacentes, si se trata de un feocromocitoma bilateral, unilateral, genético, esporádico, así como del tamaño del feocromocitoma.

El tratamiento quirúrgico puede ser la adrenalectomía transperitoneal laparoscópica o adrenalectomía por cirugía abierta.

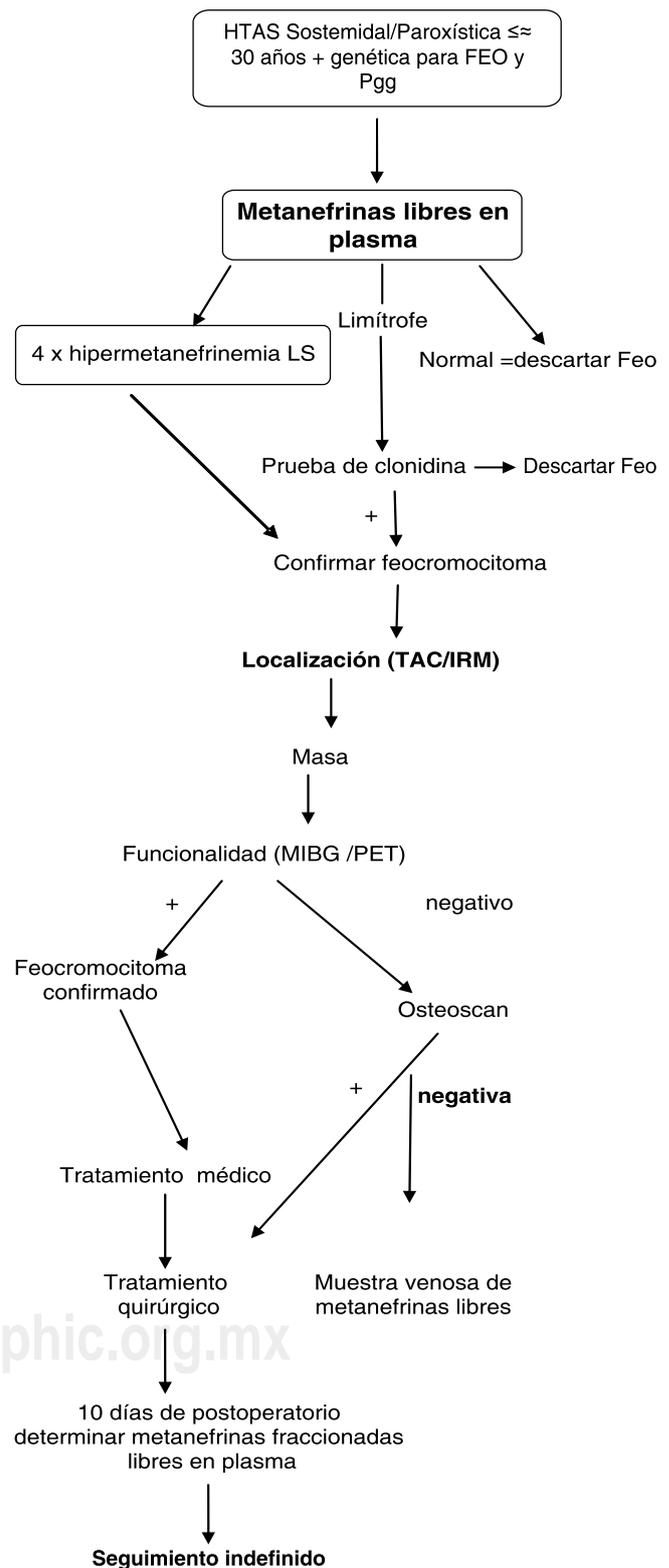
### EVOLUCIÓN

Diez días después de la cirugía se deben cuantificar las metanefrinas libres en el plasma y la catecolaminas urinarias, si éstas están normales, se continúa la vigilancia cada seis meses por dos años y después cada año indefinidamente. En la *figura 2* se presenta el algoritmo para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los enfermos con feocromocitoma o paraganglioma.

En caso de que exista hipermetanefrinemia se debe realizar búsqueda de metástasis con [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG.

### COMENTARIOS FINALES

1. En todo paciente joven menor de 30 años de edad con datos clínicos sugestivos de hipercatecolanemia se debe de investigar en primer lugar feocromocitoma.
2. En pacientes de cualquier edad con manifestaciones hiperadrenérgicas e hipertensión arterial sistémica refractaria al tratamiento médico debe de estudiarse feocromocitoma.



**Figura 2.** Flujo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para el feocromocitoma y paraganglioma.

3. El estudio bioquímico de primera elección es la cuantía de normetanefrina y metanefrina libres en el plasma.
4. Es prioritario determinar la localización de feocromocitoma.
5. No olvidar realizar estudios de localización funcional de feocromocitoma con metayodobenzilguanidina y tomografía por emisión de positrones.
6. Se recomienda realizar en primer lugar bloqueo alfa-adrenérgico y posteriormente  $\beta$ -adrenérgico, así como reposición de volumen, hemotransfusión y tratar cualquier otra comorbilidad asociada al feocromocitoma.
7. Los abordajes quirúrgicos parecen ser dos. Desde 1992 la adrenalectomía laparoscópica se ha establecido como la primera elección y la cirugía abierta la segunda elección, el abordaje depende de la localización del feocromocitoma o paraganglioma.
8. Diez días después de la intervención quirúrgica se deben determinar: Normetanefrina y metanefrina libres en plasma.
9. Dependiendo de la concentración de las metanefrinas libres se tomarán las diferentes vías de manejo.
10. El tratamiento del feocromocitoma maligno tiene otra visión.

#### A la luz de los conocimientos actuales quedan algunas dudas por resolver

1. ¿Cuál sería la mejor prueba bioquímica inicial para excluir o afirmar la presencia de un paraganglioma y/o feocromocitoma?
2. ¿Cuál será el mejor estudio de localización anatómico o funcional?
3. En toda la constelación de neoplasias o tumores que acompañan al feocromocitoma, es necesario realizar estudios genéticos.
4. Este tipo de tumores siempre serán considerados el gran «mimo».

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: No longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 2005; 89: 193-201.
2. Yeo H, Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 13-18.
3. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the art and future prospects. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 539-553.
4. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, Peaston RT, James RA, Lennard TW, Bliss R, Batchelor A, Perros P. Pheochromocytoma presenting as acute crisis after beta blockade therapy. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 186-190.
5. Khafagi FA, Shapiro B, Fischer M, Sisson JC, Hutchinson R, Beierwaltes WH. Pheochromocytoma and functioning paraganglioma in childhood and adolescence: role of iodine 131 metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med* 1991; 18: 191-198.
6. Levine LS, DiGeorge AM. Pheochromocytoma. In: Nelson Textbook of Pediatrics, end 16, pp 1741-1743; Eds RE Behrman, RM Kliegman and HB Jenson. Philadelphia, USA: Saunders. 2000.
7. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 539-553.
8. Goldstein RE, O Neil JA Jr, Holcomb GW, Morgan WM III, Neblett WWIII, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229: 755-764.
9. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozyck JE, Lawrence EC, Mysiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II Gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848-851.
10. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459-1466.
11. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets, Chabre O, Chamontin B, Delemer Giraud S, Murat A. Genetic testing in pheochromocytoma or functional Paragangliomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8812-8818.
12. Gutmann DH, Cole JL, Stone WJ, Ponder BA, Collins FS. Loss of neurofibromin in ad Renal Gland tumors from patients with neurofibromatosis 1. *Genes* 1994; 10: 55-58.
13. Loser RR, Glenn GM, Walter M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-2067.
14. Choyke PL, Glenn GM, Walter MM, Patronas NJ, Linehan WN, Zbar B. Von Hippel-Lindau Genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995; 194: 629-642.
15. Hes FJ, Hoppener JW, Lisp CJ. Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 969-974.
16. Maher ER, Webster AR, Richards FM, Green JS, Crossey PA, Payne SJ, Moore AT. Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. *J Med Genet* 1996; 33: 328-332.
17. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5367-5384.
18. Hes FJ, Hoppener JW, Lisp CJ. Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 969-974.
19. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen disease and pheochromocytoma. *J Urol* 1999; 162: 1582-1586.
20. Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C, Allolio B, Neumann HP. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol* 2006; 91: 3478-3481.
21. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999; 340: 1872-1879.
22. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, Mannelli M, Goldstein DS, Linehan WM, Lenders JW. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1999-2008.

23. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte. Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol* 2001; 86: 5658-5671.
24. Recasens M, Oriola J, Fernandez-Real JM, Roig J, Rodriguez-Hermosa JI, Font JA, Galofre P, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Asymptomatic bilateral adrenal pheochromocytoma in a patient with a germline V804M mutation in the RET proto-oncogene. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 29-33.
25. Young WF Jr, Abbound AL Editorial: paraganglioma all in the family. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 790-792.
26. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 477-484.
27. Manager WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 62-72.
28. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 827-836.
29. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H. Pheochromocytoma: recommendations for Clinical Practice form the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92-102.
30. Fitzgerald P, Goldfren A. Adrenal medulla. In: *Basic and Clinical Endocrinology*. FS Greenspan and DG Gardner. Lange Medical Books. New York. 2004: 439-477.
31. Young WF. Clinical Practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601-610.
32. Brouwer FM, Eisenhofer G, Lenders JWM, Pacak K. Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 699-724.
33. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerder JA, Young WF Jr. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5210-5216.
34. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Lilehan WM, Pacak K. High Frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paraganglioma: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4505-4509.
35. Timmers HJ, Kouzupa A, Eisenhofer G, Raygada M, Adams KT, Solis D, Lenders JW Pacak K. Clinical presentations biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytoma and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 779-786.
36. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 92-102.
37. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4-to 20 year old population. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 30-37.
38. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State of the art adrenal imaging. *Radiographic* 2001; 21: 995-1012.
39. Sohaid SAA, Bomanji J, Evanson J, Reznek RH. Imaging of the endocrine system. In: Grainger R, Allison D, Adam A, Dixon A, eds. *Diagnostic radiology: a textbook of medical imaging*, 4<sup>th</sup> Ed. London: Churchill Livingstone. 2001: 1367-1399.
40. Dacie JE, White FE. Radiology of endocrine disease. In: Besser GM, Thorner MO, eds. *Atlas of Endocrine imaging*. London: Wolfe. 1993: 1-78.
41. Mori S, Okura T, Kitami Y, Takata Y, Nakamura M, Watanabe S, Iwata T, Hiwada K. A case of metastatic extra-adrenal pheochromocytoma 12 years after surgery. *Hypertens Res* 2002; 25: 141-144.
42. Goldstein RE, O'Neil Jr JA, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott Jr HW. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229: 755-766.
43. Quint LE, Glazer GM, Francis IR, Shapiro B, Chenevert TL. Pheochromocytoma and paraganglioma: Comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1987; 165: 89-93.
44. Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 1101-1112.
45. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumei SS, Begley MG, Linehan WM, Norton JA, Walther MM, Keiser HR, Neumann RD. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* 1993; 34: 173-179.
46. Berglund AS, Hulthen UL, Manhem P, Thorsson O, Wollmer P, Tornquist C. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas. *J Intern Med* 2001; 249: 247-251.
47. Peplinski GR, Norton JA. The predictive value of diagnostic test for pheochromocytoma. *Surgery* 1994; 116: 1101-1110.
48. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 2002; 222: 629-633.
49. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Lundy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 747-752.
50. Honigsmann S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, Heinz-Peer G. How accurate is MR imaging in characterization of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol* 2002; 41: 113-122.
51. Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maessen HJM, Maes RAA, Beijnen JH. Renal excretion of Iodine-131 labeled meta-iodobenzylguanidine and metabolites after therapeutic doses in patients suffering from different neural crest-derived tumours. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 544-552.
52. Bajc M, Palmer J, Ohlsson T, Edenbrandt L. Distribution dosimetry of 111 in DTPA-D-Phe-Octreotide in man assessed by whole body scintigraphy. *Acta Radio* 1994; 35: 53-57.
53. Swanson DP, Carey JE, Brown LE, Kline RC, Wieland DM, Thrall JH, Beierwaltes WH. Human absorbed dose calculations for iodine-131 and iodine-123 labeled meta-iodobenzylguanidine (mIBG): a potential myocardial and adrenal medulla imaging agent. In: *Proceedings of the Third International Symposium on Radiopharmaceutical Dosimetry*, Oak Ridge, Tennessee. Oak Ridge, Tenn: Oak Ridge Associated Universities, 1981: 213-24.
54. Fujita A, Hyodoh H, Kawamura Y, Kanegae K, Furuse M, Kanazawa K. Use of fusion images of I-131 metaiodobenzylguanidine, SPECT and magnetic resonance studies to identify a malignant pheochromocytoma. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 440-442.
55. Sisson JC, Shulkin BL. Nuclear medicine imaging of pheochromocytoma and neuroblastoma. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 217-223.
56. van der Hasrt E, de Heder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Bosman FT, Kwekkeboom DJ. [<sup>123</sup>I] Metaiodobenzylguanidine and [<sup>111</sup>In] octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 685-693.

57. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356-358.
58. Trampal C, Hengler H, Juhlin C, Bergstrom M, Langstrom B. Detection of pheochromocytoma using <sup>11</sup>C-hydroxyphedrine-PET. *Radiology* 2002; 225: 425.
59. Shulkin BL, Wienland DM, Shapiro B, Sisson JC. PET epinephrine studies of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 229.
60. Shulkin BL, Wienland DM, Shapiro B, Sisson JC, Kuh IDE. PET scanning with hydroxyephedrine: an approach to the localization of the pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1992; 33: 1125-1131.
61. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 1999; 212: 35-41.
62. Taniguchi K, Ishizu K, Torizuka T, Hasegawa S, Okawada T, Ozawa T, Iino K, Taniguchi M, Ikematsu Y, Nishiwaki Y, Kida H, Waki S, Uchimura M. Metastases of predominantly dopamine-secreting pheochromocytoma that did not accumulate meta-iodobenzylguanidine: imaging with whole body positron emission tomography using <sup>18</sup>F-labelled deoxyglucose. *Eur J Surg* 2001; 167: 866-870.
63. Pacak K, Goldstein DS, Doppman JL, Shulkin BL, Udelsman R, Eisenhofer. A "pheo" lurks: Novel approaches for locating occult pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3641-3646.
64. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315-329.
65. Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 1991; 12: 450-482.
66. Breeman WA, De Jong M, Kwekkboom DJ, Valkema R, Bakker WH, Kooji PPM, Visser TJ, Krenning EP. Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1412-1429.

*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Reinaldo Alberto Sánchez Turcios**

Tepic núm. 113-610, Col. Roma Sur, tel./fax 52644515  
rturcios@live.com.mx