

Lesiones quísticas múltiples adrenales como expresión morfológica de feocromocitoma quístico bilateral en el contexto de síndrome de Sipple (neoplasia endocrina múltiple tipo 2a): presentación de un caso

Adrenal multiple cystic lesions as a morphological expression of bilateral cystic pheochromocytoma in the context of Sipple's syndrome (multiple endocrine neoplasia type 2a): presentation of a case

Iván I. Gómez-Castro^{1*}, Pilar A. Ibarra-Vivas², Raúl Barreda-Escalante³, Loudwin O. Piña-Moneda² y Enrique Granados-Sandoval²

¹Servicio de Resonancia Magnética, Medimagen, Acapulco de Juárez, Guerrero; ²Servicio de Radiología e Imagen, Hospital Regional 1.º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ³Servicio de Radiología e Imagen, Barreda y Asociados Radiología e Imagen, S.A., Ciudad de México. México

RESUMEN

Los feocromocitomas quísticos son lesiones adrenales infrecuentes. La neoplasia endocrina múltiple tipo 2a se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (100% de los casos), feocromocitoma (50%) y adenomas o hiperplasia de paratiroides (25%). Presentamos un caso de una paciente de sexo femenino, de 51 años, a quien, durante un estado subclínico de la enfermedad se le observa, por estudio de tomografía computarizada abdominal, una imagen incidental sugerente de feocromocitoma quístico bilateral. Posteriormente se identifica elevación de catecolaminas y calcitonina, así como, por estudios de imagen (tomografía computarizada multidetector, resonancia magnética y centellografía [TCMD, RM]), se corrobora el hallazgo inicial, y se identifica, además, carcinoma medular de tiroides bilateral con metástasis linfonodal al cuello, con la subsecuente correlación histopatológica. Se enmarca en el contexto de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2a.

Palabras clave: Feocromocitoma quístico. Neoplasia endocrina múltiple. Carcinoma medular de tiroides.

Correspondencia:

*Iván I. Gómez-Castro

E-mail: dr.ivan.gomez.castro@outlook.com

Recibido: 26-10-2018

Aceptado: 24-05-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000084

1665-2118/©2019 Sociedad Mexicana de Radiología e Imagen, AC. Publicado por Permalyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Cystic pheochromocytomas are infrequent adrenal lesions. Multiple endocrine neoplasia type 2a. characterized by medullary thyroid carcinoma (100% of cases), pheochromocytoma (50%), and adenomas or parathyroid hyperplasia (25%). We present a case of a patient 51-year-old female who, during a subclinical state of the disease, is observed by abdominal computed tomography incidental image suggestive of bilateral cystic pheochromocytoma. Later, were identified elevation of catecholamines and calcitonin, as well as, by imaging studies (multidetector computed tomography, magnetic resonance and scintigraphy [MCDT, MR]), was corroborated initial finding, also identifying bilateral medullary thyroid carcinoma with lympho-nodal metastasis to the neck, with subsequent histopathological correlation, framed in the context of multiple endocrine neoplasia type 2a.

Key words: Cystic pheochromocytoma. Multiple endocrine neoplasia. Thyroid medullary. Carcinoma.

PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 51 años, con antecedentes familiares de madre finada por cáncer de mama, hermana finada por cáncer de ovario y prima con diagnóstico de cáncer de tiroides.

Es referida al Hospital Regional 1.º de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, al Servicio de Gastroenterología, que solicita un estudio inicial de tomografía computarizada (TC) con contraste endovenoso abdominal como *screening* por los antecedentes familiares descritos y por diagnóstico previo en un estudio ecográfico de enfermedad hepática parenquimatosa difusa. Se identifican lesiones adrenales quísticas múltiples y bilaterales (Fig. 1). Por los hallazgos descritos se solicita un estudio hormonal de las glándulas suprarrenales, y se observan valores de catecolaminas totales en orina de 1,088 µg/24 h (noradrenalina de 10.92 µg/24 h, adrenalina de 27 µg/24 h y dopamina de 1050.59 de µg/24 h) metanefrinas totales en orina de 1,609 µg/24 h (metanefrina

urinaria de 638 µg/24 h y normetanefrina de 970 µg/24 h), niveles de metanefrina libre en plasma de 83 pg/ml y normetanefrina libre en plasma de 445 pg/ml.

Para determinar una adecuada caracterización tisular, se realiza un estudio de resonancia magnética (RM) de las glándulas adrenales, y se confirma la naturaleza sólido-quística de las lesiones, y se identifica realce difuso periférico a la administración de medio de contraste paramagnético (gadolinio) (Fig. 2). Así mismo, para caracterizar metabólica y funcionalmente las lesiones, se realiza un estudio de gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG), y se observa un incremento anormal de radiofármaco en la topografía de adrenales, compatible con tumoración suprarrenal de tipo feocromocitoma.

Para seguimiento, valoración adecuada de la morbilidad y extensión, se realizan estudios paraclínicos, y se identifican de forma relevante valores de calcitonina sérica de 4,010 pg/ml. Ante el hallazgo se realiza TC de

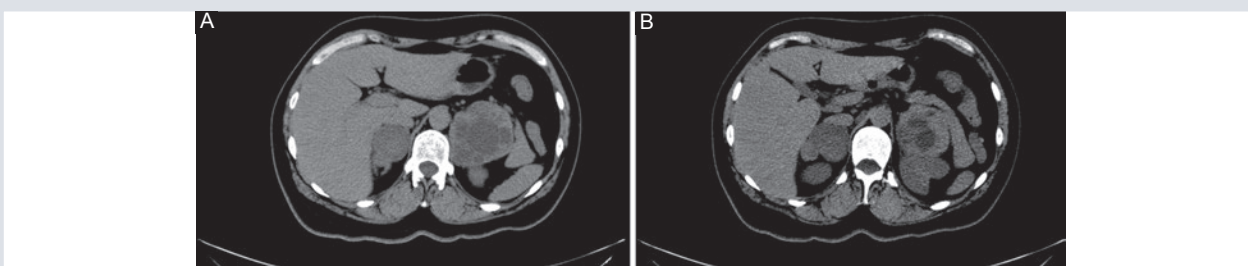


FIGURA 1. Tomografía computarizada helicoidal de abdomen. **A y B:** en la que puede identificarse en ambas glándulas suprarrenales dos lesiones de atenuación mixta. Nótese a nivel intratumoral la existencia de múltiples áreas bien definidas, de baja densidad.

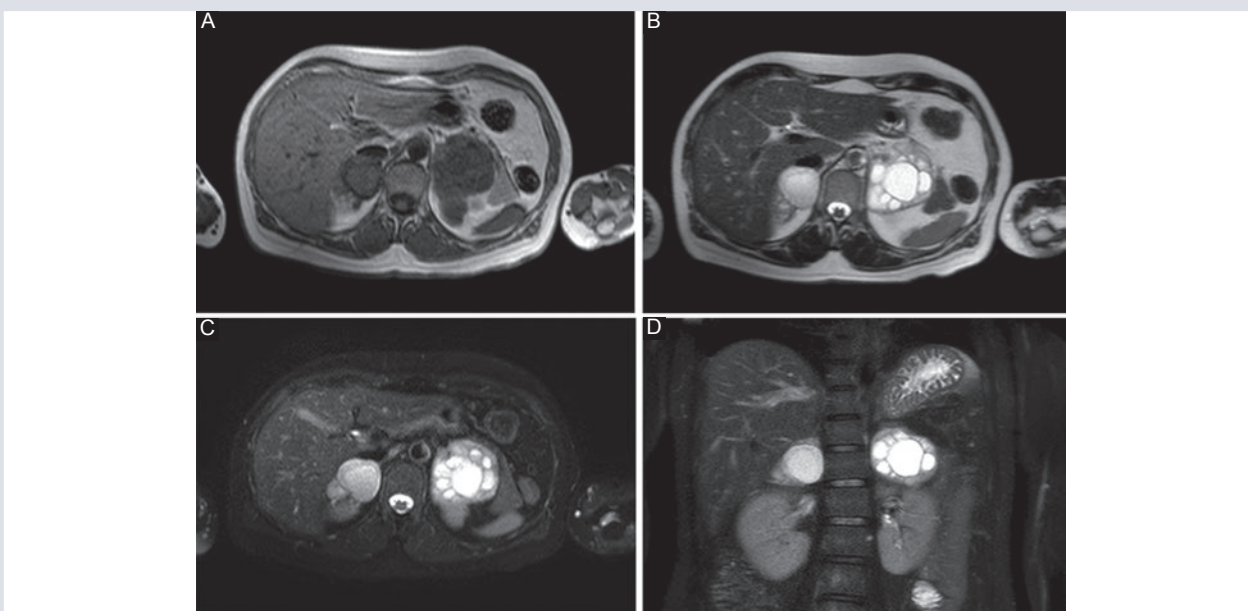


FIGURA 2. Resonancia magnética abdominal. **A:** Imagen axial en ponderación T1; **B:** T2; **C:** T2 con supresión grasa; **D:** T2 con supresión grasa en plano coronal donde se observa compromiso de ambas glándulas adrenales por formaciones tumorales mixtas. Dichas lesiones se identifican heterogéneas por numerosas formaciones redondeadas intratumorales de intensidad de señal líquido.

cuello, en la que se observan nódulos tiroideos de atenuación mixta, de mayor tamaño en el lóbulo derecho, y adenomegalias cervicales (Fig. 3).

Con sospecha diagnóstica clínico-imagenológica de feocromocitoma quístico bilateral y carcinoma tiroideo linfometastásico, se realiza resección quirúrgica de adrenales y tiroides, programada en dos tiempos. El estudio

histológico posterior confirmó los diagnósticos de sospecha, e identificó al carcinoma tiroideo de tipo medular en el lóbulo derecho e izquierdo y enfermedad metastásica en seis de los nueve ganglios resecados. Ambos diagnósticos se integran en el contexto de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2a.

Actualmente, la paciente realiza medicación hormonal de reemplazo, en el control de la

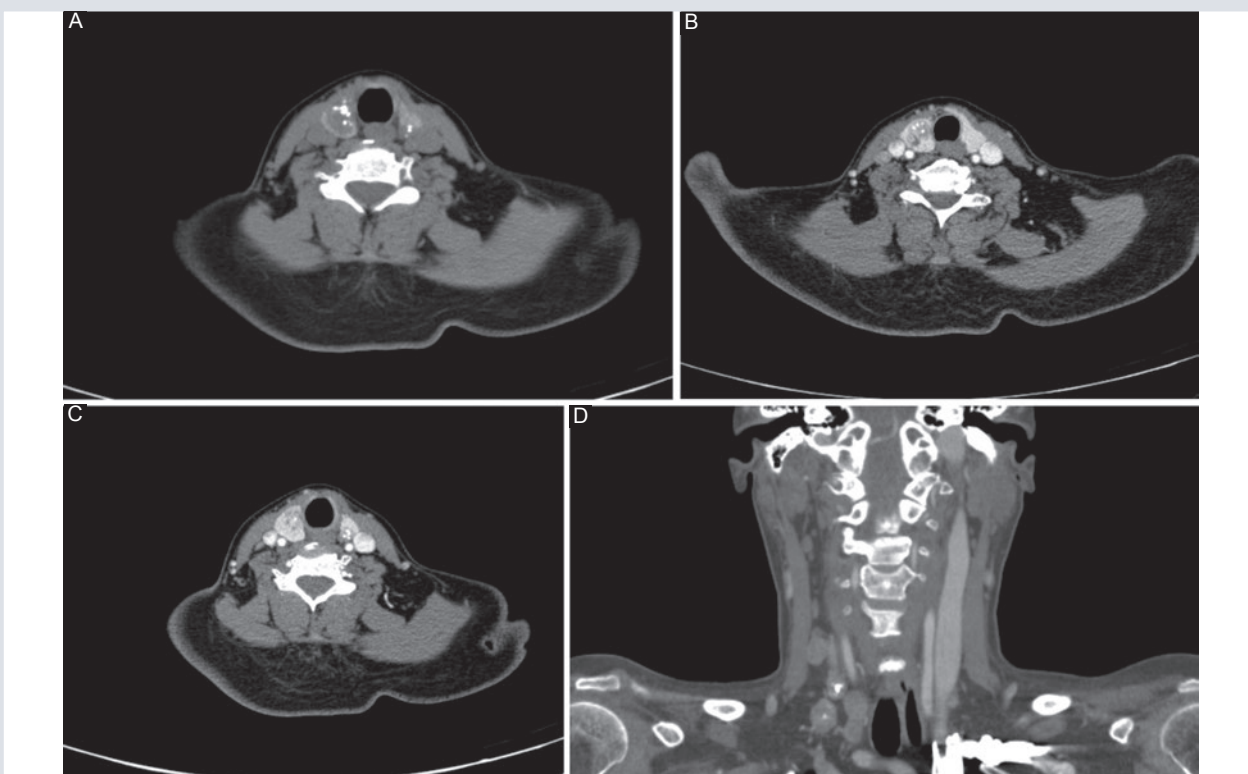


FIGURA 3. Tomografía computarizada helicoidal de cuello. **A:** Imagen axial en fase simple; **B y C:** Axial en fase contrastada; **D:** Reconstrucción coronal en fase contrasta en donde se identifican lesiones sólidas de atenuación mixta en ambos lóbulos tiroideos, los cuales asocian a imágenes cálcicas internas. Nótese en **D** crecimientos ganglionares con componente cálcico interno, de predominio en el hemicuello derecho.

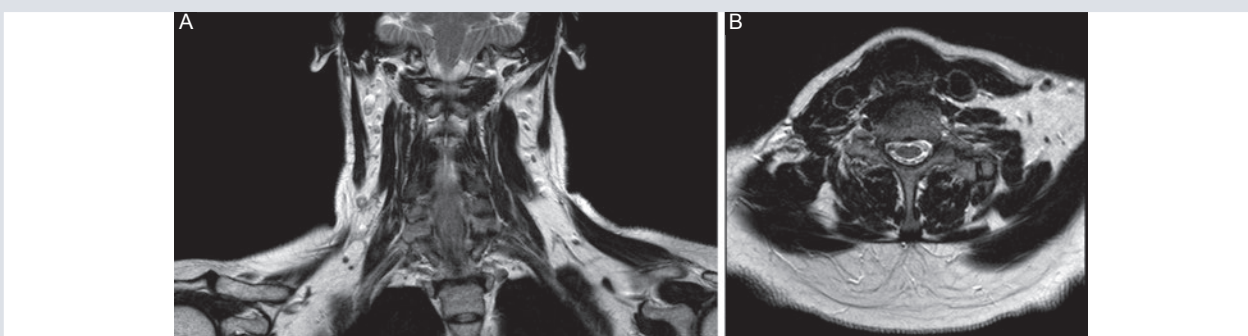


FIGURA 4. Resonancia magnética de cuello posquirúrgica. **A:** Ponderación T2 (sin gadolinio) plano coronal; **B:** Axial en donde no se identifica remanente/recidiva tumoral a cuello.

RM de cuello no se identificó remanente/recidiva tumoral (Fig. 4). En el último dosaje de metanefrinas se identificaron normales, excepto la noradrenalina, con valores de

80 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$. Ante este hallazgo se realiza una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT) en la que se identifica una expresión anormal de

receptores de somatostatina en el lecho quirúrgico de la glándula suprarrenal izquierda, lo que sugiere recurrencia de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El primer caso de NEM fue descrito por Jacob Erdheim en 1903, al describir a un paciente con tumor en la glándula pituitaria y glándulas paratiroides. En 1962, Sipple reporta la primera asociación de carcinoma medular de tiroides (CMT) y feocromocitoma. Steiner, et al., 6 años después, introducen el término *neoplasia endocrina múltiple*, con tres combinaciones de tumores endocrinos. En 1973, Sizemore, et al. concluyeron que la categoría NEM tipo 2, descrita por Steiner, en la asociación de CMT y feocromocitoma, incluye 2 fenotipos distintos: pacientes con hiperparatiroidismo y apariencia normal, y pacientes sin hiperparatiroidismo, pero con neuromas mucosos y características marfanoides. En 1975, Chong, et al. sugirieron que la combinación de CMT, feocromocitoma y enfermedad paratiroidea en pacientes con apariencia normal se denominara *NEM tipo 2a*^{1,2}.

La NEM tipo 2 es un síndrome de herencia autosómica dominante y afecta aproximadamente a 1 de cada 30,000 individuos. Es causado por una mutación del proto-oncogén RET, localizado en el cromosoma 10q11, la cual codifica una proteína en la que se distinguen tres partes principales: el dominio extracelular, donde se halla la región rica en cisteínas, la porción transmembrana y el dominio intracelular. Esta proteína es un receptor transmembrana con actividad tirosina cinasa. Las mutaciones responsables del NEM

tipo 2a son múltiples, y en su mayoría afectan a la región rica en cisteínas del dominio extracelular³⁻⁸.

La enfermedad principal que caracteriza estos síndromes es el carcinoma medular de tiroides, que se produce con penetrancia casi completa en todos los individuos afectados. El NEM tipo 2a se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (100% de los casos), feocromocitoma (50%) y adenomas o hiperplasia de paratiroides (25%)^{3,9}.

El carcinoma medular de tiroides se presenta a una edad más joven en pacientes con NEM tipo 2, comparativamente con la forma esporádica. Comúnmente, los niveles séricos de calcitonina son elevados. La diseminación metastásica linfonodal al cuello y mediastino ocurre en un 50% de los casos, aproximadamente. La afección metastásica a hígado, pulmón y hueso ocurre en un 15 a 25%, aproximadamente. En la imagen seccional, el tumor se identifica sólido y frecuentemente asociado a calcificaciones^{3,9}.

Los feocromocitomas ocurren en el 50% de los pacientes con NEM tipo 2. Los tumores son bilaterales en hasta el 50% de los casos (en comparación con solo el 10% de los tumores esporádicos), y al momento del diagnóstico pueden ser pequeños y asintomáticos. Algunos autores definen los feocromocitomas, como método pnemotécnico, con la «regla de los 10», porque aproximadamente en el 10% son extraadrenales, bilaterales (solo en los casos esporádicos), extraabdominales, malignos, familiares (asociados a síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y NEM tipo 2), pediátricos y sin elevación de la presión arterial⁹⁻¹².

Los hallazgos por imagen suelen ser variables, sin embargo, suelen presentarse como sólidos, redondeados y circunscritos. Por TC, el coeficiente de atenuación ha demostrado ser valioso para la caracterización de las lesiones adrenales, ya que la mayoría de los feocromocitomas tienen una atenuación mayor a 10 UH, lo que ayuda a diferenciarlos de su principal diagnóstico diferencial, el adenoma, el cual comúnmente se identifica con valores inferiores a 10 UH debido a su componente graso intracelular (intracitoplasmático o grasa inmadura). En algunos casos puede identificarse con valores menores a 10 UH, clasificándose como adenomas, por lo que para una adecuada caracterización requiere correlación con el contexto de antecedentes, cuadro clínico, el análisis dinámico contrastado tomográfico (porcentaje de lavado absoluto y relativo) y el perfil bioquímico/hormonal adrenal. Algunos casos pueden mostrar componente graso macroscópico (extracelular o grasa madura), una atenuación alta debido a hemorragia o degeneración cálcica secundaria a hemorragia⁹⁻¹⁶.

Por RM, los feocromocitomas suelen presentarse isointensos al músculo en ponderación T1 e hiperintensos en T2, sin identificarse pérdida de la señal en fuera de fase debido a su poco contenido graso^{9,16}.

En los estudios de medicina nuclear, se ha identificado en los feocromocitomas benignos una sensibilidad en la gammagrafía con MIBG del 83% y la del PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) del 58%, mientras que para los malignos, la gammagrafía tiene una sensibilidad del 88% y el PET del 82%^{16,17}.

Las tumoraciones adrenales quísticas son muy infrecuentes. Su incidencia en series es

de 0.064-0.18%; y constituyen tan solo un 4-22% de la totalidad de los incidentalomas. Los feocromocitomas quísticos pueden presentarse de forma esporádica hasta en el 60% de casos; mientras que en el 40% restante suelen estar relacionados con una enfermedad hereditaria familiar, como el síndrome de Von Hippel-Lindau, la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (como en el caso presentado) y la neurofibromatosis tipo 1. Estos tumores suelen presentar la degeneración quística parcial o focal debido a su hipervascularización. Se ha postulado que el proceso comienza con hemorragia intraparenquimatosa, seguida de necrosis. Las áreas de necrosis posteriormente sufren reabsorción. El mecanismo desencadenante parece ser que el tumor supera su suministro vascular. Los componentes quísticos de los feocromocitomas reflejan la necrosis y licuefacción dentro del tumor^{10-12,18,19}.

La prevalencia de los tumores quísticos tipo feocromocitomas es aún indeterminada. Dentro de las series más grandes reportadas, la publicada por Andreoni, de 107 pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica de lesiones adrenales, 31 casos tuvieron confirmación histopatológica de feocromocitoma, y de ellos solo 6 casos tuvieron diagnóstico final de feocromocitoma quístico²⁰.

Los feocromocitomas quísticos se han considerado como un subgrupo especial con caracteres particulares, con una tendencia a ser asintomáticos, ya que muestran una prevalencia menor de marcadores bioquímicos elevados^{20,21}.

En cuanto al diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas adrenales, sin contar con el enfoque clínico y bioquímico, deberá

descartarse al quiste adrenal endotelial, quiste adrenal epitelial, quiste parasitario por equinococo, linfangioma, pseudoquistes adrenales y carcinoma adrenal. No obstante, la característica del feocromocitoma quístico es una pared relativamente gruesa, con o sin septos dentro de la masa, con un realce persistente de la pared después de la administración de medios de contraste y sin lavado rápido. El patólogo debe considerar la posibilidad de un feocromocitoma al evaluar un tumor quístico suprarrenal y valorar con mayor detalle al borde del tumor. Ante la duda diagnóstica, tiene como herramienta el uso de la inmunohistoquímica para excluir al feocromocitoma^{11,20,22}.

Cuando las lesiones quísticas adrenales son no funcionantes, Rotzenbit propone una clasificación en tres grupos de acuerdo a sus caracteres radiológicos: quistes no complicados, quistes complicados y un grupo indeterminado. Se consideran como quistes no complicados aquellos menores de 5-6 cm, homogéneos y con pared menor de 3 mm; en ellos se recomienda la vigilancia periódica para detectar cambios en el tamaño y naturaleza. Se clasifican como quistes complicados aquellos con altos valores de densidad o no homogéneos, con pared mayor de 5 mm de espesor o con calcificaciones centrales o periféricas, y se sugiere la resección quirúrgica. Los quistes mayores de 5-6 cm, con valores de atenuación mayores que el agua o con pared entre 3-5 mm se consideran indeterminados. En esta variedad estaría indicada una punción de la lesión previa a la decisión terapéutica²².

El tratamiento de elección del feocromocitoma es la resección quirúrgica. Es necesario el manejo prequirúrgico, que incluye el bloqueo

alfa-adrenérgico. Actualmente, el abordaje laparoscópico se ha convertido en el tratamiento de elección para neoplasias adrenales²³.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIAMIENTO

Los autores del trabajo declaran no hubo fuentes de financiamiento para la realización del estudio.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madson Q, Almeida CS. Solid Tumors Associated with Multiple Endocrine Neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010;203(1):30-6.

2. Carney JA. Familial Multiple Endocrine Neoplasia, The First 100 Years. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):254-74.
3. Monsalve J, Kapur J, Malkin D, Babyn PS. Imaging of cancer predisposition syndromes in children. *Radiographics [Internet].* 2011;31(1):263-80.
4. Murakumo Y, Jijiwa M, Asai N, Ichihara M, Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. *Pituitary.* 2006;9(3):179-92.
5. Wohlk GN. Neoplasias endocrinas múltiples. desde el laboratorio al paciente. *Rev Medica Clin Condes.* 2013;24(5):778-83.
6. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-71.
7. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: A review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid.* 2005;15(6):531-44.
8. Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat.* 2011;32(1):51-8.
9. Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JA, Gleeson F V, Phillips RR. Multiple endocrine neoplasia: spectrum of radiologic appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. *Radiographics [Internet].* 2006;26(2):433-51.
10. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics.* 2004; 24 Suppl 1:S87-99.
11. Ahualli J, Méndez-Uriburu L, Ravera ML, Méndez-Uriburu M. Feocromocitoma quístico: a propósito de un caso. *Rev Argentina Radiol.* 2008;72(2):177-80.
12. Lee TH, Slywotzky CM, Lavelle MT, Garcia RA. Cystic Pheochromocytoma. *Radiographics.* 2002;22(4):935-40.
13. Pacak K, Ilias I, Adams KT, Eisenhoffer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: Focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumor. *J Intern Med.* 2005;257(1):60-8.
14. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-Art Adrenal Imaging. *Radiographics.* 2001;21(4):995-1012.
15. Binda M, Añone C, Miklaszewski J, Pardes E. Optimización del uso de las imágenes en la patología suprarrenal (parte 1). *Rev Argentina Radiol.* 2014; 77(3):218-25.
16. Binda M, Añone C, Miklaszewski J, Pardes E. Optimización del uso de las imágenes en la patología suprarrenal (parte 2). *Rev Argentina Radiol.* 2014; 77(4):255-66.
17. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;63(1):71-81.
18. Bellantone R, Ferrante A, Raffaelli M, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti F. Adrenal cystic lesions: report of 12 surgically treated cases and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 1998;21(2):109-14.
19. Joya Vázquez R, Vecino Bueno C, Bengochea Cantos JM, Gómez García O, López López MÁ, Molina Sánchez A, et al. Feocromocitoma quístico gigante: reporte de un caso. *Rev Gastroenterol Perú.* 2017;37(4):374-8.
20. Andreoni C, Krebs RK, Bruna PC. Cystic pheochromocytoma is a distinctive subgroup with special clinical, imaging and histological features that might mislead the diagnosis. *BJU Int.* 2008;101(3):345-50.
21. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multi-detector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls. *Radio Graphics.* 2009;29:1333-51.
22. Rosenblit A, Morehouse HT, Amis ES. Cystic adrenal lesions: CT features. *Radiology.* 1996;201:541-8.
23. Montoya-Martínez G, Moreno-Palacios J, Serrano-Brambila E. Adrenalec-tomía lumboscópica en un paciente con feocromocitoma y neoplasia endocrina múltiple tipo 2b. *Cir.* 2009;77(2):131-3.