



## © Feocromocitoma y paraganglioma: un dolor de cabeza

López-Íñiguez Alvaro\*

### Resumen

Los tumores endócrinos de tejido adrenal, feocromocitoma y paraganglioma, son neoplasias con una incidencia de 2 a 8 casos por cada millón de habitantes anualmente. Las manifestaciones clínicas de estos tumores dependen de la secreción de catecolaminas, la principal es hipertensión refractaria que remite totalmente si el tumor es extirpado. Pueden ser originados tanto por trastornos genéticos como por mutaciones de *novo*. Los trastornos genéticos que se asocian a estos tumores son: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2), Neurofibromatosis tipo 1 (NIF 1), enfermedad de Von Hippel-Lindau y paraganglioma familiar. El diagnóstico de estas neoplasias es complejo a pesar de contar con cuadros clínicos característicos y marcadores bioquímicos e imagenológicos sensibles. El feocromocitoma y el paraganglioma familiar deben ser siempre un diagnóstico diferencial de hipertensión.

**Palabras clave:** catecolaminas, feocromocitoma, hipertensión, metanefrinas, neoplasia endocrina múltiple, neurofibromatosis, paraganglioma, Von Hippel-Lindau.

## Pheochromocytoma and paraganglyoma : a headache

### Abstract

The endocrinous tumors of adrenal tissue, pheochromocytoma and paraganglyoma have an incidence of 2 to 8 cases per million annually. Clinical manifestations will depend on the catecholamine secretion, being refractory hypertension the most frequent, which will subside completely if the tumor is removed. They can be originated either from genetic diseases or from *de novo* mutations. Genetic diseases that are associated with these kinds of tumors are; Multiple Endocrine Neoplasia type 2, Neurofibromatosis type 1 (NIF 1), Von Hippel-Lindau disease and hereditary paraganglyoma. Diagnosing these neoplasia can be complex in spite of presenting characteristic clinical manifestations and specific biological and radiological markers. Pheochromocytoma and hereditary paraganglyoma should always be a differential diagnosis when evaluating hypertension.

**Key words:** catecholamines, hypertension, methanephtrines, multiple endocrine neoplasia, neurofibromatosis, paraganglyoma, pheochromocytoma, Von Hippel-Lindau.

\*Medico Interno de Pregrado del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Instructor de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología del Centro de Ciencias de la Salud CUCS de la Universidad de Guadalajara. Contacto al correo electrónico: alvaritroz@hotmail.com  
López-Íñiguez Alvaro; Feocromocitoma y paraganglioma: un dolor de cabeza. Rev Med MD 2010; 2(2):62-68.

## Introducción

La primera descripción de esta clase de tumores fue realizada en 1886 por Félix Fränkel, quien describió a una paciente de 18 años con un sarcoma y un angiosarcoma adrenal bilateral, en la ciudad alemana de Wittenweir. Con revisiones actuales basadas en su descripción ahora se sabe que fue un caso de feocromocitoma de origen hereditario.<sup>1</sup>

## Concepto y definición

En una revisión realizada por DeLellis en el año 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció los conceptos utilizados actualmente y que además incluye al feocromocitoma y paraganglioma dentro de la clasificación de tumores endocrinos de la OMS. Tanto el feocromocitoma como el paraganglioma provienen de células cromafines, su diferenciación depende de su localización y la capacidad secretora que tienen. Feocromocitoma es todo aquel tumor confinado a la glándula adrenal, mientras que paraganglioma es aquel que se encuentra fuera de la glándula adrenal en tejido neuroendocrino, que está distribuido paralelo a la columna vertebral y en los órganos de Zuckerkanal que son tejidos de células cromafines situados debajo de la arteria mesentérica inferior. El paraganglioma puede estar compuesto por tejido simpático o parasimpático, el primero es secretor de catecolaminas, mientras que el segundo lo hace sólo en un 5%.<sup>2</sup>

## Anatomía e histología de la glándula adrenal

La médula adrenal compone el centro de la glándula adrenal y representa aproximadamente el 10% de su volumen. Tiene una población celular variada, principalmente células cromafines, neuronas y células de la glía, que funcionan como soporte. Esta última población de células está conformada por células sustentaculares con extensiones que no contienen mielina y células de Schwann; existen además terminaciones nerviosas no mielínicas que sirven como enlace con el sistema nervioso autónomo. Embriológicamente las células cromafines y las células de la glía son derivadas de la cresta neural. La mayoría de los feocromocitomas están compuestos solo por células cromafines, mientras que un 3% se asocia a otro tipo de tumores, siendo los principales el neuroganglioma, schwannomas y el carcinoma de células escamosas.<sup>3</sup>

## Epidemiología

La incidencia del feocromocitoma es de 2 a 8 casos por cada millón de habitantes anualmente. El diagnóstico y tratamiento temprano modifica positivamente el pronóstico del paciente ya que la hipertensión refractaria remite con la extirpación del tumor. Aproximadamente el 10% de estos tumores son malignos, 15% son de origen familiar, su detección permite encontrar una familia portadora. Los feocromocitomas suponen el 0.05% de hallazgos durante autopsias y 4.2% de los tumores adrenales encontrados incidentalmente. Dentro de los pacientes con tumores secretores de catecolaminas, del 15 al 20% presentan

mutaciones en células de la línea germinal y estos pacientes tienen manifestaciones clínicas a más temprana edad que aquellos que presentan mutaciones *de novo*; por otro lado, los que tienen feocromocitomas espontáneos, son diagnosticados por hallazgos casuales durante estudios generales.

En medicina existe un axioma muy antiguo que dice que el feocromocitoma es el tumor de la regla del 10, esta relación fue creada con la intención de facilitar la enseñanza y dice que 10% son extra-adrenales y de esos 10% son extra-abdominales, 10% se presentan en pacientes normotensos, 10% son malignos y 10% son hereditarios. Esto carece de validez actual, ya que estudios recientes de incidencia han demostrado valores distintos, mostrando incidencia mayor.<sup>4</sup>

## Alteraciones genéticas asociadas a feocromocitoma y paraganglioma

### Neoplasia Endocrina Múltiple 2 (MEN-2)

Este trastorno es un padecimiento autosómico dominante que se caracteriza por las siguientes alteraciones: feocromocitoma, que generalmente es bilateral y asincrónico; carcinoma medular de tiroides e hiperparatiroidismo. Existen dos tipos de MEN-2, a y b, el primero representa el 95% de los casos; mientras que el tipo b corresponde al porcentaje restante. Ambos se presentan por alteraciones en RET un proto-oncogen, que en condiciones normales participa en la migración de células provenientes de la cresta neural, pero cuando hay mutaciones en él, participa en la proliferación celular e inhibición de la apoptosis. El tipo b se caracteriza por presentar feocromocitoma, carcinoma de tiroides, neuromas mucosos, ganglioneuromatosis intestinal, alteración en los nervios corneales y habitus marfanóide. Este trastorno genético se diferencia de la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) en que presenta altas concentraciones de la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa, la cual, convierte la noradrenalina en adrenalina, lo que se traduce en mayor daño cardiovascular, mientras que en VHL no existe dicha alteración. Además la duración de los episodios paroxísticos y las crisis de catecolaminas por parte del feocromocitoma en MEN-2 son más prolongados con una secreción menor, en comparación con VHL en donde las crisis son más cortas con mayor cantidad secretada. Difieren además en las concentraciones de cromograninas A, B y neuropéptido, los cuales se encuentran elevados en MEN-2. Respecto a este último neurotransmisor, se demostró que comparando pacientes con feocromocitoma proveniente de MEN-2 y aquellos provenientes de VHL, estos últimos tienen menor incidencia en las manifestaciones clínicas más comunes, como hipertensión, cefalea, diaforesis, taquicardia, ansiedad y palpitaciones.<sup>5</sup>

### Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)

Es un trastorno genético autosómico dominante caracterizado por neoplasias generalizadas que pueden ser: feocromocitomas, paragangliomas, angiomas retinales, hemangioblastomas retinales, cistoadenomas, quistes

renales, quistes pancreáticos y carcinoma renal. Este padecimiento ocurre por presentar una mutación en el gen VHL en prácticamente el 100% de los pacientes de los cuales, sólo del 10 al 20% presentan feocromocitoma. La característica química de este trastorno, es que los tumores son secretores puros de noradrenalina.<sup>5</sup>

### Neurofibromatosis tipo 1 (NIF 1)

La neurofibromatosis tipo 1 (NIF-1) es también un trastorno autosómico dominante con penetrancia completa. Tiene una incidencia de 1 en 3500 pacientes y se caracteriza por neurofibromas, manchas café con leche, nódulos de Lish (hamartomas en el iris) y menos del 2% presentan tumores secretores de catecolaminas. La característica distintiva de esta entidad frente a los demás trastornos genéticos que originan estos tumores, es un feocromocitoma unilateral.<sup>6</sup>

### Paraganglioma familiar (mutación en succinato deshidrogenasa)

Es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por múltiples mutaciones en la enzima succinato deshidrogenasa (SDH), particularmente en los genes que codifican a las subunidades B, C y D las cuales llevan a la aparición de feocromocitomas y paragangliomas. De estas, aquellos pacientes con mutación en la SDHB tienen una predisposición mayor a presentar feocromocitoma maligno y tener metástasis preferentemente en pelvis, abdomen y tórax. Por otro lado, las alteraciones en la SDHD se caracterizan por desarrollar paragangliomas simpáticos y parasimpáticos al igual que feocromocitoma. En esta mutación no existen datos reales sobre malignidad, pero se estima muy baja su incidencia. Mientras que para la subunidad SDHC no se han reportado casos de malignidad, presentando un mejor pronóstico.

**Estudios genéticos.** Es necesario completar el análisis de un paciente con estudios genéticos cuando en éste, se encuentren tumores bilaterales (ya sea del mismo tipo o distinto), que haya recurrencia en la aparición, que exista historia familiar de tumores o una presentación a edad joven menor a 40 años.<sup>2</sup>

## Manifestaciones clínicas

### Resistencia a la insulina y diabetes

En pacientes con feocromocitoma, se ha reportado resistencia a la insulina en un 25 a 75%, y de ese porcentaje, un tercio presenta diabetes. La fisiopatología de estas entidades se presenta por acción de las catecolaminas circulantes. Estas hormonas regulan la glucemia al estimular la gluconeogénesis en músculo cardíaco e hígado, produciendo hiperglucemia, favorecen la lipólisis en tejido adiposo aumentando la cantidad ácidos grasos circulantes y de glicerol, y a través del receptor  $\alpha_2$  adrenérgico disminuyen la secreción de insulina. La activación del receptor  $\beta$  adrenérgico disminuye la expresión de RNAm para adiponectina, una citocina producida por el tejido adiposo, que participa fisiológicamente como sensibilizador a la insulina. Existen en el ser humano tres tipos de esta citocina,

las cuales varían de acuerdo a su peso molecular: adiponectina de bajo peso molecular, peso intermedio y alto peso molecular. De éstas, la adiponectina de alto peso molecular es la que posee mayor actividad biológica; todas actúan a través de dos receptores: receptor de adiponectina tipo 1 (AdpR<sub>1</sub>) y tipo 2 (AdpR<sub>2</sub>), el primero se encuentra en músculo esquelético y el segundo en hígado. Todo esto en conjunto, promueve la resistencia a la insulina, una disminución en su secreción y una condicionante para la aparición de diabetes. De las catecolaminas secretadas por estos tumores, la adrenalina es la principal causante de los efectos mencionados ya que tiene diez veces más actividad que la norepinefrina.<sup>7</sup>

### Alteraciones cardiovasculares

La principal manifestación cardiovascular presente en más del 90% de los pacientes es hipertensión refractaria a tratamiento. Acompañando a las altas cifras de presión arterial, la triada: taquicardia, cefalea y diaforesis ha sido reportada desde un 40 hasta un 80% de los pacientes. Esta triada puede presentarse posterior a la ingesta de comida, alcohol, medicamentos (anestésicos, metoclopramida, entre otros), ejercicio o cambios posturales. Una característica particular del feocromocitoma es que tiene episodios paroxísticos en los que libera catecolaminas, estos episodios tienen una duración promedio de 15 a 20 min en donde se presenta dolor epigástrico, palidez, sudoración, extremidades frías, temblores y en ocasiones fiebre de bajo grado, todos estos eventos relacionados con la actividad vasoconstrictora de las catecolaminas.<sup>8</sup> A pesar de que la hipertensión es el signo característico de esta enfermedad, se han reportado casos de hipotensión severa, incluso choque, debido a un trastorno cardíaco de base, regulación negativa de los receptores  $\beta$  adrenérgicos o hipovolemia. En menor incidencia se ha reportado necrosis miocárdica y degeneración focal miofibrilar con fibrosis.

El síndrome Takotsubo o también llamado cardiomiopatía inducida por estrés, se puede presentar como una manifestación aguda y reversible de un feocromocitoma, que puede ser confundida con un síndrome coronario agudo. El origen de esta entidad es el daño directo al corazón por una exposición excesiva a las catecolaminas circulantes, produciendo a nivel del miocito cardíaco una sobreexpresión de adenosín monofostato cíclico (AMPc) llevando esto a un flujo excesivo de calcio hacia el interior celular causando daño mitocondrial y estructural. Se manifiesta con dolor de pecho tipo anginoso, elevación del segmento ST en derivaciones precordiales, inversión de las ondas T, elevación de enzimas cardíacas principalmente troponinas y falla ventricular izquierda sistólica transitoria. Durante el análisis se demuestra que no existe enfermedad coronaria de base pero se encuentran niveles elevados de TNF  $\alpha$ , IL-6 y péptido natriurético auricular. Histológicamente se encuentra un infiltrado inflamatorio caracterizado por macrófagos. Las mujeres son más propensas a padecerlo, principalmente las que se encuentran en la etapa postmenopáusica, ya que no cuentan con la cardioprotección y regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por la falta de estrógenos.<sup>9</sup>



En un 45% de los pacientes se presenta retinopatía hipertensiva. Por su evolución lenta y progresiva, causa alteraciones visuales que van desde mínimas hasta estadios avanzados. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en los estadios III – IV.

### Expresión de receptores hormonales y sus manifestaciones

Tanto en el feocromocitoma como en el paraganglioma, existe la sobreexpresión de receptores hormonales que se encuentran relacionados con el desarrollo y crecimiento de los mismos; la mayoría de éstos, son receptores acoplados a proteína G. Se han encontrado receptores para polipéptido inhibitorio gástrico, hormona del crecimiento, hormona luteinizante, hormona liberadora de corticotropina, hormona similar a la paratohormona, vasopresina y serotonina. La presencia de estos receptores condiciona algunas de las manifestaciones clínicas menos comunes como síndrome Cushing asociado a feocromocitoma, hipercalcemias severas con calcificaciones paradójicas, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), diarreas acuosas y acromegalia, aunque solo hay 6 casos reportados en la literatura acerca de ésta última. El conocimiento de la expresión de dichos receptores también ha servido para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas con anticuerpos o análogos de hormonas citotóxicas entre los que se encuentran análogos de bombesina, somatostatina y hormona liberadora de hormona luteinizante, solas o en conjunto con doxorubicina.<sup>10</sup>

### Crisis de feocromocitoma multisistémicas

Las crisis de feocromocitoma multisistémicas son las complicaciones más temidas porque se caracterizan por presentar fiebre que puede llegar a los 40°C, encefalopatía, hiper o hipotensión severa y falla multiorgánica, lo que semeja a otras condiciones como septicemia, infarto agudo al miocardio o falla cardíaca agudizada. Es fundamental reconocerlas e iniciar tratamiento tempranamente, ya que la tasa de mortalidad es de 50%.

### Diagnóstico bioquímico

A pesar de que la característica principal de este tumor es la secreción episódica de catecolaminas, existe un metabolismo continuo de las mismas, por la presencia en exceso de la enzima catecol-O-metiltransferasa. De este metabolismo provienen las metanefrinas (metaadrenalina, normetaadrenalina y metoxitiramina) las cuales son utilizadas para el diagnóstico como parámetro bioquímico principal, ya que su concentración sérica no es dependiente de la función renal. Para el diagnóstico, el estándar de oro es la medición de metanefrinas séricas y medición de metanefrinas libres en orina de 24 horas, con una sensibilidad de 96-100% y 92-99% y una especificidad de 87-92% y 64-72% respectivamente.<sup>5</sup> Con el primer estudio se pueden detectar concentraciones desde 90pg/ml y con el segundo, a partir de 200pg/ml. Según el Primer Simposio Internacional de Feocromocitoma, se determinó que para aumentar el porcentaje de certeza en el diagnóstico bioquímico, se debe

realizar espectrometría de masa.<sup>11</sup> Otro marcador usado para medir la progresión y respuesta al tratamiento quirúrgico es la cromogranina A, que se encuentra en los gránulos secretorios de las células cromafines. Para medir este marcador, se deben suspender los fármacos inhibidores de la bomba de protones y esperar 2 semanas para realizar el estudio ya que pueden alterar el resultado.<sup>12</sup> Para el análisis de resultados de los niveles de metanefrinas se debe tener en cuenta y excluir situaciones que causen su elevación como cirugías recientes, infartos, apnea obstructiva del sueño y medicamentos simpaticomiméticos.<sup>11</sup>

Otra opción diagnóstica es el test de supresión con clonidina, este estudio se utiliza para distinguir si las catecolaminas que se están secretando provienen de nervios simpáticos o de un feocromocitoma. Se ordena una vez que se tienen estudios séricos y urinarios que orientan a la presencia de feocromocitoma. Si posterior a la administración de clonidina los niveles de catecolaminas séricas disminuyen más de 40% se descarta la presencia de esta neoplasia y se justifica por su mecanismo de acción, ya que es un bloqueador preganglionar adrenérgico.<sup>12</sup>

### Localización anatómica y estudios de imagen

Una vez con análisis bioquímicos positivos, se debe determinar la localización anatómica, ya sea con tomografía computada (TAC), resonancia magnética (RM) o medicina nuclear. Aunque se debe realizar búsqueda en abdomen, si se sospecha de un feocromocitoma maligno, se recomienda realizar un rastreo en cabeza, cuello y tórax. El *International Journal of Endocrinology and Metabolism* recomienda la TAC contrastada ya que tiene una sensibilidad de 93-100% detectando tumores mayores a 0.5 cm y una sensibilidad de 90% detectando tumores extraadrenales mayores a 1cm. Ambos estudios con una especificidad de 50-90% (Figura 1).<sup>13</sup>

Motta-Ramírez realizó un estudio entre los años 1995-2002 que incluyeron 355 adrenalectomías, donde se observaron las características morfológicas predominantes, las cuales fueron aceptadas por la *American Radiology Association* como elementos pivote para el diagnóstico diferencial de toda neoplasia adrenal (Tabla 1).<sup>14</sup>

La resonancia magnética tiene sensibilidad similar, pero con la ventaja que muestra más detalladamente la relación de la vascularidad del tumor teniendo mejores resultados en la preparación quirúrgica.<sup>15</sup> En caso de feocromocitoma recurrente, el estudio ideal es medicina nuclear ya que la especificidad de la TAC y la RM son muy pobres, lo que retrasa el diagnóstico. El tejido del feocromocitoma expresa el Transportador Humano de Norepinefrina (THN) permitiendo la utilización de ligandos radioactivos como el Metaiodobenzilguanidina (MIBG), un precursor de catecolaminas que es captado por las terminaciones adrenérgicas y por las células cromafines tiñendo sus gránulos, tiene poca afinidad por los receptores post-sinápticos de modo que no produce respuesta farmacológica. Este marcador tiene una sensibilidad de 63-100% y una especificidad de 77-90% cuando se trata de un tumor adrenal y una especificidad de 95-100% en los tumores extraadrenales.<sup>5</sup>

Feocromocitoma y paraganglioma malignos

Del 15 al 20% de todos los feocromocitomas, son tumores malignos. Esta neoplasia es agresiva y tiene mal pronóstico teniendo una supervivencia a 5 años de aproximadamente 40%. El diagnóstico se realiza cuando se encuentra tejido tumoral metastásico en lugares donde normalmente no existen células cromafines, siendo los lugares más comunes: hígado, hueso, pulmón y ganglios linfáticos. El tratamiento definitivo consiste en extirpación quirúrgica tanto del tumor primario como de las implantaciones metastásicas, siempre y cuando éstas sean extirpables.<sup>16</sup> A diferencia del resto de los tumores endocrinos, en esta neoplasia, el tamaño no se relaciona con malignidad, de modo que para clasificar un tumor en este grupo, Thompson propuso la clasificación *Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score* (PASS marcador de feocromocitoma localizado en glándula adrenal), que toma en consideración 12 aspectos histológicos cada uno con cierta puntuación, si el puntaje es >4 se considera que el tumor es maligno (Tabla 2).<sup>17</sup>

Tratamiento

Manejo médico preoperatorio

A pesar de que no existen estudios concluyentes que demuestren los efectos benéficos de dar tratamiento antes de la cirugía, empíricamente se ha observado mejor control de las crisis hipertensivas transquirúrgicas al administrar  $\alpha$  y  $\beta$  bloqueadores. En el caso de los  $\alpha$  bloqueadores se administran de 7 a 10 días previos a la cirugía, aunque algunos cirujanos recomiendan extenderlo a 14 días en el caso de presencia de síndrome Takotsubo, previo infarto agudo al miocardio o vasculitis. Una maniobra que complementa este manejo, es iniciar una dieta rica en sodio (>5gr) a partir del 3er día de tratamiento, con la intención de expandir el volumen circulante y mejorar la hipotensión ortostática, ambos efectos secundarios de los fármacos. Mientras que los  $\beta$  bloqueadores se introducen 2 a 3 días previos a la cirugía. De los  $\alpha$  bloqueadores, se recomienda principalmente la fenoxibenzamina ya que se ha observado un mejor control de la hipertensión y las arritmias, se inicia el primer día con 10 mg cada 24 horas, el segundo día cada 12 horas y a partir de allí se aumentan 10 mg cada 3er día hasta llegar a la dosis límite que es de 100 mg. De los  $\beta$  bloqueadores no existe ninguna predilección, es a elección del médico, considerando

Tabla 1. Características morfológicas del feocromocitoma en TAC

Característica	
Tamaño	> 3cm
Forma	Redonda-Oval
Textura	Heterogénea con áreas quísticas
Lateralidad	Usualmente solitarios, unilateral
Atenuación sin medio de contraste	> 10 unidades Hounsfield
Vascularidad con medio de contraste	Usualmente vascular
Tiempo en que elimina el medio de contraste	< 50% en 10 min
Necrosis, hemorragia o calcificaciones	Hemorragia y áreas quísticas
Tasa de crecimiento	Lenta (0.5 a 1 cm por año)

Motta-Ramírez. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *American Journal of Roentgenology*. 2005; 185:684-8.

patologías asociadas como asma o falla cardíaca congestiva.

Tratamiento quirúrgico

Según el *World Journal of Surgery* en su publicación más actual sobre el manejo de feocromocitoma, la opción terapéutica de elección es la adrenalectomía laparoscópica, solo son candidatos aquellos tumores menores de 6cm. Mientras que los que son mayores, por la alta incidencia de malignidad y la presencia de metástasis, muchos cirujanos evitan el procedimiento laparoscópico.<sup>11</sup> Una vez resecado el tumor, el seguimiento se realiza con medición de metanefrinas fragmentadas en orina y séricas a los 6 meses los primeros 2 años y posteriormente 1 vez por año, no es necesaria la realización de TAC o RM a menos de que haya cifras alteradas en la cuantificación de metanefrinas.<sup>17</sup>

Quimioterapia y radioterapia

El tratamiento de aquellos tumores que no son quirúrgicamente eliminables presentan resultados poco favorables, sin embargo, es útil mencionarlos, tal es el caso de la radioterapia que se utiliza en metástasis óseas con esquemas de dosis superiores a 40 Gy y que tienen poca penetración en tejido blando. En cuanto a la quimioterapia se utilizan combinaciones de ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina (CVD) que se utilizan de forma paliativa por sus

Tabla 2. PASS Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score

Característica histológica	Puntaje
Tasa de crecimiento difuso	2
Alta celularidad	2
Necrosis central o confluyente	2
Monotonía celular	2
Figuras mitóticas	2
Figuras mitóticas atípicas	2
Extensión a tejido adiposo adyacente	2
Invasión vascular	1
Invasión capsular	1
Pelomorfismo nuclear	1
Hipercromasia nuclear	1

Tabla que muestra la clasificación PASS realizada por Thompson utilizado para diagnóstico de feocromocitoma maligno. Size of the Tumor and Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS): Can They Predict Malignancy?. Agarwal Amit, Mehrotra Prateek et al. *World Journal of Surgery*. 10.1007/s00268-010-0744-5.

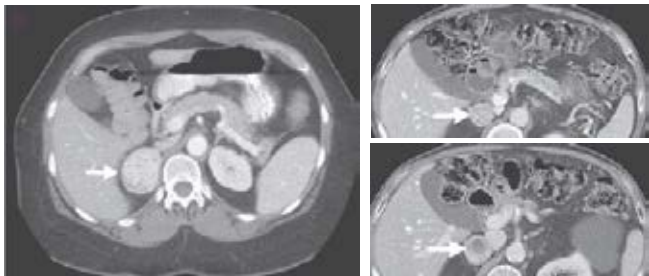


Figura 1. Tomografía computada contrastada que muestra la presencia de un Feocromocitoma. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. Motta-Ramírez G.A., *Am J of Roentg* 2005; 185:684-8

pobres resultados. Recientemente el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos publicó un estudio de 22 años de experiencia en el que incluyeron 18 pacientes que fueron tratados con el esquema CVD, del total, 10 pacientes presentaron reducción ya sea total o parcial del tamaño del tumor y 13 mostraron estabilidad bioquímica según los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).<sup>18</sup> Además, el tratamiento mejoró los síntomas adrenérgicos, la presión arterial y el dolor, no obstante, este estudio concluye que comparando estos pacientes con otros que no tuvieron tratamiento, no se observó mejora en la sobrevida.<sup>16</sup>

En años recientes se ha utilizado el metaiodobenzilguanidina (MIBG) modificado en su estructura, añadiendo un elemento radioactivo, generalmente yodo, actúa inhibiendo la progresión celular e induciendo la apoptosis, de modo que reduce la secreción de catecolaminas, controla la hipertensión y tiene impacto en la progresión tumoral. El principal efecto secundario es la mielosupresión temporal que se presenta de 4 a 6 meses posterior a la administración, no existe consenso en cuanto a las dosis utilizadas aunque la literatura reporta dosis acumuladas desde 560 mCu hasta 1085 mCu (movimiento circular uniforme).<sup>19</sup> La última revisión de Hoefnagel en el *European Journal of Nuclear Medicine* presentado en 2002 reportó una supervivencia de 9 meses posteriores al tratamiento en aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento y 46 meses en aquellos que si lo hicieron.<sup>13</sup>

También se utilizan análogos de somatostatina, ya que tanto el feocromocitoma como el paraganglioma expresan receptores para dicha hormona, su mecanismo de acción consiste en inhibir el crecimiento tumoral al evitar la actividad de la hormona del crecimiento. En los trabajos de inmunohistoquímica realizados por Unger y col., se demostró que estos receptores están aumentados en los feocromocitomas malignos con una incidencia de un 70% en comparación con aquellos que fueron benignos con un 29%. De esta familia de fármacos se tiene al octreotido, lanreotido y pasireotido, lamentablemente la experiencia de su utilidad ha sido muy pobre ya que en un estudio prospectivo en el que se contaba con 10 pacientes y a los que se administraron 20 mg intramusculares de octreotido de liberación prolongada 3 veces al mes, solo se reportó disminución de las catecolaminas circulantes pero transitoriamente, sin tener efectos en el tamaño del tumor. Otra muestra del uso de octreotido, es el estudio realizado por Forrer et al en 2008 en donde se utilizó el mismo tratamiento en 28 pacientes con feocromocitoma y paraganglioma avanzados, se demostró que después de 8 a 12 semanas utilizando 200 mCi/m<sup>2</sup> de superficie corporal, hubo una remisión parcial de 25% y una estabilización de 46%. En la actualidad hay estudios donde se pone a prueba el pasireotido, el miembro más nuevo de esta familia, con efectos prometedores pero aún nada concluyente.<sup>20</sup>

### Vías moleculares de señalización como objetivos terapéuticos

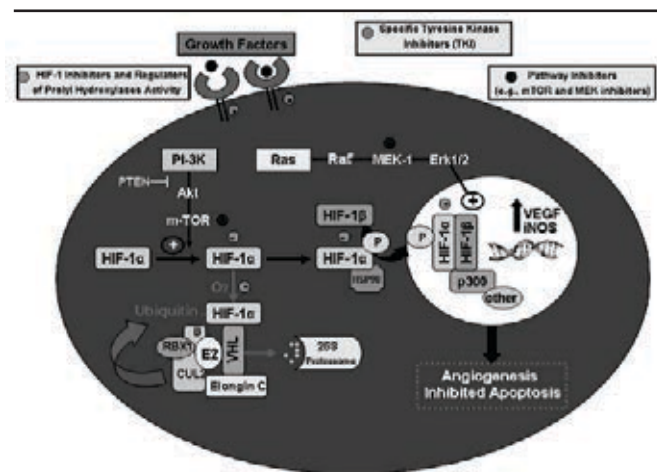
Se sabe que los principales genes alterados causantes de la aparición de estos tumores son VHL, NF1, SDHB, SDHC y

SDHD, a pesar de esto, no ha sido posible determinar la conducta clínica de estas neoplasias. Por lo que se realizó un estudio en el que se dividieron los tumores según una determinación genotípica quedando de la siguiente manera:

**Grupo 1.** VHL, SDHB y SDHD. Este grupo consistió en tumores que expresaban mutaciones en los genes ya mencionados, que tienen la particularidad de participar en angiogenesis, vías de señalización de hipoxia y en la formación de algunos componentes de matriz extracelular. Todos estos se activan durante episodios de hipoxia, promoviendo la activación del factor inducible de hipoxia tipo 1 (HIF 1) el cual, es una proteína que prepara y condiciona al organismo durante estos periodos sin oxígeno a través de la glucólisis, inhibición de apoptosis, promoción de diferenciación celular y activación de otros factores como el factor de crecimiento endotelial, el factor derivado de plaquetas, factor transformante  $\alpha$ , todo con la intención de promover la angiogenesis (Figura 2). En particular con las subunidades de la SDH, ocurre que al no llevar a cabo su función fisiológica participando en la fosforilación oxidativa mitocondrial, se presenta una sobreactivación del HIF 1 y una disminución en su inactivación a través de hidroxilación, llevando esto a la formación de nueva irrigación sanguínea para el crecimiento tumoral.

**Grupo 2.** RET y NF1. Este grupo de tumores se caracteriza por presentar altas tasas de formación de RNA. El primero participa a través de tirosin-quinasas promoviendo la diferenciación, sobrevida y crecimiento celular; mientras que el segundo codifica para una proteína llamada neurofibromina que en condiciones normales tiene función de GTPasa e inhibe la actividad del gen RAS de modo que mutaciones en esta proteína llevan a alteraciones en la apoptosis y en promoción de la proliferación celular.

Con base en esa división, el *European Journal of Cancer* plantea las siguientes opciones terapéuticas dirigidas a alteraciones particulares en el proceso de la formación y mantenimiento de estas neoplasias. El primero es el Sunitinib



**Figura 2.** Imagen que muestra las vías de señalización de hipoxia y los posibles objetivos terapéuticos en feocromocitoma. Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: Molecular Signaling Pathways and Emerging Therapies. Santarpia L. *Horm Metab Res* 2009; 41: 680-686



un inhibidor de tirosin-cinasa que repercute en la función del factor de crecimiento endotelial, factor derivado de plaquetas y receptores RET. Hasta ahora se tiene la experiencia publicada de 4 pacientes en los que se utilizaron dosis de 50 mg diarios por 4 semanas y 2 semanas de descanso durante 6 meses a 1 año. En todos los pacientes se reportó una disminución del tamaño tumoral, desapareció el dolor y la hipertensión fue más fácil de controlar. La segunda opción es el Trastuzumab un anticuerpo monoclonal que bloquea la vía de señalización de HER 2 el cual activa al HIF 1, predisponiendo a diferenciación celular y crecimiento tumoral, de modo que al bloquearse tiene efectos positivos para el paciente, al menos sobre esta opción terapéutica aun no se han publicado estudios terminados, sin embargo, existen estudios en fase 2 que lo están utilizando.<sup>16</sup>

## Conclusiones

Tanto el feocromocitoma como el paraganglioma son neoplasias que a pesar de no ser comunes, representan un reto diagnóstico. Deben ser considerados siempre que exista una hipertensión refractaria idiopática ya que de hacerse el diagnóstico este problema puede ser eliminado. A pesar de que el pronóstico para los pacientes con feocromocitoma/paraganglioma maligno es sombrío, con el descubrimiento de vías moleculares y el advenimiento de nuevos fármacos dirigidos específicamente, el panorama es prometedor, aunque aún hacen falta estudios serios que avalen su uso.

## Referencias bibliográficas

- Hartmut P.H., Neumann M.D, Vortmeyer Alexander *et al.* Evidence of MEN-2 in the original Description of Classic Pheochromocytoma. *N Eng J Med* 2007; 357; 1311-5.
- Klein R., Lloyd R., Young W. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. *Gene Reviews University of Washington, Seattle.* 2009
- Amna Khan. Composite Pheochromocytoma-Ganglioneuroma: A rare experiment of Nature. *Endocrine Practice* 2010; 16 No. 2 March/April.
- Dluhy R. Pheochromocytoma Death of an Anxiom. *N Eng J Med* 2002; 346: No. 19
- Pacak K., Graeme E., Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome. *Hormones Int J Endocr Met.* 2009 8(2); 111-116.
- Zografos G., Vasiladis G., Zagoun F. *et al.* Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. *W J Surg Oncol* 2010; 8:14.
- Isobe K., Fu L., Tatsuno H. *et al.* Adiponectin and Adiponectin receptors in Human Pheochromocytoma. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 442-447, No. 4.
- Young W.F. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Eng J Med* 2007; 356:6.
- Lee J.W., Kim J.Y., Youn Y.J. *et al.* Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Stress-Induced Cardiomyopathy. *Korean Circ J.* 2010; 40: 6-277.
- Ziegler C.G., Brown J.W., Schally A. V. *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106; 37. 15879-15884.
- Procopiou M., Finney H., Akker S.A., *et al.* Evaluation of an enzyme immunoassay for plasma-free metanephrines in the diagnosis of catecholamine-secreting tumors. *Eur J Endocr* 2009 161; 131-140.
- Barron J. Pheochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis. *J Clin Path* 2010; 63: 669-674.
- Hoefnagel C.A. Radionuclide Therapy revisited. *Eur J Nucl Med* 2002; 18:408-31.
- Motta-Ramirez G.A., Remer E.M., Herts B.R. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *Am J Roentgenol.* 2005; 185:684-8.
- Havekes B., King K., Lai E.W., *et al.* New Imaging approaches to Pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocr* 2010; 72: 137-145.
- Santarpia L., Haba M.A., Jiménez C. Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: Molecular Signaling Pathways and Emerging Therapies. *Horm Metab Res.* 2009; 41: 680-686.
- Agarwal A., Mehrotra P. *et al.* Size of the Tumor and Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS): Can They Predict Malignancy?. *W J Surg* 10.1007/s00268-010-0744-5.
- Eisenhauer E.A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline. *Eur J Ca* 2009; 45: 228-247.
- Arias-Martínez N., Barbado-Hernández F.J., Couto-Caro R. *et al.* Treatment of Malignant Pheochromocytoma with I-MIBG: A long Survival. *An Med Interna* 2003; Vol 20 No 11; 575-578.
- Adjalle R., Plouin P.F., Pacak K., Lehnert H. Treatment of Malignant Pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009; 41: 687-696.