

# Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica

AMELIA OLEAGA Y FERNANDO GOÑI

*Servicio de Endocrinología. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya. España.*

## PHEOCHROMOCYTOMA: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC UPDATE

Pheochromocytomas are catecholamine-secreting tumors that arise from chromaffin cells of the sympathetic nervous system. In 80-85% of cases, these tumors are located in the adrenal medulla while the remainder is located in extra-adrenal chromaffin tissues (paragangliomas). Pheochromocytomas account for 6.5% of incidentally discovered adrenal tumors. These tumors may be sporadic or the result of several genetic diseases: multiple endocrine neoplasia type 2, von Hippel-Lindau syndrome, neurofibromatosis type 1, and familial paraganglioma associated with mutations in succinate dehydrogenase subunits. Diagnosis of pheochromocytoma should first be established biochemically by measuring plasma free metanephrines and urinary fractionated metanephrines. The radiological imaging tests of choice are computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). The first-line specific functional imaging test is scintigraphy with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG); if this test is unavailable, scintigraphy with <sup>131</sup>I-MIBG is the second choice. Positron emission tomography (PET) with <sup>18</sup>F-F-fluorodopamine (F-DA) is useful in metastatic disease. The treatment of choice is laparoscopic surgery after adequate alpha adrenergic blockade. Approximately 10% of tumors are malignant. Chemotherapy is used for inoperable disease. Prognosis is good except in malignant disease, in which 5-year survival is less than 50%. The identification of the genes causing hereditary pheochromocytoma has led to changes in the recommendation for genetic testing.

*Key words:* Pheochromocytoma. Catecholamines. Paraganglioma. Metanephrines. Succinate dehydrogenase.

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que procede de las células cromafines del sistema nervioso simpático. El 80-85% se localiza en la médula adrenal y el resto, en el tejido cromafín extraadrenal (paraganglioma). Los feocromocitomas suponen el 6,5% de los incidentalomas suprarrenales. Pueden ser esporádicos o encontrarse asociados a varias enfermedades genéticas: neoplasia endocrina múltiple 2, enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis de tipo 1 y paraganglioma familiar con mutaciones en la succinato deshidrogenasa. El diagnóstico de feocromocitoma debe establecerse bioquímicamente mediante la determinación de metanefrinas plasmáticas y/o urinarias. El diagnóstico de localización inicialmente debe basarse en la realización de tomografía computarizada o resonancia magnética. La gammagrafía con <sup>123</sup>I-metayodobencilguanidina (MIBG) es la prueba funcional de imagen de elección; en su defecto puede realizarse con <sup>131</sup>I-MIBG. La tomografía por emisión de positrones con <sup>18</sup>F-F-fluorodopamina ha resultado de utilidad en enfermedad metastásica. El tratamiento de elección es la cirugía por vía laparoscópica, después de la realización del bloqueo alfaadrenérgico. Aproximadamente el 10% de los tumores son malignos. Para la enfermedad inoperable puede utilizarse la quimioterapia. El pronóstico es bueno, excepto en los casos de enfermedad maligna donde la tasa de supervivencia a los 5 años es menor del 50%. El conocimiento de nuevos genes causantes de enfermedad hereditaria ha supuesto un cambio en las recomendaciones sobre la necesidad de realizar estudio genético.

*Palabras clave:* Feocromocitoma. Catecolaminas. Paraganglioma. Metanefrinas. Succinato deshidrogenasa.

## INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que procede de las células cromafines del sistema nervioso simpático. Habitualmente deriva de la médula adrenal. Los feocromocitomas de localización extraadrenal se denominan paragangliomas y pueden originarse en cualquier lugar donde exista tejido cromafín: a lo largo de la cadena ganglionar simpática paraaórtica, en el órgano de Zuckerkandl (en el origen de la arteria mesentérica inferior), en la pared de la vejiga urinaria y en la cadena ganglionar simpática en cuello o mediastino<sup>1</sup>. La distinción entre un feocromocitoma verdadero y un paraganglioma es importante debido al diferente

Correspondencia: Dra. A. Oleaga.  
Servicio de Endocrinología. Hospital de Basurto.  
Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao. Vizcaya. España.  
Correo electrónico: aoleaga@hbas.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 11-12-2006 y aceptado para su publicación el 4-2-2008.

comportamiento en cuanto al riesgo de malignidad, la posibilidad de otras neoplasias asociadas y la necesidad de estudios genéticos.

La incidencia de feocromocitoma se estima entre 1 y 2 cada 100.000 habitantes y año, y es un 0,3-1,9% de las causas secundarias de hipertensión arterial en la población general. Constituye una causa frecuente de incidentaloma suprarrenal, el 6,5% de dichos tumores<sup>2</sup>.

Es importante sospechar, confirmar, localizar y resear el feocromocitoma por varias causas:

- La hipertensión arterial asociada es curable con la resección quirúrgica del tumor.
- Hay riesgo de muerte súbita.
- Por lo menos un 10% de los tumores son malignos.
- La detección en los casos de afección familiar puede resultar en el diagnóstico precoz de otros miembros de la familia.

Los avances en el conocimiento del metabolismo de las catecolaminas, el desarrollo de técnicas bioquímicas con altas sensibilidad y especificidad para la detección de estas sustancias en los fluidos biológicos, así como el desarrollo de técnicas de localización no invasivas, han supuesto un avance para el diagnóstico y el tratamiento del feocromocitoma. Simultáneamente, el conocimiento de las distintas presentaciones clínicas del feocromocitoma, el descubrimiento de nuevos fármacos antihipertensivos y el avance de las técnicas anestésicas y quirúrgicas han modificado la aproximación diagnóstica y terapéutica originando una importante disminución en la morbilidad y mortalidad de ésta enfermedad. En los últimos años ha habido un importante progreso en la identificación de la etiología genética del síndrome del paraganglioma familiar. La mayoría de los casos se deben a mutaciones en tres genes (*SDHB*, *SDHC* y *SDHD*), subunidades codificadoras de la succinato deshidrogenasa (SDH) o complejo mitocondrial II. La SDH tiene importantes funciones en el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria. El estudio de familias con las distintas mutaciones ha hecho posible estudiar las diferencias entre las presentaciones clínicas según la mutación hallada en cada caso. Las correlaciones fenotipo-genotipo describen la asociación entre una mutación específica y un comportamiento clínico particular.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La edad de mayor incidencia se sitúa entre la cuarta y la quinta década de la vida. Afecta a ambos sexos de manera similar. Estos tumores son raros en niños, y cuando ocurren, pueden ser múltiples y asociados a síndromes hereditarios.

La tríada clínica clásica consiste en cefalea (80%), palpitaciones (64%) y diaforesis (57%). Esta tríada en un paciente con hipertensión arterial tiene una sensibi-

lidad para el diagnóstico del 90,9% y una especificidad del 93,8%<sup>3</sup>.

Cuando los síntomas están presentes, se deben a los efectos farmacológicos del aumento en la concentración de catecolaminas circulantes. La hipertensión resultante puede ser mantenida aproximadamente en la mitad de los pacientes y paroxística en un tercio, mientras el resto de los sujetos presentan normotensión.

La regla del 10 (el 10% son extraadrenales; el 10% en niños; el 10% son múltiples o bilaterales; el 10% recidiva tras la cirugía; el 10% son malignos; el 10% son familiares; el 10% son descubiertos como incidentalomas adrenales) no es del todo cierta. Estudios recientes han demostrado que hasta un 25% son familiares<sup>4</sup>. También se ha descrito la presencia de feocromocitoma hasta en un 57% de pacientes con incidentaloma adrenal<sup>5</sup>.

Se debe sospechar un feocromocitoma en las siguientes situaciones: hipertensión resistente al tratamiento, crisis adrenérgicas, historia familiar de feocromocitoma, síndrome genético que predisponga, incidentaloma adrenal radiológicamente compatible, hipertensión en paciente joven y respuesta presora durante la inducción de la anestesia.

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

El diagnóstico se confirma típicamente con la determinación de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas plasmáticas y urinarias. Sin embargo, hay diferencias en las aproximaciones diagnósticas y todavía no hay un consenso sobre cuál es la prueba más precisa.

En general, los tests bioquímicos más utilizados han sido la determinación de la excreción en orina de 24 h de catecolaminas y metanefrinas totales, pero como que la mayoría del metabolismo de las catecolaminas es intratumoral, con formación de metanefrina y normetanefrina, hoy se determinan catecolaminas y metanefrinas fraccionadas<sup>6</sup>. Los laboratorios utilizan técnicas como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o espectrometría de masas. Estas técnicas han solventado los problemas que presentaban los análisis fluorimétricos, como los falsos positivos causados por fármacos y contrastes radiológicos.

La determinación de la concentración de metanefrinas plasmáticas se ha propuesto como método de elección<sup>7</sup>. Se basa en el hecho de que aunque los feocromocitomas pueden segregar catecolaminas sólo episódicamente, las metabolizan de forma continua. De esta forma la concentración de estas sustancias se mantiene elevada permanentemente en presencia de un tumor, incluso aunque la liberación de catecolaminas sea paroxística.

La eficacia diagnóstica de las distintas determinaciones bioquímicas para la detección del feocromocitoma se valoró en un estudio multicéntrico<sup>7</sup>, que incluyó a 1.003 pacientes. Fueron estudiados por sospecha clínica de feocromocitoma o como parte del cribado de síndrome familiar.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2774364>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2774364>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)