

Feocromocitoma, Paraganglioma, e Incidentalomas Suprarrenales

Patricia Fernández-Llama^a, Alejandra Ramos^a, Jessica Ares^b

^a Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, Barcelona

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

Fecha actualización: 08/12/2021

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma (FEO) es un tumor que deriva de las células cromafines de la médula suprarrenal, que produce, almacena, metaboliza y libera cantidades excesivas de catecolaminas y sus metabolitos. En caso de que el tumor derive de ganglios simpáticos (tórax, abdomen y pelvis), parasimpáticos (generalmente cabeza y cuello) o residuos embrionarios cromafines extrasuprarrenales se denomina paraganglioma, que representa entre un 10-15% de los tumores productores de catecolaminas [1]. De manera excepcional, puede secretar otros péptidos, como: adrenomedulina, renina, somatostatina y endotelina. Clásicamente se ha estimado que la incidencia de FEO se sitúa entre 1-2 casos por cada 100.000 habitantes/año [2], si bien revisiones más recientes sitúan la incidencia de esta patología en torno a 0,6-0,8 casos por cada 100.000 habitantes/año [1].

Las células cromafines sintetizan catecolaminas a partir del aminoácido tirosina de la dieta (o por hidroxilación de fenilalanina). El producto final es la dopamina que, tras beta-hidroxilación por el enzima dopamina beta-hidroxilasa, se transforma en noradrenalina. En la médula suprarrenal, más del 75% de la noradrenalina es transformada a adrenalina por la FEMT o MET (feniletanolamina-N-metiltransferasa) [2]. Los FEO-paragangliomas secretan normalmente noradrenalina y adrenalina; si solo secretan adrenalina, hay que sospechar la localización adrenal. Los tumores extraadrenales suelen tener un fenotipo noradrenérgico o dopaminérgico, ya que el tejido cromafín extraadrenal apenas tiene FEMT. Los paragangliomas derivados de ganglios parasimpáticos (cabeza y cuello) suelen ser no secretores, excepto algunos que secretan dopamina, y su metabolito tras la metilación

es la 3-metoxitiramina [3]. La metilación de las catecolaminas se produce mediante el enzima COMT (catecol-O-metiltransferasa) y da lugar a las metanefrinas (metanefrina y normetanefrina), de gran interés desde el punto de vista diagnóstico. La (Figura 1) muestra el metabolismo de las catecolaminas.

FENOTIPOS

Se han descrito tres fenotipos según las catecolaminas predominantes [1]:

1) Fenotipo adrenérgico. Es el fenotipo que con más frecuencia se asocia a síntomas y signos paroxísticos. Fuera de las crisis, el paciente puede estar normotenso e incluso hipotenso. Esto se debe a que, además de la estimulación alfa-adrenérgica, la adrenalina produce también estimulación beta-adrenérgica, que favorece la vasodilatación.

2) Fenotipo noradrenérgico. Suele presentar una clínica leve y puede parecer una hipertensión arterial (HTA) esencial. Aunque la noradrenalina estimula los receptores alfa-adrenérgicos, que condicionan crono e inotropismo positivo y vasoconstricción arterial, la concentración aumentada de noradrenalina induce una disminución de los receptores adrenérgicos, que contribuye a una clínica leve e incluso a presión arterial normal.

3) Fenotipo dopaminérgico. Son tumores raros que con frecuencia también secretan noradrenalina. Por lo general suelen ser tumores más inmaduros y con frecuencia malignos. La estimulación de los receptores dopaminérgicos tipo 1 produce vasodilatación y la de los receptores dopaminérgicos tipo 2 pre-sinápticos disminuye la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas. Estos efectos contrarrestan la vasoconstricción y cualquier efecto cardíaco causado por la liberación conjunta de noradrenalina, por lo que induce una clínica leve.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se asocian al tipo y cantidad de catecolaminas liberadas [4].

Clásicamente se relacionan con el desarrollo de HTA, que puede ser paroxística o persistente, en torno a un 50% y 30% de los casos, respectivamente. En un 10-15% de los casos, los FEO-paragangliomas pueden cursar con presión arterial normal. Esto último suele darse en tumores productores de adrenalina y dopamina. Este tumor representa entre un 0,5-0,6% de las causas de HTA secundaria en la población general [3][4].

El FEO puede acompañarse de episodios de cefalea intensa, palpitaciones y sudoración, aunque ha

sido denominado como 'gran simulador', pues se ha descrito asociado a sintomatología muy variada: alteraciones endocrinas, como hipercalcemia, síndrome de Cushing, diabetes (hay que descartarlo en casos de diabetes mellitus tipo 2 en menores de 50 años sin sobrepeso); alteraciones metabólicas (acidosis láctica); quirúrgicas (abdomen agudo); cardiovascular (shock, miocarditis, cardiomiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca, bradi-taquicardia, infarto de miocardio, cardiomiopatía inducida por estrés); y alteraciones neurológicas o intestinales.

Los paroxismos pueden aparecer espontáneamente o se pueden precipitar durante la inducción anestésica, la micción (paragangliomas vesicales), la manipulación del tumor, la toma de alimentos ricos en tiramina o el uso de fármacos como glucagón, metoclopramida y antidepresivos tricíclicos. Las situaciones clínicas de sospecha y, por tanto, las indicaciones de cribado del FEO, se exponen en la (Tabla 1). Durante el embarazo es rara la existencia de un FEO como causa de HTA. Sin embargo, en la gestación, la posición en decúbito supino puede hacer que el útero grávido comprima el tumor, causando HTA en esta posición. A veces, la presencia de HTA y proteinuria puede hacer difícil diferenciar un FEO de una preeclampsia [5][6][7].

Estos tumores pueden producir invasión local o a distancia. Las metástasis suelen ser esqueléticas, ganglionares, hepáticas y pulmonares. Las manifestaciones clínicas asociadas al crecimiento tumoral son raras en los FEO y más frecuente en paragangliomas, sobre todo en los de localización en cabeza y cuello. Estos últimos raramente son secretores y los síntomas están más relacionados con el efecto masa. Finalmente, las manifestaciones clínicas pueden estar relacionadas con su asociación a otras patologías [5][6][7].

GENÉTICA DEL FEOCROMOCITOMA Y DE LOS PARAGANGLIOMAS

Atendiendo a los perfiles de expresión génica y a las manifestaciones clínicas, los feocromocitomas y paragangliomas pueden dividirse en tres grandes grupos:

1. Mediadas por la activación de las vías de la angiogénesis y pseudohipoxia.

Comprende las mutaciones en el gen VHL (Von Hippel-Lindau) y el complejo succinato deshidrogenasa (SDH). Se trata de tumores generalmente extraadrenales (excepto la enfermedad de Von Hippel-Lindau) de fenotipo adrenérgico:

- 1.1. Enfermedad de Von Hippel-Lindau: variedad de tumores benignos y malignos, principalmente tumores de retina y de cerebelo, y hemangioblastoma espinal, carcinoma de células renales y FEO.

1.2. FEO-paraganglioma hereditario: presentan mutaciones en los genes que codifican el enzima de la cadena respiratoria mitocondrial SDH, habiéndose descrito mutaciones en SDHD, SDHC, SDHB y, menos frecuentemente, SDHA y SDHAF2. Las mutaciones en SDHB se asocian con tumores malignos (multifocal y metastásico).

1.3. Síndrome de Reed: leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales (mutación en la fumarato-hidratasa).

1.4. Otras: factor 2-alfa inducible por hipoxia (HIF-2 asociado a paraganglioma, policitemia y raramente somatostatina), eritrocitosis familiar asociado a mutación en PDH1 (gen EGLN2; policitemia con FEO y paraganglioma), eritrocitosis familiar asociado a mutación en PDH2 (gen EGLN1; policitemia con FEO y paraganglioma) y KIF1b (asociado a neuroblastoma).

2. Mediadas por la vía de la señalización de las quinasas (generalmente tumores adrenales con fenotipo adrenérgico):

2.1. Neoplasia endocrina múltiple (MEN): tumores neuroendocrinos de paratiroides, páncreas y adenohipófisis y, con menor frecuencia, de la glándula suprarrenal, con herencia autosómica dominante, asociada al gen RET-*proto-oncogen*.

2.2. Neurofibromatosis tipo 1: trastorno neurocutáneo caracterizado por manchas café con leche, hamartomas del iris (nódulos de Lisch), pecas axilares o inguinales, displasia ósea y múltiples neurofibromas, que puede acompañarse también de glioma nervio óptico, tumor del estroma gastrointestinal (GIST) y FEO, asociada al gen NF1 *tumor-suppressor*.

2.3. Otras: se han descrito también mutaciones en TMEM127 (FEO y carcinoma renal) y MAX (FEO).

3. Otras: complejo esclerosis tuberosa (tumores benignos en cerebro, riñones, corazón, ojos, piel; angiomiolipomas bilaterales y quistes renales y, raramente, tumores de células claras), enfermedad de Sturge-Weber (malformaciones capilares faciales y/o malformaciones vasculares ipsilaterales cerebrales y oculares).

Suele presentarse hasta 15 años antes en los casos sindrómicos frente a los esporádicos. Hay mucha heterogeneidad genética, por lo que se debe sospechar un componente genético cuando el tumor cromafín aparece en edades tempranas, hay historia familiar, el tumor es maligno o múltiple o se trata de un paraganglioma [8].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere la demostración de un aumento de catecolaminas o sus metabolitos y la documentación anatómica del tumor [5][7]. En estos tumores no se aconseja la toma selectiva de vena adrenal ni la muestra para biopsia. La (Figura 2) muestra el algoritmo diagnóstico.

Determinaciones hormonales

Está indicada su realización en pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de FEO o en aquellos con tumores suprarrenales detectados casualmente (Tabla 1) [9]. Los tumores pueden liberar de forma episódica catecolaminas, mientras que las metanefrinas se producen continuamente a partir de catecolaminas que salen al citoplasma desde las vesículas de almacenamiento [10]. De forma general se puede analizar:

1. Determinaciones en plasma

1.1. Metanefrinas libres en plasma (metanefrina y normetanefrina). Tienen alta sensibilidad (98%) y especificidad (92%), por lo que son consideradas de elección para el cribado de FEO o paraganglioma. La determinación de metanefrinas después de una crisis hipertensiva tiene gran valor diagnóstico [9].

1.2. Adrenalina, noradrenalina y dopamina. Los valores normales en pacientes asintomáticos no descartan la enfermedad, por lo que actualmente no se usan para diagnóstico.

1.3. Cromogranina-A. Se almacena y se libera en las células cromafines junto con las catecolaminas. Es una determinación en desuso por tener baja especificidad; solo se recomienda en pacientes con mutaciones en SDHB, ya que puede estar aumentada en casos de FEO pobremente diferenciado, que no presentan un incremento de la secreción de catecolaminas o sus derivados.

2. Determinaciones en orina

2.1. Metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h. Es una determinación recomendada como alternativa a la determinación de metanefrinas libres en plasma.

2.2. Catecolaminas libres. Se trata de una prueba con alta especificidad, pero con múltiples interferencias en su determinación.

2.3. Ácido vanilmandélico. Es poco sensible, aunque muy específico.

Las determinaciones hormonales citadas pueden verse artefactadas por diversas situaciones que

pueden inducir a errores diagnósticos [11].

Son causas de falsos negativos: 1) tumores pequeños (< 1 cm), 2) tumores que producen dopamina, 3) tumores que no sintetizan noradrenalina o adrenalina o que no se metabolizan a metanefrinas, y 4) enfermedad microscópica.

Son causas de falsos positivos: 1) situaciones de estrés (supresión aguda de clonidina, supresión aguda de alcohol, monoterapia con vasodilatadores arteriales como hidralacina o minoxidil, isquemia miocárdica aguda, ictus agudo, abuso de cocaína e insuficiencia cardiaca congestiva); 2) factores dietéticos (la ingesta de determinados alimentos puede producir elevación de la concentración de metanefrinas, sin embargo, los factores dietéticos no influyen en la concentración de metanefrinas plasmáticas libres ni de 3-metoxitiramina valoradas mediante técnicas de HPLC o espectrometría de masas, siempre que se cumpla el ayuno desde la cena y se evite la ingesta de cafeína 24 h antes del análisis; en caso de estudio de metanefrinas fraccionadas en orina, las restricciones dietéticas se deben realizar desde el día anterior y durante la recogida); y 3) fármacos (algunos pueden interferir sobre el procedimiento de medida utilizado o por su efecto sobre la síntesis, metabolización y excreción de las catecolaminas o sus metabolitos) (Tabla 2). En condiciones ideales, se debería retirar toda la medicación susceptible de causar interferencias, al menos una semana antes de la extracción de sangre o de la recogida de la orina; desde el punto de vista operativo, se aconseja realizar el cribado con la medicación habitual, salvo la fenoxibenzamina, los antidepresivos tricíclicos y el paracetamol, que siempre deben retirarse. Si se obtiene un resultado positivo, repetir la prueba retirando cualquier medicación que pueda interferir.

En definitiva, es importante consensuar todos estos puntos con el laboratorio que realiza las determinaciones [12]. En situaciones con valores bioquímicos discretamente elevados se puede realizar una “prueba de supresión con clonidina” para inhibir el flujo simpático, con el fin de distinguir pacientes con FEO con baja actividad de los individuos sin FEO y con un aumento de la actividad simpática.

Diagnóstico de localización (tanto anatómica como funcional)

El diagnóstico de localización está indicado una vez se ha confirmado mediante pruebas bioquímicas la existencia de un exceso de catecolaminas [13]. La edad, las características bioquímicas, la historia familiar y la presencia de algún síndrome o mutación relacionada son importantes a la hora de considerar el tipo y la localización del tumor [1]. El 97-99% tiene localización abdominal. La

localización extraadrenal más frecuente es el área paraaórtica (75%), seguido de vejiga (10%), tórax (10%) y cabeza, cuello y pelvis (5%).

Pruebas de imagen anatómica

La tomografía computarizada (TC) abdominopélvica o la resonancia magnética (RM) son técnicas sensibles para detectar masas suprarrenales, aunque poco específicas, por lo que se aconseja también realizar las pruebas funcionales. La probabilidad de precipitación de una crisis con el contraste endovenoso de la TC es muy baja. En función del fenotipo hormonal, la sospecha clínica y resultados se solicitarán pruebas de imagen de otros territorios (tórax, pelvis y/o cuello). En los fenotipos noradrenérgico y dopaminérgico se aconseja descartar paraganglioma. En general, la RM se prefiere para tumores extraadrenales y paragangliomas de cabeza y cuello por una mejor resolución espacial (ver algoritmo diagnóstico) (Figura 2).

Pruebas funcionales

Las pruebas de imagen funcionales útiles para identificar tejido cromafín en tumores múltiples o metástasis son, por orden de preferencia [14]:

1) Tomografía por emisión de positrones (PET-TC). Es preferible a la gammagrafía con metayodobencilguanidina y también ayuda en el estadiaje de la enfermedad neoplásica. Existen diversos radiofármacos: 18F-fluorodihidroxifenilalanina (18F-FDOPA), 18F-fluorodeoxyglucosa (18F-FDG) y varios DOTA asociados a agonistas de la somatostatina (SSA) marcados con galio (DOTATATE, DOTATOC y DOTANOC, en general denominados 68Ga-SSAs). La elección del radiofármaco depende del genotipo, del fenotipo bioquímico, del tamaño y de la localización (Tabla 3).

2) Gammagrafía con metayodobencilguanidina (análogo de la noradrenalina) (123I-MIBG). Es una prueba específica (95-100%), aunque menos sensible (78%) que la anterior, por lo que una gammagrafía negativa no excluye el diagnóstico. El MIBG es captado a través del transportador de membrana de noradrenalina (NET). Puede que haya poca afinidad del MIBG por el NET, que la célula no almacene gránulos o que se pierda el transportador al diferenciarse la célula, de ahí que esta prueba no se aconseje en paragangliomas extradrenales y tumores malignos o metastásicos. En VHL apenas expresa NET, por lo que no se recomienda su uso.

TRATAMIENTO

Una vez diagnosticado, todos los pacientes deben ser intervenidos [7]. La intervención por

laparoscopia ha demostrado ser una técnica segura, aunque también se pueden utilizar otros abordajes: transperitoneal anterior, toracoabdominal y retroperitoneal laparoscópico, dependiendo de la localización y del tamaño del tumor. Se trata de un procedimiento de alto riesgo quirúrgico, por lo que es aconsejable un equipo multidisciplinar y con experiencia.

Los paragangliomas de cabeza y cuello tienen crecimiento lento y sintetizan pocas catecolaminas, por tanto, aunque la resección es el tratamiento curativo, dependiendo del tamaño, localización y clínica que presente (compresión), se pueden realizar cirugías menos invasivas por las potenciales secuelas. En algunos casos se pueden plantear tratamientos no quirúrgicos como radioterapia o terapia metabólica con ^{177}Lu -DOTATATE (el galio se utiliza para el diagnóstico, no para el tratamiento; se podría decir radioligandos en general) o ^{131}I -MIBG (de momento se usa en tumores en progresión).

Tratamiento farmacológico preoperatorio

Lo más importante antes de la intervención es el bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos. Se puede hacer con doxazosina (bloqueo selectivo receptor alfa-1), con dosis de inicio de 2 mg/día, pudiendo llegar hasta 16 mg/día, preferiblemente con formulación de liberación retardada, durante 4 semanas, aunque la Endocrine Society recomienda preferiblemente fenoxibenzamina [15][16]. Si, a la semana de iniciado el bloqueo alfa, el paciente presenta extrasístoles frecuentes o una frecuencia cardíaca superior a 90 lpm en reposo, se puede asociar un beta-bloqueante (preferible β 1-selectivo). Se recomienda no iniciarlo antes de los alfa-bloqueantes para evitar crisis hipertensivas, debido a la pérdida de vasodilatación mediada por β 2. En caso de intolerancia a los alfa-bloqueantes o control insuficiente con los fármacos anteriores, se puede usar un calcioantagonista.

En estos pacientes hay que evitar la administración de fármacos que puedan provocar crisis hipertensivas, como antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2, simpaticomiméticos, opioides, inhibidores de la recaptación de NA, inhibidores de la recaptación de serotonina, iMAO, relajantes musculares del grupo benzilisoquinolinas y despolarizantes.

Preparación pre-cirugía

Es importante realizarla e incluye el tratamiento farmacológico anteriormente comentado y una adecuada evaluación cardiovascular para identificar enfermedad cardíaca subyacente funcional o estructural. Si hay duda puede ser preciso realizar un ecocardiograma. En caso de identificarse condiciones cardíacas activas, deben ser valoradas y tratadas previamente. Se recomienda alcanzar

los siguientes criterios pre-intervención (tiempo mínimo estimado de un mes): 1) mantener presión arterial, en bipedestación > 90/50 mmHg y < 160/90 mmHg y en sedestación < 130/80 mmHg; 2) frecuencia cardiaca \leq 90 lpm (60-70 lpm en sedestación y 70-80 lpm en bipedestación); 3) menos de 5 extrasístoles ventriculares por minuto; y 4) no alteración del segmento ST y onda T. Además, la vasoconstricción periférica mantenida, mediada por las catecolaminas, provoca una depleción de volumen, que será necesario reponer para evitar inestabilidad hemodinámica intraoperatoria.

Recomendaciones para la cirugía y postoperatorio inmediato

Los objetivos intraoperatorios son mantener la normovolemia, estabilidad hemodinámica, normocapnia, normoxemia y normoglucemia, además de mantener un plano anestésico profundo. Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes son la HTA, la aparición de arritmias y la hipotensión post-exéresis tumoral [17]. Se recomienda iniciar la analgesia postoperatoria antes de finalizar la intervención y pautar tratamiento corticoideo sustitutivo en los casos de suprarrenalectomía bilateral.

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes son la hipotensión e HTA, por lo que habrá que ajustar el tratamiento según la evolución de la presión. También pueden presentarse somnolencia, hipoglucemia y trastornos electrolíticos en las siguientes 24 horas de la intervención, por lo que se aconseja monitorizar estas posibilidades.

SEGUIMIENTO Monitorización periódica de metanefrinas y seguimiento a largo plazo

En el postoperatorio se recomienda repetir los controles de metanefrinas en 2-6 semanas y deben normalizarse en aproximadamente una semana. Si no se normalizan, hay que realizar una prueba de imagen a los 3-6 meses de la intervención por la posibilidad de tumor residual. Se aconseja la evaluación clínica y bioquímica anual durante los cinco primeros años y cada dos años posteriormente hasta completar 10 años de seguimiento [3]. En los pacientes con tumores sindrómicos o mutaciones germinales, el control es de por vida, dado el alto riesgo de recidivas. Estos pacientes deben seguir un abordaje multidisciplinar.

Estudio anatomopatológico

El estudio histológico confirma el diagnóstico de FEO o paraganglioma. A pesar de que se han desarrollado diversas escalas anatomopatológicas para orientar la posibilidad de malignidad del tumor, como la Pheochromocytoma of Adrenal Gland Scaled Score (PASS) y la Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma (GAPP), es difícil prever el comportamiento de los

tumores [18]. Únicamente la presencia de invasión local en tejidos u órganos adyacentes (p. ej. riñón, hígado) o una metástasis son la confirmación de un tumor maligno, por lo que hoy en día se prefiere el término de FEO metastásico en vez de FEO maligno. Hay que informar siempre al paciente de que hay un riesgo de malignidad y de que no hay por el momento datos claros para diferenciar tumor benigno de metastásico.

Estudio sindrómico y genético

Una vez confirmado el diagnóstico, hay que recoger la historia familiar y realizar el despistaje de enfermedad sindrómica por las potenciales implicaciones diagnósticas y terapéuticas. El estudio genético está indicado en todos los casos sindrómicos.

En relación con los casos no sindrómicos, hasta 2020, el estudio genético se limitaba a los pacientes con historia familiar positiva, tumores múltiples, tumores metastásicos y edad inferior a 40 años. Sin embargo, el Consenso Europeo de 2020 lo recomienda en todos los casos, ya que se trata del tumor hereditario más frecuente [7]. Cerca de un 40% de los pacientes es portador de una mutación en las células germinales. Se prefiere el estudio en el ADN del tumor que en el ADN de la sangre o de la mucosa oral. Una edad más avanzada o ausencia de historia familiar no excluye mutación germinal, ya que puede ser el reflejo de la baja penetrancia de algunas mutaciones. Los genes a estudiar en casos no sindrómicos aumentan a medida que se van descubriendo nuevos genes implicados. Se han identificado más de 15 genes de predisposición al feocromocitoma: SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, RET, VHL, NF1, TMEM127, MAX, FH... Por ello, el diagnóstico genético debe realizarse con secuenciación masiva de un panel de genes que incluya, como mínimo, los genes más frecuentemente mutados (SDHB, RET, VHL, NF1, SDHD, SHDA, FH, MAX). En general, la herencia sigue un patrón autosómico dominante, por lo que hay que realizar consejo genético en los casos indicados.

Tumores metastásicos

Los factores de mal pronóstico para un curso maligno de la enfermedad son el tamaño grande del tumor y la presencia de extensión local en el momento de la cirugía. Los casos que más frecuentemente metastatizan son SDHB (43%) seguidos de VHL, SDHD y NF1. Si es posible, se aconseja reseca las metástasis, aunque hay que individualizar el tratamiento.

Hay diversas alternativas: 1) resección total o la mayor cantidad posible, pues puede mejorar los síntomas, disminuir la secreción de hormonas, prevenir complicaciones asociadas al crecimiento del

tumor en localizaciones críticas y mejorar la respuesta a otros tratamientos; 2) según si captan o no el radiotrazador, se puede usar ¹³¹I-IMBG o ¹²³I-MIBG o ⁶⁸Ga-SSAs, etc.; 3) crioablación; 4) quimioterapia CVD (ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina), que ha demostrado beneficio, pero no curación, respondiendo mejor las mutaciones SDHx; 5) radiación externa, ablación percutánea o quimioembolización percutánea; y 6) inhibidores de la tirosina quinasa, mTOR e inhibidores HIF2A pueden ser una alternativa.

En general, en metástasis con rápida progresión se recomienda quimioterapia y con lenta progresión, radioterapia.

Incidentaloma suprarrenal

El hallazgo casual de un tumor en la glándula suprarrenal (incidentaloma) debe estudiarse porque pueden ser funcionalmente activos y malignos. El 80-85% son adenomas no funcionantes; el 8-10%, Cushing subclínico; 4-6%, FEO; y 1-1,5%, adenomas funcionantes. Si el paciente tiene alguna prueba de imagen previa, se debe comparar. Si en un año no se objetiva crecimiento, se trata de un proceso benigno. Las guías vigentes sugieren no indicar más estudios en pacientes con lesiones de características benignas de < 4 cm de diámetro. En caso de historia oncológica, puede tratarse de una metástasis, por lo que estará indicado un PET-TC para la correspondiente filiación. El cambio del tamaño de la lesión es un indicativo útil de malignidad, porque los adenomas son de crecimiento muy lento y tienden a no cambiar de tamaño. En general, tamaño, crecimiento rápido, heterogeneidad, forma irregular, calcificaciones, necrosis e invasión de estructuras adyacentes son signos de malignidad.

En la evaluación del incidentaloma se debe realizar un estudio hormonal dependiendo de las manifestaciones clínicas asociadas que presente el paciente (Tabla 4). Según un reciente documento de expertos [19], la única prueba de laboratorio estrictamente necesaria sería el frenado tras 1 mg de dexametasona, de cara a etiquetar como no funcionante (5 mmol/l) (autonomous corticoid secretion) o síndrome de Cushing. Si el paciente no presenta HTA ni hipopotasemia, no es necesario evaluar el eje renina angiotensina aldosterona.

Tabla 1. Situaciones clínicas de sospecha de feocromocitoma o paraganglioma, indicaciones del cribado bioquímico.

Signos o síntomas de exceso de catecolaminas, sobre todo si son paroxísticos
Respuesta excesiva de la presión en contexto de drogas, intervención quirúrgica, anestesia o ciertos alimentos
Excesiva variabilidad de la presión arterial
Hipotensión ortostática no explicada
Incidentaloma, incluso con presión arterial normal
HTA resistente
Antecedentes de feocromocitoma o paraganglioma
Riesgo hereditario de feocromocitoma o paraganglioma en miembros de la familia
Síndromes asociados a la presencia de feocromocitoma o paraganglioma
Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en paciente joven delgado e hipertenso
HTA, hipertensión arterial.

Tabla 1.

Tabla 2. Fármacos que pueden interferir en la determinación de las catecolaminas y sus metabolitos.

Fármaco	Parámetro alterable	Efecto
Antidepresivos tricíclicos	Catecolaminas (plasma y orina) Metanefrinas (plasma y orina)	Aumento
Fenoxibenzamina	Catecolaminas (plasma y orina) Metanefrinas (plasma y orina)	Aumento
Calcioantagonistas, diuréticos y alfa-bloqueantes	Catecolaminas (plasma y orina)	Aumento
Betabloqueantes	Catecolaminas (orina) Metanefrinas (plasma y orina)	Aumento
Buspirona	Metanefrinas (orina)	Aumento
Velafaxina, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina	Catecolaminas (plasma y orina) Metanefrinas (plasma y orina)	Aumento
Antidepresivos inhibidores de la mono-amino-oxidasa	Metanefrinas (plasma y orina)	Aumento
Levodopa	Catecolaminas (plasma y orina) Metanefrinas (plasma y orina)	Aumento
Fenoxibenzamina	Metanefrinas (plasma y orina) 3-Metoxitiramina	Aumento
Estimulantes (cafeína, nicotina, etc.)	Interferencias analíticas variables	
Alfa-metildopa	Interferencias analíticas variables	
Hidralacina	Metanefrinas (orina)	Aumento
Clonidina	Metanefrinas (orina)	Disminución

Tabla 2.

Figura 1. Metabolismo de las catecolaminas

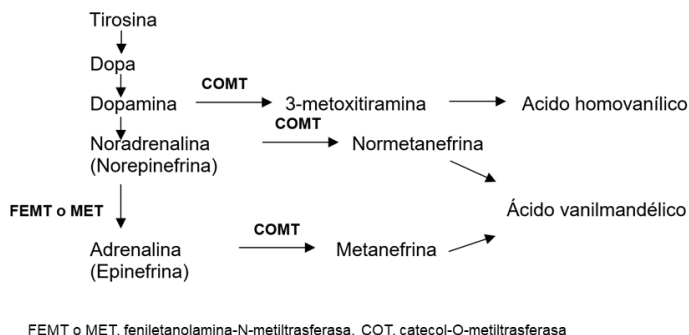


Figura 1.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico

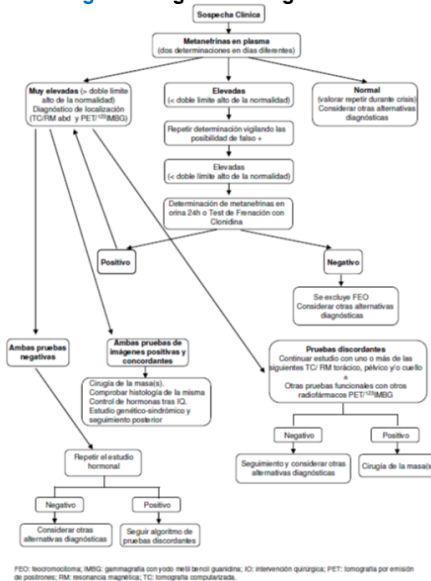


Figura 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. N Engl J Med 2019;381:552-65. [Pubmed]
2. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state of the art and future prospects. Endocrine Reviews 2003;24:539-53. [Pubmed]
3. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and

paraganglioma. *Endocrinol Metab* 2017;32:152-61. [Pubmed]

4. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42. [Pubmed]

5. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-29. [Pubmed]

6. Opocher G, Schiavi F, Cicala MV, Patalano A, Mariniello B, Boaretto F, et al. Genetics of adrenal tumors. *Minerva Endocrinol* 2009;34:107-21. [Pubmed]

7. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1443-56. [Pubmed]

8. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:827-36. [Pubmed]

9. Kudva Y, Sawka A, Young WF. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533-9. [Pubmed]

10. Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma - Is it time to switch to plasma-free metanephrines? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:550-2. [Pubmed]

11. Van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R109-19. [Pubmed]

12. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427-34. [Pubmed]

13. Havekes B, King K, Lai EW, Romijn JA, Corssmit EP, Pacak K. New imaging approaches to phaeochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol* 2010;72:137-45. [Pubmed]

14. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2112-37. [Pubmed]

15. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42. [Pubmed]

16. Fang F, Ding L, He Q, Liu M. Preoperative management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Endocrinol* 2020;11: 586795. [Pubmed]

17. Kinney MAO, Warner ME, vanHeerden JA, Horlocker TT, Young WF, Schroeder DR, et al. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000;91:1118-23. [Pubmed]

18. Clarke MR, Weyant RJ, Watson CG, Carty SE. Prognostic markers in pheochromocytoma. *Hum Pathol* 1998;29:522-6. [Pubmed]

19. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, Stewart PM. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev* 2020;41:775-820. [Pubmed]
