



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS EN LOS PACIENTES CON FEOCROMOCITOMA SOMETIDOS A CIRUGÍA DURANTE EL PERÍODO 1999-2009

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JOSÉ CUÉLLAR ÁLVAREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

CIUDAD DE MÉXICO, D.F AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna

Subdirector de Servicios Médicos

Director de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN
2. MARCO TEÓRICO
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. JUSTIFICACIÓN
5. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN
6. HIPÓTESIS
7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO
 - Generales
 - Específicos
8. ÁREA DE ESTUDIO
9. MATERIAL Y MÉTODOS
10. RESULTADOS
11. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES
12. ANEXOS
13. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son tumores raros, secretores de catecolaminas que representan una forma potencialmente curable de hipertensión endocrina. Se estima que la incidencia varía desde 0.005% al 0.1% de la población en general y de 0.1% a 0.2% de la población hipertensa de adultos. La incidencia anual es aproximadamente de tres a cuatro casos por millón de habitantes en los Estados Unidos [1].

En más del 90% de los casos, estos tumores se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal y en el 10% restante se originan en sitios extra-adrenales, recibiendo estos últimos el nombre de para-gangliomas debido a su relación con los ganglios del sistema nervioso simpático [2].

La presentación clínica es muy variable, pero la mayoría de los pacientes comúnmente refieren episodios de cefalea, sudoración, palpitaciones e hipertensión. En algunos casos, incluso pueden presentarse graves complicaciones cardiovasculares debido a los efectos fisiológicos secundarios a la producción excesiva de catecolaminas [3].

Las pruebas bioquímicas están indicadas no sólo en los pacientes sintomáticos sino también en pacientes con incidentalomas suprarrenales o en problemas genéticos que predisponen al desarrollo de estos tumores como por ejemplo el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la neoplasia endocrina múltiple (NEM) y las mutaciones en los genes de la succinato deshidrogenasa [4].

Las técnicas de imagen como la tomografía computarizada o resonancia magnética y ligandos funcionales como ^{123}I -MIBG se utilizan para localizar estos tumores.

Una vez realizado el diagnóstico, la extirpación del tumor por laparoscopia es el procedimiento de elección y si ésta es oportuna el pronóstico es excelente. Sin embargo, el pronóstico es pobre en pacientes con metástasis, cuya incidencia aumenta fundamentalmente en aquellos pacientes con grandes tumores extra-adrenales [5].

2. MARCO TEORICO

El 90% de los feocromocitomas son esporádicos y aproximadamente el 10% de los mismos son hereditarios. Estos últimos, difieren de los primeros en que con frecuencia son múltiples o bilaterales y rara vez son malignos. Dentro de los síndromes asociados con feocromocitomas se encuentran la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), la enfermedad de VHL, las displasias del neuroectodermo como la neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, el síndrome de Sturge-Weber y recientemente descritas, las mutaciones en el gen de la succinato deshidrogenasa [6].

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) es el mejor estudiado de estos síndromes familiares. Este se asocia con mutaciones en la línea germinal del proto-oncogen RET, que suele comprometer los codones 634 y 918 produciendo unidades de proliferación celular anormales que conducen a la hiperplasia de la médula adrenal, desarrollándose feocromocitomas como primera manifestación clínica en el 10 al 30% de los casos pero la penetrancia en última instancia es del 50% [7]. Estos tumores son generalmente benignos, 30% son bilaterales, su edad de presentación es antes de los 40 años y solo el 5% de estos son malignos o están localizados en sitios extra-adrenales. Más a menudo, estos tumores se identifican después del diagnóstico de cáncer medular de tiroides que tiene mayor penetrancia, recomendándose cuantificar epinefrina y norepinefrina plasmática en todos los pacientes con NEM 2 [8].

La enfermedad de VHL tipo 2 que se presenta en 1 de cada 36 000 nacimientos, es el segundo síndrome asociado con feocromocitoma. El feocromocitoma se presenta en el 10 a 20% de los pacientes cuyo promedio de edad es de 30 años y característicamente solo secretan norepinefrina pero no epinefrina [9]. Estos pacientes también pueden desarrollar quistes y carcinoma de células claras a nivel renal, hemangioblastomas en sistema nervioso central y retina, quistes y tumores pancreáticos, tumores endolinfáticos y quistes en epidídimo. Frecuentemente son bilaterales y en algunas ocasiones son multifocales con localización torácica o abdominal presentándose como enfermedad maligna en menos del 5% de los casos [10].

El tercer síndrome asociado es la NF tipo 1 que se caracteriza por fibromas múltiples en piel y mucosa, presentándose en solo el 5% de estos casos feocromocitoma por lo que estudios de detección de rutina no están recomendados [11].

Por último, las mutaciones de la línea germinal de la succinato deshidrogenasa son los genes recientemente identificados como causa de feocromocitoma hereditario no asociado a síndromes, presentándose en el 3 al 11% de los pacientes principalmente como paragangliomas en cabeza, tórax y abdomen [12].

Por todo lo anterior, se recomienda realizar pruebas para determinar mutaciones genéticas en aquellos pacientes que presenten paraganglioma, feocromocitoma

adrenal bilateral, feocromocitoma adrenal unilateral con historia familiar de feocromocitoma o paraganglioma, feocromocitoma de inicio temprano (menores a 20 años) u otros hallazgos clínicos sugestivos de uno de los síndromes anteriormente descritos.

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma son en respuesta a la acción de norepinefrina, epinefrina y dopamina, que pueden variar en gran medida, por lo que es a menudo reconocido como el gran imitador llevando a un retraso en el diagnóstico de 3 años a partir del primer síntoma. Generalmente la hipertensión, taquicardia, palidez, dolor de cabeza que se presenta en el 90% de los casos y sudoración en el 60% dominan el cuadro clínico [13].

La hipertensión arterial es paroxística en 50% de los casos como consecuencia de la secreción episódica de catecolaminas, en algunos pacientes ocurre en un contexto de hipertensión arterial sostenida, mientras que en menos del 15% pueden tener presión arterial normal entre paroxismos y solo unos cuantos pueden dar lugar a situaciones de emergencia hipertensiva. Algunos pacientes pueden presentarse con síntomas relacionados a elevaciones paroxísticas de la presión arterial durante procedimientos diagnósticos, inducción de anestesia, cirugía o ciertas drogas como inhibidores de la monoamino-oxidasa por lo que si se identifican estas situaciones deben someterse a evaluaciones formales para feocromocitoma [14]. Por otra parte, la presión arterial puede ser normal o baja en pacientes con paragangliomas productores de dopamina, en los cuales el diagnóstico suele basarse en manifestaciones clínicas secundarias a la expansión

de la tumoración por lo que cuando se identifican desafortunadamente tienen metástasis [15].

Algunos tumores pueden presentarse con hipotensión teniendo como factores fisiopatológicos la depleción de volumen intravascular, la interrupción brusca de la secreción de catecolaminas debido a necrosis tumoral y desensibilización a los receptores adrenérgicos. Sin embargo, también puede ser causada por una complicación cardiovascular tal como infarto agudo al miocardio, arritmias o un aneurisma disecante de la aorta [16]. Durante el embarazo, la hipertensión arterial puede imitar a la pre-eclampsia por lo que el diagnóstico puede retrasarse o incluso pasar desapercibido [17].

Otras manifestaciones pueden incluir papiledema, pérdida de peso, poliuria, polidipsia, constipación, aumento en la velocidad de sedimentación globular, hiperglucemia, hiperlactatemia, leucocitosis, trastornos psiquiátricos y raramente eritrocitosis secundaria a sobreproducción de eritropoyetina o cardiomiopatía atribuida a exceso de catecolaminas que comparte características similares a la cardiomiopatía inducida por estrés denominada de Takotsubo [18].

La evaluación por laboratorio depende de la probabilidad de que el paciente tenga feocromocitoma. En pacientes de alto riesgo como lo son aquellos con hipertensión arterial resistente, sudoración, historia familiar de feocromocitoma, presencia de algún síndrome genético asociado, historia personal de feocromocitoma con recurrencia de hipertensión o sudoración, masa adrenal

hiperdensa por tomografía simple, aumento en la captación de contraste con lavado retrasado (<50% en 10 minutos) o por resonancia magnética con hiperintensidades, cambios hemorrágicos y quísticos bilaterales se recomienda la determinación de metanefrinas plasmáticas con una sensibilidad de 99% y especificidad de 89%. En caso de ser negativa con alta seguridad excluye el diagnóstico excepto en pacientes con neoplasias secretoras de dopamina.

Por otra parte, en pacientes de bajo riesgo, se recomienda realizar la determinación de metanefrinas totales y fraccionadas urinarias con creatinina urinaria las cuales tienen una sensibilidad de 77% y una especificidad de 93% resultando positivas si están elevadas 2 veces mayor que el límite superior [19]. Para esta prueba se recomienda no ingerir paracetamol 5 días previos o antidepresivos tricíclicos debido a que interfieren con el análisis de normetanefrina [20].

En algunos casos cuando la determinación de metanefrinas plasmáticas es positiva y se desea confirmar el diagnóstico bioquímico se realiza una prueba de clonidina con 0.3 mg vía oral para producir la supresión de secreción hormonal disminuyendo el nivel de catecolaminas neuronal como en el caso de hipertensión arterial esencial en un 50% y no así la tumoral la cual permanece elevada [21].

Derivado de un estudio en 2002 se han propuesto los siguientes puntos de corte para el diagnóstico de feocromocitoma tomando en cuenta los resultados de un

grupo de referencia que no tenían este tumor de 644 pacientes con el cálculo de la percentil 99 [22].

Presentación del feocromocitoma			
	Poco probable	Posible	Probable
Prueba urinaria			
Norepinefrina (nmol/24 horas)	<500	500-1180	>1180
Epinefrina (nmol/24 horas)	<100	100-170	>170
Normetanefrina (nmol/24 horas)	<3000	3000-6550	>6550
Metanefrina(nmol/24 horas)	<1000	1000-2880	>2880
Metanefrinas totales(mcmol/24horas)	<6	6-12.7	>12.7
Ac. vanililmandelico (mcmol/24 horas)	<40	40-55	>55
Prueba sanguínea			
Noradrenalina(nmol/l)	<3	3-7.7	>7.7
Adrenalina (nmol/l)	0.45	0.45-1.20	>1.20
Normetanefrina (nmol/l)	0.6	0.6-1.4	>1.4
Metanefrina (nmol/l)	<0.3	0.3-0.42	>0.42

Después de confirmar el diagnóstico bioquímico, el siguiente paso es realizar tomografía de abdomen o resonancia magnética cuya sensibilidad en feocromocitoma esporádico es del 98% con especificidad del 70% debido a la presencia de incidentalomas y en los asociados a síndromes la sensibilidad es del 75%. Las características por estos estudios de imagen son una masa adrenal hiperdensa por tomografía simple, aumento en la captación de contraste con lavado retrasado (<50% en 10 minutos) o por resonancia magnética las hiperintensidades en T2, cambios hemorrágicos y quísticos bilaterales [23].

En caso de que estos estudios resulten negativos, lo primero que debemos hacer es reconsiderar el diagnóstico y si aún la sospecha es alta, se podrá realizar un gamagrama con ¹²³I-MIBG (ya que esta es una sustancia similar a la

norepinefrina), lo que conlleva a ser captada en el tejido adrenérgico e incluso puede detectarlo cuando la TAC o IRM es negativa además de estar indicada en aquellos pacientes con feocromocitomas mayores de 10 centímetros o en paragangliomas con el objetivo de delimitar el grado de daño [24].

También se puede utilizar el gamagrama 111-pentetreotide (octreoscan) cuya función principal es utilizarlo para localizar tumores en sitios inusuales como corazón [25].

Dentro del diagnóstico diferencial se deberá considerar como posibilidades la discontinuación brusca de clonidina o propanolol, disfunción autonómica como en el síndrome de Guillain Barre, trastornos de pánico, uso de inhibidores de la monoamino-oxidasa como fenelzina, isocarboxacida o productos como cocaína, amfetaminas, epinefrina, fenilefrina, terbutalina o tiramina que también está presente en productos como champagne, soya, salami o peperoni por lo que la evaluación integral es fundamental para evitar procedimientos de diagnóstico y tratamientos innecesarios [26].

Con respecto al tratamiento, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Sin embargo, un punto esencial es la preparación pre-quirúrgica con el objetivo de disminuir la mortalidad a menos del 3% a través de prevenir el desarrollo de crisis hipertensiva, arritmias cardíacas, edema agudo pulmonar o isquemia miocárdica. Esta preparación se realiza a través de la administración de bloqueadores alfa adrenérgicos como prazosina, doxazosina o más frecuentemente

fenoxibenzamina. Este último, se administra desde el diagnóstico y se inicia a una dosis de 10 mg vía oral cada 12 horas, aumentando la dosis cada 1 a 2 semanas hasta llegar a la dosis máxima de 1 mg por kilo.

Posteriormente, en caso de que el paciente presente taquicardia refleja, se podrá utilizar propanolol a dosis de 40 mg cada 8 horas con el objetivo de alcanzar una presión arterial menor a 160/90 mmHg y no menor a 80/45 mmHg, hipotensión ortostática, no más de una extra-sístole ventricular en 5 minutos ni tampoco alteraciones en el segmento ST o en la onda T procurando que el paciente ingiera abundantes líquidos y sodio. Estos parámetros se deben mantener como mínimo 1 a 2 semanas previo al procedimiento. Posteriormente durante la cirugía, puede haber liberación abrupta de catecolaminas requiriendo la administración de nitroprusiato de sodio, nicardipino o esmolol. En el periodo post-quirúrgico, el paciente debe permanecer 24 horas en la unidad de cuidados intensivos vigilando fundamentalmente los niveles de glucosa y el estado hemodinámico, ya que en ocasiones los pacientes no responden a la administración de cristaloides requiriendo epinefrina o norepinefrina [27].

Luego de esta preparación, en caso de feocromocitoma unilateral esporádico menor a 6 centímetros, el tratamiento de elección es adrenalectomía laparoscópica trans-peritoneal. En los tumores mayores a 6 centímetros, debe realizarse la adrenalectomía abierta debido a que el riesgo de cáncer que se establece por la invasión local es de hasta el 25% [28]. Por otra parte, en caso de feocromocitoma familiar unilateral el tratamiento de elección es adrenalectomía

laparoscópica unilateral y en caso de que sea bilateral se prefiere la adrenalectomía unilateral con preservación de la corteza contra lateral disminuyendo el riesgo de insuficiencia adrenal primaria a 25% [1].

Otro aspecto es la presencia de estos tumores durante el embarazo, los cuales comparten características clínicas similares a las de la población general. Sin embargo, si se produce hipertensión y proteinuria puede erróneamente ser confundido con pre-eclampsia. Con respecto al diagnóstico suele basarse de manera similar a través de la determinación de metanefrinas plasmáticas y urinarias. Dentro de los estudios de imagen la IRM es el estudio de elección, la prueba con ¹²³I-MIBG no se considera segura en mujeres embarazadas [29]. El tratamiento preoperatorio también se realiza con fenoxibenzamina, quedando el tiempo de intervención quirúrgica que también se puede realizar por vía laparoscópica, aún controvertido. Se recomienda por algunos autores, el tratamiento quirúrgico si el feto es menor a 24 semanas y tratamiento médico si es mayor [30,31].

Por último, el feocromocitoma maligno puede presentarse hasta en el 15% de los pacientes. Aún resulta imposible predecirlo con certeza, ya que la única forma de diagnosticarlo, es demostrando la presencia de tejido cromafin en sitios en los que no debería aparecer. Provocando en estos casos, metástasis a hueso, pulmón e hígado [32,33]. Dentro de los factores de riesgo se encuentran: que sean mayores de 5 centímetros o que tengan localización extra-adrenal como en el caso de paragangliomas asociados a mutación del gen de la succinato deshidrogenasa. En

su evaluación por laboratorio se destacan por la presencia de mayores niveles de dopamina o dihidroxifenilalanina [34, 35, 36].

Después de la preparación pre-quirúrgica el tratamiento de elección es la resección con intento curativo y en caso de que no sea posible se puede complementar con quimioterapia a través de ciclofosfamida, vincristina o dacarbazina mostrando tasas de remisión completa extremadamente pobres del 5%. En general el pronóstico a 5 años es de 50% y a 10 años de 40% [37].

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Problema general.

Desconocemos las características y el comportamiento clínico de los pacientes con diagnóstico de feocromocitoma en el INCMNSZ. Por lo anterior, tampoco conocemos los motivos que condicionaron la sospecha diagnóstica ni los resultados de las pruebas hormonales y/o de imagen que confirmaron el diagnóstico antes de la cirugía.

Problemas específicos.

- ¿Cuáles son las principales características de los pacientes que fueron sometidos a cirugía por diagnóstico de feocromocitoma en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el período 1999 al 2009?
- ¿Cuáles fueron los principales síntomas y signos clínicos presentes en esta población antes de la cirugía?
- ¿Cuáles fueron las principales circunstancias que condicionaron el abordaje diagnóstico de los pacientes con feocromocitoma en el INCMNSZ durante este período?
- ¿Qué pruebas hormonales se realizaron antes de la cirugía y cuáles fueron los resultados?

- ¿Qué tipo de estudios de imagen se realizaron para corroborar el diagnóstico hormonal y cuáles fueron los resultados?
- ¿Cuáles fueron los resultados de patología posteriores al procedimiento quirúrgico?

4. JUSTIFICACION

Magnitud del problema. Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que pueden ocasionar complicaciones fatales si no se diagnostican y tratan a tiempo. La incidencia estimada es de 2 a 8 casos por millón de habitantes y de 1 por cada 1000 pacientes hipertensos. Debido a que se originan de las células cromafines derivadas de la cresta neural, pueden surgir de cualquier región originada de la misma. Los feocromocitomas pueden presentarse de manera sintomática o de manera incidental, y también pueden reconocerse durante el screening de síndromes familiares (MEN, Von Hippel Lindau, etc).

Trascendencia: El estudio de la población del INCMNSZ con diagnóstico de feocromocitoma, permitirá conocer las características de la población afectada, la presentación clínica, hormonal y de imagen antes del procedimiento quirúrgico, así como los resultados de patología de la población afectada. Lo anterior servirá para conocer en qué proporción nuestra población presenta las alteraciones ya descritas en la literatura para esta patología.

5. CONSECUENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN

A partir de la realización de esta investigación, no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico ni ético.

6. HIPÓTESIS

Hipótesis general. La población de pacientes del INCMNSZ durante el período 1999-2009 sometida a cirugía por diagnóstico de feocromocitoma, tendrá características clínicas de presentación, laboratorio e imagen similares a las descritas en la literatura mundial.

7. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

Objetivo general.

- 1. Realizar una revisión bibliográfica completa acerca del feocromocitoma.*
- 2. Identificar las características generales, síntomas y signos clínicos, evento de presentación, resultados hormonales y de imagen así como de patología en los pacientes sometidos a cirugía por diagnóstico de feocromocitoma en el INCMNSZ durante 1999 al 2009.*

Objetivos específicos:

- 1. Identificar las características generales (edad, sexo, IMC, glucosa, tensión arterial) de los pacientes con diagnóstico de feocromocitoma antes de la cirugía.*
- 2. Conocer cuáles fueron los eventos clínicos de presentación, antes del diagnóstico.*
- 3. Describir cuáles fueron las pruebas hormonales utilizadas para el diagnóstico y sus resultados.*
- 4. Identificar los métodos diagnósticos de imagen utilizados y sus resultados.*
- 5. Realizar una revisión de los reportes de patología de las piezas quirúrgicas analizadas y así conocer las características de estos tumores.*

8. ÁREA DE ESTUDIO

Clínica. Áreas de urgencias (urgencias, hospitalización urgencias, unidad de terapia intensiva) y sectores de hospitalización.

9. MATERIAL Y MÉTODOS.

- a) *Diseño*: se trata de un estudio descriptivo, recolectivo y retrospectivo.

- b) *Población*: pacientes sometidos a cirugía por diagnóstico de feocromocitoma en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el período 1999-2009.

- c) *Grupo de estudio*: se revisarán los expedientes de los pacientes sometidos a cirugía por diagnóstico de feocromocitoma durante el período de 1999 al 2009.

- d) *Lugar de elaboración*: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

- e) *Criterios de inclusión*:
 - 1. Pacientes sometidos a cirugía por diagnóstico de feocromocitoma, de primera vez durante el período de 1999 al 2009 en el INCMNSZ.
 - 2. Pacientes que cuenten con los datos clínicos, de laboratorio e imagen necesarios para realizar el estudio de las variables requeridas.

3. Pacientes en los que se confirmó el diagnóstico hormonal y por patología de feocromocitoma.

f) Criterios de exclusión:

1. Aquellos casos en los que no se encontró el expediente clínico.
2. Pacientes sometidos a cirugía en los que no se corroboró el diagnóstico de feocromocitoma por patología.
3. Pacientes en los que no se encuentren los datos clínicos, de laboratorio o imagen necesarios para el estudio de las variables requeridas.

- g) Tamaño de la muestra: Se incluirá a todos los pacientes que cuenten con los criterios de inclusión mencionados durante el período 1999 al 2009.

h) Variables:

5. Variables dependientes:

1. Características de los pacientes (edad, sexo, IMC, herencia cardiovascular, presión arterial, frecuencia cardiaca, niveles de glucosa).

2.- Síntomas y signos clínicos de los pacientes antes del procedimiento quirúrgico (cefalea, palpitaciones, sudoración, ausencia de síntomas, hipertensión, hipotensión ortostática, crisis hipertensivas).

3.- Eventos que condicionaron el descubrimiento del feocromocitoma antes de la cirugía (hipertensión, imagen por dolor abdominal o imagen por otras patologías).

4.- Resultados hormonales preoperatorios en los pacientes con feocromocitoma (metanefrinas en orina, ácido vanilmandélico en orina, catecolaminas plasmáticas, catecolaminas urinarias).

5.- Resultados de los métodos de imagen preoperatorios (gamagrama, TAC, USG, RMN, PET-CT).

6.- Resultados de patología post-operatorio.

i) *Procedimientos*: La información se obtuvo de los expedientes clínicos y del archivo clínico de los pacientes en el INCMNSZ.

j) *Estrategia de la recolección*: La información de las distintas variables se obtendrá de la revisión de los expedientes clínicos. Esta información se capturará en una base de datos tipo Excel.

Análisis: SPSS versión 15.0 para Windows (Chicago, IL).

10. RESULTADOS.

En el período comprendido del 1° de Enero de 1999 al 31 de Diciembre del 2009 se captaron un total de 83 pacientes con diagnóstico probable de feocromocitoma. Sin embargo, una vez revisados los 83 expedientes, solo 34 pacientes tenían diagnóstico confirmado de feocromocitoma. De los 49 casos restantes, la mayoría correspondían a diagnósticos de hipertensión esencial, adenomas suprarrenales e hiperaldoesteronismo primario.

Los 34 pacientes con feocromocitoma que ingresaron al protocolo, tuvieron diagnóstico confirmatorio por patología luego de recibir tratamiento quirúrgico por diagnóstico clínico, hormonal y de imagen. Las principales características de los pacientes se muestran a continuación.

El 82.3% de la muestra fueron mujeres (n=28) y el 17.6% varones (n=6). La edad promedio al diagnóstico fue de 42.7 años con una desviación estándar de (DE) 16.95. El índice de masa corporal (IMC) promedio en los pacientes fue de 23.33 con una DE de 3.12. Catorce pacientes (41.1 %) tenían historia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en la familia. Además un paciente (2.9%) tenía historia de feocromocitoma en la familia. El promedio de la presión arterial sistólica al momento de la sospecha diagnóstica de feocromocitoma fue de 166.2 mmHg con una DE de 48.7 mmHg. La presión arterial diastólica fue en promedio de 99.9 mmHg con DE 30.09 mmHg. La frecuencia cardiaca promedio 88.6 lpm con DE 13.4. Los niveles de glucosa promedio al momento del diagnóstico fueron de 134.02 mg/dl, DE 56.4 mg/dl.

En lo que se refiere a los síntomas que presentaron los pacientes antes del procedimiento quirúrgico, estos fueron los resultados: el 76.4 % de los pacientes presentaron episodios de cefalea asociados a este padecimiento (26/34). El 64.7% (22/34) presentaron episodios de palpitaciones y el 52.9% (18/34) de sudoración antes del diagnóstico. Solo el 44% de los pacientes (15/34) tuvieron completa la tríada característica de cefalea + palpitaciones + sudoración descrita en la literatura. Un 17.6% de los pacientes estuvieron asintomáticos antes del diagnóstico (6/34). En lo que se refiere a las cifras de presión arterial, el 82.3% (28/34) de los pacientes estuvieron hipertensos antes del diagnóstico, mientras que un 17.6 % (6/34) estuvieron normotensos y un 8.8% (3/34) tuvieron datos de hipotensión ortostática antes del diagnóstico. No hubo casos de edema agudo de pulmón antes del diagnóstico y el 64.7% (22/34) cursaron con eventos de crisis hipertensivas durante el diagnóstico de la enfermedad.

En 24 de los 34 pacientes estudiados la sospecha diagnóstica de feocromocitoma surgió por la presencia de hipertensión arterial (70.5 %). En el 70.5% de los casos los pacientes presentaba elevaciones paroxísticas de la presión arterial (24/34), y el 41.1% (14/34) tenía hipertensión sostenida antes del diagnóstico definitivo. Solo hubo un caso de hipertensión durante el embarazo que finalmente se diagnosticó como feocromocitoma (2.9%). En cuatro pacientes (11.7%) la sospecha diagnóstica surgió por la presencia de dolor abdominal luego de encontrarse una lesión sospechosa por estudios de imagen. En 6 de los 34 pacientes, la sospecha diagnóstica surgió por una imagen sospechosa como screening en dermatomiositis 1/34 (2.9%), abordaje de aneurisma aórtico 1/34 (2.9%), neoplasia

endocrina múltiple (MEN2) 3/34 (8.82 %) y síndrome de VHL en 1/34 pacientes (2.9%).

El 11.7% de los pacientes (4/34) no tuvo diagnóstico hormonal antes de su ingreso a cirugía. En el 88.23% restante se consiguió un diagnóstico hormonal preoperatorio. Las principales pruebas utilizadas fueron las siguientes:

Variables	Promedio +/- DE	N	Valores nls	Mediana (rango)
Metanefrinas urinarias totales	6428.6 +/- 5962	22	menor 900 mcg/24 hrs	4465 (945 - 22485)
Normetanefrinas en orina	4155 +/- 3809	22	menor 600 mcg/24 hrs	3040 (465 - 15352)
Metanefrinas en orina	2360 +/- 4585.9	22	menor a 300 mcg/24 hrs	285.5 (51 - 19,927)
Acido Vanilmandélico urinario	23.9 +/- 19.71	5	menor a 6 mg/ 24 hrs	17.3 (4.4 - 47.7)
Catecolaminas plasmáticas totales	6515.6 +/- 3362.16	10	menor a 880 pg/ml	6817 (2443 - 12879)
Epinefrina plasmática	181.6 +/- 267.1	10	menor a 100 pg/ml	65.5 (26 - 891)
Norepinefrina plasmática	6333.7 +/- 3500	10	menor a 750 pg/ml	6774.5 (1552 - 12840)
Catecolaminas urinarias totales	1704 +/- 2045.4	15	menor a 100 mcg/24 hr	1254 (128 - 7024)
Epinefrina urinaria	115.5 +/- 191.7	15	menor a 20 mcg/24 hr	28 (1 - 718)
Norepinefrina urinaria	1588.5 +/- 2075	15	menor a 80 mcg/24 hr	594 (75 - 7020)
Dopamina urinaria	539 +/- 466.7	14	menor a 600 mcg/24 hr	256 (1- 1638)

En el 23.5 % de los pacientes (8/34) se realizó un gamagrama con MIBG, sin embargo, solo en 4 (11.7 %) fueron positivos para feocromocitoma. Los estudios de imagen utilizados para el diagnóstico de feocromocitoma fueron: tomografía de abdomen en 19 pacientes (55.8 %), en 11 pacientes se realizó resonancia magnética nuclear (32.2 %), ultrasonido en 4 pacientes (11.7 %) y PET-CT en 2 pacientes (5.88 %).

En el 79 % de los pacientes (27/34) el feocromocitoma se encontró en las glándulas suprarrenales. En el 18% (6/34) se encontró en forma de paraganglioma intra-abdominal y en 1 solo caso (2.9%) el paraganglioma se encontró paravesical.

En el reporte de patología, se encontraron un total de 79.5 % de feocromocitomas (27/34), de los cuales el 18.5% fueron malignos y el 11% bilaterales. En el 10.5% (7/34) de los casos, se encontraron paragangliomas, de los cuales el 42.8% fueron malignos (3/7).

11 DISCUSION Y CONCLUSIONES.

El feocromocitoma es una enfermedad que se sospecha en algunos casos y sin embargo, se diagnostica en muy raras ocasiones. El signo clínico característico de esta enfermedad y más frecuentemente reportado en la literatura (en casi 90% de los casos) es la hipertensión.

En el estudio realizado, la hipertensión fue el motivo que llevó al diagnóstico en el 70.5% de los casos, cifra algo menor a la reportada en la literatura. Además las elevaciones paroxísticas de la misma fueron el principal motivo en el 70.5% de los pacientes y solo un 41 % de los mismos mantuvieron cifras de hipertensión arterial de manera sostenida. Llama la atención las cifras elevadas de presión arterial al momento del diagnóstico, el promedio de tensión arterial sistólica fue de 166 mmHg y diastólica de 99 mmHg. Esto nos muestra que en la mayoría de los casos el grado de hipertensión fue severo al momento del diagnóstico. De hecho, el 64% presentó crisis hipertensivas y 12 de los 34 (35 %) pacientes cursaron con hipertensión arterial grado 2 (JNC 7) durante todo el abordaje diagnóstico de la enfermedad. Lo anterior a pesar del uso de múltiples fármacos antihipertensivos, el promedio de fármacos por paciente fue de 2.1.

En la literatura se describe un 5 a 15 % de pacientes con feocromocitoma y presión arterial normal. En este estudio existió un 17.6% de casos con normotensión y un 2.9 % (un solo caso) con hipotensión. La frecuencia de pacientes con normotensión es mayor en los casos con incidentaloma adrenal o en los que se realiza la evaluación periódica por feocromocitoma familiar o enfermedades como NEM2. La hipotensión puede ser ortostática, lo cual refleja un

volumen plasmático disminuido o puede presentarse en los tumores principalmente secretores de epinefrina como lo fue este caso en que el diagnóstico bioquímico se realizó por catecolaminas urinarias, encontrándose elevación en las cifras de epinefrina con norepinefrina y dopamina urinaria en rangos normales.

Otro hallazgo de importancia fue el promedio de glucemia en ayuno (134 mg/dl) en la población estudiada. La hiperglucemia se ha reportado como manifestación del feocromocitoma debido a la resistencia a la insulina por la desensibilización de los receptores beta adrenérgicos y la inhibición en la secreción de insulina por la activación de los receptores alfa adrenérgicos. Aunque no fue el propósito del estudio, cabe señalar que la mayoría de los pacientes con los mayores niveles de glucemia tenían diagnóstico de DM 2 al momento del diagnóstico o después del procedimiento quirúrgico. De hecho solo un par de pacientes con glucemias en ayuno arriba de 200 mg/dl, tuvieron cifras de normoglucemia después de la cirugía lo que indica la asociación directa de esta patología con la hiperglucemia en un escaso número de pacientes.

En lo que se refiere a la sintomatología, la tríada clásica consiste en cefalea episódica, sudoraciones profusas y taquicardia. La cefalea que puede ser leve o severa, y variable en duración, ocurre en hasta el 90% de los pacientes sintomáticos. La sudoración profusa se presenta en el 60 a 70% de los casos. En este estudio, el 76% de los pacientes presentó cefalea, siendo discretamente

menor el número de pacientes con palpitations y sudoración profusa que lo reportado usualmente (64 y 52 %, respectivamente). Sin embargo, el 44% de los pacientes presentó la tríada característica completa, porcentaje mayor al reportado en otros estudios clínicos (24 %). Por otra parte, solo un 17% de los pacientes se mantuvo asintomático antes del diagnóstico.

Históricamente, se creía que los factores genéticos estaban implicados en menos del 10% de los casos de feocromocitoma, sin embargo, estudios recientes sugieren que mutaciones en líneas germinales pueden ser detectadas hasta en 25% de casos no seleccionados. Las causas más frecuentes de predisposición genética son el síndrome de VHL, NEM tipo 2, el síndrome feocromocitoma-paraganglioma y menos común la NF tipo 1. En nuestro estudio, la NEM tipo 2 se presentó en 3/34 pacientes (8.82 %) y el síndrome de VHL en 1/34 pacientes (2.9%).

Entre los pacientes con sospecha de feocromocitoma, ya hemos mencionado que raramente se confirma el diagnóstico. En una serie, por ejemplo, el diagnóstico de feocromocitoma se estableció en solo 1 de cada 300 pacientes evaluados por sospecha de feocromocitoma.

El diagnóstico típicamente se confirma al realizar mediciones de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina y plasma. Sin embargo, hay diferencias importantes de acuerdo a la región e institución en el abordaje del diagnóstico bioquímico del feocromocitoma, por lo cual no hay aún un consenso en la prueba que debe utilizarse de manera ideal. Históricamente, muchas instituciones se

basan en la medición urinaria de 24 hrs de catecolaminas y metanefrinas totales. Aunque de manera reciente las metanefrinas fraccionadas plasmática han sido propuestas por algunos investigadores como un método superior.

En el estudio realizado en nuestro instituto, la prueba más utilizada fue la medición de metanefrinas urinarias en 22 de los 34 pacientes. También se realizaron determinación de catecolaminas plasmáticas en 10/34 y de catecolaminas urinarias totales en otros 15 pacientes. Lo anterior solo demuestra, que incluso dentro del instituto a lo largo del período de estudio comprendido, no se realizan las mismas pruebas diagnósticas de manera uniforme. La mayoría de las pruebas solicitadas mostraron resultados significativamente positivos para la enfermedad, excepto por el ácido vanilmandélico que fue negativo en 4 de los 5 pacientes solicitado y la dopamina urinaria negativa positiva solo en 4 de los 14 pacientes a los que se les realizó la prueba. Esto solo confirma el buen rendimiento diagnóstico de estas pruebas de manera retrospectiva una vez confirmado el diagnóstico por patología.

Una vez que se encuentra un nivel elevado de excreción de metanefrinas/catecolaminas, el tumor debe ser localizado. El 10 % de los tumores son extra-adrenales, pero el 95% están confinados al abdomen y pelvis. A pesar de que cualquier lugar que contenga tejido paraganglionar puede ser afectado, la localización extra-adrenal más común de paragangliomas secretores de catecolaminas, son las áreas superior e inferior paraórtica abdominal (75% de los tumores extra-adrenales), la vejiga urinaria (10%), tórax (10%) y la cabeza, cuello y pelvis en el 5% restante.

La tomografía (TAC) o la resonancia magnética (RMN) del abdomen y pelvis son los estudios realizados en primera instancia. Ambas pruebas son razonables de primera intención, ya que ambas detectan casi todos los tumores esporádicos, la mayoría de los cuales son iguales o mayores a 3 cm de diámetro. En los tumores esporádicos, ambas técnicas (TAC y RMN), tiene una sensibilidad de 98 a 100%, pero con una especificidad cercana al 70% debido a la gran prevalencia de incidentalomas. La elección entre TAC y RMN depende principalmente del costo y disponibilidad.

En este estudio, se encontró que el principal estudio de imagen utilizado fue la TAC en el 55% de los casos, sin embargo, los estudios de RMN se ha utilizado con mayor frecuencia en los últimos años debido a su mayor disponibilidad en el instituto. En el estudio se encontró a 11 pacientes (32%) con estudios de resonancia magnética. En 4 pacientes solo se encontró un estudio ultrasonográfico, en estos pacientes se investigaban las causas renales de hipertensión secundaria y se encontraron tumoraciones grandes para-renales además del diagnóstico bioquímico de la enfermedad. Los datos referidos solo confirman la gran sensibilidad de estos estudios, ya que se demostró la lesión neoplásica en todos los casos de la enfermedad antes del procedimiento quirúrgico.

Por otra parte, hay que mencionar que no todos los estudios de imagen fueron indicados por la sospecha diagnóstica de feocromocitoma o posterior al diagnóstico bioquímico. En el 11% de los casos, la indicación del estudio de imagen fue por la presencia de dolor abdominal y la lesión se caracterizó como

incidentaloma de manera inicial. En otro 17% la imagen se solicitó para búsqueda de neoplasia en un caso de dermatomiositis, en un caso durante el abordaje de un aneurisma aórtico, en tres casos por el antecedente de mutación del oncogen RET (NEM2) y en otro caso por el antecedente de síndrome de VHL.

Finalmente, los resultados de las imágenes son compatibles con lo descrito en la literatura. Es decir, en el 82% de los casos la tumoración (feocromocitoma) se encontró en glándulas suprarrenales. El 18% restante se encontró la neoplasia de manera intra-abdominal, el 15% en forma de paraganglioma intra-abdominal y un solo caso de paraganglioma paravesical.

En caso de que la TAC o RMN resulten negativos en presencia de una evidencia clínica y bioquímica de feocromocitoma, uno debe reconsiderar el diagnóstico. Pero si aún se considera probable el diagnóstico, puede realizar un gamagrama con MIBG (metayodobenzilguanidina). El gamagrama con MIBG resulta superfluo en los pacientes con feocromocitoma esporádico identificado por TAC o RMN. Sin embargo, está indicado en pacientes con feocromocitomas mayores a 10 cm (existe mayor riesgo de malignidad) o en paragangliomas (mayor riesgo de malignidad y de múltiples tumoraciones). En el estudio, se encontraron un total de 8 pacientes con estudio de gamagrama con MIBG, sin embargo, el estudio solo fue positivo en 4 de ellos (11.76%) y no contribuyó al diagnóstico ya que las lesiones habían sido visualizadas por TAC y eran menores a 5 cm, por lo que no se evidenciaron datos de malignidad o de tumores múltiples. En los 4 estudios que resultaron negativos, en un paciente existía un tumor mayor a 10 cm. El estudio no localizó otras lesiones y el resultado definitivo de patología fue de un

feocromocitoma maligno. En otros dos casos de gamagrama negativos, el diagnóstico final de patología fue de paraganglioma, pero no hubo tumores múltiples y en uno de ellos se reportaron datos de malignidad. Esto solo corrobora las claras indicaciones del estudio.

Los resultados de patología fueron los siguientes: el diagnóstico de feocromocitoma se emitió en el 79% de los casos, de los cuales un 8.8% fue de manera bilateral y 14.7% se consideraron malignos por invasión local o por la presencia de metástasis a distancia. La única prueba confiable de la malignidad de un linfoma es la ya referida invasión local o a distancia que puede ocurrir hasta 20 años después de la resección. Por lo tanto, aún cuando los feocromocitomas o paragangliomas sean considerados benignos en el estudio patológico, está indicado un seguimiento en estos pacientes para confirmar dicha impresión.

De los 34 casos, un 20.5% correspondió a paragangliomas intra-abdominales, de los cuales un 42% de los mismos fueron malignos, lo que correlaciona con el mayor riesgo de malignidad de estos tumores.

Conclusiones.

- En los pacientes sometidos a cirugía por diagnóstico de feocromocitoma en el INCMNSZ, se encontró principalmente afectada la población femenina (82% de los casos).
- La hipertensión, principalmente la del tipo paroxístico fue el motivo que originó la búsqueda de la enfermedad en la mayor parte de los casos. Además en la mayoría de los casos, existió una hipertensión sostenida grado 2, durante el abordaje diagnóstico. A pesar del uso de varios antihipertensivos.
- Existió un número importante de incidentalomas de manera inicial que conllevaron al diagnóstico, principalmente por la evaluación de dolor abdominal y otras patologías asociadas.
- El principal síntoma clínico antes del diagnóstico fue la cefalea en más del 70% de los casos, seguida muy de cerca por las palpitaciones y la sudoración profusa. Sin embargo, la tríada característica se presentó en menos de la mitad de los pacientes.
- La mayoría de las pruebas bioquímicas utilizadas corroboraron el diagnóstico clínico de manera adecuada. Sin embargo, no existe uniformidad en las pruebas solicitadas, por lo que fueron muy variados los estudios solicitados.
- En lo que se refiere a imagen se utilizaron principalmente a la TAC y RMN como estudios iniciales, ambos estudios con buenos rendimientos

diagnóstico y utilizados principalmente en base a la disponibilidad del estudio.

- Los resultados definitivos de patología son equiparables a los referidos en la literatura mundial en lo que se refiere a la localización, presencia de enfermedad bilateral y malignidad de la enfermedad.

12 ANEXOS.

TOTAL DE PACIENTES	34	100%
Hombres	6	17.6%
Mujeres	28	82.3%

Tabla 2. Presión arterial antes del diagnóstico.

	Promedio (mmHg)	Desviación estándar
Presión arterial sistólica	166.2	48.7
Presión arterial diastólica	99.9	30.09

Tabla 3. Características de los pacientes antes del diagnóstico.

Características antes del dx.	Promedio	Desviación estándar
Frecuencia cardíaca	88.6	13.4
Niveles de glucosa	134.02	56.4
Índice de masa corporal	23.3	3.12

Tabla 4. Síntomas presentados por los pacientes antes del diagnóstico.

Síntomas antes del diagnóstico	Total de pacientes	Porcentaje
Cefalea	26/34	76.4%
Palpitaciones	22/34	64.7%
Sudoraciones	18/34	52.9%
Tríada	15/34	44%
Asintomáticos	6/34	17.6%

Tabla 5. Cifras de tensión arterial manifestadas por los pacientes antes del diagnóstico.

Tensión arterial al diagnóstico	Total de pacientes	Porcentaje
Hipertensión	28/34	82.3%
Normo o hipotensión	6/34	17.6%

Tabla 6. Motivo que desencadenó la búsqueda intencionada del feocromocitoma.

Motivo que inició la búsqueda.	Total de pacientes.	Porcentaje.
Hipertensión arterial	24/34	70.5 %
Dolor abdominal	4/34	11.7 %
Incidentaloma	6/34	17.6 %

Tabla 7. Resultados de las pruebas bioquímicas.

Variables	Promedio +/- DE	N	Valores nls	Mediana (rango)
Metanefrinas urinarias totales	6428.6 +/- 5962	22	menor 900 mcg/24 hrs	4465 (945 - 22485)
Normetanefrinas en orina	4155 +/- 3809	22	menor 600 mcg/24 hrs	3040 (465- 15352)
Metanefrinas en orina	2360 +/- 4585.9	22	menor a 300 mcg/24 hrs	285.5 (51 - 19,927)
Acido Vanilmandélico urinario	23.9 +/- 19.71	5	menor a 6 mg/ 24 hrs	17.3 (4.4 - 47.7)
Catecolaminas plasmáticas totales	6515.6 +/- 3362.16	10	menor a 880 pg/ml	6817 (2443 - 12879)
Epinefrina plasmática	181.6 +/- 267.1	10	menor a 100 pg/ml	65.5 (26 - 891)
Norepinefrina plasmática	6333.7 +/- 3500	10	menor a 750 pg/ml	6774.5 (1552 - 12840)
Catecolaminas urinarias totales	1704 +/- 2045.4	15	menor a 100 mcg/24 hr	1254 (128 - 7024)
Epinefrina urinaria	115.5 +/- 191.7	15	menor a 20 mcg/24 hr	28 (1 - 718)
Norepinefrina urinaria	1588.5 +/- 2075	15	menor a 80 mcg/24 hr	594 (75 - 7020)
Dopamina urinaria	539 +/- 466.7	14	menor a 600 mcg/24 hr	256 (1- 1638)

Tabla 8. Resultados de patología.

Feocromocitoma clásico	27/34	79.5 %
Paragangliomas	7/34	20.5 %

Tabla 9. Características del feocromocitoma.

Bilateral	3/34	8.8 %
Unilateral	31/34	91.2 %
Malignos	5/34	14.7 %
Benignos	29/34	85.3 %

Tabla 10. Características de los paragangliomas.

Total de parangliomas	7/34	20.5 %
Paragangliomas malignos	3/7	42 %
Paragangliomas benignos	4/7	58 %

13 BIBLIOGRAFÍA.

[1]Pederson LC, Lee JE. Pheochromocytoma. Current Treatment Options Oncology 2003; 4:329–37.

[2]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.

[3]Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization, and management. Med Clin North Am 1995; 79:131–53.

[4]Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? JAMA 2002;287:1427–34.

[5]Young, WF Jr. Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord 2007; 8:309.

[6]Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, et al. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. J Natl Cancer Inst 2003;95:1196–204.

[7]Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658–71.

[8]Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET protooncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: international RET mutation consortium analysis. JAMA 1996;276:1575–9.

[9]Latif F, Duh FM, Gnarr J, et al. von Hippel-Lindau syndrome: cloning and identification of the plasma membrane Ca²⁺-transporting ATPase isoform 2 gene that resides in the Von Hippel-Lindau gene region. Cancer Res 1993;53:861–7.

[10]Glenn GM, Choyke PL, Zbar B, et al. von Hippel-Lindau disease: clinical review and molecular genetics. In: Anderson EE, editor. Problems in urologic surgery: benign and malignant tumors of the kidney. Philadelphia: Lippincott; 1990. p. 312–30.

[11]Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 637–44.

[12]Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. Science 2000;287:848–51.

[13]Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. Eur J Endocrinol 2004; 150: 681–86.

[14]Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637–44.

[15]Eisenhofer G, Goldstein DS, Sullivan P, et al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma methoxytyramine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2068–75.

[16]Olson SW, Deal LE, Piesman M. Epinephrine-secreting pheochromocytoma presenting with cardiogenic shock and profound hypocalcemia. *Ann Intern Med* 2004; 140: 849–51.

[17]Keely, E. Endocrine causes of hypertension in pregnancy--when to start looking for zebras. *Semin Perinatol* 1998; 22:471.

[18]Kassim, TA, Clarke, DD, Mai, VQ, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract* 2008; 14:1137.

[19]Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:553–8.

[20]Lenders, JW, Keiser, HR, Goldstein, DS, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995; 123:101.

[21]Sjoberg, RJ, Simcic, KJ, Kidd, GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152:1193.

[22]Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427–34.

[23]Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. *Radiol Clin North Am* 1996;34:1101–12.

[24]Bravo, EL. Pheochromocytoma: New concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40:544.

[25]Lin, JC, Palafox, BA, Jackson, HA, et al. Cardiac pheochromocytoma: resection after diagnosis by 111-indium octreotide scan. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:555.

[26]Food interacting with MAO inhibitors. *Med Lett Drugs Ther* 1989; 31:11.

[27]Roman SA. Pheochromocytoma. In: Cameron JL, editor. *Current surgical therapy*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2003. p. 569–74.

[28]Vargas HI, Kavoussi LR, Bartlett DL, et al. Laparoscopic adrenalectomy: a new standard of care. *Urology* 1997;49:673–8.

[29]Stenstrom, G, Swolin, K. Pheochromocytoma in pregnancy. Experience of treatment with phenoxybenzamine in three patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:357.

- [30]Finkenstedt, G, Gasser, RW, Hofle, G, et al. Pheochromocytoma and sub-clinical Cushing's syndrome during pregnancy: diagnosis, medical pre-treatment and cure by laparoscopic unilateral adrenalectomy. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:551.
- [31]Santeiro, ML, Stromquist, C, Wyble, L. Phenoxybenzamine placental transfer during the third trimester. *Ann Pharmacother* 1996; 30:1249.
- [32]Lehnert H, Mundschenk J, Hahn K. Malignant pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004; 31: 155–62.
- [33]Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 423–36.
- [34]Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24: 539–53.
- [35]Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med* 1995; 238: 363–67.
- [36]Astuti D, Latif F, Dallol A, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 49–54.
- [37]Shapiro B, Gross MD, Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 469–75.