



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE FEOCROMOCITOMA  
Y PARAGANGLIOMAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN".  
ESTABLECIMIENTO DE UNA COHORTE PROSPECTIVA DE SEGUIMIENTO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**JUDITH NE'EMAN MÁRQUEZ REYES**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ALFREDO ADOLFO REZA ALBARRÁN**



**CIUDAD DE MÉXICO, 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



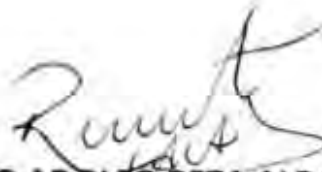
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMAS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"  
ESTABLECIMIENTO DE UNA COHORTE PROSPECTIVA DE SEGUIMIENTO



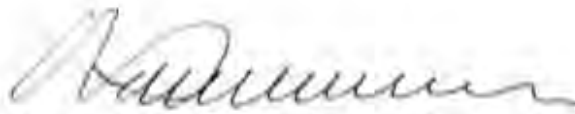
**DR. ALFREDO ADOLFO REZA ALBARRÁN**

ASESOR CLÍNICO

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

PROFESOR TÍTULAR DEL CURSO DE ALTA ESPECIALIDAD METABOLISMO ÓSEO



**DR. FRANCISCO GÓMEZ PÉREZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA



**INCMNSZ**

INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



**DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR  
ZUBIRÁN"

## ÍNDICE

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
JUSTIFICACIÓN	34
OBJETIVO	35
HIPÓTESIS	35
MATERIAL Y MÉTODOS	36
- TIPO DE ESTUDIO	36
- UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL	36
- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	36
- CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	36
- RECLUTAMIENTO Y PROCEDIMIENTO	37
- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	48
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52

## RESUMEN

**Antecedentes:** El feocromocitoma/paraganglioma (FPG) es un tumor raro que deriva de las células cromafines adrenomedulares o extra-adrenales, respectivamente. Es importante que se sospeche, confirme, localice, maneje y se dé un seguimiento adecuado para la detección oportuna de recidivas de estos tumores debido a que conllevan una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular.

**Objetivo:** Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con FPG. Identificar el seguimiento que se da a los pacientes con diagnóstico de FPG posterior al procedimiento quirúrgico, determinar si se realiza tamizaje genético a estos pacientes y ver si existe correlación entre los hallazgos clínicos y bioquímicos con mutación genética identificada.

**Material y métodos:** Es un estudio observacional, longitudinal, retroprospectivo, descriptivo y de cohorte. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de FPG del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

**Resultados:** La mayoría de los pacientes eran del género femenino, contrario a lo reportado en la literatura, el resto de las características clínicas, bioquímicas y estudios de imagen fueron similares a lo reportado. Se realizó estudio genético a pocos pacientes (29.9%) y solo para las mutaciones para los genes *VHL* y *RET*. Se detectó una recidiva de 19.7% y una prevalencia de feocromocitoma maligno de 11.9%, siendo candidatos estos pacientes a la realización de mutación para *SDHB*, en primera instancia.

**Conclusiones:** El FPG es un tumor raro que condiciona una alta morbilidad y mortalidad, por lo que es necesario tener una sospecha, diagnóstico y manejo oportuno. Se deberá considerar realizar en todos estos pacientes un tamizaje genético basados en los datos clínicos y bioquímicos que orienten positivamente hacia una mutación determinada, ya que

esto proporcionará información precisa para dirigir el seguimiento de los pacientes así como el tamizaje en sus familiares otorgándoles una detección y manejo oportuno.

Este estudio permitió generar datos estadísticos y de epidemiología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

## **MARCO TEÓRICO**

### **DEFINICIÓN**

El feocromocitoma es un tumor proveniente de las células cromafines adrenomedulares que comúnmente producen una o más catecolaminas: epinefrina, norepinefrina y dopamina. Raramente, son silentes [1]. Toma su nombre de los gránulos cafés (pheo) que son producidos por la oxidación de las catecolaminas con el ácido crómico [4].

El paraganglioma es un tumor derivado de células cromafines extra-adrenales de los ganglios simpáticos paravertebrales del tórax, abdomen y pelvis. Estos también provienen de los ganglios parasimpáticos localizados en los nervios glossofaríngeo y vago, pero estos no producen catecolaminas.

Cerca del 80 a 85% de los tumores de células cromafines son feocromocitomas, mientras que un 15 a 20% son paragangliomas [1,4].

El feocromocitoma maligno se define como la presencia de metástasis en tejido no cromafin, su prevalencia varía entre e 10 a 17%. Mutaciones en los genes que codifican la succinato deshidrogenasa (SDH) subunidad B pueden mostrar enfermedad metastasica en un 40% o más [1, 2].

### **PREVALENCIA**

Son tumores raros con una incidencia de 2 a 8 casos por un millón de habitantes [2]. La prevalencia en un paciente con hipertensión varía entre 0.1 y 0.6%. Estudios de autopsias han demostrado tumores no diagnosticados en un 0.05 a 0.1% de los pacientes. En niños con hipertensión, la prevalencia es de aproximadamente 1.7%. Cerca de 5% de los pacientes con incidentaloma suprarrenal tienen feocromocitoma [1, 2, 4]. Cerca del 25% de

todos los feocromocitomas son ahora descubiertos de forma incidental durante un estudio de imagen realizado por otra causa [4].

El feocromocitoma hereditario ocurre en la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2), en el síndrome de von Hippel Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y en los paragangliomas familiares.

Las formas esporádicas de feocromocitoma son usualmente diagnosticadas en individuos entre los 40 a 50 años, mientras que las formas hereditarias se diagnostican a una edad más temprana, antes de los 40 años [4].

El feocromocitoma es raro en niños, pero cuando se presenta es casi siempre extra-adrenal, multifocal y asociado a síndromes hereditarios [4].

Un tercio de los pacientes con feocromocitoma-paraganglioma tiene una mutación germinal [6, 7].

La prevalencia en individuos portadores de una mutación germinal en genes susceptibles es del 50% [7].

Pacientes con feocromocitoma-paraganglioma hereditarios se presentan de forma típica con enfermedad multifocal y a una edad más temprana que en aquellos con una neoplasia esporádica.

Avances en el diagnóstico y en genética ahora ha cambiado la regla tradicional de los 10 para el feocromocitoma (10% bilateral, 10% extra-adrenal, 10% familiar, 10% maligno).

La prevalencia de tumores suprarrenales bilaterales es mayor de 10% en algunos síndromes familiares de feocromocitoma como en la NEM2 y VHL. La prevalencia de tumores extra-adrenales puede llegar hasta 20%, y cerca de un cuarto o más son hereditarios. Aunque las metástasis pueden ser raras para el feocromocitoma suprarrenal



(cerca del 5%), la prevalencia de enfermedad maligna es cerca del 33% para los feocromocitomas extra-adrenales e incluso mayor en pacientes con alguna mutación específica como en SDHB [4].

Puede ocurrir a cualquier edad y de igual distribución de género, pero la edad de presentación puede predecir el fenotipo de secreción de catecolaminas del tumor y la mutación genética predisponente [5].

### **IMPORTANCIA CLÍNICA**

Es importante que se sospeche, confirme, localice y se manejen estos tumores debido a que conllevan una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular, pueden condicionar un efecto de masa, su detección temprana es importante en los casos familiares para poder detectar de forma temprana a los familiares afectados y otorgar un manejo temprano por el potencial maligno de algunos tumores [2].

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La presentación clínica varía, con signos y síntomas producidos por otras condiciones clínicas. Por lo que el feocromocitoma-paraganglioma se refiere como “el gran simulador” [4].

Los pacientes generalmente presentan la triada clásica de diaforesis, cefalea y palpitaciones, si los tres síntomas se presentan juntos, la especificidad de esta combinación se reporta en más del 90% [2,4].

Los datos clínicos dominantes son hipertensión, taquicardia, palidez, cefalea y sensación de pánico o ansiedad. Los efectos metabólicos incluyen hiperglicemia, acidosis láctica y pérdida de peso. Los signos y síntomas menos comunes son náusea, fiebre y *flushing* [4].

La hipertensión puede ser paroxística (48%), sostenida (29%) o esta puede no manifestarse (13%) [5]. Los episodios de hipertensión pueden ser severos y resultar en emergencias hipertensivas [4,5].

Normotensión o incluso hipotensión es común en pacientes que presentan un paraganglioma productor de dopamina, en los cuales el diagnóstico es por el efecto de masa de la lesión [4].

En pacientes con un tumor secretor predominantemente de epinefrina o dopamina, los síntomas de hipotensión ortostática como pre síncope y síncope son más prevalentes [5].

Los factores fisiopatológicos que contribuyen a la hipotensión y choque, incluyen la depleción de volumen intravascular, cese abrupto de la secreción de catecolaminas debido a necrosis del tumor, desensibilización de los receptores adrenérgicos o hipocalcemia. El choque también puede ser causado por una emergencia cardiovascular, como el infarto del miocardio, arritmia cardíaca o aneurisma aórtico disecado. Otras complicaciones cardiovasculares del feocromocitoma incluyen muerte súbita, falla cardíaca debido a cardiomiopatía tóxica, encefalopatía hipertensiva, accidente cerebrovascular o edema pulmonar neurogénico [4].

Los signos y síntomas paroxísticos, como consecuencia de secreción de catecolaminas de forma episódica, proveen claves para el diagnóstico de feocromocitoma [4]. En la **Tabla 1** se reporta el porcentaje (%) de los diferentes signos y síntomas de feocromocitoma.

Síntomas y/o Signos	Frecuencia
<b>Cefalea</b>	60-90%
<b>Palpitaciones</b>	50-70%
<b>Diaforesis</b>	55-75%
<b>Palidez</b>	40-45%
<b>Náusea</b>	20-40%
<b>Flushing</b>	10-20%
<b>Pérdida de peso</b>	20-40%
<b>Astenia</b>	25-40%
<b>Síntomas psicológicos</b>	20-40%
<b>Hipertensión sostenida</b>	50-60%
<b>Hipertensión paroxística</b>	30%
<b>Hipotensión ortostática</b>	10-50%
<b>Hiper glucemia</b>	40%

**Tabla 1:** Porcentaje de signos y síntomas de feocromocitoma. Tabla adaptada de referencia 4.

Otras manifestaciones menos comunes incluyen leucocitosis, manifestaciones gastrointestinales como constipación, náusea, vómito, dolor en epigastrio. Síntomas urológicos como hematuria episódica con cefalea, hipertensión, palpitaciones, diaforesis, síncope o visión borrosa después o durante la cistoscopia, son característicos de paraganglioma vesical [5].

Otras manifestaciones son debidas a la co-secreción hormonal y anomalías causadas por la estimulación o inhibición de las catecolaminas hacia otras hormonas. De las

hormonas co-secretadas se incluye ACTH, resultando en un síndrome de Cushing, péptido relacionado a hormona paratiroidea (PTH-rp mostrando hipercalcemia, vasopresina que resulta en síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, péptido intestinal vasoactivo con diarrea acuosa, y hormona liberadora de hormona del crecimiento mostrando acromegalia. La secreción de calcitonina es dependiente de catecolamina e incrementa los niveles de calcio sérico, no relacionado con NEM2, puede ser visto en casos de feocromocitoma. La hiperglicemia puede presentarse en el feocromocitoma debido a la inhibición alfa adrenérgica por liberación de insulina [5].

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico es dado inicialmente considerando la confirmación bioquímica del exceso hormonal, seguido de la localización anatómica del tumor secretor de catecolaminas.

Se debe considerar la posibilidad de feocromocitoma-paraganglioma en pacientes que presentan datos clínicos adrenérgicos como palpitaciones, diaforesis, palidez y temblor; así como en aquellos con hipertensión resistente a una edad temprana ( menor a 20años), presión arterial anormal durante anestesia, cirugía o angiografía y en todas aquellas lesiones en glándula suprarrenal descubiertas de forma incidental; por último en aquellos con antecedentes familiares de feocromocitoma o características clínicas de un síndrome familiar asociado con tumores secretores de catecolaminas.

## **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

Se recomienda que la primera prueba bioquímica incluya la medición de metanefrinas en plasma o metanefrinas fraccionadas en orina. Estas pruebas son superiores a otras

pruebas, la base teórica proviene del entendimiento del metabolismo de las catecolaminas. Las metanefrinas libres son producidas dentro de las células cromafines por la metiltransferasa-O catecolamina unida a la membrana. La falta de esta enzima en los nervios simpáticos -el principal sitio del inicio del metabolismo de la norepinefrina-, significa que los metabolitos de la O-metilación son relativamente marcadores específicos de tumores cromafines. Estos metabolitos son producidos de forma continua dentro del tumor por un proceso que es independiente de la liberación de las catecolaminas exocitadas, que en algunos tumores ocurre en una tasa baja o episódica.

Hasta el momento no se ha realizado un estudio que compare las metanefrinas en plasma versus en orina por espectrometría de masa, por lo que no se ha determinado si una prueba es superior a la otra.

Todas las mediciones de metanefrinas fraccionadas continúan recomendándose como un tamizaje inicial.

En la **Tabla 3** se muestra la sensibilidad y especificidad de las pruebas bioquímicas para el diagnóstico de feocromocitoma.

Estudio	Sensibilidad	Especificidad
<b>Metanefrinas libres-plasma</b>	99%	89%
<b>Catecolaminas en plasma</b>	84%	81%
<b>Catecolaminas urinarias</b>	86%	88%
<b>Metanefrinas fraccionadas en orina</b>	97%	69%
<b>Metanefrinas totales en orina</b>	77%	93%

**Tabla 3:** Sensibilidad y especificidad de las pruebas bioquímicas para el diagnóstico de feocromocitoma. Tabla adaptada de la referencia [4].

## MÉTODOS DE MEDICIÓN

Se recomienda el uso de la cromatografía líquida con espectrometría de masa o métodos de detección electroquímicos.

## CONDICIONES EN LA TOMA DE LA MUESTRA

Se recomienda que se tome la muestra con el paciente en posición supina y se utilicen los valores de referencia en los intervalos en la misma posición. Lo anterior debido a la fuerte influencia de la activación simpática en la posición de sedestación para estimular la liberación de norepinefrina y el metabolismo de la normetanefrina.

Al tomar las muestras al estar sentado el paciente, resulta en un incremento de 2.8 veces en un resultado falso positivo. Por lo anterior los valores de corte de referencia son 2 veces mayores al tomarse las muestras cuando el paciente está sentado.

## **PRUEBA DE SUPRESIÓN CON CLONIDINA**

La clonidina estimula los receptores alfa 2 adrenérgicos a nivel cerebral, esto disminuye la normetanefrina elevada a concentraciones normales después de la prueba, indicando que la activación simpática es la fuente, una falta de disminución de la normetanefrina libre en plasma a menos del 40% y la persistencia de metanefrina a más de 0.61 nmol/L 3 horas después de la administración de clonidina indica la presencia de feocromocitoma. Esta prueba está indicada en casos en donde la elevación de normetanefrina en plasma es leve. Esta prueba tiene una especificidad del 100% con una sensibilidad del 97%.

## **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS Y SEGUIMIENTO**

Los resultados falsos positivos son comunes, con una tasa de 19 a 21% tanto para metanefrinas fraccionadas en plasma como en orina.

El problema consiste en la interpretación de las pruebas positivas con un resultado limítrofe. En la mayoría de las situaciones es por una muestra inapropiada, por lo que se debe de repetir el estudio tomando la muestra en una posición supina. Si los resultados continúan elevados, se debe realizar una prueba de supresión con clonidina con medición de normetanefrina plasmática.

Otros recomiendan la medición combinada de cromogranina y metanefrinas fraccionadas en orina, ya que la cromogranina A se encuentra elevada en un 80% de los pacientes con feocromocitoma.

Los medicamentos que directamente interfieren con los métodos de medición (acetaminofén, mesalazina, sulfasalazina), o interfieren con la disposición de las catecolaminas (antidepresivos tricíclicos), pueden resultar en una elevación leve a marcada.

El estrés fisiológico asociado a una enfermedad extrema, como estancia en unidad de cuidados intensivos, se debe considerar para la interpretación de las pruebas.

La medición del metabolito de dopamina, 3-metoxitiramina, se debe de realizar en ayuno, para su adecuada interpretación.

En la **Tabla 4** se incluyen algunas sustancias y fármacos que pueden interferir en los resultados de laboratorio ya sea afectando el método analítico o directamente en los niveles de catecolaminas o sus metabolitos.

Naturaleza de la interferencia	
Método analítico	
<b>Café (incluye descafeinado)</b>	HPLC: Catecolaminas plasmáticas.
<b>Labetalol</b>	Ensayo espectrofotométrico y fluorométrico: catecolaminas urinarias y metanefrinas.
<b>Sotalol</b>	HPLC: Catecolaminas plasmáticas.
<b>Paracetamol</b>	HPLC: Metanefrinas libres en plasma.
<b>Levodopa</b>	HPLC: Catecolaminas y metabolitos.



<b>Alfa-metildopa</b>	HPLC: Catecolaminas.
<b>Simpaticomiméticos</b>	Ensayo espectrofotométrico y fluorométrico: catecolaminas urinarias y plasmáticas.
<b>Interferencia farmacodinamia y farmacocinética</b>	
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	Bloquean la recaptura de norepinefrina, causando elevación de norepinefrina urinaria y en plasma, así como de normetanefrina.
<b>Inhibidores de monomamina oxidasa</b>	Bloqueo de la dominación, causando incremento unas 5 veces de metanefrinas en orina y plasma.
<b>Levodopa</b>	Metabolizadas por enzimas que también convierten catecolaminas.
<b>Alfa-metildopa</b>	Metabolizadas por enzimas que también convierten catecolaminas.
<b>Estimulantes (cafeína, nicotina)</b>	Incremento de catecolaminas urinarias y plasmáticas.
<b>Simpaticomiméticos</b>	Incremento de catecolaminas urinarias y plasmáticas.
<b>Bloqueadores de los canales de calcio</b>	Incremento de catecolaminas en plasma por activación simpática.

HLPC: High-pressure liquid chromatography.

**Tabla 5:** Diferentes variables que interfieren con la medición de catecolaminas y sus metabolitos. Tabla adaptada de referencia [4].

## **ESTUDIOS DE IMAGEN**

Los estudios de imagen para localización del feocromocitoma-paraganglioma deben realizarse una vez que se ha evidenciado bioquímicamente.

Existen situaciones en las cuales solo los estudios de imagen pueden diagnosticar: 1) paragangliomas de la base de cráneo y cuello, son silentes bioquímicamente, 2) paragangliomas en pacientes con mutación de SDH, falta de maquinaria biosintética para la producción de catecolaminas.

Se sugiere la realización de tomografía como primera opción por su excelente reproducción espacial para tórax, abdomen y pelvis.

La tomografía contrastada provee un método inicial excelente para la localización con una sensibilidad entre 88 a 100%.

En la tomografía el feocromocitoma puede ser homogéneo o heterogéneo, con necrosis, calcificaciones, solido o quístico. Entre el 87 a 100% exhiben una atenuación media de más de 10 UH en la fase simple, pueden tener ocasionalmente más del 60% del lavado del contraste a los 15 min. Puede detectar tumores de 5mm o más.

Debido a que la mayoría de los feocromocitomas están localizados en el abdomen, la tomografía de abdomen es la primera opción.

La tomografía para localización de tumores extra-adrenales, residuales, recurrentes o metástasis muestra una sensibilidad baja de 57%, inferior a la resonancia magnética (RM).

La tomografía se prefiere a la RM para la detección de metástasis pulmonares.

Para los paragangliomas de la base de cráneo y cuello, la sensibilidad de la RM está entre 90 y 95%.

En la RM una intensidad alta (brillante) en T2 es de valor para el diagnóstico de feocromocitoma, sin embargo este hallazgo es poco frecuente.

Se recomienda la RM en pacientes con feocromocitoma metastásico para la detección de paragangliomas en la base de cráneo y cuello, con clips quirúrgicos que causan artefactos, en pacientes con alergia al medio de contraste y con limitación en la exposición a la radiación (niños, mujeres embarazadas, pacientes con mutación germinal, exposición de radiación reciente).

Se sugiere el uso de gamma grama con metayodobenzilguanidina I 123 (MIBG 1 123) como imagen funcional en pacientes con feocromocitoma maligno cuando se planea manejo con radioterapia utilizando MIBG I 131 y de forma ocasional en algunos pacientes con un riesgo incrementado de enfermedad metastásica debido al tamaño de la lesión del tumor primario o enfermedad extra-adrenal, multifocal o recurrente.

El MIBG I 123 tiene mayor sensibilidad que I 131, además de la utilidad para la imagen por SPECT, debido a que cerca del 50% de tejido suprarrenal normal demuestra una captación fisiológica significativa de MIBG I 123: resulta en falsos positivos.

La sensibilidad de MIBG I 131 está entre 85 y 88% para feocromocitoma y entre 56 y 75% para paragangliomas, mientras la especificidad se encuentra de 70-100% y de 84-100% respectivamente. La sensibilidad para feocromocitomas metastásicos está entre 56 y 83%, mientras que para el recurrente es de aproximadamente 75%. Para los feocromocitomas relacionados a mutación en SDH, la sensibilidad es menor al 50%.

La acumulación de MIBG I 123 puede disminuirse por varios fármacos: simpaticomiméticos, agentes que bloquean el transporte de las catecolaminas vía el transportador de norepinefrina (cocaína y antidepresivos tricíclicos), agentes como bloqueadores de los canales de calcio y algunos bloqueadores alfa y beta adrenérgicos como labetalol. Por lo

que estos fármacos deben de suspenderse 2 semanas antes del estudio. También se ve disminuida en tumores con necrosis. Está contraindicado en mujeres embarazadas.

Se recomienda el uso de PET-FDG-F18 en pacientes con enfermedad metastásica. La sensibilidad es de 76%, mayor con metástasis hasta 88%, con una especificidad entre 74-100%.

## **ESTUDIO GENÉTICO**

Cerca del 40% de los pacientes tienen una mutación germinal de un gen susceptible [2].

Se recomienda que todos los pacientes con feocromocitoma-paraganglioma se sometan a una prueba genética.

Desde 1990, se han identificado 14 diferentes genes de susceptibilidad a feocromocitoma-paraganglioma: NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, EGLN1/PHD2, KIF1beta, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127, SDHA, MAX, HIF2alfa.

Existen varias razones para considerar realizar pruebas genéticas en todos los pacientes que tienen feocromocitoma-paraganglioma: 1) al menos un tercio de todos los pacientes tiene una mutación germinal, 2) las mutaciones de SDHB muestran una enfermedad metastásica en 40% o más de los pacientes afectados, 3) establecer un síndrome hereditario puede resultar en un diagnóstico y tratamiento temprano.

Características que indican una causa hereditaria: historia familiar, características sindrómicas, enfermedad multifocal, bilateral o metastásica.

La mayor frecuencia de una mutación germinal es para SDHB (10.3%), SDHD (8.9%), VHL (7.3%), RET (6.3%) y NF1 (3.3%). Menos de un 2% es para SDHC, SDHA, MAX, TMEM127.

Se han realizado diferentes algoritmos para tomar una decisión en cuanto a la prueba genética a realizar en cada caso, considerando una edad joven de presentación, historia familiar positiva, multifocal o bilateral, además de la localización del tumor y el fenotipo bioquímico de secreción de catecolaminas.

Seis diferentes enfermedades familiares autosómicas dominantes se deben sospechar clínicamente: neurofibromatosis tipo 1, NEM tipo 2, VHL, carcinoma de células renales con mutación en SDHB, triada de Carney (paragangliomas, tumor del estroma gástrico, condromas pulmonares) y síndrome de Carney-Stratakis (paraganglioma y sarcomas del estroma gástrico).

La mutación germinal de SDHB es un importante factor de riesgo para malignidad y de peor pronóstico para pacientes afectados por feocromocitoma maligno. La mutación se reporta hasta en un 30% de feocromocitomas metastásicos. Por lo que su determinación se justifica en estos casos.

La prevalencia de una mutación germinal en niños con feocromocitoma es particularmente alta así como en aquellos con enfermedad multifocal o bilateral, justificando su tamizaje en todos los casos.

Múltiples tumores en la base del cráneo o cuello, historia familiar en el brazo paterno sugiere una mutación en SDHD. En contraste, mutación en SDHB se diagnóstica en tumores extra-adrenales únicos sin historia familiar.

Los portadores de mutaciones en SDH se relacionan con tumores que tienen una secreción de normetanefrina y metoxitiramina.

## SÍNDROMES CLÁSICOS

**Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)** es un síndrome autosómico dominante, encontrado 1 caso en 3000 individuos, es causada por una mutación en el gen *NF1*, caracterizado por manchas café con leche, neurofibromas cutáneos o subcutáneos, nódulos de Linch en el iris, pecas en pliegues cutáneos. Estas características ocurren en el 90% de los pacientes adultos con NF1. El diagnóstico de NF1 se realiza cuando el paciente cumple al menos 2 criterios clínicos [2, 7].

El feocromocitoma aunque no se encuentra dentro de los criterios diagnósticos, ocurre a una alta frecuencia a comparación de la población general. Aproximadamente 5% de los pacientes desarrollan un feocromocitoma unilateral o bilateral, y 12% de ellos son metastásicos [2]. El feocromocitoma usualmente produce tanto epinefrina y norepinefrina [4].

La edad media de diagnóstico del feocromocitoma es de 42 años, similar al feocromocitoma esporádico. Las guías sugieren el tamizaje para feocromocitoma en estos pacientes cuando tienen hipertensión.

**Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2)** es un síndrome autosómico dominante, ocurre 1 caso en 30,000 individuos, causado por la mutación germinal activante en el protooncogen *RET*, localizado en el cromosoma 10. Existen 3 subgrupos de NEM2: NEM2A ocupa más del 90%, mientras NEM2B y el cáncer medular de tiroides familiar ocupan el resto. El 50% de los pacientes con NEM2 desarrollan feocromocitoma y la mitad tienen enfermedad bilateral [2]. La primera manifestación es feocromocitoma en un 10 a 30%. El feocromocitoma produce tanto epinefrina y norepinefrina, con la producción de epinefrina ocasionalmente de forma predominante. La mayoría de los pacientes (50 a 80%) desarrolla tumores suprarrenales bilaterales, simultáneamente o en diferente tiempo [4, 7].

Pacientes con NEM2A con mutación en *RET* en el codón 630 o 634 y pacientes con NEM2B (codón 918), deben de realizarse tamizaje para feocromocitoma a la edad de 8 años. En pacientes con otras mutaciones se realiza tamizaje a partir de los 20 años. La edad media de diagnóstico de feocromocitoma es entre los 30 y 40 años, y la tasa de malignidad es menor a 5% [2,4].

La **enfermedad de von Hippel Lindau** (VHL) es un síndrome autosómico dominante, ocurre 1 caso en 36,000 nacidos por año y es causada por una mutación inactivante en el gen supresor de tumor *VHL* localizado en el cromosoma 3. Se define por varios tumores tanto benignos como malignos. Se caracteriza por tumores benignos y malignos múltiples, incluyendo hemangioblastomas a nivel de sistema nervioso central, tumores de las células de los islotes pancreáticos y quistes pancreáticos, cistadenomas, tumores del saco endolinfático, carcinoma renal de células claras y feocromocitoma-paraganglioma. Se divide en 2 tipos en la ausencia o presencia de feocromocitoma, respectivamente [7]. El feocromocitoma unilateral o bilateral ocurre en un 10 a 20% de los pacientes, con pocos reportes de paragangliomas extra-adrenales o a nivel de la cabeza y cuello [2]. El feocromocitoma en VHL produce norepinefrina pero no epinefrina [4].

Existe una relación genotipo-fenotipo. Pacientes con una mutación truncante o delección de exón en la proteína VHL tienen una penetrancia menor para feocromocitoma pero una alta penetrancia para carcinoma de células renales. Pacientes con mutación sin sentido frecuentemente desarrollan feocromocitoma cuando la mutación está en la superficie de la proteína. El tamizaje para feocromocitoma en pacientes con VHL debe iniciarse a la edad de 5 años para familiares con una mutación de alto riesgo. La edad media de diagnóstico de feocromocitoma es a los 30 años de edad, y aproximadamente el 5% desarrollan enfermedad metastásica [2,4, 7].

## **Síndromes de paragangliomas hereditarios**

El complejo SDH se describe como proteínas heterotetraméricas involucradas en el transporte de electrones en el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial. Esta enzima está compuesta por 4 subunidades (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) que catalizan la oxidación de succinato a fumarato. Los genes SDHx se asocian como genes supresores de tumores clásicos.

Mutaciones autosómicas dominantes en succinato deshidrogenasa (SDH), causan un síndrome de paraganglioma hereditario. La mutación puede ocurrir en cualquiera de las subunidades del gen (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) o cofactores (SDHAF2 también llamado SDH5).

SDHB es la mutación más común. Tiene el mayor riesgo de desarrollar metástasis, hasta en un 23%. Los portadores de la mutación desarrollan paragangliomas extra-adrenales, pero también presentan feocromocitomas. La edad media del diagnóstico es a los 32 años.

Mutaciones en SDHB resultan en susceptibilidad para otros tumores malignos como carcinoma de células renales, cáncer papilar de tiroides, neuroblastoma, GIST. Cerca del 20% de los pacientes con mutación en SDHB van a presentar paragangliomas malignos, más del 50% con paragangliomas malignos tendrán mutación en SDHB [7].

SDHD es la siguiente más común de este grupo de mutaciones. Solo la mutación inherente SDHD paterna causa el fenotipo de la enfermedad, con raras excepciones. Los portadores desarrollan múltiples paragangliomas en cabeza y cuello pero también pueden tener feocromocitoma y paragangliomas extra-adrenales. La edad media de diagnóstico es de 33 años. El riesgo de malignidad es menor a 5%.

Mutaciones en las subunidades SDH restantes ocurren con mucho menos frecuencia y también están asociadas con fenotipos específicos.



Ochenta y un por ciento de los tumores asociados a SDHC son paragangliomas de cabeza y cuello, 10% son paragangliomas torácicos, y el resto son paragangliomas y feocromocitomas abdominales. La edad media en que se presenta es a los 38 años, y el riesgo de malignidad es bajo. Muy pocos reportes existen de familias con mutación de SDHA o SDHAF2.

No existen guías que indiquen cuando se debe iniciar el tamizaje en los portadores con mutación en SDHx. Los feocromocitoma-parangalioma se han reportado en niños a la edad de 5 años.

Los expertos recomiendan un tamizaje bioquímico anual iniciando a la edad de 5 y 10 años y una RM corporal para todos los tumores asociados cada 2 a 5 años.

### **Genes de susceptibilidad adicionales**

Otros genes asociados con baja frecuencia, menos del 2%, incluye MAX (Myc-associated protein X) y TMEN127 (transmembrane protein 127), los dos asociados a feocromocitoma.

Pocos pacientes con feocromocitoma-paraganglioma, con o sin policitemia y somatostatinooma, tienen mosaicismo somático para mutación EPAS1, codificando a un factor inducible de hipoxia 2 alfa mutante. Existen reportes de caso con mutación en hidratasa de fumarato (FH) y una familia con mutación germinal en deshidrogenasa malato (MDH2).

En cuanto a los tumores esporádicos, se ha discutido si deben ser sometidos a tamizaje para mutación germinal. Este aspecto no se ha esclarecido en la literatura. Sin embargo, Jiménez et al a través de la compilación de varios estudios sugirieron que 20% de los pacientes con feocromocitomas esporádicos tenían una mutación germinal de uno de los genes conocidos. Al excluirse pacientes con factores de riesgo la cantidad se redujo a 17%.

*Neumann et al* encontraron que el 24% de los pacientes con un feocromocitoma no sindrómico y sin antecedentes familiares de la enfermedad tenían mutación en *VHL*, *RET*, *SDHD* y *SDHB*.

La predisposición hereditaria de FPG se estima en aproximadamente entre 20 y 35%. La alta prevalencia de mutaciones no sospechadas indica una demanda para un estudio genético más extenso con estos tumores [7].

En los feocromocitomas-paragangliomas esporádicos, existe una tasa baja de mutaciones somáticas en los genes susceptibles clásicos, como *NF1*, *VHL* y *RET*, pero no en *SDHx*.

Aproximadamente el 10% de los tumores esporádicos tiene una mutación somática en *HRAS*. Aproximadamente el 13% de los feocromocitomas-paragangliomas se encontró que tenían mutación somática en *ATRX*, un gen de remodelación de cromatina también mutado en tumores neuroendocrinos pancreáticos, y esta mutación se asoció con un curso agresivo del feocromocitoma paraganglioma [2].

### **Estrategia de tamizaje genético en pacientes con feocromocitoma-paraganglioma**

La Sociedad Americana de Oncólogos Clínicos sugieren que todos los pacientes con feocromocitoma-paraganglioma deben de tener un tamizaje genético, ya que aproximadamente un 30-35% están asociados a una mutación genética germinal de los genes descritos.

Características a tomar en cuenta:

- Historia familiar, así como muerte súbita sin otra enfermedad cardiovascular, otras características asociadas a los diferentes síndromes.
- Una edad temprana, menor a 40 años.
- Tumores productores de epinefrina fueron diagnosticados 11 años después.

- Tumores multifocales, bilaterales, paragangliomas en cabeza y cuello, presencia de malignidad.

La prueba genética para SDHB está indicada en todos los casos con feocromocitoma-paraganglioma malignos, ya que cerca del 50% tienen la mutación. Solo el 10% de los pacientes con SDHB tienen antecedentes familiares.

La identificación de la mutación genética en pacientes con feocromocitoma-paraganglioma resulta en un diagnóstico precoz y una mejor supervivencia, resultando en un mejor pronóstico. En casos específicos, como mutación en RET permite una cirugía profiláctica para tumores agresivos. Son indispensable estudios clínicos que correlacionen las características genotipo fenotipo con nuevos genes [7].

En la **Figura 1** se presenta un algoritmo para las pruebas genéticas en pacientes con feocromocitoma-paraganglioma.

Feocromocitoma-Paraganglioma	Comportamiento secretor	Norpinefrina	VHL SDHB
		Dopamina	SDHB SDHD
		Epinefrina	RET NF1
	Presentación sincrónico/Historia familiar		VHL
			RET
			SDHB
			SDHD
	Unilateral/Bilateral		VHL
			RET
			SDHB
		SDHD	
Paragangliomas abdomen/tórax		SDHB	
		VHL	
		SDHD	
Paragangliomas cabeza-cuello		SDHD	
		SDHC	
		VHL	
		SDHB	
Tumor maligno		SDHB	
		VHL	
		SDHD	
		MAX	

**Figura 1:** Algoritmo propuesto para las pruebas genéticas en pacientes con feocromocitoma-paraganglioma. Adaptada de la referencia [7].

## MANEJO MÉDICO PERIOPERATORIO

El exceso de catecolaminas condiciona una morbilidad y mortalidad excesiva perioperatoria, anteriormente se tenía una tasa de mortalidad tan alta como 30 a 45%, sin embargo, las técnicas quirúrgicas y el manejo médico utilizados en la actualidad han reducido dicha tasa de un 0% a 2.9% [2].

Los síntomas y signos ocurren como resultado de la liberación no controlada de catecolaminas en la forma de norepinefrina, epinefrina y dopamina. Se puede observar desde una hipertensión severa y arritmias, especialmente durante la manipulación quirúrgica. Esto va seguido de una hipotensión severa tras la resección del tumor [3].

El efecto de la epinefrina predomina en los adrenoreceptores  $\beta_2$  resultando en una vasodilatación severa e hipotensión. La norepinefrina afecta predominantemente los adrenoreceptores  $\beta_1$  y  $\alpha_1$  lo que condiciona vasoconstricción resultando en hipertensión. Las dos sustancias pueden incrementar la frecuencia cardíaca y precipitar alguna arritmia. La epinefrina es también un estimulador catabólico, que induce lipólisis, cetogénesis, termogénesis y glicólisis resultando en hiperglucemia y fiebre [3].

Por lo anterior, el manejo hemodinámico de estos pacientes es la regulación a la baja de los receptores adrenérgicos secundario a la exposición prolongada a altos niveles de catecolaminas [3].

La información que existe sobre el manejo medico perioperatorio está basado en estudios retrospectivos.

Actualmente, el consenso aceptado es que el manejo principal sea a base de bloqueo adrenoreceptor alfa con manejo adjunto con bloqueadores de canales de calcio y bloqueadores beta cuando es necesario alcanzar la meta de tensión arterial y frecuencia cardíaca y optimizar el resultado cardiovascular [3].

## **Farmacoterapia**

### **Bloqueo de receptores alfa**

El bloqueo alfa adrenérgico se administra de forma típica 10 a 14 días antes de la cirugía, además de normalizar la presión arterial, también ayuda a expandir el volumen intravascular altamente contraído. El bloqueo alfa exitoso se refleja por la normalización de la tensión arterial con ortostatismo leve [3].

La fenoxibenzamina (bloqueador de larga acción) es la droga más comúnmente utilizada a dosis de 10mg 2 veces al día, dosis total de 1mg/kg. Otros fármacos de corta acción antagonistas competitivos alfa 1 incluyen: prazosin, terazosin y doxazosin. El principal efecto adverso de esta clase de medicamentos es la hipotensión, por lo que es prudente iniciar a dosis bajas.

### **Bloqueo de receptores beta**

Después del bloqueo alfa, se puede agregar el beta bloqueo para alcanzar la meta de la frecuencia cardiaca en el control de las taquiarritmias. No debe utilizarse de forma aislada y sólo se debe agregar después de un bloqueo alfa adecuado, para evitar una crisis hipertensiva catastrófica con la estimulación del receptor alfa sin oposición. Agentes como el propranolol se pueden usar con dosis de inicio de 10mg cada 6 h y ajustar hasta lograr las metas. Se debe evitar el uso de labetalol como monoterapia, debido a que tiene un mayor efecto beta bloqueador que alfa bloqueo.

### **Bloqueadores de los canales de calcio**

Se puede utilizar como manejo adjunto para ayudar a controlar la presión arterial y frecuencia cardiaca. Actúa además inhibiendo el influjo de calcio mediado por las catecolaminas en el musculo liso vascular, además de que no condiciona taquicardia refleja.

El nicardipino es el más utilizado a una dosis inicial de 30mg 2 veces al día. El principal papel de los bloqueadores de los canales de calcio es suplementar la combinación de bloqueo alfa y beta cuando la presión arterial continua fuera de metas o remplazar el bloqueo adrenérgico cuando el paciente no tolera los efectos adversos [3].

### **Otros agentes**

Metirosina, inhibidor de la síntesis de catecolaminas, compite inhibiendo la hidroxilasa de tirosina, paso que limita la tasa de biosíntesis de catecolaminas. Depleta la reserva de catecolaminas con su máximo efecto a los 3 días. Su principal uso es como manejo adjunto al bloqueo alfa, en aquellos pacientes con enfermedad metastásica o tumores altamente activos. Su poca disponibilidad y la efectividad del alfa bloqueo hacen que su uso sea raro [1, 2, 3].

Los bloqueadores de los canales de calcio son los más utilizados como manejo adjunto para mejorar el control de la presión arterial en lo pacientes que ya se encuentran con alfa bloqueo.

La monoterapia con calcioantagonistas no se recomienda a menos que el paciente tenga hipertensión leve preoperatoria o tenga una hipotensión ortostatica severa con el bloqueo alfa adrenérgico.

### **Metas preoperatorias**

No existe evidencia de estudios controlados aleatorizados para determinar la meta de presión arterial. Basados en estudios retrospectivos y experiencia institucional, la meta de tensión arterial menor de 130/80mmHg y mayor de 90 mmHg la tensión sistólica parece ser razonable, con una meta en la frecuencia cardiaca de 60 a 70lpm sentado y de 70 a 80lpm parado. Estas metas se deben de modificar según la edad y las enfermedades cardiovasculares del paciente.

En 1982, se propusieron los criterios de Roizen para que de forma objetiva se mida la eficacia de un bloqueo alfa adecuado e incluye: 1) No tener una presión arterial intrahospitalaria mayor de 160/90mmHg las 24h previas a la cirugía, 2) No tener hipotensión ortostática con presión arterial menor de 80/45mmHg, 3) No tener cambios en la onda T o segmento ST la semana previa a la cirugía, 4) No tener más de 5 contracciones ventriculares prematuras por minuto. Con lo anterior este grupo reportó en 1986 que la mortalidad de la resección del feocromocitoma disminuyó de 13 a 45% antes del bloqueo a 0-3% posterior a la introducción del bloqueo [3].

### **Sustancias que se deben de evitar en el perioperatorio**

Existen varias sustancias o drogas que pueden estimular la liberación de catecolaminas y por lo tanto deben de evitarse. Son las siguientes: glucagón, corticoesteroides, histamina, angiotensina II, vasopresina, drogas simpaticomiméticas (metanfetamina, pseudoefedrina), medicamentos que disminuyen la recaptura de catecolaminas (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa), inhibidores de la recaptura de serotonina, agentes dopaminérgicos (antipsicóticos, antieméticos), bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (antes del bloqueo alfa adrenérgico), analgésicos opioides, agentes bloqueadores neuromusculares (succinilcolina, tubocurarina, atracurium) [3].

Algunos alimentos contienen aminos simpaticomiméticas (tiramina) como el queso, vino, aguacate, lo que puede provocar la liberación de catecolaminas [3].

### **Manejo posoperatorio**

Se recomienda monitorizar la presión arterial, frecuencia cardiaca y glucosa sérica en el posoperatorio inmediato. Ya que las principales complicaciones en el posquirúrgico son hipertensión, hipotensión e hipoglucemia de rebote. Se deben de monitorizar en las primeras 24-48h. Se debe de tener un manejo de líquidos meticoloso. En pacientes con

hipertensión persistente en el postquirúrgico, se debe tener como diagnóstico diferencial: sobrecarga de líquidos, regreso del reflejo autonómico, ligadura inadvertida de la arteria renal o presencia de tumor residual [1,3].

## **CIRUGÍA**

Se recomienda una adrenalectomía mínimamente invasiva (laparoscópica) para la mayoría de los feocromocitomas suprarrenales. Se recomienda cirugía abierta para tumores de gran tamaño (mayores a 6cm) o feocromocitomas invasivos para asegurar una resección completa del tumor, prevenir su ruptura y evitar recurrencia local. Se recomienda cirugía abierta para los paragangliomas, pero se puede realizar resección laparoscópica en aquellos paragangliomas pequeños, no invasivos.

La vía laparoscópica se ha asociado con menor dolor, pérdidas sanguíneas, días de estancia hospitalaria y morbilidad quirúrgica.

## **FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA METASTÁSICO**

Un cuarto de los feocromocitomas-paragangliomas son malignos (10% de los feocromocitomas y 20% de los paragangliomas), definidos como metástasis a distancia, comúnmente en hígado, pulmón, hueso y ganglios linfáticos, los cuales pueden detectarse al momento del diagnóstico del tumor primario o desarrollarse 20 años después [6].

Los pacientes con metástasis tienen un 50% de supervivencia a los 5 años.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una mutación inherente en SDHB, y muchos no tienen mutación conocida.



Existen tumores agresivos clínicamente, sin metástasis pero con una invasión local extensa dentro del tejido adyacente.

Predecir el potencial maligno es difícil. Tumores mayores de 4 a 5 cm, secretores de metoxitiramina o asociados a mutación de SDHB tienen un riesgo incrementado de malignidad.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran los representados en la **Tabla 6**.

Diagnóstico diferencial del Feocromocitoma.
<b>Endocrinas</b>
Hipertiroidismo
Carcinoide
Hipoglucemia
Cáncer medular de tiroides
Mastocitosis
Menopausia
<b>Cardiovasculares</b>
Falla cardiaca
Arritmias
Enfermedad cardiaca isquémica
<b>Neurologicas</b>
Migraña
Evento vascular cerebral
Epilepsia diencefalica

Meningioma
Síndrome de taquicardia ortostática postural
<b>Miscelánea</b>
Porfiria
Trastorno de ansiedad o pánico
Tratamiento farmacológico (ej. Inhibidores de monoamino oxidasa)

**Tabla 6:** Diagnóstico diferencial de feocromocitoma. Tabla adaptada de referencia [4].

## SEGUIMIENTO

Después de una resección completa del tumor primario, los pacientes con feocromocitoma-paraganglioma están en riesgo de desarrollar nuevos eventos tumorales.

Poca información se tiene sobre el seguimiento que se debe dar a estos pacientes.

Recientemente, la Sociedad Europea de Endocrinología publicó una guía para el seguimiento de estos pacientes [7]. Recomendando lo siguiente:

Diagnóstico de malignidad:

- Se sugiere el tamizaje para tumores metastásicos con PET-CT con FDG F18, si es posible en el preoperatorio de pacientes con paragangliomas, feocromocitoma con niveles de metoxitiramina (3MT) elevados en plasma u orina, y en pacientes con mutación germinal para SDHB. Ya que con TAC o RMN pueden no observarse dichas metástasis. Existe evidencia de que PET/CT FDG es superior a MIBG I123 para la detección de metástasis especialmente en pacientes con mutación de SDHB. El papel de MIBG es principalmente para la identificación de enfermedad que puede ser tratada con MIBG I 131.

- La determinación de 3MT mejora la efectividad para el diagnóstico de FPG maligno.

### **Diagnóstico perioperatorio**

- Todos los pacientes con feocromocitoma-paraganglioma serán considerados para pruebas genéticas. Debido a que más de un tercio de los pacientes con FPG tienen una enfermedad causada por mutación germinal en un gen con susceptibilidad, y porque la presencia de la mutación tiene implicaciones para el paciente y su familia. El riesgo de un nuevo evento es cerca del doble en pacientes con feocromocitoma-paraganglioma genético o sindrómico a comparación en aquellos con enfermedad esporádica aparente. Además, los portadores de SDHB tienen un riesgo alto de malignidad al momento del diagnóstico o durante su seguimiento.
- Determinar cromogranina A de forma preoperatoria en pacientes con niveles preoperatorios normales de metanefrina y normetanefrina plasmáticos o en orina. La Cromogranina A plasmática puede ofrecer un marcador alternativo de la actividad funcional en pacientes con metanefrinas (MN) o 3MT normales. Sin embargo es raro que suceda lo previo.
- Se recomienda la determinación de los niveles de MN y 3MT en orina o plasma de 2 a 6 semanas después de la cirugía en pacientes con niveles elevados preoperatorios de MN.
- De igual manera se sugiere la determinación de cromogranina A de 2 a 6 semanas posterior a la cirugía en pacientes con niveles normales de MN o 3MT y con niveles elevados preoperatorios de cromogranina A.
- Se sugiere realizar un estudio de imagen 3 meses después de la cirugía en aquellos pacientes que continúen con niveles elevados de MN o 3MT en el postoperatorio, en pacientes con niveles normales en el preoperatorio y en aquellos sin determinación previa a cirugía de niveles de MN o 3MT.

## **Duración del seguimiento**

- Se sugiere un seguimiento de al menos 10 años en todos los pacientes operados de FPG para monitorizar la recurrencia local o metastásica o un nuevo tumor. En pacientes de alto riesgo (jóvenes y con enfermedad genética, tumores de gran tamaño y/o paragangliomas), se debe ofrecer un seguimiento de por vida de forma anual.
- La incidencia de nuevos eventos es baja, cerca de 1 de cada 100 personas/año, pero más del 40% de los nuevos eventos son recurrencias malignas, y nuevos eventos pueden ocurrir después de 5 años libres de enfermedad. El riesgo a los 5 años es de 27% si el tamaño del tumor primario excede los 150mm, pero no existe un tamaño tumoral seguro con el que no se tenga el riesgo de un nuevo evento.
- El riesgo a los 5 años de un nuevo evento es de 27% en pacientes jóvenes (menos de 20 años) y cerca del 20-25% son paragangliomas, pero pacientes mayores y aquellos con feocromocitoma aún tienen un riesgo a los 5 años de nuevos eventos cerca del 10%.
- Los datos disponibles no muestran o indican un tiempo determinado en el cual sea seguro terminar el seguimiento, en algún subgrupo de pacientes.

## **Métodos de monitoreo**

- Se recomienda la determinación de MN y 3MT de forma anual. Estas determinaciones son más sensibles que la determinación de catecolaminas o ácido vanililmandélico. Realizar la determinación independientemente de que el paciente se encuentre asintomático.
- Se sugiere la determinación anual de cromogranina A en aquellos pacientes con MN o 3MT negativos y con cromogranina A positiva previa a cirugía.

- Se sugiere realizar un estudio de imagen cada 1-2 años en pacientes con FPG inactivos bioquímicamente para la detección de nuevos tumores, recurrencia o metástasis. Una opción es la realización de RM toracoabdominopelvica.

Tres factores están asociados con un incremento en el riesgo de recurrencia: enfermedad sindrómica, tumores de gran tamaño y paragangliomas.

La tasa de incidencia de nuevos eventos en el postoperatorio, basados en datos de 34 cohortes, fue 0.95 (95% CI: 0.68, 1.25) por 100 personas/año [7]. Suponiendo una constante incidencia a través del tiempo, esto se convierte en una incidencia a 5 años de 4.7% (95% CI 4.0, 6.1), distribuida como sigue: tumores nuevos 22%, recurrencia local 23% y recurrencia metastásica 55%.

La incidencia de nuevos eventos fue de 0.87 (95% CI: 0.59, 1.14) por 100 personas/año en estudios que involucraban tanto enfermedad sindrómica y no. Y de 2.06 (95% CI: 1.37, 2.75) por 100 personas/año en estudios donde solo involucraban enfermedad sindrómica.

En pacientes con feocromocitoma-paraganglioma que son sometidos a una resección completa del tumor primario, el riesgo de un nuevo evento persiste por largo tiempo y este es mayor con enfermedad sindrómica o genética.

El pronóstico de estos pacientes aun después de 10 años libres de enfermedad continua incierto.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El feocromocitoma/paraganglioma (FPG) es un tumor raro, que conlleva un incremento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, por lo que es importante un diagnóstico temprano, para su manejo oportuno y seguimiento.

Se desconoce el seguimiento adecuado que se debe realizar a los pacientes con diagnóstico de FPG. Solo se cuenta con consenso de expertos.

Existen características clínicas y bioquímicas que orientan hacia algún síndrome genético, que pueden ser herramientas útiles para guiar hacia la determinación de alguna mutación específica.

En cuanto al tamizaje genético, este se sugiere en todos los pacientes con FPG, sin embargo, por su alto costo, no se lleva a cabo en un gran porcentaje de pacientes.

La identificación de la mutación genética resulta en un diagnóstico precoz, mejor supervivencia y pronóstico.

Por lo anterior, se plantea establecer una cohorte prospectiva para conocer las características de los pacientes con FPG, con lo que se tendrá un referente a partir del cual se implemente un diagnóstico y manejos oportunos, así como un seguimiento e identificación genética apropiadas.

## **JUSTIFICACIÓN**

Es necesario realizar un estudio en el cual se determinen las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con FPG, tratando de relacionar el fenotipo y genotipo, para

en base a ello realizar la determinación de una mutación genética específica, con lo cual se tendrían beneficios en cuanto al manejo óptimo, seguimiento y consejo genético familiar.

## **OBJETIVOS**

### **General**

- Conocer las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con FPG.

### **Específicos**

- Identificar el seguimiento que se da a los pacientes con diagnóstico de FPG posterior al procedimiento quirúrgico.
- Determinar si se realiza tamizaje genético a estos pacientes.
- Correlacionar los hallazgos clínicos/bioquímicos con mutación genética.

## **PREGUNTA GENERAL**

- ¿Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de FPG del INCMNSZ son iguales a la reportada a nivel mundial?
- ¿Se tienen características fenotípicas-genotípicas en los pacientes con FPG?
- ¿Qué seguimiento se lleva a cabo en estos pacientes posterior al procedimiento quirúrgico?
- ¿Se realiza tamizaje genético en todos los pacientes con FPG?

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo De Estudio**

- Observacional.
- Longitudinal.
- Retroprolectivo.
- Descriptivo
- Cohorte.

### **Ubicación temporal y espacial**

- Todo paciente con diagnóstico de FPG del INCMNSZ.
- Desde 1987 hasta la actualidad.

### **Criterios de selección**

#### **Inclusión**

- Ambos sexos.
- Edad mayor de 18 años.
- Con diagnóstico bioquímico y/o histopatológico de FPG.

#### **Exclusión**

- Aquellos pacientes que no cuenten con diagnóstico de FPG.

### **Calculo del tamaño de la muestra**

No fue necesario determinar un tamaño de muestra debido a que se incluirá a todo aquel paciente con diagnóstico de FPG del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.



## **METODOLOGÍA**

### **Reclutamiento y Procedimiento**

- A partir del año de 1987 y continuar con la recolección de la información de los casos nuevos, creando un registro prospectivo de seguimiento.
- Se obtendrá la información del archivo clínico, departamento de laboratorio y patología.
- Recolección de la información en una base de datos de Excel diseñado para dicho fin.

### **Análisis Estadístico**

Análisis estadístico: resultados de las variables cuantitativas con distribución normal se presentan como la media +/- desviación estándar (DE), cuantitativas con distribución libre se presentan como la mediana y percentiles (25%-75%); y las variables categóricas como porcentajes. El análisis estadístico se hará utilizando el paquete estadístico PAWS statistics versión 19 (SPSS, Inc. 2009, Chicago, Illinois).

## **RESULTADOS**

Se realizó la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de feocromocitoma-paraganglioma (FPG), recabándose hasta el momento un total de 67 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el presente estudio.

De la población de interés, la mayoría de los participantes eran mujeres siendo 54 en total (80.6%) y 13 (19.4%) eran hombres, la mediana de la edad al momento del diagnóstico de feocromocitoma-paraganglioma (FPG) fue de 34 años (rango mínimo de 8 años y un máximo de 78 años), del total de casos 44 (65.7%) pacientes tenían diagnóstico de feocromocitoma, 20 (29.9%) pacientes de paraganglioma y 3 (4.5%) pacientes tanto

diagnóstico de feocromocitoma y paraganglioma. En cuanto a las manifestaciones clínicas la hipertensión arterial se presentó en 51 (76.1%) pacientes, 40 (59.7%) pacientes manifestaron cefalea, 38 (56.7%) pacientes taquicardia, 37 (55.2%) pacientes diaforesis, 14 (20.9%) pacientes ansiedad y 38 (56.7%) pacientes manifestaron otra sintomatología (palidez, temblor, alteraciones visuales, entre otras). Dichas manifestaciones clínicas se presentaron en paroxismos en 26 (38.8%) pacientes. Solo 12 (17.9%) pacientes tuvieron una valoración por el servicio de Oftalmología, de estos 7 (58.3%) presentaron datos de retinopatía hipertensiva. Una síntesis de los resultados se muestra en la **Tabla 7**.

<b>Características</b>	<b>Población en estudio (N = 67)</b>
<b>Edad de diagnóstico de FPG – años</b>	
Mediana	34
Rango mínimo-máximo	8 – 78
<b>Género – no. (%)</b>	
Femenino	54 (80.6)
Masculino	13 (19.4)
<b>Diagnóstico FPG – no. (%)</b>	
Feocromocitoma	44 (65.7)
Paraganglioma	20 (29.9)
Feocromocitoma y Paraganglioma	3 (4.5)
<b>Manifestaciones clínicas – no. (%)</b>	
Hipertensión arterial	51 (76.1)
Cefalea	40 (59.7)
Taquicardia	38 (56.7)
Diaforesis	37 (55.2)
Ansiedad	14 (20.9)
Otras	38 (56.7)
Paroxismos	26 (38.8)
Valoración oftalmológica	12 (17.9)
Retinopatía hipertensiva	7 (58.3)

**Tabla 7.** Características de la población en estudio.

Dentro del abordaje de estos casos, se realizó de forma inicial el diagnóstico bioquímico al determinarse niveles de catecolaminas o metanefrinas en sangre o en orina de 24h. De

estos estudios, los niveles de catecolaminas totales séricas mostraron una mediana de 4,090 pg/ml (percentiles 25-75% de 1,575-10,204pg/ml), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio en 880pg/ml) con una mediana de 9.1 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 69.5 veces), adrenalina sérica mediana en 86 pg/ml (percentiles de 43-404pg/ml), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 50 pg/ml) con una mediana de 1.6 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 82.8 veces), noradrenalina sérica mediana de 8,000 pg/ml (percentiles de 3,747-10,717 pg/ml), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 658 pg/ml) con una mediana de 12.2 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 20.2 veces), dopamina sérica mediana de 12.5 pg/ml (percentiles de 10-80 pg/ml), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 10 pg/ml) con una mediana de 1 vez (rango mínimo de 0 y máximo de 17.7 veces), catecolaminas totales urinarias mediana de 872.95 µg/24h (percentiles de 121-1,397 µg/24h), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 100 µg/24h) con una mediana de 9.2 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 70 veces), adrenalina urinaria mediana de 29 µg/24h (percentiles de 7-140 µg/24h), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 20 µg/24h) con una mediana de 1.8 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 35.9 veces), noradrenalina urinaria mediana de 624 µg/24h (percentiles de 101-1,378 µg/24h), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 100 µg/24h) con una mediana de 7.5 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 87 veces), dopamina urinaria mediana de 308 µg/24h (percentiles de 189-754 µg/24h), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 500 µg/24h) con una mediana de 0.6 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 3.3 veces), metanefrinas totales séricas mediana 2,405 pg/ml (percentiles de 1,024-3,694 pg/ml), encontrándose por arriba del rango superior

normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 205 pg/ml) con una mediana de 11.7 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 25.3 veces), metanefrinas séricas mediana 142 pg/ml (percentiles de 37.5-696 pg/ml), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 57 pg/ml) con una mediana de 1.6 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 42 veces), normetanefrina séricas mediana 1,826 pg/ml (percentiles de 564.25-3,080.25 pg/ml), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 148 pg/ml) con una mediana de 12.3 veces (rango mínimo de 1.7 y máximo de 25 veces), metanefrinas totales urinarias mediana de 5,231.5 µg/24h (percentiles de 3,177.2-18,448.5 µg/24h), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 695 µg/24h) con una mediana de 7.1 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 54.4 veces), metanefrina urinaria mediana de 205.3 µg/24h (percentiles de 115-2,017 µg/24h), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 300 µg/24h) con una mediana de 0.85 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 66.4 veces), normetanefrina urinaria mediana de 4,253 µg/24h (percentiles de 2,318-8,176 µg/24h), encontrándose por arriba del rango superior normal del laboratorio (rango máximo del laboratorio 600 µg/24h) con una mediana de 8.2 veces (rango mínimo de 0 y máximo de 37 veces). Los resultados se han concentrado en la **Tabla 8**.

<b>Estudios de laboratorio generales</b>	<b>Población en estudio (N = 67)</b>
<b>Catecolaminas totales séricas (pg/ml)</b>	
Mediana	4,090
Percentiles (25%-75%)	(1,575-10,204)
Arriba del rango superior normal	9.1
<b>Adrenalina sérica (pg/ml)</b>	
Mediana	86
Percentiles (25%-75%)	(42-404)
Arriba del rango superior normal	1.6
<b>Noradrenalina sérica (pg/ml)</b>	
Mediana	8,000
Percentiles (25%-75%)	(3,747-10,717)
Arriba del rango superior normal	12.2

<b>Dopamina sérica (pg/ml)</b>	
Mediana	12.5
Percentiles (25%-75%)	(10-80)
Arriba del rango superior normal	1
<b>Catecolaminas totales urinarias (µg/24h)</b>	
Mediana	872.95
Percentiles (25%-75%)	(121-1,397)
Arriba del rango superior normal	9.2
<b>Adrenalina urinaria (µg/24h)</b>	
Mediana	29
Percentiles (25%-75%)	(7-140)
Arriba del rango superior normal	1.8
<b>Noradrenalina urinaria (µg/24h)</b>	
Mediana	624
Percentiles (25%-75%)	(101-1,378)
Arriba del rango superior normal	7.5
<b>Dopamina urinaria (µg/24h)</b>	
Mediana	308
Percentiles (25%-75%)	(189-754)
Arriba del rango superior normal	0.6
<b>Metanefrinas totales séricas (pg/ml)</b>	
Mediana	2,405
Percentiles (25%-75%)	(1,024-3,694)
Arriba del rango superior normal	11.7
<b>Metanefrina sérica (pg/ml)</b>	
Mediana	142
Percentiles (25%-75%)	(37.5-696)
Arriba del rango superior normal	1.6
<b>Normetanefrina sérica (pg/ml)</b>	
Mediana	1,826
Percentiles (25%-75%)	(564.25-3,080.25)
Arriba del rango superior normal	12.3
<b>Metanefrinas totales urinarias (µg/24h)</b>	
Mediana	5,231.5
Percentiles (25%-75%)	(3,177.2-18,448.5)
Arriba del rango superior normal	7.1
<b>Metanefrina urinaria (µg/24h)</b>	
Mediana	205.3
Percentiles (25%-75%)	(115-2,017)
Arriba del rango superior normal	0.85
<b>Normetanefrina urinaria (µg/24h)</b>	
Mediana	4,253
Percentiles (25%-75%)	(2,318-8,176)
Arriba del rango superior normal	8.2

**Tabla 8.** Determinaciones de catecolaminas y metanefrinas séricas y en orina, además de número de veces de elevación por arriba del rango superior normal.

Otros estudios realizados previamente al manejo definitivo, se resumen en la **Tabla 9**. Fueron determinaciones de eritrocitos con una mediana de 4.5 (percentiles 4.1-5), hemoglobina 13.1 (11.9-14.5), hematocrito 38.3 (35.2-42), glucosa 105 (88-130), sodio 138 (136-140), potasio 4.0 (3.8-4.3), cloro 104 (102-106), calcio corregido por albúmina 9.5 (9.2-9.8), fosforo 3.8 (3.4-4.4), urea 25 (20-34.2), creatinina 0.75 (0.60-0.95), BUN 12.8 (9.7-16.7).

<b>Estudios de laboratorio generales</b>	<b>Población en estudio (N = 67)</b>
<b>Eritrocitos x 10<sup>3</sup></b>	
Mediana	4.5
Percentiles (25%-75%)	4.1-5
<b>Hemoglobina g/dL</b>	
Mediana	13.1
Percentiles (25%-75%)	11.9-14.5
<b>Hematocrito %</b>	
Mediana	38.2
Percentiles (25%-75%)	35.2-42
<b>Glucosa mg/dL</b>	
Mediana	105
Percentiles (25%-75%)	88-130
<b>Sodio mmol/L</b>	
Mediana	138
Percentiles (25%-75%)	136-140
<b>Potasio mmol/L</b>	
Mediana	4.0
Percentiles (25%-75%)	3.8-4.3
<b>Cloro</b>	
Mediana	104
Percentiles (25%-75%)	102-106
<b>Calcio corregido mg/dL</b>	
Mediana	9.5
Percentiles (25%-75%)	9.2-9.8
<b>Fosforo mg/dL</b>	
Mediana	3.8
Percentiles (25%-75%)	3.4-4.4
<b>Creatinina mg/dl</b>	
Mediana	0.75
Percentiles (25%-75%)	0.60-0.95
<b>Urea mg/dL</b>	
Mediana	25
Percentiles (25%-75%)	20-34.2
<b>BUN mg/dL</b>	
Mediana	12.8
Percentiles (25%-75%)	9.7-16.7

**Tabla 9.** Estudios de laboratorio generales durante el abordaje diagnóstico de la población en estudio.

Posterior al diagnóstico bioquímico, se realizó el estudio de localización utilizando en 39 (58.2%) pacientes la tomografía computarizada (TAC), en 10 (14.9%) la resonancia magnética (RMN), el ultrasonido en 5 (7.5%), tanto la TAC como RMN en 13 (19.4%) pacientes.

En cuanto a los estudios funcionales, se realizó un estudio con metayodobencilguanidina (MIBG) en 11 (16.4%), PET con 18-fluorodesoxiglucosa (PET-18-FDG) en 1 (1.5%) paciente.

Otros estudios realizados durante su abordaje fueron el ecocardiograma (ECOTT) y electrocardiograma (EKG). El estudio ECOTT se realizó en 21 (31.34%) pacientes, se reportó normal en 4 (19%) pacientes, con hipertrofia del ventrículo izquierdo en 14 (66.6%) y otros hallazgos (miocardiopatía dilatada, alteraciones valvulares) en 3 (14.2%) pacientes. En el EKG se realizó en 24 (35.8%) pacientes, se reportó como normal en 14 (58.3%) pacientes, con taquicardia sinusal en 6 (25%) pacientes o con datos en relación a hipertrofia ventricular en 4 (16.6%) pacientes.

Se realizó estudio genético solo en 20 (29.9%) pacientes. Se determinó mutación en el gen *VHL* en 12 (60%) pacientes, de los cuales 6 (50%) con resultado positivo. Se determinó mutación en el gen *RET* en 10 (50%) pacientes, de los cuales en 4 (40%) se obtuvo un resultado positivo para la mutación. En 2 pacientes se realizaron las dos determinaciones, tanto en el gen *VHL* como en *RET*. No se realizó determinación de alguna otra mutación. Véase un resumen en la **Tabla 10**.

<b>Estudios de imagen</b>	<b>Población en estudio (N = 67)</b>
<b>Estudios de localización – no. (%)</b>	
TAC	39 (58.2)
RMN	10 (14.9)
Ultrasonido	5 (7.5)
TAC + RMN	13 (19.4)
<b>Estudios funcionales – no. (%)</b>	
MIBG	11 (16.4)
PET_18-FDG	1 (1.5)
<b>Otros estudios de imagen – no. (%)</b>	
<b>ECOTT</b>	
- Normal	4 (19)
- Hipertrofia VI	14 (66.6)
- Otros hallazgos	3 (14.2)
<b>EKG</b>	
- Normal	14 (58.3)
- Taquicardia sinusal	6 (25)
- Hipertrofia ventricular	4 (16.6)
<b>Estudio genético – no. (%)</b>	
<b>Se realizó estudio</b>	20 (29.9)
<b>VHL</b>	12 (60)
<b>Mutación positiva</b>	6 (50)
<b>RET</b>	10 (50)
<b>Mutación positiva</b>	4 (40)

**Tabla 10.** Estudios de imagen solicitados a la población estudiada dentro de su abordaje diagnóstico.

Al tener el diagnóstico de FPG, se inició manejo farmacológico previo al manejo quirúrgico con una mediana de 20 días (mínimo de 7 días y máximo de 210 días), este fue a base de fármaco alfa-bloqueante en 47 (70.1%) pacientes y posterior inicio de fármaco beta-bloqueante en 47 (70.1%), se utilizaron otros fármacos antihipertensivos en 8 (11.9%) pacientes. En los 12 pacientes restantes no se inició manejo antihipertensivo debido a que no presentaron hipertensión arterial.

Previo al procedimiento quirúrgico los pacientes presentaron una tensión arterial sistólica (TAS) con una mediana de 120 mmHg (mínimo 70 y máximo 240), tensión arterial diastólica (TAD) 75mmHg (mínima 50, máxima 130), frecuencia cardiaca (FC) 80 lpm (mínima 50, máxima 120); durante el transoperatorio con una TAS máxima de 170 (110-240), TAS



mínima de 90 (40-130), TAD máxima de 100 (60-180), TAD mínima de 50 (20-70), FC de 80 (50-120). En el postquirúrgico con una TAD de 120 (90-240), TAS de 70 (50-140), FC 80 (60-120).

El tipo de cirugía que se realizó fue abierta en 20 (29.9%) pacientes, laparoscópica en 38 (56.7) pacientes u otro tipo de cirugía en 6 (9%) pacientes. Tres pacientes 2 de ellos con diagnóstico de glomus carotideo y uno de ellos de glomus yúgulo timpánico, no se sometieron a procedimiento quirúrgico

Las complicaciones presentadas después del procedimiento quirúrgico fueron hipotensión en 9 (13.4%) pacientes, hemorragia en 5 (7.5%) pacientes, infección en 3 (4.5%) pacientes u otras en 5 (7.5%) pacientes.

En el seguimiento posterior a la cirugía se realizó estudio bioquímico a los 3 meses en 16 (23.9%) pacientes, radiológico en 4 (6%) o de medicina nuclear en 4 (6%). A los 6 meses, estudio bioquímico en 9 (13.4%), radiológico en 5 (7.5%) o medicina nuclear en 2 (3%). A los 12 meses, estudio bioquímico en 13 (19.4%), radiológico 8 (11.9%) o de medicina nuclear en ningún paciente. Una síntesis de estos resultados se muestra en la **Tabla 11**.

<b>Seguimiento posterior al manejo quirúrgico</b>	<b>Población en estudio (N = 67)</b>
<b>3 meses – no. (%)</b>	
Estudios bioquímicos	16 (23.9)
Estudios radiológicos	4 (6%)
Estudios medicina nuclear	4 (6%)
<b>6 meses – no. (%)</b>	
Estudios bioquímicos	9 (13.4)
Estudios radiológicos	5 (7.5)
Estudios medicina nuclear	2 (3)
<b>12 meses – no. (%)</b>	
Estudios bioquímicos	13 (19.4)
Estudios radiológicos	8 (11.9)
Estudios medicina nuclear	0 (0)

**Tabla 11.** Seguimiento por medio de estudios complementarios de la población en estudio posterior a someterse a manejo quirúrgico.

Se consideró como feocromocitoma maligno a todo aquel que presentara metástasis en tejido no cromafin, dicho diagnóstico se presentó en 8 (11.9%) pacientes, de estos las metástasis se presentaron a nivel ganglionar en 5 (62.5%) pacientes, en hueso en 2 (25%) pacientes, pulmón en 6 (75%) pacientes y en hígado en 4 (50%) pacientes. El tiempo de detección de las metástasis ocurre con una mediana de 3 años (rango mínimo de 2 años y máximo 7 años). Estos pacientes recibieron manejo (ya sea como monoterapia o terapia combinada) a base de quimioterapia 4 (50%) pacientes, quirúrgico en 3 (37.5%) pacientes, radioterapia 2 (25%) pacientes, administración de MIBG en 1 (12.5%) paciente y en 1 (12.5%) pacientes administración de análogos de somatostatina como manejo sintomático.

Resumen en la **Tabla 12 y 13**.

<b>Pacientes con feocromocitoma maligno</b>	<b>Población en estudio (N = 8)</b>
<b>Localización de las metástasis – no. (%)</b>	
<b>Ganglios</b>	5 (62.5)
<b>Hueso</b>	2 (25)
<b>Pulmón</b>	6 (75)
<b>Hígado</b>	4 (50)
<b>Tiempo de detección de la metástasis – años</b>	
<b>Mediana</b>	3
<b>Rango mínimo y máximo</b>	2-7
<b>Manejo – no. (%)</b>	
<b>Quimioterapia</b>	4 (50)
<b>Quirúrgico</b>	3 (37.5)
<b>Radioterapia</b>	2 (25)
<b>MIBG</b>	1 (12.5)
<b>Sintomático</b>	1 (12.5)

**Tabla 12.** Pacientes con diagnóstico de feocromocitoma maligno, localización de las metástasis, tiempo de su detección y manejo utilizado.

<b>Paciente</b>	<b>Sitio de metástasis</b>
1	Ganglios, hueso, pulmón e hígado.
2	Ganglios, pulmón.
3	Ganglios.
4	Ganglios, hueso, pulmón e hígado.
5	Pulmón.
6	Ganglios, hueso e hígado.
7	Pulmón.
8	Pulmón e hígado.

**Tabla 13.** Desglose de pacientes con diagnóstico de feocromocitoma maligno y sitios de localización de la metástasis.

Se consideró como recidiva la aparición de lesión en tejido cromafin, esta se presentó en 7 (10.4%) pacientes, en la **Tabla 14** se muestran los lugares de recidiva de cada uno de los pacientes.

<b>Paciente</b>	<b>Sitio anatómico</b>
1	Cuello vesical, para aórtico, glándula suprarrenal derecha.
2	Para aórtico, glándula suprarrenal derecha, vejiga, peripancreático.
3	Glomus carotideo bilateral, glomus carotideo izquierdo, glomus timpánico, glándula suprarrenal izquierda.
4	Glándula suprarrenal derecha.
5	Glándula suprarrenal izquierda.
6	Para aórtico.
7	Paraganglioma cervical.

**Tabla 14.** Sitio anatómico de recidiva.

## DISCUSIÓN

El feocromocitoma/paraganglioma es un tumor raro con una incidencia de 2 a 8 casos por un millón de habitantes [2]. Es importante se tenga una sospecha, se confirme, localice y trate este tumor ya que condiciona una alta morbilidad y mortalidad cardiovascular [2].

Se reporta en la literatura que cerca del 80 a 85% de los tumores de células cromafines son feocromocitomas, mientras que un 15 a 20% son paragangliomas [1,4]. En este estudio 65% correspondía a feocromocitoma, 29.9% a paraganglioma y un 4.5% feocromocitoma/paraganglioma, encontrando más casos de paraganglioma al comparar con la bibliografía.

Se encontró una relación mujer y hombre de 4.1:1, describiéndose en la literatura que se tiene una distribución de género igual [5]. En cuanto a la edad de diagnóstico se reportó una mediana de 34 años con un mínimo de 8 años y un máximo de 78 años, concordando con que estos tumores se pueden presentar a cualquier edad.

Dentro de la presentación clínica en este estudio se encontró que las manifestaciones más frecuentes fueron hipertensión arterial en 76.1%, seguido de cefalea en 59.7%, taquicardia en 56.7% y diaforesis en 55.2%, presentándose en paroxismos en un 30%, lo anterior concuerda con lo reportado en la literatura [4]. Un punto a tener en cuenta, es que solo el 17.9% de los pacientes recibieron una valoración oftalmológica y de estos un 58.3% presentaban retinopatía hipertensiva, punto a considerar para que se realice en todo aquel paciente con diagnóstico de feocromocitoma/paraganglioma.

Posterior a la sospecha clínica, se realizó la determinación de catecolaminas o metanefrinas en sangre u orina de 24h, de estas las que se encontraron más veces por el rango superior normal fueron noradrenalina sérica y normetanefrina sérica, por el contrario la dopamina

sérica y urinaria solamente se elevaron por arriba del rango superior normal 1 y 0.6 veces respectivamente.

Al tener la confirmación bioquímica se continuó con la localización del tumor, el estudio más empleado fue la tomografía computarizada en un 58.2%, seguido de la resonancia magnética en 19.4%. La tomografía computarizada se sugiere como primera opción en cuanto a estudios de localización con una sensibilidad entre 88 a 100%. Los estudios funcionales fueron poco empleados dentro del abordaje de estos pacientes, realizando MIBG en 16.4% y PET-18-FDG en 1.5%.

Otros estudios complementarios que se realizaron fue el ecocardiograma solo en 21 (31.34%) pacientes, sin embargo este estudio condujo a información importante ya que 66.6% reportaron hipertrofia del ventrículo izquierdo, por lo que se debe considerar en todo aquel paciente con diagnóstico de feocromocitoma/paraganglioma.

Se realizó estudio genético en 20 (29.9%) pacientes, solo se determinó mutación en el gen *VHL* y *RET*, siendo positiva en aquellos que se realizó en el 50% y 40%, respectivamente, se reporta que en la enfermedad de von Hippel Lindau (*VHL*) el feocromocitoma unilateral o bilateral ocurre en un 10 a 20% de los pacientes, mostrando en el presente estudio una prevalencia mayor. Y la mutación en el gen *RET* que condiciona neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (*NEM2*), se reporta que el 50% de los pacientes desarrolla feocromocitoma y la mitad tiene enfermedad bilateral [2].

Un punto a tomar en cuenta: en varios pacientes se tiene la sospecha de que sean portadores de mutaciones en succinato deshidrogenasa, principalmente tipo B, por la evolución y comportamiento del tumor que han presentado, por lo que debería ser una de las mutaciones a tener disponibles en el instituto, ya que los portadores de esta mutación tienen un riesgo alto de malignidad al momento del diagnóstico y su seguimiento, la

detección de las mismas aportaría una detección y manejo oportuno de los familiares de los pacientes portadores [7].

Al confirmar y localizar el tumor, se inició previo al manejo quirúrgico, el tratamiento farmacológico a base de alfa-bloqueo seguido de beta-bloqueo en el 70.1% de los pacientes, en el resto se utilizaron otros fármacos antihipertensivos o no se dio dicho manejo debido a que se encontraban normotensos o incluso hipotensos.

Se realizó cirugía laparoscópica en la mayoría de los pacientes (56.7%), considerándose de primera elección por la disminución en las complicaciones, días de recuperación del paciente y por lo tanto de estancia intrahospitalaria [4]. La principal complicación posterior a la cirugía fue la hipotensión arterial en un 23.9%.

En cuanto al seguimiento, se tiene poca información. Recientemente, la Sociedad Europea de Endocrinología publicó una guía para el seguimiento de estos pacientes [7], recomendando que todos los pacientes con feocromocitoma/paraganglioma deben de ser considerados para pruebas genéticas, ya que más de un tercio de los pacientes tienen una enfermedad causada por mutación germinal en un gen de susceptibilidad, y su presencia tiene implicaciones para el paciente y su familia; sugieren determinar niveles de Cromogranina A de forma preoperatoria, utilizándolo como un marcador alternativo. En nuestro estudio solo se realizó en 3 pacientes; se sugiere realizar determinación de metanefrinas en orina o plasma de 2 a 6 semanas después de la cirugía, en nuestro estudio lo anterior se llevó a cabo en 23.9% de los pacientes. De igual manera se sugiere realizar un estudio de imagen 3 meses después de la cirugía, en este estudio se realizó en 6% de los pacientes.

El seguimiento se sugiere que sea por lo menos de 10 años, siendo preferentemente de por vida [7].

Durante el seguimiento realizado a estos pacientes se detectó recidiva en un 10.7%.

Se encontró una prevalencia de feocromocitoma maligno de 11.9%, reportándose en la literatura entre 10 a 17% [1, 2]. Considerar que aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una mutación inherente en SDHB, otro punto a favor para realizar dicho estudio.

## **CONCLUSIÓN**

El feocromocitoma/paraganglioma es un tumor raro que condiciona una alta morbilidad y mortalidad, por lo que es necesario tener una sospecha, diagnóstico y manejo oportuno. Se deberá considerar realizar en todos estos pacientes una tamizaje genético basado en los datos clínicos y bioquímicos que orienten positivamente hacia una mutación determinada, ya que esto proporcionará información precisa para dirigir el seguimiento del paciente así como el tamizaje en sus familiares otorgándoles una detección y manejo oportuno.

Este estudio permitió generar datos estadísticos y de epidemiología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

## **BIBLIOGRAFÍA**

[1] Lenders et al, Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma, J Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99 (6):1915-1942.

[2] Fishbein L, Pheochromocytoma and Paraganglioma, Genetics, Diagnosis, and Treatment, Hematol Oncol Clin N Am, vol. 30, pp 135-150, 2016.

[3] Azadeh N, Ramakrishna H, Bhatia N, Charles JC, Mookadam F, Therapeutic goals in patients with pheochromocytoma: a guide to perioperative management, Ir J Med Sci, vol. 185, pp 43-49, 2016.

[4] Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K, Phaeochromocytoma, The Lancet, vol. 366, pp 665-675, 2005.

[5] Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA, Pheochromocytoma: A review, Maturitas, vol. 77, pp 229-238, 2014.

[6] Plouin PF et al, European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma, European Journal of Endocrinology, 2016, 174, G1-G10.

[7] Costa MHS, Ortiga-Carvalho TM, Violante AD and Vaisman M, Pheochromocytomas and paragangliomas: clinical and genetic approaches, Front. Endocrinol, 2015, 6:126.