

Feocromocitoma extraadrenal: actualización de los aspectos más controvertidos. A propósito de dos casos

Juan I. González^a, María Angoso^b, Juan A. García^c, José J. Clement, Ángel Prado^a y Fernando Angoso^b

^aServicio de Cirugía. Hospital Ciudad de Coria. Coria. Cáceres. España.

^bServicio de Cirugía. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Ciudad de Coria. Coria. Cáceres. España.

Resumen

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes, habitualmente sintomáticos y en la mayoría de los casos esporádicos, que se suelen localizar en la médula suprarrenal. Presentamos 2 casos de feocromocitoma extraadrenal no funcional localizados en el retroperitoneo, aparentemente benignos, esporádicos y no asociados con otras neoplasias endocrinas ni enfermedades hereditarias. Empleamos ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética antes de la escisión completa del tumor por vía abdominal abierta, así como diversas técnicas inmunohistoquímicas para llegar al diagnóstico definitivo. Tras 8 y 14 meses de seguimiento no hay evidencia de recidiva de la enfermedad ni de aparición de otros síndromes.

Como consecuencia de estos casos, llevamos a cabo una revisión bibliográfica centrándonos en los puntos más controvertidos.

Palabras clave: *Feocromocitoma. Paraganglioma. Diagnóstico.*

EXTRA-ADRENAL PHEOCHROMOCYTOMA: UPDATE OF THE MOST CONTROVERSIAL FEATURES. APROPOS OF TWO CASES

Pheochromocytomas are uncommon neuroendocrine tumors. They are usually symptomatic and sporadic and are generally located in the adrenal medulla. We present two cases of extra-adrenal nonfunctional pheochromocytomas located in the retroperitoneum. The tumors were apparently benign and sporadic and were not associated with other neoplasms or hereditary diseases. Ultrasonography, computed axial tomography and magnetic resonance imaging were performed before complete excision of the tumors using open abdominal surgery. Several immunohistochemical techniques were performed to reach the definitive diagnosis. After 8 and 14 months of follow-up, there is no evidence of recurrence or other syndromes.

As a consequence of these two cases, we performed a review of the literature on the topic, focussing on the most controversial areas.

Key words: *Pheochromocytoma. Paraganglioma. Diagnosis.*

Introducción

Los feocromocitomas extraadrenales son tumores muy poco frecuentes (un 6-17% de los feocromocitomas, 2 casos por millón de adultos/año). Se presentan como masas retroperitoneales asintomáticas o causantes de alguna disfunción endocrina debido a la secreción de ca-

tecolaminas, generalmente hipertensión arterial refractaria al tratamiento convencional¹.

Hay diversos aspectos controvertidos en estos tumores. Algunos autores describen una mayor incidencia de malignidad en los feocromocitomas extraadrenales en relación con los adrenales^{2,3}, si bien otros estudios concluyen que las 2 localizaciones tienen el mismo riesgo de malignidad⁴.

Los mismos criterios de malignidad aplicables a otros tumores neuroendocrinos, como la atipia celular, el aumento de la actividad mitótica, la invasión capsular o vascular, no son tan claros en estos tumores. Además, cada vez es más evidente que tumores de un mismo tipo histológico tienen un comportamiento, pronóstico y respuesta al tratamiento diferentes⁵.

Correspondencia: Dr. J.I. González Muñoz.
Servicio de Cirugía. Hospital Ciudad de Coria.
Cervantes, 75. 10800 Coria. Cáceres. España.

Manuscrito recibido el 20-4-2004 y aceptado el 23-6-2004.



Fig. 1. Paraganglioma pigmentado. Detalle de nidos celulares e hipercromatismo nuclear con gránulos citoplásmicos (hematoxilina-eosina, x400).

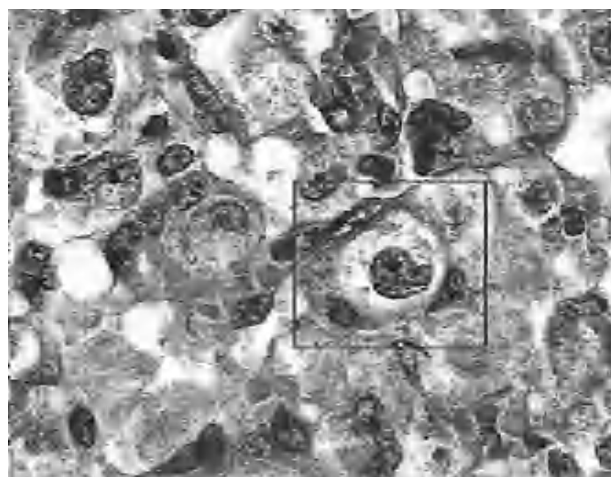


Fig. 2. Feocromocitoma extraadrenal izquierdo de localización retroperitoneal, anterior y medial al riñón y uréter izquierdo.

El presente estudio analiza la presentación, localización, diagnóstico y tratamiento quirúrgico de 2 paragangliomas retroperitoneales.

Casos clínicos

Presentamos los casos de 2 pacientes diagnosticados de feocromocitoma extraadrenal no funcionante.

El primer caso es una mujer de 76 años con antecedentes de hipertensión arterial esencial controlada que presenta dolor lumbar derecho y una masa abdominal palpable. En la exploración física destaca la presencia de una masa de 7 cm, levemente dolorosa, bien delimitada, profunda, localizada en el vacío derecho. Los estudios analíticos dieron los siguientes resultados: aldosterona 0,15 ng/l, cortisol 12,46 µg/dl, calcio 10,5 mg/dl y calcitonina 6,2 ng/l. En orina de 24 h, los valores fueron: adrenalina 8 ng, noradrenalina 57,6 ng, ácido vanilmandélico 5,24 mg y metanefrinas 0,65 mg (todos ellos dentro del rango normal).

Se realizó una tomografía computarizada (TC) abdominal que evidenció la presencia de una masa de 7 cm, solidoquistica, bien delimitada, con importante captación de contraste, localizada entre el polo inferior del riñón derecho, la vena cava inferior y que desplazaba el uréter derecho hacia la línea media.

Con el diagnóstico de tumoración retroperitoneal no funcionante se decidió la intervención quirúrgica. A través de una laparotomía media se localizó una tumoración encapsulada, elástica, muy vascularizada que se extirpó por completo respetando los órganos vecinos. En el postoperatorio no hubo complicaciones y la paciente fue dada de alta al séptimo día.

El estudio anatomopatológico definió la tumoración como un paraganglioma extraadrenal pigmentado con diferenciación neuroendocrina y baja actividad mitótica (fig. 1). Tras 14 meses de seguimiento, la paciente se encuentra asintomática y sin evidencia de recidiva tumoral.

El segundo caso se trata de una mujer de 31 años sin antecedentes de interés que consulta por dolor abdominal en el vacío izquierdo de 10 meses de evolución y astenia. La exploración física no aporta datos significativos. La ecografía abdominal descubre la presencia de una masa retroperitoneal izquierda, sólida, de 5 cm. Los estudios analíticos realizados demostraron en sangre unos valores de aldosterona de 0,4 ng/l, con el resto de las determinaciones normales. En orina de 24 h, los valores fueron: adrenalina 4 ng, noradrenalina 37,4 ng, dopamina 318,46 ng, ácido vanilmandélico 3,17 mg y metanefrinas 0,45 mg (todos en el rango normal).

Se realizaron TC abdominal con contraste y resonancia magnética (RM) (fig. 2), donde se observó una masa de 5 cm, bien delimitada, sólida, que no captaba contraste en fase arterial, localizada entre la glándula suprarrenal y el riñón izquierdo.

Con el diagnóstico de tumoración retroperitoneal no funcionante se decidió la intervención quirúrgica. A través de una laparotomía subcostal izquierda se comprobó la presencia de una masa elástica, encapsulada, poco vascularizada que se extirpó por completo. Tras un postoperatorio sin complicaciones fue dada de alta al séptimo día.

El estudio anatomopatológico diagnosticó la tumoración como un feocromocitoma extraadrenal, encapsulado, con baja actividad mitótica sin invasión capsular ni vascular. Actualmente y tras 8 meses de seguimiento, la paciente está asintomática y sin evidencia de recidiva de la enfermedad.

Hasta el momento, la exploración física, las determinaciones analíticas periódicas y las pruebas de imagen no han mostrado la presencia de otras enfermedades asociadas a estos 2 tumores.

Discusión

Los feocromocitomas son tumores que siempre han generado mucha controversia, y más aún los paragangliomas, dada su baja incidencia. La mayoría de los autores coincide en que la localización extraadrenal más frecuente es la abdominal (85%), y entre ellas, el órgano de Zuckerkandl, si bien hay una serie importante que destaca la localización cervical⁶.

Se han utilizado multitud de técnicas de imagen para localizar estos tumores. La técnica inicial para valorar a estos pacientes debe ser la ecografía, pues aunque tiene una tasa elevada de falsos negativos (11%), es muy accesible, no invasiva y económica. Para lograr mayor definición, sensibilidad y especificidad disponemos de diversas opciones. La gammagrafía con metayodo-bencilguanidina marcada con ¹³¹I (MBIG-I) se ha confirmado como la más específica (99%) pero poco sensible (80-90%) y no aporta suficientes datos anatómicos para valorar la reseccabilidad y técnica quirúrgica que se debe emplear. Además, no está disponible en la mayoría de los centros sanitarios. La arteriografía es una técnica invasiva, de alta sensibilidad (97%) y escasa especificidad, pero aporta datos anatómicos importantes, aunque no siempre es necesaria su realización. Coincidimos con otros autores^{1,6,7} en destacar a la TC y, sobre todo, la RM con imágenes obtenidas en T₂ como las téc-

TABLA 1. Feocromocitomas con comportamiento agresivo. Escala PASS

1. Crecimiento difuso o en nidos de gran tamaño
2. Necrosis tumoral central o confluyente
3. Gran densidad celular
4. Monomorfismo celular
5. Células fusocelulares
6. Número de mitosis superior a 3/10 HPF
7. Mitosis atípicas
8. Extensión a tejido adiposo
9. Invasión vascular
10. Invasión capsular
11. Pleomorfismo nuclear
12. Hiperchromatismo nuclear

nicas de imagen actualmente más valiosas para el diagnóstico y tratamiento de estos tumores. La TC tiene una sensibilidad del 95%, aunque una especificidad del 70%, mientras que la RM en modo T₂ tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 70%. Además, son técnicas imprescindibles para valorar las relaciones anatómicas de los paragangliomas, su resecabilidad, técnica quirúrgica y vía de abordaje. Están disponibles en la mayoría de los centros sanitarios y son relativamente sencillas de interpretar, tanto por radiólogos como por cirujanos.

Uno de los aspectos más controvertidos y de mayor trascendencia para el tratamiento y evolución de estos tumores, aún en discusión, es el diagnóstico de benignidad o malignidad de los paragangliomas. El comportamiento biológico de estos tumores no puede predecirse exclusivamente por las características macroscópicas o microscópicas. Es más, sin que haya una enfermedad metastásica documentada (definida como la presencia de depósitos tumorales en sitios que normalmente no contienen células cromafines), el diagnóstico de feocromocitoma maligno se considera casi imposible⁸⁻¹¹. Esta dificultad es mayor si tenemos en cuenta la baja incidencia de esta afección y la escasez de series amplias que puedan realizar un análisis clínico, morfológico, inmunohistoquímico y con un seguimiento suficiente y completo para descartar la enfermedad a distancia.

El tamaño y el peso no se han establecido como factores predictivos del comportamiento biológico de estos tumores, si bien los malignos suelen ser mayores que los benignos^{4,11,12}. Los casos aportados por nosotros se encuentran dentro de la media para los tumores benignos. Se han descrito gran variedad de patrones histológicos y la mezcla de varios de ellos. Quizá los datos más interesantes para nosotros sean los que puedan hacernos sospechar un comportamiento agresivo del tumor y han sido descritos recientemente en la escala PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)¹² (tabla 1). Si el análisis histológico revela la presencia de 4 o más de esta 12 características, el tumor se considera de comportamiento agresivo. Cabe destacar que, a diferencia de otros tumores endocrinos, la invasión vascular, capsular, o el pleomorfismo nuclear *per se* no son criterios suficientes para, no ya el diagnóstico de malignidad, sino del comportamiento agresivo en estos tumores. En nuestros casos sólo se cumplen 2 criterios de la escala PASS, que son el crecimiento difuso y

el pleomorfismo nuclear (fig. 2). Se han utilizado técnicas de inmunohistoquímica para tratar de facilitar el diagnóstico y sobre todo su malignidad, pero los resultados no son decisivos. Los casos de mayor inmunorreactividad con anticuerpos monoclonales MIB-1 o menor expresión nuclear de la proteína p53 podrían predecir un comportamiento más agresivo, pero los estudios no son concluyentes^{12,13}. En nuestros casos hemos utilizado técnicas de inmunohistoquímica (enolasa neuronal específica, sinaptofisina y cromogranina) para facilitar el diagnóstico como tumor neuroendocrino y el índice de proliferación nuclear (Ki-67), que resultó bajo.

Otro aspecto que cabe destacar en estos tumores es la posibilidad de que formen parte de síndromes. Siempre se ha considerado que la gran mayoría de estos tumores son esporádicos y sólo el 10% de ellos son hereditarios. Estudios recientes de biología molecular confirman que la cuarta parte de los pacientes con un feocromocitoma aparentemente esporádico son portadores de mutaciones genéticas y, por tanto, podrían presentar en el momento del diagnóstico o desarrollar posteriormente otras enfermedades propias de síndromes como MEN II, neurofibromatosis tipo 1, enfermedad de Von Hippel-Lindau, síndrome de Sturge-Weber o esclerosis tuberosa⁵.

El único tratamiento curativo y definitivo de estos tumores es la escisión quirúrgica completa. Esto implica la extirpación del tumor y de los órganos vecinos que puedan estar infiltrados. Los ganglios linfáticos y los huesos son los lugares donde metastatizan con mayor frecuencia, si bien sólo el 10% de los casos tiene metástasis múltiples en el momento del diagnóstico⁹. Por tanto, si sospechamos que el tumor pueda ser maligno porque infiltra órganos vecinos o presenta metástasis ganglionares regionales, la resección debería incluir una linfadenectomía regional^{12,14,15}. Recientemente se han publicado series en las que se comparan la cirugía abierta frente a la cirugía laparoscópica en el tratamiento de estos tumores. Los resultados se consideran similares mediante ambos abordajes, si bien recomiendan la técnica laparoscópica para tumores menores de 6 cm y que sea realizada por cirujanos entrenados, dado el riesgo del manejo operatorio de estos tumores¹⁶.

Los paragangliomas benignos en los que se ha realizado una extirpación completa pueden considerarse curados, aunque no debemos olvidar la probabilidad de presentar un síndrome hereditario, por lo que estos pacientes deben ser evaluados a largo plazo.

Bibliografía

1. Rodríguez González JM, Parrilla Paricio P, Piñero Madrona A. Feocromocitoma. En: Sitges-Serra A, Sancho Jusenser J, editores. Cirugía endocrina. Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Ed. Arán; 1999. p.143-50.
2. O'Riordain DS, Young WFJr, Grant CS, Carney JA, Van Heerden JA. Clinical spectrum and outcome of functional extrarenal paraganglioma. World J Surg. 1996; 20:916-22.
3. Proye CAG, Vix H, Jansson S. The pheochromocytoma: a benign intrarenal, hypertensive, sporadic, unilateral tumor. Does it exist? World J Surg. 1994;18:467-72.

4. Goldstein R, O'Neil JA, Holcomb G, Morgan WM, Nebilet WW, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg.* 1999;229:755-66.
5. Neumann HP, Bausch B, McWhinney Sr, Bender BV, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutation in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2002;346:1459-66.
6. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5210-6.
7. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization and management. *Med Clin N Am.* 1995;79:131-53.
8. Madrigal B, Vara A, Fresno M, Ablanedo P. Paraganglioma retroperitoneal extradrenal no funcionante. *Arch Esp Urol.* 2002;5:543-7.
9. Gómez ML, Beloqui R. Pautas para un correcto diagnóstico en glándula suprarrenal. *Rev Esp Patol.* 2003;36:413-8.
10. Van Heerden JA, Roland CF, Carney JA, et al. Long-term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s) paraganglioma(s). *World J Surg.* 1990;14:325-9.
11. Thompson LD. Pheochromocytoma of the adrenal gland Scale Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:551-66.
12. Glodny B, Winde G, Herwig R, Meier A, Kuhle C, Cromme S, et al. Clinical differences between benign and malignant pheochromocytomas. *Endocr J.* 2001;48:151-9.
13. Kumaki N, Kajiwara H, Kameyama K, DeLellis RA, Asa SL, Osamura RY, et al. Prediction of malignant behavior of pheochromocytomas and paragangliomas using immunohistochemical techniques. *Endocr Pathol.* 2002;13:149-56.
14. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, et al. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol.* 1999;161:764-7.
15. Walther MM, Keiser HR, Linehan WM. Pheochromocytoma: evaluation, diagnosis and treatment. *World J Surg.* 1999;17:35-9.
16. Bentrem DJ, Pappas SG, Ahuja Y, Murayama KM, Angelos P. Contemporary surgical management of pheochromocytoma. *Am J Surg.* 2002;184:621-5.