

AN UNUSUAL ASSOCIATION: PHEOCHROMOCYTOMA ON AN ATROPHIED ADRENAL GLAND DUE TO ADDISON'S DISEASE

Autoimmune polyendocrine syndrome type II (APS-II) is the most common immunoendocrinopathy syndrome. APS-II is defined by the development of two or more of the following entities: primary adrenal insufficiency (Addison's disease), Graves' disease, type 1A diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, primary hypogonadism, celiac disease, and myasthenia gravis. Other frequent clinical findings are vitiligo, alopecia, pernicious anemia and/or serositis. Primary adrenal insufficiency in these patients affects the adrenal cortex, which is destroyed by autoantibodies against 21-hydroxylase. Unlike other causes of adrenal insufficiency (infectious diseases, infiltrative diseases, bleeding, tumors), the adrenal medulla is not involved. Pheochromocytomas are tumors arising from the chromaffin cells of the sympathetic nervous system in the adrenal medulla. The clinical symptoms of these tumors vary from isolated hypertension or hypertension accompanied by paroxysmal episodes—including the classical triad of headache, palpitations and diaphoresis—to potentially serious manifestations such as acute pulmonary edema, arrhythmias and sudden death. Nevertheless, up to 40% of affected patients are asymptomatic. We present the case of a patient diagnosed with APS-II who developed a pheochromocytoma. In this patient, the adrenal gland cortex was atrophied and the tumor was attached to the adrenal medulla. This coexistence of endocrinopathies, with no etiologic connection, is a surprising finding, which has not previously been described in the current literature.

Key words: Autoimmune polyendocrine syndrome type II (APS-II). Primary adrenal insufficiency. Pheochromocytoma.

Inédita coincidencia: feocromocitoma sobre glándula suprarrenal atrófica por enfermedad de Addison

MARTA TONI GARCÍA, EMMA ANDA APIÑÁNIZ, JUAN PABLO MARTÍNEZ DE ESTEBAN, PATRICIA MUNÁRRIZ ALCUAZ, MARÍA JOSÉ GOÑI IRIARTE Y LLUIS FORGA LLENAS

Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

El síndrome pluriglandular autoinmunitario (SPGA) tipo II es el síndrome immunoendocrinopatológico más frecuente. Se define por la aparición de 2 o más de las siguientes entidades: insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), enfermedad de Graves, diabetes mellitus tipo 1A, tiroiditis autoinmunitaria, hipogonadismo primario, enfermedad celíaca o miastenia grave. Asimismo, es frecuente que aparezcan también vitiligo, alopecia, anemia perniciosa y/o serositis. La insuficiencia suprarrenal primaria con la que cursan estos pacientes afecta a la corteza adrenal, y ésta es destruida por los autoanticuerpos contra la 21-hidroxilasa. A diferencia de las demás etiologías de la insuficiencia suprarrenal (enfermedades infecciosas, enfermedades infiltrativas, hemorragia, enfermedades tumorales), respeta la médula adrenal. Los feocromocitomas son tumores derivados de las células cromafines del sistema nervioso simpático situadas en la médula adrenal. Pueden cursar con manifestaciones clínicas muy variadas, desde una hipertensión arterial (HTA) aislada o acompañada de episodios paroxísticos, que incluyen la clásica tríada de cefalea, palpitaciones y diaforesis, hasta cuadros potencialmente graves, como edema agudo de pulmón, arritmias o muerte súbita. No hay que olvidar que hasta el 40% son asintomáticos. A continuación, presentamos el caso de una paciente diagnosticada de SPGA tipo II, que desarrolla un feocromocitoma. En esta ocasión, en una glándula adrenal cortical atrofiada se desarrolla un tumor dependiente de la médula adrenal. Esta coexistencia de endocrinopatías, sin conexión etiológica alguna, no deja de ser cuando menos un hallazgo sorprendente, no descrito hasta el momento en la literatura actual.

Palabras clave: Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II. Insuficiencia suprarrenal primaria. Feocromocitoma.

INTRODUCCIÓN

Con la mayor utilización actual de las pruebas diagnósticas radiológicas hay una incidencia del 4,3% (1,5-7%)¹ de incidentaloma suprarrenal. Se ha estimado que hasta un 10% de éstos son feocromocitomas.

A continuación presentamos un caso de incidentaloma suprarrenal en una paciente afecta de síndrome pluriglandular autoinmuni-

Correspondencia: Dra. M. Toni.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra.
Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: mtonigar@hotmail.com

Manuscrito recibido el 24-6-2008 y aceptado para su publicación el 8-9-2008.

tario tipo II (SPGA): enfermedad de Addison autoinmunitaria, hipotiroidismo primario autoinmunitario y vitíligo, lo que constituye una rareza clínica.

CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años, con antecedentes personales de sordera neurosensorial congénita y de SPGA tipo II. Fue diagnosticada de enfermedad de Addison a los 46 años, de vitíligo (que afecta a manos, aréolas, codos y rodillas) a los 48 años y de hipotiroidismo primario autoinmunitario a los 66 años.

Además presenta diabetes mellitus tipo 2 desde los 67 años, en tratamiento con antidiabéticos orales (sulfonilureas) hasta hace un año, que ha precisado tratamiento insulínico. Como complicaciones presenta retinopatía diabética preproliferativa y afectación neuropática vegetativa con gastroparesia.

Asimismo, presentó un episodio de infarto agudo de miocardio a los 72 años.

Se encuentra en tratamiento con levotiroxina (50 mg), hidrocortisona (30 mg), insulina premezclada 30/70, ácido acetilsalicílico y omeprazol.

La paciente ingresa en el servicio de endocrinología, por presentar mal control glucémico (cifra de glucohemoglobina del 10,4%), además refería intensa astenia, sensación nauseosa y malestar en el desayuno, que no cede tras la ingesta, así como síntomas vegetativos con el paso de decúbito a bipedestación. Se realiza análisis de sangre donde se objetiva anemia ferropénica.

Exploración física: presión arterial (PA), 130/70 mmHg en decúbito y 100/50 mmHg en ortostatismo; frecuencia cardíaca, 90 lat/min; temperatura, 36 °C; consciente y orientada, eupneica, con palidez cutaneomucosa. No se palpa bocio, no se escucha soplo carotídeo. Auscultación cardiopulmonar dentro de límites normales. Abdomen blando, depresible, no se palpan masas ni megalias, peristaltismo conservado, no doloroso a la palpación.

Extremidades inferiores: pulsos pedios presentes, sin signos de trombosis venosa profunda.

Durante el ingreso se realizan diversas exploraciones complementarias para estudio y valoración del cuadro clínico.

En la gastroscopia se visualiza un cardias incompetente y un pólipo gástrico, en la colonoscopia un pólipo rectal y motilidad de colon espástica.

En el estudio ginecológico no se detectó ningún cuadro patológico.

Se realiza tomografía computarizada (TC) abdominal (fig. 1), en la cual se objetiva una masa de aspecto heterogéneo con aparente zona de necrosis en la glándula suprarrenal derecha, de 3 cm de diámetro. Se completa el estudio con resonancia magnética (RM) abdominal (fig. 2), donde se delimita una masa de 26 mm de diámetro mayor horizontal y 36 mm de diámetro mayor vertical, de intensidad heterogénea, con áreas hiperintensas en T2 e intensidad de señal similar en imágenes en gradiente en fase y fuera de fase.

Ante la sospecha radiológica de feocromocitoma, se realiza análisis de orina para cuantificar metanefrinas y catecolaminas fraccionadas, las cuales presentan concentraciones hasta 10 veces mayores que los valores de referencia (tabla 1).

Se realiza una gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG), con yodo 131, que no presenta captación.

Ante el diagnóstico de sospecha, clínico, analítico y por prueba de imagen (TC y RM) de feocromocitoma, se co-



Fig. 1. Tomografía computarizada que muestra una masa de aspecto heterogéneo con aparente zona de necrosis, de 3 cm de diámetro, en la glándula suprarrenal derecha.



Fig. 2. Resonancia magnética en la que se observa una masa suprarrenal derecha de 26 × 36 mm, de intensidad de señal moderadamente heterogénea, similar a la del parénquima hepático de T1, e hiperintensa en T2.

mienza con la preparación prequirúrgica, por lo que se instaura tratamiento con fenoxibenzamina, con mala tolerancia al principio, con episodios de hipotensión, que mejoran progresivamente, y se puede llegar a dosis máximas de 20 mg/día. No precisa tratamiento con bloqueadores beta, ya que presenta buen control de la frecuencia cardíaca.

Dada la edad de la paciente y al no presentar antecedentes familiares de síndromes asociados al feocromocitoma, no se solicita estudio genético².

Se intenta intervención quirúrgica por vía laparoscópica, pero debido a múltiples adherencias secundarias a colecistectomía previa, se procede a realizar la intervención mediante laparotomía subcostal derecha sin incidencias.

Presenta un postoperatorio sin complicaciones. Se repite la determinación de catecolaminas y metanefrinas urinarias tras la intervención con normalización de sus valores.

TABLA 1. Valores de metanefrinas y catecolaminas en orina de 24 horas

	Valores precirugía	Valores de referencia	Valores poscirugía
Noradrenalina	441 µg/24 h	14-80 µg/24 h	67 µg/24 h
Adrenalina	18 µg/24 h	0,5-20 µg/24 h	11,7 µg/24 h
Dopamina	140 µg/24 h	65-400 µg/24 h	101 µg/24 h
Metanefrinas	335 µg/24 h	86-320 µg/24 h	34 µg/24 h
Normetanefrina	4.849 µg/24 h	129-400 µg/24 h	338 µg/24 h

La paciente presenta mejoría clínica significativa, con desaparición de los síntomas nauseosos y de la hipotensión ortostática.

DISCUSIÓN

El feocromocitoma es un tumor del sistema nervioso simpático que se desarrolla a partir de las células cromafines, y que se caracteriza por la producción excesiva de catecolaminas. El 85% de los casos se localizan en la médula adrenal y el 15% restante son extraadrenales (paragangliomas). Presenta una incidencia de 0,8/100.000 habitantes/año.

La clínica del feocromocitoma puede ser muy variada: los síntomas más comunes son cefalea, diaforesis y palpitaciones. Causa hasta el 0,2% de los casos de hipertensión arterial (HTA). Otros signos que se pueden presentar son palidez cutánea, hipotensión ortostática, visión borrosa, hiperglucemia, leucocitosis y aumento de velocidad de sedimentación globular.

Hay distintas formas de presentación: con síntomas clásicos, iniciarse como miocardiopatía catecolaminérgica (edema agudo de pulmón), como síntomas gastrointestinales o incluso como trastornos psiquiátricos. Hasta el 40% son asintomáticos.

Hay distintos factores desencadenantes de la clínica, como el ejercicio físico, la inducción anestésica o las exploraciones endoscópicas³⁻⁵.

Para el diagnóstico la cuantificación de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en orina es una prueba muy específica y sensible (del 98% y el 90%). La medición de las metanefrinas en plasma tiene mayor sensibilidad (99%), pero menor especificidad (82%), por lo que se suele reservar para casos con un alto índice de sospecha⁶⁻⁸.

En lo referente a la confirmación radiológica, la TC presenta una sensibilidad del 98,9%, y con la RM se llega hasta el 100%⁹.

La gammagrafía con MIBG tiene una sensibilidad del 81 al 95%. Si se realiza con yodo 131 hay una tasa de falsos negativos del 13-25%, este porcentaje disminuye con el uso de yodo 123, el cual es menos accesible por su mayor coste económico⁴.

El tratamiento es quirúrgico¹⁰, siempre que sea posible. Es conveniente utilizar bloqueadores alfa unos 7-10 días antes de la intervención quirúrgica, hasta alcanzar cifras de PA en decúbito menores de 160/90 mmHg, y en ortostatismo, mayores de 80/45 mmHg. Se debe realizar electrocardiograma, en el cual no

debe aparecer más de un extrasístole ventricular cada 5 s, además no debe haber alteraciones en el segmento ST¹¹. Para conseguir el control de la frecuencia cardíaca, se pueden utilizar bloqueadores beta, siempre que se haya conseguido una inhibición alfa adecuada.

En nuestra paciente afecta de SPGA tipo II¹², con insuficiencia adrenal primaria autoinmunitaria, ha aparecido un tumor de las células de la médula adrenal. No hay descrito ningún tipo de relación causal entre ambos procesos, por lo que resulta cuando menos un hallazgo anecdótico.

Se midieron anticuerpos anticápsula suprarrenal que fueron negativos, lo cual puede explicarse porque en el momento de la medición habían transcurrido 22 años desde el diagnóstico de la enfermedad. Los anticuerpos antitiroideos fueron positivos y los anticuerpos contra la célula beta del páncreas (antiácido glutámico descarboxilasa y antiinsulina) fueron negativos, ambos medidos en el momento del diagnóstico de las respectivas afecciones.

Existen diversas causas de insuficiencia adrenal primaria (enfermedad de Addison)¹³⁻¹⁵, en todas ellas, exceptuando la adrenalitis autoinmunitaria, se produce una destrucción total de la glándula suprarrenal, que afecta tanto a la corteza como a la médula. Sin embargo, en la adrenalitis autoinmunitaria la médula adrenal está preservada, lo cual ha permitido, en este caso, el desarrollo de un tumor dependiente de ésta.

Esta curiosa asociación de enfermedad suprarrenal autoinmunitaria en el contexto de SPGA tipo II y tumor de la médula adrenal (feocromocitoma) no se había descrito hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reed Larsen P, et al. Williams textbook of endocrinology. 11.^a ed. 2007.
2. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2851-8.
3. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocrin Rev. 2004;25:309-40.
4. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. Endocr Rev. 2003;24:539-53.

5. Bravo EL. Pheochromocytoma: current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:746-50.
6. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:479-91.
7. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev.* 1994; 15:356-68.
8. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2656-66.
9. Pacak k, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001;134: 315-29.
10. Van der Horst-Schrivers AN, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma. *Neth J Med.* 2006;64:290-5.
11. Aderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Le-aroyn DL, et al. Pheochromocytoma: current concepts. *Med J Aust.* 2005;183:201-4.
12. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular síndrome, type II. *Am Fam Physician.* 2007;75:667-70.
13. Martín Martorell P, Roep BO, Smit JW. Autoimmunity in Addison's disease. *Neth J Med.* 2002;60:269-75.
14. Villabona CM, Sahun M, Ricart W, Serres X, Maroto A, Fernandez-Real JM, et al. Tuberculous Addison's disease. Utility of CT in diagnosis and follow-up. *Eur J Radiol.* 1993;17:210.
15. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003;361: 1881-9.