

Carlos Arana Molina^{a,*}, Natividad González Rivera^a,
Gerardo Gómez-Moreno^b, Francisco Farfan Lopez^c,
Tomás Martín Hernández^a

^a Endocrinology and Nutrition Unit, Virgen Macarena
University Hospital, Seville, Spain

^b Department of Special Care in Dentistry Group,
Pharmacological Research in Medicine, Faculty of
Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

^c Anatomical Pathology Service, Virgen del Rocío University
Hospital, Seville, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: carana@ugr.es (C. Arana Molina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.11.006>
2530-0164/

© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights
reserved.

Dolor abdominal y crisis hipertensiva como manifestación inicial de un feocromocitoma maligno



Abdominal pain and hypertensive crisis as initial manifestation of a malignant pheochromocytoma

Varón de 42 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés que acudió a urgencias por cefalea intensa, náuseas y vómitos; se objetivó tensión arterial de 220/100 mmHg e hiperglucemia. La TAC cerebral fue normal. Posteriormente inició dolor en hipocondrio derecho; la ecografía abdominal mostró una masa retroperitoneal derecha, y la TAC toraco-abdominal confirmó una lesión suprarrenal derecha (16 × 13 × 15 cm) sugestiva de carcinoma suprarrenal, más un conglomerado adenopático mediastínico.

Ingresó en urología y en colaboración con endocrinología se completó el perfil analítico: hemoglobina, PTH, calcitonina, cortisol basal, ACTH, DHEAS y androstendiona normales; transaminasas elevadas, enolasa 226 ng/ml (0-16,3), cromogranina A 1.004 ng/ml (<450); en orina de 24 h se objetivó metanefrinas 4.748,85 µg/24 h (20-374), normetanefrinas 80.233,96 µg/24 h (30-778) y ácido vanilmandélico 10,1 mg/24 h (1-7,3).

La gammagrafía y SPEC-TAC con metayodobencilguanidina (¹³¹I-MIBG) mostró aumento de captación en glándula suprarrenal derecha y enfermedad diseminada ganglionar (cervico-mediastínica e interaorto-cava), hepática y ósea, planteándose diagnóstico diferencial entre metástasis de feocromocitoma y paragangliomas múltiples.

La biopsia de un ganglio linfático interaorto-cava, en la que se observó la presencia de cuerpos de Zellballen con amplios citoplasmas basófilos y granulares y extensa infiltración capsular y vascular, fue informada como metástasis de feocromocitoma¹.

Dada la elevación de tanto normetanefrinas como metanefrinas, y la utilidad de la información genética para orientar el manejo y tratamiento dirigido se realizó estudio genético de SDHx^{1,2}, VHL y RET, que fue negativo²⁻⁵.

El paciente fue intervenido quirúrgicamente, previo bloqueo alfa-adrenérgico con doxazosina (4 mg/24 h) 27 días antes, más bloqueo beta-adrenérgico con propranolol (10 mg/8 h) los últimos 7 días por taquicardia sinusal^{1,6}. Se realizó adrenalectomía y nefrectomía derecha, asociando

exéresis de un nódulo hepático para estudio histológico. La cirugía resultó hemorrágica, con tendencia inicial a hipertensión arterial y posterior hipotensión refractaria a relleno vascular. En el postoperatorio inmediato descendieron los valores de metanefrinas (2.472,5 µg/24 h) y normetanefrinas (23.775,6 µg/24 h).

La histología de la masa suprarrenal fue compatible con feocromocitoma con infiltración de cápsula suprarrenal, vascular y de tejido adiposo periadrenal, con necrosis y pleomorfismo, con comportamiento agresivo. El nódulo hepático resecado era metastásico de feocromocitoma (este hallazgo que en tejido no cromafín es criterio de malignidad)⁵. El estudio anatomopatológico suprarrenal y hepático mostró un índice mitótico < 1 mitosis/10 CGA, Ki-67 del 3% y tinción inmunohistoquímica de sinaptofisina y cromogranina positiva.

La enfermedad progresó, por lo que 4 meses después se practicó cirugía citorreductora de metástasis con resección de masa mediastínica (19 cm) y nódulo en lóbulo superior del pulmón izquierdo (1,5 cm). Posteriormente, una TAC toraco-abdominal constató evolución de la enfermedad. Destacaba conglomerado adenopático supraclavicular izquierdo, adenopatías mediastínicas paraaórticas izquierdas, nódulos pulmonares, metástasis hepáticas, voluminosa masa interaortocava y nódulo heterogéneo (3 cm) en lecho quirúrgico de adrenalectomía.

Se administraron 2 dosis fraccionadas de 100 mCi de ¹³¹I-MIBG⁷, con un intervalo de 2 meses, con buena tolerancia. En el rastreo corporal total (RCT) tras la primera se detectó progresión de enfermedad, con lesiones de alta afinidad por el radiotrazador (fig. 1). Por el contrario, tras la segunda disminuyó la captación en algunas lesiones, con ligera reducción del tamaño, especialmente las pulmonares, sin nuevas adenopatías ni metástasis a distancia. Los valores de metanefrinas y normetanefrinas se redujeron notablemente 3 meses después de la segunda dosis (metanefrinas: 677,29 µg/24 h, normetanefrinas: 11.215,51 µg/24 h), sin cambios en el tamaño de las lesiones en la TAC.

Seis meses después, ante la persistencia de enfermedad se inició tratamiento con quimioterapia sistémica (ciclofosfamida-vincristina-dacarbacina)⁷, que fue retirada por toxicidad (emesis, insuficiencia renal y pancitopenia). Finalmente se pautó sunitinib (inhibidor de tirosina kinasa), 50 mg/día, suspendido por empeoramiento clínico a los 4 días⁷. El paciente falleció tras una crisis catecolaminérgica en el contexto de feocromocitoma maligno esporádico en estadio IV, con una supervivencia global de 17 meses.

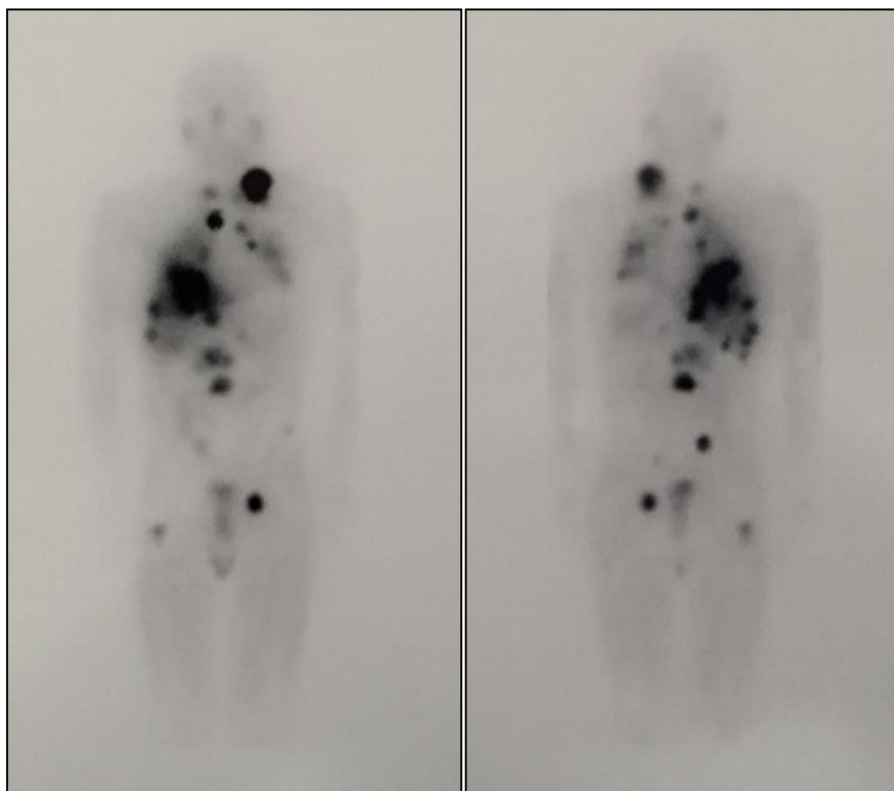


Figura 1 Rastreo corporal total postterapia con 100 mCi de ^{131}I -MIBG. En la imagen se observa progresión de la enfermedad con lesiones de alta afinidad por el radiotrazador que se corresponden con un conglomerado adenopático latero-cervical izquierdo, adenopatías mediastínicas, metástasis pulmonares, hepáticas y óseas (L2 y tercio proximal de fémur derecho).

Hasta el 30% de los feocromocitomas y paragangliomas provienen de mutaciones en la línea germinal^{2,5}; los restantes son esporádicos y el 30% de ellos proceden de mutaciones somáticas^{4,8}. La prevalencia de malignidad entre los feocromocitomas es del 10-15%^{1,5}.

Conocer el gen mutado y el tipo de mutación (germinal o somática) es importante para el diagnóstico genético de familiares, para determinar la técnica de imagen más adecuada para el seguimiento⁵ y plantear dianas terapéuticas dirigidas a la vía molecular alterada⁴.

Las mutaciones se clasifican en 2 grupos en función del perfil transcripcional. El primero, relacionado con respuesta hipóxica, engloba al complejo SDH y al VHL. El segundo, relacionado con activación de la cascada de quinasas y traslocación proteica, incluye a los genes NF1 y RET. El patrón de secreción catecolamínica orienta el estudio genético; el predominio de dopamina o normetanefrina sugiere mutaciones en SDHx o VHL, el de metanefrina señala al RET. En el caso descrito se analizaron ambos grupos de genes por elevación catecolamínica mixta. La tinción inmunohistoquímica para SDHB tras la cirugía es aconsejable para guiar el estudio genético, ya que los resultados negativos sugieren mutaciones en los genes SDHx (SDHC, SDHA, SDHAF2) o grandes deleciones en estos mismos genes^{5,9,10}, aunque no dispusimos de esta técnica en nuestro centro.

La primera opción terapéutica es la cirugía citorreductora tras tratamiento preparatorio con bloqueo alfa y beta-adrenérgico. Posteriormente, en pacientes con captación de ^{123}I -MIBG debe indicarse la terapia adyuvante

con ^{131}I -MIBG. En ausencia de respuesta o progresión tras radiofármacos se recomienda quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y dacarbicina⁵.

Las terapias moleculares en desarrollo combinan temozolamida-talidomida, sunitinib o análogos de somatostatina. Otras opciones en estudio, destinadas a la mutación SDHB, la más agresiva y frecuente en feocromocitoma maligno (metástasis en el 40%)^{1,2,5}, son 2-oxoglutarato y ascorbato^{4,8,9}. No obstante, la tasa de supervivencia estimada a 5 años del feocromocitoma maligno es inferior al 50%^{6,7}.

Bibliografía

1. Fishbein L, Orlowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/paraganglioma. Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J Clin Hypertens*. 2013;15:428-34.
2. Karasek D, Shah U, Fryszak Z, Stratakis C, Pacak K. An update on the genetics of pheochromocytoma. *J Hum Hypertens*. 2013;27:141-7.
3. Lowery AJ, Walsh S, McDermott EW, Prichard RS. Molecular and therapeutic advances in the diagnosis and management of malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Oncologist*. 2013;18:391-407.
4. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: From genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:101-11.
5. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al., Endocrine Society.

- Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915–42.
6. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:202–16.
 7. Ajallé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009;41:687–96.
 8. Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer.* 2014;14:108–19.
 9. Van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, o SDHD gene mutations: A retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:764–71.
 10. Cascón A, Landa I, López-Jiménez E, Díez-Hernández A, Buchta M, Montero-Conde C, et al. Molecular characterisation of a

common SDHB deletion in paraganglioma patients. *J Med Genet.* 2008;45:233–8.

Julia Campos-Fernández*, Esperanza Aguillo-Gutiérrez, Ana Agudo-Tabuenca, Ana Lidia Medrano-Navarro y Laura Borau-Maorad

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juls.campos@gmail.com (J. Campos-Fernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2016.12.002>
2530-0164/

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Utilidad de la elastografía en los nódulos tiroideos con citología indeterminada o sospechosa de malignidad



Utility of elastography in thyroid nodules with indeterminate cytology

Actualmente, el uso generalizado de los métodos de imagen cervicales ha aumentado el diagnóstico de nódulos tiroideos asintomáticos. Así, estudios ecográficos a nivel poblacional han descrito hasta un 67% de patología nodular tiroidea. La mayoría de estos nódulos son benignos (93-97%)¹⁻³, siendo uno de los grandes problemas determinar si es maligno o benigno sin necesidad de cirugía^{1,2}. Actualmente, la punción aspiración con aguja fina (PAAF) es el estándar de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico del nódulo tiroideo. Sin embargo, aproximadamente un 15-20% de sus resultados son de indefinición histológica y, por lo tanto, no diagnósticos, lo que condiciona que tengan que intervenir para descartar la malignidad¹.

Los avances y el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos no invasivos más sensibles está complementando la información aportada por la PAAF. Esta situación adquiere relevancia en las citologías con categoría III de la clasificación de Bethesda (atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado) y IV (neoplasia folicular/sospecha de neoplasia folicular), en los que es difícil descartar malignidad sin cirugía. La ecografía de alta resolución está permitiendo detectar malignidad en un alto porcentaje de casos aunque las posibilidades de hacer un diagnóstico preciso todavía son limitadas³. La elastografía tiroidea es una técnica reciente que estima las propiedades viscoelásticas de los tejidos mediante ultrasonidos, y se muestra como una prueba prometedora para descartar malignidad en el tiroides y reducir el número de cirugías en los casos con dudas razonables en el resto de pruebas⁴.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de la elastografía para discriminar los pacientes subsidiarios de

cirugía que tienen una categoría III o IV de la clasificación de Bethesda en la citología.

En nuestro centro, se realiza la elastografía tiroidea a todos los pacientes con nódulo tiroideo desde el año 2012, con un registro en base de datos de manera prospectiva. De dicha base se seleccionaron los pacientes con nódulos tiroideos solitarios y nódulos dominantes en el contexto de un bocio multinodular, excluyéndose los casos con cirugía tiroidea previa, con una PAAF realizada en el mes previo a la realización de la elastografía, y con macrocalcificaciones en el nódulo detectadas en la ecografía. Se seleccionaron para este estudio los pacientes cuya citología informó de categoría III y IV de la clasificación de Bethesda. La elastografía se realizó por un radiólogo con experiencia tras la realización de la ecografía. La presión aplicada durante la elastografía se valora por el factor de calidad (QF), que muestra una escala de 0-100 unidades arbitrarias. Solo las imágenes capturadas con un QF > 50 fueron valoradas, ya que muestran menos artefactos. Los patrones elastográficos se agrupan en cinco⁵: i) ausencia o pequeña área de rigidez; ii) área de rigidez <45%: el nódulo se deforma homogéneamente; iii) área de rigidez >45%: el centro del nódulo se deforma menos que el tejido periférico; iv) áreas periféricas de rigidez y área central de elasticidad: todo el nódulo se deforma menos que el tejido de alrededor; y v) área de rigidez ocupando la totalidad del nódulo: el nódulo y el tejido de alrededor se deforman menos que el resto de la glándula.

Todos los pacientes fueron intervenidos, y los nódulos clasificados en función de la histología en benignos o malignos. Se realizó estadística descriptiva y se aplicaron los test de t-Student, y de Chi-cuadrado. Considerando el patrón IV y V como elastografía de malignidad, se calcularon los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Se seleccionaron 49 nódulos tiroideos con citología de categoría III o IV de la clasificación de Bethesda. La elastografía mostró un patrón II en 18 casos (36,7%), un patrón III en 20 (40,8%), un patrón IV en 9 (18,4%) y un patrón V en 2 (4,1%). Como puede verse en la [tabla 1](#), de los 49 nódulos, 10 presentaron una histología de malignidad (20,4%). Todos los pacientes con un elastograma patrón 5 fueron malignos.