

Notas clínicas

PHEOCHROMOCYTOMA WITH VERTEBRAL METASTASES

Pheochromocytoma is a tumour that can recur quite frequently. This can happen after many years of monitoring and it can be either adrenal or extraadrenal.

We show the case of a woman of fifty years old who presented a recurrence of her disease in a lumbar vertebrae after being diagnosed and operated of a pheochromocytoma located in the left adrenal nine years ago.

Later she underwent surgery in that level, previously carrying out selective arterial embolization.

We also discuss about the different therapeutics choices and the long-term monitoring of the malignant pheochromocytoma.

Key words: Pheochromocytoma. Metastases. Vértebra. Malignant.

Feocromocitoma con metástasis vertebral

D. PEÑALVER, I. PAVÓN DE PAZ,
T. MONTOYA Y S. MONEREO-MEGÍAS

Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España.

El feocromocitoma es un tumor que recurre con cierta frecuencia. Puede ocurrir tras muchos años de seguimiento, con localización adrenal o extraadrenal.

Presentamos el caso de una mujer de 50 años que, tras haber sido diagnosticada e intervenida de un feocromocitoma localizado en la suprarrenal izquierda, presentó una recurrencia de la enfermedad 9 años después en la zona vertebral lumbar. Posteriormente, se intervino quirúrgicamente en esta zona, previa realización de una embolización arterial selectiva. Se discute también acerca de las diferentes opciones terapéuticas y de seguimiento a largo plazo del feocromocitoma maligno.

Palabras clave: Feocromocitoma. Metástasis. Vértebra. Maligno.

INTRODUCCIÓN

La forma de presentación clínica más habitual de un feocromocitoma consiste en la asociación de cefalea, sudación y taquicardia, junto con hipertensión arterial (HTA). En los asociados a síndrome MEN-2 solamente aparecen estos síntomas en la mitad de los pacientes¹. En cualquier caso, la manera de presentación y evolución del caso clínico que posteriormente se expone es excepcional.

Los feocromocitomas malignos se comportan histológicamente y bioquímicamente igual que los benignos. Se diferencian únicamente por la presencia de invasión local o la aparición de metástasis que pueden ocurrir incluso muchos años después. Así, en una serie de pacientes con feocromocitoma, la recurrencia fue del 14%, más de la mitad de ellos fueron recurrencias con malignidad². Otro estudio mostró, además, que la supervivencia no es diferente entre los feocromocitomas adrenales y los extraadrenales³, de lo que se deduce que el tratamiento de estos últimos debe realizarse teniendo como objetivo terapéutico el mismo que en los feocromocitomas localizados en la suprarrenal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 50 años que seguía revisiones en nuestra consulta tras suprarenalectomía izquierda por feocromocitoma adrenal hacía 9 años. Entre los antecedentes personales contaba con apendicectomía, salpingiectomía bilateral, diabetes mellitus gestacional, con requerimientos de insulina durante 2 de los 4 embarazos previos, duplicitud pielocalcial derecha e HTA de 15 años de evolución. Como antecedentes familiares de interés, únicamente existía HTA en la línea materna.

Hace 10 años había consultado por dolor en la fosa lumbar izquierda de 7 meses de evolución, junto con fiebre elevada y síndrome miccional.

Correspondencia: Dr. D. Peñalver Talavera.
Valle Inclán, 14, 3.º A. 28044 Madrid. España.
Correo electrónico: dpenalver@hotmail.com

Manuscrito recibido el 19-4-2004; aceptado para su publicación el 6-9-2004.

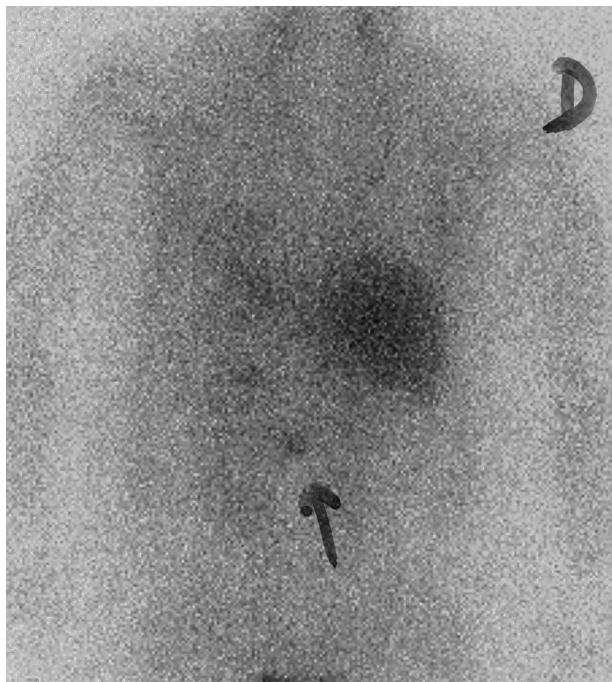


Fig. 1. Depósito patológico del radiotrazador visible en proyección posterior en el área teórica del mesogastrio compatible con presencia de tejido cromoafín.

Ante la sospecha de pielonefritis aguda se realizó una urografía intravenosa que mostró una masa sobre el polo superior del riñón izquierdo. Por este motivo se llevó a cabo una tomografía computarizada (TC) abdominopelviana, que confirmó una masa suprarrenal de 6 cm de diámetro con gran vascularización y áreas centrales hipointensas en relación con necrosis tumoral. Interrogada específicamente, no refería síntomas sugerentes de hipercortisolismo e hiperandrogenismo. Tampoco presentaba palpitaciones, cefalea, taquicardia, diarrea ni sudación. Su HTA estaba controlada, pero con el antecedente de presentar hipotensión tras la toma de bloqueadores beta. En el estudio funcional que se llevó a cabo se descartó tumor secretor de cortisol y de andrógenos, así como hiperaldosteronismo primario, pero se detectaron valores elevados de metanefrinas urinarias. Con el diagnóstico de sospecha de feocromocitoma, la paciente fue intervenida tras la preparación quirúrgica con bloqueadores beta. El postoperatorio cursó sin complicaciones. La anatomía patológica confirmó el diagnóstico, y los valores de metanefrinas en orina se normalizaron.

Durante los 6 años posteriores a la cirugía la paciente permaneció asintomática con valores en orina de 3-metoxiadrenalinina en torno a 90-100 g/24 h (intervalo normal, 20 y 345 g/24 h) y de 3-metoxinoradrenalina en torno a 300 y 400 g/24 h (intervalo normal, 30-440 g/24 h). En la resonancia magnética (RM) realizada en el seguimiento se mostraba una imagen en polo apical de riñón izquierdo que parecía corresponderse con una seudomasa de 1,2 cm de diámetro que no era hiperintensa en T_2 (lo habitual en feocromocitomas es que sí lo sea) y que era difícil valorar si se trataba de fibrosis o de recidiva. Dado que los valores de metanefrinas en orina seguían normales y que la gammagrafía realizada con ^{123}I -MIBG no mostraba captaciones patológicas, se optó por una actitud conservadora.

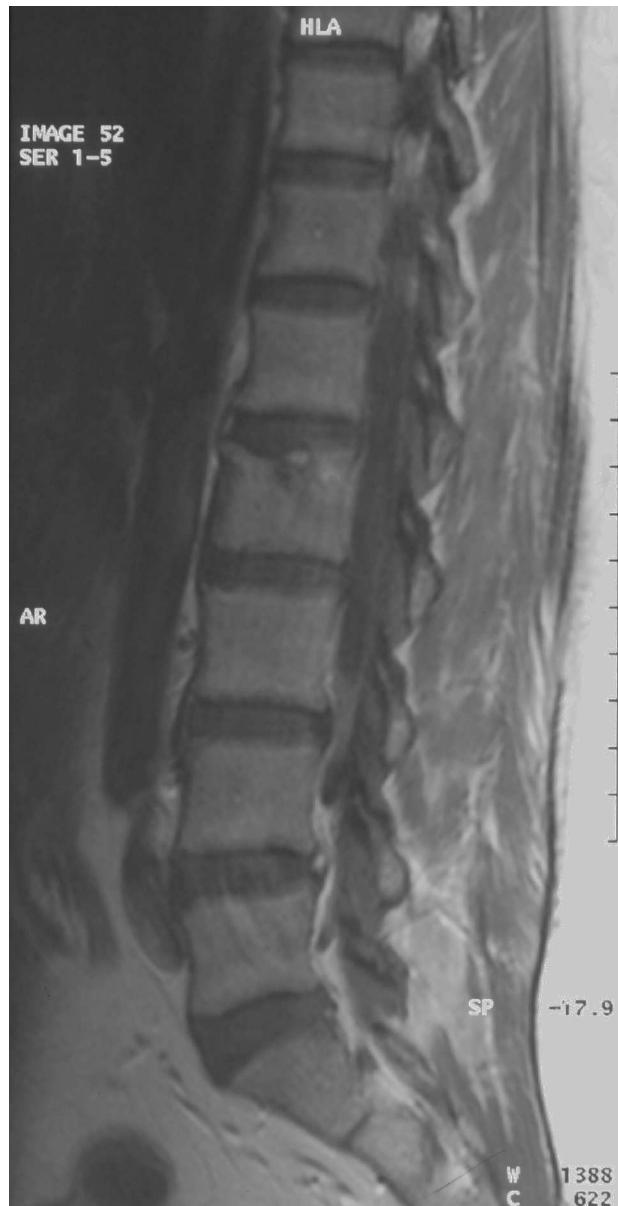


Fig. 2. Lesión nodular parcialmente definida que afecta a la porción anterior del cuerpo vertebral de L_2 , de unos 2,5 cm, discretamente hiperintensa en fase T_1 con un halo hipointenso compatible con una lesión metastásica.

A los 6 años poscirugía, comenzó con clínica de cefalea y palpitaciones y se objetivaron entonces cifras elevadas de presión arterial. Los valores de metanefrinas urinarias permanecían normales. Apareció PTH de 76 (intervalo normal, 10-65 pg/ml), con calcemia normal que posteriormente no se llegó a confirmar. Planteada la posibilidad de un síndrome MEN-2, se determinaron los valores de calcitonina basal y tras estímulo con pentagastrina que resultaron normales.

Ocho años tras la cirugía comienzan a objetivarse valores elevados de metanefrinas en orina, por lo que se intensifican las revisiones. Las TC de control no mostraban imágenes de recidiva local. Se realizó nueva gammagrafía con ^{123}I -MIBG (fig. 1) en la que pudo verse tejido cromafín en la región del



Fig. 3. Embolización selectiva mediante arteriografía de la arteria vertebral L_1 y L_2 , causantes de la irrigación del cuerpo vertebral L_2 .

mesogastrio teórico. Para mejorar su localización se realizó una RM (fig. 2) que mostró la misma imagen de seudomasa descrita en la RM previa sin mostrar cambios de tamaño o de intensidad, pero en la que aparecía una lesión nodular en la porción anterior del cuerpo vertebral L_2 de 2,5 cm compatible con metástasis.

Tras la preparación quirúrgica con fenoxybenzamina, se realizó una embolización selectiva de las arterias vertebrales (fig. 3) el día previo a la cirugía para evitar el sangrado abundante. Se realizó corpectomía de L_2 más artrodesis L_1-L_3 instrumentada con anillo de Moss relleno de injerto autólogo de cresta, costilla y clips liofilizados, así como instrumentación con barras de Kaneda. Durante la intervención quirúrgica precisó remontar la hipotensión arterial con 5.000 ml de cristaloides, 3 unidades de concentrados de hematíes y el empleo de dopamina. En el postoperatorio no presentó complicaciones.

La anatomía patológica mostró fragmentos de hueso extensamente infiltrados, en un patrón permeativo, por una

neoplasia sólida altamente vascularizada, constituida por nidos delineados por tabiques delicados fibrovasculares, y en cuyo seno había células de citoplasma amplio y eosinófilo, núcleo ovoide con anisonucleosis y nucleolos prominentes compatibles con infiltración de feocromocitoma en la cortical de la vértebra L_2 , que respetaban los discos intervertebrales.

Consultado con el servicio de oncología de nuestro hospital se desestimó el tratamiento con quimioterapia adyuvante, dado que se trataba de una metástasis única fácilmente accesible quirúrgicamente y que la bibliografía al respecto no objetiva claramente efectos beneficiosos a largo plazo; sin embargo, son importantes los efectos secundarios.

Ocho meses después presenta valores de 3-metoxiadrenalin de 78 g/24 h, y de 3-metoxinoradrenalina de 392 g/24 h. No presenta clínica adrenérgica y la presión arterial se ha normalizado.

DISCUSIÓN

Nuestra paciente presentaba un feocromocitoma inicialmente asintomático. Según diferentes estudios, la ausencia de síntomas en este tipo de tumores puede ocurrir entre el 7 y el 11% de los casos^{4,5}. Tras su aparente curación, recurrió tras 9 años de forma maligna y extraadrenal (metástasis localizada en la zona vertebral lumbar). El diagnóstico de recurrencia se confirmó tras la sospecha clínica mediante metanefrinas en la orina.

En casi todos los feocromocitomas se objetivan metanefrinas urinarias elevadas; esta determinación tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad variable según sea hereditario o esporádico (el 82 frente al 45%)^{6,7}. En la actualidad, la determinación de metanefrinas plasmáticas es la mejor prueba para el diagnóstico bioquímico, con una sensibilidad del 97% y una especificidad variable según sea hereditario o esporádico (el 96 frente al 82%), e incluso se acerca al 100% cuando se realiza mediante la técnica de HPLC^{7,8}. En relación con el tamaño tumoral, los que son más grandes presentan un aumento del metabolismo intratumoral y, así, pueden secretar directamente metanefrinas en vez de catecolaminas, por lo que estas últimas no son detectables^{7,9}. Aunque la medición de catecolaminas plasmáticas no presenta buenos resultados en cuanto a la sensibilidad y la especificidad, cuando la combinamos con la recogida de metanefrinas urinarias presenta la tasa más baja de falsos negativos (7%)⁷. En resumen, el diagnóstico bioquímico, siempre que se disponga de la técnica, se debería iniciar con la determinación plasmática de metanefrinas. Cuando haya dudas de que sea un falso positivo, se puede realizar una prueba de supresión con clonidina o fijarse en el cociente plasmático de normetanefrina-noradrenalina. Si las catecolaminas plasmáticas se suprimen menos del 50% tras el test de supresión o si el cociente indicado es superior a 0,52, sugeriría feocromocitoma^{10,11}.

El diagnóstico de localización precisó de varias pruebas de imagen. El uso de ¹²³I-MIBG con fines diagnósticos nos puso en la pista de la localización extraadrenal del feocromocitoma, técnica que, aunque

menos sensible (78%) que la TC y la RM (el 98 y el 100%, respectivamente), permite iniciar la búsqueda de metástasis tras un rastreo corporal total con mayor comodidad que con las técnicas habituales. Además presenta la gammagrafía con ^{123}I -MIBG presenta una mayor especificidad (100%) que la TC y la RM (el 70 y el 67%, respectivamente)⁹. El uso de la tomografía por emisión de positrones se está situando como la mejor prueba de imagen para el diagnóstico de localización y para el seguimiento de feocromocitomas, pero su menor accesibilidad hace que no sea una prueba de rutina en la práctica clínica diaria¹². Está especialmente indicada como prueba de imagen funcional cuando no se visualiza tumor en localización adrenal¹⁰.

Hay acuerdo en el tratamiento que se debe seguir en un paciente con metástasis óseas. La resección quirúrgica es la primera opción siempre que sea posible.

Otras modalidades terapéuticas, tales como la administración de ^{131}I -MIBG, quimioterapia o embolización arterial, no han sido comparadas entre sí en estudios longitudinales.

En un estudio prospectivo realizado por Averbuch et al¹³ con quimioterapia utilizando ciclofosfamida, vinristrina y dacarbazina se obtuvo una respuesta radiológica en el 57% de los casos, respuesta hormonal en el 79% y una tasa media de supervivencia media de 22 meses.

En cuanto a la administración de dosis variables de ^{131}I -MIBG con fines terapéuticos, Loh et al¹⁴ realizaron una revisión de una serie de 116 pacientes, tras lo que se consiguió una respuesta parcial o completa radiológica en un 30%, una respuesta hormonal en un 45% y una tasa media de supervivencia similar al tratamiento con quimioterapia. Las lesiones óseas respondían peor que las de tejidos blandos.

Hartley et al¹⁵ estudiaron, retrospectivamente, a 6 pacientes en los que se combinó, según un protocolo, el tratamiento con ^{131}I -MIBG y/o quimioterapia. Concluyeron que el tratamiento con quimioterapia obtenía mejores resultados que el ^{131}I -MIBG, sin diferencias en cuanto a toxicidad (trombocitopenia y encefalopatía hipertensiva). Sisson et al¹⁶ utilizaron también el tratamiento combinado y consiguieron reducir los feocromocitomas malignos. Se sugiere como posibilidad el tratamiento combinado iniciando con quimioterapia, dado que una vez que se produce la regresión de las partes del tumor más indiferenciadas se aumentaría la captación por las pruebas de medicina nuclear.

Se recomienda, dado que los feocromocitomas son muy vascularizados, la embolización selectiva de las arterias vertebrales de manera preoperatoria. Para la realización de esta técnica de radiología vascular, se introduce un catéter intraarterial, inyectando contraste para la visualización de la irrigación vertebral y tumoral. Una vez localizada la lesión se provoca la embolización química y así, la oclusión de los vasos y la necrosis del tumor¹⁷. Aunque es raro que la arteria espinal anterior (que irriga estructuras neurológicas) y los vasos tumorales presenten un origen común, algu-

nos autores proponen colocar un catéter por debajo del origen de la arteria espinal y así disminuir el riesgo de complicaciones neurológicas a la hora de realizar la quimioembolización¹⁸. Es difícil realizar estudios aleatorizados en los pacientes con tumores vertebrales hipervascularizados que intenten demostrar si es mejor intervenir quirúrgicamente con o sin embolización preoperatoria puesto que se asume por los cirujanos sobre la base de estudios retrospectivos que el sangrado intraoperatorio es mucho menor con la embolización. Sin embargo, es cierto que esto puede llegar a ser muy variable según la duración de la cirugía y la irrigación vascular del tumor¹⁹.

En resumen, el tratamiento de elección del feocromocitoma maligno es quirúrgico, aunque se disponen de otras armas terapéuticas, incluida la embolización selectiva arterial de manera prequirúrgica como fue la realizada en nuestro caso. En casos de metástasis múltiples o inaccesibles se plantean otras opciones, como la quimioterapia y el uso de ^{131}I -MIBG. Además, el tratamiento no acaba en ese punto; es imprescindible un seguimiento de por vida, al menos anual, para detectar nuevas recurrencias².

BIBLIOGRAFÍA

- Neumann HP, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2608-10.
- Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997;29:1133-9.
- Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oatos JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229:755-64.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2000;85:637-44.
- Bernini GP, Vivaldi MS, Argenio GF, Moretti A, Sgro M, Salvetti A. Frequency of pheochromocytoma in adrenal incidentalomas and utility of the glucagon test for diagnosis. *J Endocrinol Invest* 1997;20:65-71.
- Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractioned plasma metanephrenes compared with the combination of 24-hour urinary metanephrenes and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553-8.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;24:539-53.
- Baguet JP, Hammer L, Longo T, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150:681-6.
- Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991;40:544-6.
- Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004;43:907-10.
- Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochro-

- mocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2656-66.
12. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whatley M, et al. Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4083-7.
 13. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, et al. Malignant phaeochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988;109:267-73.
 14. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PPB, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997;20:648-58.
 15. Hartley A, Spooner D, Brunt AM. Management of malignant phaeochromocytoma: a retrospective review of the use of MIBG and chemotherapy in the west Midlands. *Clin Oncology* 2001;13:361-6.
 16. Sisson J, Shapiro B, Shulkin B, Urba S, Zempel S, Spaulding S. Treatment of malignant pheochromocytomas with 131-I metaiodobenzylguanidine and chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999;22:364-70.
 17. Nader R, Alford BT, Nauta HJ, Crow W, Van Sonnenberg E, Hadjepavlou AG. Preoperative embolization and intraoperative cryocoagulation as adjuncts in resection of hypervascular lesions of the thoracolumbar spine. *J Neurosurg Spine* 2002;97:294-300.
 18. Chiras J, Cognard C, Rose M, Dessauge C, Martin N, Pierot L, et al. Percutaneous injection of an alcoholic embolizing emulsion as an alternative preoperative embolization for spine tumor. *Am J Neuroradiol* 1993;14:113-7.
 19. Berkefeld J, Scale D, Kirchner J, Heinrich T, Kollath J. Hypervascular spinal tumors: influence of the embolization technique on perioperative hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 1999;20:757-63.