

Originales

CLINICAL AND PATHOLOGICAL SIMILARITIES AND DIFFERENCES BETWEEN PHEOCHROMOCYTOMAS AND PARAGANGLIOMAS

Objective: To compare the clinical features, mainly adrenergic manifestations, in patients with pheochromocytoma (PCT), sympathetic paraganglioma (SPGL) and parasympathetic paraganglioma (PSPGL).

Patients and method: Thirty-four patients consecutively diagnosed and treated for PCT ($n = 20$), SPGL ($n = 9$) and PSPGL ($n = 5$) were included in the present study. The mean age was 44 years (range, 17-74). The forms of presentation, clinical manifestations, results of diagnostic tests, pathological characteristics, and postsurgery outcomes were analyzed.

Results: The patients were treated in different medical units in our hospital. Diagnosis of PCT was mainly based on adrenergic symptoms (65%), SPGL on adrenergic symptoms (44%) and compressive symptoms (65%) and PSPGL on the basis of the tumor mass effect (100%). However, exhaustive analysis of adrenergic manifestations revealed that 80%, 66.7% and 40% of patients with PCT, SPGL and PSPGL respectively had adrenergic manifestations. Eighty-two percent of patients with PCT and 100% of those with SPGL showed increased urinary excretion of catecholamines and their metabolites. Biochemical studies were not performed in three patients with PCT and five with SPGL and were performed in all patients with PSPGL. The mean tumoral size (in mm) was significantly higher in PCT than in SPGL and PSPGL (59 ± 28 , 39 ± 16 and 34 ± 26). After surgery, 17 patients with PCT, seven with PGS and four with PSPGL were considered cured, one patient showed partially persistent PSPGL, one patient with SPGL relapsed, and five patients died (three with PCT and two with SPGL).

Conclusions: In the present study, 65% of PCT and 44% of SPGL were diagnosed on the basis of adrenergic symptoms, while 40% of PSPGL also showed symptoms compatible with catecholamine production. We highlight the high percentage of adrenergic manifestations in the group of extra-adrenal tumors, which are not usually investigated in this context. Therefore, we believe that PCT, SPGL and PSPGL should be considered as the same nosological entity in different locations and should be managed in referral units.

Key words: Pheochromocytoma. Paraganglioma. Neuroendocrine tumors.

Similitudes y discrepancias en las características clinicopatológicas de feocromocitomas y paragangliomas

ELENA HERVÁS ABAD^a, CONCEPCIÓN PÁRAMO FERNÁNDEZ^a, ANNA CASTERÀS ROMÁN^a, REYES LUNA CANO^a, JOSE MANUEL ENCISA DE SÁ^b Y RICARDO GARCÍA-MAYOR^a

^aServicio de Endocrinología, Diabetes, Nutrición y Metabolismo. Hospital Universitario de Vigo. Vigo. España.

^bServicio de Cirugía Vascular y Angiología. Hospital Universitario de Vigo. Vigo. España.

Objetivo: Comparar características clínicas, principalmente adrenérgicas, de los feocromocitomas (FC), paragangliomas simpáticos (PGS) y parasimpáticos (PGLPS).

Pacientes y método: Se incluyó en el estudio a 34 pacientes diagnosticados y tratados consecutivamente de FC (20), PGS (9) y PGLPS (5), con una edad media de 44 (rango, 17-74) años. Se comparó formas de presentación, manifestaciones clínicas, producción hormonal, características patológicas y resultados tras el tratamiento.

Resultados: Los pacientes fueron atendidos por múltiples servicios. Los FC se diagnosticaron predominantemente por clínica adrenérgica (65%); los PGS, por clínica adrenérgica (44%) y por efecto compresivo (45%), y los PGLPS, por efecto masa (100%). Sin embargo, cuando se evaluó de forma dirigida la clínica adrenérgica, el 80% de los FC, el 66,7% de los PGS y el 40% de los PGLPS la habían manifestado. Presentaron secreción hormonal el 82,4% de los FC y el 100% de los PGS. No se realizó estudio bioquímico en 3 FC, 5 PGS y en ningún PGLPS. El tamaño tumoral (en mm) de los FC fue significativamente mayor que los PGS y PGLPS (59 ± 28 , 39 ± 16 y 34 ± 26). Tras la extirpación del tumor, 17 pacientes con FC, 7 con PGS y 4 con PGLPS quedaron libres de enfermedad, en 1 con PGLPS, éste persiste parcialmente, 1 PGS recidivó y 5 pacientes murieron (3 con FC y 2 con PGS).

Conclusiones: En nuestro estudio observamos que se diagnostica por clínica adrenérgica los FC (65%) y los PGS (44%), y además los PGLPS también presentaron clínica compatible con producción de catecolaminas en el interrogatorio dirigido en un 40%. Queremos reseñar el alto porcentaje de manifestaciones adrenérgicas en el grupo de tumores extraadrenales, que no se suele estudiarlos en este sentido, por tanto creemos que deben ser manejados como una misma entidad nosológica por una unidad de referencia.

Palabras clave: Feocromocitoma. Paraganglioma. Tumores neuroendocrinos.

Correspondencia: Dr. R.V. García-Mayor.
 Apartado 1691. 36201 Vigo. España.
 Correo electrónico: ricardo.garcia.mayor@sergas.es

Manuscrito recibido el 3-11-2006 y aceptado para su publicación el 10-9-2007.

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas (FC) y paragangliomas (PGL) son tumores neuroendocrinos derivados del tejido cromafín. Los FC se originan en la médula suprarrenal y suelen ser productores de catecolaminas, mientras que los PGL lo hacen en los paraganglios localizados a lo largo del sistema nervioso autónomo, y se subdividen en 2 grupos diferenciados, PGL simpáticos (PGLS), también conocidos como FC extraadrenales por su capacidad de producir catecolaminas las cuales se localizan en la región torácica y abdominal, y PGL parasimpáticos (PGLPS), que no suelen producir catecolaminas y se denominan, según su localización, carotídeos, yugulotimpánicos, vagales, laríngeos y aorticopulmonares.

La clínica derivada de la secreción de catecolaminas tiene repercusión en distintas zonas; la más importante es el sistema cardiovascular. Estos tumores causan cerca del 1% de los casos de hipertensión arterial (HTA) en individuos adultos y se relacionan con complicaciones letales secundarias a paroxismos hipertensivos^{1,2}. La HTA producida es de las mismas características que la esencial³ pero reversible tras la exéresis del tumor, salvo en casos en que el efecto catecolamínérgetico prolongado produce secuelas vasculares⁴. La presión arterial puede ser normal hasta en un 13%, presentan HTA paroxística aproximadamente un 48% y persistente, un 29%. Cuando la hipertensión es paroxística, se acompaña de los clásicos síntomas de cefalea (80%) intensa y general, palpitaciones (64%) y sudoración (57%)⁵. Los tumores del tejido cromafín no productores suelen alcanzar mayor tamaño y manifestarse por compresión de estructuras vecinas.

Aunque son tumores infrecuentes (1-2 casos por 100.000 adultos-año)^{6,7}, probablemente estén infradiagnosticados, especialmente en personas mayores de 65 años cuya enfermedad concomitante enmascara el diagnóstico. Esto se demuestra en series autópsicas como la de Melbourne, en la que se encontró 1 FC por cada 2.301 autopsias⁸ y por el 10% de pacientes a quienes se diagnostica incidentalmente en pruebas de imagen⁹. Hay retraso diagnóstico por varios motivos: bajo índice de sospecha a pesar de clínica típica, clínica inespecífica (HTA no paroxística, hipotensión)¹⁰, ausencia de producción y falta de correlación entre la secreción hormonal y la clínica⁵. El índice de sospecha es aun menor en los tumores extraadrenales, diagnosticados casi de forma general por el estudio anatopatológico tras su exéresis quirúrgica. Debido a esto no se los suele estudiar bien ni seguirlos al no considerarlos tumores neuroendocrinos con potencialidad secretora.

Los FC y PGL suelen ser benignos, aunque la prevalencia general de malignidad (definida como invasión local con o sin metástasis a distancia) llega hasta el 19% en algunas series. Esta prevalencia depende del tipo de tumor (el 4,4% en FC familiares, el 9,2% en FC esporádicos y el 52% en PGL) y de que el ta-

maño sea mayor o menor que 5 cm de diámetro mayor (el 76 frente al 24%)⁵.

Hasta hace unos años se estimaba que un 10-15% de los FC y PGL se debían a causas hereditarias, pero el estudio de las mutaciones genéticas causales ha aumentado su prevalencia hasta el 30%¹¹. Cuatro síndromes genéticos, todos transmitidos por herencia autosómica dominante se asocian con riesgo aumentado de FC y PGL. Los FC asociados a enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2) y neurofibromatosis tipo 1 (NF1) son los más descritos; sin embargo, sólo constituyen la mitad de las causas genéticas de los FC familiares¹². Recientemente se ha identificado la mutación en el gen codificante del complejo de la enzima succinato-deshidrogenasa (SDH), que causa los síndromes de PGL familiares¹³.

Los pacientes con FC y PGL son atendidos por distintos servicios médicos y quirúrgicos, y no hay un protocolo de manejo consensuado.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar similitudes y/o discrepancias en relación con el motivo de diagnóstico, presentación clínica, características tumorales y pronóstico entre las distintas localizaciones de los tumores del tejido cromafín, con el fin de comprobar si los PGL se comportan de una manera similar a los FC, sobre todo en cuanto a su potencial neurosecretor.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se analizaron los datos de todos los pacientes con tumores del tejido cromafín atendidos de forma consecutiva en el Hospital Universitario de Vigo, desde enero de 1980 a diciembre de 2005. Los casos se obtuvieron a partir del registro anatopatológico de nuestro centro.

La clínica adrenérgica se definió por la presencia de crisis hipertensivas acompañadas de al menos dos de los síntomas característicos (cefalea, sudoración, palpitaciones, palidez, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dolor precordial, disnea, rubefacción) con o sin HTA mantenida.

Pruebas bioquímicas

Las pruebas bioquímicas que se utilizaron para el diagnóstico variaron en el tiempo. Del uso del ácido vanilmandílico por cromatografía en columna y espectrofotometría (valores de referencia, < 7,1 mg/día), catecolaminas libres totales por cromatografía en columna y fluorometría (< 100 mg/día) y metanefrinas totales por cromatografía en columna y espectrofotometría (< 1,5 mg/día); después de 1995 se pasó al uso de dopamina (< 168 mg/día), ácido vanilmandílico (< 6,7 mg/día), epinefrina (< 22,4 mg/día), norepinefrina (< 85,5 mg/día), metanefrina (< 297 mg/día) y normetanefrina (< 354 mg/día) por HPLC en fase inversa con detector electroquímico. En nuestra serie el estudio bioquímico confirmó el diagnóstico en 14 de los 17 FC y en los 4 PGLS a los que se realizó. El hecho de que muchos de los PGL se diagnosticaran después de extirpados explica que sólo se realizara estudio bioquímico a 4 pacientes en quie-

nes existía una sospecha clínica de producción de catecolaminas.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen usadas también fueron diferentes según el tipo de tumor y la fecha del diagnóstico. En los pacientes diagnosticados de FC entre 1980 y 1993 las técnicas más utilizadas fueron la ecografía y la tomografía computarizada (sensibilidad del 97% y especificidad del 70%)¹⁴. Sin embargo, la tendencia actual, gracias a su mayor disponibilidad, es el uso de la resonancia magnética (sensibilidad del 100% y especificidad del 67-100%)¹⁴⁻¹⁶. La gammagrafía con MIBG se realizó en un 20% de los tumores (sensibilidad del 78% y especificidad del 100%). En nuestros casos de PGL se usaron diferentes técnicas según la localización del tumor. Los paraaórticos se confirmaron por arteriografía, y los paravertebrales, por resonancia magnética.

Anatomía patológica

En este estudio se recogió a los pacientes a partir del registro anatopatológico, por lo tanto a todos se los había intervenido y todos poseían el patrón microscópico característico de estos tumores. Se realizó inmunohistoquímica sólo a 4 FC, 4 PGLS y 2 PGLPS, todos mostraron positividad para cromogranina A (CgA), excepto un PGLS que mostró tinción positiva para otros marcadores específicos.

Métodos estadísticos

Para las variables cuantitativas la estadística descriptiva se presenta como media ± desviación típica. La comparación entre variables cuantitativas continuas se realizó por test no paramétricos (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis), mientras que para comparar variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher para muestras pequeñas. Se consideró los resultados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS (versión 12, Chicago, Estados Unidos).

RESULTADOS

Desde enero de 1980 hasta diciembre de 2005, se atendió en nuestro hospital a 34 pacientes con tumores derivados del tejido cromafín, 20 FC, 9 PGLS y 5 PGLPS, tanto en servicios médicos (medicina interna, endocrinología y nefrología) como quirúrgicos (cirugía general, cirugía vascular, neurocirugía y otorrinolaringología). La edad media al diagnóstico fue 44,6 ± 14 años, sin diferencias significativas entre estos tumores en cuanto a edad; el sexo predominante fue el femenino (20 mujeres/14 varones) tanto en los FC (11 mujeres/ 9 varones) como en los PGL (PGLS, 5 mujeres/4 varones; PGLPS, 4 mujeres/1 varón) (tablas 1-4).

TABLA 1. Características clícoevolutivas

Caso	Tipo	Edad	Sexo	Presentación	Familiar	Clínica adrenérgica	Efecto masa	Seguimiento
1	FC	65	M	Adrenérgico	No	Sí	Sí	Curación
2	FC	41	V	Incidental	No	No	No	Curación
3	FC	23	V	Adrenérgico	No	Sí	No	Curación
4	FC	67	M	Incidental	No	Sí	No	Curación
5	FC	60	V	Incidental	No	No	No	Muerte
6	FC	24	V	Adrenérgico	No	Sí	No	Curación
7	FC	44	M	Incidental	No	Sí	No	Curación
8	FC	31	M	Adrenérgico	No	Sí	No	Curación
9	FC	46	V	Incidental	No	Sí	No	Curación
10	FC	34	M	Adrenérgico	No	Sí	No	Curación
11	FC	46	M	Adrenérgico	No	Sí	No	Curación
12	FC	56	V	Adrenérgico	No	Sí	No	Muerte
13	FC	48	M	Adrenérgico	MEN 2A	Sí	No	Curación
14	FC	33	M	Cribado	MEN 2A	No	No	Curación
15	FC	34	V	Cribado	MEN 2A	No	No	Curación
16	FC	20	M	Adrenérgico	NF1	Sí	No	Muerte
17	FC	55	M	Adrenérgico	NF1	Sí	No	Curación
18	FC	45	V	Adrenérgico	NF1	Sí	No	Curación
19	FC	46	V	Adrenérgico	NF1	Sí	No	Curación
20	FC	51	M	Adrenérgico	NF1	Sí	No	Curación
21	PGLS	17	M	Adrenérgico	No	Sí	No	Muerte
22	PGLS	42	V	Compresión	No	Sí	Sí	Curación
23	PGLS	46	V	Compresión	No	Sí	No	Curación
24	PGLS	59	M	Compresión	No	No	Sí	Curación
25	PGLS	74	M	Compresión	No	No	Sí	Muerte
26	PGLS	51	V	Incidental	No	Sí	No	Curación
27	PGLS	55	M	Compresión	No	No	Sí	Curación
28	PGLS	50	V	Adrenérgico	No	Sí	No	Curación
29	PGLS	25	M	Adrenérgico	No	Sí	No	Curación
30	PGLPS	58	M	Efecto masa	No	Sí	Sí	Curación
31	PGLPS	41	M	Efecto masa	No	No	Sí	Persistencia
32	PGLPS	42	M	Efecto masa	No	No	Sí	Curación
33	PGLPS	74	M	Efecto masa	No	Sí	Sí	Curación
34	PGLPS	26	V	Efecto masa	No	No	Sí	Curación

FC: feocromocitoma; M: mujer; MEN 2A: neoplasia endocrina múltiple tipo 2A; NF 1: neurofibromatosis tipo 1; PGLS: paraganglioma simpático; PGLPS: paraganglioma parasimpático; V: varón.

TABLA 2. Características de los tumores

Caso	Tipo	Tamaño (mm)	Productor	IHC	Localización	Único/múltiple
1	FC	110	Sí	—	Derecho	Único
2	FC	100	No	Sí	Derecho	Único
3	FC	37	Sí	Sí	Derecho	Único
4	FC	30	Sí	—	Izquierdo	Único
5	FC	50	Sí	Sí	Derecho	Único
6	FC	50	SI	—	Derecho	Único
7	FC	80	—	—	Derecho	Único
8	FC	90	Sí	—	Derecho	Único
9	FC	90	—	—	Derecho	Único
10	FC	20	Sí	—	Derecho	Único
11	FC	80	Sí	—	Izquierdo	Único
12	FC	90	Sí	—	Izquierdo	Único
13	FC	33	Sí	—	Bilateral	Múltiple
14	FC	25	No	—	Bilateral	Múltiple
15	FC	50	No	—	Bilateral	Múltiple
16	FC	80	—	Sí	Izquierdo	Único
17	FC	35	Sí	—	Derecho	Único
18	FC	70	Sí	—	Izquierdo	Único
19	FC	40	Sí	—	Izquierdo	Único
20	FC	50	Sí	—	Derecho	Único
21	PGLS	50	Sí	Sí	Yuxtaadrenal	Múltiple
22	PGLS	30	—	Sí	Intrarraquídeo	Único
23	PGLS	15	—	—	Yuxtaadrenal	Único
24	PGLS	30	—	Sí	Intrarraquídeo	Único
25	PGLS	65	—	—	Intrarraquídeo	Único
26	PGLS	30	Sí	Sí	Yuxtaadrenal	Único
27	PGLS	—	Sí	—	Yuxtaadrenal	Único
28	PGLS	45	—	—	Yuxtaadrenal	Único
29	PGLS	50	Sí	—	Yuxtaadrenal	Único
30	PGLPS	37	—	Sí	Carotídeo	Único
31	PGLPS	70	—	—	Carotídeo	Único
32	PGLPS	7	—	Sí	Timpánico	Único
33	PGLPS	25	—	—	Carotídeo	Único
34	PGLPS	—	—	—	Carotídeo	Único

FC: feocromocitoma; IHC: inmunohistoquímica; PGLS: paraganglioma simpático; PGLPS: paraganglioma parasimpático.

En el 76,5% de los FC no había otra enfermedad concomitante y en el 24,5%, sí (3 con MEN 2A y 5 con NF1), mientras que todos los PGL fueron aparentemente esporádicos.

El motivo del diagnóstico fue claramente diferente en los casos de FC, PGLS y PGLPS. Los FC se diagnosticaron predominantemente por clínica adrenérgica (65%), mientras que los PGLS se diagnosticaron, en una proporción similar, por efecto masa (45%) y por clínica adrenérgica (44%). Sin embargo, los PGLPS se diagnosticaron en su totalidad por el efecto masa. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (fig. 1).

TABLA 3. Comparación de las características clinicoevolutivas

	FC (n = 20)	PGLS (n = 9)	PGLPS (n = 5)	p
Edad (años)	43 ± 13	46 ± 17	48 ± 18	NS
Sexo (M/V) (%)	55/45	55,6/44,4	80/20	NS
Familiar (%)	24,8	0	0	NS
Presentación (%)				< 0,05
Adrenérgica	65	22,2	20	
Efecto masa	0	66,7	80	
Incidental	25	11,1	0	
Cribado	10	0	0	
Clínica adrenérgica (%)	80	66,7	40	NS
Efecto masa (%)	5	44,4	100	< 0,05
Seguimiento (%)				< 0,05
Curación	85	66,7	80	
Persistencia	0	0	20	
Recidiva	0	11,1	0	
Muerte	15	22,2	0	

FC: feocromocitoma; M: mujer; NS: sin significación estadística; PGLS: paraganglioma simpático; PGLPS: paraganglioma parasimpático; V: varón. Nivel de significación < 0,05. Método estadístico: test no paramétrico para variables cuantitativas (Kruskal-Wallis) y test de la χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de aparición de clínica derivada de la producción hormonal (el 80% de los FC, el 66% de los PGLS y el 40% de los PGLPS), pero sí hubo diferencia estadísticamente significativa en la aparición de efecto masa (el 5% de los FC, el 44,4% de los PGLS y el 100% de los PGLPS) ($p < 0,05$) (fig. 2).

En cuanto a los resultados del tratamiento, no se observaron diferencias significativas en la evolución entre los tres tipos de tumores. Tras la extirpación del tumor, 17 pacientes con FC, 7 con PGS y 4 con PGLPS quedaron libres de enfermedad, 1 PGLPS persiste parcialmente debido a su localización intracranal, 1 PGLS recidivó y 5 pacientes murieron (3 con FC por crisis adrenérgicas y 2 con PGLS por enfermedad diseminada).

En las características patológicas, encontramos 17 FC unilaterales (11 en suprarrenal derecha y 6 en izquierda) y 3 bilaterales (coincidiendo con MEN 2A). Los PGLS fueron 7 únicos y 2 múltiples, 4 intraabdominales (3 yuxtaadrenal y 1 aorticosimpático) y 3 paravertebrales. Los PGLPS se presentaron 4 en carótida y 1 yugulotimpánico y todos fueron únicos. No hubo diferencias significativas en la localización única o múltiple entre estos tumores.

TABLA 4. Comparación de las características tumorales

	FC (n = 20)	PGLS (n = 9)	PGLPS (n = 5)	p
Tamaño (mm)	59 ± 26	39 ± 16	34 ± 26	< 0,05
Producción hormonal (%)	82,4 (14/17)	100 (4/4)	—	NS
IHC (%)	100 (3/3)	80 (3/4)	100 (2/2)	NS
Múltiple (%)	15	22,2	0	NS

FC: feocromocitoma; IHC: inmunohistoquímica; PGLS: paraganglioma simpático; PGLPS: paraganglioma parasimpático.

Nivel de significación, $p < 0,05$. Método estadístico: test no paramétrico para variables cuantitativas (Kruskal-Wallis) y test de la χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

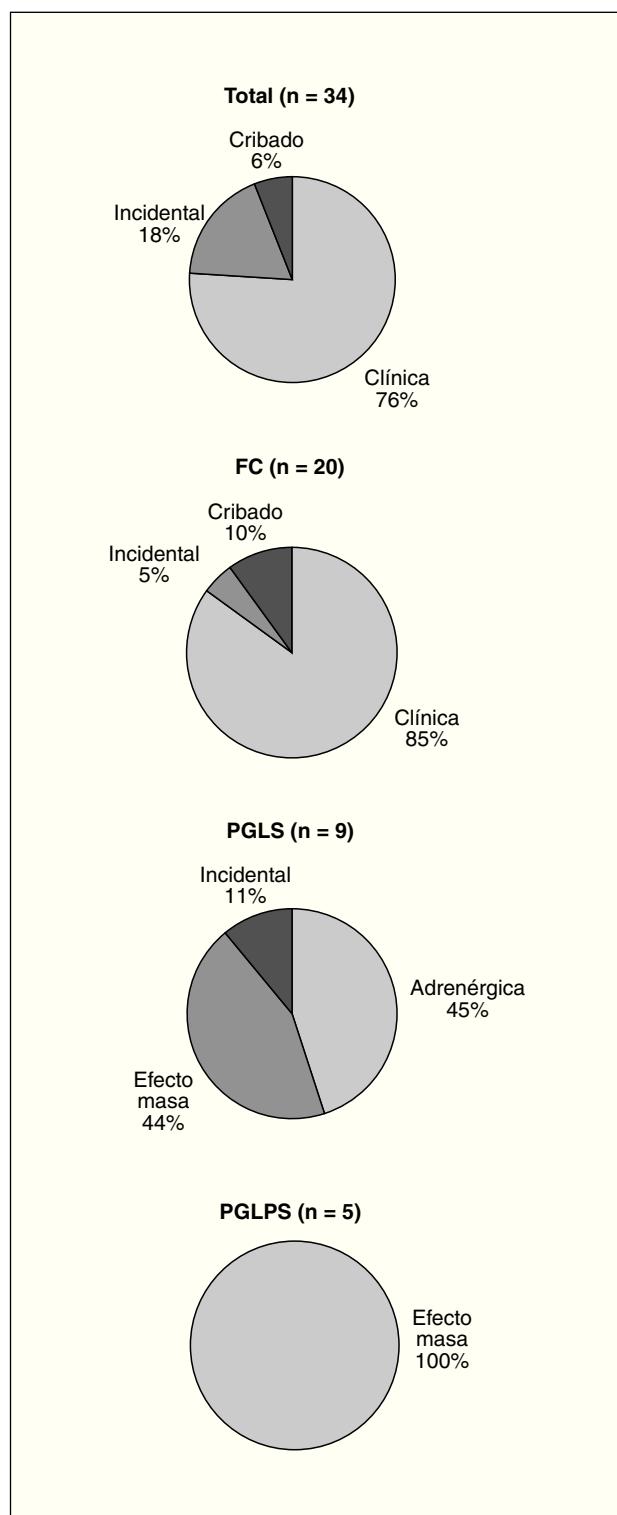


Fig. 1. Forma de presentación. Del total de tumores, el 76% se diagnosticó por clínica, tanto adrenérgica como efecto masa; el 18%, incidentalmente, y el 6%, por cribado. Predominantemente, se diagnosticó los feocromocitomas (FC) por clínica adrenérgica (65%); un 25%, incidentalmente, y el 10%, por cribado; los paragangliomas simpáticos (PGLS), por clínica adrenérgica (45%) y por efecto compresivo tumoral (44%), y los paragangliomas parasimpáticos (PGLPS) siempre se los diagnosticó por efecto masa.

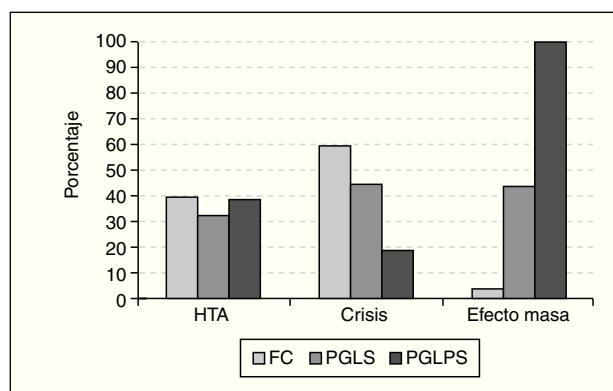


Fig. 2. Manifestaciones clínicas. Cuando se evaluó de forma dirigida la clínica adrenérgica (hipertensión arterial [HTA] y crisis), se observó que la manifestó el 80% de los pacientes con feocromocitoma (FC) (HTA, 42%; crisis, 60%), el 66,7% de los pacientes con paraganglioma simpático (PGLS) (HTA, 33,3%; crisis, 44,4%) y el 40% de los pacientes con paraganglioma parasimpático (PGLPS) (HTA, 40%; crisis, 20%). Presentaron efecto masa el 5% de los pacientes con FC, el 44,4% de los pacientes con PGLS y el 100% de los pacientes con PGLPS.

La media del tamaño tumoral fue de 51 ± 26 mm de diámetro mayor (7-110 mm); los FC fueron significativamente mayores que los PGL (59 \pm 28 mm los FC, 39 \pm 16 mm los PGLS y 34 \pm 26 mm los PGLPS) ($p < 0,05$).

El 84% (14/17) de los FC y el 100% (4/4) de los PGLS presentaron secreción hormonal. No se realizó estudio hormonal a 3 FC, 5 PGLS ni a ningún PGLPS, debido a que el diagnóstico fue posquirúrgico por anatomía patológica.

La inmunohistoquímica fue positiva en todos los tumores analizados, excepto en un PGLS: positividad para CgA (3/3 FC, 3/4 PGLS, 2/2 PGLPS), ENS (1/1 FC, 3/3 PGLS, 2/2 PGLPS), S-100 (3/3 FC, 2/3 PGLS, 2/2 PGLPS) y baja producción de ki67 (2/2 FC).

De los FC familiares se les realizó estudio genético a los 3 casos de MEN 2A, y todos ellos presentaron positividad para el protooncogén RET. Los casos de FC asociado a NF1 se los diagnosticó por criterios clínicos sin que ninguno de ellos tuviera estudio genético.

Se realizaron estudios para protooncogenes RET, SDHB, SDHC y SDHD a 2 FC sin enfermedad asociada, 2 PGL yuxtaadrenales, 2 PGL paravertebrales y 4 PGL carotídeos aparentemente esporádicos; todos ellos fueron negativos.

DISCUSIÓN

Este estudio analiza las características clínicas, la producción hormonal y características patológicas de los tumores derivados del tejido cromafín, tanto adrenales como extraadrenales. Muestra las características clinicocoevolutivas de dichos tumores comparando las tres estirpes en cuanto a forma de presentación, clínica, características tumorales y pronóstico en un tumor tan infrecuente que exige para su diagnóstico precoz y

seguimiento un alto grado de sospecha y especialización. El gran avance en las técnicas diagnósticas de imagen, tanto en radiología convencional como técnicas de diagnóstico isotópico, y el progresivo conocimiento de alteraciones genéticas (protooncogenes RET, VHL, SDHB, SDHC y SDHD) permitirán el diagnóstico precoz y el aumento de frecuencia de estas lesiones hasta acercarlo a la incidencia vista en series de autopsia o posquirúrgicas.

Con respecto a otras series no encontramos diferencias en cuanto a la edad media de nuestros pacientes; sin embargo, el sexo femenino predominó a diferencia de lo descrito clásicamente (igualdad de varones y mujeres)¹⁷. El 18% de los casos se diagnosticó incidentalmente tras realizar pruebas de imagen, proporción superior al 10% observado por Kudva et al⁹, aunque inferior al 40% de la serie de Baguet et al¹⁰. Estos datos confirman que la clínica no siempre hace sospechar la presencia de este tumor y que el uso sistemático de pruebas de imagen abdominales hace que cada vez se lo diagnostique más.

La proporción de tumores localizados en tejido cromafín extraadrenal (37,5%) fue mayor que la encontrada en otras series (9-23%)^{18,19}. La asociación con síndromes familiares también fue mayor (24,5%)²⁰, lo cual se puede explicar debido a la mayor endogamia en nuestra zona²¹. Nuestros 3 casos de MEN 2A se dieron en una misma familia. En los 2 casos a partir del índice, el diagnóstico se estableció por cribado genético y en ambos se detectó el tumor por resonancia magnética, primero en una glándula y posteriormente en la contralateral. Sin embargo, en ninguno de los 2 casos las catecolaminas en orina se elevaron ni manifestaron clínica por producción de éstas, lo cual puede explicarse por el diagnóstico precoz.

Comparando los 3 tipos de tumores (FC, PGLS y PGLPS) y con las limitaciones que conlleva reducir el número de pacientes por grupo, observamos que los FC (65%) y los PGLS (44%) se diagnosticaron por clínica adrenérgica y, además, en el interrogatorio dirigido, un 40% de los PGLPS también presentaron clínica compatible con producción de catecolaminas. Queremos reseñar el alto porcentaje de manifestaciones adrenérgicas en el grupo de tumores extraadrenales y que, en este sentido, no suele ser objeto de estudio. La dispersión en los distintos servicios donde se diagnosticaron pudo dificultar su correcto manejo, sobre todo en los PGL diagnosticados, en la mayoría de los casos (80%) tras su exérésis, por el estudio anatomopatológico, sin estudio bioquímico previo al tratamiento quirúrgico y sin seguimiento ni control posterior. Creemos que debido al alto potencial neuroendocrino secretor, el riesgo de malignidad y multifocalidad y la posibilidad de ser el caso índice de un síndrome de paraganglioma familiar, sería conveniente su estudio y seguimiento por una unidad de referencia y generalizar el estudio genético tanto del protooncogén RET en el caso de los MEN 2A como de la SDHB, C y D en todos los PGL y los FC esporádicos, preferiblemente antes de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

- Sheps SG. Pheochromocytoma. In: Clinical Medicine. Spittel JA Jr, editor. Philadelphia: Harper & Row; 1981. p. 22-33.
- Cohen CD, Dent DM. Pheochromocytoma and acute cardiovascular death (with especial reference to myocardial infarction). Postgrad Med J. 1984;60:111-5.
- Bravo EL, Fouad-Tarazi FM, Rossi G, Imamura M, Lin WW, Madkour MA, et al. A reevaluation of the hemodynamics of pheochromocytoma. Hypertension. 1990;15:I128-31.
- Van Heeden JA, Sheps SG, Hamberger B, Sheely PF, Poston JG, Remine WH. Pheochromocytoma: current status and changing trends. Surgery. 1982;91:367-73.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospect. Endocr Rev. 2003;24:539-53.
- Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. Mayo Clin Proc. 1983;58:802-4.
- Fernandez-Calvet L, García-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in south Galicia, Spain. J Inter Med. 1994;236:675-7.
- McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Pheochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. Aust N Z J Med. 2000;30:648-52.
- Kudva YC, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, Van Herden JA. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. Endocrinologist. 1999;9:77-80.
- Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, Chabre O, Mallion LM, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. Eur J Endocrinol. 2004;150:681-6.
- Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnostic. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1196-204.
- Woodward ER, Eng C, McMahon R, Voutilainen R, Affara NA, Ponder BA, et al. Genetic predisposition to pheochromocytoma: analysis of candidate genes GDNF, RET and VHL. Hum Mol Genet. 1997;6:1051-6.
- Neumann H, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002;346:1459-66.
- Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Neumann RD, Salvatore M. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. Q J Nucl Med. 1996;40:365-71.
- Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. Radiol Clin North Am. 1996;34:1101-12.
- Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: up-date of a long-term study. Eur J Radiol. 2002;41:113-22.
- Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg. 1999;229:755-64.
- Walter MM, Keiser HR, Linehan WM. Pheochromocytoma: evaluation, diagnosis, and treatment. World J Urol. 1999;17:35-9.
- Kuchel O. Pheochromocytoma. In: Genest J, Kuchel O, Famet P, Cantin M, editores. Hypertension: physiopathology and treatment. 2.^a ed. New York: McGraw-Hill; 1983. p. 947-63.
- García-Mayor RV, Iribarren Diaz M, Piñeiro H, Troncoso A, Paja Fano E, Gil Gil P. Feocromocitoma. Rev Quir Esp. 1985; 12:148-52.
- Moreiras M, Sobrado J, Catalina P, Rego A, Gonzalez Diaz I, García-Mayor RV. Formas esporádica y familiar de feocromocitoma. Análisis clínico comparativo. Nefrología. 1993;XIII: 551-5.