

## Notas clínicas

### OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA-HYPOPNEA PRESENTING AS PSEUDOPHEOCROMOCYTOMA

Pheochromocytomas are rare neuroendocrine tumors that usually present as hypertension. The diagnosis is based on confirmation of excess production of catecholamines or their metabolites, followed by tumoral localization by imaging techniques. Nevertheless, catecholamines can be elevated in the absence of pheochromocytoma, giving rise to a false positive result. In these cases, the term pseudopheochromocytoma is used. We present the case of a male patient with an adrenal nodule and elevated catecholamines in 24-hour urine. Surgery was performed but catecholamine levels remained elevated. The patient was subsequently diagnosed with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). After treatment, all disturbances disappeared. We diagnosed pseudopheochromocytoma in the context of OSAHS.

**Key words:** Pseudopheochromocytoma. Pheochromocytoma. Obstructive sleep apnea syndrome.

## Síndrome de apnea-hipopnea del sueño como causa de seudofeocromocitoma

SERGIO MARTÍNEZ-HERVÁS, ROSARIO LORENTE, JOSÉ T. REAL, MIGUEL CATALÁ, JUAN F. ASCASO Y RAFAEL CARMENA

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.*

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes cuya manifestación más característica es la hipertensión arterial. Su diagnóstico se basa en la demostración de un exceso de producción de catecolaminas o de sus metabolitos, seguido de técnicas de imagen para la localización tumoral. Sin embargo, hay situaciones en las que estas hormonas pueden estar elevadas sin que haya un feocromocitoma; por tanto, esto se trata de falsos positivos. En esos casos hablamos de seudofeocromocitoma. Presentamos el caso de un paciente con un nódulo suprarrenal y catecolaminas elevadas de forma repetida en orina de 24 h. Fue intervenido quirúrgicamente, pero a pesar de ello persistían las alteraciones hormonales. Posteriormente se diagnosticó de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Tras tratamiento desaparecieron estas alteraciones, y se llegó al diagnóstico de seudofeocromocitoma en el contexto de SAHS.

**Palabras clave:** Seudofeocromocitoma. Feocromocitoma. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

## INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes con una incidencia aproximada de 0,5-2 casos por 100.000 adultos y año<sup>1-3</sup>. Su forma de presentación es muy variable, y aunque pueden semejar otras múltiples enfermedades, la manifestación más frecuente es la hipertensión arterial, si bien la prevalencia de feocromocitomas en pacientes hipertensos es únicamente del 0,1-0,6%<sup>1,3-5</sup>. El diagnóstico se basa en el hallazgo de un exceso de producción de catecolaminas o de sus metabolitos, seguido de técnicas de imagen para la localización tumoral. Sin embargo, hay situaciones en las que estas hormonas pueden estar elevadas sin que haya un feocromocitoma. Se trata de falsos positivos y suelen aparecer, sobre todo, en relación con la ingesta de algunos fármacos o determinados alimentos. En estas situaciones podríamos hablar de seudofeocromocitomas, definidos como los casos en que la valoración clínica concluye con el diagnóstico de feocromocitoma y, sin embargo, no se encuentra la correspondencia esperada en las exploraciones complementarias con técnicas de imagen o en los hallazgos quirúrgicos o anatomiopatológicos<sup>6,7</sup>.

Correspondencia: Dr. S. Martínez-Hervás.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: smartinezhervás@hotmail.com

Manuscrito recibido el 8-3-2007 y aceptado para su publicación el 10-7-2007.

Presentamos el caso de un paciente con seudofeocromocitoma en el contexto de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS).

## CASO CLÍNICO

Varón de 42 años con antecedentes de pericarditis, obesidad grado II, sin hábitos tóxicos ni toma de fármacos, ingresado por un politraumatismo (fractura del primer dedo del pie izquierdo, fractura conminuta del polo inferior de la rótula, fractura de muñeca izquierda y fractura de apófisis espinosas C6-C7) como consecuencia de un accidente de tráfico. Se nos consultó desde el servicio de traumatología porque al realizar una tomografía computarizada (TC) abdominal se observó, como hallazgo casual, una lesión nodular isodensa en la topografía de la glándula suprarrenal izquierda de aproximadamente 2,5 cm de diámetro.

En la anamnesis, el paciente refería cefalea ocasional junto con opresión torácica y palpitaciones. No refería hipertensión arterial conocida. A la exploración física destacaban: peso, 133,3 kg; talla, 184 cm; índice de masa corporal (IMC), 39,37; presión arterial, 140-170/85-100 mmHg, y frecuencia cardíaca, 78 lat/min; el resto de la exploración estaba dentro de la normalidad. Ante la presencia de una masa suprarrenal se solicitó la determinación de cortisol, aldosterona, renina, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), androstendiona y testosterona plasmáticos, y catecolaminas y sus metabolitos, ácido vanilmandélico y cortisol libre en orina de 24 h. El hemograma y la bioquímica estaban dentro de la normalidad excepto por una leve hipertrigliceridemia. En el análisis de orina destacaban aumento de las catecolaminas y sus metabolitos, sobre todo de normetanefrina, repetidas en distintas determinaciones, tal y como se refleja en la tabla 1. Ante estos resultados se solicitó una resonancia magnética (RM) abdominal, donde se observó una masa suprarrenal izquierda isointensa de 2,5 cm de diámetro. Se realizó además un electrocardiograma (ECG) en el que no había alteraciones. Así, ante la presencia de una masa suprarrenal, junto con hipertensión arterial y una clínica de cefalea, opresión torácica y palpitaciones ocasionales, con normetanefrina, dopamina y catecolaminas totales elevadas en orina en 3 muestras diferentes, se decidió remitir al paciente al servicio de cirugía. Se inició bloqueo alfa con 10 mg de fenoxibenzamina por la noche, hasta una dosis final de 50 mg/día y se procedió a adrenalectomía izquierda por vía laparoscópica. El estudio anatomo-patológico informó de una tumoración suprarrenal de  $2,3 \times 1,5 \times 2,2$  cm constituida por células poligonales de citoplasma claro, finamente granular, que se disponían en nidos sólidos delimitados por una fina trama de reticulina.

na con vasos capilares de celularidad muy homogénea, todo ello compatible con un adenoma cortical suprarrenal.

Tras la intervención quirúrgica se repitió la determinación de catecolaminas y sus metabolitos, que persistían elevados (tabla 1), por lo que se solicitó una gammagrafía con MIBG, que resultó negativa. Ante estos resultados, se pensó en la posibilidad de un falso positivo, y se detectó que había clínica compatible con SAHS. El paciente refería ser roncador desde hacía años, con apneas nocturnas y ronquido de escape, junto con sensación de sueño no reparador e importante somnolencia diurna, por lo que se lo remitió al servicio de neumología para su valoración. En la escala de somnolencia de Epworth presentó una puntuación total entre 18 y 20 (límite de normalidad hasta 10) y se realizó una polisomnografía nocturna, con lo que se llegó al diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño de grado moderado, y se inició tratamiento mediante ventilación no invasiva, con CPAP (*continuous positive airway pressure*) a una presión inicial de 12 cm de H<sub>2</sub>O. En los controles posteriores la determinación de catecolaminas y sus metabolitos en orina se normalizó (tabla 1), así como las cifras de presión arterial (120-126/78-84 mmHg).

## DISCUSIÓN

Aunque los feocromocitomas son raros, se debe evaluar esta posibilidad en todos los pacientes hipertensos, ya que es una enfermedad potencialmente letal. El diagnóstico se basa en la demostración de un aumento de catecolaminas o sus metabolitos. Sin embargo, existe la posibilidad de resultados falsos positivos que conducirían a un diagnóstico erróneo y, por tanto, a un tratamiento inadecuado. En estos casos es donde se encuadran los seudofeocromocitomas, en los que clínicamente se realiza el diagnóstico de feocromocitoma, aunque el diagnóstico final sea otro<sup>6,7</sup>. En nuestro caso, se trataba de un paciente con masa suprarrenal, clínica compatible y elevación hormonal repetida en varias determinaciones. Sin embargo, finalmente se trató de un adenoma cortical no productor.

La prevalencia de seudofeocromocitoma es desconocida, y dados los riesgos de no diagnosticar y tratar un feocromocitoma, debe ser un diagnóstico de exclusión, aunque en muchas ocasiones resulta muy difícil el diagnóstico diferencial. Por ello, es necesario seleccionar adecuadamente las exploraciones complementarias.

**TABLA 1. Determinación en orina de 24 horas de catecolaminas y sus metabolitos**

	1	2	3	4	5	6
Ácido vanilmandélico (mg/24 h [2,9-11])	6,3	2,7	6,4	5,4	6,9	10,1
Normetanefrina (μg/24 h [105-354])	1.238*	481*	1.553*	1.120*	882*	352
Metanefrinas (μg/24 h [74-297])	166	127	169	297	82	105
Metanefrinas totales (μg/24 h [0-1.000])	911	346	422	743	521	928
Noradrenalina (μg/24 h [23-105])	90	98	122*	135*	114*	91
Adrenalina (μg/24 h [4-20])	38*	5	7,8	60*	10	19,5
Dopamina (μg/24 h [190-450])	466*	527*	728*	810*	682*	374
Catecolaminas totales (μg/24 h [217-575])	594*	632*	858*	1.005*	806*	485

1, 2 y 3: resultados previos a la cirugía; 4 y 5: resultados tras la cirugía; 6: resultados tras inicio de tratamiento con CPAP. Entre paréntesis, unidades y valores de referencia.

\*Concentraciones por encima de la normalidad.

tarias. El principal hallazgo clínico de los feocromocitomas es la hipertensión arterial, si bien el porcentaje de hipertensos con feocromocitoma es muy bajo (menor del 0,6%)<sup>1,3-5</sup>, y el resto de la clínica es inespecífica. Por tanto, para el diagnóstico es fundamental la evidencia bioquímica de un exceso de catecolaminas o sus metabolitos. Sin embargo, ningún método alcanza el 100% de eficacia. La técnica clásica ha sido la determinación de catecolaminas y sus metabolitos en orina de 24 h, con sensibilidad (71-97%) y especificidad (75-79%) muy variables; la más específica es la determinación de metanefrinas<sup>1-3,5</sup>. Otra posibilidad es la determinación plasmática de catecolaminas o de metanefrinas totales; esta última aporta mayores sensibilidad (96-99%) y especificidad (82-96%)<sup>1-3,5,8</sup>.

Actualmente se considera que la determinación de metanefrinas plasmáticas es la prueba diagnóstica de elección, seguida de la determinación de metanefrinas urinarias<sup>2,3,5,8-11</sup>. Estas determinaciones son las de mayor sensibilidad y apenas presentan falsos negativos, por lo que una determinación normal excluye la presencia de feocromocitoma<sup>4,5,9</sup>. Sin embargo, su elevada sensibilidad también conduce a la aparición de resultados falsos positivos con relativa frecuencia<sup>4,9</sup> y pueden conducirnos a un tratamiento inadecuado por hallazgo incidental en las pruebas de imagen de un adenoma cortical adrenal, como en el paciente presentado. Por ello, si el test realizado inicialmente demuestra hiperproducción hormonal, debe ser corroborado por un patrón de resultados similar adicional. En los casos con elevación moderada, el patrón de incremento de catecolaminas y metanefrinas puede ser de utilidad, ya que los pacientes con feocromocitoma generalmente presentan mayores incrementos relativos de metanefrinas que de catecolaminas<sup>9</sup>. En nuestro paciente había aumento de normetanefrina urinaria entre 4 y 5 veces por encima de la normalidad de forma repetida, que es una de las determinaciones con mayores sensibilidad y especificidad. Por tanto, siempre existe la posibilidad de tratarse de un falso positivo. Éstos acontecen, sobre todo, por la toma de fármacos (antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, levodopa, etanol, acetaminofén, fenoxibenzamina, etc.), por una dieta incorrecta o recogida inapropiada de la muestra, y en situaciones estresantes, como la cirugía, el infarto agudo de miocardio, la cetoacidosis diabética, el SAHS, el accidente cerebrovascular y la enfermedad cardíaca grave, entre otros, porque incrementan la actividad adrenérgica<sup>5,9,11</sup>. En estas situaciones la determinación hormonal tiene difícil interpretación, y por ello se debe repetir, en el caso de resultados positivos, cuando estos procesos se hayan resuelto, y tras la suspensión de los fármacos que pueden interferir, al menos durante 2 semanas<sup>9</sup>.

Otro marcador propuesto para el diagnóstico del feocromocitoma es la cromogranina A, pero actualmente se considera que no aporta beneficios adicionales para el diagnóstico inicial debido a su insuficiente sensibilidad y especificidad<sup>5,12</sup>.

Una vez confirmado bioquímicamente, se debe proceder a su localización, interpretando siempre dichos resultados en el contexto de las características de la lesión en las pruebas de imagen, ya que existe la posibilidad de un incidentaloma. Éstos son comunes en la población general (aproximadamente el 2% en las autopsias y el 5-10% en los estudios con técnicas de imagen), aunque menos del 10% son finalmente feocromocitomas<sup>1,4,13,14</sup>. No obstante, no deben subestimarse, ya que hasta el 25% de los feocromocitomas se descubren de forma accidental<sup>5</sup>.

Entre las técnicas de imagen, tanto la TC como la RM abdominales presentan elevada sensibilidad (90-100%), pero baja especificidad<sup>4,5,13</sup>. Se ha considerado patognomónica en la RM una señal hiperintensa respecto al parénquima hepático en T2, aunque se ha descrito alguna excepción a esta característica<sup>6,15</sup>. Blake et al<sup>16</sup> refieren que únicamente el 65% de los feocromocitomas son correctamente identificados, mientras que el 35% restante se clasifica incorrectamente por presentar una intensidad de señal atípica en T2. Por otra parte, hay lesiones que presentan hiperintensidad en T2 que finalmente no son feocromocitomas<sup>17</sup>. En nuestro caso se trataba de una lesión isointensa, lo cual es menos indicativo de feocromocitoma, con una clínica dudosa, pero con normetanefrina elevada hasta más de cuatro veces su valor normal (de gran sensibilidad), de forma repetida, lo que indicaba que se trataba de un feocromocitoma con imagen atípica. Al realizar la intervención quirúrgica, y persistir el exceso hormonal, solicitamos una gammagrafía con MIBG, que resultó negativa. Esta exploración tiene elevada especificidad (95-100%), pero limitada sensibilidad (alrededor del 80%)<sup>2,4</sup>, y puede resultar falsamente negativa en el 9-20% de los feocromocitomas<sup>2,3,6,17</sup>. Quizá deberíamos haber realizado esta exploración previamente a la intervención quirúrgica, aunque es cierto que en ocasiones tampoco permite localizar el tumor.

Por tanto, a pesar de todas estas exploraciones y determinaciones, podemos encontrarnos ante un seudofeocromocitoma. Una de las posibles causas es el SAHS, que se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior, acompañados de apnea o hipopnea durante el sueño, cuya prevalencia se encuentra en torno al 5%, debido al incremento de la prevalencia de obesidad<sup>18,19</sup>.

Uno de los hallazgos frecuentes en los pacientes con SAHS es hipertensión arterial (hasta en el 60% de los casos)<sup>18,19</sup>, generalmente de difícil control, y en muchas ocasiones resistente, y cuyo mecanismo fisiopatológico no es completamente conocido. Se ha descrito un incremento en la excreción de aldosterona en sujetos con hipertensión arterial resistente y SAHS<sup>20</sup>. También se ha demostrado que el despertar repentino del sueño produce un estímulo transitorio de la actividad del sistema nervioso simpático, y que despertares repetidos, como ocurre en el SAHS, producen una hi-

peractividad simpática prolongada y, consecuentemente, elevación urinaria de las concentraciones de catecolaminas<sup>7,19</sup>. Además, a esto tenemos que añadir la posibilidad de factores de confusión, como la obesidad, el sexo y la edad, con lo cual podemos considerar un mecanismo multifactorial.

El tratamiento más eficaz para el SAHS es la CPAP, que permite una presión positiva en la vía respiratoria superior a lo largo de todo el ciclo respiratorio y un adecuado apoyo ventilatorio en el sueño. Reduce la actividad muscular simpática, con lo que se normalizan las concentraciones urinarias de catecolaminas y, además, con mejoría clínica y descenso de la presión arterial<sup>19</sup>. Esto ocurrió en nuestro caso, donde queda demostrada la importancia fisiopatológica de la activación simpática en los sujetos con SAHS, ya que cuando el paciente no estaba en tratamiento presentaba aumento de las concentraciones de catecolaminas y sus metabolitos, junto con cifras elevadas de presión arterial, y tras el inicio de CPAP, se corrigieron tanto las concentraciones hormonales como la presión arterial.

Sugerimos que se debería investigar el SAHS en pacientes con evidencia clínica y bioquímica de exceso de catecolaminas en los que no se identifique con claridad un tumor productor de catecolaminas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado E, Botas P. Feocromocitoma. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:309-20.
2. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003;24:539-53.
3. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HPN. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2006;24:2331-9.
4. Alderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Learoyd DL, et al. Phaeochromocytoma: current concepts. *Med J Aust.* 2005;183:201-4.
5. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-75.
6. García L, Anglada J, Del Pozo C, Salas A, De Marcos JA, Veloso E. Seudofeocromocitoma. *Endocrinol Nutr.* 2004;51:481-6.
7. Hoy LJ, Emery M, Wedzicha JA, Davison AG, Chew SL, Monson JP, et al. Obstructive sleep apnea presenting as pseudopheochromocytoma: a case report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2033-8.
8. Casals G, Calvo E, Ferran C, Halperin I, Jiménez W. Metanefrinas plasmáticas: mayor eficacia en el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma. *Endocrinol Nutr.* 2005;52:551-5.
9. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev.* 2004;56:331-49.
10. Unger N, Pitt C, Lopez Schmidt I, Waltz MK, Schmid KW, Philipp T, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:409-17.
11. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JWM, 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.
12. Grossrubauchscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Puigliese R, Boniardi M, et al. The role of chromogranin A in the management of patients with phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 2006;65:287-93.
13. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas. A continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:585-98.
14. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25:309-40.
15. Elsayes KM, Mukundan G, Narra VR, Lewis JS, Shirkhoda A, Farooki A, et al. Adrenal masses: MR imaging features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2004;24:S73-86.
16. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics.* 2004;24:S87-99.
17. Varghese JC, Hahn PF, Papanicolaou N, Mayo-Smith WW, Gaa JA, Lee MJ. MR differentiation of phaeochromocytoma from other adrenal lesions based on qualitative analysis of T2 relaxation times. *Clin Radiol.* 1997;52:603-6.
18. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2005;99:2440-50.
19. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortúñoz F, Villasante C, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest.* 2000; 117:1417-25.
20. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest.* 2004;125:112-7.