

Notas clínicas

Pancitopenia en un varón de 59 años con feocromocitoma maligno tratado con I-131 metaiodobencilguanidina

J.T. REAL, P. SÁNCHEZ, M. CATALÁ, R. LORENTE, J.F. ASCASO y R. CARMENA

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

PANCYTOPENIA IN A 59-YEAR-OLD MAN WITH MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA TREATED WITH 131-I METAIODOBENZYLGUANIDINE

Presentamos un paciente diagnosticado de feocromocitoma maligno silente que en su evolución presentó metástasis en cuerpos vertebrales, huesos ilíacos, ambos pulmones e hígado. El paciente sólo refería lumbalgia intermitente y las determinaciones urinarias de catecolaminas y sus metabolitos fueron normales. Se realizó inicialmente suprarrenalectomía derecha y se aplicó telecobaltoterapia externa en la región L4-S2 (dosis total de 20 Gy), para control del dolor y por inicio de compresión radicular. Posteriormente, de forma paliativa se administró una dosis única de 200 mCi de 131-I metaiodobencilguanidina (MIBG), desarrollando al mes una pancitopenia con neutropenia grave, que precisó antibioticoterapia de amplio espectro, transfusión de concentrados de hematíes y tratamiento con factor de crecimiento granulocitario. Se comprobó la ausencia de infiltración de la médula ósea por el tumor.

Al tratarse de un feocromocitoma no secretor no se acompañó de manifestaciones clínicas que permitiesen su diagnóstico precoz. El tratamiento paliativo con 131-I MIBG provocó una importante toxicidad sistémica relacionada con irradiación de la médula ósea por el elevado número de metástasis vertebrales captadoras. Este caso pone en evidencia la dificultad para determinar la dosis óptima de esta terapia y los posibles efectos tóxicos de la misma.

We report a case of a malignant silent pheochromocytoma that metastasized to the vertebrae, iliac bones, both lungs and liver. The patient complaint only of intermittent back pain and determination of catecholamine and its metabolites was normal. Initially, right adrenalectomy was performed and local radiotherapy on L4-S2 (total dose of 20 Gy) was given for pain control and due to spinal root compression. After then, 131-I metaiodobenzylguanidine (MIBG) was used as palliative treatment (a single dose of 200 mCi). One month later, the patient developed pancytopenia with severe neutropenia, which required broad spectrum antibiotics, transfusion of red cells and granulocyte colony-stimulating factor therapy. Absence of bone marrow infiltration by the tumor was confirmed.

Because the pheochromocytoma was nonsecreting, there were no clinical manifestations that would have allowed an early diagnosis. Palliative treatment with 131-I MIBG induced marked systemic toxicity due to medullar irradiation of bone metastases. This case demonstrates the difficulty of determining the optimal dose of this therapy and its possible toxic effects.

Key words: Malignant silent pheochromocytoma. Pancitopenia. 131-I metaiodobenzylguanidine.

El feocromocitoma es un tumor de células cromafines de la médula suprarrenal que, cuando afecta a las células cromafines situadas fuera de la glándula (15% de los casos), generalmente a lo largo de la cadena simpática, se denomina paraganglioma. Su prevalencia se estima inferior al 0,1% de la población hipertensa¹. El 10% de los feocromocitomas y el 30% de los paragangliomas diagnosticados en la edad adulta son malignos². Esta malignidad viene definida por la extensión local a tejidos vecinos o por la presencia de metástasis a distancia. La imposibilidad de excluir histológicamente la malignidad del tumor, aunque esté confinado a la glándula suprarrenal, obliga al seguimiento clinicobioquímico de todos los pacientes con medición de la presión arterial y catecolaminas y sus metabolitos en orina de 24 horas de forma anual durante al menos 5 años después de la intervención quirúrgica^{2,3}. Las

Palabras clave: Feocromocitoma maligno silente. Pancitopenia secundaria. 131-I metaiodobencilguanidina.

Correspondencia: Dr. J.T. Real.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Manuscrito recibido el 23-10-2001; aceptado para su publicación el 21-1-2002.

metástasis más frecuentes se localizan en el hueso, el hígado, el pulmón y los ganglios linfáticos.

El signo clínico más importante del tumor es la hipertensión arterial, que suele ser rebelde al tratamiento habitual y que en su forma más típica se acompaña de crisis paroxísticas de cefalea, palpitaciones y sudación¹⁻³. En algunos casos hay hipotensión ortostática. No basta la sospecha clínica para indicar la exploración de las glándulas suprarrenales, siendo preciso realizar antes el diagnóstico bioquímico. Éste se basa en demostrar un aumento en la eliminación urinaria de catecolaminas y sus metabolitos. Algunos autores proponen la determinación simultánea de la fracción libre de catecolaminas y metanefrinas totales en orina recogida durante 24 h¹⁻³.

Sin embargo, el mayor número de feocromocitomas se descubre en autopsias⁴, y hasta en un 10% de los que se diagnostican en vida hay escasa o nula expresividad clínica (feocromocitoma silente)^{5,6}. La mayor parte de estos casos se diagnostican al estudiar un incidentaloma suprarrenal⁵, por sintomatología debida al efecto masa del tumor o por síndrome paraneoplásico⁷.

Presentamos el caso clínico de un feocromocitoma maligno silente con gran extensión tumoral, que planteó dificultades en su tratamiento y en el que la administración de I-131 metaiodobencilguanidina (MIBG) produjo una toxicidad hematológica grave debida a la irradiación de la médula ósea secundaria a la gran afección metastásica ósea.

CASO CLÍNICO

Varón de 59 años que refería, desde al menos 11 meses antes del diagnóstico, una lumbalgia intermitente localizada en la última vértebra lumbar, de características mecánicas, sin irradiación a miembros inferiores. En las 2 semanas previas al ingreso, la lumbalgia agravaba sus dificultades habituales para la deambulación que se debían a una atrofia y acortamiento del miembro inferior izquierdo con pie equino como secuelas de poliomielitis adquirida en la infancia. No había síndrome constitucional, hipertensión arterial, cefalea, palpitaciones o sudación. A la exploración física destacaba la presencia de una masa en el hipocondrio derecho de 6 cm de diámetro, indolora a la palpación y con matidez a la percusión. La presión arterial y la frecuencia cardíaca fueron normales. Como antecedentes personales de interés refería un hábito tabáquico de 30 años de evolución y diabetes mellitus tipo 2 bien controlada con tratamiento dietético de 3 años de evolución.

Ante la presencia de la masa y de la lumbalgia se realizaron una TC de columna lumbar, una ecografía y una RM de abdomen (fig. 1). Se observó una fragmentación del cuerpo vertebral con afección de la cortical en L5 y una gran tumoración en la topografía suprarrenal derecha, de tamaño estimado 11 × 10 × 12 cm, de contornos bien definidos con un centro muy heterogéneo de contorno irregular que no captaba contraste, a diferencia del resto de la tumoración que se realizaba tras la administración de éste. La gammagrafía ósea vascular demostró una hipercaptación del trazador en L5 y D8.

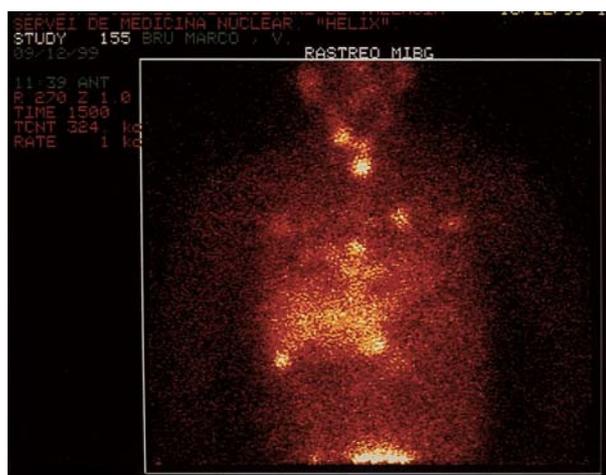


Fig. 1. Resonancia magnética nuclear de abdomen donde se observa una gran tumoración adrenal derecha (11 × 10 × 12 cm) de contornos bien definidos con un centro muy heterogéneo de contorno irregular que no capta contraste.

El estudio de función suprarrenal resultó normal, evidenciando en plasma venoso y en tres determinaciones consecutivas de orina de 24 h los siguientes resultados: K 4,2 mEq/l, cortisol 8h 28,4 g/dl, ACTH 8h 68,2 pg/ml, cortisoluria media 158,03 g/24 h (88,6-225), catecolaminas totales media 54,83 g/24h (45,4-60,4) y metanefrinas totales medias 831,03 g/24h (206,7-1446,2).

El estudio citopatológico del material obtenido por punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía de la tumoración suprarrenal estableció el diagnóstico de feocromocitoma.

Con la presunción diagnóstica de feocromocitoma metastatizado a hueso se decide la realización de una suprarrenalectomía derecha y aplicación de telecobaltoterapia sobre las regiones L4-S2 mediante campo directo posterior de 10 × 8,5 cm con una dosis total de 20 Gy con fraccionamiento de 5 Gy/día durante 4 días seguidos, consiguiéndose una mejoría subjetiva del dolor. El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de feocromocitoma, revelando imágenes de embolización vascular por células tumorales en la periferia de la neoplasia. El estudio inmunohistoquímico demostró una fuerte positividad para cromogranina, enolasa neuronal específica y PGP 9,5, destacando el marcador Ki positivo en el 25% de los núcleos.

En el seguimiento del paciente, 3 meses después de realizarse la intervención quirúrgica, el estudio gammagráfico con I-131 MIBG demostró múltiples áreas de hiperfijación en columna vertebral, ambos hemitórax e hígado (fig. 2). La TAC toracoabdominal y la RM de columna vertebral confirmaron la presencia de metástasis en ambos parénquimas pulmonares y en la mayoría de cuerpos vertebrales de columna lumbar y dorsal (sólo L2, L3, D1, D6 y D7 no se veían afectadas). Además, existía compresión radicular izquierda en L5-S1 y afección de ambos huesos ilíacos.

Finalmente, dada la progresión de la enfermedad, el buen estado general del paciente y la ausencia de contraindicaciones (índice de Karnofsky menor del 70%), se programó tratamiento con I-131 MIBG, administrándose una primera dosis de 200 mCi intravenosos (equivalente a 7,4 GBq). Desde la administración de este tratamiento el paciente ex-



Fig. 2. Estudio gammagráfico con I-131 MIBG que revela múltiples áreas de hiperfijación en la columna vertebral, ambos hemitórax y el hígado.

perimentó náuseas, vómitos, síndrome constitucional y mareo con inseguridad en la marcha. Cuatro semanas después presentó pancitopenia con neutropenia grave (neutrófilos totales $300 \times 10^6/l$, Hb 6,8 g/l, Hto 19%, VCM 83 fl, plaquetas $17.000 \times 10^6/l$), requiriendo transfusión de 2 concentrados de hematíes, administración de factor de estimulación de granulocitos (GSF 300 mg/día) y antibioprofilaxis de amplio espectro. En la biopsia de la médula ósea se apreció una hipoplasia medular grave con parada madurativa de la serie granulocítica, excluyéndose la infiltración de la médula por las células tumorales.

En la gammagrafía de control, realizada 4 semanas después del tratamiento con I-131 MIBG, sólo se apreció una disminución en la intensidad de captación de algunas de las lesiones óseas y un aumento de captación en la lesión localizada en el hueso ilíaco izquierdo, por lo que ante la falta de respuesta y el efecto secundario aparecido, no se administraron nuevas dosis de I-131 MIBG.

Nueve meses después de realizarse la suprarrenalectomía derecha y 10 semanas después de aplicarse la terapia con I-131 MIBG, se produjo el fallecimiento del paciente por insuficiencia respiratoria debida a una progresión de la enfermedad con aumento del número de metástasis en ambos pulmones y neumonía de adquisición comunitaria en la lín-gula. No se realizó estudio necrópsico.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un feocromocitoma maligno no secretor con gran extensión tumoral. Aunque el feocromocitoma no secretor es un tumor bien conocido, es poco frecuente observar tumores tan agresivos y que, sin embargo, no se acompañen de producción de catecolaminas o de sus metabolitos, pese a almacenar en las vesículas de sus células tumorales el I-131 MIBG, precursor de las catecolaminas⁹. Este hecho se explica por varios factores: algunos tumores, como el del presente caso, no son clínicamente funcionantes, puesto que su actividad enzimática puede producir mayor proporción de metabolitos precursores que de

catecolaminas activas⁹⁻¹¹; además, hay pacientes con menor sensibilidad a la acción de las catecolaminas o que presentan enfermedades concomitantes que enmascaran la clínica. En otros casos más frecuentes, se trata de tumores secretores pero clínicamente asintomáticos por la adaptación del sistema vascular al exceso de catecolaminas o por la cosecreción de péptidos que contrarrestan los efectos de las catecolaminas (VIP, endorfinas, somatostatina...). En estos casos, el diagnóstico suele realizarse de forma casual tras la realización de pruebas de imagen (TC o RM) solicitadas por motivos distintos de la sospecha de enfermedad suprarrenal o, como en el caso que nos ocupa, por la clínica relacionada con metástasis de esta neoplasia^{6,7}. Para algunos autores, hasta el 10% de los feocromocitomas se diagnostica al estudiar un incidentaloma suprarrenal^{5,12}. Por tanto, ante un incidentaloma suprarrenal debe descartarse con pruebas bioquímicas la presencia de un feocromocitoma antes de realizar técnicas invasivas, como la biopsia percutánea o la laparotomía¹².

La supervivencia media del feocromocitoma maligno se estima, en algunas series, en un 44% a los 5 años del diagnóstico^{1,2}. En nuestro caso, la supervivencia fue más corta y la extensión tumoral más rápida, apareciendo en 6 meses una afección de 10 cuerpos vertebrales, de ambos parénquimas pulmonares y del hígado, con una supervivencia tras la suprarrenalectomía de 9 meses. No se conocen los factores pronósticos del tumor y es sabida la gran diferencia en cuanto a la supervivencia encontrada^{1,2,13}.

En el tratamiento, en caso de metástasis óseas, se puede utilizar la radioterapia para el control del dolor, como en nuestro caso. La quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina es poco útil. Averbuch et al¹³ demostraron que la quimioterapia controló la hipertensión y la excreción urinaria de catecolaminas en los 14 sujetos estudiados, y la progresión tumoral en 11 (seguimiento medio de 25 meses), pero finalmente todos fallecieron. La quimioterapia debe ser utilizada de forma paliativa cuando el resto de tratamientos falle. Finalmente, para el control de la extensión tumoral, pueden administrarse dosis terapéuticas de I-131 MIBG en ciclos sucesivos. Inicialmente, se pensó que esta terapia iba a ser muy eficaz en tumores captadores¹⁴, pero recientemente se ha demostrado que sólo es paliativa¹⁵. En nuestro caso, la gammagrafía con I-131 MIBG demostró una captación del radiofármaco de las metástasis, lo que permitió administrar esta terapia paliativa. Además, como es bien conocido, la suprarrenalectomía no modifica la evolución agresiva del tumor y esto obliga al tratamiento paliativo con I-131 MIBG, por las remisiones parciales encontradas en algunos casos^{6,14-16}.

En una revisión de 116 casos tratados con I-131 MIBG, la dosis acumulada del radiofármaco varió de 96 a 2.322 mCi, lo que indica la dificultad de calcular la dosis eficaz. La terapia fue inicialmente eficaz, re-

duciendo la sintomatología en el 76% de los casos, con una reducción tumoral en el 30% y control hormonal en el 45%¹⁵. La mejor respuesta se obtuvo en los pacientes con metástasis de tejidos blandos. En el 45% de los casos aparecieron efectos secundarios leves y en un caso, aplasia medular. De 89 pacientes con datos de su seguimiento, el 45% presentó recurrencia o progresión de la enfermedad tras una media de 29,3 meses. De los respondedores, el 33% falleció después de una media de 23,2 meses, y de los no respondedores el 45% falleció tras 14,3 meses. Estos datos sugieren que el tratamiento con I-131 MIBG es útil de forma paliativa en el feocromocitoma maligno, aunque faltan estudios controlados al respecto. También existe la posibilidad de controlar la extensión de enfermedad tumoral con la combinación de I-131 MIBG y quimioterapia¹⁷.

En nuestro caso, surgió el problema de que la gran afección ósea tumoral facilitó la irradiación medular y provocó la aparición de una pancitopenia grave. Como hemos comentado, es difícil calcular la dosis del radiofármaco, puesto que no se conoce completamente la extensión de la tumoración ni el grado de captación del tejido tumoral. Esto obliga a un consentimiento informado de la administración paliativa de este radiofármaco.

En resumen, el feocromocitoma maligno es un tumor poco frecuente, muy heterogéneo en cuanto a su presentación clínica y supervivencia, y con un tratamiento difícil, dada la falta de estudios de intervención que indiquen qué terapia es la más conveniente. En nuestro caso, se optó por la extirpación de la masa tumoral y control de las metástasis con I-131 MIBG, obteniéndose una mala respuesta y una toxicidad grave al tratamiento paliativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Golfien A. Médula suprarrenal. En: Greenspan FS, Strewler GJ, editores. *Endocrinología básica y clínica*. México: El Manual Moderno, 1998; p. 448-57.
2. Bravo EL, Gifford RW, Manger WM. Adrenal medullary tumors: Pheochromocytoma. En: Mazzaferri EL, Saman NA, editores. *Endocrine tumors*. Michigan: Blackwell Scientific Publications, 1993; p. 426-447.
3. Simó R. Enfermedades de la médula suprarrenal. En: Rozman C et al, editores. *Medicina Interna*. Madrid: Harcourt, 2000; p. 2410-57.
4. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981;56:354-7.
5. Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:107-25.
6. Kenady DE, McGrath PC, Sloan DA, Schwartz RW. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Curr Opin Oncol* 1997;9:61-7.
7. Goday A, Valecillo G, Sitges A, Cano JF. Feocromocitoma silente. ¿Una entidad clínica frecuente? *Med Clin (Barc)* 1997; 108:636-7.
8. Yeh CN, Jeng LB, Chen MF, Hung CF. Nonfunctioning malignant pheochromocytoma associated with dermatomyositis: case report and literature review. *World J Urol* 2001;19:148-50.
9. Mundschenk J, Lehnert H. Malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:373-6.
10. Xiao XR, Ye LY, Sui LX, Cueng GF, Li YT, Zhon BM, et al. Diagnosis and treatment of adrenal tumours: a review of 35 years of experience. *British J Urol* 1998; 82:199-205.
11. Honda M, Uesugi K, Yamazaki H, Dezawa A, Mizuguchi K, Yamaji T, et al. Malignant pheochromocytoma lacking clinical features of catecholamine excess until the late stage. *Intern Med* 2000;39:820-5.
12. Linos DA. Management approaches to adrenal incidentalomas (adrenalomas). *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:141-57.
13. Morikawa T, Suzuki M, Unno M, Endo K, Katayose Y, Matsuno S. Malignant pheochromocytoma with hepatic metastasis diagnosed 10 years after a resection of the primary incidentaloma adrenal lesion: report of a case. *Surg Today* 2001;31:80-4.
14. Norton JA. Adrenal tumors. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principles and Practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997;1639-77.
15. Krempf M, Lumbroso J, Mornex R, Brendel AJ, Wemeau JL, Delisle MJ, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with [131I] metaiodobenzylguanidine: a French multicenter study. *J Nucl Biol Med* 1991;35:284-7.
16. Loh KC, Fitzgerald PA, Matatthay KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine. A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997;20:648-58.
17. Pujol P, Bringer J, Faurous P, Jaffiol C. Metastatic pheochromocytoma with a long-term response after iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy. *Eur J Nucl Med* 1995;22:382-4.
18. Sisson JC, Shapiro B, Shulkin BL, Urba S, Zempel S, Spaulding S. Treatment of malignant pheochromocytomas with 131-I metaiodobenzylguanidine and chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999;22:364-70.