

# Formas esporádica y familiar de feocromocitoma. Análisis clínico comparativo

M. Moreiras\*, J. Sobrado\*, P. F. Catalina\*\*, A. Rego\*\*, A. J. Pérez\*, I. González Díaz\*, R. V. García-Mayor\*\*

\*Servicio de Nefrología y \*\*Endocrinología. Hospital Xeral-Cies de Vigo.

## RESUMEN

Revisamos los casos de feocromocitoma diagnosticados en nuestro centro con objeto de verificar la elevada frecuencia de asociación entre feocromocitoma y neurofibromatosis observada en un estudio previo de nuestro grupo, y comparar las características clinicopatológicas de aquellos casos de presentación esporádica frente a las formas familiares.

El estudio comprende 14 pacientes diagnosticados de feocromocitoma (ocho mujeres y seis varones) entre los años 1980 y 1992, con una edad media de  $43,1 \pm 12,3$  años.

Dividimos los pacientes en grupo I: feocromocitomas esporádicos ( $n = 9$ ), y grupo II: feocromocitomas de presentación familiar ( $n = 5$ ). Se estudian comparativamente las características clínicas, bioquímicas y anatomopatológicas.

De los 14 pacientes uno presentó un tumor maligno, otro portaba tumor es bilaterales y un tercero un feocromocitoma extraadrenal.

Cuatro de los 14 pacientes (28,5 %) presentaban asociación con neurofibromatosis (NF) y otro con MEN tipo II.

Sólo encontramos diferencias significativas en el tiempo de evolución antes del diagnóstico, menor en el grupo de presentación familiar:  $6,4 \pm 9$  vs  $56,7 \pm 47$  meses,  $p = 0,039$ .

Nuestra frecuencia de feocromocitomas asociados a NF es elevada confirmando nuestra observación previa, lo que puede explicarse por la endogamia frecuente en nuestra región; nuestra observación también sugiere la necesidad de descartar la presencia de feocromocitoma en los enfermos con NF y sus familiares.

**Palabras clave: Feocromocitoma. Neurofibromatosis. MEN II.**

## ESPORADIC AND FAMILIAR FORMS OF PHEOCHROMOCYTOMA

### SUMMARY

We reviewed the medical records of patients with pheochromocytoma diagnosed in our institution, to confirm the high frequency of association between pheochro-

Recibido: 19-II-93.  
En versión definitiva: 11-VI-93.  
Aceptado: 17-VI-93.

Correspondencia: Dr. R. V. García-Mayor.  
Apartado 1691.  
36201 Vigo.

*mocytoma and neurofibromatosis that we had found in a previous study, and to compare the main clinical and pathological features of sporadic tumors and those with familial occurrence.*

*Fourteen patients (8 women and 6 men) with mean age  $43.1 \pm 12.3$  years were studied. They were separated into group I: sporadic tumors ( $n = 9$ ) and group II: tumors associated with familial syndromes ( $n = 6$ ).*

*The clinical features, biochemical results (from measurements of 24-hour urinary vanilylmandelic acid, catecholamines and metanephrines), and location and size of the tumor were compared between both groups.*

*One patient had a malignant pheochromocytoma, another had bilateral tumors and a third patient had an extra-adrenal pheochromocytoma.*

*Neurofibromatosis occurred in association with pheochromocytoma in 4 of 14 patients (28,5 %), and MEN II was diagnosed in another.*

*We have found no differences between the two groups except time to diagnosis that was shorter in the group with familial occurrence ( $6.4 \pm 9$  vs  $56.7 \pm 47$  months;  $p = 0.039$ ).*

*The present study confirms the high frequency of pheochromocytoma associated with neurofibromatosis in our country. These data suggest the need for pheochromocytoma screening in patients with neurofibromatosis and their families.*

**Key words: Pheochromocytoma. Neurofibromatosis. MEN II.**

## Introducción

El diagnóstico de feocromocitoma, pese a ser la causa de menos del 1 % de los casos de hipertensión, es importante, no sólo porque su exéresis es curativa con resolución de la HTA en aproximadamente el 90 % de los casos, sino por la elevada morbilidad cardiovascular y complicaciones letales secundarias a paroxismos hipertensivos si no es tratado adecuadamente<sup>1,2</sup>. Por otra parte, un pequeño porcentaje de estos tumores son malignos, por lo que el diagnóstico y exéresis precoz disminuye el riesgo de extensión y metástasis.

Aproximadamente el 10 % de los casos de feocromocitoma son familiares, transmitiéndose de forma autosómica dominante. El feocromocitoma es un componente del síndrome de endocrinopatía múltiple tipo II (MEN II), y puede asociarse a otras enfermedades hereditarias no endocrinas, como neurofibromatosis (NF) o enfermedad de Von Hippel Lindau<sup>3,4</sup>. En un estudio previo de nuestro grupo observamos una frecuencia inesperadamente alta de feocromocitoma asociados a NF<sup>5</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue revisar la casuística de feocromocitomas en nuestro centro durante un período de trece años y verificar si en un período mayor de estudio se mantenía la elevada asociación de feocromocitoma con NF. Asimismo se comparan las características clínico-patológicas de los casos esporádicos con los de presentación familiar.

## Pacientes y métodos

Se incluyen en el presente estudio los casos de feocromocitoma diagnosticados en nuestro centro durante los años 1980-1992. Todos ellos verificados histopatológicamente.

A efectos comparativos separamos a los pacientes en dos grupos: grupo I, pacientes con feocromocitoma esporádico, y grupo II, pacientes con feocromocitoma de presentación familiar. Estudiamos comparativamente entre ambos grupos los siguientes parámetros: edad, sexo, tiempo de evolución antes del diagnóstico (por anamnesis), clínica de presentación, evolución postoperatoria, tamaño y localización del tumor, y concentración urinaria de ácido vanilmandélico, catecolaminas totales y metanefrinas (en la comparación de los valores bioquímicos se excluyó a un paciente con feocromocitoma maligno por tener cifras muy elevadas).

En 11 de los 14 casos la hipertensión arterial fue el síntoma guía para el diagnóstico. El diagnóstico se verificó mediante la determinación de ácido vanilmandélico, catecolaminas totales y metanefrinas en orina.

Como método de localización empleamos ecografía suprarrenal en dos de 13 pacientes y TAC en 11 de 13 casos. Un paciente fue diagnosticado en el estudio necrópsico.

El ácido vanilmandélico (AVN) se determinó por cromatografía en columna y espectrofotometría (v.r. < 7,1 mg/día). Catecolaminas libres totales por cromatografía en columna y fluorimetría empleando kit comercial

(Byosystems) (v.r. < 100 mg/día). Metanefrinas por cromatografía en columna y espectrofotometría, con kit comercial (Byosystems) (v.r. < 1,5 mg/día).

Para la exploración sonográfica empleamos un ecógrafo Siemens, Sonoline SL2, con transductor de 7,5 MHz.

Para la realización del TAC se empleó una unidad de tomografía computarizada General Electric CE 1200.

Los pacientes fueron revisados periódicamente después de la exéresis del tumor, incluyendo toma de la tensión arterial y determinación de niveles urinarios de AVM, catecolaminas y metanefrinas. El seguimiento medio fue de 99,8 meses (límite 12-144).

Métodos estadísticos: La comparación de valores medios se efectuó por la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney y la comparación de porcentajes por la prueba exacta de Fisher. Para el análisis estadístico se empleó un paquete informático Statgraphics.

### Resultados

Durante el período 1980 a 1992 fueron diagnosticados de feocromocitoma 14 pacientes. De ellos ocho eran mujeres y seis eran varones, con una edad media de  $43,1 \pm 12,3$  años (límite 21-65). Nueve de los 14 casos (64,1 %) fueron de presentación esporádica (uno de ellos maligno). Otros cuatro pacientes padecían de neurofibromatosis, y el diagnóstico de esta entidad se efectuó a la vez que los estudios que llevaron al diagnóstico del feocromocitoma en tres de los casos; en el otro, ambas entidades fueron diagnosticadas en la ne-

cropsia. Un último paciente padecía de una MEN tipo Ila, ya que previamente había sido diagnosticado e intervenido por carcinoma medular de tiroides.

En dos pacientes del grupo I el diagnóstico fue incidental durante exploraciones empleando técnicas de imagen. Tanto en el caso diagnosticado por necropsia como en los diagnosticados incidentalmente, la revisión de sus historias evidenciaba hipertensión arterial en dos de ellos y en el otro arritmia cardíaca supraventricular que cedió tras la exéresis del tumor.

La comparación de las características clínicas entre los pacientes con forma esporádica (grupo I) y los que presentaban la forma familiar (grupo II), mostró diferencias significativas únicamente con respecto al tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico, presentando los pacientes del grupo I una evolución más larga (tabla I). Referente a los estudios bioquímicos tampoco encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes: AVM,  $24,5 \pm 10,5$  y  $19,2 \pm 7,6$  mcg/día,  $p = 0,46$ ; catecolaminas,  $492 \pm 298$  y  $461 \pm 218$  mcg/día,  $p = 0,86$ ; metanefrinas,  $5,8 \pm 3,2$  y  $6,2 \pm 3,1$  mg/día,  $p = 0,86$ ; para los grupos I y II respectivamente. El paciente diagnosticado de feocromocitoma maligno mostraba niveles marcadamente elevados comparado con los otros pacientes (tabla II).

La comparación de los valores medios del diámetro mayor del tumor evidenció  $8,5 \pm 3,9$  y  $6,5 \pm 1,9$  cm para los grupos I y II, respectivamente,  $p = 0,42$ .

En cuanto a la evolución postoperatoria, dos de ocho pacientes del grupo I (se excluye al paciente con feocromocitoma maligno) presentaron hipertensión residual, frente a ninguno de los cuatro pacientes del grupo

Tabla I. Comparación datos clínicos

	Caso	Edad (años)	Sexo	Enfermedad asociada	Crisis HTA	HTA	T. evolución (meses)	Presentación
Grupo I	1	66	M	—	Sí	Sí	180	crisis HTA
	2	50	V	—	No	Sí	24	HTA
	3	24	V	—	No	Sí	12	HTA
	4	44	M	—	Sí	No	12	casual
	5	31	M	—	Sí	No	36	crisis HTA
	6	46	V	—	No	Sí	1	casual
	7	34	M	—	No	Sí	18	HTA
	8	46	M	—	Sí	No	36	crisis HTA
	9	56	V	—	Sí	Sí	36	crisis HTA
		$44 \pm 12,7$	M = 55 %		Sí = 55 %	Sí = 66,6 %	$56,7 \pm 47,2$	
Grupo II	10	45	V	NF	No	Sí	5	HTA
	11	46	V	NF	Sí	No	1	crisis HTA
	12	51	M	NF	Sí	No	1	crisis HTA
	13	21	M	NF	Sí	—	1	necropsia
	14	48	M	MEN-II	Sí	Sí	24	crisis HTA
		$42,2 \pm 12$	M = 60 %		Sí = 80 %	Sí = 40 %	$6,4 \pm 9,9$	
		$p = ns$	$p = ns$		$p = ns$	$p = ns$	$p = 0,039$	

\* NF = Neurofibromatosis.

**Tabla II.** Datos bioquímicos y anatómicos

	Caso	AVM	Catecol.	Metas.	Localiz.	Diámetro (cm)	Evolución
Grupo I	1	13,9	92	3	Dcho.	12	HTA residual
	2	—	—	—	Extraadre.	4,5	HTA residual
	3	37	703	6	Dcho.	5	asintomático
	4	—	—	—	Dcho.	8	asintomático
	5	26	690	10,9	Dcho.	9	asintomático
	6	—	—	—	Dcho.	9	asintomático
	7	13,7	250	3,1	Dcho.	2	asintomático
	8	32	725	6,2	Izdo.	8	asintomático
	9	[46]	[2.500]	[19]	Izdo.	9	recidiva
		24,52 ± 10,5	492 ± 298,2	5,8 ± 3,2	Dcho. = 66,6 %	8,05 ± 3,94	HTA = 44,4 %
Grupo II	10	16	321	5,5	Dcho.	7	asintomático
	11	10,6	234	3,3	Izdo.	4	asintomático
	12	26	600	5,4	Izdo.	5	asintomático
	13	—	—	—	Dcho.	8	—
	14	26	690	10,9	Bilateral	8,5 y 5	asintomático
		19,25 ± 7,6	461,1 ± 218	6,2 ± 3,2	Dcho. = 50 %	6,5 ± 1,93	HTA = 0 %
		p = ns	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns	p = ns

AVM: ác. mandélico (mg/día). Catecol: catecolaminas (mcg/día). Metas: metanefrinas (mg/día). [ ]: excluidos para el cálculo.

II diagnosticados en vida, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa,  $p = 0,233$  (tabla II).

Los estudios bioquímicos efectuados durante el seguimiento postoperatorio evidenciaron los siguientes valores medios (referentes al último control de cada paciente): VAM:  $3,2 \pm 1,2$  mg/día, límite 1,9-6,2; catecolaminas:  $53,9 \pm 15,3$  mcg/día, límite 37-86; metanefrinas:  $0,52 \pm 0,1$  mg/día, límite 0,3-0,8.

El paciente con feocromocitoma maligno fue el único que presentó recidiva.

## Discusión

Valorada globalmente nuestra serie, la edad de diagnóstico y la distribución por sexos de los pacientes concuerda con descripciones previas<sup>6-8</sup>.

Se ha estimado que aproximadamente el 10 % de los pacientes diagnosticados de feocromocitoma presentan la forma familiar de la enfermedad<sup>3</sup>, generalmente formando parte de la MEN II; en un 70 % de estos casos el tumor es de localización bilateral<sup>3,6,9</sup>. Este dato se constató en nuestra paciente con MEN II. La neurofibromatosis se asocia en el 5 % de los casos con feocromocitoma<sup>10,11</sup>. En la presente serie cerca del 30 % de nuestros casos presentaban NF, confirmando los resultados de un estudio previo de nuestro grupo<sup>5</sup>. Este dato contrasta también con dos series recientemente publicadas en nuestro país<sup>7,12</sup>. Esta divergencia pudiera explicarse por la cortedad de la muestra, pero pensamos que también puede influir la endogamia exis-

tente en nuestra región, dado que la transmisión de la NF es de carácter autosómico dominante.

Alrededor del 25 % de los feocromocitomas son descubiertos en el estudio necrópsico o incidentalmente durante el acto operatorio<sup>13,14</sup>. En nuestra serie dos de los pacientes fueron diagnosticados incidentalmente mediante métodos de imagen y una tercera por necropsia. Revisadas las historias clínicas de estos pacientes se constató la existencia de datos clínicos sugestivos de feocromocitoma, lo que concuerda con observaciones previas<sup>13,14</sup>.

En cuanto al tiempo de evolución de la clínica antes del diagnóstico, hemos observado un período significativamente más largo en los pacientes con feocromocitoma esporádico al compararlos con los familiares. Este dato es aplicable en el paciente con MEN II, en el que el diagnóstico de carcinoma medular de tiroides precedió al del feocromocitoma. Sin embargo, en los otros casos se llegó al diagnóstico de neurofibromatosis al mismo tiempo que el feocromocitoma. La menor evolución clínica en los tumores de presentación familiar ha sido referida anteriormente por otros autores<sup>2</sup>.

Se ha descrito que en los pacientes con la forma familiar de feocromocitoma falta con frecuencia el dato de la hipertensión arterial<sup>15,16</sup>. Este dato contrasta con nuestra observación en la que cuatro de cinco pacientes con esta forma de feocromocitoma presentaban las típicas crisis hipertensivas. Esta divergencia podría explicarse porque en la mayoría de series publicadas de feocromocitoma familiar predominan los casos que forman parte del MEN II, y en la nuestra la mayoría se

asocian a neurofibromatosis. Lo que sugiere diferencia de presentación clínica entre las distintas formas familiares de feocromocitoma. Aproximadamente el 10 % de los feocromocitomas son malignos<sup>9, 18</sup>. Anatómicamente no muestran diferencias sustanciales con los benignos, dificultando su diagnóstico incluso microscópicamente. De hecho la presencia de invasión local o metastásica a distancia es el único dato que confiere certeza al diagnóstico de malignidad. Recientemente Hosaka y cols.<sup>19</sup> han comunicado su experiencia en el diagnóstico diferencial de las formas malignas empleando citometría de flujo con resultados alentadores. En nuestra serie, uno de los casos era un feocromocitoma maligno, basándose el diagnóstico en la presencia de un nódulo de tejido cromafín próximo al tumor adrenal.

En cuanto a la evolución posquirúrgica, cabe resaltar que todos los pacientes con la forma familiar diagnosticados en vida han permanecido asintomáticos durante el período de seguimiento, mientras que dos de ocho pacientes con feocromocitomas esporádicos persisten hipertensos sin evidencia de recidiva tumoral. Fueron precisamente estos dos pacientes los de mayor tiempo de evolución clínica antes del diagnóstico, lo que apoya la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz de estos tumores con el fin de evitar las secuelas vasculares de un efecto catecolamínico prolongado<sup>8</sup>.

### Bibliografía

1. Sheps SG: Pheochromocytoma. In: *Clinical Medicine*. Spittel JA Jr. Ed. Harper & Row, Philadelphia págs. 22-33, 1981.
2. Cohen CD, Dent DM: Pheochromocytoma and acute cardiovascular death (with special reference to myocardial infarction). *Postgrad Med J* 60:111-115, 1984.
3. Carman CT, Brashear RE: Pheochromocytoma as an inherited abnormality. *N Eng J Med* 262:419-423, 1960.
4. Lips KJM, Veer JUD, Struyvenberg A: Bilateral occurrence of pheochromocytoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 2a (Sipple's syndrom). *Am J Med* 70:1051-1060, 1981.
5. García RVG, Iribarren Díaz M, Piñero H, Troncoso A, Paja Fano E, Gil Gil P: Feocromocitoma. *Rev Quir Esp* 12:148-152, 1985.
6. Bravo E, Gifford RW: Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N Eng J Med* 311:1298-1303, 1984.
7. Simó I, Hernández C, Tovar JL, Bonnin J, Simó R, Mesa J: Feocromocitoma: Revisión clínica de 21 casos. *Med Clin (Barcelona)* 97:569-572, 1991.
8. Van Heerden JA, Sheps SG, Hamberger B, Sheely PF, Poston JC, Remine WH: Pheochromocytoma: current status and changing trends. *Surgery* 91:367-373, 1982.
9. Samaan NA, Hickey RC, Shutts PE: Diagnosis, localization and management of pheochromocytoma. Pitfalls and follow-up in 41 patients. *Cancer* 62:2451-2460, 1988.
10. Riccardi VM: Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Eng J Med* 305:1617-1627, 1981.
11. Glushechin AS, Mansay MM, Litman DS: Pheochromocytoma: its relationship to the neuroectodermal syndroms. *Am J Med* 15:318-327, 1953.
12. Castillo L, Pesquera C, Botana M, Amado JA: Feocromocitoma: análisis de ocho casos. *Med Clin (Barcelona)* 99:75-76, 1992.
13. Melicow MM: One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia-Presbyterian medical center. *Cancer* 40:1987-2004, 1977.
14. Sutton MGS, Sheps SG, Lie JT: Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 56:354-360, 1981.
15. Stein PP, Black HR: Simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 79:46-66, 1991.
16. Manger WM, Fifford RW Jr: Pheochromocytoma. In: *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. Laragh JH and Brenner BM. Eds. Raven Press, New York págs. 1639-1659, 1990.
17. Bravo EL: Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 40:544-556, 1991.
18. Sheps SG, Jiang NS, Klee GC: Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 17:397-413, 1988.
19. Hosaka Y, Rainwater LM, Grant CS, Farrow GM, Van Heerden JA, Lieber MM: Pheochromocytoma: nuclear deoxyribonucleic acid patterns studies by flow cytometry. *Surgery* 100:1003-1010, 1986.