

Características diferenciales entre el feocromocitoma esporádico y familiar

F Cañizares, M Sánchez, A Alvarez, R Pascual¹, M Pérez, P Martínez, I Tovar

Resumen

Los feocromocitomas pueden ser esporádicos o heredados con carácter autosómico dominante, presentándose aislados o asociados a un síndrome poliglandular (neoplasia endocrina múltiple). Nuestro objetivo es revisar su casuística, comparando sus aspectos clínicos y exploraciones diagnósticas en sus formas de presentación (esporádica y familiar).

Las catecolaminas y sus metabolitos han sido cuantificados mediante cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica. 27 pacientes presentan feocromocitoma esporádico y 8 neoplasia endocrina múltiple 2A.

La edad de los pacientes con feocromocitomas familiares es $32,3 \pm 11,2$ años frente a $45,2 \pm 17,1$ años, del grupo esporádico ($P < 0,01$). En todos los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A el tumor es bilateral, mientras que en el grupo esporádico la bilateralidad es del 7,4% ($P < 0,0001$). Los pacientes con feocromocitoma esporádicos tienen mayor incidencia de síntomas clínicos (26 de 27) que los del grupo familiar (2 de 8) ($P = 0,009$). La media del tamaño de los tumores esporádicos es $5,9 \pm 2,3$ cm frente a $3,1 \pm 2,1$ cm, de los tumores familiares ($P < 0,01$). Existe una correlación positiva entre el tamaño del tumor y la excreción de metanefrinas en orina de 24 h (3-metoxinoradrenalinio $r = 0,71$ y 3-metoxiadrenalinio $r = 0,53$; $P < 0,001$). El área de la curva de rendimiento diagnóstico de las metanefrinas es 0,951 (95%; IC: 0,899-0,967) frente a 0,898 (95%; IC: 0,835-0,948) de las catecolaminas en orina de 24 h. Todos los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A presentan carcinoma medular de tiroides, siendo la única mutación detectada la G634A.

La cuantificación de metanefrinas en orina de 24 h por cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica, es la magnitud que mejor rendimiento diagnóstico presenta en identificar tanto feocromocitomas esporádicos como familiares en el laboratorio clínico.

Introducción

El feocromocitoma es un tumor que se caracteriza por producir, almacenar y liberar una cantidad excesiva de catecolaminas y sus metabolitos. Histológicamente, el 90% proceden del tejido cromafín de la médula suprarrenal y el 10% restante de los ganglios simpáticos y residuos embrionarios cromafines extra-adrenales, siendo una causa de hipertensión arterial (1).

Summary

Pheochromocytomas may appear sporadically or as an autosomal dominant inherited disease, the multiple endocrine neoplasia syndrome. We have reviewed the case records of 27 sporadic pheochromocytomas and 8 multiple endocrine neoplasia syndrome 2A, their clinical data and diagnostic test results. Catecholamines and their metabolic products have been measured by high performance liquid chromatography with electrochemical detection.

The mean age of presentation was 32.3 ± 11.2 years for multiple endocrine neoplasia syndrome 2A, which is significantly lower than that of sporadic pheochromocytoma cases, 45.2 ± 17.1 ($P < 0.01$). All (100%) multiple endocrine neoplasia syndrome 2A patients had bilateral tumors, but only 2 (7.4%) of sporadic pheochromocytoma patients ($P < 0.0001$). These had a higher incidence of clinical symptoms (26 out of 27) than multiple endocrine neoplasia syndrome 2A (2 out of 8) ($P = 0.009$). The mean tumor size was 5.9 ± 2.3 cm in sporadic pheochromocytomas compared with 3.1 ± 2.1 cm of familiar tumors ($P < 0.01$). There exists a positive correlation between tumor size and 24 h metanephrines excretion (3-methoxy-noradrenaline $r = 0.71$ and 3-methoxy-adrenaline $r = 0.53$; $P < 0.001$). The area of receiver operating curve was 0.951 (95%; CI: 0.899-0.967) for metanephrines, whereas it was 0.898 (95%; CI: 0.835-0.948) for catecholamines. All multiple endocrine neoplasia syndrome 2A patients had thyroid medullary carcinoma, and their only detectable mutation was at G634A.

The quantitation of methanephrines in 24 h urine by high performance liquid chromatography with electrochemical detection is the assay that has best diagnostic value for the identification of either sporadic or familial pheochromocytomas in the clinical laboratory.

Su prevalencia es inferior al 1% en la población hipertensa, y de 1/200000 personas en la población general (2). A pesar de su rareza, es una de las causas de hipertensión arterial susceptible de curación, pero de no tratarse pueden ocurrir complicaciones letales (3).

El feocromocitoma puede ser esporádico o familiar, presentándose aislado o asociado a un síndrome poliglandular (neoplasia endocrina múltiple), caracterizado por carcinoma medular de tiroides y ocasionalmente con hiperparatiroidismo o en asociación con tumores de células de páncreas y desordenes

Sección de Hormonas, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. ¹ Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia.
Recibido: 10-4-01
Aceptado: 10-12-01

Abreviaturas no estandarizadas:
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución.

Tabla I. Fases de extracción y condiciones cromatográficas

	Fase extracción	Estándar interno	Flujo (mL/mit)	Célula guarda (mV)	Célula 1 (mV)	Célula 2 (mV)	Sensibilidad (µA)
Catecolaminas en plasma	Alúmina	DHBA	1,5	+250	+100	-200	0,02
Catecolaminas en orina	Bio-Rex 70®	DHBA	0,8	+300	+100	-250	5
Metanefrinas	Bio-Rex 70®	HMBA	1,2	+500	+100	-350	2
AVM	Sílice	HV	1,5	0	0	+400	5

DHBA: 3,4-dihidroxibencilamina. HMBA: 4-hidroxi-3-metoxibencilamina. AVM: 4-hidroxi-3-metoximandelato. HV: 5-hidroxi-3-metoximandelato

neuro-ectodérmicos como neurofibromatosis y enfermedad de Von Hippel-Lindau (4). Las mutaciones causantes de la neoplasia endocrina múltiple 2A se localizan en el proto-oncogén RET situado en el brazo corto del cromosoma 10, y se heredan de forma autosómica dominante (5).

La presencia de feocromocitoma se sospecha ante la aparición de una o varias crisis de hipertensión, debutando con una gran variedad de síntomas, que incluyen la clásica triada de cefalea, diaforesis y palpitaciones. El diagnóstico bioquímico se basa en el incremento anormal de las catecolaminas y sus metabolitos, cuantificándose en sangre y orina (6-8).

En la actualidad existe cierta controversia de las pruebas más aconsejables (9-12), a pesar de que se han elaborado recomendaciones para su estrategia diagnóstica (7,8,13). El objetivo del estudio es analizar la casuística de los feocromocitomas, comparando las características diferenciales de sus formas de presentación, esporádica y familiar.

Pacientes y métodos

Pacientes

El estudio incluye los pacientes diagnosticados de feocromocitoma esporádico (n=27) o familiar (n=8), en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, entre los años 1997 y 2000.

La evaluación de los pacientes ha consistido en la revisión de las manifestaciones clínicas y cuantificación de las catecolaminas y metabolitos. La sospecha de tumoración fue confirmada por técnicas de imagen, ecografía, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear o gammagrafía con ¹³¹I-meta-iodobencilguanidina. El diagnóstico de feocromocitoma se confirmó por análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

Los procedimientos empleados han estado de acuerdo con la guía ética de la declaración de Helsinki de 1975 (revisada en 1983), y han sido aprobados por el comité ético del Hospital.

Métodos

La determinación de la presión arterial (media de tres determinaciones) se llevó a cabo con el paciente en sedestación. Se consideró que existía hipertensión arterial mantenida cuando en todos los registros se obtuvieron presiones superiores a 140/90 mm Hg, o bien cuando esta circunstancia era la predominante en los pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo. Se definió hipertensión arterial paroxística cuando sólo se presenta durante las crisis adrenérgicas. Por último, se estableció que el paciente presentaba hipertensión arterial mixta cuando existía una hipertensión arterial mantenida pero con picos significativos durante las crisis.

Las muestras sanguíneas se obtuvieron mediante una cánula intravenosa, insertada en la vena cubital diez minutos antes de

la primera toma en un tubo de flebotomía, Vacutainer (Becton Dickinson, Meyland, Francia) de 3 mL conteniendo EDTA tripotásico al que le habíamos adicionado 0,1 mL de metabisulfito sódico (0,1 mol/L). Las muestras se centrifugaron inmediatamente a 3000 g durante 10 minutos a 4 °C, y se congelaron a -20 °C hasta su cuantificación.

Las muestras urinarias de 24 h se recogieron en envases de polietileno a los que se habían adicionado 20 mL de HCl (6 mol/L), y fueron mantenidas en oscuridad a 4 °C hasta su procesamiento.

Tanto para las catecolaminas (plasmáticas y urinarias) como sus metabolitos, la extracción de las muestras se realizó mediante columnas individuales. Se analizaron los extractos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección electroquímica, utilizando equipos de reactivos y siguiendo las instrucciones de la casa suministradora Bio-Rad (Bio-Rad Labs., Richmond, CA, EEUU). En las metanefrinas, previamente a la extracción realizamos una hidrólisis ácida a pH 1 con HCl 37% (E. Merck, Darmstadt, Alemania) en un baño de agua a 90-100 °C durante 30 minutos. La composición de las columnas de extracción y las condiciones cromatográficas se expone en la tabla I.

El sistema cromatográfico consta de una bomba Kontron modelo 420 (Kontron Instruments, Eching, Alemania), un autoinyector Gilson modelo 234 equipado con un «loop» de inyección de 50-µL (Gilson, Villiers Le Bel, Francia), un detector ESA Coulochen II Electrode Array System modelo 5100A (ESA Inc., Bedford, MA, EEUU), y un sistema de adquisición de datos con integrador KromaSystem 2000 (Kontron Instruments).

La fase móvil isocrática tanto para las catecolaminas como las metanefrinas estaba compuesta por un de tampón fosfato dihidrógeno sódico (40 nmol/L), conteniendo octanosulfónico sal sódica (2 mmol/L), EDTA disódico (10 mmol/L) y un 4% (v/v) de metanol grado-HPLC, ajustada a pH=3. La fase móvil isocrática para el ácido 4-hidroxi-3-metoximandelato, se componía de un tampón de fosfato dihidrógeno sódico (50 nmol/L), conteniendo octanosulfónico sal sódica (4 mmol/L), EDTA disódico (50 nmol/L), trietilamina (100 mmol/L) y un 8% (v/v) de metanol grado-HPLC, ajustada a pH=3.

La fase estacionaria fue común en todas las pruebas, siendo una columna de fase reversa de octadecilsilano Nova-Pack C-18 de 5-µm de diámetro de partícula y 15 cm x 0,46 cm (i.d.) (Waters, Mildford, MA, EEUU), precedida de una precolumna de 2-cm Supelguard LC-18 (Supelco, Bellafonte, PA, EEUU).

El diagnóstico genético de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A se realizó mediante el estudio de las mutaciones de los exones 10 y 11 del proto-oncogén RET, amplificándolos mediante la reacción en cadena de la polimerasa y secuenciando los productos. Los detalles de la metodología empleada han sido descritos previamente (14). Determinamos

Tabla II. Intervalo de referencia de catecolaminas y metabolitos excretados en orina de 24 h, en 650 pacientes sin feocromocitoma

	\bar{x}	<i>s</i>	97,5%
Noradrenalinio (nmol/24 h)	252,7	93,6	485
Adrenalinio (nmol/24 h)	69,3	31,5	125
3-Metoxinoradrenalinio (μ mol/24 h)	2,2	1,1	4,1
3-Metoxiadrenalinio (μ mol/24 h)	1,2	0,5	2,5
AVM (μ mol/24 h)	22,6	17,5	58

AVM: 4-hidroxi-3-metoximandelato. El 97,5% es calculado del antilogaritmo de $\bar{x} \pm 2s$.

las concentraciones plasmáticas basales de calcitonina y paratirina por métodos inmunoradiométricos, siguiendo las instrucciones del fabricante (Cis Radioquímica, Francia).

Valores de referencia y control de la calidad

Nuestro laboratorio había establecido el intervalo de referencia de la excreción de catecolaminas y sus metabolitos en orina de 24 h, correspondiente al 97,5% de los valores individuales de la combinación de pacientes normotensos y con hipertensión esencial sin tumor, tabla II. Los límites de referencia superiores de las catecolaminas plasmáticas han sido tomados de la literatura, noradrenalinio 4 nmol/L y adrenalinio 0,3 nmol/L (15).

Utilizamos como control de calidad externo en las magnitudes de orina, el control comercial Lyphochek® (Bio-Rad Labs.). Los coeficientes de variación interserial son del 8,8% para el noradrenalinio (290 nmol/L), el 9% para el adrenalinio (50 nmol/L), el 6,8% para el 3-metoxinoradrenalinio (2,5 μ mol/L), el 9,3% para el 3-metoxiadrenalinio (1,2 μ mol/L) y el 9,4% para el ácido 4-hidroxi-3-metoximandelato (30 μ mol/L). En las magnitudes sanguíneas empleamos el control comercial Chromosystems® (Chromosystems, München, Alemania). Los coeficientes de variación interserial son del 12,5% para el noradrenalinio (2,2 nmol/L) y del 15,6% para el adrenalinio (0,4 nmol/L).

Análisis estadístico

Para las diferencias estadísticas entre poblaciones utilizamos la prueba de Student, la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones y las asociaciones por el coeficiente de correlación de Pearson. Comparamos las curvas de rendimiento diagnóstico para cada constituyente o combinación de ellos en base en la positividad del diagnóstico histológico de feocromocitoma (16). El análisis estadístico ha sido realizado con el paquete SPSS statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU). Se consideraron diferencias significativas de $P < 0,05$.

Resultados

Las principales características diferenciales clínicas entre los pacientes diagnosticados de feocromocitoma esporádico y familiar detallan en la tabla III.

La edad media del grupo de feocromocitomas esporádicos es $45,2 \pm 17,7$ años (17-71 años) significativamente superior ($P < 0,01$) a la del grupo familiar, $32,3 \pm 11,2$ años (18-57 años). Respecto al sexo, 19 pacientes son varones (54,3%) por 16 mujeres (46,7%) no encontrando diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,32$).

La localización del tumor en 5 pacientes es extra-adrenal (4 en el abdomen y 1 en el cuello), perteneciendo todos al grupo

Tabla III. Diferencias entre feocromocitoma esporádico y familiar

	Esporádico (n = 27)	Familiar (n = 8)
Edad ($\bar{x} \pm s$)†	$45,2 \pm 17,7$	$32,3 \pm 11,2$
Sexo (V/M)	15/12	4/4
Localización (%)‡		
Extra-adrenal	5 (18,5)	0
Adrenal unilateral	20 (74,1)	0
Adrenal bilateral	2 (7,4)	8 (100)
Hipertensión arterial (%)‡	23 (85,2)	4 (50)
Tamaño del tumor (cm)†	$5,9 \pm 2,3$	$3,1 \pm 2,1$

† $P < 0,05$, ‡ $P < 0,001$.

esporádico. De los tumores adrenales, 11 (36,6%) se hallan en la médula adrenal derecha, 9 (30%) en la médula adrenal izquierda y 10 (33,4%) son de localización bilateral. En todos los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A el tumor es bilateral, mientras en el grupo de tumores esporádicos la bilateralidad es del 7,4% ($P < 0,0001$).

El signo clínico de presentación más común es la hipertensión arterial, especialmente sistólica. De los 6 pacientes sin hipertensión arterial, predominan los del grupo familiar (4 de 8) frente a 2 de 27 del grupo esporádico, ($P = 0,0002$). Los principales síntomas son cefaleas (78,2%), diaforesis (81,2%), palpitaciones (61,2%) y ataques de ansiedad (21,3%); el dolor torácico o abdominal, poliuria y polidipsia se presentó en menores proporciones. El grupo de pacientes con tumores esporádicos tiene una mayor incidencia de estos síntomas (26 de 27) que el grupo familiar (2 de 8) ($P = 0,009$).

La media del tamaño de los feocromocitomas esporádicos es $5,9 \pm 2,3$ cm (2-17 cm) frente a $3,1 \pm 2,1$ cm (0,5-7 cm), para los tumores familiares ($P < 0,03$). Encontramos una elevada correlación positiva entre el tamaño del tumor y la excreción de metanefrinas fraccionadas (3-metoxinoradrenalinio $r = 0,71$ y 3-metoxiadrenalinio $r = 0,53$; $P < 0,001$). No hallamos tal asociación con el resto de pruebas estudiadas.

Los resultados de la medida de las magnitudes bioquímicas de ambos grupos se exponen en la tabla IV. Las catecolaminas plasmáticas se determinaron en 21 pacientes (13 feocromocitomas esporádicos y 8 familiares). La concentración del noradrenalinio es similar en ambos grupos, mientras que la concentración del adrenalinio está significativamente elevada en el grupo de feocromocitomas familiares ($P < 0,01$).

La secreción del noradrenalinio y del 3-metoxinoradrenalinio es mayor en el grupo de pacientes con tumores esporádicos que en el grupo de pacientes con tumores familiares, mientras que la concentración del adrenalinio y del 3-metoxiadrenalinio es más elevada en los últimos, sin encontrar en ningún caso diferencias significativas.

Tabla IV. Comparación de las magnitudes bioquímicas del feocromocitoma esporádico y familiar

	Esporádico	Familiar
Plasma (n)	13	8
Noradrenalinio (nmol/L)	8,4 ± 2,6	7,3 ± 2,1
Adrenalinio (nmol/L)†	1,7 ± 0,8	4,2 ± 1,8
Orina 24 h (n)	27	8
Noradrenalinio (nmol/24 h)	2642,5 ± 648,9	2117,5 ± 695,6
Adrenalinio (nmol/24 h)	733,2 ± 165,9	1137,3 ± 426,4
3-Metoxinoradrenalinio (µmol/24 h)	12,3 ± 2,6	9,3 ± 2,6
3-Metoxiadrenalinio (µmol/24 h)	3,5 ± 1,9	6,5 ± 2,1
AVM (µmol/24 h)†	110,2 ± 16,3	72,8 ± 12,1

†P<0,05. AVM: 4-hidroxi-3-metoximandelato.

La concentración del 4-hidroxi-3-metoximandelato es mayor en pacientes del grupo esporádico respecto del grupo familiar ($115,9 \pm 16,3 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$ frente a $72,8 \pm 12,1 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$; $P<0,02$).

El mayor rendimiento diagnóstico lo obtenemos con la combinación de las metanefrinas fraccionadas, 0,951 (95%;IC:0,899-0,967) frente a 0,898 (95%;IC:0,835-0,948) con la combinación de las catecolaminas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($P=0,23$), (figura 1).

Todos los enfermos con neoplasia endocrina múltiple 2A presentan carcinoma medular de tiroides, con elevación de la calcitonina $185,7 \pm 51,2 \text{ ng/L}$ ($108\text{-}425 \text{ ng/L}$), límite de referencia superior 100 ng/L . Sin embargo, ninguno de los pacientes presentó hiperparatiroidismo, paratirina $2,3 \pm 0,9 \text{ pmol/L}$ ($0,3\text{-}4,6 \text{ pmol/L}$) intervalo de referencia de 1 a 5 pmol/L. La única mutación detectada fue la G634A.

La ecografía abdominal se realizó en 6 pacientes y se visualizó el tumor en 4. En los 2 casos falsos negativos, el tumor presentó un diámetro inferior a 3 cm. La tomografía axial computarizada se realizó en 21 pacientes, localizándose el tumor en 19, los falsos negativos correspondieron a pacientes con ne-

plasia endocrina múltiple 2A. En los 7 pacientes donde se realizó la resonancia magnética nuclear su resultado fue positivo. De los 20 pacientes a los que se les practicó una gammagrafía con ^{131}I -meta-iodobencilguanidina en 2 no se apreció acumulación de radiotrazador.

Discusión

La presentación del feocromocitoma es más frecuente durante la cuarta y quinta década de la vida, tal como se constata en nuestra serie (6). Los pacientes con tumores familiares son más jóvenes que los del grupo esporádico, debido al estudio de despistaje que se realiza a la familia de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A, permitiendo su diagnóstico antes de la presentación de las manifestaciones clínicas (17). Como en otras publicaciones, no encontramos diferencias significativas con relación al sexo (7).

La localización más habitual del tumor es intraabdominal, al igual que en la mayoría de las series (6,7), mostrando la glándula suprarrenal derecha una mayor incidencia, dato recogido también por otros autores (7), no teniendo una explicación conocida. La bilateralidad suele asociarse a presentación familiar en más del 70 % de casos (6,7), tal como se refleja en nuestra serie.

Los síntomas clínicos del feocromocitoma son tan variados como inespecíficos, la hipertensión arterial es el signo clínico más frecuente, al igual que en el resto de series (6,7,18,19). El diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye tirotoxicosis, consumo de drogas de abuso, hipoglucemia, ataques de ansiedad y pánico, enfermedad cardiovascular, etc (7). Otros síntomas como cefalea, diaforesis, palpitaciones y ansiedad muestran en nuestra población una frecuencia similar a otras series (6,18,19).

Los pacientes con feocromocitomas esporádicos presentan un cuadro clínico más definido que los del grupo familiar (6) y su localización es tanto adrenal como extra-adrenal. Estos últimos, presentan un claro predominio en la secreción de noradrenalinio sobre adrenalinio, debido a que el 7% del noradrenalinio plasmático deriva de las glándulas adrenales y el remanente 93% de las terminaciones axonales de las neuronas simpáticas postganglionares. Por contra, el 91% del adrenalinio plasmático procede de las glándulas adrenales por tan sólo el 9% de los tejidos extra-adrenales (20). Así, los pacientes del grupo familiar secretan predominante adrenalinio, puesto que la localización del tumor es exclusiva de las glándulas adrenales.

El noradrenalinio es α -agonista, mientras que el adrenalinio es un estimulador mixto, tanto α como β . La activación de los receptores β_2 en los vasos periféricos produce vasodilatación, mientras que el receptor β_1 es responsable de los efectos cardíacos inotrópicos y cronotrópicos. En los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A, el efecto de los receptores β tiende a dominar el cuadro clínico y su presentación clínica es más confusa, destacando las arritmias cardíacas, anomalías metabólicas y la normotensión, al igual que en otras series (19,21).

La gran cantidad de catecol-O-metiltransferasa ligada a la membrana celular de la glándula adrenal tiene mucha más afinidad por el adrenalinio, que la enzima primaria presente en otros tejidos. Igualmente, el noradrenalinio es mejor sustrato que el adrenalinio para la monoamino-oxidasa (22), contribuyendo a una mayor disponibilidad de adrenalinio que de noradrenalinio para la catecol-o-metiltransferasa; por tan-

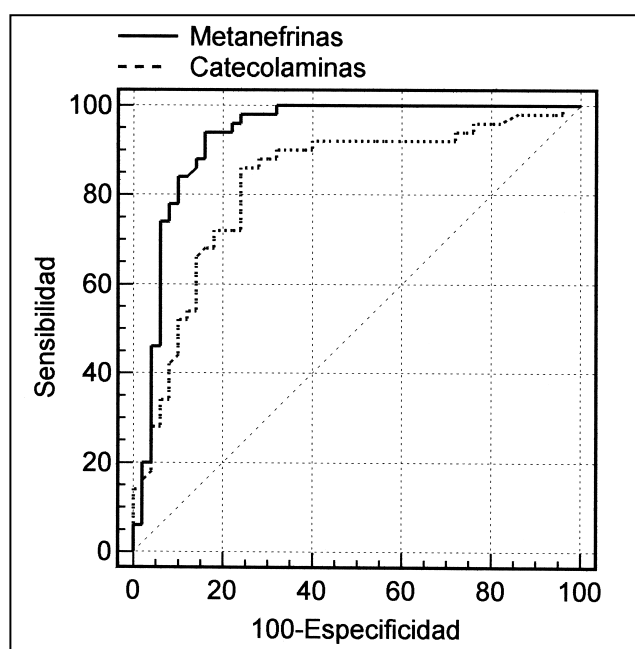


Figura 1. Comparación de las curvas de rendimiento diagnóstico de las metanefrinas y la combinación de noradrenalinio y adrenalinio en orina de 24 horas.

to, la glándula adrenal es una gran fuente de 3-metoxiadrenalinio, contribuyendo en más del 90% del total por tan sólo el 25-40% de 3-metoxinoradrenalinio (20,23), indicando que las metanefrinas son producidas dentro del tumor por él mismo. Conclusión respaldada por la elevada concentración de metanefrinas en el tejido tumoral, según los datos de la literatura (24,25).

Encontramos una gran asociación entre el tamaño del tumor y la excreción de metanefrinas en orina de 24 h pero no con la liberación de catecolaminas, datos similares a los de la literatura (26). Los feocromocitomas cuando son quiescentes no liberan catecolaminas, pero se incrementa su actividad metabolizante de catecolaminas a metanefrinas, siendo ésta la magnitud bioquímica que más se altera.

El conocimiento de que las glándulas adrenales es la mayor fuente de metanefrinas circulantes tiene importantes implicaciones en el uso de estos metabolitos en el diagnóstico del feocromocitoma. La mayor sensibilidad diagnóstica de las metanefrinas sobre otras magnitudes en el diagnóstico de feocromocitoma (27,28) es explicada no sólo por la preferente ruta extra-neuronal del metabolismo de las catecolaminas circulantes (29), sino también por la producción primaria de metanefrinas en el tejido cromafín como hemos comentado anteriormente.

El 4-hidroxi-3-metoximandelato presenta una mayor concentración en los feocromocitomas esporádicos, quizá debido a que menos del 20% de este metabolito deriva del metabolismo hepático de las catecolaminas circulantes y más del 80% de los metabolitos desaminados de las catecolaminas (30), principalmente del noradrenalinio de las neuronas simpáticas postganglionares (29). La excreción en orina de 24 h del 4-hidroxi-3-metoximandelato por encima del límite de referencia, requiere una gran concentración de catecolaminas en plasma. Consecuentemente, esta prueba tiene una sensibilidad baja y su validez diagnóstica está en entredicho, debido al elevado porcentaje de falsos negativos que exhibe (6,7,31).

El valor de las catecolaminas plasmáticas en nuestra serie presenta limitaciones, al igual que en otras series (7,9). Los resultados deben interpretarse con precaución, ya que pueden estar condicionados por situaciones fisiológicas o patológicas ajenas al feocromocitoma (31). Algunos secretan catecolaminas intermitentemente, lo que combinado con su corta semivida explicaría que una determinación aislada puede ser negativa cuando la muestra es extraída entre intervalos de presiones arteriales elevadas (8). Aparecen resultados falsos negativos en más del 30% de los pacientes con hipertensión paroxística. En este caso, las catecolaminas y sus metabolitos en orina de 24 h reflejan la actividad del tumor más adecuadamente.

La única mutación de los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 2A que hemos detectado es la G634A, coincidiendo con los datos publicados previamente (14,32,33). En cultivos celulares (células NIH 3T3) se ha demostrado que las mutaciones en el codón 634 tienen una actividad neoplásica de 1, frente a 0,2 de las mutaciones en el codón 618 (34).

El diagnóstico de localización siempre debe llevarse a cabo ante un diagnóstico bioquímico (35). Los métodos más sensibles son la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear, y los más específicos la gammagrafía con ¹³¹I-meta-iodobencilguanidina y la resonancia magnética nuclear, tanto para los feocromocitomas esporádicos como los familiares, resultados similares a los reflejados en la literatura (35,36).

Podemos concluir que la secreción de catecolaminas y sus metabolitos se asocia con la localización del feocromocitoma, así los extra-adrenales secretan principalmente noradrenalinio y 3-metoxinoradrenalinio, presentándose todos de forma esporádica. Los localizados en la médula adrenal, además de las anteriores magnitudes, también secretan una gran cantidad de adrenalinio y 3-metoxiadrenalinio, presentándose bien de forma esporádica o familiar. En el laboratorio clínico, la cuantificación de las metanefrinas en orina de 24 h por HPLC con detección electroquímica es la prueba de mayor rendimiento diagnóstico para identificar tanto feocromocitomas esporádicos como familiares.

Correspondencia
F. Cañizares Hernández,
Laboratorio de Hormonas
Hospital Universitario Virgen de la
Arrixaca
El Palmar-30120 Murcia.
fcanizares@hvax.insalud.es

Bibliografía

1. Van Heerden JA. Pheochromocytoma. En: Current surgical therapy. Cameron JC, eds. 4ª edición. St Louis: Mosby-Year Book Inc; 1992: p. 550-4.
2. Sutton MG, Sheps SG, Lie LI. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 1981; 56: 354-60.
3. Sabría M, Cuevas N, Tallada N, Plans C, Rey C, Bernet M, et al. Feocromocitoma y muerte súbita. Med Clin (Barc) 1979; 73: 371-3.
4. Bravo EL, Gilford RW Jr. Current concepts. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. N Engl J Med 1984; 311: 1298-303.
5. Mulligan LM, Kwock JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner B, et al. Germline mutations of the RET proto-oncogene in MEN type 2A (MEN 2A). Nature 1993; 363: 458-60.
6. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG, Van Heerden JA. Recent development in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 1990; 65: 88-95.
7. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. Endocr Rev 1994; 15: 356-68.
8. Plouin PF, Duclos JM, Menard J, Comoy E, Bohuon C, Alexandre JM. Biochemical tests for the diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus plasma determinations. Br Med J (Clin Res De) 1981; 282: 853-4.
9. Bravo EL. Plasma or urinary metanephrines for the diagnosis of pheochromocytoma? That is the question. Ann Intern Med 1996; 125: 331-2.
10. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willensen JJ, Friberg J, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrine in the diagnosis of pheochromocytoma. Ann Intern Med 1996; 123: 101-9.
11. Heron E, Chatellier G, Billaud E, Foods E, Plouin PF. The urinary metanephrine-to-creatinine ratio for diagnosis of pheochromocytoma. Ann Intern Med 1996; 125: 300-3.
12. Cañizares F, Sánchez M, Alvarez A, Díaz J, Pascual R, Pérez M, et al. A five-year report on experience in the detection of pheochromocytoma. Clin Biochem 2000; 33: 649-55.
13. Berlanga E, Rodríguez J. Recomendaciones para el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma. Química Clínica 1998; 17: 42-6.
14. Pomares FJ, Bernabé MJ, Matías-Guiu X, Rodríguez JM, Soriano J, Sola J, et al. Análisis genético de las mutaciones de RET en las familias con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 de la comunidad de Murcia. Med Clin (Barc) 1999; 112: 646-50.
15. SmithKline Beecham Clinical Laboratories: Directory of Services, 1991. King of Prussia, PA, SmithKline Beecham Clinical Laboratories, 1991.
16. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology 1983; 148: 839-43.
17. Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D, Calmrttes C, Feingold N, Heshmati M, et al. Pheochromocytoma in multiple masses: incidental discovery on computed tomography. Am J Roentgenol 1982; 139: 81-5.
18. Simón I, Hernández C, Tovar JL, Bonnin J, Simó R, Mesa J. Feocromocitoma: revisión clínica de 21 casos. Med Clin (Barc) 1991; 97: 69-72.
19. Mediavilla JD, López M, Hidalgo C, Fernández-Torres C, Aliaga F, Peran F, et al. Estudio comparativo de nueve casos con feocromocitoma adrenal y once casos con feocromocitoma extraadrenal. Rev Clín Esp 1999; 199: 343-8.
20. Eisenhofer G, Rundquist B, Aneman A, Friberg P, Dakak N, Kopin IJ, et al. Regional release and removal of catecholamines and extraneuro-

- nal metabolism to metanephrines. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3009-17.
21. Rebollar JL, Gilsanz FJ, Buencuerpo J, Chantres MT, Pérez C, Villacorta J. Feocromocitoma con hipertensión arterial. *Rev Clín Esp* 1978; 149: 617.
 22. Grohmann M. The activity of neuronal and extraneuronal catecholamine-metabolizing enzymes of the perfused rat heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1987; 336: 139-47.
 23. Eisenhofer G, Friberg P, Pacak K, Goldstein DS, Murphy DL, Tsigos C, et al. Plasma metanephrines: do they provide useful information about sympapho-adrenal function and catecholamine metabolism? *Clin Sci* 1995; 88: 533-42.
 24. Sjoerdsma A, King WM, Leeper LC, Underfriend S. Demonstration of the 3-metoxo analog of norepinephrine in man. *Science* 1957; 127: 876.
 25. Kopin IJ, Axelrod J. Presence of 3-metoxo-4-hydroxyphenylglycol and metanephrine in phaeochromocytoma tissue. *Nature* 1960; 185: 788.
 26. Crout J, Sjoerdsma A. Turnover and metabolism of catecholamines in patients with phaeochromocytoma. *J Clin Invest* 1964; 43: 94-102.
 27. Manu P, Runge LA. Biochemical screening for phaeochromocytoma: superiority of urinary metanephrines measurement. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 788-90.
 28. RosanoTG, Swift TA, Hayes LW. Advances in catecholamines and metabolite measurements for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin Chem* 1991; 37: 1854-67.
 29. Eisenhofer G, Pecorella W, Pacak K, Hooper D, Kopin IJ, Goldstein DS. The neuronal and extraneuronal origins of plasma 3-metoxo-4-hydroxyphenylglycol in rats. *J Auto Nerv Syst* 1994; 50: 93-107.
 30. Eisenhofer G, Aneman A, Hooper D, Rundqvist B, Friberg P. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrines and its metabolites in humans. *J Neurochem* 1996; 66: 1565-73.
 31. Feldman JM. Diagnosis and management of pheochromocytoma: *Hosp Pract* 1989; 24: 175-89.
 32. Eng C, Clayton D, Schuffenecker Y, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575-9.
 33. Frank-Raue K, Hoppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Haase R, et al. Mutations of the RET protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation genotype and phenotype. German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1780-3.
 34. Ito S, Iwashita T, Asai N, Murakami H, Iwata Y, Sobue G, et al. Biological properties of RET with cysteine mutations correlate with multiple endocrine neoplasia type 2A, familial medullary thyroid carcinoma, and Hirschprung's disease phenotype. *Cancer Res* 1997; 57: 2870-2.
 35. Young WF Jr. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 801-27.
 36. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case Record 16. *N Engl J Med* 1991; 324: 1119-27.