
DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL FEOCROMOCITOMA.

Eugenio Berlanga Escalera.

Laboratorio Bioquímica. UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell.

Elías Álvarez-García.

*Laboratorio de Hormonas. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Xeral.
Xerencia de Xestión Integrada de Vigo.*

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son tumores que producen, almacenan y liberan cantidades excesivas de catecolaminas y sus metabolitos. Histológicamente derivan del tejido cromafín, el 80-85 % se localizan en la médula suprarrenal y el 15-20 % restante en los ganglios simpáticos o parasimpáticos y en los residuos embrionarios cromafines extrasuprarrenales denominándose entonces paragangliomas. Los paragangliomas simpáticos suelen localizarse en el tórax, el abdomen o la pelvis, tienen una morfología similar a los feocromocitomas pero son malignos con mucha mayor frecuencia y, en general, son secretores predominantemente de noradrenalina. La mayor parte de los parasimpáticos se localizan en la cabeza y el cuello y no suelen presentar síntomas por exceso de secreción de catecolaminas, con menos frecuencia se localizan en el abdomen, pero éstos presentan hipertensión en el 64 % de los casos.

Los feocromocitomas-paragangliomas (FPGL) se presentan habitualmente entre los 30 y los 60 años y un 10 % afectan a niños, en general, entre los 6 y los 14 años. Durante el embarazo pueden ser confundidos con cuadros de pre-eclampsia con riesgo tanto para la madre como para el feto. Aproximadamente, el 5-7 % de los incidentalomas adrenales son feocromocitomas y, por lo menos, un 10% de los pacientes con este tipo de tumor son diagnosticados casualmente después de realizarse pruebas de imagen del abdomen porque presentan síntomas que no están relacionados con la enfermedad. La prevalencia es todavía discutida, aunque se acepta que afectan al 0,2-0,6 % de la población de hipertensos, afectando por igual a hombres y mujeres. No obstante, seguramente es una enfermedad infradiagnosticada ya que en estudios de necropsias se encuentra sin diagnosticar en un 0,05-0,1 % de los casos. En los niños con hipertensión la prevalencia es del 1,7 %, siendo los tumores extraadrenales y multifocales más frecuentes que en adultos.

Alrededor del 10-15 % son malignos y el 10 % se presentan ya con metástasis en el momento del diagnóstico. A pesar de su rareza es una de las causas de hipertensión arterial susceptible de curación, de aquí la importancia de su diagnóstico precoz.

La mayor parte de los feocromocitomas son esporádicos pero, en general, la edad de aparición más temprana, los tumores múltiples, la localización adrenal bilateral y los tumores malignos multifocales o recurrentes son más frecuentes en las formas familiares que en las esporádicas. Hasta un 50-60 % presentan mutaciones, 35 % en la línea germinal, que pueden afectar a 17 genes, siendo los más frecuentemente involucrados: VHL, enfermedad de von Hippel-Lindau (14-39 %); RET, MEN tipo 2a (50 %) o 2b (20-50 %); NF1, neurofibromatosis tipo 1; SDHx, subunidades de la succinato deshidrogenasa A, B C y D; SDHAF2, factor 2 del complejo de unión de la SDH; TMEM127, proteína transmembrana 127; MAX; MYC asociado del factor X. La succinato-deshidrogenasa (SDH) es un complejo heterotetramérico que tiene su actividad en la cadena aeróbica de transporte de electrones del ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial (complejo mitocondrial II). SDHD se asocia con paragangliomas parasimpáticos benignos y raramente simpáticos, SDHC con paragangliomas parasimpáticos benignos y SDHB con paragangliomas simpáticos que alcanzan una malignidad del 35 %.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL FEOCROMOCITOMA

El cribado bioquímico del FPGL debe realizarse con la medición de metanefrinas libres plasmáticas o de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas mediante HPLC con detección electroquímica o espectrometría de masas.

La orina de 24 h integra la secreción de metanefrinas durante todo el día y, aunque la excreción urinaria de estos metabolitos esté sujeta a las mismas fuentes de variación biológica que las metanefrinas plasmáticas, en general, las variaciones de breve duración tendrán menos efecto si se miden en muestra de orina de 24 h. Además la secreción producida durante 24 h puede aportar mayor sensibilidad diagnóstica. Los principales inconvenientes son la incomodidad de la recolección de la muestra y que pueden producirse falsos negativos o positivos por una recogida incompleta o excesiva (durante más de 24 h).

Hay que tener en cuenta que en orina se suele medir la concentración de las metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina totales, es decir la suma de los metabolitos excretados libres y conjugados) mientras que en plasma se mide la concentración de metanefrinas libres y que las metanefrinas conjugadas provienen fundamentalmente de la sulfatación intestinal y, por lo tanto, también se producen a partir de procesos metabólicos no relacionados directamente con el tumor lo cual podría reducir la especificidad diagnóstica de las metanefrinas fraccionadas en orina.

El inconveniente fundamental para la medida de las metanefrinas libres en plasma es que la mayor parte de los laboratorios clínicos no disponen de la técnica recomendada para

su medida, HPLC/tándem masas y los inmunoanálisis que se utilizan presentan resultados falsamente negativos cuando se comparan con HPLC/tándem masas.

La medición de catecolaminas tanto en plasma como en orina no es fiable para el diagnóstico porque la secreción de catecolaminas por los FPGL es, a menudo, episódica e incluso puede ser insignificante en pacientes asintomáticos. La producción de metanefrinas, en cambio, suele ser mucho más constante, además los FPGL contienen grandes cantidades de catecol-O-metiltransferasa (COMT), la enzima que metaboliza las catecolaminas en metanefrinas libres, esta enzima se encuentra también en el tejido cromafín de la médula suprarrenal pero no el sistema nervioso simpático. Por último, la producción de metanefrinas libres dentro de las células tumorales y su secreción al torrente circulatorio es continua e independiente de la secreción de catecolaminas debido tanto a la secreción tumoral como a la activación simpático-adrenal.

La medida de la concentración de vanilmandelato (VMA) es muy específica pero poco sensible, por lo que no es útil como prueba de cribado. No se recomienda tampoco el uso de la combinación de múltiples pruebas bioquímicas (metanefrinas, catecolaminas, VMA) para el cribado, pues no aumenta de forma significativa la sensibilidad diagnóstica y disminuye la especificidad. Para el cribado es recomendable utilizar una única prueba con un elevado valor predictivo negativo, por eso, las guías de práctica clínica actuales aconsejan las metanefrinas libres plasmáticas o metanefrinas fraccionadas en orina que son las pruebas con mayor sensibilidad diagnóstica.

Un valor ligeramente por encima del límite superior de referencia en una sola muestra elevará ligeramente la probabilidad diagnóstica del tumor, mientras que una elevación de la concentración igual o superior a 3 veces el límite superior del intervalo de referencia conlleva una probabilidad de casi del 100 % de existencia de un FPGL.

Condiciones preanalíticas

Aunque las metanefrinas son significativamente menos susceptibles que las catecolaminas a elevaciones de su concentración en sangre por influencias tales como el cambio de postura o el estrés, para minimizar los efectos de la activación simpático-adrenal la extracción de sangre para la determinación de metanefrinas libres plasmáticas debe realizarse en las mismas condiciones que la de catecolaminas tras 30 minutos de reposo en decúbito supino. La extracción de sangre en posición de sentado puede aumentar en 2,8 veces los resultados falsos positivos.

La muestra de sangre debe ser recogida en tubos con anticoagulante (heparina o EDTA) en frío, centrifugar en frío y separar lo antes posible para congelarla a -20 °C lo antes posible.

La recogida de orina de 24 horas debe realizarse evitando recogidas incompletas o excesivas por lo que es útil entregar al paciente un protocolo de recogida. Es recomendable

medir la creatinina en la orina e, incluso en el caso de disponer de valores de referencia adecuados, referir los valores de catecolaminas o metanefrinas a la concentración de creatinina.

Numerosos alimentos como algunas frutas (por ejemplo plátano y piña), frutos secos (como nueces y cacahuetes) y cereales, contienen cantidades significativas de catecolaminas (o de sus precursores) y pueden producir una elevación en la concentración de metanefrinas.

Los factores dietéticos no influyen en la concentración de metanefrina (MN) y normetanefrina (NMN) libres en plasma, pero pueden aumentar la concentración de 3-metoxitiramina (3-MT) libre plasmática. Para evitar esta interferencia es suficiente realizar la extracción de sangre tras una noche de ayuno. Una dieta abundante en alimentos ricos en catecolaminas, aunque no influye en la concentración de MN urinaria, puede aumentar de forma significativa la de NMN y 3-MT en orina (a expensas del incremento de los metabolitos conjugados, cuya concentración es más influenciada por la dieta). Esto justifica la necesidad de la restricción dietética de estos alimentos, el día anterior y durante el día de la recogida de orina.

Es conocida la interferencia que el ácido caféico, una catecolamina del café (incluso en el café descafeinado) y su derivado el ácido dihidrocaféico producen en la determinación de catecolaminas plasmáticas. Además, ambas catecolaminas son sustratos de la COMT por lo que es de suponer que pueden también afectar a los niveles de concentración plasmática y urinaria de metanefrinas.

Para medir VMA en orina deben seguirse las mismas restricciones dietéticas que para las metanefrinas.

Estabilidad de las muestras

La estabilidad de las catecolaminas en orina tiene una gran variabilidad interindividual que puede ir desde la degradación completa a la conservación de los analitos durante mucho tiempo. Las catecolaminas se pueden degradar ya durante las primeras 24 horas y posteriormente incluso cuando se almacenan a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La acidificación a un pH 4 es un método efectivo para evitar este efecto. No obstante la adición de ácido clorhídrico al recipiente usado para la recolección de la orina puede conllevar la hidrólisis del analito así como un riesgo potencial para el paciente durante la primera fase de recolección cuando el ácido todavía está muy concentrado. Por el contrario, si se añade una cantidad insuficiente de ácido se puede producir la degradación de las catecolaminas. El método ideal para la recogida y conservación de catecolaminas en orina consiste en la adición de Na_2EDTA y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ en vez de HCl durante la recogida y la acidificación posterior con HCl hasta pH 4 en cuanto se recibe la orina en el laboratorio.

Las metanefrinas se mantienen estables durante al menos una semana a temperatura ambiente. Esta observación es de enorme importancia pues simplifica la recogida de ori-

na evitando riesgos para el paciente, sin embargo la acidificación de la muestra a pH 4 inmediatamente después de la recepción en el laboratorio es una medida que asegura su correcta conservación.

Como la acidificación de las muestras de orina no interfiere en la medición de metanefrinas y VMA puede usarse la misma muestra que para la determinación de catecolaminas.

Especificidad

Una concentración dentro de los valores de referencia de metanefrinas, prácticamente excluyen la posibilidad de la existencia de un FPGL, salvo en el caso de tumores de muy pequeño tamaño. Sin embargo, un valor elevado de metanefrina o normetanefrina no es necesariamente indicativo de la presencia del tumor. La frecuencia de falsos positivos plantea un dilema diagnóstico que en muchas ocasiones lleva a la realización de pruebas para la localización del tumor.

Falsos positivos

Existen tres fuentes potenciales de resultados falsos positivos: la dieta, los fármacos y el estrés.

Como ya se ha descrito la ingesta de determinados alimentos puede producir una elevación de la concentración de metanefrinas.

Los fármacos pueden interferir en la medida de la concentración de catecolaminas y en la de sus metabolitos, tanto en plasma como en orina. La interferencia puede ser analítica, o por el efecto del fármaco en la síntesis, metabolización y excreción de las catecolaminas o de sus metabolitos.

Las interferencias analíticas son específicas del método utilizado y del analito. Los métodos de HPLC/tándem masas se consideran menos susceptibles de interferencias analíticas, mientras que los métodos de HPLC con detección electroquímica han ido evolucionando para hacerse cada vez más específicos. Un ejemplo de ello es que la mayoría de métodos modernos de HPLC para la medida de metanefrinas fraccionadas en orina, han conseguido que el paracetamol eluya en un pico independiente, sin producir interferencias significativas. Debe consultarse la información del fabricante sobre las interferencias analíticas a las que es susceptible el método que se está utilizando.

La principal fuente de interferencias medicamentosas que causan resultados falsamente positivos es la administración de antidepresivos tricíclicos o fenoxibenzamina, pero un gran número de sustancias pueden incrementar la concentración de las catecolaminas y de sus metabolitos, pudiendo causar resultados falsamente positivos.

Los agentes simpaticomiméticos tales como la efedrina, las anfetaminas, la cocaína, la cafeína y la nicotina incrementan la liberación de adrenalina (A) y noradrenalina (NA) Fármacos

macos que inhiben la recaptación de NA, como la venlafaxina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos, pueden producir un incremento en la concentración de NA y NMN. Los inhibidores de la monoamino-oxidasa bloquean la conversión de NA y A a dihidroxifenilglicol, aumentando la concentración de ambas catecolaminas. Algunos antihipertensivos, incluyendo vasodilatadores (antagonistas del calcio dihidropiridínicos) y los bloqueantes selectivos de los receptores α -1 adrenérgicos (doxazosina), pueden producir falsos positivos debido a la activación simpática refleja que pueden causar. La fenoxibenzamina, antagonista α -adrenérgico no selectivo, puede incrementar la concentración de NA y NMN. La L-DOPA puede causar un incremento en la concentración de la 3-MT y de dopamina.

Lo ideal es que se pueda retirar toda la medicación que pueda causar interferencias, al menos una semana antes de la extracción de sangre o de la recogida de orina, no obstante, como no siempre es fácil y no todos los fármacos interfieren en la misma medida, puede resultar más operativo realizar el cribado con la medicación habitual (salvo la fenoxibenzamina o los antidepresivos tricíclicos, que siempre deben retirarse), y si se obtiene un resultado positivo considerar su retirada y repetir la prueba para confirmar el resultado.

El estrés fisiológico asociado a la enfermedad grave o a la estancia en unidades de cuidados intensivos puede producir una elevación de la concentración de metanefrinas.

Cuando se observa una concentración de metanefrinas plasmáticas o urinarias elevada, pero no lo suficiente para que el resultado sea concluyente (inferior a 4 veces el límite superior del intervalo de referencia), se debe intentar confirmar el diagnóstico bioquímico antes de realizar pruebas de localización. Hay que tener en cuenta que, en este intervalo de concentración (sobre todo para valores ligeramente elevados), el número de sujetos con resultados falsamente positivos suele superar al de los individuos afectados de la enfermedad. Existen distintas formas para intentar distinguir los falsos positivos de los verdaderos:

- Considerar posibles causas preanalíticas.
- Evaluar tratamientos farmacológicos. Es muy útil disponer de un formulario para que el médico o el mismo paciente indiquen la medicación administrada durante los últimos días.

Si se identifica la causa que haya podido producir la elevación debe intentar repetir la prueba tras la retirada de ese factor.

- Realizar otra prueba bioquímica. Se puede confirmar la elevación del resultado usando otra prueba distinta. Si existe una elevación de metanefrinas fraccionadas en orina, lo ideal sería, si está disponible, la medida de las metanefrinas plasmáticas y viceversa.

Otros algoritmos proponen el uso de la cromogranina A (CgA) sérica. Los pacientes con metanefrinas elevadas tienen 50 veces más probabilidades de ser portadores de FPGL si,

además, tienen concentraciones de CgA elevadas. No obstante, la CgA es poco específica y se pueden encontrar concentraciones por encima del intervalo de referencia en otros tipos de tumores, en insuficiencia renal, hepatopatía, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, etc.

La combinación de pruebas bioquímicas más efectiva para la confirmación diagnóstica de FPGL es el uso de las metanefrinas plasmáticas como cribado, y la confirmación con metanefrinas fraccionadas en orina y CgA en suero. Sólo cuando las dos pruebas de segunda línea (metanefrinas fraccionadas en orina y CgA sérica) son negativas se puede considerar que la elevación de metanefrinas plasmáticas se debe a un falso positivo. Cuando se usa una única prueba de confirmación (metanefrinas o CgA), aunque se incrementa la especificidad, se pierde sensibilidad, por lo que podrían dejarse sin diagnosticar FPGL secretores.

Otra combinación de pruebas bioquímicas, aunque menos eficiente, pero a la que se puede recurrir en el caso de no tener acceso a las metanefrinas libres plasmáticas (medidas con HPLC/tándem masas), es la medida de catecolaminas y de VMA en orina de 24 horas. Una concentración elevada de VMA incrementa la especificidad, aumentando la sospecha clínica de presencia de FPGL, pero hay que tener en cuenta que un VMA negativo no excluye la existencia de enfermedad. La concentración de catecolaminas libres en orina puede ser de ayuda a la hora de identificar falsos positivos de metanefrinas fraccionadas, pues los pacientes con FPGL suelen presentar mayor incremento relativo de metanefrinas que de catecolaminas, mientras que los falsos positivos debidos a estimulación simpático-suprarrenal presentan el perfil bioquímico inverso. Esto se debe a que la síntesis de metanefrinas por las células tumorales es continua e independiente de las variaciones en la liberación de catecolaminas y a la gran contribución de la médula adrenal a los niveles circulantes de metanefrina (91 %) y de normetanefrina (23 %), contribución que también es independiente de la liberación de catecolaminas.

- Seguimiento de los pacientes con resultados discretamente elevados y baja probabilidad de padecer la enfermedad. Si la elevación de la concentración de metanefrinas se debe a la presencia de un pequeño FPGL, lo más probable es que se observa una elevación de la concentración a lo largo del tiempo, en respuesta al crecimiento del tumor.

- Es raro encontrar falsos positivos con elevación simultánea de normetanefrina y metanefrina, en cambio, este perfil se observa en la mitad de los pacientes con feocromocitoma.

- Cuando existe una elevación de la concentración de normetanefrina o metanefrina igual o mayor a tres veces el límite superior de los valores de referencia es muy probable la presencia de tumor.

Valores normalizados por sexo y edad para metanefrinas fraccionadas urinarias

En un intento de reducir los falsos positivos de la medición de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas realizadas con HPLC con detección electroquímica se ha propuesto el uso de valores normalizados por sexo y edad para mejorar la especificidad, manteniendo la sensibilidad.

Los valores normalizados se obtienen al dividir el valor de concentración de metanefrina y normetanefrina por el valor superior de la normalidad para una edad y sexo determinados. Se ha propuesto, también valorar el producto de los valores normalizados de metanefrina y normetanefrina (nMT x nNMT), un valor de dicho producto superior a 3 para una población determinada se considera indicativo de la presencia del tumor. Aunque con este método se han obtenido datos prometedores se necesitan estudios prospectivos, además de unos buenos valores de referencia, para acabar de validar este procedimiento.

Falsos negativos

Los pacientes con tumores pequeños, inferiores a 1 cm, que producen pequeñas cantidades de catecolaminas pueden presentar valores normales de metanefrinas urinarias y plasmáticas. Estos casos suelen aparecer en el cribado de la enfermedad en pacientes con predisposición genética o con historia previa de FPGL. En este tipo de pacientes, a pesar de un resultado de metanefrinas normales, debe realizarse un seguimiento a largo plazo ya que, probablemente, al evolucionar la enfermedad las concentraciones irán aumentando.

Otra posible fuente de falsos negativos es la presencia de tumores que no producen adrenalina o noradrenalina. Este tipo de tumores, que producen predominantemente o exclusivamente dopamina, son extremadamente infrecuentes y suelen presentarse como paragangliomas extraadrenales y con cierta frecuencia son malignos. El predominio de la producción de dopamina y la relativa pérdida de la capacidad para la producción de las otras catecolaminas se debe a la deficiencia de dopamina- β -hidrolasa, enzima que convierte la dopamina en noradrenalina. La presentación clínica suele ser atípica, los pacientes con tumores productores de dopamina suelen ser normotensos de modo que la sospecha se establece en muchas ocasiones por un hallazgo casual en estudios de imagen, dolor abdominal, náuseas o incluso por complicaciones debido a la ocupación de espacio del propio tumor.

La medida de la dopamina en orina de 24 horas es poco sensible. La mayor parte de la dopamina urinaria procede de la extracción renal y descarboxilación de la 3,4-dihidroxi-fenilalanina (DOPA). Esta enorme contribución de la DOPA plasmática a la dopamina urinaria, hasta en un 95 %, hace que la contribución de cualquier incremento plasmático de dopamina sea muy poco perceptible en la dopamina urinaria y también podría explicar los casos de pacientes en los que se encuentran concentraciones elevadas de dopamina

urinaria sin evidencia de tumor productor de dopamina. La medición de 3-metoxitiramina, el metabolito O-metilado de la dopamina, que puede ser medido conjuntamente con la metanefrina y normetanefrina tanto en plasma como en orina, ha demostrado ser de ayuda en estos casos ya que se han documentado casos de pacientes con paragangliomas que presentan concentraciones de metanefrina y normetanefrina urinarias dentro de los valores de referencia y de 3-metoxitiramina urinaria elevadas.

Correlación entre características fenotípicas y tamaño del tumor con el perfil bioquímico

La medición de metanefrinas plasmáticas y urinarias, además de servir para detectar la presencia de un FPGL, puede ayudar a predecir el tamaño del tumor, su perfil secretor y, derivado de éste, su posible localización. Se ha constatado una estrecha correlación entre la proporción relativa de adrenalina y noradrenalina producidas por el tejido tumoral y el incremento relativo de metanefrina y normetanefrina medidas en plasma y orina.

Si consideramos los tumores hereditarios, el patrón de secreción depende del tipo de mutación subyacente, los pacientes afectados de la enfermedad de von Hippel-Lindau producen predominantemente noradrenalina. En cambio los pacientes que padecen neurofibromatosis tipo 1 y tienen un feocromocitoma producen predominantemente adrenalina y los pacientes con MEN 2 producen una mezcla de adrenalina y noradrenalina. Los FPGL extraadrenales segregan mayoritariamente o exclusivamente noradrenalina y sólo los adrenales parecen tener la facultad de segregar adrenalina. Se han encontrado excepciones en los FPGL extraadrenales que producen cantidades significativas de metanefrina, correspondiendo a un fenotipo adrenérgico, pero casi todos estos tumores son recurrencias de tumores adrenales intervenidos con anterioridad.

Un incremento de la concentración plasmática de metanefrina libre relativo a la suma de los incrementos de metanefrina y normetanefrina mayor del 10 % identifica la mayoría de los tumores con fenotipo adrenérgico, mientras que un incremento inferior al 5 % identifica los tumores con fenotipo noradrenérgico. Por tanto, un incremento de la metanefrina plasmática relativo al incremento combinado de la metanefrina y normetanefrina superior al 10 % puede ser usado para indicar la presencia de un tumor de localización adrenal o la recurrencia de un tumor adrenal.

Del mismo modo, se ha establecido una fuerte correlación positiva entre el diámetro del tumor y la suma de la concentración de metanefrina y normetanefrina tanto plasmáticas como urinarias, de modo que la medida de estos metabolitos puede ser útil para predecir el tamaño del tumor.

La capacidad predictiva de la determinación de metanefrinas en cuanto al tamaño y localización del tumor podría ser de la máxima utilidad para el cribado del FPGL en el caso de los incidentalomas. En estos casos, la probabilidad de que la masa encontrada sea un FPGL

puede ser apoyada, además de por el incremento en la concentración de metanefrinas, por el perfil de este incremento y por la coincidencia del tamaño predicho en función de las concentraciones obtenidas y el tamaño radiológico de la masa.

Prueba de inhibición con clorhidrato de clonidina

Es la más utilizada porque no tiene efectos secundarios graves como los que pueden aparecer con las pruebas de estimulación. La prueba se basa en que la administración de clorhidrato de clonidina en pacientes afectados de tumores del tejido cromafín no consigue disminuir las concentraciones plasmáticas de metanefrinas por cuanto el tumor libera estas sustancias sin la intervención de los mecanismos de almacenamiento y liberación fisiológicos, al contrario de lo que ocurre en sujetos sanos o en pacientes con hipertensión arterial en quienes por activación de los receptores α 2-adrenérgicos en el cerebro y el sistema nervioso simpático la clonidina suprime la liberación de noradrenalina. La prueba se realiza administrando 0,3 mg (por 70 Kg de peso) de clorhidrato de clonidina por vía oral y determinando las concentraciones de normetanefrina en el plasma de los especímenes de sangre tomados inmediatamente antes y a los 180 minutos después de la administración del preparado. En el 96 % de los pacientes con FPGL se observa o una elevación de la concentración de normetanefrina a los 180 minutos o una disminución inferior al 40 % sobre el valor basal.

Otros marcadores

Los FPGL producen, además de catecolaminas, un gran número de moléculas (VIP, somatostatina, sustancia P, neuropéptido Y, renina, interleuquina 6, IFG-II, enolasa, etc.). Se ha descrito que la concentración plasmática de adrenomodulina correlaciona con la de metanefrinas plasmáticas en todos los pacientes afectados de FPGL por lo que podría ser utilizada en el seguimiento de los pacientes. También la concentración de neuropéptido Y está elevada en el 87 % de los pacientes con FPGL.

Estudios genéticos

Se aconseja el estudio genético en pacientes que presenten:

- Paraganglioma

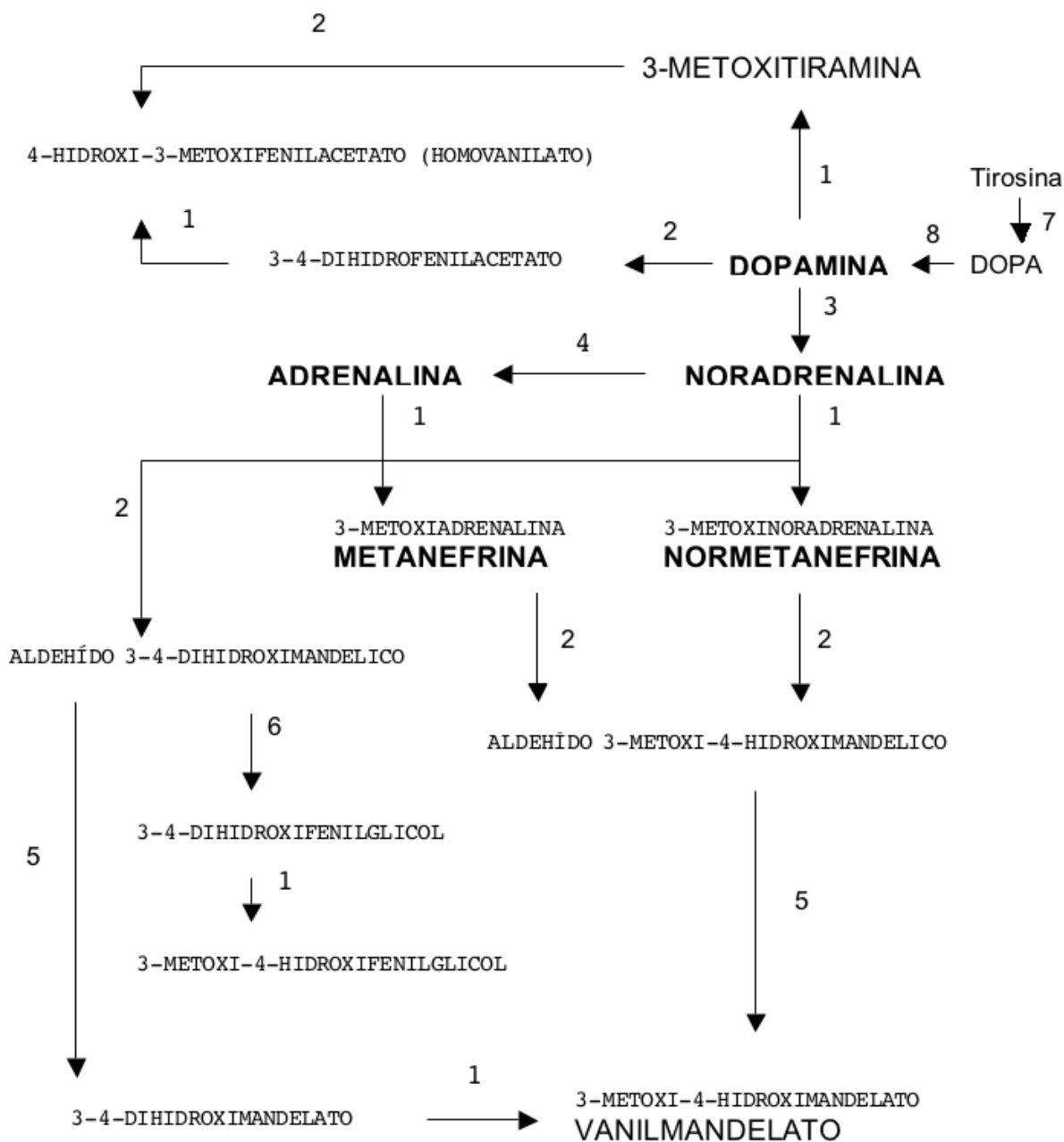
- Feocromocitoma bilateral

- Feocromocitoma unilateral asociado a historia familiar de FPGL

- Feocromocitoma unilateral de presentación en jóvenes, por debajo de los 20 años.

ANEXO I

Metabolismo de las catecolaminas.



- 1: catecol-O-metiltransferasa (EC 2.1.1.6)
- 2: amina oxidasa (flavinífera) (EC 1.4.3.4)
- 3: dopamina β-monooxigenasa (EC 1.14.17.1)
- 4: feniletanolamina-N-metil-transferasa (EC 2.1.1.28)
- 5: aldehído oxidasa (EC 1.2.3.1)
- 6: alcohol deshidrogenasa (EC 1.1.1.1)
- 7: tirosina 3-monooxigenasa droxilasa (EC 1.14.16.2)
- 8: actividad descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos (DOPA descarboxilasa)

BIBLIOGRAFÍA

Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Young WF Jr, Singh RJ, Grebe SK. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:91-95.

Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4602-4608.

de Jong WH, Graham KS, van der Molen JC, et al. Plasma free metanephrine measurement using automated online solid-phase extraction HPLC tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2007;53:1684-1693.

Estey MP, Diamandis EP, Eisenhofer G, Pacak K, Maher ER, Young WF, Krijge RR Feocromocitoma. *Clinical Chemistry* 2013;59:466-472.

Eisenhofer G, Lattke P, Herberg M, et al. Reference intervals for plasma free metanephrines with age adjustment for normetanephrine for optimized laboratory testing of pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* 2013;50:62-69.

Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res* 2012;44:328-333

Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with Pheochromocytoma. *Eur Endocrinol* 2010;162:951-960.

Grouzmann E, Lamine F. Determination of catecholamines in plasma and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:713-23.

Chen H, Sippel RS, O'Doriso MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas* 2010;39:775-83.

Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr-Relat Cancer* 2007;11:935-56.

Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-1942.

Unger N, Pitt C, Schmidt IL, Walz MK, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2006;154:409-417.

van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R109–R119.

Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JW, Sweep FC. Stability of urinary fractionated metanephrines and catecholamines during collection, shipment, and storage of samples. *Clin Chem* 2007;53:268-272.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, JA. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Junio 2016 (recibido para publicación Junio 2015).