

Recomendaciones para el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
Comité Científico
Comisión de Hormonas¹

Documento E, Fase 3, Versión 3

Preparado por E. Berlanga Escalera y J. Rodríguez Espinosa

Índice

- 0 Introducción
- 1 Objeto
- 2 Definiciones
- 3 Metabolismo de las catecolaminas
- 4 Análisis bioquímicos
 - 4.1 3-Metoxiadrenalinio y 3-metoxinoradrenalinio (metanefrinas) en orina de 24 horas
 - 4.2 Catecolaminas en orina de 24 horas
 - 4.3 4-Hidroxi-3-metoximandelato-(vanilmandelato) en orina de 24 horas
 - 4.4 Catecolaminas plasmáticas
 - 4.5 Catecolaminas y metanefrinas tras una crisis hipertensiva
- 5 Pruebas farmacológicas
- 6 Estrategia para el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma
- 7 Bibliografía
- Anexo A (Informativo): Interferencias en las determinaciones de catecolaminas y sus metabolitos en orina
- Anexo B (Informativo): Interferencias en la determinación de catecolaminas plasmáticas

0 INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son tumores que producen, almacenan y liberan cantidades excesivas de catecolaminas y sus metabolitos. Histológicamente, un 90% derivan del tejido cromafín de la médula suprarrenal y el 10% restante de los ganglios simpáticos y residuos embrionarios cromafines extrasuprarrenales. Cuando asientan en la glándula suprarrenal suelen ser unilaterales. Un 5-10% aproximadamente son heredados con carácter autosómico dominante, presentándose entonces aislados o en combinación con otros tumores dentro de la neoplasia endocrina múltiple de tipo IIa (junto a carcinoma medular de tiroides) o IIb (junto a carcinoma medular de tiroides e hiperparatiroidismo).

Afectan a un 0,1-0,5% de la población de hipertensos y clínicamente suelen cursar con: hipertensión arterial mantenida o paroxística, cefalea, diaforesis, palpitaciones, pérdida de peso, palidez y ansiedad. No obstante el 55-75% de casos son hallazgos de necropsia.

A pesar de su rareza es una de las causas de hipertensión arterial susceptible de curación, de aquí la importancia de su diagnóstico precoz.

1 OBJETO

El objeto de este documento es proponer un protocolo para el diagnóstico del feocromocitoma basado en las magnitudes bioquímicas consideradas de mayor interés.

2 DEFINICIONES

2.1 feocromocitoma: tumor del tejido cromafín que produce, almacena y libera cantidades excesivas de catecolaminas y sus metabolitos

2.2 tejido cromafín: tejido que se tiñe de color pardusco al reaccionar con ácido crómico o sus sales (cromato y dicromato potásicos)

2.3 catecolaminas: dihidroxifenilalquilaminas (dopamina, adrenalinio y noradrenalinio) que actúan como hormonas o neurotransmisores

2.4 metanefrinas: metabolitos que se forman por la acción de la enzima catecol-*o*-metiltransferasa sobre la adrenalina y la noradrenalina (3-metoxiadrenalinio y 3-metoxinoradrenalinio, respectivamente)

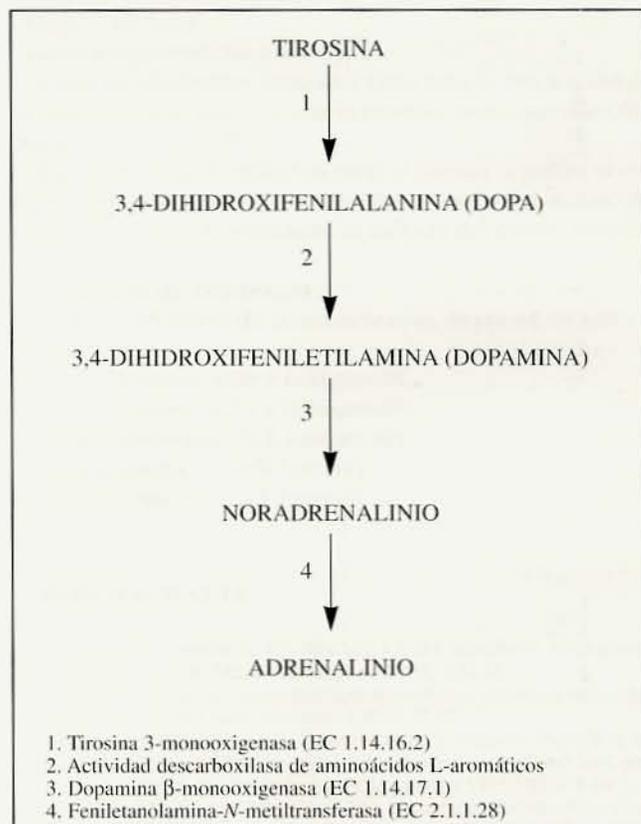


Figura 1. Biosíntesis de las catecolaminas

¹Composición de la Comisión: L. Audi Parera, E. Berlanga Escalera, R. Casamitjana Abellá, M. Granada Ybern, G. Juste Rullo, M. Mauri Dot, M.A. Navarro Moreno (Presidente), N. Potau Vilalta, J. Rodríguez Espinosa.

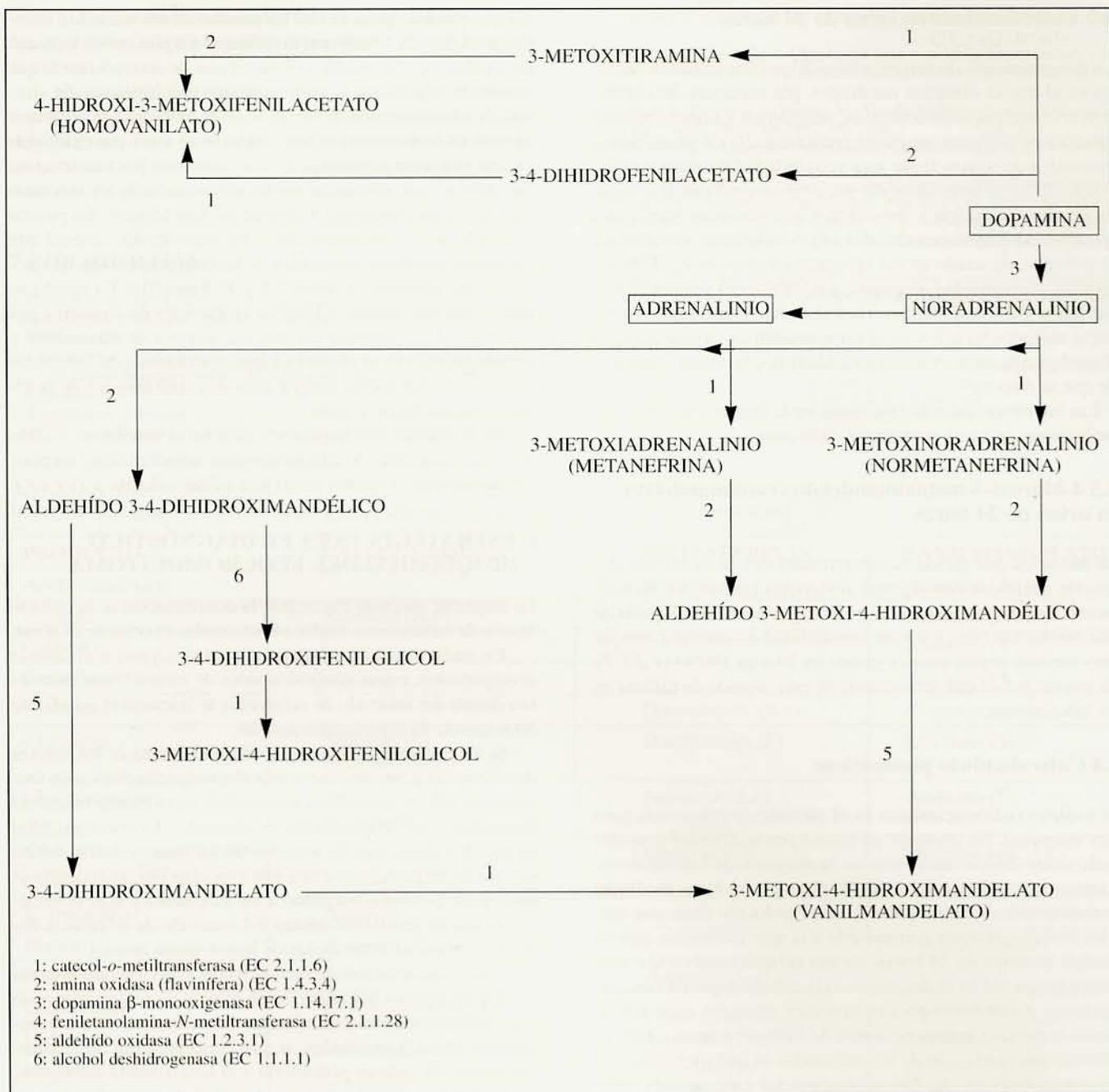


Figura 2. Catabolismo de las catecolaminas

2.4 vanilmandelato: 4-hidroxi-3-metoximandelato

NOTA: Es el producto final del catabolismo de las catecolaminas.

2.5 análisis radioenzimático de catecolaminas: método basado en la conversión de adrenalina y noradrenalina, en presencia de la enzima catecol-*o*-metiltransferasa y S-adenosil-L-metionina tritiada, en sus derivados H³-ortometilados correspondientes

3 METABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS

En las figuras 1 y 2 se resume el metabolismo de las catecolaminas.

4 ANÁLISIS BIOQUÍMICOS

A continuación se exponen las magnitudes bioquímicas más usadas en el diagnóstico del feocromocitoma.

4.1 3-metoxiadrenalina y 3-metoxinoradrenalina (metanefrinas) en orina de 24 horas

La determinación de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas por cromatografía en fase líquida de alta resolución

está considerada como la mejor prueba de cribado para el diagnóstico de feocromocitoma por su alta sensibilidad diagnóstica (cerca del 100%). Por ello su determinación debería usarse como prueba bioquímica inicial para la detección del tumor (1,2). Hay que resaltar, no obstante, la posibilidad de encontrar falsos positivos en algunos pacientes, sobre todo si están sometidos a un alto grado de estrés o bajo tratamiento con inhibidores de la amina-oxidasa flavinífera (monoamino oxidasa).

Los métodos espectrométricos convencionales para la medida de metanefrinas en orina también son válidos para su uso como prueba analítica inicial, si bien, son más susceptibles de interferencia analítica que la cromatografía en fase líquida de alta resolución (anexo A).

En la actualidad el uso del radioinmunoanálisis para la determinación de metanefrinas está desplazando, por su practicabilidad, sensibilidad y especificidad analíticas, a las técnicas de cromatografía en fase líquida de alta resolución. Las limitaciones para el uso del radioinmunoanálisis vendrían determinadas por la necesidad de disponer de instalación isotópica y por su elevado coste económico.

4.2 Catecolaminas en orina de 24 horas

La determinación de catecolaminas libres fraccionadas (análisis en el que se obtienen resultados, por separado, de las formas no conjugadas de dopamina, adrenalina y noradrenalina) en orina de 24 horas mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas tiene una sensibilidad diagnóstica del 100% (2,3) y la determinación por cromatografía en fase líquida de alta resolución y detección electroquímica ofrece una sensibilidad diagnóstica del 95% (4). No obstante, actualmente el método más usado en los laboratorios clínicos es el fluorimétrico (sensibilidad diagnóstica 60-90%) (6) por ser el más asequible y de fácil manejo. También están empezando a utilizarse métodos basados en el inmunoanálisis cuya eficiencia diagnóstica no está totalmente validada por la escasa casuística de que se dispone.

Las interferencias más frecuentes en la determinación de catecolaminas en orina se resumen en la anexo A.

4.3 4-hidroxi-3-metoximandelato (vanilmandelato) en orina de 24 horas

Su medición por métodos espectrométricos presenta interferencias químicas con algunas sustancias (anexo A). Actualmente, la determinación por cromatografía en fase líquida de alta resolución ofrece mayor sensibilidad diagnóstica aunque muy variable según autores (desde un 70 a un 100%) (1,2,5,7). Es una magnitud que actualmente se está dejando de utilizar en los laboratorios.

4.4 Catecolaminas plasmáticas

El análisis radioenzimático es el método de referencia para esta magnitud. No obstante, su escasa practicabilidad y su elevado coste dificultan su uso en la mayoría de laboratorios. Aunque la medición de catecolaminas plasmáticas mediante cromatografía en fase líquida de alta resolución tiene una sensibilidad diagnóstica comparable a la que se obtiene con su medida en orina de 24 horas, su uso debería reservarse como última magnitud en el diagnóstico (1) debido a que las concentraciones plasmáticas pueden aparecer alteradas esporádicamente o durante breves periodos de tiempo. Además, para la correcta interpretación de los resultados es indispensable que las condiciones en que han de tomarse los especímenes estén rigurosamente controladas (paciente en decúbito en un lugar con condiciones ambientales controladas, recogida de muestra al cabo de 30 minutos de haber colocado un dispositivo intravenoso heparinizado, almacenamiento del espécimen a 4°C con anticoagulante y antioxidante, separación inmediata del plasma en centrífuga refrigerada, etc.).

Las interferencias más frecuentes en la determinación de catecolaminas plasmáticas se resumen en el anexo B.

4.5 Catecolaminas y metanefrinas tras una crisis hipertensiva

La determinación de catecolaminas y metanefrinas en especímenes de orina recogida durante las 2-4 horas siguientes a una crisis hipertensiva puede ser de gran valor en el diagnóstico de feocromocitoma. La expresión de resultados debe realizarse en referencia a la concentración de creatinina de la muestra.

5 PRUEBAS FARMACOLÓGICAS

La prueba de inhibición con clorhidrato de clonidina (8) es la más utilizada porque no tiene efectos secundarios graves como

los que pueden aparecer con las pruebas de estimulación usando clorhidrato de histamina, tiramina, glucagón, metoclopramida o naloxona. La prueba se basa en que, al contrario de lo que ocurre en sujetos sanos o en pacientes con hipertensión arterial, la administración de clorhidrato de clonidina en pacientes afectados de tumores del tejido cromafín no consigue disminuir la concentración plasmática de catecolaminas por cuanto el tumor libera estas sustancias sin la intervención de los mecanismos de almacenamiento y liberación fisiológicos. La prueba está indicada en enfermos con o sin hipertensión arterial que presentan aumentos moderados de las concentraciones de catecolaminas plasmáticas (entre 5,9 y 11,8 nmol/L). La prueba se realiza administrando 0,3 mg de clorhidrato de clonidina por vía oral y determinando las concentraciones de adrenalina y noradrenalina en el plasma de los especímenes de sangre tomados inmediatamente antes y a los 90 y 180 minutos de la administración del preparado.

Una respuesta fisiológica a la prueba se considera cuando las concentraciones de adrenalina más noradrenalina en plasma disminuyen a valores inferiores a 3 nmol/L (9).

6 ESTRATEGIA PARA EL DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL FEOCROMOCITOMA

La magnitud inicial de elección es la determinación de la concentración de metanefrinas totales o fraccionadas en orina de 24 horas:

-En pacientes hipertensos, sin otros signos o síntomas acompañantes, cuyas concentraciones de metanefrinas estuvieran dentro del intervalo de referencia se iniciaría el estudio de otras causas de hipertensión arterial.

-Si las concentraciones se encontraran dentro de los valores de referencia pero persistiera una alta sospecha clínica de feocromocitoma, se procedería a la medida de la misma magnitud bioquímica en 3 especímenes de orina de 24 horas recogidos en tres días diferentes. Si persistieran los valores dentro del intervalo de referencia en estos tres especímenes, se repetiría el análisis de la misma magnitud a los tres meses y si se obtuvieran de nuevo resultados dentro del intervalo de referencia debería pensarse en otras causas de hipertensión arterial.

-Si la concentración de metanefrinas estuviese por encima del límite superior del intervalo de referencia se determinarían en el mismo espécimen de orina las concentraciones de catecolaminas libres fraccionadas, si esta concentración fuera anormalmente elevada se procedería a la localización del tumor.

-Si, por el contrario, la concentración de catecolaminas en orina estuviese dentro del intervalo de referencia pero el paciente cursara con hipertensión arterial paroxística, se procedería a la medición de metanefrinas y catecolaminas en la orina de las 2-4 horas siguientes a uno de estos episodios. Si ambas magnitudes aparecieran elevadas se procedería a la localización del tumor, y si se encontraran dentro del intervalo de referencia se debería pensar en otras causas de hipertensión; si, no obstante, persistiera la sospecha clínica de feocromocitoma se procedería a la medición de catecolaminas plasmáticas en condiciones basales.

La determinación de catecolaminas en plasma estaría indicada:

- 1.- En enfermos con varios resultados en orina dentro de los límites de referencia y alta sospecha clínica.
- 2.- En pacientes con insuficiencia renal.
- 3.- Cuando no es posible retirar la medicación susceptible de interferir en los métodos de medida de catecolaminas y sus metabolitos en orina.

A partir de aquí los pasos a seguir serían:

- a.- Si las concentraciones de catecolaminas en plasma estuvieran dentro del intervalo de referencia se debería abandonar la búsqueda del feocromocitoma.

b.- Si los resultados obtenidos fueran anormalmente elevados (por encima de 12 nmol/L) se procedería a la localización del tumor.

c.- En aquellos casos dudosos (6 a 12 nmol/L) se realizaría la prueba de clonidina. Una respuesta fisiológica a esta prueba debería poner fin a la búsqueda de feocromocitoma mientras que, por el contrario, si no se consiguiera frenación se procedería a la localización del tumor.

7 BIBLIOGRAFÍA

- Gerlo EA, Sevens L. Urinary and plasma catecholamines and urinary metabolites in pheochromocytoma: diagnostic in 10 cases. *Clin Chem* 1994; 40: 250-6.
- Graham PE, Smythe GA, Edwards GA, Lazarus L. Laboratory diagnosis of pheochromocytoma: which analytes should we measure? *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 129-34.
- Smythe GA, Edwards G, Graham P, Lazarus L. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urinary

excretion of epinephrine and norepinephrine. *Clin Chem* 1992; 38: 486-92.

- Rodríguez Espinosa J. Catecolaminas y médula suprarrenal. En: González Sastre F, dir. *Bioquímica Clínica*. Barcelona: Barcanova SA, 1994: 435-51.
- Castillo L, Pesquera C, Botana M, Amado JA. Feocromocitoma: análisis de 8 casos. *Med Clin* 1992; 99: 75-6.
- Robertson WS. Laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 506-7.
- Peyrin L, Mornex R. Le diagnostic biologique du phéochromocytome: l'impact de l'évolution technologique. *Ann Biol Clin* 1992; 50: 835-65.
- Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Reviews* 1994; 15: 356-68.
- Sjöberg RJ, Simaic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1193-7.

Correspondencia:
Sociedad Española de Bioquímica Clínica
y Patología Molecular
Comisión de Hormonas
Padilla, 323-325, entlo. 4.ª
08025 Barcelona

ANEXO A (Informativo)

Interferencias más comunes en la determinación en orina de catecolaminas y sus metabolitos

PRODUCTO	CATECOLAMINAS	METANEFRIAS	VANILMANDELATO
Ácido Nalidíxico		Disminución (A.c)	Aumento (A.c)
Aspirina	Aumento (A.fl)		Aumento (A.c.fl)
Cafeína			Aumento (A.c)
Chocolate			Aumento (A.c)
Clofibrato		Disminución (A.c)	Disminución (A)
Clonidina	Aumento (F) Disminución (F)	Disminución (F)	Disminución (F)
Clorpromazina	Aumento (A.fl) Disminución (F)	Aumento (A.c)	Aumento (F)
Contrastes radiográficos		Disminución (A.c)	Disminución (A.c)
Clortetraciclina	Aumento (A.fl)		
Eritromicina	Aumento (A.fl)		
Etanol	Aumento (F)		Disminución (F)
Fenilefrina		Aumento (A.c)	
Guanetidina	Disminución (F)		Aumento (F)
Hidracinas		Aumento (F)	Disminución (F)
Inhibidor MAO		Aumento (F)	Disminución (F)
Insulina			Aumento (F)
Labetalol	Aumento (A.fl)	Aumento (A)	
Levodopa		Disminución (F)	Disminución (F-A.c)
Metildopa	Aumento (A.fl) Disminución (F)	Aumento (A.fl)	Aumento (F) Disminución (F)
Morfina			Disminución (F)
Nicotina	Aumento (F)		
Nitroglicerina	Aumento (F)		Aumento (F)
Oxitetraciclina		Aumento (A.fl)	
Plátano	Aumento (A)		Aumento (A)
Rauwolfia	Aumento (F)		Aumento (F)
Reserpina	Aumento (F) Disminución (F)		Aumento (F) Disminución (F)
Té			Aumento (A.c)
Teofilina	Aumento (F)		
Triamterene	Disminución (A.fl)		
Vainilla			Aumento (A.c)

A: interferencia analítica (c: colorimétrica; fl: fluorimétrica)
F: efecto fisiológico

ANEXO B (Informativo)

Interferencias más frecuentes en la determinación de catecolaminas plasmáticas

AUMENTO (interferencia analítica fluorimétrica)	AUMENTO (efecto fisiológico)	DISMINUCIÓN (interferencia analítica fluorimétrica)	DISMINUCIÓN (efecto fisiológico)
Ampicilina	Ajmalina	Ciclopropano	Bromocriptina
Ascorbato	Aminofilina	Éter	Captopril
Levodopa	Bloqueadores de los canales del calcio (retirada brusca)		Clonidina
Metildopa	Cacao		Haloperidol
Niacina	Clonidina		Metildopa
Protamina	Clorpromacina		Reserpina
Riboflavina	Etanol		
Té	Éter		
Tetraciclina	Fenotiacinas		
	Fentolamina		
	Hidralacina		
	Inhibidores MAO		
	Labetalol		
	Marihuana		
	Nicotina		
	Nitroglicerina		
	Nitroprusiato		
	Perfenacina		
	Promatacina		
	Teofilina		
	Ambiente frío y postura sedente		
	Ejercicio dinámico		
	Esfuerzo isométrico		
	Factor emocional		
	Ortostatismo		