



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2017-2018

CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed. Cont. Lab. Clin 34: 7 - 10

MASA ABDOMINAL EN UN PACIENTE CON ASTENIA, FEBRÍCULA Y CEFALEA.

Carlos Lombardía González.

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

M^a Josefa Torrejón Martínez.

Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón, de 61 años de edad, que acude a Urgencias por un cuadro de astenia de dos semanas de evolución, no asociado a pérdida de peso ni del apetito. En los últimos días ha presentado dificultades para iniciar la micción, distensión abdominal con estreñimiento y febrícula de hasta 37,7 °C. Refiere, también, cefalea temporoparietal de carácter opresivo, sin sensación de inestabilidad ni otros síntomas asociados.

El paciente fue sometido, hace 3 años, a una suprarrenalectomía izquierda, a causa de un feocromocitoma, y se encuentra en seguimiento por el servicio de Endocrinología. Se le han realizado estudios genéticos para síndromes asociados a tumores neuroendocrinos, resultando todos ellos negativos. El único factor de mal pronóstico que presentaba, fue un índice de proliferación Ki67 del 15 %. Desde la cirugía hasta la actualidad se ha sometido a revisiones que incluyen tomografía computarizada (TC) cada seis meses, medida de metanefrinas en orina y cromogranina A en sangre. La última TC realizada no mostraba alteraciones, y las concentraciones de metanefrinas en orina se han mantenido dentro del intervalo de referencia hasta el último control, realizado hace medio año.

Asimismo, el paciente se realiza colonoscopias periódicas por antecedentes familiares de cáncer de colon. En la última, realizada hace año y medio, se encontró un pólipo en la flexura hepática del colon, caracterizado histopatológicamente como adenoma tubular incipiente.

El paciente presenta también hipertensión arterial, en tratamiento farmacológico, y enfermedad renal crónica leve-moderada (estadio G3a).

En la exploración física, destaca un abdomen globuloso, poco depresible y levemente doloroso a la palpación profunda. En la auscultación pulmonar, se detectan crepitantes en el tercio inferior de ambos hemitórax.

Las radiografías de tórax y abdomen muestran un pinzamiento en ambos senos costodiafrágicos y una alteración de la densidad, sugestivos de pleuritis y ascitis, respectivamente.

Se solicita una analítica urgente (Tablas 1 a 3).

Se detecta una elevación de dímero D plasmático, por lo que se realiza una TC de tórax para descartar tromboembolismo pulmonar (TEP). En dicha prueba, no se observan defectos de repleción en las arterias pulmonares principales, lobares ni segmentarias, que sugieran TEP. Sí se observa una atelectasia pasiva, secundaria a un derrame pleural derecho. En el hipocondrio izquierdo, con localización anterior al bazo, se observa una gran masa heterogénea de 8,6 x 7,7 cm, y en el hígado se identifican múltiples áreas de baja atenuación en probable relación con metástasis. Existen cambios postquirúrgicos de adrenalectomía izquierda.

Parámetro (unidades)	Valor	Intervalo de referencia
Leucocitos (μL^{-1})	$6,6 \times 10^3$	4 - 10,5
Neutrófilos (%)	74,2	40 - 74
Linfocitos (%)	13,8	15 - 50
Monocitos (%)	10,8	2 - 12
Eosinófilos (%)	0,8	1 - 7
Basófilos (%)	0,4	0 - 2
Neutrófilos (μL^{-1})	$4,9 \times 10^3$	1,5 - 6,6
Linfocitos (μL^{-1})	$0,9 \times 10^3$	1,5 - 3,5
Monocitos (μL^{-1})	$0,7 \times 10^3$	0,1 - 1
Eosinófilos (μL^{-1})	$0,1 \times 10^3$	0,1 - 0,7
Basófilos (μL^{-1})	$0,0 \times 10^3$	0 - 0,1
Hematíes (μL^{-1})	$3,96 \times 10^6$	4,5 - 5,7
Hemoglobina (g/dL)	11,8	13,5 - 18
Hematocrito (%)	37	42 - 55
Volumen corpuscular medio (fL)	93,3	78 - 100
Hemoglobina corpuscular media (pg)	29,8	26 - 33
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL)	31,9	32 - 36
Amplitud de la distribución eritrocitaria (%)	13,1	11 - 16
Plaquetas (μL^{-1})	411×10^3	150 - 450
Plaquetocrito (%)	0,3	0,1 - 10
Volumen plaquetar medio (fL)	7,1	5 - 11
Amplitud de la distribución plaquetar (%)	15,9	15 - 30

Tabla 1: Resultados hematimétricos de la analítica solicitada en Urgencias.

Parámetro (unidades)	Valor	Intervalo de referencia
Tiempo de protrombina (%)	75	70 - 130
Tiempo de protrombina (s)	13,2	10 - 14
Ratio internacional normalizado (INR)	1,2	0,8 - 1,2

Tabla 2: Resultados de los tiempos de coagulación.

Parámetro (unidades)	Valor	Intervalo de referencia
Alanina-aminotransferasa (U/L)	26	5 - 30
Aspartato-aminotransferasa (U/L)	39	5 - 40
Bilirrubina total (mg/dL)	0,6	0,2 - 1,2
Creatin-cinasa MB masa (U/L)	< 0,5	1 - 170
Creatinina (mg/dL)	1,45	0,5 - 1,2
Dímero D (plasma) (ng/mL)	16881	0,1 - 500
Filtrado glomerular (Ecuación CDK-EPI) (mL/min)	51,6	60 - 140
Fosfatasa alcalina (U/L)	93	30 - 120
GGT (U/L)	61	1 - 40
Glucosa (mg/dL)	73	60 - 100
Lactato deshidrogenasa (U/L)	1248	240 - 480
Lipasa (U/L)	21	1 - 39
Potasio (mmol/L)	4,5	3,4 - 5,5
Propéptido natriurético cerebral, extremo amino terminal (pg/mL)	370,0	1,0 - 125,0
Proteína C reactiva (mg/dL)	13,0	0,1 - 0,5
Sodio (mmol/L)	137	135 - 145
Potasio (mmol/L)	4,5	3,4 - 5, 5
Troponina I (ng/mL)	< 0,01	0,001 - 0,05

Tabla 3: Resultados de marcadores bioquímicos en suero.

A la vista de los hallazgos en la TC de tórax, se programa una TC abdominal, la cual confirma la presencia de una masa de 17 cm de diámetro en el hipocondrio izquierdo, que desplaza al riñón, y la presencia de las metástasis hepáticas. También se observan adenopatías retroperitoneales, de aspecto metastásico.

Debido al antecedente de adenoma tubular, se solicita una colonoscopia, para descartar un posible proceso neoproliferativo a ese nivel, y la medida en sangre de marcadores tumorales séricos (Tabla 4). Por los antecedentes de feocromocitoma, se solicitan metanefrinas fraccionadas en orina y cromogranina A en suero.

Parámetro (unidades)	Valor	Intervalo de referencia
Antígeno carbohidrato 125 (U/mL)	2026,2	0,1 - 35,0
Antígeno carbohidrato 15.3 (U/mL)	4,0	0,1 - 31,0
Antígeno carborhidrato 19.9 (U/mL)	1,9	0,1 - 35,0
Antígeno carcinoembrionario (ng/mL)	1,2	0,1 - 5,0
Antígeno protático específico (ng/mL)	1,04	0,1 - 3,1

Tabla 4: Resultados de marcadores tumorales en suero.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

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

ISBN 978-84-697-4016-3 – Noviembre 2017 (recibido para publicación Junio 2017).

RESOLUCIÓN DEL CASO

La analítica muestra una elevación de las concentraciones de metanefrinas en orina y de la concentración de cromogranina A en plasma (Tabla 5), que respalda la sospecha de recidiva del feocromocitoma. También se observa una concentración muy elevada de CA 125 en suero (Tabla 4). Sin embargo, puesto que la expresión de dicho marcador está asociada a los mesotelios, cualquier derrame puede provocar una elevación de su concentración, especialmente la ascitis.

Parámetro (unidades)	Valor	Intervalo de referencia
Metanefrina ($\mu\text{g/L}$)	256,0	
Cociente metanefrina/creatinina ($\mu\text{g/g}$)	181,8	0,1 - 260,0
Normetanefrina ($\mu\text{g/L}$)	5513,0	
Cociente normetanefrina/creatinina ($\mu\text{g/g}$)	3915,5	0,1 - 560,0
3-Metoxitiramina	1091,0	
Cociente 3-metoxitiramina/creatinina ($\mu\text{g/g}$)	774,9	1,0 - 132,0
Cromogranina A	474	< 6

Tabla 5: Resultados analíticos de metanefrinas fraccionadas y 3-metoxitiramina en orina y de cromogranina A en plasma.

Se realiza una gammagrafía con ^{123}I -metayodobencilguanidina (^{123}I -MIBG), en la que se observa una captación intensa, sustentando el diagnóstico de recidiva de feocromocitoma. La observación de la zona con una gammacámara de tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) revela su coincidencia con las imágenes observadas en las anteriores TC.

Previo alfa bloqueo, se le practica al paciente una punción-aspiración con aguja fina (PAAF), guiada por ecografía, así como una biopsia gruesa de la lesión. El estudio histopatológico revela la presencia de células de aspecto muy indiferenciado, compatibles con feocromocitoma, aunque no se obtuvo tejido suficiente para realizar el estudio inmunohistoquímico.

En vista de la evidencia, a pesar de no contar con un resultado concluyente por parte de anatomía patológica, se establece el diagnóstico de **feocromocitoma maligno en estadio IV**.

El paciente sufre un rápido deterioro clínico debido a la progresión tumoral, por lo que se inicia quimioterapia con ciclofosfamida y dacarbacina, a las que se añade vincristina a partir del segundo ciclo. Presenta inicialmente muy buena tolerancia a la quimioterapia y buena respuesta clínica, pero con aumento del tamaño de las lesiones. Debido al buen estado general, se decide iniciar tratamiento con ^{123}I -MIBG.

A los cuatro meses del primer episodio, ingresa por un cuadro de ascitis y febrícula, con reagudización de su enfermedad renal, por lo que se le deben practicar dos paracentesis, y se coloca finalmente un catéter *pig-tail*, para facilitar el drenaje del líquido ascítico. Una nueva TC muestra progresión tumoral a todos los niveles, por lo que se inicia una nueva línea de quimioterapia con cisplatino y etopósido que se sustituye posteriormente por carboplatino, AU5C y etopósido, debido a «dificultades en el manejo del volumen».

Dos meses después, presenta un episodio de síndrome coronario agudo, sin alteración del electrocardiograma, y empeoramiento progresivo de la función renal. Unos días más tarde, vuelve a ingresar por un cuadro de ascitis, febrícula y bacteriuria, con mal estado general. Por decisión propia el paciente pasa a cuidados paliativos y fallece semanas después.

Discusión

Los feocromocitomas, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2004), son tumores neuroendocrinos con origen en las células cromafines de la médula adrenal. Están muy relacionados con los paragangliomas extraadrenales simpáticos, tumores del tejido cromafín ajeno a la glándula suprarrenal. En casi todos los casos, producen, almacenan y secretan catecolaminas y sus metabolitos (DOPA, dopamina, epinefrina, norepinefrina, metanefrina, etc.). Los síntomas más característicos forman una tríada constituida por cefalea, sudoración y taquicardia, aunque la mayoría de los pacientes no presentan los tres signos conjuntamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan hipertensión en forma paroxística, y entre un 5 y un 15 % son normotensos. Otros síntomas menos frecuentes son fatiga, náuseas, pérdida de peso, estreñimiento, hiperglicemia o fiebre. El exceso de catecolaminas puede provocar afecciones cardiovasculares como infarto de miocardio, arritmias, ictus e isquemia de cualquier órgano.

Los feocromocitomas y paragangliomas pueden manifestarse de forma esporádica, o como parte de un síndrome hereditario. Aunque, durante años, se pensó que los tumores con un componente hereditario estaban en torno al 10 % del total, actualmente se considera que al menos un tercio de todos los pacientes con feocromocitoma o paraganglioma presentan una mutación germinal causante de la enfermedad. Existen cinco genes cuyas mutaciones son causantes de feocromocitoma o paraganglioma simpático en el contexto de un síndrome hereditario: gen *RET* (Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2), gen *NF-1* (Neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Recklinghausén), gen *VHL* (síndrome de Von Hippel-Lindau) y los genes codificantes de las subunidades B (*SDHB*) y D (*SDHD*) de la succinato deshidrogenasa. Además, existen otros genes de susceptibilidad, cuyas mutaciones germinales suponen un aumento del riesgo de padecer feocromocitoma o paraganglioma. Debido a la alta prevalencia de mutaciones hereditarias

entre los pacientes, los expertos coinciden en que la realización de estudios genéticos debe ser valorada individualmente en cada caso. Actualmente, en el caso del feocromocitoma, está solo indicada si, en base a las características del tumor, la probabilidad de que sea hereditario es elevada. Sin embargo, la revisión de la literatura ha reportado una ratio de mutaciones germinales mayor del 10 % en pacientes que no cumplían los criterios establecidos. Esto, unido a la reducción de costes asociada a la expansión de las técnicas de secuenciación de nueva generación, puede hacer necesario replantearse esta postura en un futuro cercano.

Aproximadamente una cuarta parte de los feocromocitomas y paragangliomas son tumores malignos, con una supervivencia global del 50 % a los 5 años. Histopatológica y bioquímicamente las formas malignas son muy similares a las benignas y el único criterio de malignidad aceptado por la OMS (2004) es la presencia de metástasis, que generalmente se producen en hígado, pulmón, hueso y nódulos linfáticos y pueden diagnosticarse hasta 20 años más tarde que el tumor primario.

Actualmente no existe consenso para la adopción de un sistema de estratificación, aunque ha existido alguna propuesta. La más reciente es el sistema de puntuación *Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma* (GAPP), publicado en 2014, que tiene en cuenta características bioquímicas, histológicas y de imagen para clasificar los tumores en tres grupos en cuanto al riesgo de presentar metástasis. Algunos de los factores de riesgo destacables son la producción de noradrenalina y dopamina no acompañadas de adrenalina, una elevada celularidad y un elevado índice de proliferación Ki67.

Las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico de un feocromocitoma y paraganglioma se basan en la detección y medición de las catecolaminas producidas por el tumor y de sus metabolitos. Los marcadores bioquímicos de elección son las metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina medidas de forma independiente) bien en plasma o bien en orina. Estos compuestos se originan dentro de las células cromafines por el metabolismo continuo de las catecolaminas, de forma independiente a la secreción de estas últimas, que puede ocurrir de forma intermitente. Por ello, presentan una mayor sensibilidad para el diagnóstico de feocromocitoma que la de las propias catecolaminas. Diferentes estudios muestran que la medida de metanefrinas libres en plasma presenta mayor sensibilidad (90 - 100 %) y especificidad (79 - 100 %) que cualquier otra prueba, aunque las metanefrinas en orina también presenta una sensibilidad (86 - 97 %) y especificidad (69 - 95 %) excelentes. Por tanto, las guías de práctica clínica recomiendan ambas por igual y la decisión de usar una u otra se fundamentará en la disponibilidad del procedimiento o en las características de los pacientes. Por ejemplo, en niños pequeños, donde la toma de una muestra de orina puede ser dificultosa, es recomendable la determinación en plasma.

Cuando las concentraciones de metanefrinas están elevadas, pero no son diagnósticas (cuatro veces el límite superior del intervalo de referencia para la determinación en plasma), se puede suprimir la liberación fisiológica de catecolaminas con clonidina y realizar la medición de las concentraciones de metanefrinas en plasma a las 3 horas. Se descarta el diagnóstico de feocromocitoma si hay una disminución significativa en la concentración de normetanefrina.

El método de elección para la medición de catecolaminas y metanefrinas es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), acoplada a un detector electroquímico o a un espectrómetro de masas. Estos métodos han superado la mayor parte de problemas que presentaban los ensayos fluorimétricos, como interferencias producidas por fármacos y contrastes radiológicos.

Otro marcador a destacar es la cromogranina A en suero o en plasma. Su sensibilidad es cercana al 100 % si se combina con la determinación de metanefrinas o catecolaminas. Por el contrario, su especificidad es baja, puesto que se encuentra elevada en casi todos los tumores neuroendocrinos y también en condiciones benignas, por lo que no se recomienda su empleo aislado para el diagnóstico, aunque es de utilidad cuando las concentraciones de metanefrinas se encuentran en el límite del intervalo de referencia. Sin embargo, las concentraciones de cromogranina A se correlacionan con el tamaño de la masa tumoral y la extensión de la enfermedad, y varios autores han descrito concentraciones más elevadas en tumores malignos, por lo que tiene utilidad como marcador precoz de progresión e indicador de la respuesta al tratamiento.

Además, los feocromocitomas y paragangliomas metastásicos presentan deficiencia en las enzimas implicadas en la síntesis de catecolaminas, produciéndose una liberación de precursores como DOPA, dopamina y 3-metoxitiramina. En tumores malignos, se han encontrado concentraciones especialmente elevadas de 3-metoxitiramina en plasma, mientras que la utilidad como marcadores de malignidad de las otras moléculas no es clara.

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico, el feocromocitoma debe ser localizado mediante pruebas de imagen. La técnica de elección actualmente es la tomografía computarizada (TC), debido a su gran resolución espacial en tórax abdomen y pelvis. Su sensibilidad para la detección de feocromocitoma y paraganglioma es de entre el 88 y el 100 %. La segunda opción es la resonancia magnética (RM), recomendada para la búsqueda de tumores extraadrenales y metástasis, cuando el uso de contrastes radiactivos está contraindicado (niños, gestantes, alérgicos, etc.) o para la detección de metástasis cuando el paciente presenta clips quirúrgicos que pueden artefactar la imagen de la TC.

El uso de pruebas funcionales está indicado para la identificación inequívoca de una masa con apariencia de feocromocitoma y para la detección de múltiples tumores o metástasis. La técnica de elección según las guías de práctica clínica es la tomografía

por emisión de positrones asociada a TC (PEC-TC) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG). También se emplean cuando, tras un resultado bioquímico positivo, no se ha podido detectar el tumor por TC o RM. La gammagrafía y la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) con ^{123}I -metayodobencilguanidina (^{123}I -MIBG) presentan una buena sensibilidad para localización de feocromocitoma, y son útiles si se planea la terapia con ^{131}I . Sin embargo, son inferiores al PEC-TC con FDG en la localización de paragangliomas y metástasis y no está recomendada en estos casos.

Tras la confirmación del diagnóstico, el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica. Es importante en el manejo preoperatorio el control de la hipertensión y aumentar el volumen circulante, y prevenir los efectos de la liberación de catecolaminas durante la intervención, mediante la administración de bloqueadores alfa y beta adrenérgicos y metirosina, inhibidor de la síntesis de catecolaminas. Igualmente importante es el control intraoperatorio de eventuales crisis hipertensivas, que pueden tener consecuencias muy graves.

El tratamiento postoperatorio se centra en la reposición del volumen sanguíneo para contrarrestar la vasodilatación secundaria a la extirpación del tumor y la administración fármacos antes y durante la operación. En ocasiones, es necesario contrarrestar una eventual hipoglucemia, debida a la supresión de la inhibición de la secreción de insulina mediada por catecolaminas.

En el caso de tumores malignos, la curación solo es posible si se realiza una extirpación completa del tumor. Se puede conseguir el control de la enfermedad con una combinación de cirugía parcial, quimioterapia, tratamiento con ^{131}I -MIBG y radiación. Cuando se trata de tumores asintomáticos, de progresión lenta, se recomienda una actitud expectante.

BIBLIOGRAFÍA

Angelousi A, Kassi E, Zografos G, Kaltsas G. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(9):986-97.

Fishbein L. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(1):135-50.

García-Carbonero R, Aller J, Martín E, Sevilla I. Manual de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. 1a ed. GETNE; 2013.

Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):405-14.

Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.

Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr.* 2008;55(5):202-16.

Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo A-P, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92-102.

Vicha A, Musil Z, Pacak K. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: new advances and future treatment options. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(3):186-91.

Vinik AI, Silva MP, Woltering G, W. Go VL, Warner RM, Caplin MM. Biochemical Testing for Neuroendocrine Tumors. [Review]. *Pancreas.* 2009;38(8):876-89.

Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma [Internet]. Recuperado a partir de: <http://uptodate.m-husc.csinet.es/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma?source=search_result&search=Clinical+presentation+and+diagnosis+of+pheochromocytoma&selectedTitle=1%7E150> (7 de junio de 2016)