



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

FACTORES GENÉTICOS, CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN
PACIENTES CON FEOCROMOCITOMA

D.^a María Consuelo Muñoz Ruiz
2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

FACTORES GENÉTICOS, CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN
PACIENTES CON FEOCROMOCITOMA

Autor: D.^a María Consuelo Muñoz Ruiz

Director/es: D.^a Beatriz Febrero Sánchez

D. José Manuel Rodríguez González



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. María Consuelo Muñoz Ruiz

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Factores genéticos, clínicos y bioquímicos en pacientes con feocromocitoma

y dirigida por,

D./Dña. Beatriz Febrero Sánchez

D./Dña. José Manuel Rodríguez González

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 11 de septiembre de 2024

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

AGRADECIMIENTOS

Tras este largo y arduo camino que ha sido la realización de esta tesis doctoral, quisiera compartir unas palabras de agradecimiento a las personas que me han acompañado en él y han hecho el proceso más llevadero.

Comenzaré con mis directores de tesis. Bea, sin ti nada de esto habría sido posible; has sido quien ha impulsado este proyecto hacia adelante y ha evitado que se estancara, siempre con tu amabilidad, tus consejos y tu ayuda incondicional. A José Manuel, por estar a mi lado desde el primer momento que comenzó esta aventura y no dejarme sin acabarla.

Otra persona que ha sido clave en estos últimos momentos de la tesis es Miriam Abellán. Gracias, Miriam, por tu amabilidad, por ayudar de forma altruista y por no dejar que tire la toalla.

También quería nombrar a Antonio Hernández, “mi jefe”, que es como siempre me voy a referir a él, no se me va la manía. Antonio creo que siempre ha apostado por mí y me ha ayudado de diferentes formas, pero la que más aprecio es la forma humana en la que se ha involucrado.

Quisiera agradecer también a Pablo Carbonell, quien, entre vaivenes, ha realizado el estudio genético de los pacientes.

A Pedro Segura, por su colaboración en el estudio genético de los pacientes de su consulta, principalmente MEN 2A. Y su apoyo moral durante la residencia.

A Miguel Ángel, que hizo las extracciones de sangre a prácticamente a todos los pacientes que se les hizo el estudio genético, siempre con su sonrisa y su gran predisposición.

A Javier Tébar, que, a pesar de los contratiempos a última hora, fue la persona que me enseñó la endocrinología y me hizo enamorarme de ella y quien me dio el tema de tesis. Siempre estarás presente.

Agradecer la paciencia y el buen hacer de Antonio F. Bravo Cantero, el profesional de estadística que ha colaborado para que este proyecto se lleve a cabo.

No podía no nombrar al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Comarcal del Noroeste, formado por un equipo de excelentes personas que me han apoyado en todo momento, han levantado ante cualquier situación adversa, y siempre me han brindado

una mano amiga y un oído comprensivo. Gracias compañeras: Ana Belén, Clara, Gloria, María Ángeles y María José.

A Juan Sánchez Lucas, mi compañero de guardias que, como bien le dije, parte de esta tesis es gracias a él por acompañarme en las guardias en todas mis fases, con todas mis caras, en cubrirme para que yo pueda seguir avanzando... Gracias infinitas.

A todos los compañeros, que han sido muchos, que me han apoyado durante todos estos años mientras realizaba la tesis doctoral y que han tenido que aguantar mis quejas, mis llantos, mis alegrías... y han estado ahí.

Mis amigos han sido un gran apoyo; han estado siempre que los he necesitado, ayudándome de la mejor manera posible y sin flaquear. Gracias a todos en general, y en particular a aquellos con los que siempre he podido contar, para desahogarme, para celebrar mis logros juntos y, simplemente, por ser mis amigos.

Y mi mayor agradecimiento es a mi familia.

A mis primas Fuensanta y Sarai, por los ojos con los que me veis, por siempre tener un brazo en el que poder apoyarme y seguir adelante. Y, Sarai, a ti concretamente por tu ayuda en la corrección de la redacción, eres un ser muy especial.

A mi abuela, que le ha rezado a todos los santos y vírgenes para que llevara esto de la mejor manera y no cayera, que siempre estuviera con la cabeza arriba y con una sonrisa.

A mis tíos, sobre todo a mi tía Jose, siempre tan especial.

A mi padre, por acompañarme este tiempo y por su apoyo, brindado a su manera que lo caracteriza. A mi hermano por su ayuda tanto en el desarrollo de la tesis con el Word y con su gran capacidad de corregir mis meteduras de pata dialécticas, como por su respaldo moral.

A Antonio, mi pareja, sin él esto no hubiera sido posible, ha sido un pilar fundamental, ha estado todos los días a mi lado desde que nos conocimos, sin pedir nada a cambio, sólo con su bondad, una sonrisa, un abrazo, unas palabras... por todo. Te mereces lo mejor en esta vida.

Y a la persona a quien más tengo que agradecerle en este duro trabajo, porque ha sufrido conmigo día a día, siendo mi mayor apoyo, no me ha dejado caer: mi madre. Incondicional, a veces más o menos acertada pero siempre intentando que yo sea feliz.

En esta época tan dura, que ha involucrado a la tesis, me has ayudado a seguir adelante. Por inculcarme el trabajo duro, por enseñarme a no conformarme y por impulsarme a ser alguien, lo cual me hace inevitablemente recordar a mi abuelo, con sus mismos principios. Gracias mamá. Espero que ya no haya tantos bajones y momentos de angustia como los he tenido estos años.

“Todos sabemos que una utopía es algo imposible, pero hay un matiz muy importante, es imposible en ese momento, en el momento de su planificación. ¿Alguien tiene un plan para salvar al mundo? Pues cuanto más difícil sea el plan más orgulloso estarás de él y si es imposible, mejor aún, porque en el fracaso tendrás también la gloria.”

Robe Iniesta

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma es un tumor que ha cambiado su forma de presentación en los últimos años, tanto en la forma de presentación clínica como en su componente genético. Por un lado, el aumento de realización de pruebas de imagen y su mayor precisión ha conllevado a un incremento del diagnóstico de feocromocitoma a raíz del incidentaloma suprarrenal, siendo la mayoría asintomáticos. Además, el screening familiar en los casos con componente genético ha contribuido también al aumento de los casos inicialmente asintomáticos. Por otro lado, el incremento de las pruebas genéticas ha hecho que se detecten más casos familiares.

Los objetivos de esta tesis son: 1) Describir las características demográficas, clínicas, diagnósticas, y terapéuticas de los pacientes con feocromocitoma, 2) Analizar los pacientes con feocromocitoma sintomático y las variables relacionadas y, 3) Determinar los pacientes con feocromocitoma familiar y las variables relacionadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de pacientes con feocromocitoma tratados y en seguimiento en un hospital terciario (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca) comprendiendo los años 1984 y 2021, inclusive. Se han analizado variables demográficas, de localización, clínicas, de diagnóstico, terapéuticas, histológicas de seguimiento. Análisis estadístico: software SPSS 28.0. Se han realizado análisis de regresión logística univariados y multivariados. Considerando $p < 0.05$ estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 173 pacientes. El 53.18% (n=92) fueron mujeres, con una edad media al diagnóstico de 44.36 ± 15.80 años. El 64.71% (n=88) fueron feocromocitomas familiares. El 32.39% (n=23) son casos índice. La forma de diagnóstico más frecuente fue la clínica (48.55%). Un 32.95% (n=57) fueron asintomáticos. En cuanto al diagnóstico bioquímico, el perfil mixto fue el más frecuente (43.93%), seguido del

adrenérgico; y la tomografía computarizada junto con la MIBG fueron las pruebas de imagen y funcional más utilizadas. El 60.6% (n=100) fueron intervenidos por laparoscopia. El 23.03% presentaron complicaciones intraquirúrgicas, y el 15.76%, postquirúrgicas. El tamaño medio del tumor fue de 4.07 ± 3.08 cm. El porcentaje de feocromocitomas metastásicos fue del 5.20%.

Las variables relacionadas con pacientes con feocromocitoma sintomático fueron: sexo masculino (OR=0.33; p=0.023), presentar mutación positiva (OR =0.15; p=0.004), presentar un perfil noradrenérgico (OR=12.73; p=0.02) y la aparición de complicaciones intraquirúrgicas (OR=5.34; p=0.021).

Las variables relacionadas con pacientes con feocromocitoma familiar fueron: la edad al diagnóstico (OR=0.93; p=0.003), la bilateralidad (OR=30.22; p<0.001), presentar manifestaciones clínicas relacionadas con la tensión arterial (OR=0.15; p=0.018) y el tamaño (OR=0.65; p=0.015). Las variables relacionadas concretamente con los casos índices fueron: la edad al diagnóstico (OR=0.95; p=0.016) y la bilateralidad (OR=4.58; p=0.018).

CONCLUSIONES

La forma de presentación de los pacientes con feocromocitoma ha cambiado, aumentando los casos asintomáticos y familiares. El sexo femenino, los casos esporádicos, y el perfil noradrenérgico se relacionan con un feocromocitoma más sintomático. Además, los pacientes sintomáticos presentan más complicaciones intraquirúrgicas. Por otro lado, una menor edad, la bilateralidad, presentar menos manifestaciones relacionadas con la tensión arterial y un menor tamaño, son variables que se relacionan con el feocromocitoma familiar. Los casos índice se relacionan con una menor edad y con la bilateralidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Pheochromocytoma is a tumour that has changed in recent years, both in its clinical presentation and in its genetic component. On the one hand, the increasing use of imaging tests and their greater accuracy has led to a rise in the diagnosis of pheochromocytoma following adrenal incidentaloma, with the majority being asymptomatic. In addition, family screening in cases with a genetic component has also contributed to the increase of initially asymptomatic cases. On the other hand, the rise of genetic testing has led to the detection of more familial cases.

The aims of this thesis are: 1) to describe the demographic, clinical, diagnostic, and therapeutic characteristics of patients with pheochromocytoma, 2) to analyse patients with symptomatic pheochromocytoma and related variables, and 3) to determine patients with familial pheochromocytoma and related variables.

MATERIAL AND METHODS

Retrospective study of patients with pheochromocytoma treated and followed up in a tertiary hospital (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca) from 1984 to 2021, including both years. Demographic, localisation, clinical, diagnostic, therapeutic, histological and follow-up variables were analysed. Statistical analysis: SPSS 28.0 software. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed. Considering $p < 0.05$ statistically significant.

RESULTS

A total of 173 patients were analysed. 53.18% (n=92) were female, with an average age at diagnosis of 44.36 ± 15.80 years. 64.71% (n=88) were familial pheochromocytomas. 32.39% (n=23) were index cases. The most frequent form of diagnosis was clinical (48.55%). 32.95% (n=57) were asymptomatic. In terms of biochemical diagnosis, mixed profile was the most frequent (43.93%), followed by adrenergic; and CT scan together with MIBG were the most frequently used imaging and

functional tests. 60.6% (n=100) underwent laparoscopic surgery. Intraoperative complications occurred in 23.03% and postoperative complications in 15.76%. The mean tumour size was 4.07 ± 3.08 cm. The percentage of metastatic pheochromocytomas was 5.20%.

Variables related to patients with symptomatic pheochromocytoma were: male sex (OR=0.33; p=0.023), mutation positive (OR=0.15; p=0.004), noradrenergic profile (OR=12.73; p=0.02) and occurrence of intraoperative complications (OR=5.34; p=0.021).

Variables related to patients with familial pheochromocytoma were: age at diagnosis (OR=0.93; p=0.003), bilaterality (OR=30.22; p<0.001), having clinical manifestations related to blood pressure (OR=0.15; p=0.018) and size (OR=0.65; p=0.015). Variables specifically related to index cases were: age at diagnosis (OR=0.95; p=0.016) and bilaterality (OR=4.58; p=0.018).

CONCLUSIONS

The presentation of patients with pheochromocytoma has changed, with a considerable increase in asymptomatic and familial cases. Female sex, sporadic cases, and noradrenergic profile are associated with more symptomatic pheochromocytoma. In addition, symptomatic patients have more intraoperative complications. On the other hand, younger age, bilaterality, fewer blood pressure-related manifestations and smaller size are variables associated with familial pheochromocytoma. Index cases are associated with younger age and bilaterality.

ABREVIATURAS

[¹²³I]-MIBG: ¹²³Iodo-Metiliodobenzylguanidina

[¹⁸F]F-DOPA: [¹⁸F] Fluorodopa

[¹⁸F]FDG-PET-TAC: ¹⁸FluoroDesoxiGlucosa PET-TAC

[⁶⁸Ga]SSA: Análogos de somatostatina con ⁶⁸Ga.

[^{99m}Tc]SSA: Análogos de somatostatina con [^{99m}Tc]SSA

3-MT: 3-Metoxitiramina

ACTH: Hormona Adrenocorticotropa

ACV: Accidente cerebrovascular

AD: Autosómica dominante

AUC: Área bajo la curva

AVM: Ácido vanilmandélico

CBGC: Centro de Bioquímica y Genética Clínica

CMT: Cáncer medular de tiroides

COMT: Catecolamina-O-metiltransferasa

CgA: Cromogranina A

CRCC: Cáncer renal de células claras

CV: Cardiovascular

DBH: Dopamina-β-hidroxilasa

DHPG: 3,4-Dihidrofenilglicol

DM: Diabetes mellitus

EAP: Edema agudo de pulmón

FC: Frecuencia cardiaca

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

FEO: Feocromocitoma

FH: Fumarato hidratasa

GAPP: Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HMA: Hiperplasia medular adrenal

HTA: Hipertensión arterial
IAM: Infarto agudo de miocardio
IC: Insuficiencia cardiaca
IHQ: Inmunohistoquímica
IMC: Índice de masa corporal
IRA: Insuficiencia renal aguda
MAO: Monoaminoxidasa
MEN 1: Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
MEN 2: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
MEN 2A: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A
MEN 2B: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B
NEJM: New England Journal Medicine
NF1: Neurofibromatosis tipo 1
NGS: Next-Generation-Sequencing
Octreoscan: [¹¹¹In]-pentetreótide
PAD: Presión Arterial Diastólica
PAS: Presión Arterial Sistólica
PASS: Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score
PCR: Parada cardiorrespiratoria
PGL: Paraganglioma
PNMT: Fenitlenolamina-N-metil-transferasa
PRRT: Radionúclidos receptores de péptidos
RM: Resonancia magnética
ROC: Receiver Operating Characteristic
SCA: Síndrome coronario agudo
SDH: Succinato Deshidrogenasa
SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo
SNC: Sistema nervioso central
SSTR: Receptores de somatostatina
TA: Tensión arterial.
TAC: Tomografía Axial Computerizada

Abreviaturas

TH: Tirosin Hidroxilasa

TK: Tirosin-Quinasa

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UH: Unidades Hounsfield

VHL: Von-Hippel-Lindau

VIP: Péptido vasoactivo intestinal

VPN: Valor Predictivo Negativo

WHO: World Health Organization

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DEFINICIÓN, CONCEPTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN	1
1.1.1.- DEFINICIÓN	1
1.1.2.- CONCEPTOS GENERALES.....	1
1.2. HISTORIA	3
1.3. EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA	4
1.3.1.- EMBRIOLOGÍA.....	4
1.3.2.- ANATOMÍA.....	6
1.4. FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA	9
1.5. GENÉTICA Y PATOGENÉTICA DEL FEOCROMOCITOMA	16
1.5.1.- RELACIÓN ENTRE FISIOLÓGÍA Y GENÉTICA	18
1.5.2.- GENES CON PREDISPOSICIÓN A FEOCROMOCITOMA	20
1.5.3.- RELACIÓN ENTRE EL DESARROLLO DE FEO Y LA PRESENCIA DE MUTACIONES GENÉTICAS GERMINALES	28
1.6. FORMAS DE PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO	32
1.7. CLÍNICA	34
1.8. DIAGNÓSTICO	39
1.8.1.- DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO	40
1.8.2.- DIAGNÓSTICO DE IMAGEN	44
1.8.2.1.- DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN	44
1.8.2.2.-DIAGNÓSTICO FUNCIONAL DE IMAGEN	46
1.9. DIAGNÓSTICO GENÉTICO	51
1.10. ANATOMÍA PATOLÓGICA	53
1.11. TRATAMIENTO MÉDICO PREQUIRÚRGICO	57
1.12. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	60
1.12.1-COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS	62
1.12.2-COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS	63
1.13. MALIGNIDAD	65
1.14. TRATAMIENTO FEOCROMOCITOMA METASTÁSICO	66
1.15. SEGUIMIENTO POSTQUIRÚRGICO/SUPERVIVENCIA	68
2. JUSTIFICACIÓN	71
3. OBJETIVOS	73
4. PACIENTES Y MÉTODOS	75

4.1. PACIENTES	75
4.1.1.- ÁMBITO Y PERIODO	75
4.1.2.- SELECCIÓN DE PACIENTES	75
4.2. MÉTODO	76
4.2.1.- RECOGIDA DE DATOS.....	76
4.2.2.- ANÁLISIS GENÉTICO	76
4.2.3.- VARIABLES A ESTUDIO	77
4.2.3.1.- DEMOGRÁFICAS.....	77
4.2.3.2.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.....	77
4.2.3.3.- TIPO DE DIAGNÓSTICO	78
4.2.3.4. CLÍNICA.....	78
4.2.3.5.- GENÉTICA.....	82
4.2.3.6.- DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO	83
4.2.3.7.- TRATAMIENTO PREQUIRÚRGICO.....	85
4.2.3.8.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	85
4.2.3.9.- COMPLICACIONES.....	85
4.2.3.10.- ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	86
4.2.3.11.- MALIGNIDAD.....	87
4.2.3.12.- SEGUIMIENTO	87
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	88
4.5. COMITÉ ÉTICO	88
5. RESULTADOS	91
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	91
5.1.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS	91
5.1.2.- TIPO DE DIAGNÓSTICO	91
5.1.3.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.....	92
5.1.4.- GENÉTICA.....	92
5.1.5.- CLÍNICA	94
5.1.6.- DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO	96
5.1.7.- TÉCNICAS DE IMAGEN	97
5.1.8.- TRATAMIENTO MÉDICO PREQUIRÚRGICO	97
5.1.9.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	98
5.1.10.- COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.....	98
5.1.10.1.- COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS	98
5.1.10.2.- COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS	98
5.1.11.- HISTOLOGÍA	99

5.1.12.- MALIGNIDAD.....	99
5.1.13.- SEGUIMIENTO Y ÉXITOS.....	99
5.2. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON FEO SINTOMÁTICO Y ASINTOMÁTICO.	
PERFIL DEL PACIENTE CON FEO SINTOMÁTICO.....	100
5.2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	100
5.2.2.- LOCALIZACIÓN.....	100
5.2.3.- GENÉTICA.....	101
5.2.4.- PERFIL CATECOLAMINÉRGICO.....	101
5.2.5.- COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.....	102
5.2.6.- HISTOLOGÍA.....	103
5.2.7. MALIGNIDAD.....	103
5.2.8.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	103
5.2.9. DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO Y DEL NOMOGRAMA PREDICTIVO (CALCULADORA DE RIESGO).....	104
5.3. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON FEO CON MUTACIÓN GENÉTICA POSITIVA FRENTE A FEO ESPORÁDICO.....	107
5.3.1.- PERFIL DEL PACIENTE CON FEO FAMILIAR FRENTE A FEO ESPORÁDICO.....	107
5.3.1.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	107
5.3.1.2.- LOCALIZACIÓN.....	108
5.3.1.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	109
5.3.1.4.- PERFIL CATECOLAMINÉRGICO.....	110
5.3.1.5.- COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS.....	111
5.3.1.6.- COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.....	111
5.3.1.7.- VARIABLES HISTOLÓGICAS.....	112
5.3.1.8.- MALIGNIDAD.....	112
5.3.1.9.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	112
5.3.2.- PERFIL DEL PACIENTE CON FEO CASO ÍNDICE FRENTE A FEO ESPORÁDICO.....	113
5.3.2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	113
5.3.2.2.- LOCALIZACIÓN.....	114
5.3.2.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	115
5.3.2.4.- PERFIL CATECOLAMINÉRGICO.....	116
5.3.2.5.- COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.....	116
5.3.2.6.- COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.....	116
5.3.2.7.- VARIABLES HISTOLÓGICAS.....	117
5.3.2.8.- MALIGNIDAD.....	117
5.3.2.9.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	117
6. DISCUSIÓN.....	119

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON FEOCROMOCITOMA DE NUESTRA ÁREA.....	119
6.2. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON FEO SINTOMÁTICO Y ASINTOMÁTICO ..	132
6.3. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON FEO ESPORÁDICO Y FAMILIAR.....	139
7. CONCLUSIONES.....	147
8. BIBLIOGRAFÍA.....	149
9. ANEXOS.....	183
9.1. ANEXO 1: COMITÉ ÉTICO.....	183
9.2. ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	184
10. PUBLICACIONES.....	189
10.1. PUBLICACIÓN EN REVISTA.	189
10.2. COMUNICACIÓN A CONGRESOS Y REUNIONES	189
10.3. CAPÍTULOS DE LIBRO.....	194

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN, CONCEPTOS GENERALES Y CLASIFICACIÓN

1.1.1.- DEFINICIÓN

En términos clínicos, el feocromocitoma (FEO) es un tumor neuroendocrino infrecuente que se desarrolla a partir de las células cromafines de la médula suprarrenal. Hay otro tumor que también deriva de las células cromafines, pero en este caso en los paraganglios simpáticos y parasimpáticos, y se denomina paraganglioma (PGL) (1,2). En la última clasificación elaborada por la World Health Organization (WHO) de 2022 al FEO se le denomina PGL intraadrenal (3) ya que ambos son histológicamente iguales. Sólo se diferencian en que los FEO tienen capacidad de secreción de catecolaminas y, en cambio, los PGL va a depender de su localización, cuando están en cabeza y cuello no suelen ser secretores (3). Aproximadamente un 80% de estos tumores se desarrollan en la médula suprarrenal, denominándolos FEO, y el resto son PGL extraadrenales (4,5).

Conjuntamente con el FEO hay que definir la hiperplasia medular adrenal (HMA) que es una rara condición de la cual hay poco descrito. Se puede presentar clínicamente igual que el FEO y, también está formada por una proliferación de células cromafines sin llegar a ser una neoplasia, normalmente menores de 1 cm. Se considera como un precursor de FEO, y se observa sobre todo durante el screening de FEO en pacientes con mutaciones predisponentes para este tumor (6–8).

1.1.2.- CONCEPTOS GENERALES

La característica más destacable de estos tumores es la secreción en la mayor parte de los casos de catecolaminas o de sus metabolitos, que condicionarán, en gran parte, su clínica y complicaciones.

Como se ha dicho, el FEO es un tumor poco frecuente. Su incidencia se calcula aproximadamente en 2 – 9.1 por 1.000.000 habitantes adultos (9). Aunque está aumentando en los últimos años, esto se debe al considerable incremento de diagnósticos de incidentalomas suprarrenales (10), secundario al aumento de la realización de pruebas

de imagen y la mayor sensibilidad de éstas, y, que un porcentaje nada desdeñable de estos es finalmente diagnosticado como FEO, según los estudios variando en un rango del 10% (11) al 70.2% (12). Y, también por el aumento de diagnóstico de mutaciones germinales, y el screening diagnóstico de estos pacientes con mutaciones que predisponen a FEO (2). Además, esta incidencia podría ser mayor según los estudios de autopsia, ya que muchos de ellos no se diagnostican hasta la muerte, pudiendo incluso contribuir hasta en un 50% de los casos a la mortalidad del paciente (13). Según un estudio realizado en la Clínica Mayo en 1981, el porcentaje de FEO descubiertos en autopsia fue del 0.13% (14). En un estudio más reciente del año 2000, el porcentaje de FEO en autopsias disminuyó al 0.05% (15), debido al aumento de diagnóstico de FEO.

Los FEO pueden ser bilaterales hasta en un 17% (16), con frecuencia asociados a síndromes genéticos.

Las catecolaminas secretadas por estos tumores son las responsables de los principales síntomas y signos del paciente, entre ellos, hipertensión arterial (HTA) mantenida o paroxística, cefaleas, sudoración profusa o palpitaciones, entre otros (6). Estos síntomas y signos son importantes de reconocer porque nos harán pensar en la posibilidad de una hipersecreción de catecolaminas y conducirnos al diagnóstico precoz de un FEO (13). La prevalencia de FEO en los pacientes con HTA es de 0.2 a 0.6% (9,17–20). En niños con HTA, llega a ser del 1.7% aproximadamente (21). La cirugía suele ser curativa en los FEO benignos, pero rara vez en los malignos (22).

Estos tumores también han adquirido una gran relevancia en el ámbito de la genética, ya que son los tumores sólidos con mayor predisposición genética en el ser humano (23) y con el desarrollo de las técnicas genéticas se ha permitido asociar a diversos síndromes, considerándose FEO hereditarios el 30 – 40% y el resto FEO esporádicos (24–27). El estudio genético está haciendo que se diagnostiquen los FEO de forma precoz al conocerse la mutación y hacer seguimiento estrecho de estos pacientes, por tanto, está mejorando el pronóstico tanto del FEO como de las comorbilidades asociados a estos síndromes.

1.2. HISTORIA

El primer diagnóstico histológico de FEO fue realizado por Felix Frankel en la Universidad de Freiburg, Alemania, en 1886 (28). En su estudio hallaron tumores bilaterales en la médula de las glándulas adrenales en la autopsia de una mujer de 18 años que murió repentinamente y, describió lo que se consideran los signos y síntomas clásicos de FEO (9,24). Es de reseñar que en aquel momento Frankel no hizo diagnóstico de FEO sino de angiosarcoma. Pero en 2007 se publicó en el *New England Journal Medicine* (NEJM) por Neumann et al. (29) que el caso de Frankel se trataba de un FEO bilateral dentro de un cuadro de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), diagnóstico al que se llega por el tipo de mutación genética (Cys634Trp), evidenciando con esto la existencia de FEO familiares.

Por otra parte, Alfred Kohn fue el primero en describir un sistema paraganglionar, como un concepto unificado, a principios del siglo XX (30). Durante este siglo también se describieron reacciones histoquímicas que denotaban el carácter de actividad funcional tanto en la médula como en la corteza suprarrenal. El cambio de coloración en la médula suprarrenal cuando se le añadía sal cromada a la preparación hizo que Kohn le diera el nombre de reacción cromafín y a las células que reaccionaban con ella "células cromafines" (31). Esta reacción cromafín es el resultado de la oxidación de la cromafina de las catecolaminas almacenadas dentro de los gránulos de las células (24), la cual produce un cambio de coloración y por motivo de esta reacción surgió el nombre de feocromocitoma.

El término feocromocitoma procede del griego (φαιοχρωμοκύττωμα) que significa "una masa de células que tienen color marrón-negro". Éste fue acuñado por Ludwig Pick en 1912 (32), quien lo utilizó para referirse a tumores en las suprarrenales y en lugares extra-suprarrenales. El nombre de feocromocitoma está compuesto por varias características del tumor; "pheos" es la palabra griega para marrón-grisáceo (Φαίος), "chromo" es la palabra griega para color (χρώμα) (croma pronunciado) y el citoma (κύττωμα) es la palabra griega para una masa de células (9).

Varios hitos históricos relacionados con el FEO han sido: el primer caso de extirpación quirúrgica de FEO en Roux, Francia, en 1926 y, posteriormente, Charles Horace Mayo en Estados Unidos, en 1927 (33); en 1936 se aisló adrenalina de un FEO por Kelly et al (34). En 1949, Holton demostró la presencia de noradrenalina en un FEO; y la

primera gran serie de extirpaciones quirúrgicas exitosas con bloqueo farmacológico fue reportada por Kvale y su grupo de trabajo en 1956 (24).

1.3. EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA

1.3.1.- EMBRIOLOGÍA

La médula adrenal y los ganglios del sistema nervioso vegetativo derivan de la cresta neural embrionaria, procedente de la capa germinal ectodérmica.

Desde el inicio de la tercera semana del desarrollo se van a producir una serie de cambios a nivel de los distintos tejidos embrionarios que van a dar lugar a la aparición de la placa neural. Las células de esta placa forman el neuroectodermo, la inducción del cual representa el primer acontecimiento del proceso de neurulación como se observa en la Figura 1 (35). Este proceso conduce a la formación del tubo neural a partir de la placa neural. La cresta neural formada a partir del tubo neural experimenta una transición epitelio-mesenquimatosa y contacta con el mesodermo subyacente (35).

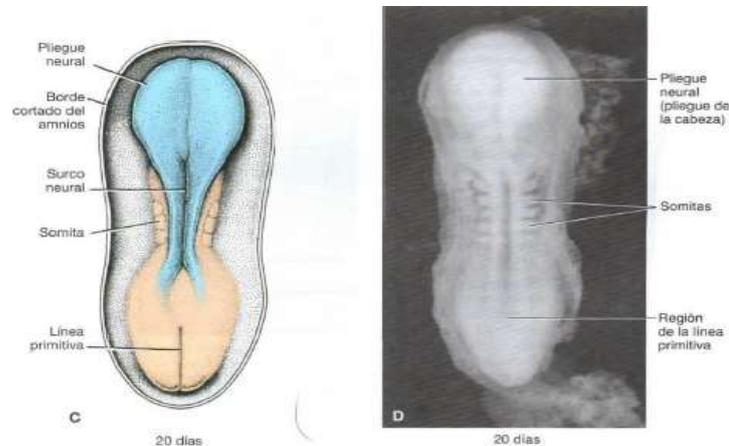


Figura 1. Vista dorsal de un embrión de aproximadamente 20 días que muestra los somitas y la formación del surco neural y los pliegues neurales (35).

Las células de la cresta neural van a abandonar el neuroectodermo para emigrar por una de las siguientes vías; una vía dorsal a través de la dermis y una vía ventral a través de mitad anterior de cada somita. Las células de la médula suprarrenal, así como los ganglios sensitivos y las neuronas simpáticas siguen la segunda vía. La migración de las células de la cresta se puede observar en la Figura 2 (35).

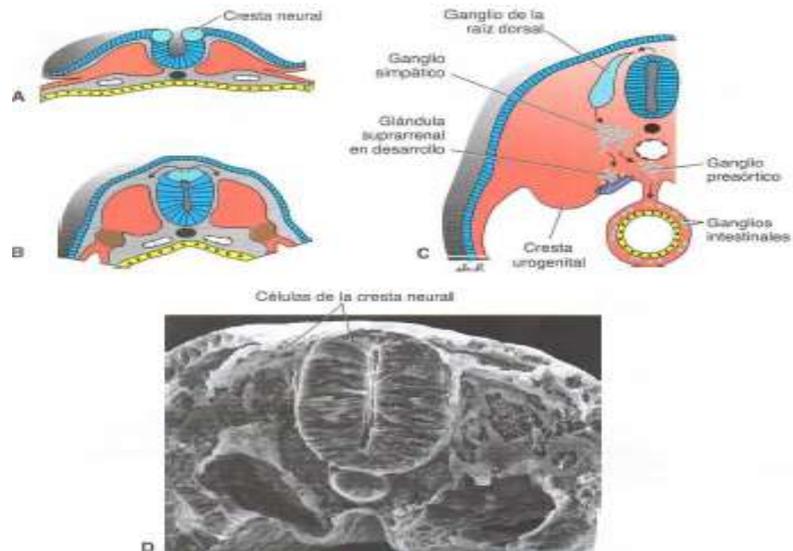


Figura 2. Formación y migración de las células de la cresta neural de la médula espinal. A, B: Las células de la cresta se forman en las puntas de los pliegues neurales y no emigran de esta región hasta que el tubo neural no está completamente cerrado. C: Después de migrar, las células de la cresta contribuyen a la formación de una colección heterogénea de estructuras, entre ellas, los ganglios de la raíz dorsal, la médula suprarrenal y otros tejidos. D: Microfotografía electrónica de barrido en la que se pueden ver las células de la cresta de la punta del tubo neural, ya cerrado, emigrando de esta región (35).

Son numerosas las células que, de manera temprana, tienen capacidad de diferenciarse en varios tipos celulares. Las células de la cresta neural que abandonan el tubo neural en último lugar sólo pueden formar células pigmentarias (Figura 3) (36).

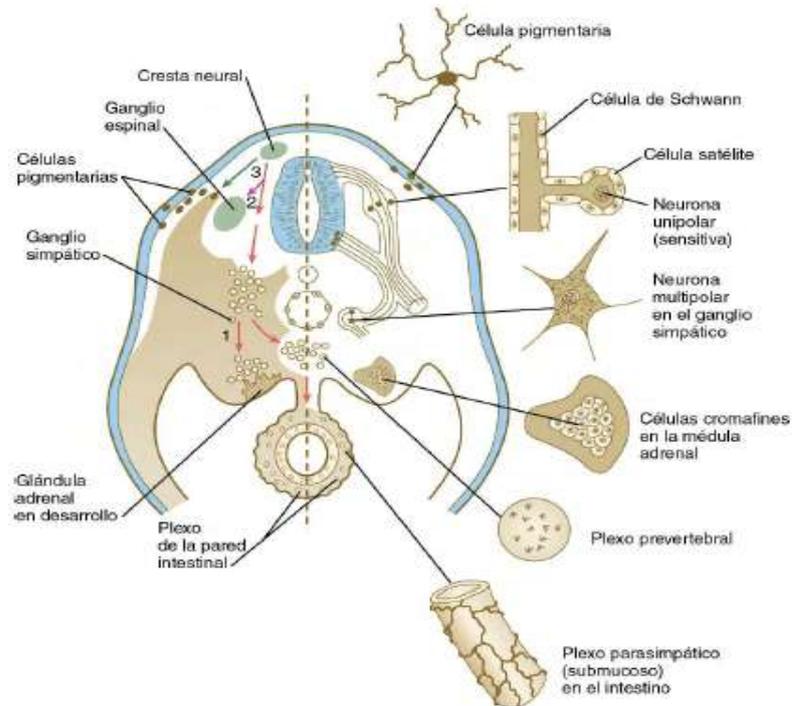


Figura 3. Principales vías migratorias de la cresta neural y sus derivados en el tronco. Izquierda, Vías en las fases iniciales de desarrollo embrionario. Las primeras células en emigración (vía 1) siguen la vía ventral (flechas rojas). La segunda oleada de emigración celular (vía 2) sigue la vía ventrolateral indicada por la flecha de color púrpura. Las últimas células en dejar el tubo neural (vía 3) siguen la vía dorsolateral (flecha verde), éstas se diferenciarán en células pigmentarias (36)

El sistema nervioso autónomo es un componente del sistema nervioso periférico que está compuesto por el sistema nervioso simpático y el parasimpático. El sistema nervioso simpático es en el que se incluye la médula adrenal.

La glándula suprarrenal se forma a partir de dos componentes: una parte mesodérmica, que forma la corteza, y una parte ectodérmica, de la que hemos hablado hasta ahora, que forma la médula. Durante la quinta semana de desarrollo, las células mesoteliales que hay entre la raíz del mesenterio y la gónada en desarrollo empiezan a proliferar y penetran en el mesénquima subyacente. Mientras se forma la corteza fetal, las células que se originan en el sistema simpático (células de la cresta neural) invaden su cara medial, donde se disponen en cordones y racimos. Estas células originan la médula de la glándula suprarrenal, como se puede observar en la figura 4.

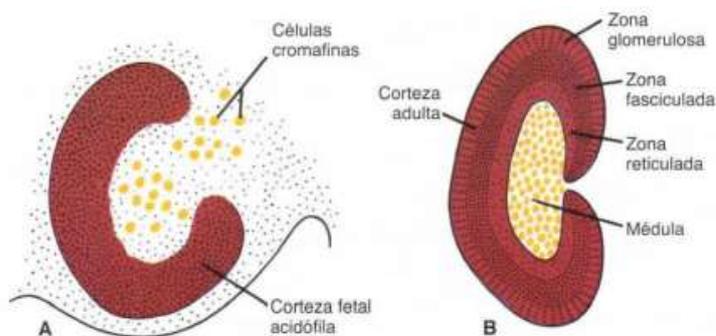


Figura 4. A. Células cromafinas (simpáticas) que penetran en la corteza fetal de la glándula suprarrenal. B. Posteriormente en el desarrollo, la corteza definitiva rodea la médula casi por completo (37).

1.3.2.- ANATOMÍA

Las glándulas suprarrenales son órganos glandulares que se sitúan en la parte superior y posterior de la cavidad abdominal, sobre el riñón como su propio nombre indica, y son dos, una derecha y otra izquierda (38,39).

Su posición varía según el individuo y se admiten 3 posiciones: alta, baja (la más frecuente) o media.

Presentan una coloración gris amarillenta con consistencia muy firme y volumen muy variable, midiendo, por término medio de 4 a 5 cm de longitud y de 2 a 4 cm de anchura, y pesando cada glándula suprarrenal alrededor de 6 gramos. Además, suelen tener una forma triangular de fase inferior o inferolateral. La superficie, con el paso del tiempo, adquiere un aspecto arrugado (38).

Están situadas en la celda renal, quedando rodeadas por la fascia renal y por la cápsula adiposa del riñón. Esta fascia renal se inserta en el diafragma como medio de sujeción. Se sostiene sólidamente gracias al peritoneo que las cubre, a sus vasos y nervios, y también a sus conexiones con la fascia renal y con la cápsula adiposa del riñón (38).

Las relaciones del riñón con la glándula suprarrenal se limitan a esta relación de contigüidad, no existiendo entre los dos órganos ninguna relación fisiológica, y siendo el desarrollo embriológico independiente del de los riñones.

En cuanto a la relación con los distintos órganos, la glándula suprarrenal izquierda desciende hasta la segunda vértebra lumbar mientras que en la derecha el descenso es menor. El borde interno es la región más importante de la glándula ya que la vena central, las arterias capsulares medias e interiores y los nervios cruzan o terminan en él. En la glándula izquierda este borde está separado 2 cm de la aorta y en la derecha está en relación íntima con la vena cava. En su cara inferior cubre la parte interna del polo superior del riñón. En su parte interna e inferior, la base muy inclinada se pone en contacto con el pedículo renal, descansando particularmente la izquierda sobre el borde superior de la vena renal. Los linfáticos del riñón y de las cápsulas suprarrenales y los nervios del riñón están en contacto con esta base (Figura 5) (39).

La estructura de las glándulas suprarrenales se caracteriza por un parénquima envuelto por una membrana fibrosa propia, delgada pero resistente. El parénquima se compone de dos partes: una periférica, la corteza suprarrenal, y otra central, la médula suprarrenal.

La corteza suprarrenal constituye una porción glandular endocrina de color amarillento. Es consistente y comprende tres capas: una periférica, formada por elementos radiados, que es la capa glomerular y que secreta mineralcorticoides (aldosterona); una media, con estructura radiada y denominada capa fascicular, que produce glucocorticoides (cortisol); una última, más profunda, denominada capa reticular, que secreta los andrógenos suprarrenales.

La médula suprarrenal es de naturaleza simpática, roja, blanda y friable, siendo la encargada de producir adrenalina, principalmente (38).

El sistema arterial de cada glándula suprarrenal procede de tres grupos de arterias principales denominadas arterias suprarrenales o capsulares: la arteria suprarrenal media que procede de la aorta y alcanza el borde medial de la glándula; las arterias suprarrenales

superiores, en número de 1 a 3, las cuales son ramas de la arteria frénica inferior. Estas llegan a la glándula a la altura de su vértice. La arteria diafragmática inferior abandona en la misma región algunas arterias capsulares superiores accesorias; y la arteria suprarrenal inferior procede del borde superior de la arteria renal o de una de sus ramas terminales. Son las más voluminosas. Van destinadas al extremo inferior de la glándula suprarrenal (38,39). La suprarrenal está rodeada por una rica red arterial, encontrándose esta abundancia, sin duda, en relación con funciones muy activas y probablemente incesantes (38,39).

El retorno venoso de las glándulas suprarrenales nace de las redes capilares anteriores y conducen a la circulación general la sangre de la suprarrenal. Las venas de las glándulas suprarrenales no presentan analogía con el sistema arterial. Se distinguen distintos grupos venosos: la mayor parte de las venas secundarias que recogen la sangre del parénquima suprarrenal abocan a un tronco común o vena suprarrenal central, la vena central izquierda desemboca en la vena renal izquierda y la vena suprarrenal central derecha directamente en la cava y también se encuentran las venas suprarrenales periféricas (39).

Los nervios que inervan las glándulas suprarrenales proceden del plexo celiaco y renal. Bleicher distingue en el plexo suprarrenal tres plexos secundarios: el plexo suprarrenal superior formado por ramos del diafragmático; el plexo suprarrenal inferior, constituido por algunos filetes nerviosos procedentes del plexo renal y el plexo suprarrenal medio, constituido por un gran número de filetes nerviosos que emergen del plexo celíaco, en particular del ganglio celíaco, y también directamente del nervio esplácnico mayor (39).

Los vasos linfáticos de la glándula suprarrenal nacen en forma de capilares en el parénquima renal donde forman una rica red que confluye en dos trayectos, uno se dirige hacia fuera entre la zona la glomerular y la estructura fibrosa que la cubre y que forma la red superficial; y otros convergen hacia dentro y vienen a formar alrededor de la vena central, la red profunda o central. Estas dos redes luego se unen entre sí. Los linfáticos de las glándulas suprarrenales terminan en los siguientes ganglios linfáticos regionales (39).

En la Figura 5 podemos ver la disposición de la glándula suprarrenal con su irrigación arterial y la relación con los distintos órganos.

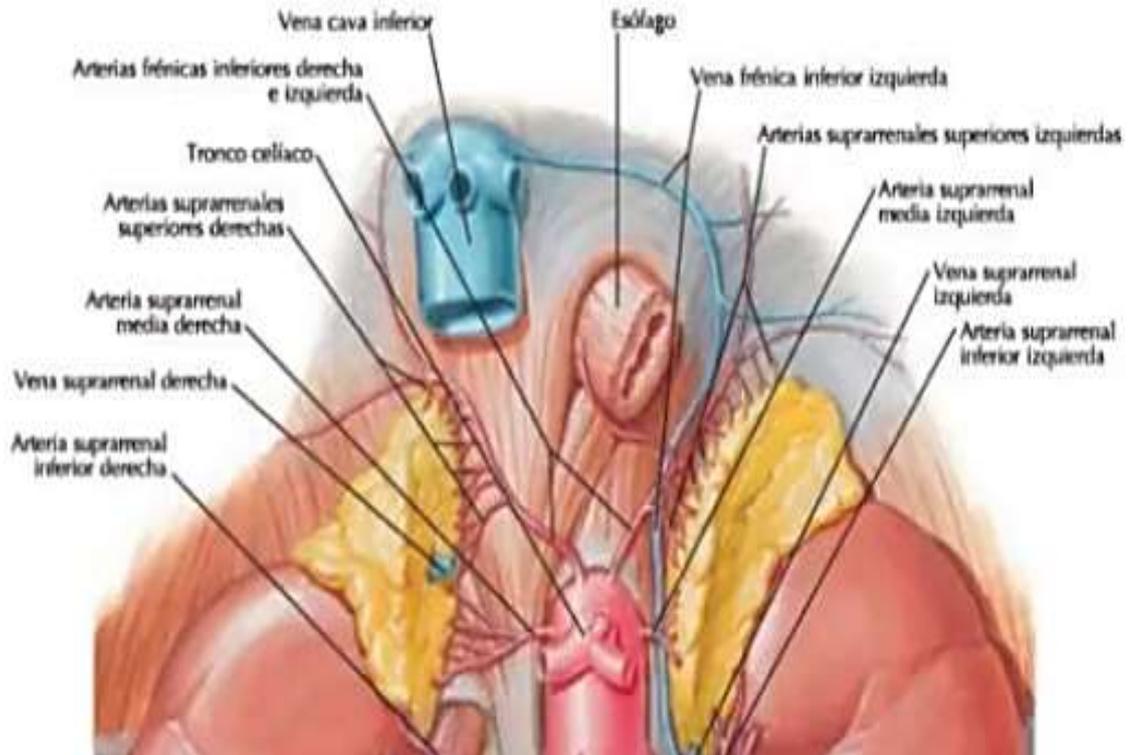


Figura 5. Disposición de las glándulas suprarrenales y vascularización (40).

1.4. FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los FEO son tumores que sintetizan, metabolizan, almacenan y secretan catecolaminas (24).

Las catecolaminas son moléculas que tienen un núcleo catecol que consta de un grupo benceno con los dos grupos laterales hidroxilo más una cadena lateral amina. Estas comprenden dopamina, noradrenalina y adrenalina

Conocer su fisiología es importante para entender los distintos fenotipos de secreción. La adrenalina es la principal hormona que secreta la médula suprarrenal normal.

En la Figura 6 podemos ver los siguientes pasos metabólicos para la síntesis de las distintas catecolaminas y dopamina.

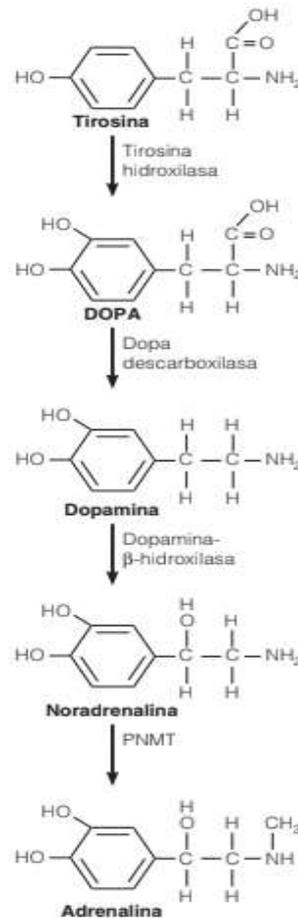


Figura 6. Biosíntesis de catecolaminas (DOPA: L-dihidroxifenilalanina; PNMT: feniletanolamina-N-metil-transferasa) (16).

El precursor de la síntesis de catecolaminas es el aminoácido tirosina, el cual se ingiere con los alimentos o se sintetiza en el hígado a partir de fenilalanina con la enzima fenilalanina hidroxilasa (16,24,41). La tirosina que se obtiene de esta hidroxilación se convierte en DOPA mediante la enzima tirosin hidroxilasa (TH), la cual es una enzima limitante en la síntesis de catecolaminas (16,24). Posteriormente DOPA se convierte en dopamina, lo hace mediante la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (DOPA descarboxilasa) (16). En las neuronas noradrenérgicas y adrenérgicas y en las células cromafines de la médula adrenal se produce la conversión de dopamina a noradrenalina mediante la enzima dopamina-β-hidroxilasa (DBH) (24,41). En circunstancias normales sólo un 7% de noradrenalina se origina a partir de la médula suprarrenal (16).

La noradrenalina se difunde constantemente hacia el citoplasma desde los gránulos de almacenamiento en las células cromafines de la médula adrenal. En casi todas estas células de la médula suprarrenal, la noradrenalina se metaboliza por la enzima citosólica feniletanolamina-N-metil-transferasa (PNMT) a adrenalina. Tras transformarse a adrenalina, esta puede regresar a la vesícula, difundirse desde la célula o pasar a

catabolismo. La expresión de PNMT es dependiente de altas concentraciones de cortisol y éste se encuentra en casi todas las áreas de la médula suprarrenal debido al flujo sanguíneo venoso desde la corteza suprarrenal adyacente, lo que explica el hecho de que en la médula suprarrenal normal produzca en mayor porcentaje adrenalina y muy poca noradrenalina. Por ello los PGL suelen sintetizar normalmente sólo noradrenalina y los FEO mayoritariamente adrenalina (24,41).

Lo habitual es que los FEO produzcan mayor cantidad de catecolaminas que la médula suprarrenal normal. La síntesis y liberación de catecolaminas ocurre con una tasa más elevada y variable. Se debe a que los niveles de ARNm de TH, la actividad enzimática y los niveles tisulares de catecolaminas, aunque variables, son más altos en el tejido tumoral del FEO que en el tejido medular normal (41). La mayoría de FEO producen una combinación de noradrenalina y adrenalina. Sobre una tercera parte produce exclusivamente noradrenalina, y en menor proporción produce principalmente adrenalina. Se han descrito FEO que producen principalmente dopamina, pero son extremadamente raros (41). Estas diferencias en la producción de catecolaminas se deben a la distinta expresión de las enzimas de síntesis de catecolaminas como la PNMT y DBH (41). En los casos raros de producción exclusiva de dopamina se debe a que los FEO carecen tanto de PNMT y de DBH (24,41).

La captación de catecolaminas en los gránulos de células cromafines se produce mediante el transportador vesicular de monoaminas (16,41). Las catecolaminas se almacenan en forma de gránulos electrodensos de aproximadamente 1 μm de diámetro que contienen catecolaminas y adenosiltrifosfato en una proporción molar de 4:1, así como varios neuropéptidos como adrenomedulina, hormona adrenocorticotropa (ACTH), péptido intestinal vasoactivo (VIP), encefalinas y cromogranina A (CgA), además de calcio y magnesio.

La liberación de catecolaminas se produce por el estímulo de la acetilcolina liberada por las fibras nerviosas preganglionares que terminan en la médula de la glándula suprarrenal (16).

La CgA es un péptido que se almacena y se libera con catecolaminas durante la exocitosis, y es útil sobre todo para el seguimiento de los FEO y PGL, especialmente en PGL no secretores. Las catecolaminas cuando se liberan en sus distintas formas activan a los receptores adrenérgicos, presentes en casi todas las células en el cuerpo, de ahí el importante papel regulador de las catecolaminas circulantes (16).

Los receptores adrenérgicos α , que se divide en α_1 y α_2 , son estimulados ambos principalmente por noradrenalina y, en menor grado, por adrenalina. Según la localización del receptor en el órgano tendrá una acción concreta. Los efectos que producen se pueden ver en la Tabla 1.

Tabla 1. Receptores tipo α de catecolaminas: ubicación y acciones (16).

Receptor	Potencia agonista relativa	Ubicación tejido	Acción después de la activación del receptor
Tipo α_1	Noradrenalina > Adrenalina	Músculo liso vascular	↑ vasoconstricción (↑ tensión arterial (TA))
		Hígado	↑ glucogenólisis y gluconeogénesis
		Ojo	↑ contracción músculo ciliar (dilatación pupila)
		Piel	↑ contracción músculo liso pilomotor
		Próstata	↑ contracción y eyaculación
		Útero	↑ contracción útero grávido
		Intestino	↑ tono del esfínter y relaja el músculo liso
		Cápsula del bazo	Contrae el bazo, lo que expulsa sangre
Tipo α_2	Noradrenalina > Adrenalina	Nervios preganglionares	↓ la liberación del neurotransmisor
		Músculo liso vascular	↑ vasoconstricción (↑ TA)
		Islotes pancreáticos	↑ liberación de insulina y glucagón
		Plaquetas	↑ agregación plaquetaria
		Células adiposas	↓ lipólisis
		Cerebro	↓ liberación de noradrenalina

Los receptores adrenérgicos β , que se dividen en β_1 , β_2 y β_3 , dependiendo del tipo de receptor, la estimulación con adrenalina y noradrenalina variará. En los tipos β_1 la estimulación es por igual en adrenalina como en noradrenalina, en los β_2 predomina la estimulación por adrenalina y en los β_3 predomina la estimulación por noradrenalina. Como en los receptores α podemos ver cómo afecta según la presencia de estos en cada órgano. En la Tabla 2 nos muestra estos efectos.

Tabla 2. Receptores tipo β de catecolaminas: ubicación y acciones (16).

Receptor	Potencia agonista relativa	Ubicación tejido	Acción después de la activación del receptor
Tipo β_1	Adrenalina = Noradrenalina	Miocardio	↑ fuerza contracción y frecuencia cardiaca
		Riñón	↑ secreción de renina
		Células adiposas	↑ lipólisis
		Casi todos los tejidos	↑ calorigénesis
		Nervios	↑ velocidad de conducción
Tipo β_2	Adrenalina >>> Noradrenalina	Músculo liso vascular	↓ vasoconstricción (↑ flujo vascular)
		Músculo liso bronquial	↓ contracción (dilatación bronquial)
		Hígado	↑ glucogenólisis y gluconeogénesis
		Músculo liso intestinal	↓ motilidad intestinal; ↑ tono del esfínter
		Islotes pancreáticos	↑ liberación de insulina y glucagón
		Tejido adiposo	↑ lipólisis
		Músculo	↑ la rapidez contracción y glucogenólisis
		Hígado y riñones	↑ conversión periférica de T4 a T3
Tipo β_3	Noradrenalina > Adrenalina	Células adiposas	↑ lipólisis
		Músculo liso intestinal	↑ motilidad intestinal

Los receptores dopaminérgicos se van a estimular únicamente por la dopamina. Entre estos receptores tenemos Dopamina₁, que incluyen los D₁ y D₅, y los receptores de Dopamina₂, que incluyen los D₂, D₃ y D₄. La estimulación de estos receptores va a producir una acción opuesta a la de los anteriores receptores, disminuyendo la vasoconstricción. Los efectos de la dopamina sobre estos receptores se pueden ver en la Tabla 3.

Tabla 3. Receptores tipo dopaminérgicos de catecolaminas: ubicación y acciones (16).

Receptor	Potencia agonista relativa	Ubicación tejido	Acción después de la activación del receptor
Dopamina₁ (D₁ y D₅)	Estimulados únicamente por dopamina	Músculo liso vascular	↓ vasoconstricción (vasodilatación)
		Túbulo renal	↑ natriuresis
Dopamina₂ (D₂, D₃ y D₄)		Nervios simpáticos	Inhibe la liberación sináptica de noradrenalina
		Células lactotropas hipofisarias	Inhibe la liberación de prolactina
	Tracto gastrointestinal	Funciones paracrinas	

Mientras que comprender la síntesis y acción de las catecolaminas es útil para entender las variaciones en la presentación clínica del FEO, comprender la naturaleza del metabolismo de las catecolaminas puede ser particularmente útil para el diagnóstico bioquímico (41).

Las enzimas responsables del metabolismo de las catecolaminas tienen una localización intracelular, por tanto, el mecanismo principal que limita la vida útil de las catecolaminas en el espacio extracelular es la captación por transporte activo, no el metabolismo por enzimas (24).

Después de la liberación hacia la circulación, las catecolaminas se unen a albúmina y a otras proteínas con afinidad baja y capacidad alta, que son eliminadas con rapidez del torrente sanguíneo al tener una vida media de menos de 2 minutos en la circulación. Aunque cierta cantidad de catecolaminas libres se excreta de manera directa hacia la orina, casi toda se transporta de modo activo desde la circulación hacia otras células donde se metabolizan (16,24).

En la glándula suprarrenal normal, la adrenalina y la noradrenalina a través de la enzima catecolamina-O-metiltransferasa (COMT) unida a la membrana de las células de las glándulas suprarrenales, metaboliza la noradrenalina a normetanefrina y la adrenalina a metanefrina. Lo mismo ocurre en el FEO, las catecolaminas que escapan desde vesículas neurosecretoras son metiladas por COMT hacia los mismos metabolitos. Estos metabolitos escapan de manera continua hacia la circulación, en contraste con las catecolaminas que se secretan de manera intermitente. La excreción continua de metanefrinas de los FEO explica la sensibilidad superior de la prueba de metanefrina libre fraccionada en plasma u orina en su diagnóstico. En estos pacientes, más del 90% de las

metanefrinas totales circulantes derivan del tumor, más que del metabolismo periférico, ya que la COMT puede encontrarse en muchos tipos de células (16).

El ácido vanilmandélico (AVM), que también se puede utilizar con fines diagnósticos, se forma entre medias de esta transformación a partir del metabolito 3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG) desde la noradrenalina transformado por la enzima monoaminoxidasa (MAO). El DHPG que escapa del metabolismo neuronal se va a transformar en el hígado por acción de la COMT y la aldehído deshidrogenasa en AVM. El AVM se excreta por la orina por lo que se puede utilizar para el diagnóstico bioquímico, pudiéndose transformar también desde la normetanefrina y metanefrina a través de la enzima MAO. Las enzimas COMT y MAO también participan en la reacción de la dopamina a 3-metoxitiramina (3-MT), de interés en el diagnóstico bioquímico y el seguimiento de estos tumores (16). Estas reacciones las podemos ver en la Figura 7.

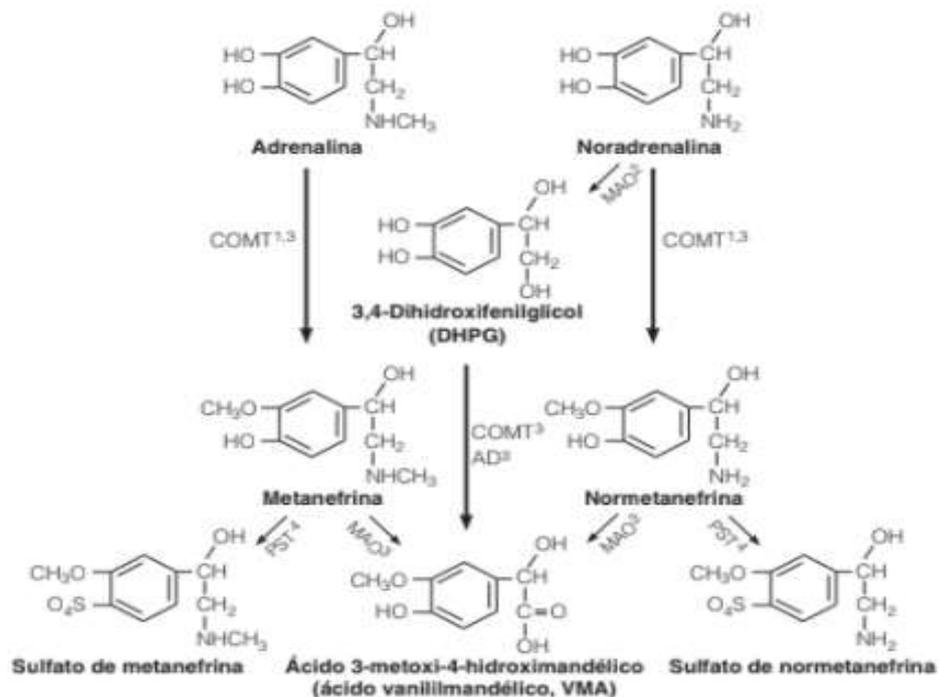


Figura 7. Metabolismo de catecolaminas por la catecol-O-metiltransferasa (COMT), monoaminoxidasa (MAO), aldehído deshidrogenasa (AD), y fenol sulfotransferasa (PST). (1) Médula suprarrenal o FEO; (2) nervios simpáticos; (3) hígado y riñones; (4) tracto gastrointestinal, plaquetas, pulmones (16).

El tipo de secreción de los FEO se puede dividir en tres formas según el perfil bioquímico predominante. Estos perfiles pueden ser adrenérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos, definidos por la elevación predominante de adrenalina y metanefrina, noradrenalina y normetanefrina, y dopamina y 3-MT, respectivamente. Estos fenotipos están relacionados con la mutación germinal que presente el paciente, la localización y el comportamiento del tumor (4). Dependiendo del tipo de catecolamina producida,

predominarán unos síntomas u otros, y nos dará información útil sobre el tumor, incluyendo si es FEO o PGL, tamaño, malignidad y la posible existencia de mutación germinal, ya que cada mutación germinal se caracteriza normalmente por un fenotipo bioquímico concreto (41).

1.5. GENÉTICA Y PATOGENÉTICA DEL FEOCROMOCITOMA

Los FEO y PGL son los tumores que en la actualidad tienen la mayor predisposición hereditaria de todas las neoplasias sólidas humanas (23), a pesar de su baja frecuencia, como se ha comentado anteriormente. Pueden estar asociados a cualquiera de los genes de susceptibilidad conocidos actualmente, y estas mutaciones pueden ser tanto germinales como somáticas.

Aproximadamente un 40% de FEO/PGL tienen una mutación germinal, y un 30% mutación somática (18,26,42–50). La proporción de FEO hereditario de forma aislada no está bien determinada, ya que casi siempre se habla conjuntamente de FEO y PGL. Como se puede apreciar, ya ha quedado relegada la regla del 10% conforme ha ido aumentando nuestro conocimiento, la cual decía que un 10% eran casos hereditarios (26,51). La mayoría de los FEO/PGL tienen baja tasa de mutación somática en relación con otros tipos de cáncer y se asocia con mayor agresividad (52).

La genética está cobrando un papel de tanta importancia en los FEO y PGL que actualmente se recomienda el estudio genético en todos los casos; siempre, con el consentimiento informado del paciente (21,44,53,54). Esto es importante por la relevancia clínica que acompaña el presentar una mutación genética positiva y cómo afecta también al pronóstico del paciente, así como a los familiares que hayan podido heredar la mutación.

Aun así, se considera la forma esporádica la más frecuente o sigue sin conocerse suficientes mutaciones que expliquen el origen del tumor (55–57).

La mutación germinal se define como un cambio en un gen de una célula reproductora (óvulo o espermatozoide) que se añade al ADN de todas las células del cuerpo de los hijos, por tanto, las mutaciones de la línea germinal pasan de padres a hijos (58). Esta mutación es la que produce los FEO hereditarios.

Algunas características del FEO hereditario suelen ser tener un comportamiento sindrómico asociado a fenotipos característicos, FEO multifocal, enfermedad metastásica, FEO bilateral y aparición en edad pediátrica, aunque no se cumplen siempre estas consideraciones (21,26).

Además, la correlación genotipo – fenotipo es una herramienta útil para evaluar el resultado clínico de los pacientes, lo que incluye la localización tumoral y el perfil de secreción de catecolaminas y metanefrinas, así como la presencia de tumores metacrónicos, comportamiento agresivo y pronóstico general (45,59–61).

Los principales genes de susceptibilidad a FEO que se encuentran mutados en la línea germinal incluyen genes impulsores clásicos, como RET, el gen para Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el gen para el Von Hippel Lindau (VHL), SDHD, SDHC y SDHB, genes procedente de la alteración de las distintas subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH), así como genes identificados más recientemente como SDHA, SDHAF2 (ambas también por mutaciones en dos subunidades en SDH), TMEM127, MAX, el gen de Fumarato Hidratasa (FH), MDH2, EGLN2, SLC25A11 y DLST. Hay otras que son muy poco frecuentes que también se han descrito en los últimos años (48,62).

La mutación somática se produce por una alteración del ADN que ocurre después de la concepción, y está solo en el ADN de las células tumorales. Las mutaciones somáticas se pueden presentar en cualquiera de las células del cuerpo, excepto las células germinativas (esperma y óvulo) y, por tanto, no pasan a los descendientes (58) y no producen FEO hereditario.

Componiendo las mutaciones somáticas encontramos mutaciones en algunos genes que producen FEO hereditarios, pero la alteración no es a nivel germinal, como en RET, NF1, VHL, TMEM127 y MAX y son más frecuentes encontrarlas en los FEO que en los PGL. Es menos las mutaciones somáticas en los genes SDHx, incluyendo las epimutaciones. Las mutaciones somáticas en HRAS o FGFR1 y, más raramente, en BRAF, conlleva al desarrollo de FEO y PGL. Otros genes donde se producen mutaciones somáticas es en genes sobreexpresados en WNT4 y DVL3 o genes de fusión MAML3 y CSDE1, produciendo FEO/PGL (48). Clínicamente son esporádicos y más agresivos (52).

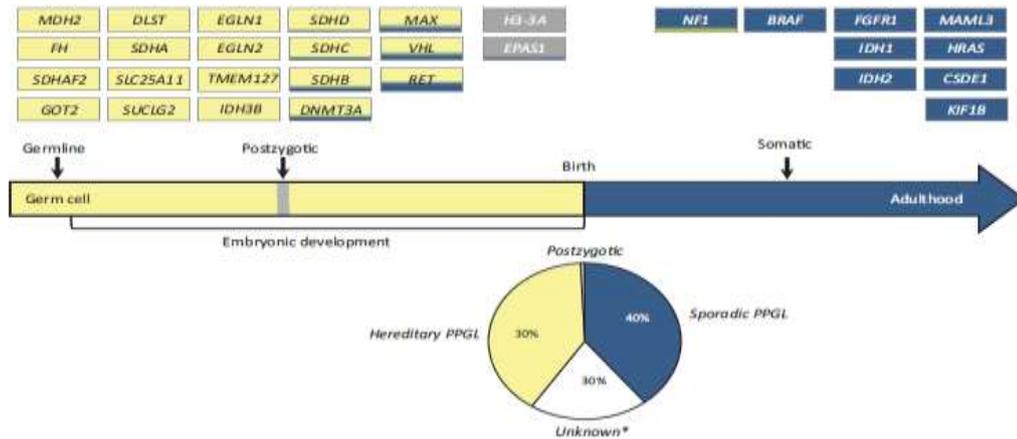


Figura 8. Representación esquemática de los genes de susceptibilidad implicados en el desarrollo de FEO y PGL hereditario (color amarillo) y esporádico (color azul). Se han identificado genes coloreados en amarillo y azul en FEO y en PGL tanto hereditarios como esporádicos, y la proporción de colores indica el porcentaje de casos reportados en cada condición. Los genes afectados por mutaciones somáticas postzygóticas se indican en gris. *Casos aparentemente esporádicos y pacientes con características clínicas de heredabilidad (48).

1.5.1.- RELACIÓN ENTRE FISIOLÓGÍA Y GENÉTICA

Estas mutaciones se dividen en 3 clusters basados en la tumorigénesis de las mutaciones. Estos clusters pueden diferenciarse en la clínica, bioquímica y estudios de imagen funcional, por lo que nos pueden guiar en el seguimiento y la terapia.

Estos clusters son:

- **Cluster 1:** se denomina también cluster pseudohipóxico ya que los tumores de este grupo se caracterizan por la activación de vías que imiten la señalización de hipoxia (62). Actualmente, el cluster 1 se subdivide en 2:
 - o Cluster 1A: incluye mutaciones de los genes involucrados en el ciclo de Krebs, esto resulta en un deterioro severo de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Este cluster incluye las mutaciones en: SDH, FH, MDH2, SLCA25A11 y DLST (62).
 - o Cluster 1B: son mutaciones de los genes en la vía de señalización de hipoxia. Incluye las mutaciones en: VHL, HIF2A/EPAS1, PHD1 y 2 (62).

Estas mutaciones llevan a la estabilización y sobreexpresión de factor de inducible por hipoxia-2 α y, por ello, entre otras acciones promueven la angiogénesis, la progresión tumoral, migración, invasión y metástasis (62). Cada uno de estos genes afecta a un proceso concreto de esta vía metabólica.

Al menos el 50 – 60% de tumores metastásicos son del cluster 1 y sólo sobre un 2 – 4% de tumores metastásicos son mutaciones del cluster 2 (62).

En cuanto a la localización de los tumores, es mucho más frecuente la extra-adrenal, es decir, los PGL y menos los FEO (62).

La clínica está relacionada con el fenotipo de secreción de catecolaminas. Dicho fenotipo está relacionado con las mutaciones genéticas, y estas van a tener sobre las enzimas encargadas en la síntesis de catecolaminas. Este cluster se caracteriza por un fenotipo noradrenérgico debido a la ausencia de la enzima PNMT, con elevadas concentraciones plasmáticas de noradrenalina/normetanefrina y sin o relativa pequeña elevación en adrenalina/metanefrina (4). Estos tumores pueden asociarse en alguna ocasión con elevaciones de dopamina y 3-MT. Este fenotipo dopaminérgico parece ser un factor de riesgo independiente de enfermedad metastásica (4,62). La clínica por tanto se va a caracterizar por ser más larvada y menos sintomática y, además, con una presentación menos paroxística. Les caracteriza más la HTA mantenida que de forma episódica, y sufren menos temblores, ansiedad/pánico y palidez (63), debido a la liberación continua de normetanefrina en la circulación.

- **Cluster 2:** los genes mutados incluidos en este cluster conducen a la activación de las vías de señalización asociadas a la tirosin-quinasa (TK) como PI3K/AKT, RAS/RAF/ERK y mTORC1. Los genes incluidos en este cluster son: RET, NF1, MAX, TMEM127 y otros muy poco frecuentes. También se producen un aumento de síntesis de HIF- α y, entre otros cambios, para mejorar la supervivencia celular y la formación de tumores (62). HRAS y FGFR1 se incluyen en el cluster 2 aunque son mutaciones somáticas.

Este cluster se caracteriza porque las mutaciones en los distintos genes dan lugar a unas vías metabólicas que conllevan un perfil de catecolaminas adrenérgico con aumento de adrenalina y metanefrina por actuación de la enzima PNMT (4). También pueden mostrar un aumento adicional de normetanefrina y rara vez tienen aumentos exclusivos de ésta (62).

En ocasiones podemos encontrarnos con secreción normal de catecolaminas, esto no implica que el tumor no sea funcional, sino que como la secreción de este cluster es característicamente paroxística puede que la determinación sea en un momento en el que no haya secreción (62).

La clínica se caracteriza porque los signos y síntomas son principalmente de naturaleza episódica, por tanto, al igual que su secreción, presentan clínica

paroxística. Esta presentación parece estar relacionada con altos contenidos de catecolaminas tumorales, bajas tasas de secreción constante de catecolaminas y un control regulador bien desarrollado de la secreción que, sin embargo, puede responder a estímulos provocadores; esto contrasta con los tumores del cluster 1, que muestran bajos contenidos de catecolaminas, pero tasas más altas de secreción continua y control secretor menos desarrollado (HTA sostenida). Es más probable que sufran palidez, temblor y ansiedad/pánico, es decir, episodios paroxísticos en comparación con aquellos con enfermedades relacionadas con el cluster 1 (63).

- **Cluster 3:** este cluster está todavía poco estudiado y queda mucho por explorar, pero parece involucrar la señalización de Wnt. Comprende el gen de fusión MAML3 y mutaciones somáticas en CSDE1 asociadas con la sobreactivación de la señalización de Wnt y β -catenina que conduce, entre otros, a la angiogénesis, proliferación, supervivencia, invasión, metástasis y desregulación del metabolismo. No incluye mutaciones germinales, sólo se han identificado mutaciones somáticas (62). Todos los FEO/PGL alterados por Wnt con genes de fusión MAML3 se asociaron con enfermedad metastásica y mostraron una supervivencia libre de enfermedad agresiva escasa, lo que indica un fenotipo agresivo con alto riesgo de multiplicidad, recurrencia y metástasis (62).

El fenotipo bioquímico es desconocido y presentan sobreexpresión de CgA (62).

Las pruebas de imagen funcionales, el tratamiento y el seguimiento también se ve influenciado por el cluster al que pertenezca el tumor como se verá más adelante. En particular, en pacientes con FEO y PGL metastásico, además, la identificación de una mutación de la línea germinal en un gen de susceptibilidad a FEO y PGL puede orientar la elección de una terapia dirigida eficaz (51).

1.5.2.- GENES CON PREDISPOSICIÓN A FEOCROMOCITOMA

Como se ha comentado anteriormente, el FEO está asociado al menos a 20 mutaciones, incluyendo germinales y somáticas, aunque podrían detectarse más en los próximos años, pero dentro de las mutaciones germinal, al menos 12 están asociadas a síndromes clínicamente relevantes (55).

Las mutaciones descritas a continuación son las mutaciones germinales, las cuales se suelen heredar de forma autosómica dominante (AD), con alguna excepción, y algunas

pueden tener un comportamiento sindrómico asociado a fenotipos característicos, FEO/PGL multifocal, enfermedad metastásica, FEO bilateral y aparición en edad pediátrica (26,51,64).

Si las dividimos por cluster:

En el **Cluster 1** encontramos:

- **SDHx**: estos genes dan lugar a la subunidad succinato deshidrogenasa (SDH), también conocida como complejo mitocondrial II que forma parte tanto del ciclo de Krebs como de la cadena transportadora de electrones, transportando estos electrones a la coenzima Q (65–68), por tanto, el complejo SDH juega un papel muy importante y tiene funciones esenciales en dos rutas metabólicas, la del ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa.

Existe 4 subunidades de SDH, las cuales son, SDHA, SDHB, SDHC y SDHD (69). Posteriormente, se descubrieron 2 factores involucrados en el ensamblaje del complejo SDH: SDHAF1 (70) y SDHAF2 (71), los cuales juegan un papel en el desarrollo de cánceres asociados con esta vía (68). Se puede ver el complejo II con las subunidades SDH en la Figura 9.

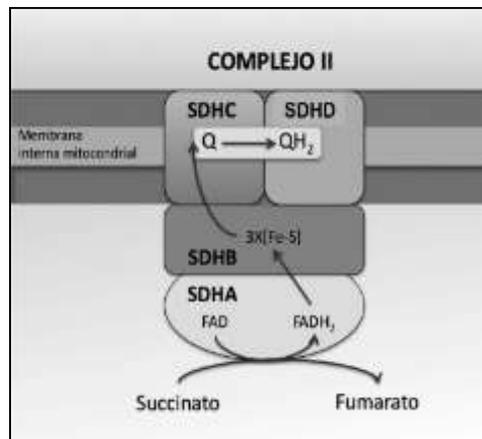


Figura 9. Estructura del complejo succinato deshidrogenasa (SDH), donde se aprecia la disposición de sus cuatro subunidades. A y B forman parte del núcleo catalítico y se colocan hacia la parte exterior de la membrana mitocondrial interna (estroma). C y D son las subunidades de anclaje del complejo a dicha membrana. Conjuntamente, en la figura se aprecia la reacción catalizada por el complejo SDH en el ciclo de Krebs (72).

Las mutaciones en los genes de estas subunidades dan lugar al **síndrome de feocromocitoma y paraganglioma hereditario** (73). Se le atribuyen aproximadamente la mitad de FEO y PGL hereditarios (66,74). Con la mutación de los genes implicados en SDHx se produce la inhibición de la conversión de ácido succínico en fumarato, lo que conlleva la acumulación resultante de ácido

succínico y radicales libres de oxígeno que conduce a una acumulación excesiva de HIF, un factor inducible de hipoxia, importante en la patogenia del cáncer produciendo pseudohipoxia y angiogénesis, aumento de las especies reactivas de oxígeno e impide la reparación e hipermetilación del ADN (66,73). Esto promueve a desarrollar FEO/PGL, así como otras alteraciones clínicas como encefalopatía mitocondrial, incremento del riesgo de tumores estromales gastrointestinales (GIST), cáncer renal de células claras (CRCC) y tumores hipofisarios (65,75). El gen del complejo SDH es un gen supresor de tumores, y cuando hay una mutación en éste se produce una pérdida somática del alelo sano, lo cual conlleva a una pérdida de la actividad catalítica de este complejo (66,75). La herencia es AD, excepto, SDHD y SDHAF2 que tienen un patrón de impronta materna, es decir, la enfermedad sólo se manifiesta si el alelo mutado se hereda del padre, aunque la madre lo puede transmitir asintóticamente (65,75). La penetrancia no está clara, depende de la subunidad afecta. Según la subunidad afecta vamos a tener distintos subtipos de síndrome de FEO y PGL familiar.

El síndrome ocasionado por **mutación en SDHD** se denomina **síndrome de paraganglioma familiar tipo 1 (PGL1)** (66) cuyo gen se localiza en el cromosoma 11q23 (76,77). Esta mutación es la que se presenta con más frecuencia (76), además, tiene la mayor correlación entre genotipo y fenotipo de todas, es decir, según la mutación aparece a edades más precoces y desarrolla FEO y/o PGL, principalmente PGL de cabeza y cuello (78), ya que el PGL es la principal forma de manifestación (79). El FEO se presenta con una prevalencia entre el 10 y el 25% (80) pudiendo ser uni o bilaterales (68) y teniendo un riesgo de malignidad muy bajo, entre el 0 y el 5% (66,81,82). En el estudio de Muth et al. refiere que el FEO se manifiesta a edades más precoces que el PGL (75). Es importante destacar que la penetrancia de esta mutación es elevada (83).

La **mutación en SDHAF2**, también conocido como **SDH5**, se denomina **síndrome de PGL familiar tipo 2 (PGL2)** (76). El gen responsable se localiza en el cromosoma 11q13.1 (76,77). No se han reportado casos de FEO en estas mutaciones.

El síndrome ocasionado por **mutación en SDHC**, es conocido como **síndrome de PGL familiar tipo 3 (PGL3)** (76). El gen SDHC se localiza en el cromosoma 1q23.3 (76,77). Produce principalmente PGL, sobre todo de cabeza y cuello. Los FEO aparecen en un 3% y suelen ser benignos y únicos (68), incluso, Sarkadi et al. en su estudio no encontró asociación con FEO (79).

Las **mutaciones en SDHB** dan lugar al **síndrome de PGL familiar tipo 4 (PGL4)** (84). El gen SDHB se localiza en el cromosoma 1p35-1p36 (77). En el FEO se ha descrito que esta mutación patogénica aparece entre un 8.4 y el 10% de los casos (66,75), siendo ocasionalmente diagnosticado antes que el PGL de cabeza y cuello, probablemente debido a los síntomas catecolaminérgicos asociados a éste (75), pudiendo extrapolarse al resto. El porcentaje de FEO suele ser un 20 – 25%, y de estos, en el 20 – 25% de los casos muestran tumores multifocales (75). Este gen tiene capacidad de metastatizar, aunque no se puede confirmar un porcentaje aproximado, ya que puede variar bastante según los diferentes estudios, pero de forma general es considerado como la mutación SDH con mayor capacidad de metastatizar (75,81,85), incluso condicionando el tipo de tratamiento quirúrgico y, por tanto, produciendo una mayor morbilidad y mortalidad (68). Tiene penetrancia incompleta (68,84).

Las **mutaciones en SDHA** se han relacionado recientemente con FEO y/o PGL (86) conociéndose como síndrome de **PGL familiar tipo 5 (PGL5)** (76). El gen SDHA se localiza en el cromosoma 5p15 (77,86) y las variantes patogénicas causan menos del 1% de todos los casos hereditarios de FEO y PGL, siendo la aparición de FEO muy inusual, la literatura varía desde que no aparece FEO en esta mutación hasta que pueden aparecer en porcentajes pequeños. La enfermedad metastásica se ha reportado entre 0-33% (4,87). La penetrancia de esta mutación es baja por lo que puede manifestarse a edades mayores que otras mutaciones (88).

- **VHL**: se debe a alteraciones en el gen supresor de tumores VHL que se encuentra en el cromosoma 3p25 (68,76,88) y codifica la proteína VHL, que cuando se ve afectada estabiliza los HIF promoviendo la proliferación celular. La forma de herencia es AD (68,76,89), pero aproximadamente el 20% de los casos son mutaciones de novo (90). Aunque hay gran variedad de presentaciones clínicas, los afectados por esta mutación tienen riesgo de desarrollar hemangioblastomas en médula espinal, retina, cerebelo y tronco encefálico, así como FEO, CRCC, quistes pancreáticos y renales, hemangiomas de las glándulas adrenales, riñones y pulmones, tumores del saco endolinfático y cistoadenoma papilar del epidídimo o ligamento ancho (88).

La tasa de incidencia de VHL es de 1/36000 (25,68,76) y la penetrancia de mutaciones germinales es del 15 – 20% (62).

Los FEO suelen ser bilaterales, ya sea sincrónicos o metacrónicos y la posibilidad de desarrollar FEO es del 23 – 30% (91). No se manifiesta en todos los pacientes

con VHL sino en el tipo 2, el cual se subdivide en 2A que es cuando no asocia CRCC y 2B cuando sí, teniendo ambos riesgo de hemangioblastomas. El tipo 2 tiene una prevalencia del 40 – 59%. Los FEO son malignos en un 5 – 10% (92), aunque tienen una menor probabilidad metastásica que los FEO esporádicos (93). Pueden llegar a ser asintomáticos y presentar clínica muy leve por no tener secreción excesiva de catecolaminas (25). Hay que tener en cuenta el screening del FEO en estos pacientes. La morbilidad a largo plazo y la mortalidad asociada a VHL están a menudo relacionadas con complicaciones de hemangioblastomas de retina y SNC y metástasis de CRCC (25).

- **FH:** la mutación del gen de la fumarato hidratasa produce un síndrome denominado leiomiomatosis hereditaria y CRCC , y es debido a la alteración de esta vía que induce la aparición de pseudohipoxia y favorece la tumorigénesis (68,94). El gen de la FH se localiza en el cromosoma 1q43 (95). La prevalencia de variantes patógenas de FH es todavía desconocida y su forma de herencia es AD (45,95). Esta mutación es rara y se encuentra en los pacientes con FEO/PGL en menos de 1%, asociándose a la presencia de metástasis o al tumor múltiple siendo considerado un gen con comportamiento patogénico de malignidad (95). En la literatura se han notificado 3 variantes recurrentes que aumentan el riesgo de PGL o FEO: p.Thr234Ala, p.Ala273Thr y p.Ala194Thr (96).
 - **HIF2A/EPAS1:** basado en las proteínas HIF, estas proteínas están compuestas por α y β subunidades. HIF- β se expresa constitutivamente mientras que HIF- α es inducible por hipoxia (68). La función anormal de HIF- α , como se ha comentado, conlleva la proliferación celular implicada en la patogénesis de FEO y/o PGL (97). La mutación somática de este gen da lugar al conocido como síndrome de Pacak-Zhuang (45), cuya forma clínica de presentación es con la triada: FEO y/o PGL, policitemia congénita y/o somatostatinooma, sobre todo, duodenales (45,98,99).
- Otras mutaciones menos frecuentes:**
- **MDH2:** el gen MDH2 que se localiza en el cromosoma 7 en el locus 7cen-q22. Esta mutación está en menos del 1%, tienden a aparecer en individuos con múltiples PGL, fenotipo noradrenérgico, enfermedad metastásica y penetrancia incompleta con herencia AD (45,100,101).
 - **SLC25A11:** el gen SLC25A11 que se localiza en el cromosoma 17 (17p13.3). Las mutaciones en SLC25A11 representan el 1% de los pacientes con FEO/PGL, se le conoce también como PGL6, se asocian principalmente con PGL toracoabdominal y presentan un marcado riesgo de desarrollar metástasis. La forma de herencia es

AD y presenta perfil de secreción noradrenérgico. El riesgo de FEO en esta mutación es muy bajo (102).

- **DLST**: se localiza en el cromosoma 14. Las mutaciones en DLST causan el síndrome de predisposición tumoral PGL7 y se han encontrado en un 0,6 – 3% de los pacientes con FEO y PGL (todos ellos con múltiples tumores en la región toracoabdominal) cuando no se ha hallado mutaciones en otros genes relacionados con FEO o PGL, y es más frecuente en PGL que en FEO (48). Su forma de herencia es AD y su perfil de secreción es noradrenérgico. Es común que presente recurrentes FEO y PGL y ha sido descrito en ellos malignidad, también se asocia con adenomas hipofisarios y carcinoma uterino (103).
- **EGLN2**: tiene una forma de herencia todavía desconocida, su fenotipo de secreción es noradrenérgico y se presenta con policitemia asociada a FEO y/o PGL, con EPO normal o mínimamente elevada (104).

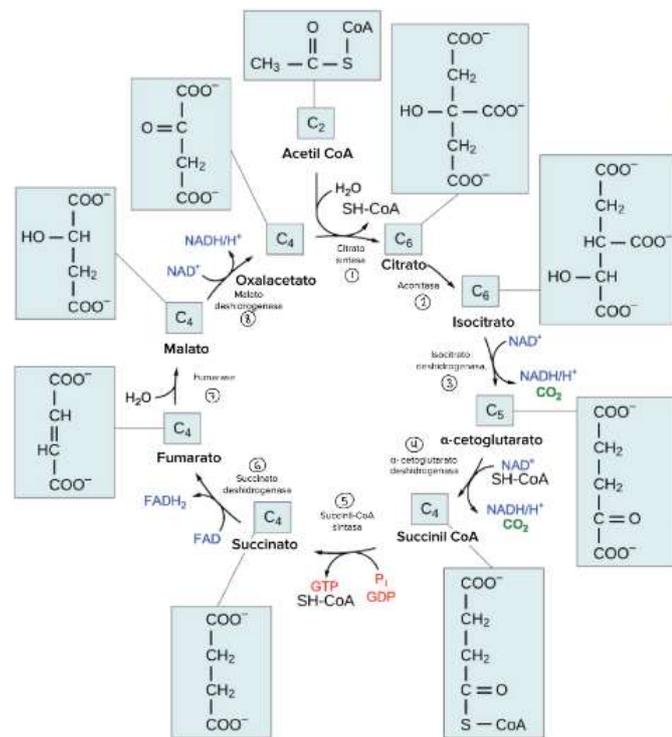


Figura 10. Ciclo del Krebs.

Cluster 2:

- **NF1**: síndrome genético bastante común cuya prevalencia es de 1:3000 (65,77,89); se conoce también como enfermedad von Recklinghausen y se hereda de forma AD (66). Este gen se localiza en el cromosoma subbanda 17q11.2 (25,66,77) y codifica la neurofibromina tipo 1 que cuando está mutada e inactivada hay un crecimiento y proliferación celular incontrolada, promoviendo

la tumorigénesis (66,89). La NF1 se caracteriza por múltiples manifestaciones clínicas de las cuales el paciente debe presentar 2 o más de ellas para establecerse el diagnóstico (66). La incidencia de FEO en ella es baja y se han reportado entre un 3 y 5% (66,89), y su aparición es más frecuente durante la 4ª o 5ª década de la vida (25,46,66). En la NF1 lo común es el FEO, no el PGL (89) y, menos del 20% de pacientes con NF1 desarrollan FEO bilateral (66,77). El riesgo de malignidad descrito es de hasta el 12% (89). Aunque estos tumores se caracterizan por elevaciones importantes de catecolaminas (66), lo más frecuente es que se diagnostiquen como incidentalomas hasta en un 30% de los casos, debido a la elevada frecuencia de pruebas de imagen que precisan estos pacientes (105), y por tanto, la baja presentación de síntomas catecolaminérgicos ya que se pueden considerar, en ocasiones, diagnósticos precoces (46). En la actualidad se acepta la necesidad de estudiar este gen en los pacientes con FEO aunque no tengan fenotipo de NF1 (106). Esta mutación aparece como somática en un 14 – 20% de los tumores que se consideran esporádicos.

- **RET**: la mutación del gen RET da lugar a síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2A y 2B (MEN 2A y MEN 2B), y al cáncer medular de tiroides (CMT) familiar.

MEN 2A está constituido por CMT, FEO e hiperparatiroidismo y según la mutación pueden asociar enfermedad de Hirschprung y/o liquen cutáneo amiloidótico (107). En MEN 2B además tienen hábito marfanoide y neurinomas mucosos, pero sin hiperparatiroidismo.

El gen se localiza en el cromosoma 10q11.2, (66,108). La forma de herencia es AD. RET pertenece a la familia de los protooncogenes cuya mutación conduce a la apertura de una vía de oncogénesis (45,76,108) donde la alteración en uno de los alelos provoca transformación y crecimiento neoplásico (108).

La penetrancia de la enfermedad es del 100% (109), y entre el 15 y el 50% van a desarrollar FEO, dependiendo de la mutación, que tiene clara correlación entre genotipo – fenotipo (66,110). Las mutaciones más comunes en RET que asocia FEO son en el exón 10, 11, 13 y 16, siendo la más frecuente la 634, localizada en el exón 11 que se presentan además a edades más precoces (66). En España la más frecuente es Cys634Tyr (111), y en el sur de España se añade también la mutación Cys634Arg (112). En un estudio preliminar que se realizó en Murcia en el año 2008 se llegó a diagnosticar un 32% de FEO en MEN 2A (113). Es más frecuente la bilateralidad en la mutación Cys634Arg y a edades más precoces (110). En 2015, en España se hizo un estudio comparando las dos mutaciones más

frecuentes en nuestro medio, Cys364Tyr y Cys634Arg. En este se vio que el porcentaje de FEO fue más frecuente en la mutación en Arg que en Tyr, y con una edad media al diagnóstico menor (111). De forma general, se recomienda el screening de FEO a partir de los 11 años en estas mutaciones (114), aunque normalmente, la aparición de FEO en estas mutaciones suele ser en la 3ª década de la vida y el riesgo metastásico habitualmente es bajo (66,68).

MEN 2A junto con MEN 2B representan aproximadamente el 10% de las mutaciones en FEO (73).

- **TMEM127**: este gen se localiza en el cromosoma 2q11 (115) y se hereda de forma AD (115,116). Representa el 0.6 – 2% de los pacientes con FEO (75).

La probabilidad de manifestación del FEO va aumentando con la edad (75). Es más frecuente unilateral y benigno (116), aunque puede llegar a ser bilateral entre un 39 y un 45% de los casos y con un riesgo de metastatizar menor del 5% (75). La presentación suele ser en la 5ª década de la vida en adelante, una edad más acorde con la aparición de FEO esporádico que con la forma familiar (116,117).

- **Menin**: produce el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). Su mutación se localiza en cromosoma 11q13 y hay distintas mutaciones para este gen. La transmisión genética es AD, con penetrancia y expresividad variable.

Se caracteriza por hiperparatiroidismo, adenomas hipofisarios y tumores neuroendocrinos en páncreas y duodeno de forma clásica, habiéndose descrito otras manifestaciones menos frecuentes recientemente (118). Según la guía sobre MEN 1 en FEO se asocia con este síndrome pero en menos de 1% (119). Algunos estudios han sugerido que la aparición de FEO en pacientes con MEN 1 puede ser simplemente una coincidencia, aunque en el FEO de pacientes con MEN 1 documentado muestra pérdida de la proteína menina, lo que indica que estos tumores no son coincidentes, sino que la pérdida de este supresor tumoral es un factor causal en el desarrollo de FEO asociado a MEN 1 (120).

- **MAX**: es un tumor supresor de tumores que cuando muta abre la vía oncogénica dando lugar a diversas neoplasias incluyendo el neuroblastoma (121). Este gen se localiza en el cromosoma 14q23 (66,122–124). Su mutación produce un aumento de la susceptibilidad a FEO familiar pudiendo manifestarse a edades jóvenes con lesión uni o bilateral y con un potencial incrementado de malignidad. De todos los FEO y PGL sólo un 1.1% son causados por esta variante patogénica. La mediana de edad es de 33 años (75). Su forma de herencia es por impronta materna (45), y se han descrito casos de mutación sin antecedentes familiares

(75). No hay estimaciones fiables de la penetrancia, pero se han informado casos de portadores de la mutación sanos (75).

1.5.3.- RELACIÓN ENTRE EL DESARROLLO DE FEO Y LA PRESENCIA DE MUTACIONES GENÉTICAS GERMINALES

La genética en relación con el FEO ha ido adquiriendo una importancia mayor en los últimos años incluso, como ya se ha comentado, se considera el FEO como siendo el tumor sólido que presenta mayor predisposición genética (23). Esta importancia se ve reflejada en el incremento de publicaciones relacionadas con este tema. El auge que ha tenido la genética se debe al descubrimiento de nuevos genes de predisposición para FEO y de nuevas técnicas diagnósticas como es la Next Generation Sequencing (NGS) que facilita el estudio, haciéndolo más rápido, completo y económico. La NGS se creó en 2005 pero se empezó a implantar en los diversos hospitales años más tarde. A continuación, veremos una serie de estudios recientes relacionados con el tema, aunque es importante mencionar que hay una limitación muy importante en estos estudios y es que debido a su baja prevalencia no suelen ser estudios de FEO sólo, sino que incluyen también PGL lo que distorsiona los resultados y hace que los estudios sobre FEO sean escasos. Otra limitación con estos estudios es que de los pocos que podemos obtener información sólo de FEO son antiguos y hay genes que todavía no se habían descubierto. En ellos podemos ver cómo va variando la genética del FEO en relación con el desarrollo técnico y el descubrimiento de nuevos genes.

En un estudio americano del año 2005, en el que el método para estudio de mutaciones era como se hacía antes de la era del NGS, es decir, por características sindrómicas asociadas estudiando gen dirigido. La mutación más prevalente en FEO fue VHL seguida de RET y NF1, también se encontró mutaciones en SDHB y SDHD, pero en menor frecuencia. En cuanto a la bilateralidad las mutaciones más frecuentes fueron en VHL seguida de RET (125). Hay otro estudio alemán de 2009, en el que el orden de prevalencia de mutaciones fue el mismo que en el estudio americano y la forma de realización el estudio genético fue la misma y se obtuvieron un 19% de mutaciones positivas (126).

Los siguientes estudios fueron en Korea, uno en 2011 y otro en 2014. En el de 2011 se valoró el porcentaje de mutaciones sólo en FEO, pero no se hizo un estudio genético de todos los pacientes, sino que fueron de los que ya se conocía la mutación. De

120 pacientes iniciales 8 tuvieron mutaciones positivas, es decir, un 6.66%, 6 en RET, un caso en NF1 y un caso en VHL. En los casos bilaterales, la mutación más frecuente fue RET y en menor proporción VHL (127). En el estudio de 2014, el porcentaje de mutaciones positivas fue de un 16.67%, detectadas mediante estudio de gen dirigido, con la misma frecuencia en RET, SDHB y SDHD y menor en VHL, y sólo un FEO era bilateral con mutación positiva en SDHD (128).

En un pequeño estudio canadiense llevado a cabo en 2014 se hizo test genético a 24 pacientes, de los cuales 10 tenían mutación positiva, es decir, un 41.67%, un porcentaje nada desdeñable, siendo la mutación más frecuente VHL, seguida con diferencia de NF1 con 2 casos y RET con un caso, aunque no especifica el método que se utilizó para estudiar la existencia de mutaciones (129).

En 2018 se realizó en Oxford un estudio en el que se analizaron las mutaciones de los FEO, pero ya utilizando la nueva metodología por NGS mediante un panel genético con los genes con predisposición a desarrollar FEO. VHL fue el más frecuente, seguido de NF1 y RET como se puede ver en la Figura 8. En esta misma figura podemos ver como ya se analizan y aparecen más mutaciones y más recientes como MAX y TMEM-127 (130).

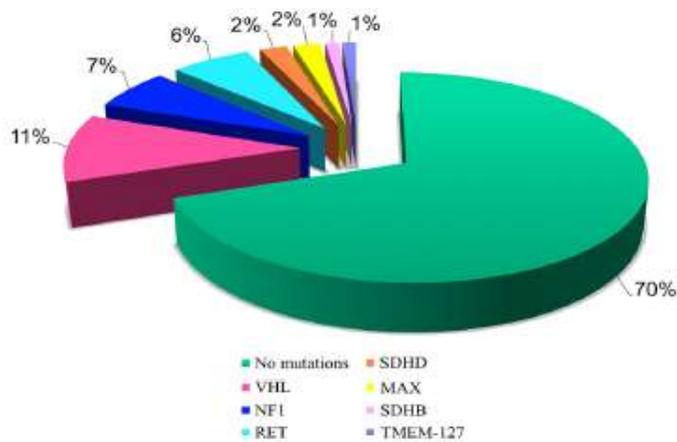


Figura 11. Distribución de mutaciones genéticas en un estudio de población con FEO (130)

En el estudio de Neumann et al. publicado en el NEJM en 2019 (3) se valoró las mutaciones en FEO y PGL, en el caso del FEO sólo estudia la mutación en aquellos bilaterales, en el que sin precisar porcentajes, RET es la más frecuente en más del 50% de los casos, seguida de VHL, NF1, MAX, SDHD y TMEM127, como vemos en la Figura 12.

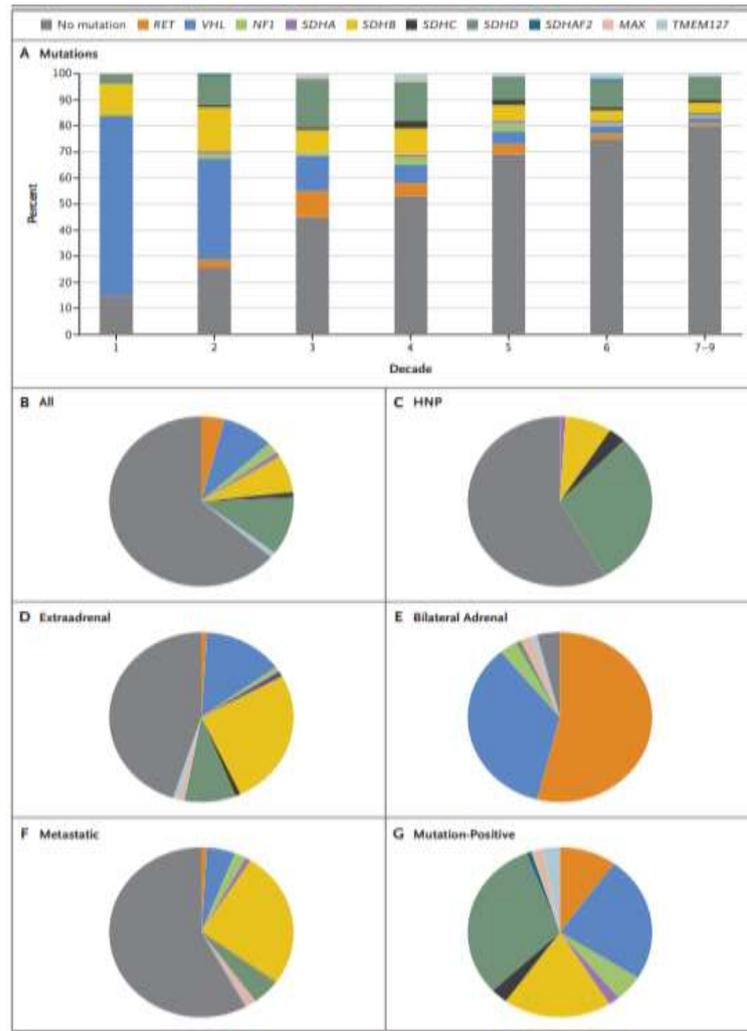


Figura 12. Frecuencia de mutaciones genéticas en pacientes con FEO o PGL (3). (HNP: PGL de cabeza y cuello).

En el año 2020 se publicaron dos estudios en relación con esta temática, uno en China y otro en Korea. En el estudio chino se valoró la presencia de mutación positiva en FEO incidentales frente a no incidentales, agrupando ambos, las mutaciones más frecuentes fueron RET seguido de HRAS y VHL. En este estudio se realizó NGS y se amplió el estudio también a mutaciones somáticas como HRAS (59). El estudio coreano es muy interesante por la hipótesis que utilizan, analizan las mutaciones halladas según el test genético utilizado, a gen dirigido o NGS. Cuando se utilizaba el primero los diagnósticos eran RET, VHL y NF1 pero al incluir NGS se diagnosticaron 3 SDHB y un MAX (43).

En 2021, en la Universidad de Texas se llevó a cabo otro estudio valorando la proporción de mutaciones en FEO y especificando en aquellos que son metastásicos. Un 53% de los FEO estudiados con test genético por NGS tenían mutación germinal positiva. La más prevalente fue RET con 63 pacientes positivos, 2 de ellos metastásicos, 20 pacientes positivos para VHL, 2 de ellos metastásicos, 8 positivos para SDHB, 7 de ellos

metastásicos, 5 con SDHD positivo, 3 con MAX positivos, 2 positivos para NF1 y uno positivo para SDHC, FH, TMEM127 y MEN 1, el caso de FH era metastásico (131). Ese mismo año, se llevó a cabo un estudio portugués donde también se hizo estudio genético, aunque no especifican cual. A una muestra de 18 pacientes con FEO se obtuvo un porcentaje de mutaciones positivas de un 33%. De éstas 2 fueron NF1, y uno para RET, VHL, SDHB y SDHD (132). Hubo un estudio multicéntrico español publicado también en 2021 en el que se estudió sólo la prevalencia de mutaciones en FEO con NGS con aproximadamente un 30% de casos con mutación positiva. De estas mutaciones la más prevalente fue VHL, seguida de RET, SDHD, MAX, SDHB y TMEM127 (133).

En el 2022 se publicaron dos estudios sobre esta temática. En Oxford lo que se hizo fue ampliar los genes a estudiar y se valoraron mutaciones germinales y somáticas, por tanto, los resultados también fueron más variados. Curiosamente la mutación más frecuente fue la mutación somática en HRAS con 68 pacientes. En cuanto a las mutaciones germinales estas aparecieron: VHL con 53 pacientes, RET con 49 pacientes, NF1 con 42 pacientes, FGFR1 con 27 pacientes, EPAS1 con 22 pacientes, SDHB con 8 pacientes y 18 pacientes en otros genes que no especifican. En dos pacientes coincidieron dos mutaciones a la vez lo que refuerza hacer el panel genético mediante NGS (59). Coincide la elevada frecuencia de HRAS del estudio en China con este en Oxford al analizar mutaciones somáticas. En un estudio realizado en Massachusetts en este mismo año, la prevalencia de mutaciones fue de 45.07% de los pacientes con FEO estudiados. De los positivos, las mutaciones halladas fueron 11 pacientes con NF1, 10 con VHL, 9 con RET (1 de ellos MEN 2B), uno con SDHD y uno con MAX (55).

Los últimos estudios publicados han sido en 2023, donde tenemos uno australiano que sólo nos indica el porcentaje de mutaciones germinales que han obtenido al hacer un estudio genético de sus pacientes con FEO, siendo del 25.23% (134). Y, un estudio español multicéntrico en el que se ha hecho NGS a los pacientes que se creían esporádicos y se han incluido también a pacientes con mutación ya conocida por historia familiar o estudio previo, y, además, estudio de mutaciones somáticas, lo que suponía un porcentaje de mutaciones positivas del 44.97%. La prevalencia de las mutaciones germinales y somáticas ha sido 43 pacientes con RET, 20 con NF1 y 5 con VHL, 3 con SDHB, 2 con SDHD, uno con HRAS, uno con SHDA y uno TERT (135).

Centrándonos en las mutaciones germinales, con esta serie de estudios podemos ver la importancia que tiene la genética en el FEO, llegando a porcentajes de mutaciones

germinales superiores al 40% en algunos estudios, lo que tiene que apoyar que a todo paciente con FEO se le haga un estudio genético. También podemos observar que con la evolución de la tecnología en el diagnóstico genético y el descubrimiento de nuevos genes las mutaciones obtenidas son más cuantiosas y variadas, lo cual tiene repercusión a largo plazo para el paciente y para el resto de familiares, por tanto, el método ideal, como vemos en la evolución de los estudios es el NGS ya que abarcamos gran cantidad de genes en los que podemos no pensar. Y, por último, no hay mutación unánime más prevalente que otra, sino que depende, sobre todo, de la zona de estudio, aunque sí se ve una tendencia de que sea RET y VHL. En cuanto a la bilateralidad los genes más frecuentes son también estos.

1.6. FORMAS DE PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La forma de diagnóstico del FEO en la actualidad ha cambiado considerablemente. Antiguamente el FEO se diagnosticaba básicamente por clínica o en hallazgos de autopsia y, aunque se sigue diagnosticando así, con los nuevos avances, tanto de imagen como de genética, ha ido aumentando otras formas de diagnóstico como es por pruebas de imagen como incidentaloma suprarrenal y por screening familiar al conocerse la mutación previamente y, por tanto, se diagnostican, en muchas ocasiones, asintóticamente. Gracias a esto, se están detectando un mayor número de FEO que antes pasaban por alto por su baja especificidad en la clínica que presenta (136).

Por tanto, podríamos clasificar la forma de diagnóstico del FEO por clínica, por screening familiar y por incidentaloma suprarrenal.

El diagnóstico clásico del FEO ha sido por clínica, y, como se ha mencionado, la forma habitual con la que se diagnosticaba antiguamente. El FEO, por los signos y síntomas tan inespecíficos que presenta, como veremos en el siguiente apartado, es todo un reto para el médico poder llegar un diagnóstico rápido y directo, por lo que pueden pasar años hasta llegar a un diagnóstico certero (133) y, como en ocasiones, sus síntomas son de forma paroxística muy grave pueden llevarlos a la muerte sin siquiera sospechar su presencia, y por ambas razones diagnosticarse mediante autopsia (75).

El diagnóstico por incidentaloma suprarrenal es el que ha aumentado significativamente en los últimos años. Se debe al aumento de la realización de estas pruebas, sobre todo Tomografía Axial Computerizada (TAC) y Resonancia Magnética (RM), y también al aumento de la sensibilidad y la especificidad de éstas. De hecho, se han realizado estudios dedicados a ello específicamente. Debido a estos nuevos diagnósticos como incidentalomas, una serie holandesa ha informado que el diagnóstico de FEO casi se ha duplicado entre 1995 y 2015 (137). Oshmyansky et al., llegan a referir que del total de FEO que tiene su serie, un 70.2% ha sido diagnosticado inicialmente como incidentaloma suprarrenal (12), y Gruber et al. un 62% llegándolo a considerar como la forma más importante de diagnóstico (138), aunque este porcentaje puede variar según el estudio, observándose porcentajes que van del 10 al 70.2% de los FEO diagnósticos (12,17,55,59,130,138,139). Estos pacientes suelen diagnosticarse a edades más tardías y menos sintomáticos, en muchas ocasiones incluso asintomáticos (137,140).

El avance en el campo de la genética también ha cambiado la forma de diagnóstico de este tumor, ya que, al ser un tumor con una gran relación con la genética, se están haciendo estudios genéticos a los pacientes con FEO y a los familiares de los pacientes con mutación germinal apareciendo nuevos portadores de la mutación. A estos portadores se le va realizando a lo largo de la vida un screening del tumor para diagnosticarlo de forma temprana. Esta forma de diagnóstico también supone un porcentaje importante. Sin embargo, los diagnosticados por despistaje familiar suelen ser en pacientes más jóvenes y con menos síntomas o asintomáticos y más pequeños en comparación con aquellos FEO esporádicos (3,18,137,141).

Sin embargo, la clínica sigue siendo en muchas series la forma más frecuente de diagnóstico. En una serie multicéntrica prospectiva reciente de 245 pacientes con FEO/PGL, los motivos de diagnóstico del tumor incluyeron signos y síntomas en el 37% de los pacientes, incidentalomas en el 36% y screening genético en el 27% de los pacientes (63), siendo esta serie, probablemente, una de las que más se asemeje a la realidad.

Otra forma de presentación es mediante hallazgo de autopsia, que se siguen diagnosticando FEO postmórtem y no deberíamos llegar a ese punto. Ya en los años 80 se publicó un estudio en el que de la serie estudiado se diagnosticó un 0.13% de FEO, el 76% de éstos no estaba diagnosticado previamente, ya sea por ser asintomáticos o por la inespecificidad de los síntomas y en una secreción descontrolada causó la muerte del paciente (14).

En conclusión, debido a estos avances médicos, la incidencia de FEO ha aumentado casi 5 veces en los últimos 40 años. El aspecto más importante de esta revolución diagnóstica es que estos tumores cada vez se diagnostican más de forma asintomática o paucisintomáticos, lo que nos garantiza un pronóstico mejor para el paciente tanto a corto como a largo plazo, disminuyendo el elevado riesgo cardiovascular (CV) que conlleva este tumor y la mortalidad tanto por el tumor, como periquirúrgica.

1.7. CLÍNICA

La característica clínica principal del FEO es que esta es muy diversa, mostrando signos y síntomas muy variados, por lo que a este tumor se le conoce como el “gran mímico”, puesto que puede producir casi cualquier manifestación clínica en función del tipo de catecolaminas, el receptor estimulado, el tamaño del tumor, factores externos, etc. (18,132).

Su diagnóstico mediante clínica es un desafío por la gran cantidad de signos y síntomas que presenta, muchos de ellos inespecíficos, pudiendo llegar a tener el FEO años antes de llegar al diagnóstico definitivo (133,138). La importancia clínica de este tumor está bien establecida debido al daño orgánico inducido por las catecolaminas, sobre todo en el sistema endocrino, metabólico y CV (142,143), lo que ocasiona una alta morbimortalidad CV sino se trata (54). Es importante recordar que la HMA puede producir también los mismos síntomas que el FEO (2).

Históricamente, los síntomas que se consideraban característicos del tumor componían la llamada triada clásica, formada por cefalea, sudoración y palpitaciones (138), aunque actualmente aparece sólo entre el 17 y el 24% de los casos según el estudio. Tradicionalmente también se caracteriza el FEO por tener una clínica paroxística, donde estos paroxismos pueden durar minutos o más raramente horas, empezar de manera repentina y disminuir lentamente, puede incluso no volver a aparecer en meses o recurrir varias veces al día. Esto depende del tipo de catecolamina y metabolito secretado, de factores precipitantes, manipulación, entre otros o incluso de manera espontánea (13,79). La frecuencia de los episodios o la gravedad de los mismos por lo general aumenta con el tiempo. Algunos de los desencadenantes de estos paroxismos pueden ser posturales, ansiedad, ejercicios o maniobras que aumenten la presión intraabdominal, la

defecación, al orinar, el coito, la inducción anestésica, la manipulación quirúrgica, alimentos ricos en tiramina, y ciertos fármacos como medios de contraste radiográfico iónicos, inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, simpatomiméticos, descongestionantes, glucagón, quimioterapia, prednisona, ACTH, opiáceos, metildopa, metoclopramida, nicotina y cocaína. Se ha reportado que las fenotiazinas causan choque y edema agudo de pulmón (EAP) en pacientes con FEO.

Ahora, tenemos que considerar que cada vez es más frecuente encontrarlos asintomáticos o con síntomas muy poco llamativos, por el diagnóstico más precoz. Se estima que la prevalencia de FEO asintomática es del 15% (144,145), aunque el porcentaje de incidentalomas es mayor no significa que sea completamente asintomático. En muchas ocasiones con una buena anamnesis al paciente este presenta clínica que puede ser sugestiva de FEO.

El signo más característico y frecuente de esta patología en la literatura (en casi el 90% de los casos), es la HTA. Sin embargo, no tiene por qué ser una constante en el FEO y su ausencia no debe ser motivo para rechazar un diagnóstico clínico.

En raras ocasiones puede manifestarse como una “crisis catecolaminérgica” o “crisis multisistémica por FEO”, descrita por primera vez en 1988, que consiste en una constelación formada por un fallo multisistémico, hipertermia, encefalopatía, HTA y/o hipotensión. Es una condición que amenaza con la vida. Aunque esta crisis por FEO puede imitar clínicamente muchas otras emergencias médicas, el diagnóstico es fundamental para realizar un tratamiento correcto con cirugía para extirpar el FEO (9,146). Esta puede ser su primera manifestación y terminar en éxitus y llegar al diagnóstico mediante autopsia. La causa de muerte del paciente antes del diagnóstico suele ser por arritmia cardíaca, infarto de miocardio (IAM), o accidente cardiovascular (ACV) (13,79,147). En una serie de pacientes con FEO descubierto en autopsia, el 75% murió de forma repentina por IAM o ACV, ocurriendo, aproximadamente un tercio de estas muertes durante o inmediatamente después de cirugías menores no relacionadas (9).

El riesgo CV en estos pacientes es muy elevado, comparado con individuos con HTA esencial, los que tienen FEO tienen un aumento de riesgo de eventos CV 14 veces mayor de IAM, angina, ACV y accidente isquémico transitorio. Por ello, el diagnóstico temprano y consecuentemente el tratamiento es muy importante para reducir morbilidad y mortalidad CV. La frecuencia aproximada de las manifestaciones clínicas se refleja en la Tabla 4.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas más frecuentes en el FEO (8).

Manifestación clínica	Frecuencia	Manifestación clínica	Frecuencia
Hipertensión arterial	90%	Hiper glucemia, rara cetoacidosis diabética	30%
Cefaleas	80%	Fiebre	28%
Diaforesis	70%	Astenia	25%
Palpitaciones o taquicardia	60%	Rubor	18%
Ansiedad episódica	60%	Disnea	15%
Temblor	40%	Estreñimiento	13%
Dolor abdominal o torácico	35%	Alteraciones visuales	12%
Palidez	30%	Diarrea	6%
Náuseas o vómitos	30%	Otras manifestaciones menos frecuentes	

Éstas y otras manifestaciones clínicas se detallan a continuación:

- **CV:** la manifestación más frecuente es la HTA y muchos de estos tumores se diagnostican en el estudio de HTA secundaria, esta puede ser grave llegando a emergencia hipertensiva. Puede ser mantenida, paroxística o incluso aparecer hipotensión u ortostatismo, esto dependerá del patrón de secreción del FEO (146). La HTA mantenida es más típica de los secretores de noradrenalina y la paroxística de los secretores de adrenalina (146). Los paroxismos de HTA son variables en frecuencia y tiempo (146). Aproximadamente el 5 – 15% de los pacientes son normotensos y son más frecuentes en pacientes con síndromes familiares, FEO pequeños o secretores de dopamina (146). La hipotensión ortostática aparece de forma más aguda cuando va tras los paroxismos de HTA que han sido tratados con α junto con β -bloqueantes. Además, la depleción intravascular debido a la vasoconstricción se cree también como causa que contribuye a la hipotensión ortostática (146).

Una proporción de ellos presentarán palpitations y taquiarritmias. La taquicardia sinusal es la más frecuente. El diagnóstico de FEO debe considerarse en pacientes con arritmias paroxísticas o recurrentes acompañado por sudoración, HTA, ansiedad o palidez (146).

También puede producir isquemia miocárdica mediada por la vasoconstricción que disminuye el flujo sanguíneo coronario mientras aumenta la contractibilidad cardiaca y la frecuencia cardiaca (FC), todo esto produce un aumento de la demanda de oxígeno y los pacientes pueden presentar dolor torácico,

taquicardia, diaforesis y ansiedad y puede haber cambios electrocardiográficos tanto elevación como descenso del segmento ST o inversión de la onda T (146).

El FEO también puede producir cardiomiopatía inducida por catecolaminas, de hecho, se ha asociado a distintos tipos de cardiomiopatía incluida el periparto, hipertrófica, dilatada y Takotsubo. El FEO debería considerarse en pacientes que presenten un síndrome coronario agudo (SCA) y fallo cardíaco agudo sin evidencia de estenosis o espasmo de las arterias coronarias, especialmente si tienen especial variabilidad de la TA. Además, también se ha asociado a miocarditis. El tratamiento es el mantenimiento en la unidad de cuidados intensivos (UCI) hasta la resección del tumor, normalmente la miocardiopatía revierte después del tratamiento apropiado y la resección del FEO (146). Sin embargo, estudios más recientes han descubierto disfunción sistólica y diastólica subclínica persistente, además de marcadores de fibrosis focal y difusa, así como anomalías cardíacas independientemente del control de la TA (148). Se ha informado que la miocardiopatía dilatada o la miocardiopatía inducida por catecolaminas es una complicación importante de los FEO y ocurre hasta en el 11% de los casos (2), lo que puede producir insuficiencia cardíaca (IC).

También puede aparecer isquemia periférica secundaria al FEO, con resultados de necrosis y gangrena. Se ha atribuido a la vasoconstricción o al espasmo arterial, embolias cardíacas debido a las arritmias o a coagulopatía por metástasis del FEO. Las manifestaciones clínicas son las mismas que si se debiera a otras causas (146). También se han reportado algunos casos de disección de aorta (146).

Entre una quinta y una tercera parte de los FEO tienen complicaciones CV (2). Debido a la gran influencia que tiene la secreción de catecolaminas y metabolitos en el sistema CV, con las complicaciones asociadas a este, es importante la resección temprana del tumor.

- **Gastrointestinales:** la mayoría de los pacientes aquejan dolor abdominal normalmente por compresión secundario al tamaño y también al sangrado del tumor, otras manifestaciones son náuseas y vómitos, hemorragia digestiva y hasta isquemia intestinal, siendo síntomas más raros aquellos como la presentación de colecistitis, pancreatitis, estreñimiento y megacolon tóxico (16).
- **Metabólicas:** la alteración metabólica más frecuente es la hiperglucemia. Se debe a una desregulación del metabolismo de la glucosa causando diabetes mellitus (DM) e incluso produciendo cetoacidosis diabética, pudiendo ser esta su forma

de debut. La hiperglucemia es común en el FEO por la resistencia a la insulina debido a la desensibilización de los receptores β -adrenérgicos y a la inhibición de la secreción de insulina por la activación de los α -receptores y por el aumento de glucagón (149), son signos de un estado hiperadrenérgico y esta DM suele caracterizarse más a menudo por índice de masa corporal (IMC) más bajo que en aquellos sin FEO, sin embargo la obesidad no excluye un FEO (21,150). La pérdida de peso también es un síntoma usual en estos pacientes. La acidosis láctica es infrecuente, al igual que la fiebre (16).

- **Neurológicas:** lo característico durante el episodio paroxístico es la cefalea, también puede aparecer parestesias, mareos, pérdidas transitorias de la vista, aparición de crisis convulsivas, apoplejía hemorrágica, afectación de los pares craneales, etc. (16).
- **Respiratorias:** la disnea suele ser frecuente y puede ser premonitoria de un EAP, siendo menos frecuente el distrés respiratorio del adulto (SDRA) (16).
- **Psiquiátricas:** los estados de ansiedad, depresión, fatiga crónica y hasta psicosis pueden presentarse en un paciente con FEO (16).
- **Renales:** el daño producido por la HTA puede conducir a insuficiencia renal crónica y, más raramente, síndrome nefrótico, nefrosclerosis maligna e infiltración renal y de los vasos por contigüidad (16).
- **Cutáneas:** durante el paroxismo hay una hipersudoración llamativa, conocida como diaforesis, pudiendo haber cambios en la coloración de la piel que va desde una palidez extrema a rubefacción o flushing (16).
- **Endocrinológicas:** aunque es raro, es posible que un FEO pueda tener secreción ectópica de ACTH; VIP; PTHrP dando lugar a los correspondientes síndromes clínicos. La DM ya ha sido comentada anteriormente.
- **Infantiles:** Más comúnmente tienen HTA sostenida, diaforesis, cambios visuales, poliuria/polidipsia, crisis convulsivas, manos edematosas o cianóticas (16).
- **Mujeres:** Son más sintomáticas que los varones: cefalea, pérdida de peso, entumecimiento, mareo, temblor, ansiedad y astenia son síntomas más frecuentes (16).

- **Embarazo:** HTA que imita eclampsia; crisis multisistémica hipertensiva durante el parto vaginal; choque o fiebre posparto; la mortalidad es alta (16).
- **Laboratorio general:** Leucocitosis, eritrocitosis, eosinofilia (8).
- **Crisis multisistémica o catecolaminérgica:** ya mencionada anteriormente.

Otro tipo de síntomas que pueden dar es por compresión debido al tamaño del tumor (21), además del dolor abdominal ya mencionado, o el producido por las metástasis.

1.8. DIAGNÓSTICO

La clave para el diagnóstico de los FEO es pensar en ello (9). Es muy importante tener en mente esa posibilidad clínica ya que de un diagnóstico precoz depende la gravedad inicial y de las complicaciones a largo plazo (114).

Hay distintas situaciones que nos pueden hacer sospechar en FEO (Tabla 5):

Tabla 5. Situaciones de sospecha de FEO (151).

Situaciones clínicas de sospecha de FEO

Signos y síntomas compatibles, especialmente si son paroxísticos: espontáneos o provocados por el uso de medicamentos o por otros desencadenantes

Eventos CV con signos/síntomas indicativos de FEO

Sujetos delgados (IMC<25) con DM tipo 2 con o sin signos/síntomas de exceso de catecolaminas

Incidentaloma suprarrenal, con o sin HTA, especialmente, si la densidad es > 10 Unidades Hounsfield (UH)

Portador de una mutación germinal en uno de los genes de susceptibilidad a FEO

Características sindrómicas que sugieran FEO con mutación genética positiva

Historia previa o antecedentes familiares de FEO

Ante la sospecha de FEO es imprescindible realizar un diagnóstico bioquímico y según los resultados ampliar con uno de imagen, salvo en el caso de incidentaloma que tendremos la imagen primero y luego habrá que hacer el estudio de funcionalidad.

1.8.1.- DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Es el primer procedimiento diagnóstico a realizar ante sospecha de FEO.

El gold standard para el diagnóstico de FEO/PGL es a través de la detección de exceso de producción de catecolaminas y sus metabolitos, tanto en plasma como en orina de 24 horas (21). Actualmente se realiza la determinación de metabolitos ya que son mucho más estables, por lo que sus concentraciones en plasma y excreción en orina son mucho más constantes que las catecolaminas nativas, además, la secreción de metanefrina plasmática está relativamente poco influenciada por la excitación simpaticoadrenal. Todo esto hace que las metanefrinas sean la técnica de elección (152).

Las guías aceptan la determinación de metanefrinas tanto en plasma libre como en orina para la detección de FEO, y se considera que ambas determinaciones tienen sensibilidades (97%) y especificidades (91%) similares (21), aunque algunos estudios han reportado una mejor sensibilidad (99% frente a 80%) y una menor especificidad (85% frente a 98%) para las metanefrinas plasmáticas frente a las urinarias (45). La guía de práctica clínica de FEO de la Endocrine Society de 2014 recomienda la cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem o métodos de detección electroquímicos en lugar de otros métodos de laboratorio para establecer un diagnóstico bioquímico debido a su precisión analítica óptima y la menor interferencia con los fármacos. Además, con la espectrometría de masas aumenta su sensibilidad y especificidad a 97% y 94%, respectivamente (21).

Ambas tienen un valor predictivo negativo (VPN) mayor del 99% (18). El VPN elevado en ambas determinaciones implica que un test negativo excluye a un FEO, aunque hay excepciones como tumores pequeños (18).

Las condiciones para realizar la determinación de metanefrinas en plasma están disponibles en menos centros que las de metanefrinas en orina. Para medir las metanefrinas libres en plasma, es necesario extraer sangre después de 30 minutos de reposo supino con un catéter permanente e, idealmente, en estado de ayuno, y la muestra debe procesarse dentro de los 30 minutos y el plasma almacenado cuidadosamente a baja temperatura, lo que supone un exceso de trabajo para el centro y un mayor estrés para el paciente (152), por lo que es más frecuente solicitar las metanefrinas en orina de 24 horas.

Aunque la literatura clásica refiere que para hacer un diagnóstico de FEO las metanefrinas tanto en orina como en plasma tienen que estar 3 – 4 veces en el límite de la normalidad, artículos más recientes consideran que elevaciones 2 veces por encima del límite de la normalidad indican una alta probabilidad de FEO y se considera hacer pruebas de imagen (2,5,62,153). Una elevación inferior al doble es indeterminada y debe repetirse al menos 2 – 3 meses después (21,154–156). Si el paciente toma un medicamento que interfiere en la determinación de metanefrinas y se puede suspender de manera segura, hay que considerar mantenerlo suspendido durante al menos tres vidas medias (generalmente de 5 a 14 días) (5). Sin embargo, cuando un incidentaloma adrenal se detecta por TAC o RM, cualquier nivel de catecolaminas o metanefrinas/3-MT por encima del límite de referencia podría considerarse indicativo de un tumor funcional (2), esto cobra principal importancia en los casos de screening de formas familiares (157). En estos casos se pueden encontrar con mayor frecuencia niveles ligeramente elevados o incluso niveles dentro de los rangos normales (FEO bioquímicamente silenciosos), también en FEO más pequeños (2), los menores de 1 cm en ocasiones pueden no secretar metanefrinas (9).

Si tras determinar a los 2 – 3 meses de nuevo las metanefrinas siguen estando en el límite alto de la normalidad, existe una prueba de supresión, el test de clonidina, indicada en situaciones no concluyentes con niveles elevados de metanefrinas en el límite con una sensibilidad del 100% y especificidad del 96%, respectivamente (158). En caso de que la probabilidad de un diagnóstico de tumor sea baja y haya valores límite elevados, las evaluaciones seriadas longitudinales intrapaciente pueden ser útiles (por ejemplo, volver a realizar pruebas a los pacientes 6 meses después o más), ya que la tasa de crecimiento de la enfermedad es lenta en la mayoría de los casos e implica un tiempo de duplicación de más de 2 años. La medición de metanefrinas fraccionadas en orina o la medición concomitante de metanefrinas libres de plasma y metanefrinas en orina y CgA deben considerarse pruebas de seguimiento (9,45,159).

Cuando el diagnóstico hay que hacerlo en personas hospitalizadas es más complicado ya que las metanefrinas suelen estar elevadas debido a la respuesta neurohormonal simpática ante una enfermedad aguda, por lo que los resultados positivos pueden deberse a lo que se denomina un pseudo-FEO. Niveles mayores de 3 – 5 veces el límite de la normalidad puede lograr una alta especificidad de la prueba en esta población, y niveles más bajos tampoco se pueden ignorar y habrá que seguir estudiándolos, normalmente con prueba de imagen y seguir el estudio ambulatorio (160).

Es importante que entre la determinación de catecolaminas se encuentre la dopamina o su metabolito la 3-MT, ya que hay tumores productores aisladamente de dopamina, ya que aumenta la precisión de las pruebas (161), aunque es algo excepcional (149). Suelen ser hallazgos incidentales, asintomáticos y normotensos. Además, las elevaciones de DOPA y dopamina suelen caracterizar a los FEO metastásicos sugiriendo un estado bioquímicamente desdiferenciado, lo que debe despertar sospechas de malignidad (33). La 3-MT también sirve como marcador de enfermedad multifocal, localización de tumores extraadrenales y un mayor riesgo de malignidad. Puede ser el único marcador en casos de tumores productores exclusivamente de dopamina, que suelen ser silentes, además de ser un predictor de malignidad (154). Se demostró que el aumento sólo en 3-MT (que indica la producción de dopamina) caracterizó al 70% de los pacientes con mutaciones de los genes que codifican SDH. También se han visto falsos positivos de 3-MT tras comer alimentos ricos en catecolaminas, por ello se recomienda su extracción en ayunas (162).

El AVM ha sido método de diagnóstico durante años aunque actualmente está en desuso por su baja sensibilidad (64%) aunque su especificidad es elevada (161).

Los resultados falsos positivos son comunes, con una tasa de 19 a 21% tanto para las metanefrinas libres de plasma como para las fraccionadas en orina (9,21).

No se ha visto variaciones en pacientes con insuficiencia renal moderada y la recogida de metanefrinas urinarias, aunque si ésta fuera más avanzada habría que utilizar otro tipo diagnóstico, por tanto, en estos pacientes sigue siendo una prueba fiable (163).

Ciertas patologías como el IAM, hipotiroidismo, fallo cardiaco congestivo, síndrome de apnea obstructiva del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica también producen elevación de las catecolaminas (161).

La alimentación también afecta a los resultados de las catecolaminas y sus metabolitos. Antes de la determinación de las metanefrinas en orina de 24 horas y plasma, se recomienda una dieta de 3 días sin cafeína, té negro, nicotina, alcohol, plátanos, queso, almendras, nueces, chocolate, huevos ni vainilla (45). Esto aumenta la sensibilidad diagnóstica y limitará los falsos positivos y evitar la exclusión de falsos negativos (157).

Hay diversos fármacos que se suelen usar a diario o drogas que pueden elevar falsamente las catecolaminas como podemos ver en la Tabla 6.

Tabla 6. Compuestos que alteran las catecolaminas/metanefrinas.

Fármacos	Adrenalina	Noradrenalina	Metanefrina	Normetanefrina
α-bloqueantes	-	++	-	++
Antidepresivos tricíclicos	-	++	-	++
Antipsicóticos	+	+	+	+
Inhibidores recaptación serotonina	+	+	+	+
β-bloqueantes	+	+	+	+
Cocaína	++	++	+	++
Simpaticomiméticos	+	+	+	+
Inhibidores de la MAO	-	-	++	++
Sulfasalazina	Desconocido		-	++
Levodopa	-	+	+	+
Sotalol	Desconocido		+	+
Acetaminofén	Desconocido		-	+
Busirona	Desconocido		++	-
Catecolaminas y drogas relacionadas	++	++	++	++
Calcio antagonistas				++
Antidiabéticos orales no metformina			-	++
Diuréticos de asa				++
Neurolépticos				++
Glucocorticoides		+		

La interpretación de estas pruebas es sumamente importante puesto que podemos infradiagnosticar un FEO, con las consecuencias de morbi-mortalidad que tiene y no intervenir, y, al contrario, sobrediagnosticar por falsos positivos e incidentalomas y que se haga una suprarrenalectomía innecesaria (161).

1.8.2.- DIAGNÓSTICO DE IMAGEN

En los últimos años el diagnóstico de imagen ha tenido un gran desarrollo y ha sido una contribución muy apreciable para el estudio del paciente con sospecha de FEO. La imagen nos va a permitir ver la localización de un tumor, funcionalidad, su valoración prequirúrgica y su evolución postquirúrgica.

1.8.2.1.- DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN

Los estudios de imagen son importantes para localizar el tumor y delinear su extensión, tanto a nivel local, valorar tumores múltiples y/o metástasis a distancia (159).

El diagnóstico de localización debe realizarse una vez confirmado el diagnóstico bioquímico, preferentemente mediante TAC y/o RM (21,113,164), salvo en situaciones de screening en las que, en ciertas ocasiones, se solicita conjuntamente pruebas bioquímicas y de imagen y en caso de incidentalomas suprarrenales que ya viene el paciente con la prueba de imagen realizada. En la UCI o en casos de enfermedad aguda grave si hay sospecha de FEO y está con drogas vasoactivas intravenosas o en situaciones de mucho estrés secundario a la enfermedad y hay sospecha de FEO, los test bioquímicos no son fiables y debe realizarse, en ocasiones, directamente pruebas de imagen (18).

La primera técnica que se suele utilizar es el TAC sin contraste y se deben obtener cortes finos (2 a 5 mm) (165). Además, la guía de práctica clínica de FEO de la Endocrine Society de 2014 recomienda el TAC como modalidad de imagen de primera elección debido a su excelente resolución espacial (21). La sensibilidad del TAC es de alrededor del 90% y más de 95% para FEO (16,21). En el TAC sin contraste, el aspecto típico de un FEO es una masa en la que pueden observarse hemorragias internas, cambios quísticos, ruptura espontánea, necrosis o calcificaciones internas dentro del tumor. Hay también formas quísticas puras (45,166).

Los FEO suelen ser tumores bien definidos con mediciones de atenuación sin contraste de 30 a 40 UH (2), con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 40.5% (167,168). Las UH en los últimos años han cobrado mayor importancia ya que el despistaje de FEO sólo se hace si el incidentaloma suprarrenal tiene más de 10 UH y/o tiene características atípicas de adenoma (169). El aumento de la atenuación de las UH es característico tras la administración del contraste yodado debido a su abundante aporte vascular. Cualquier lesión suprarrenal que realce una mayor intensidad de 130 UH en la TAC después del contraste es muy probable que sea una FEO.

Además, el realce puede ser heterogéneo o puede no haber realce debido a regiones quísticas o degeneradas dentro de la lesión. Las imágenes con contraste pueden ser particularmente útiles en el contexto de un incidentaloma o en circunstancias raras en las que un FEO contiene grasa con valores de atenuación bajos. Los FEO pueden mostrar diferentes patrones de lavado y pueden confundirse con un adenoma pobre en lípidos. La presencia de áreas grasas (-10 a -100 UH) es poco frecuente en el FEO (170). Además, en el TAC con contraste la imagen se realza ávidamente en las imágenes posteriores al contraste y muestra un lavado retardado, los valores de lavado absoluto son < 60% y relativo < 40%, aunque en un tercio de los FEO tiene un lavado contrario (167,168,171). Se puede ver un ejemplo en la Figura 13.

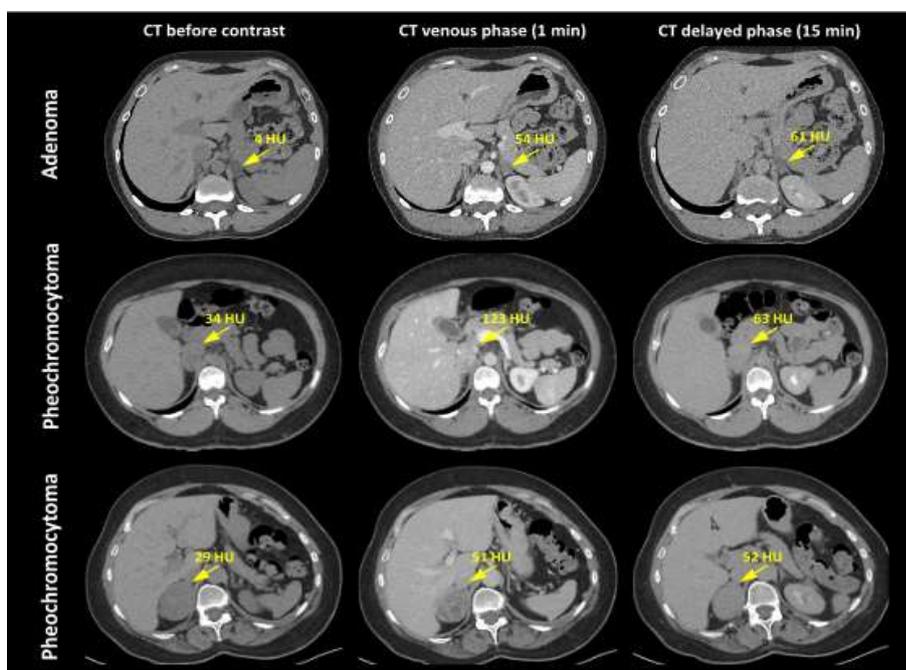


Figura 13. TAC de FEO vs adenoma. Imágenes de TC de un paciente con adenoma suprarrenal izquierdo con baja atenuación de precontraste y falta de lavado de contraste; un paciente con FEO derecho con alta atenuación poscontraste (123 UH) y alto lavado de contraste absoluto (67%) y relativo (49%) (paneles centrales); un paciente con FEO derecho que muestra falta de lavado de contraste (paneles inferiores) (170).

En la RM, se ve una señal hipointensa en las imágenes ponderadas en T1 y una señal hiperintensa en las imágenes ponderadas en T2, aunque también pueden aparecer así otros tumores distintos al FEO, lo que hace que, a pesar de su alta sensibilidad, no sea específica para el diagnóstico. Se ha descrito clásicamente una señal muy hiperintensa en T2 lo que le daba una apariencia de “bombilla” comparable a la intensidad de señal del líquido cefalorraquídeo, efecto que sólo ocurre en un tercio de los pacientes (18,172). Al igual que en el TAC se ven zonas de calcificaciones, hemorragia y de degeneración quística, lo que también le da la apariencia de en “sal y pimienta” que son áreas punteadas de baja intensidad de señal correspondiente a vacíos de flujo de la vascularización tumoral

y zonas hiperintensas áreas hemorrágicas (173). Las características de realce con contraste en la RM son similares a las del TAC, pero hasta un tercio de los FEO tienen características de lavado superpuestas con los adenomas suprarrenales (173). Es la modalidad de elección para niños y mujeres embarazadas ya que no utiliza radiación ionizante (9). Para los pacientes jóvenes con mutaciones positivas con riesgo de FEO/PGL se prefiere la RM para evitar tanta radiación al paciente. Se puede ver un corte sagital en distintas fases en la Figura 14.

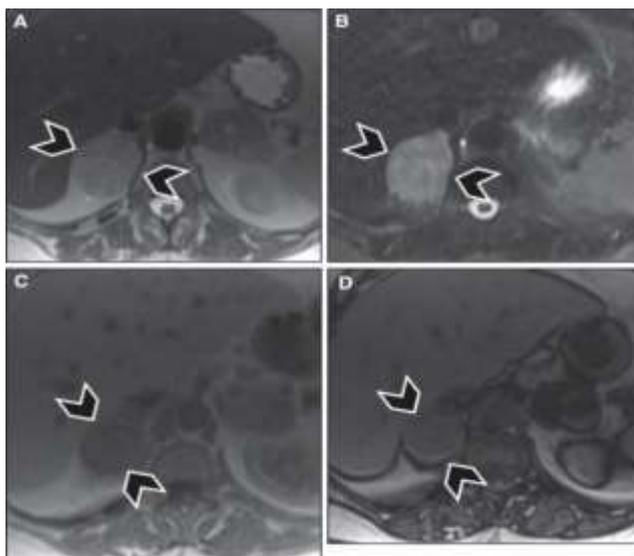


Figura 14. Se observan características de intensidad de señal inespecífica, con una señal intermedia a hiperintensa en (A) imágenes ponderadas en T2 y (B) imágenes ponderadas en T2 con supresión de grasa (secuencia de recuperación de inversión turbo) y una señal hipointensa en (C) en fase Imágenes ponderadas en T1 y sin pérdida de señal en (D) imágenes fuera de fase para sugerir grasa microscópica intralesional (173).

La ecografía no es la modalidad de elección para evaluar o detectar lesiones suprarrenales. Ante la sospecha de un FEO la ecografía podría quedar indicada para los neonatos, siendo más difícil de obtener datos valorables en niños más grandes y en adultos, salvo que sean masas muy grandes (173).

Cuando las características de las imágenes no están claras o son negativas con TAC o RM, incluso durante la vigilancia en pacientes con mutaciones positivas, se pueden usar varios métodos de imágenes nucleares (funcionales).

1.8.2.2.-DIAGNÓSTICO FUNCIONAL DE IMAGEN

Las pruebas funcionales de imagen suelen utilizarse cuando hay sospecha de enfermedad a distancia, PGL, tumores múltiples o cuando hay dudas en las pruebas de imagen convencionales y/o en las pruebas bioquímicas, ya que añade especificidad y sensibilidad y, además, sirven como probables dianas terapéuticas (2,21,54,77,113). La nueva estadificación y el seguimiento de estos tumores pueden incluir TAC/RM de cuerpo

entero o imágenes funcionales de cuerpo entero. Esto es particularmente importante para pacientes con características tumorales específicas que pueden aumentar el potencial metastásico. Las imágenes nucleares juegan un papel importante porque son más sensibles que las imágenes anatómicas (174).

Son también dianas terapéuticas para el tratamiento con radionúclidos, es necesario valorar que el tumor capte de forma efectivo el radionúclido a utilizar para que la terapia sea efectiva. Además de confirmar la captación de la lesión, ayuda en la evaluación dosimétrica personalizada de órganos de riesgo y dianas tumorales (174).

Se recomienda encarecidamente la integración de imágenes funcionales y anatómicas en dispositivos híbridos SPECT-TAC o PET-TAC (174).

La elección del radiofármaco en las pruebas funcionales depende en gran medida de la biología del tumor, que está estrechamente vinculada con la localización del mismo, la mutación genética, el fenotipo bioquímico, el comportamiento y el tamaño del tumor, estando todos ellos íntimamente interconectados (175).

Las pruebas funcionales que se recomiendan actualmente son la gammagrafía ¹²³Iodo-metayodobenzylguanidina ([¹²³I]MIBG), PET-TAC con [¹⁸F]Fluorodopa ([¹⁸F]FDOPA), análogos de somatostatina (SSA) con [⁶⁸Ga] ([⁶⁸Ga]SSA), ¹⁸FluoroDesoxiGlucosa-PET-TAC ([¹⁸F]FDG-PET-TAC) y en menor medida la gammagrafía con [¹¹¹In]-pentetreótide (más conocido como Octreoscan) y SSA con [^{99m}Tc] ([^{99m}Tc]SSA).

- [¹²³I]MIBG: históricamente se ha utilizado [¹²³I]MIBG y se consideró el gold standard (173). La MIBG es un derivado de la guanidina que asemeja a la noradrenalina que se transporta de manera activa hacia células de la médula suprarrenal mediante el transportador de norepinefrina y se acumula de manera selectiva en gránulos de neurosecreción, los cuales se expresan en el tejido del FEO, en los tejidos simpático-medular. Hay fármacos que pueden alterar la captación y que no se detecte el FEO por lo que se debe intentar suspender los fármacos antes de su realización (170).

Dado que la MIBG se administra con yodo radiactivo, todos los pacientes deben someterse a un bloqueo tiroideo yodado mediante la administración oral de yoduro de potasio (170).

La [^{123}I]MIBG se ha utilizado habitualmente para confirmar el diagnóstico de FEO en casos dudosos en pruebas de laboratorio y/o imagen, en pacientes con riesgo metastásico, sospecha de metástasis o recurrencia (21), pero se está utilizando también con fines terapéuticos para el tratamiento con [^{131}I]MIBG. Aunque hoy en día, las imágenes con [^{123}I]MIBG han reemplazado en gran medida a las imágenes con [^{131}I]MIBG debido a su menor dosis de radiación y calidad de imagen superior. La sensibilidad de [^{123}I]MIBG varía según el estudio realizado oscilando entre 76 y 96% y esta disminuye hasta el 60% en FEO metastásico (176), con una especificidad de 95 a 100% (174). El SPECT/TC aumenta la certeza diagnóstica en el 89% de los casos (173). La gammagrafía con [^{123}I]MIBG es de menos utilidad con FEO/PGL asociados a SDHx, especialmente en SDHB, menos del 50% de los cuales presentan positividad. Esto también ocurre en los FEO/PGL metastásicos (174). Por otro lado, un MIBG negativo no excluye FEO, sobre todo en tumores menores de 3 cm (177). También se han reportado resultados falsos positivos en [^{123}I]MIBG con carcinomas suprarrenales e infecciones como actinomicosis. También se utiliza como terapia con radionúclidos. A continuación, se puede ver una imagen de MIBG en la Figura 15.

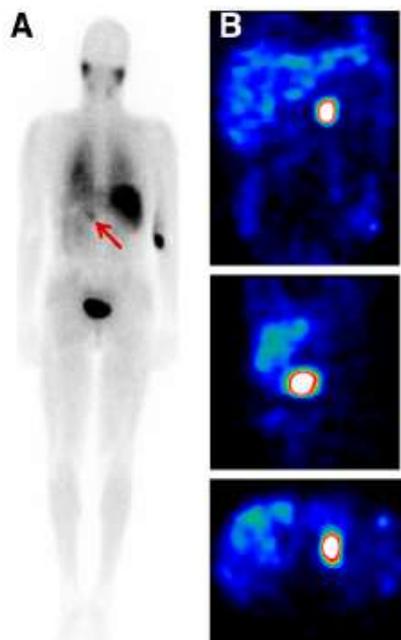


Figura 15. Gammagrafía con ^{123}I -MIBG en paciente con FEO izquierdo (indicado por flecha). (A) Exploración plana de cuerpo entero. (B) Exploración SPECT (178).

- [^{18}F]FDOPA: los FEO/PGL pueden captar y descarboxilar aminoácidos como la DOPA que se absorbe a través de los transportadores de aminoácidos de tipo L (LAT), principalmente el tipo LAT 1, la [^{18}F]FDOPA es descarboxilada a

[¹⁸F]fluorodopamina ([¹⁸F]FDA) por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa y se almacena en el sistema neurosecretor como vesículas por transportadores de monoaminas o degradado por otras enzimas (174,176).

La PET-TAC con ¹⁸F-DOPA tiene una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad muy alta (>95%) para estos tumores; sin embargo, es sustancialmente menor para los tumores metastásicos (170). La mayor absorción del tumor ocurre dentro de los 30 minutos posteriores a la administración. La captación fisiológica ocurre en los ganglios basales, el hígado y el páncreas, y leve en intestino y esófago. La baja captación de [¹⁸F]FDOPA en la glándula suprarrenal normal (SUV_{máx} medio, 1,9) es ventajosa en comparación con la captación de [¹²³I]MIBG. La sensibilidad para detectar FEO metastásico también es mayor (176). Es muy útil en la detección de FEO pequeños. La sensibilidad para la detección de FEO esporádicos es muy alta (casi el 100%) en relación con la sensibilidad para la detección de FEO/PGL asociados con SDHB/D. Estudios recientes encontraron que la [¹⁸F]FDOPA PET-TAC muestra una sensibilidad muy alta para la detección de FEO asociados con VHL, EPAS1 (HIF2A) y FH (174).

- **PET con SSA:** en los últimos años, los SSA conjugados con ácido tetraacético dodecano (DOTA) como el ⁶⁸Ga-DOTATATE y el ⁶⁴Cu-DOTATATE se aplican como radiofármacos PET y se han convertido en primordiales en la localización diagnóstica de FEO ya que estos tumores expresan receptores de somatostatina (SSTR), particularmente tipo 2. Actualmente este tipo de imagen funcional se utiliza en todo el mundo, especialmente utilizando PET-TAC de ⁶⁸Ga-DOTATATE. Se encontró que la PET-TAC de SSA era más sensible que otros trazadores en cualquier FEO con mutación en SDHx y FEO metastásicos (la detección basada en lesiones se acercó al 100%). La PET-TAC de los SSA puede ser falsamente positiva en ciertos procesos patológicos. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET-TAC tiene limitaciones inherentes, en particular, una vida media corta de 68 minutos requiere que se produzca localmente a través de un generador y se utilice in situ, lo que limita la disponibilidad de este radiofármaco para los grandes centros médicos. Recientemente, el ⁶⁴Cu-DOTATATE ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y tiene un valor clínico similar al del ⁶⁸Ga-DOTA-SSA. A pesar de algunas ventajas físicas potenciales del ⁶⁴Cu en comparación con el ⁶⁸Ga, como una vida media más larga (12,7 horas frente a 68 minutos) que permite realizar imágenes diferidas y estudios dosimétricos, tanto el ⁶⁸Ga-

DOTATATE como el ^{64}Cu -DOTATATE podrían considerarse clínicamente intercambiables para la obtención de imágenes SSTR (170).

Se utiliza también con fines terapéuticos como ocurre con el ^{131}I -MIBG.

Todavía hace falta más estudios con esta técnica novedosa para tener datos más precisos y quizás más novedades.

Un ejemplo de ^{68}Ga -DOTATATE se puede ver en la Figura 16.

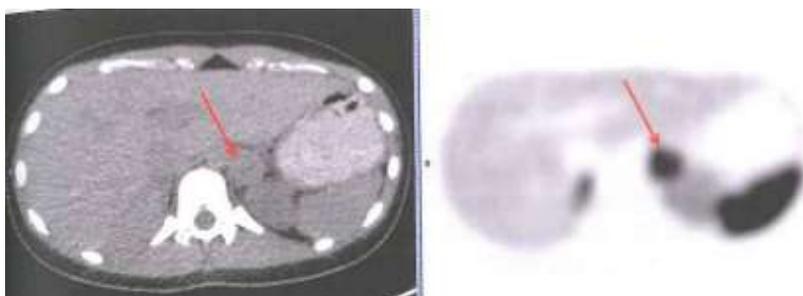


Figura 16. Imagen en paciente MEN 2A con ^{68}Ga -DOTATATE (168).

- **PET-TAC con [^{18}F]FDG:** la [^{18}F]FDG es absorbida por las células tumorales a través de transportadores de membrana de glucosa y fosforilada por la hexocinasa en [^{18}F]FDG-6P que es un marcador que queda atrapado. [^{18}F]FDG-6P no sigue otras vías enzimáticas y muestra una acumulación proporcional a la tasa glucolítica celular. No es específica de FEO, ya que las imágenes positivas simplemente reflejan la captación de glucosa y su metabolismo por parte de las células. Para FEO/PGL benignos, tiene una sensibilidad variable pero menor o algo similar a la de la MIBG, su sensibilidad está entre el 76.8% y el 88%, para FEO/PGL metastásico tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 55%, recomendándose su uso en éstos (164,176). Curiosamente, los FEO/PGL con mutaciones en SDHx subyacentes son más ávidos de [^{18}F]FDG que los otros subtipos, principalmente en SDHB (176). La PET-TAC con [^{18}F]FDG es inferior a la PET-TAC dirigida a SSTR en la evaluación de los FEO SDHx metastásicos y las FEO no hereditarios y de los FEO esporádicos, recurrentes o múltiples (170). También tiene utilidad para evaluar tumores desdiferenciados que pueden ser heterogéneos en otras pruebas de imagen (164). Hay que tener en cuenta que otros procesos en la glándula suprarrenal puede dar positiva en esta prueba.
- **Octreoscan™:** La pentetrotida es un conjugado dietilentriaminopentaacético (DTPA) de octreotida, un SSA de acción prolongada. El mecanismo de captación de [^{111}In]DTPA-pentetreótida (OctreoScan™) se une específicamente a los SSTR que se sobreexpresan en las membranas celulares, en particular los subtipos 2 y

5. Su rendimiento es inferior al de otros procedimientos de PET-TAC. Se utiliza principalmente para la evaluación de FEO desdiferenciados que ya no expresan el sistema transportador de aminas (MIBG negativo) y detección de metástasis. Existen limitaciones como la detección reducida de lesiones más pequeñas en comparación con las imágenes de PET con DOTATATE (164).

- **Hidrazinonicotinamida-Tyr(3)-octreotida (TOC) marcada con tecnecio-^{99m}** (**[^{99m}Tc]SSA**): está ganando cada vez más aceptación como un nuevo radiofármaco para el diagnóstico de tumores que expresan SSTR, actualmente se usa como marcador experimental en los Institutos Nacionales de Salud.

La gestión exitosa del FEO requiere un enfoque de equipo interdisciplinario. La identificación precisa del contexto clínico y el estado genético de los pacientes permite el uso personalizado de modalidades de imagen funcional (Figura 17).

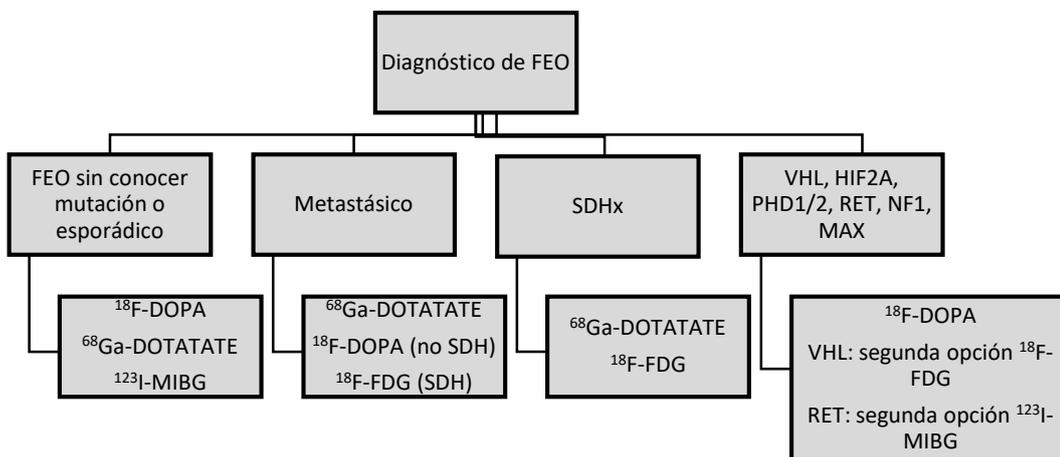


Figura 17. Algoritmo de imágenes sugerido para varios escenarios (136).

1.9. DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Según las recomendaciones de la guía de práctica clínica de FEO de la Endocrine Society de 2014 (21) se deben realizar pruebas genéticas a todos los pacientes con FEO y PGL, siempre con consentimiento del paciente, ya que se pueden encontrar mutaciones de la línea germinal en hasta el 40% de los FEO/PGL, tal y como se ha comentado anteriormente (18,26,42–50).

Alrededor del 11% al 19% de los pacientes con FEO/PGL aparentemente esporádicos sin antecedentes familiares, tienen una mutación en los genes de

susceptibilidad (121,179), además, conforme los estudios son más recientes este porcentaje va aumentando como se vio en el apartado en el que se hablaba de la relación con la genética, debido a la evolución de las técnicas diagnósticas y al descubrimiento de nuevos genes (180). De hecho, se ha descrito que sólo un tercio tiene antecedentes familiares con la mutación (75), ya que los antecedentes familiares no son fiables para sospechar mutaciones de la línea germinal debido a las posibles lagunas en los antecedentes, la penetrancia variable de las mutaciones, la forma de herencia y las mutaciones de novo (19). La edad avanzada tampoco tiene que limitarnos a hacer un estudio genético, ya que hay mutaciones que por su baja penetrancia se pueden manifestar a edades más avanzadas, como es el caso de la mutación en SDHA (18).

Por todo ello, el grupo de trabajo de HTA endocrina de la Sociedad Europea de HTA hizo un documento de consenso reciente en el que recomendó que a todos los pacientes con FEO o PGL tendría que solicitar un estudio genético y que éste debería incluir el estudio de los genes más prevalentes como SDHB, SDHD, VHL, RET y NF1 con los de menos prevalencia como SDHA, SDHAF2, MAX y TMEM127 (18). Además de este consenso, en las últimas publicaciones, se recomienda que la forma de estudio sea mediante un panel genético que albergue todos aquellos genes con predisposición a desarrollar FEO mediante tecnología NGS, en lugar de estudiar gen a gen como plantea el algoritmo mediante la secuenciación por Sanger, ya que es más barato y eficiente. Se considera el estándar de oro para el diagnóstico genético de FEO debido a su alto rendimiento, precisión, velocidad y flexibilidad, ya que se están descubriendo más genes de susceptibilidad para los FEO familiares mejorando significativamente el rendimiento de las pruebas genéticas de FEO. Tiene una sensibilidad del 98.7% (180). Para determinar variantes germinales, el ADN de la sangre periférica es recomendado para el análisis (75).

Es importante el asesoramiento genético del paciente antes del estudio genético y posteriormente ante un resultado positivo.

Tener un diagnóstico genético nos puede orientar en las pruebas de diagnóstico, ya que hay mutaciones con potencial metastásico y habría que hacer un estudio de extensión, y esto también influye en el tipo de abordaje quirúrgico y la extensión de la adrenalectomía (53), por lo que cada vez hay más estudios que recomiendan el estudio genético antes de la intervención quirúrgica (181). El conocer la mutación también nos va a ayudar a elegir la mejor prueba de imagen funcional.

La tasa de supervivencia aumentó drásticamente con el conocimiento del estado genético (100% de supervivencia a los 5 años; además, más del 50% de los pacientes seguían vivos a los 10 años), lo que probablemente se deba a la mayor calidad del seguimiento y a un cambio en el manejo de los pacientes de acuerdo al riesgo genético (182).

Por tanto, es fundamental realizar el estudio genético, tal y como dicen los últimos consensos. Hay varias razones que refuerzan el realizar pruebas genéticas. En primer lugar, la elevada frecuencia en la que puede haber una mutación genética positiva en los pacientes con FEO que llega hasta el 40%, teniendo en cuenta que incluso en aquellos que inicialmente se creían esporádicos por falta de antecedentes familiares o características sindrómicas, como se ha comentado, hasta un tercio no tienen antecedentes de mutación en su familia. En segundo lugar, estas mutaciones en ocasiones dan lugar a síndromes asociados a otros tumores malignos, por lo que un diagnóstico temprano del síndrome puede conducir a una vigilancia regular y un tratamiento temprano. En tercer lugar, las formas hereditarias de FEO suelen ser múltiples, extraadrenales, recurrentes y en ocasiones, malignas, por lo que se recomienda un seguimiento clínico estricto para un mejor pronóstico de los pacientes. Y, en cuarto lugar, la identificación de una mutación de la línea germinal también puede conducir a un diagnóstico temprano, un tratamiento y un mejor pronóstico para otros miembros de la familia realizando un despistaje de la mutación y si esta es positiva mediante una vigilancia periódica. Los antecedentes personales, familiares y el examen clínico son puntos de partida para la evaluación de una mutación apropiada de la línea germinal. Se han encontrado mutaciones de la línea germinal en el 100% de los pacientes sindrómicos y en el 41% al 64% de los pacientes no sindrómicos con antecedentes familiares positivos (179,183).

1.10. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La médula suprarrenal normal está formada por células especializadas de la cresta neural (neuroendocrinas) llamadas cromafines y por células de sostén (sustentaculares) (184). En la médula suprarrenal, cuando hay un aumento del crecimiento de las células cromafines puede dar lugar a dos tipos de patología, HMA y FEO.

La HMA es una condición rara en la médula suprarrenal cuya epidemiología está poco descrita. Se caracteriza por la presencia de aumento difuso o incluso con algún nódulo poco definido o pequeño en la médula suprarrenal que se puede visualizar a través de pruebas radiológicas. Esta puede provocar síntomas de hipersecreción de catecolaminas, aunque suelen ser más leves que en el FEO. Puede ser esporádico o ir asociada a una mutación germinal que cause FEO, incluso se puede considerar una lesión precursora de FEO, de hecho, se considera así en el FEO en MEN 2A, pero también se ha asociado con otros síndromes como NF1, SDHB y MAX, aunque en el que más se ha descrito ha sido en MEN 2A (7). El diagnóstico sólo nos lo va a dar la anatomía patológica, aunque presente síntomas y pruebas de laboratorio compatibles con exceso de catecolaminas y, además, las pruebas de imagen y medicina nuclear puedan ayudar a detectar que hay una expansión en la médula adrenal (8). Aunque no hay normas uniformes que den un claro diagnóstico histológico, se consideran como principales criterios para el diagnóstico la disminución del índice corticomedular con un cociente menor de 10 combinado con un aumento de peso de la médula suprarrenal y ser menor de 1 cm. Cuando es mayor de 1 cm ya se considera FEO (6,8). La médula hiperplásica puede tener una arquitectura alveolar, trabecular o sólida, y las células medulares pueden mostrar variabilidad de tamaño y forma, especialmente en áreas de hiperplasia difusa. Las células medulares se tiñen con CgA y sinaptofisina, dos marcadores inmunohistoquímicos para tumores neuroendocrinos (185).

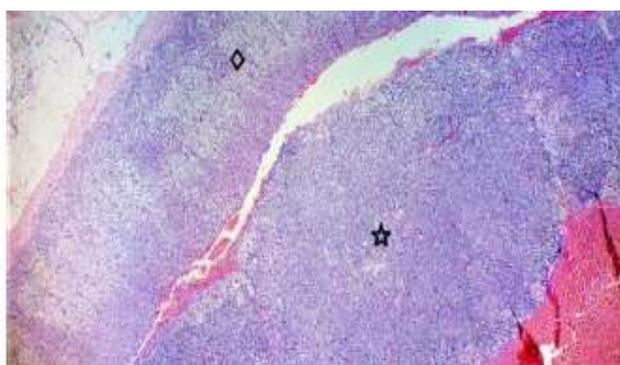


Figura 18. Una vista de bajo aumento que muestra una médula engrosada (HMA) indicada por una estrella negra (185).

Los FEO van desde lesiones circunscritas, pequeñas, confinadas en la glándula suprarrenal a grandes masas heterogéneas, hemorrágicas, etc. El patrón histológico del FEO es muy variable. Los tumores están formados por células cromafines o por células principales que van de masas poligonales a fusiformes agrupadas con las células sustentaculares en nidos o alveolos pequeños (Zellballen) por un entramado vascular abundante. La microscopía electrónica revela un número variable de gránulos secretorios

electrodensos unidos a la membrana. Las células principales reaccionan con los marcadores neuroendocrinos (CgA y sinaptofisina), mientras que las células sustentaculares periféricas se tiñen con anticuerpos contra S-100, una proteína de unión al calcio expresada por diversos tipos de células mesenquimatosas.

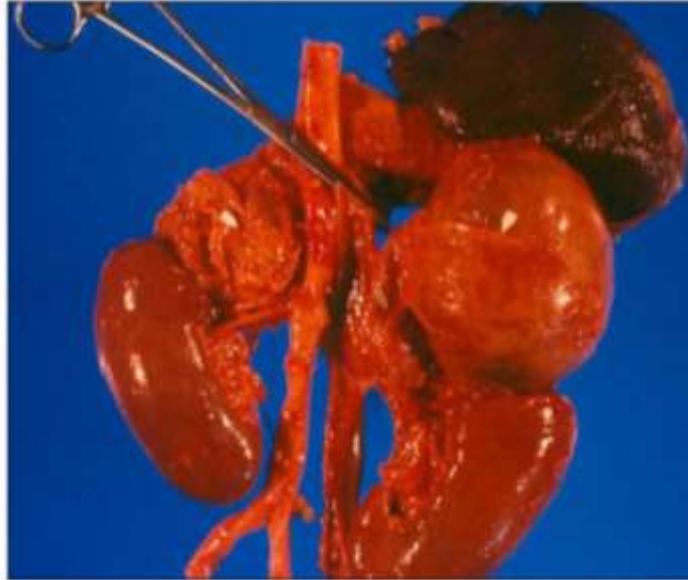


Figura 19. Imagen macroscópica de FEO bilateral diagnosticado en necropsia del primer caso MEN 2A diagnosticado en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

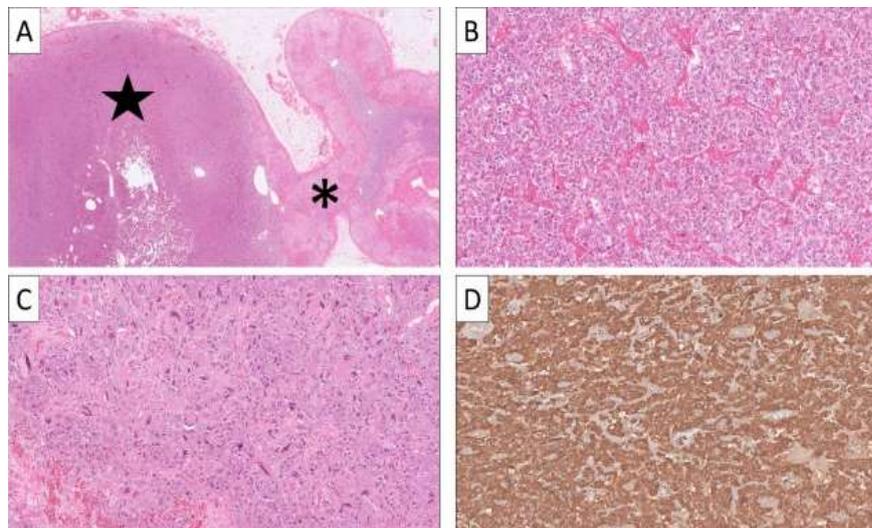


Figura 20. A. Imagen de bajo aumento de un FEO (estrella) que surge en el asterisco de la glándula suprarrenal). B. Vista de gran aumento que ilustra el aspecto anidado clásico de las células tumorales con un citoplasma anfófilo finamente granular. C. Los subconjuntos de casos pueden mostrar pleomorfismo nuclear y núcleos hiper cromáticos. D. La inmunohistoquímica revela positividad difusa para CgA (2).

En el estudio histológico del FEO no hay datos que puedan determinar que el tumor tiene características de malignidad, por lo que la histología no nos podrá dar ese diagnóstico (165,184). Hay parámetros histopatológicos que nos pueden orientar en el pronóstico, como son el PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score) y

el GAPP (Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma). Ninguno de ellos puede predecir con certeza el resultado clínico y/o el grado de comportamiento clínico agresivo en los pacientes con FEO/PGL aunque podrían utilizarse como referencia para la evaluación del potencial metastásico en los FEO/PGL (186). Como base para estos dos sistemas de puntuación histológica representativos establecidos, también se han propuesto recientemente varios sistemas de puntuación combinados con anomalías genéticas y hallazgos inmunohistoquímicos, como la puntuación M-GAPP (Modified-GAPP) (82), la puntuación ASES (Age, Size, Extra-adrenal location, and Secretory type) y COPPs (Composite Pheochromocytoma/paraganglioma Prognostic score) (187).

La escala de PASS consta de 12 parámetros histológicos que no incluye el índice de proliferación Ki67 y puntúa hasta 20 puntos. Los tumores con una puntuación PASS mayor o igual a 4 se definen como con potencial metastásico aumentado, mientras que aquellos con una puntuación menor de 4 se consideraron sin potencial metastásico. La utilidad del PASS fue validada por siete patólogos experimentados que concluyeron que existe una variación significativa entre observadores e intraobservadores y que actualmente no podían recomendar el PASS para el pronóstico clínico (188).

Kimura et al. posteriormente desarrollaron otro sistema de puntuación (GAPP), compuesto por seis parámetros que se han considerado factores pronósticos en muchos informes anteriores, incluidos algunos de PASS y la propia experiencia de Kimura. En este incluyó el Ki67 y el perfil catecolaminérgico. Además, este sistema está validado para PGL, el PASS no, y hay menos variabilidad interobservador. La malignidad se clasifica como de bajo riesgo, riesgo intermedio o alto riesgo de metástasis. Una puntuación de 0 a 2 es bajo riesgo, de 3 a 6 es riesgo moderado y de 7 a 10 es riesgo alto (189).

Se necesitan mejoras en la evaluación histopatológica que puedan predecir con mayor precisión el potencial maligno de los tumores (186).

También hay que considerar la inmunohistoquímica (IHQ). Las técnicas más frecuentemente utilizadas son las ya nombradas, pero se han hecho avances recientemente, utilizando otras pruebas de IHQ que nos ayudan a identificar una mutación conductora subyacente y así, orientar para realizar el estudio genético. Contamos con la identificación de mutaciones en SDHx cuando se pierde la expresión de la proteína SDHB, asociándose a mutaciones germinales en SDHB, SDHC y SDHD (164,190). La IHQ negativa para SDHA o MAX indica una mutación en SDHA o MAX, respectivamente (124,188). También se utiliza para FH, utilizando anticuerpos contra FH y/o contra 2-

succinocisteína (2SC), la negatividad para FH y la negatividad en 2SC indica mutación positiva en FH (123). En el caso de la mutación de VHL también ha habido avances en la inmunohistoquímica, encontrándose una fuerte expresión de la anhidrasa carbónica (CA9) en los FEO con mutación VHL subyacente (191).

La estadificación tumoral del FEO y PGL según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) se hace mediante estadificación TNM y se divide en 4 estadios (192).

1.11. TRATAMIENTO MÉDICO PREQUIRÚRGICO

El tratamiento del FEO y de la HMA es quirúrgico, pero es indispensable realizar una buena preparación prequirúrgica. Con ello evitamos crisis catecolaminérgicas perioperatorias, que pone en grave peligro al paciente. Se recomienda en todos los pacientes y en especialmente con fármacos α -bloqueantes, tanto en hipertensos como en normotensos (21).

Esta preparación tiene unos objetivos que son tratar la HTA, expandir el plasma contraído, y estabilizar la FC, para minimizar la alteración hemodinámica durante la inducción de la anestesia, durante la manipulación del tumor o después de su resección. Al bloqueo α -adrenérgico en ocasiones le sigue un bloqueo β -adrenérgico dependiendo de la clínica del paciente (114,193). El tratamiento con α -bloqueantes debe tomarse al menos 7 – 14 días antes de la cirugía según las guías (21,194).

Se recomienda una dieta alta en sodio e ingesta de líquidos, para revertir la contracción del volumen de sangre inducida por las catecolaminas (16,21,195), aunque en estudios recientes, algunos autores cuestionan esta medida (159).

Con esta preparación preoperatoria adecuada se ha reducido drásticamente la morbilidad y la mortalidad perioperatoria de los pacientes con FEO, ya que sin este tratamiento la cirugía en sí misma puede provocar una liberación masiva de catecolaminas de FEO a la circulación, lo que da lugar a complicaciones CV potencialmente mortales, como crisis hipertensivas, arritmias cardíacas, IAM, EAP y fallo multiorgánico (196). Además, la caída rápida de las catecolaminas después de la resección del FEO puede provocar una hipotensión grave. Con este tratamiento prequirúrgico ha disminuido el número de complicaciones periquirúrgicas a menos del 3%, y la mortalidad ha descendido del 40% al 1 – 3% (159).

Para el α bloqueo preoperatorio se pueden utilizar bloqueadores α tanto competitivos como no competitivos (194). La fenoxibenzamina es un bloqueador α no competitivo y no selectivo. Es el más utilizado en la preparación prequirúrgica, al menos en Estados Unidos y también en nuestro centro hasta hace unos años por protocolo. Tiene un efecto duradero que suele ser suficiente para que la liberación de catecolaminas de la masa tumoral no lo supere. Para su dosificación, se comienza habitualmente con 10 mg y se va aumentando en 10 mg cada 2 – 3 días, tolerando un máximo de 1 mg/kg, de esta forma evitamos efectos secundarios, el más frecuente es la hipotensión ortostática. Los efectos de la fenoxibenzamina pueden persistir hasta 24 a 48 horas después de la interrupción del tratamiento. Por ello se recomienda su suspensión 24 horas antes de la cirugía, ya que puede tener influencia hipotensora todavía tras la cirugía y que se requiera soporte con vasopresores y líquidos intravenosos postoperatoriamente (194). Este tratamiento es el que se recomienda como tratamiento de primera línea terapéutica por la guía de práctica clínica de FEO de la Endocrine Society de 2014, aunque por su coste y por su difícil accesibilidad al ser un fármaco extranjero está haciendo que se utilice otro tipo de α -bloqueantes (21).

Los bloqueadores α competitivos tipo 1 selectivos, son otro tipo de α -bloqueantes, incluyen prazosin, terazosina y doxazosina. Estos fármacos actúan preferentemente sobre los receptores α_1 y provocan vasodilatación, mientras que la taquicardia, debida a la unión a los receptores α_2 , se produce en menor medida que con la fenoxibenzamina (194). Sin embargo, debido a su corta vida media, es posible que los bloqueadores α_1 selectivos, no controlen adecuadamente la liberación adicional de catecolaminas durante la cirugía, lo que puede conducir a una crisis hipertensiva intraoperatoria. Por lo tanto, estos medicamentos deben administrarse incluso el mismo día de la cirugía, al contrario que la fenoxibenzamina, pero al tener la vida media más corta hace que estos inhibidores tengan menos probabilidades de provocar hipotensión postquirúrgica. En algunas instituciones, la fenoxibenzamina se usa primero y se reemplaza con fármacos adrenérgicos α_1 selectivos 24 a 48 horas antes de la cirugía, para reducir la hipotensión posoperatoria. Los agentes bloqueadores α_1 competitivos, son de especial interés para pacientes en tratamiento a largo plazo y para pacientes con FEO/PGL metastásico funcional (194). La doxazosina es el fármaco de mayor duración (12 horas) y suele administrarse en una o dos dosis diarias. Se inicia con 1-2 mg/día y se titula para controlar la presión arterial hasta una dosis máxima de 16 mg/día.

Todos los estudios revisados concluyen que en cuanto a resultados clínicos CV a corto plazo y de morbimortalidad no se había encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos, aunque algunos refieren que la fenoxibenzamina produce un mejor control intraoperatorio y se prefiere para los FEO “super-productores” (197). Como los estudios no muestran superioridad de uno frente al otro recomiendan tener en cuenta otras cuestiones secundarias a la hora de prescribir el fármaco, como su disponibilidad, la conveniencia, la secreción del tumor, la tolerancia del paciente y el coste del fármaco y recomiendan cualquiera de los fármacos α -bloqueantes siempre que esté bien planificado.

El α -bloqueo debe ser más largo en pacientes con daño orgánico debido a un exceso de catecolaminas de larga duración (194).

Considerando el modo de acción de los α -bloqueantes, deberían reducir el riesgo de complicaciones CV durante la espera a la cirugía, pero no ha sido estudiado (198).

Aunque en los últimos años se está cuestionando si es necesario el α -bloqueo prequirúrgico u otros antihipertensivos. El tratamiento prequirúrgico se estableció como dogma en 1999 tras un artículo que demostraba la disminución de complicaciones y mortalidad desde que se empezó a usar (199), pero no hay un estudio que respalde lo que ocurre si no se utilizan (198). Esta situación se está poniendo en duda ya que preocupan los efectos adversos de estos fármacos (200). Un reciente metaanálisis concluyó que hay demasiado poca evidencia para decidir que la práctica de α -bloqueo preoperatorio pueda ser abandonada (201).

Otro tema de discusión es si a los pacientes normotensos hay que tratarlos prequirúrgicamente. Algunos estudios han mostrado que pacientes FEO normotensos tiene el mismo riesgo hemodinámico perioperatoria que los hipertensos (202), incluido los secretores de dopamina (200).

Algunos estudios sugieren que el tratamiento con α -bloqueantes se podría individualizar, considerándose cuidadosamente mediante una toma de decisiones compartida que incluya al cardiólogo/endocrinólogo/anestesiista caso por caso (198,203).

El β -bloqueo no debe iniciarse antes del α -bloqueo (194), ya que un efecto α -adrenérgico sin oposición podría causar vasoconstricción severa, lo que lleva a IC, crisis hipertensiva y EAP. Los β -bloqueantes se prescriben en caso de taquicardia, que puede ser un resultado directo de la hipersecreción de catecolaminas o como taquicardia refleja

después del inicio de los α -bloqueantes. Los β -bloqueantes cardioselectivos, como el metoprolol y el atenolol, son los más deseables y tienen menos efectos secundarios que los β -bloqueantes no selectivos (194).

Los calcio-antagonistas proporcionan otra opción para preparar a los pacientes antes de la cirugía. Inhiben la entrada de calcio transmembrana mediado por la noradrenalina en las células del músculo liso, controlando así la HTA y las taquiarritmias sin causar hipotensión. Tienen 3 funciones: complementar el bloqueo α en pacientes con control inadecuado de la TA para limitar la necesidad de aumentar la dosis de α -bloqueantes, proporcionar una opción alternativa para pacientes con efectos secundarios graves debido a los α -bloqueantes, y para tratar pacientes con HTA intermitente solamente. También pueden ser útiles cuando el FEO se asocia con vasoespasma coronario, ya que pueden prevenir el espasmo coronario inducido por catecolaminas (194). Faltan ensayos clínicos que incluyan estudios aleatorizados, prospectivos y controlados que comparen la mayor eficacia en este tipo de fármacos.

Otro fármaco que se puede utilizar para el preoperatorio de los FEO, especialmente en aquellos con alta secreción de catecolaminas es la metirosina, este fármaco actúa inhibiendo la TH que transforma la tirosina en DOPA (16,24). La utilización de metirosina antes de la cirugía disminuye la labilidad hemodinámica intraquirúrgica y complicaciones CV postquirúrgicas (4).

1.12. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El pilar del tratamiento del FEO y de la HMA es la extirpación quirúrgica (194). Esta reduce tanto las consecuencias inmediatas del exceso de catecolaminas como las complicaciones miocárdicas, vasculares y a distancia (155,204), además de la invasión local (194).

Estos tumores tienen un alto riesgo de inestabilidad hemodinámica antes, durante y después de la intervención. La intubación, la incisión quirúrgica, la insuflación para crear el neumoperitoneo y la manipulación del tumor puede precipitar una crisis hipertensiva y arritmias, y, la resección del tumor puede producir hipotensión profunda y provocar un shock debido a la disminución de los niveles de catecolaminas. Por ello, está justificado el manejo perioperatorio comentado con anterioridad.

La resección del FEO es un procedimiento quirúrgico de alto riesgo y se requiere de un equipo quirúrgico y de anestesia experimentado. Durante la cirugía, los anestesiólogos deben estar preparados para una posible inestabilidad hemodinámica con un estrecho control de la TA, infusión de volumen agresivo y disponibilidad de vasodilatadores de acción rápida (194).

Las guías recientes recomiendan la cirugía mínimamente invasiva (49,108,109), es decir, suprarrenalectomía laparoscópica, siendo el abordaje de elección. Puede ser vía transabdominal o retroperitoneal. Aunque la decisión del tipo de cirugía depende de varios factores: localización del tumor, tamaño, posibilidad de malignidad, presentación uni o bilateral, enfermedad metastásica y características individuales del paciente (hábito corporal e IMC). En casos de cirugías abdominales previas se recomienda el abordaje retroperitoneal posterior, pero también va a depender de la experiencia del cirujano (194).

Se utiliza la cirugía abierta sobre todo en tumores con sospecha de malignidad (carcinoma suprarrenal o FEO con invasión de estructuras), para asegurar la resección completa y evitar la rotura de la cápsula dentro del abdomen (18,21,114,155). También en pacientes con mutaciones con alto riesgo metastásico, como es la mutación en SDHB, se prefiere vía abierta (206). Los abordajes abiertos más utilizados son los de la línea media y subcostal, también se puede acceder con una incisión toracofrenoabdominal en pacientes con tumores grandes localmente invasivos, particularmente en el lado derecho, donde este abordaje ofrece una excelente vista pericava y retrohepática (194).

Hay unos principios en la resección de la glándula adrenal que hay que seguir: no manipular la glándula, preservar el peritoneo anterior de la glándula en ausencia de invasión, el control temprano de la vena suprarrenal, resección en bloque de la glándula rodeada de tejido sano, mantener intacta la cápsula de la glándula, minimizar el flujo de líquidos a la cavidad peritoneal y retirar la pieza embolsada (195).

La cirugía laparoscópica debe convertirse cuando la disección es difícil o hay evidencia de invasión o adherencia (195).

Se recomienda la realización de adrenalectomía parcial para pacientes seleccionados, como aquellos con FEO familiar con predisposición a un FEO bilateral, con tumores pequeños (menores de 5 cm), fundamentalmente si ya se han sometido a una adrenalectomía completa contralateral para preservar la corteza suprarrenal y prevenir así el hipocortisolismo permanente. Para plantear esta cirugía es importante saber si nos

encontramos ante un caso de FEO familiar (207), los pacientes con mutaciones de la línea germinal que se sabe que tienen un riesgo bajo de metástasis son candidatos este tipo de intervención, recomendándose especialmente en los pacientes con mutaciones en VHL y RET (206). Sin embargo, hay determinadas mutaciones que se asocian en un mayor porcentaje a malignidad y en las que no se recomienda esta cirugía, concretamente en las mutaciones SDHB y MAX (206).

Es crucial que estos pacientes sean intervenidos en centros con experiencia en cirugía adrenal (21,114). Se recomienda que los pacientes con FEO sean evaluados y tratados por equipos multidisciplinares en centros con la experiencia adecuada para garantizar un resultado favorable (158).

Últimamente también se utiliza la opción de “ver y esperar”, estrategia para pacientes asintomáticos con bioquímica negativa y que se ve un tumor pequeño (menor de 2 cm). Esta situación se suele dar en los casos en los que hay una mutación ya conocida y se ha detectado por screening del FEO mediante pruebas de imagen, debido sobre todo a la bilateralidad así evitar insuficiencia suprarrenal innecesaria, especialmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico o que sabemos que por algún problema asociado no va a seguir bien la medicación para la insuficiencia suprarrenal residual, pero llevando tratamiento α -bloqueante para evitar síntomas del FEO (21,114,208).

1.12.1-COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS

La preparación para la cirugía debe considerar las eventuales complicaciones y los momentos más críticos. Durante la inducción anestésica los niveles de catecolaminas pueden elevarse diez veces su valor, y durante la manipulación del tumor pueden llegar a cien veces su valor basal. Es recomendable tener preparadas drogas vasoactivas para el manejo, tanto de la HTA como de la hipotensión. Previo a la inducción anestésica, se debe contar con al menos dos vías venosas periféricas gruesas y después de la inducción anestésica, debe instalarse un acceso venoso central para la administración definitiva de drogas vasoactivas. Así mismo, antes de la inducción se debe instalar una línea arterial para monitorización estricta de la TA (195).

Con respecto a la técnica anestésica, no existe evidencia que favorezca una técnica por sobre otra. Sólo se debe tener en consideración el evitar medicamentos liberadores de histamina.

La incidencia de inestabilidad hemodinámica intraoperatoria es muy variable, pudiendo presentarse entre 17 y 83% de los pacientes. La inestabilidad hemodinámica que se ha correlacionado con morbilidad postoperatoria presentar al menos un episodio de presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 200 mmHg, unido al menos a un episodio de presión arterial media menor o igual a 60 mmHg (195). En cambio, en otros artículos la inestabilidad hemodinámica intraoperatoria no está definida con precisión. Algunos autores han definido la hipotensión intraoperatoria como una caída relacionada con el tiempo por debajo de un valor de TA media previamente definido, mientras que otros han utilizado cambios relativos relacionados con la TA media preoperatoria específica del paciente. No hay consenso sobre qué definición se debe utilizar para describir la hipotensión o hipertensión relevante durante la cirugía (209).

Durante la manipulación del tumor la respuesta hipertensiva puede ser dramática. El manejo debe incluir profundización de la anestesia y drogas hipotensoras. Una droga que puede ser muy útil en la HTA refractaria es el sulfato de magnesio que tiene efecto vasodilatador y propiedades antiarrítmicas (195).

En cuanto a factores relacionados con el tumor que puedan tener implicación en las complicaciones como en la inestabilidad hemodinámica, varios estudios han demostrado que el tamaño tumoral es un factor predictivo de complicaciones, especialmente en la hemorragia intraoperatoria. Un FEO grande tiene una red de vasos más prominente y, por tanto, se puede asociar a mayor pérdida de sangre intraquirúrgica que los tumores más pequeños. Además, los FEO grandes, por lo general, segregan mayores niveles de catecolaminas, lo que puede provocar mayores fluctuaciones de la TA durante el periodo perioperatorio. Por lo que, tanto el tamaño como la cantidad de secreción de catecolaminas puede asociarse, en mayor medida con mayor número de complicaciones (19,210,211).

También los pacientes que toman más de 2 fármacos anti-HTA antes de la cirugía tienen más probabilidad de HTA intra y postquirúrgicamente.

1.12.2-COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Tras la cirugía, los pacientes deben ir a la UCI o reanimación, y estar en vigilancia entre 24 o 48 horas si no hay complicaciones (195).

La mortalidad se estima de un 1%. En cuanto a la morbilidad hay potenciales complicaciones, entre las que se encuentran las CV y endocrino-metabólicas, reflejadas en la Tabla 7.

Tabla 7. Principales morbilidades posibles en el postoperatorio.

Morbilidad cardiovascular

Episodios de HTA o hipotensión arterial que requiera intervención farmacológica.

Sangrado o necesidad de transfusión

Isquemia miocárdica o digestiva

ACV

Arritmias o insuficiencia cardiaca

Endocrino-Metabólica

Hipoglucemia

Hiponatremia

Insuficiencia suprarrenal

La complicación más frecuente es la hipotensión tras la extirpación del tumor (20 – 70%). En caso de hipotensión, primero se deben descartar complicaciones hemorrágicas, aunque la causa más probable de hipotensión es el efecto prolongado de los α -bloqueantes en presencia de niveles reducidos de catecolaminas en plasma tras la extirpación del FEO. Se demostró que los factores de riesgo para hipotensión prolongada postquirúrgica eran IMC <24, tumor adrenal grande y concentraciones elevadas de noradrenalina (212).

La HTA postoperatoria durante las primeras 24 horas después de la cirugía probablemente se deba a dolor, sobrecarga de volumen o inestabilidad autonómica, todo lo cual se trata sintomáticamente. Si la HTA persiste, puede deberse a una resección tumoral incompleta, y se debe estudiar la posible persistencia del tumor determinando metanefrinas en plasma y orina de 24 horas y/o prueba de imagen correspondiente.

La retirada repentina de catecolaminas después de la extirpación del tumor también puede provocar hipoglucemia. Es obligatoria la monitorización de la glucemia cada hora, al menos durante las primeras 12 a 24 horas del período posoperatorio. Después de la extirpación del tumor, la secreción de catecolaminas deberían estar en niveles normales en una semana (194).

En caso de insuficiencia suprarrenal debe tratarse con terapia de reemplazo de esteroides exógenos, necesariamente, si no queda tejido suprarrenal después de la cirugía. Precisan una estrecha vigilancia de la insuficiencia suprarrenal en pacientes que

se sometieron a adrenalectomías parciales bilaterales y a una adrenalectomía parcial de una sola glándula suprarrenal restante (206).

Otras complicaciones que se deben tener en cuenta son las relacionadas con la cirugía (colección postquirúrgica, sangrado postoperatorio, infección de la herida, íleo paralítico, etc.) (213), y las de Clavien-Dindo.

Las complicaciones de Clavien-Dindo se han desarrollado como una forma de unificar los criterios de las complicaciones quirúrgicas, siendo aplicables a cualquier tipo de cirugía, dividiéndose en varios subapartados según la actitud que se ha tomado (214).

1.13. MALIGNIDAD

Según la clasificación revisada de la WHO (2017), los FEO/PGL se denominan ahora "metastásicos" o "no metastásicos" en lugar de "malignos" o "benignos"; ya que se considera que todos los FEO tienen capacidad metastásica e histológicamente no se puede distinguir entre benigno o maligno (215). Las escalas PASS y GAPP, comentadas anteriormente, basadas, sobre todo, en parámetros histológicos pueden orientar hacia una mayor probabilidad de metastatizar (186). Sin embargo, faltan criterios bien definidos para predecir definitivamente el potencial maligno del FEO (131).

Las metástasis se siguen definiendo por los depósitos en lugares donde no hay tejido cromafín de forma natural (216). Entre un 10 y un 15% de los FEO tienen potencial de malignidad (2). Las metástasis pueden ser sincrónicas o metacrónicas, pudiendo desarrollarse a los pocos meses o después de más de una década (216). Los lugares de metástasis más comunes son los ganglios linfáticos, el sistema esquelético, el hígado y los pulmones (3).

El sistema esquelético es uno de los sitios más comunes de enfermedad metastásica en FEO/PGL, ocurre en al menos 60% a 70% de los pacientes y se limita solo al hueso en el 20% de los pacientes. Los pacientes con metástasis óseas corren el riesgo de eventos adversos relacionados con el esqueleto, que incluyen dolor, fractura patológica, complicaciones neurológicas resultantes de la compresión de la médula, hipercalcemia (poco común) y pueden precisar cirugía y/o radioterapia debido a la morbilidad de la enfermedad. Hasta el 50% de los pacientes con FEO/PGL metastásicos experimentan un evento adverso relacionado con el esqueleto dentro de una mediana de

12 meses desde el diagnóstico inicial (217). La punción de la metástasis está contraindicada porque puede producir una descarga catecolaminérgica (218).

El cluster 1 tiene más riesgo de tener un FEO metastásico. Las que más potencial metastásico tienen son las mutaciones en SDHB y SDHD, pero sobre todo en SDHB.

Los factores de riesgo para enfermedad metastásica adicionalmente al SDHB son el fenotipo noradrenérgico y/o dopaminérgico, el sexo masculino, la edad avanzada, el aumento de 3-MT, tamaño mayor de 5 cm, la localización extrasuprarrenal y la imposibilidad de extirpar el tumor primario (18,79,157,164,218).

La mediana de supervivencia de un FEO metastásico es de 5 años entre el 40% y el 77%, aunque la tasa de progresión es muy variable. La muerte suele ser por progresión metastásica, aunque la hipersecreción de catecolaminas suele ser mórbida y a veces mortal (216).

1.14. TRATAMIENTO FEOCROMOCITOMA METASTÁSICO

En cuanto al tratamiento del FEO metastásico hay múltiples opciones, por lo que se recomienda determinar cuál es el más adecuado en un seno multidisciplinar (219), puesto que no hay un protocolo establecido de cómo tratar a los FEO metastásicos y faltan estudios prospectivos debido a su baja prevalencia (164).

El primer tratamiento de FEO debe ser la cirugía de resección completa del tumor primario y de aquellas metástasis que sean resecables para intentar que el tratamiento de las metástasis sea lo más eficaz posible (162,194), con la intención de reducir al máximo la carga del tumor, la secreción de catecolaminas y con ello la sintomatología.

Contamos con terapias locales que pueden ser la ablación, la embolización y la inyección de etanol, que pueden servir de cierto apoyo a la cirugía (217).

Antes de realizar cualquier procedimiento, ya sea terapia local o cirugía es preciso el tratamiento con α -bloqueantes previo y debería continuarse al menos 3 días después por la lisis tumoral en el caso de la terapia local (217) y, aunque no se vaya a hacer nada en el tumor los pacientes deben tener tratamiento con un α -bloqueante para evitar la sintomatología y las complicaciones de la secreción catecolaminérgica (218).

La quimioterapia citotóxica debería ser considerada la primera línea cuando pacientes tienen mucha enfermedad (gran masa o muchas metástasis grandes) o muy sintomática o enfermedad rápidamente progresiva. Las líneas de tratamiento que se utilizan en quimioterapia son ciclofosfamida/vincristina/dacarbazina (CVD) en tumores con mayor carga tumoral o con temozolamida en tumores con menor carga tumoral (220).

La terapia que se utiliza con más frecuencia es la terapia con radionúclidos, además se recomienda como primera línea de tratamiento en FEO en progresión (218). La expresión de varios transportadores y receptores por parte de los FEO/PGL, como el transportador de norepinefrina, el transportador de aminoácidos y el SSTR 2, 3 y 5, ha dirigido la a las nuevas modalidades de imágenes nucleares dirigidas a dichos receptores y a las nuevas terapias dirigidas (168). Contamos con dos tipos de terapia. El más antiguo y utilizado es el tratamiento con ^{131}I -MIBG, aprobado por la FDA para el tratamiento de FEO metastásicos (221). Para su utilización primero debemos asegurarnos que el FEO muestra captación en la ^{123}I -MIBG. Esta terapia tiene efectos secundarios, los más comunes son leves, y los más graves son a nivel de la médula ósea y se suelen solucionar sin necesidad de trasplante de médula ósea (221).

El otro tipo de terapia es con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT) mediante ^{177}Lu -DOTATATE o ^{90}Y -DOTATOC. Su efecto se debe a la presencia de SSTR en los tumores, sobre todo los subtipos 2a y 3. Previamente necesita de la realización de ^{68}Ga -DOTATOC PET-TAC para ver si hay captación de estos radionúclidos. Está aprobado por la FDA para tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos y en ensayos clínicos para FEO/PGL metastásico o irresecable. Su sensibilidad es mayor que la del ^{131}I -MIBG sobre todo en mutaciones en SDHx (221). Aunque todavía no queda claro cuál debería ser el tratamiento de primera línea de los dos, si ^{131}I -MIBG o ^{177}Lu -DOTATATE/ ^{90}Y -DOTATOC, incluso se ha planteado practicar la terapia conjunta con ambos.

Hay también opciones con terapia molecular dirigida. La angiogénesis es importante para el desarrollo de FEO/PGL. Los fármacos inhibidores TK evaluados en ensayos clínicos para pacientes con FEO/PGL. Sunitinib muestra mayor respuesta en mutaciones en RET y SDHx (217). Todos estos fármacos se han asociado con la reducción del tamaño del tumor y la estabilización duradera de la enfermedad pero han se han asociado a toxicidad CV especialmente en tumores hormonalmente activos (222).

La radioterapia sigue siendo una opción de tratamiento, especialmente si hay afectación ósea. Puede ser eficaz para la enfermedad de FEO/PGL no resecable, aliviando

el dolor, previniendo fracturas patológicas y compresión de la médula espinal, con buenas tasas de control local. Si las metástasis óseas se encuentran en huesos que soportan peso, se recomienda radiación a esos sitios para lograr estabilidad (217).

Los análogos de somatostatina se pueden considerar en los FEO ya que tienen SSTR y se plantean en pacientes que han respondido bien a PRRT (217).

La inmunoterapia es la terapia en desarrollo más actual cuya función principal sería el ataque dirigido a la vía de muerte celular programada (PD-1)/ligando de muerte celular programada (PD-L1) (218). La inmunoterapia puede traer beneficios a los subgrupos de pacientes con FEO/PGL progresivos. Se recomienda que se limite a ensayos clínicos en este momento (217).

Según otras recomendaciones, se considera que en el caso de tumores irreseccables y no funcionantes, es posible la observación, especialmente si el paciente no presenta síntomas relacionados con el tumor. En este contexto, la tasa de supervivencia libre de progresión a 1 año es del 50%.

Actualmente, la mayoría de tratamientos de los FEO metastásicos sigue siendo paliativos.

1.15. SEGUIMIENTO POSTQUIRÚRGICO/SUPERVIVENCIA

Tras la cirugía, incluye la evaluación clínica y bioquímica a las 2 – 6 semanas (metanefrinas, 3-MT, añadiendo la determinación de CgA si otros marcadores son negativos). Está indicado realizar técnicas de imagen 3 meses después de la recuperación en pacientes con marcadores bioquímicos persistentemente alterados, FEO silenciosos y ausencia de evaluación bioquímica preoperatoria (45). Si el paciente en el estudio prequirúrgico tenía niveles elevados de CgA, en el estudio postquirúrgico se utilizará también (54).

En la guía de práctica clínica de FEO de la Endocrine Society de 2014 se recomienda un seguimiento de 10 años en todos los pacientes operados para vigilar recidivas (21). La baja frecuencia general de enfermedad recurrente después de la resección completa de un FEO pone en duda la necesidad de un seguimiento de por vida, pero se han descrito recidivas incluso 15 años tras la cirugía, por lo que es un tema a

debate. Los pacientes con mutaciones tienen mayor riesgo, pero de por sí ya tienen que tener una vigilancia de por vida (204). Para ello es importante educar al paciente en los síntomas típicos de FEO como nerviosismo, palpitaciones, aumento de la TA o sudoración y, si aparecen, consultar con su médico.

En el caso de mutación genética positiva, el seguimiento postquirúrgico puede ser diferente según la mutación genética que tenga el paciente. Sobre el seguimiento no hay un criterio unánime con cada mutación, sino que depende de la guía puede variar.

Se deben identificar los pacientes de mayor riesgo y así, llevar un seguimiento más estrecho, estos pacientes son los del sexo masculino, la mayor edad en el momento del diagnóstico del tumor primario (≥ 76 años), el mayor tamaño tumoral ($>4,5-5$ cm), resección quirúrgica incompleta del tumor primario, la secreción de dopamina y las metástasis sincrónicas que se asocian con una supervivencia más corta (45).

En la NF1, la guía americana de genética y genómica clínica recomienda screening para FEO si HTA o embarazo, aunque también antes de una cirugía ya que estos pacientes son propensos a someterse a procedimientos quirúrgicos por neurofibromas u otras neoplasias malignas (223). No sugieren screening para FEO en pacientes asintomáticos (65). Neumann et al. recomienda medir metanefrinas cuando el paciente tiene HTA o síntomas clínicos relacionados con el FEO (3). No hay un criterio uniforme.

En el caso de RET se recomienda determinación anual de metanefrinas, la mutación va a determinar a qué edad aparece el FEO y cuando comenzar el screening (3).

En VHL recomienda también determinación anual de metanefrinas y realización de RM y si no hay tumor pasar a revisar cada 2 o 3 años, como prueba funcional recomiendan el ^{18}F -DOPA-PET-TAC a partir de los 5 años de edad (162,224).

En paciente con mutación en SDHx recomienda medir las metanefrinas anualmente; si se extirpó un FEO o PGL, hay que realizar una RM de la región quirúrgica anualmente durante 1 a 3 años; para áreas del cuerpo que no tenían tumores, realice una RM cada 3 años y en caso de necesidad de pruebas de imagen funcional se recomienda el ^{68}Ga -DOTATATE PET-TAC (3).

En TMEM127, en su seguimiento se recomienda determinación bioquímica anual de metanefrinas y cada dos años prueba de imagen de cuerpo completo, desde cuello a pelvis, ya sea TAC o RM o ^{18}F -FDG o ^{18}F -DOPA-PET-TAC (89).

En MAX, se recomienda determinación bioquímica anual de catecolaminas y cada dos años prueba de imagen desde cuello a pelvis, con TAC o RM (89).

En MEN 1, aunque las nuevas guías incluyan el revisar la glándula suprarrenal de los pacientes afectos, especialmente por tumores de la corteza, y, aunque la ocurrencia del FEO es inusual, se debe tener en cuenta (131).

2. JUSTIFICACIÓN

El FEO se ha considerado tradicionalmente un tumor neuroendocrino infrecuente que se diagnostica normalmente por una clínica muy florida, característicamente paroxística, y se asociaba aproximadamente en un 10% con síndromes genéticos.

Esta presentación del FEO ha cambiado en los últimos años. En primer lugar, por el cambio en su forma clínica de presentación, siendo esta con mayor frecuencia asintomática, o al menos, con una sintomatología más larvada. Esto se debe a que cada vez más se diagnostica bien como incidentalomas por hallazgo casual en pruebas de imagen, o bien por las pruebas de screening para diagnóstico de FEO en aquellos pacientes con mutación germinal positiva vinculada con dicho tumor. Sin embargo, es importante conocer los pacientes que presentan una mayor probabilidad de desarrollar síntomas, por la morbilidad que ello implica y por las posibles complicaciones que puedan acontecer.

En segundo lugar, por la relación que ha demostrado tener con la genética, pasando a ser el tumor sólido con mayor relación con mutaciones germinales. Aunque de forma general se recomienda la realización del estudio genético, puede ser de ayuda conocer las características que puedan asociarse a pacientes con un FEO familiar, lo que nos permitiría priorizar el estudio de estos pacientes. La detección de estos pacientes nos permite realizar un seguimiento más estrecho de los pacientes con variantes patogénicas, así como controlar otros aspectos sindrómicos que pueda asociar a ellas, además de facilitar consejo genético para detectar a familiares que puedan estar afectados.

En este trabajo queremos profundizar en estos dos aspectos que están cambiando el paradigma del FEO. En primer lugar, estudiar las características de todos aquellos pacientes que se diagnostican siendo asintomáticos, ya sea por prueba de imagen o por screening en pacientes portadores de la mutación relacionado con FEO, y determinar las variables y el perfil asociado al FEO sintomático. En segundo lugar, analizar las variables y el perfil que se asocia a pacientes con FEO familiar con respecto a los casos esporádicos, determinando concretamente las posibles diferencias con los casos índice.

En relación a las diferencias epidemiológicas, bioquímicas, clínicas y complicaciones quirúrgicas entre pacientes con FEO esporádico y familiar hay escasa evidencia científica, y, en concreto, entre pacientes FEO esporádico y casos índice, la

evidencia es aún menor. Lo mismo ocurre con las diferencias que hay entre pacientes con FEO sintomáticos y asintomáticos. Esto da lugar que no haya suficiente información que nos pueda orientar en la práctica clínica.

Para conocer estos resultados nos planteamos desarrollar los siguientes objetivos:

3. OBJETIVOS

- Analizar las características de los pacientes con FEO en cuanto a: aspectos demográficos, forma de diagnóstico, genética, clínica, diagnóstico y tratamiento.
- Establecer las diferencias entre los pacientes con FEO asintomático y sintomático.
- Determinar las diferencias entre los pacientes con FEO esporádico y FEO familiar, estableciendo además las diferencias de los casos con FEO esporádico y casos índice.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. PACIENTES

4.1.1.- ÁMBITO Y PERIODO

En este estudio se realiza un análisis de los pacientes con FEO diagnosticados y tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) en el periodo comprendido entre 1984 y 2021.

4.1.2.- SELECCIÓN DE PACIENTES

Para el diagnóstico de FEO se tuvo en cuenta el diagnóstico bioquímico y radiológico y/o anatomopatológico:

- Diagnóstico bioquímico y radiológico de FEO: un valor 2 veces por encima del límite valor de superioridad de metanefrinas urinarias o plasmáticas junto con una prueba de imagen compatible, normalmente una prueba morfológica, como el TAC o la RMN, pudiendo complementarse con pruebas de imagen funcional como la [^{123}I]MIBG, [^{18}F]FDOPA, [^{68}Ga]SSA, [^{18}F]FDG y en menor medida [^{111}In]SSA y [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]SSA (2,9,159,174).
- Diagnóstico histopatológico: se tuvo en cuenta que el diagnóstico del patólogo fuera FEO o HMA. Las características histológicas más destacables de estas entidades son las células cromafines que conforman masas de células poligonales o fusiformes agrupadas con las células sustentaculares en nidos o alveolos pequeños (Zellballen) con un entramado vascular abundante, con pleomorfismo nuclear. Además las células principales reaccionan con los marcadores neuroendocrinos (CgA y sinaptofisina), mientras que las células sustentaculares periféricas se tiñen con anticuerpos contra S-100 (165,184).

Los **criterios de inclusión** fueron:

- Pacientes con diagnóstico bioquímico y radiológico de FEO.
- Diagnóstico histológico de FEO y/o HMA.

Pacientes y métodos

- Pacientes diagnosticados y/o tratados en el HCUVA.
- Acceso a la historia clínica completa para la obtención de las variables del estudio.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Pacientes tratados en otro hospital distinto al HCUVA.
- Historia incompleta y falta de datos.

Aplicando los criterios de exclusión tenemos un total de 173 pacientes diagnosticados de FEO.

4.2. MÉTODO

4.2.1.- RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizó a partir de una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los FEO tratados en el HCUVA dentro del periodo establecido. Se realizó una revisión de la evolución de estos pacientes tras el diagnóstico y tratamiento.

El seguimiento en consultas externas se realizó con control bioquímico y pruebas de imagen y/o funcionales. El tipo y periodicidad de seguimiento dependió de si el tumor era familiar o no, y, en este caso, del tipo de mutación presentara.

4.2.2.- ANÁLISIS GENÉTICO

Se realizó el estudio genético a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección y que no tuvieran ningún estudio hecho o que se hubiera hecho previamente al NGS y hubiera sido negativo. En los pacientes que previamente habían sido diagnosticados de una mutación genética asociada a FEO (diagnosticados en el screening genético realizado por sospecha de un síndrome hereditario por las características clínicas del paciente o bien por antecedentes familiares) se decidió realizar estudio genético en el paciente más joven de la familia que había sido diagnosticado de FEO, y/o presentaba PGL, por si tuviera otra mutación asociada a la ya presente.

El análisis genético previo a 2017 se realizó por secuencia directa del ADN de uno o más genes. Posteriormente a esta fecha, se instauró el diagnóstico mediante el método

Pacientes y métodos

por NGS en el hospital, efectuándose el análisis genético mediante secuenciación masiva en paralelo de todas las regiones codificadoras y de splicing de un total de 11 genes implicados en el desarrollo de tumores descritos en los síndromes de PG/FEO hereditarios: SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, VHL, NF1, RET, FH.

El estudio genético se realizó mediante enriquecimiento por captura con sondas específicas (SureSelect QXT® Agilent) y posterior secuenciación en un equipo Illumina (Miseq).

El análisis bioinformático se realizó utilizando los softwares: Isis (Analysis Software v2.6.2.3), BWA (Aligner 0.7.9a-isis-1.0.1), SAMtools (0.1.18 (r982:295)), GATK (VariantCaller v1.6-23-gf0210b3) y Picard (HS Metrics). Para el análisis de variantes y su anotación se utilizó el software bioinformático AllisaInterpret (Agilent Technologies) y se consultaron las siguientes bases de datos: dbSNP, 1000 genomes, ExAC, gnomAD, ClinVar, HGMD Professional y pkdb mayo.

El genoma humano de referencia usado para el ensamblaje de las secuencias fue el CRCh37/hg19. La profundidad mínima de cobertura filtrada en este análisis fue de 20x.

4.2.3.- VARIABLES A ESTUDIO

Las distintas variables que han sido recogidas en la base de datos para ser analizadas en este estudio han sido las siguientes:

4.2.3.1.- DEMOGRÁFICAS

- Sexo.
- Edad al diagnóstico.

4.2.3.2.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

- Lateralidad: para tener en cuenta esta variable, se excluyen los pacientes que presentan un FEO bilateral sincrónico.
- Bilateralidad.

4.2.3.3.- TIPO DE DIAGNÓSTICO

- Hallazgo de imagen o incidentaloma suprarrenal: definido como una masa de más de 1 cm de diámetro descubierta mediante un estudio de imagen en ausencia manifestaciones clínicas sugestivas de enfermedad suprarrenal (12).
- Screening de síndromes que asocian FEO: evaluación de los pacientes con mutación con predisposición a desarrollar FEO.
- Clínica compatible con FEO.

4.2.3.4. CLÍNICA

- Asintomático: aquellos pacientes diagnosticados del FEO mediante incidentaloma suprarrenal o a través de screening diagnóstico al ser portadores de mutación predisponente a FEO sin presencia de signos y/o síntomas relacionados con el FEO.
- Sintomático: síntomas relacionados con el FEO. Se han agrupado en:

- o **Manifestaciones clínicas relacionadas con la TA**, teniendo en cuenta las siguientes opciones:

HTA: PAS por encima de 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) por encima de 90 mmHg (225).

HTA mantenida: en ella se engloba la HTA de novo y la HTA refractaria. HTA de novo: cifras superiores a las mencionadas que ocurren de nuevo, sin que haya tenido HTA previamente, en el caso del FEO, a edades tempranas (225).

HTA refractaria: persistencia de niveles de PAS mayores o iguales a 140 mmHg y/o mayores o iguales a 90 mmHg de PAD (o TA de 130/80 mmHg en diabéticos o pacientes con enfermedad renal crónica), en sujetos tratados con al menos 3 fármacos antihipertensivos a dosis plenas, uno de ellos diurético, con un buen cumplimiento de la medicación antihipertensiva (173).

HTA paroxística: picos de TA elevada ocasionales pudiendo llegar a 200/100 mmHg (225).

Hipotensión arterial: TA lo suficientemente baja como para producir síntomas como mareo, presíncope e incluso síncope (226).

Ortostatismo: caída de la TA al ponerse de pie, ya se tras estar acostado o sentado (226).

○ **Manifestaciones clínicas cardiológicas:**

SCA: desequilibrio entre la demanda de oxígeno del miocardio y el aporte a través de las arterias coronarias, puede ser por lesión de las arterias coronarias o por necrosis miocárdica (227).

Taquiarritmia: ritmo cardiaco con una FC mayor de 100 lpm en, al menos, 3 latidos seguidos, pudiendo acompañarse de una alteración del ritmo cardiaco normal (228).

Dolor torácico: dolor en la región del tórax.

Palpitaciones: Las palpitaciones son manifestaciones muy comunes en pacientes que acuden al médico y que se definen mejor como “latidos fuertes” o la sensación de “retumbo” o “vibración” en el tórax. Esta sensación puede ser intermitente o prolongada, y ser regular o irregular (229).

Cardiomiopatía: enfermedad del músculo cardíaco que hace que al corazón le cueste más bombear sangre al resto del cuerpo. La miocardiopatía puede provocar una insuficiencia cardíaca. Los principales tipos de miocardiopatía son la dilatada, la hipertrófica y la restrictiva.

IC: síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, astenia, edemas, etc.) que debe acompañarse de signos, como aumento de la presión venosa yugular, crepitantes pulmonares, edema periférico, etc., causado por una alteración estructural y/o funcional del corazón que produce disminución del gasto cardiaco y/o aumento de las presiones intracardiacas en reposo o con el ejercicio (230).

○ **Manifestaciones clínicas digestivas:** Dolor abdominal, náuseas, vómitos, hemorragia digestiva y aumento de transaminasas.

○ **Manifestaciones clínicas neumológicas:**

Hipoxemia: disminución la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (231).

Disnea: vivencia subjetiva de dificultad para respirar, que incluye sensaciones cualitativamente diferentes de intensidad variable (231).

EAP: alteración del vaciamiento sistólico del ventrículo o la alteración de la relajación ventricular favorecen la acumulación de sangre en la circulación venosa a expensas del volumen arterial efectivo (232).

SDRA: entidad clínica caracterizada por la aparición de fenómenos inflamatorios y necrotizantes del alveolo pulmonar (233).

- **Manifestaciones clínicas cutáneas:** sudoración, palidez, y otros tales como:

Cianosis moteada: color azulado de la piel y mucosas causado por el aumento en la cantidad de hemoglobina reducida (o sea, hemoglobina desoxigenada) o de los derivados de hemoglobina (p. ej., metahemoglobina o sulfahemoglobina) de los vasos sanguíneos pequeños de esos tejidos. Moteada es porque puede aparecer también formando parches (234).

Flushing facial: enrojecimiento pasajero de la piel causado por un incremento del flujo sanguíneo cutáneo como consecuencia de una vasodilatación transitoria de los vasos sanguíneos locales (235).

- **Manifestaciones clínicas sistémicas:** fiebre, astenia, pérdida de peso, y otros tales como:

Hiporexia: pérdida parcial del apetito (236).

Hiper glucemia: niveles elevados de glucemia, lo normal es un valor menor 100 mg/dl. Cuando se repite en 2 o más ocasiones una determinación mayor de 126 mg/dl se diagnosticará de diabetes mellitus.

Polidipsia: sed intensa compensadora, generada por la poliuria: los pacientes beben grandes cantidades de líquidos, similares a las que orinan (237).

Shock: expresión clínica del colapso circulatorio, que ocasiona un deterioro de la perfusión tisular como resultado de la disminución o mala utilización del oxígeno celular. Esto con lleva a que se desarrolle una acidosis metabólica, una respuesta inflamatoria sistémica y una coagulopatía, con el consecuente fallo multiorgánico. Esta situación constituye una emergencia médica. Tradicionalmente se diferencian tres fases de shock: compensado, descompensado e irreversible (238).

- **Manifestaciones clínicas oftalmológicas:** alteración visual y retinopatía maligna.

- **Manifestaciones clínicas renales y/o urológicas:** dolor lumbar, alteración de la eyaculación, y otros tales como:

Polaquiuria: es la necesidad de orinar muchas veces durante el día o la noche (nicturia), pero en volúmenes normales o inferiores a lo normal (239).

Insuficiencia renal aguda (IRA): síndrome caracterizado por el deterioro brusco, en días o semanas, de la tasa de filtrado glomerular, con o sin disminución del volumen urinario. Se produce un acúmulo consecuente de productos nitrogenados en sangre, fundamentalmente urea y creatinina, lo que puede alterar el volumen extracelular y el equilibrio electrolítico, situación que puede llegar a ser potencialmente reversible (240).

Acidosis metabólica: la reducción primaria de la concentración de bicarbonato (HCO_3^-), típicamente con descenso compensador de la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2); el pH puede ser muy bajo o solo algo inferior al valor normal (241).

Uropatía obstructiva: es la interrupción estructural o funcional del flujo normal de la orina que a veces conduce a una disfunción renal (nefropatía obstructiva) (239).

Nefroangioesclerosis maligna: nefrosclerosis o nefropatía hipertensiva suele aplicarse a la enfermedad renal crónica que complica la HTA esencial (242).

Proteinuria: excreción anormal de las proteínas séricas, principalmente albúmina (243).

- **Manifestaciones clínicas neurológicas:** cefalea, pérdida de conciencia, alteración de pares craneales, temblores, convulsiones, y otros tales como:

Parestesias: sensación somática que el sistema nervioso central lo traduce de forma incorrecta, por ejemplo, con sensación de hormigueo (244).

Hemiplejía: La parálisis o el sufijo "-plejía" indica una debilidad tan grave que no es posible contraer un músculo, mientras que la paresia se refiere a una debilidad menos grave (245).

Debilidad: reducción en la fuerza que puede ejercerse mediante uno o más músculos (245).

Pacientes y métodos

ACV: deficiencia neurológica repentina atribuible a una causa vascular focal (246).

- **Manifestaciones clínicas psiquiátricas:** ansiedad, nerviosismo, alteración de la conducta y labilidad emocional, y otros tales como:

Psicosis: Trastorno mental grave por el cual la persona pierde la capacidad de reconocer la realidad o de relacionarse con otros (247).

- **Manifestaciones clínicas vasculares:**

Epistaxis: fenómenos hemorrágicos originados en las fosas nasales (248).

Frialdad acra: cianosis simétrica, indolora y persistente de las manos, los pies o la cara causada por el vasoespasmo de los pequeños vasos de la piel en respuesta al frío (249).

Vasculopatía periférica: enfermedad de los vasos sanguíneos en áreas externas al corazón (249).

- **Triada clásica:** está formada por un conjunto de síntomas que, antiguamente, caracterizaba clínicamente el FEO, está formado por cefalea, sudoración y palpitaciones (2).
- **Otros:** aborto, interacción con fármacos, parada cardiorrespiratoria (PCR), preeclampsia: HTA de reciente comienzo o el empeoramiento de una HTA preexistente con proteinuria después de las 20 semanas de gestación (250).

4.2.3.5.- GENÉTICA

En el apartado de las variables relacionadas con la genética hemos dividido a los pacientes según si tiene mutación genética positivo o no, la mutación que presenta y el tipo de estudio realizado:

- Panel o gen concreto: si se hizo con el panel de genes oncológicos donde están todos los genes asociados a FEO o si se estudió directamente un gen con sospecha.
- Tipo de mutación.
- FEO esporádico: aquel que no tiene mutación germinal positiva tras hacer estudio genético.

Pacientes y métodos

- Casos índice: aquellos individuos en los que se identifica la mutación germinal de novo, es decir, por primera vez en una familia en un paciente con un FEO aparentemente esporádico, lo cual condiciona el estudio de la mutación en esa familia para determinar si algún miembro tiene la mutación, independientemente del estudio genético que se ha utilizado (251).
- FEO familiar: se han incluido los pacientes con FEO con mutación genética positiva, tanto casos índices como diagnosticados mediante screening genético a partir de otro familiar portador de la mutación.

4.2.3.6.- *DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO*

El análisis bioquímico de catecolaminas y de sus metabolitos se realizó en todos los hospitales que participaron en el estudio mediante muestras de orina. El muestreo se realizó mediante recolección de orina en 24h en un recipiente adecuado de 2L acidificado con 10 ml de ácido clorhídrico al 25% como conservante. Tras la recolección se mantiene en hielo o refrigerado inmediatamente después de su recolección para evitar la autooxidación (161). A todos los pacientes se les había indicado una dieta exenta de plátanos, vainilla, chocolate, café, té, nueces y piña durante 5 días previos a la recogida de orina. En el procesamiento de las muestras de orina, tras la centrifugación a 2000 rpm durante 5 min de las muestras y el almacenado a 4°C, se analizó el nivel de acidez de la muestra y, en caso de presentar un pH>5 no se analizó la muestra ya que un pH elevado puede alterar los resultados. El análisis hormonal se realizó mediante cromatografía registrando los valores de las concentraciones de catecolaminas y de sus metabolitos tomando los valores de referencia de Burtis et al. (252).

- Niveles normales de catecolaminas o de sus metabolitos:
 - o Dopamina $\leq 600\mu\text{g}/24\text{h}$.
 - o Noradrenalina $\leq 86\mu\text{g}/24\text{h}$.
 - o Adrenalina $\leq 23\mu\text{g}/24\text{h}$.
 - o Catecolaminas totales $\leq 110\mu\text{g}/24\text{h}$.
 - o Ácido homovanílico $\leq 8\text{mg}/24\text{h}$.
 - o Normetanefrina $\leq 650\mu\text{g}/24\text{h}$.
 - o Metanefrina $\leq 350\mu\text{g}/24\text{h}$.

Pacientes y métodos

- Ácido vanilmandélico $\leq 10\text{mg}/24\text{h}$.
- 3-Metoxitiramina $\leq 300\mu\text{g}/24\text{h}$.
- Perfil bioquímico: según los resultados de metanefrinas se dividieron en patrones según la predominancia del tipo de catecolamina:
 - Adrenérgico: se caracteriza por aumento marcado de los niveles de metanefrinas, suponiendo una producción y secreción predominante de adrenalina (4,157).
 - Noradrenérgico: se caracterizan secretar niveles elevados de noradrenalina y normetanefrina, suponiendo una producción y secreción predominante de noradrenalina (4).
 - Dopaminérgico: en el que se produce predominantemente dopamina o su metabolito, 3-MT, con aumentos insignificantes o leves en los niveles de noradrenalina y adrenalina (253).
 - Mixto: cuando hay elevación de varias catecolaminas, con varias combinaciones:
 - Adrenérgico y noradrenérgico.
 - Adrenérgico y dopaminérgico.
 - Noradrenérgico y dopaminérgico.
 - Adrenérgico, noradrenérgico y dopaminérgico.

4.2.3.7.- DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

- TAC: masa de tamaño y apariencia variable que puede ir desde sólido a quístico o incluso con mezcla de ambas. Tiene una atenuación superior a 10 UH (168).
- RM: señal hipointensa en las imágenes ponderadas en T1 y una señal hiperintensa en las imágenes ponderadas en T2, como en la mayoría de los tumores (254).
- Ecografía: ecogenicidad heterogénea pueden ser parcialmente quísticos o necróticos (173).
- Imágenes funcionales: existen varias de ellas, la más utilizada fue el MIBG, tanto para diagnóstico como para seguimiento en FEO metastásicos. Se utilizaron

Pacientes y métodos

[¹²³I]MIBG, [¹⁸F]FDOPA, [⁶⁸Ga]SSA, [¹⁸F]FDG y en menor medida Octreoscan™ y [^{99m}Tc]SSA (174).

4.2.3.7.- TRATAMIENTO PREQUIRÚRGICO

Tratamiento médico previo a la cirugía para evitar complicaciones secundarias al tumor (63).

- Fenoxibenzamina.
- Doxazosina.
- Calcio-antagonistas.
- β-bloqueantes.
- Otros antihipertensivos.

4.2.3.8.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La resección puede ser unilateral o bilateral dependiendo de la localización del FEO, si está en una glándula o en las dos, mediante:

- Cirugía mínimamente invasiva: incluye laparoscópica y robótica, aunque en nuestra serie todavía no se hizo ninguna intervención mediante robot. La cirugía puede ser total o subtotal.
- Cirugía abierta.

4.2.3.9.- COMPLICACIONES

- Intraquirúrgicas: a nivel general se puede producir sangrado, HTA, depresión respiratoria, hipotensión arterial, obstrucción arterial, bradicardia, lesión ureteral, lesión diafragmática, arritmia y alteraciones cardíacas. Como riesgos asociados a la suprarrenalectomía izquierda tendríamos la laceración esplénica y la lesión de la vena renal; mientras que en la suprarrenalectomía derecha hay riesgo de laceración hepática.
- Postquirúrgicas: colección, líquido intraabdominal, sangrado, sepsis, úlceras por presión, fiebre, hipotensión, bradicardia, hematoma, reintervención, infarto renal, derrame pleural y colección pleural, atelectasia, leucocitosis, neumotórax, hemorragia digestiva alta, disnea, tromboembolismo pulmonar, HTA, SDRA,

Pacientes y métodos

éxito, fibrilación auricular, enfisema subcutáneo, neumonía, íleo paralítico, evisceración, anemia, hipotensión, alteraciones cardíacas, IAM, hipoglucemia, hiponatremia, ACV.

- Clasificación de complicaciones postquirúrgicas de Clavien-Dindo (Tabla 8):

Tabla 8. Clasificación de Clavien-Dindo.

Grado	Definición
Grado I	Cualquier desviación de la normalidad que altera el curso natural del posoperatorio sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista. Se permiten los siguientes regímenes terapéuticos en esta categoría: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. También se incluyen las dehiscencias por infección de herida
Grado II	Complicaciones que requieren tratamiento farmacológico con otros medicamentos no mencionados en la categoría I. También incluye transfusiones de sangre y nutrición parenteral total
Grado III	Complicaciones que requieren tratamiento quirúrgico, endoscópico o de radiología intervencionista
Grado IIIa	Intervenciones que no requieren anestesia general
Grado IIIb	Intervenciones bajo anestesia general
Grado IV	Complicación que compromete la vida del paciente y requiere manejo en la UCI. Incluye complicaciones del SNC
Grado IVa	Disfunción de un único órgano
Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado V	Defunción del paciente
Sufijo "d"	Si el paciente sufre una complicación en el momento del alta, se agrega el sufijo "d" (por discapacidad) al grado de complicación respectivo. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento para evaluar completamente la complicación.

4.2.3.10.- ANATOMÍA PATOLÓGICA

- Tamaño: media del tamaño y desviación estándar en centímetros (cm).
- Escala PASS (Tabla 9):

Tabla 9. Escala de PASS (255).

PASS	
Características	Puntuación
Nidos grandes o crecimiento difuso	2
Necrosis tumoral central o confluyente	2
Alta celularidad	2
Monotonía celular	2
Cifras mitóticas >3/10 HPF	2
Figuras mitóticas atípicas	2
Extensión tejido adiposo	2
Invasión vascular	1
Invasión capsular	1
Pleomorfismo nuclear profundo	1
Hipercromía nuclear	1

4.2.3.11.- MALIGNIDAD

Según la clasificación revisada de la WHO (2017), los FEO/PGL se denominan ahora "metastásicos" o "no metastásicos" en lugar de "malignos" o "benignos"; ya que se considera que todos los FEO tienen capacidad metastásica e histológicamente no se puede distinguir entre benigno o maligno. Se define metástasis a los depósitos de células cromafines que, de forma patológica, se depositan en lugares no hay tejido cromafín habitualmente. (218).

4.2.3.12.- SEGUIMIENTO

- Control de síntomas relacionados con el FEO.
- Éxito por FEO o causa distinta a FEO.
- Recurrencia: la aparición de la enfermedad después de que la erradicación del tumor haya sido confirmada mediante pruebas bioquímicas y de imagen negativas.

La recurrencia se considera "maligna" cuando aparece tejido cromafín en lugares donde no existe este tipo de tejido habitualmente, coincidiendo esta definición con la de metástasis (256).

La recurrencia se considera "benigna" cuando aparecen nuevos tumores en zonas donde hay tejido cromafín de forma habitual (256,257), característico de los FEO familiares, o la aparición de un nuevo tumor en la zona de resección (256).

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se ha obtenido el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; y para las variables cuantitativas, los valores mínimos, máximo, media y desviación típica.

El modelo de regresión logística (univariante y multivariante) se empleó para determinar el efecto de las variables demográficas, de presentación clínica, datos bioquímicos e histológicos en la asociación con pacientes con FEO sintomático y familiar. Los modelos multivariantes se evaluaron mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow y con la tabla de clasificación. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Para la determinación de los casos con FEO sintomático, también se realizó un nomograma predictivo. La valoración del AUC se realizó mediante el criterio de Swets, según el cual un AUC por debajo de 0.7 tiene una baja capacidad discriminante, y por debajo de 0.9 puede ser útil para algunos propósitos, catalogando a las mayores de 0.9 con alta exactitud.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 28.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

4.5. COMITÉ ÉTICO

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del HCUVA (Anexo 1).

Para la recogida de datos de las historias clínicas no se realizó la entrega de consentimientos informados debido al carácter retrospectivo del estudio. Por otro lado, en la realización del análisis genético se informó a todos los pacientes de las características del estudio, explicando la técnica de muestreo e informando de los posibles resultados e implicaciones que puede tener la detección de una mutación genética asociada a FEO. Solamente se realizó el cribado genético a los pacientes que

Pacientes y métodos

comprendieron y firmaron el consentimiento informado (Anexo 2) siguiendo las directrices de autonomía, privacidad y confidencialidad de la Declaración de Helsinki.

5. RESULTADOS

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se recogieron un total de 173 pacientes, tras excluir 19 pacientes por falta de datos en la historia clínica.

5.1.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS

El 53.18% de los pacientes con FEO eran mujeres (n=92) y la edad media de diagnóstico fue de 44.36 ± 15.80 años, y como muestra Tabla 10.

Tabla 10. Variables demográficas.

<u>Género</u>	
- Mujer	92 (53.18%)
- Hombre	81 (46.82%)
<u>Edad al diagnóstico</u>	44.36 \pm 15.80 años

5.1.2.- TIPO DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se produjo por clínica en un 48.55% (n=84), por screening genético en un 36.42% (n=63) y por incidentaloma suprarrenal en un 15.03% (n=26).

Habitualmente se piensa que los pacientes diagnosticados mediante incidentaloma suprarrenal y por screening de FEO familiar son asintomáticos, pero no tiene por qué ser así, en ocasiones presentan signos o síntomas sutiles, o incluso algunos de screening se solicita la prueba por presentar ya manifestaciones. De los 89 pacientes diagnosticados por dichas formas, sólo un 64.04% (n=57) fueron verdaderamente asintomáticos, tras una exhaustiva anamnesis, lo que suponía un 50% (n=13) de los pacientes con FEO diagnosticados como incidentaloma suprarrenal y un 69.84% de (n=44) de los diagnosticados mediante screening. Por tanto, del total de pacientes, un 32.95% son asintomáticos al diagnóstico, un 22.8% mediante diagnóstico por incidentaloma suprarrenal y un 77.2% mediante diagnóstico por screening genético.

5.1.3.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

El 39.31% fueron bilaterales (n=68), 49 casos fueron sincrónicos interviniéndose en un primer acto quirúrgico y en los 19 restantes aparecieron años más tarde en la glándula contralateral operándose en un segundo acto quirúrgico. La lateralización de los FEO al diagnóstico teniendo en cuanto los FEO bilaterales sincrónicos, el 49.55% de los FEO se localizaron en la glándula suprarrenal derecha (n=110) y el 50.45% en la izquierda (n=112). Los datos están reflejados en la Tabla 11.

Tabla 11. Localización del tumor.

Localización	
- Derecha	110 (49.55%)
- Izquierda	112 (50.45%)
Bilateralidad	
- Total	68 (39.31%)
o Sincrónicos	49 (72.06%)
o Metacrónicos	19 (27.94%)

5.1.4.- GENÉTICA

Se realizó el estudio genético a 136 pacientes (78.61%). El 21.39% de los pacientes (n=37) no se hizo estudio genético por negativa del paciente (n=16) o por defunción (n=21).

Un 55.88% (n=76) ya lo tenía hecho previo a la instauración de la técnica por NGS, en 2017, y se hizo mediante Sanger según características sindrómicos o antecedentes familiares. Posteriormente se hizo a todos los FEO que no tenían una mutación conocida y que se consideraban esporádicos y al paciente que había desarrollado el FEO más joven y/o PGL de cada familia de casos ya diagnosticados, los cuales representaron un 44.12% (n=60).

El 64.71% (n=88) de los pacientes a los que se les realizó el estudio genético presentaron una mutación. De los 71 pacientes que se consideraron esporádicos, un 32.39% (n=23) presentó una mutación (casos índice).

Las mutaciones encontradas fueron:

- RET: 76 pacientes (86.36%). Dentro de la mutación en RET se hallaron en dos codones diferentes:

- Cys634Tyr: 86.84% (n=66).
- Cys634Arg: 13.16% (n=10).
- NF1: 3.41% (n=3). No se determinaron las mutaciones concretas.
- SDHD: 3.41% de los pacientes (n=3). Se hallaron dos mutaciones diferentes:
 - c.337_340 del GACT: 1 paciente.
 - Trp43Ter: 2 pacientes.
- VHL: 2.27% (n=2). Se hallaron dos mutaciones diferentes:
 - Arg161Gln: 1 paciente.
 - Asp126Asn: 1 paciente.
- SDHA: 2.27% (n=2). Se hallaron dos mutaciones diferentes:
 - Thr267Met: 1 paciente.
 - Arg31Ter: 1 paciente.
- MEN 1: 2.27% (n=2). Se hallaron dos mutaciones diferentes:
 - 1656delC: 1 paciente.
 - c.1546: 1 paciente.

Por otro lado, las mutaciones halladas como caso índice fueron:

- RET: 12 pacientes (52.17%).
 - Cys634Tyr: 11 pacientes.
 - Cys634Arg: 1 paciente.
- NF1: 3 pacientes (13.04%).
- SDHD: 2 pacientes (8.70%).
- SDHA: 2 pacientes (8.70%).
- VHL: 2 pacientes (8.70%).
- MEN 1: 2 pacientes (8.70%).

5.1.5.- CLÍNICA

El 67.05% de los pacientes (n=116) presentaron síntomas, 84 por manifestaciones clínicas y los 32 restantes mediante incidentaloma suprarrenal o screening genético que a la anamnesis presentaban signos y/o síntomas sugestivos de FEO. Un 32.95% (n=57) fueron asintomáticos. Por grupos de síntomas, se encontraron los siguientes resultados:

- **Manifestaciones clínicas relacionadas de la TA:** 30.06% HTA paroxística (n=52), 36.99% HTA mantenida (n=64) (23.12% HTA de novo (n=40) + 13.87% HTA refractaria (n=24)), 2.89% hipotensión (n=5) y 2.31% ortostatismo (n=4).
- **Manifestaciones clínicas cardiológicas:** 23.12% palpitaciones (n=40), 11.56% taquiarritmia (n=20), 9.25% dolor torácico (n=16), 3.47% cardiomiopatía (n=6), 2.89% IC (n=5), 1.73% SCA (n=3), 1.73% arritmia (n=3), 0.58% PCR (n=1).
- **Manifestaciones clínicas neurológicas:** 17.92% cefalea (n=31), 10.98% mareo (n=19), 8.09% temblor (n=14), 4.69% debilidad (n=9), 4.62% alteración del nivel conciencia (n=8), 2.31% alteración de los pares craneales (n=4), 1.73% parestesia (n=3), 1.16% ACV (n=2), 0.58% hemiplejia (n=1), 0.58% convulsiones (n=1).
- **Manifestaciones clínicas cutáneas:** 24.28% sudoración (n=42), 5.78% palidez (n=10), 5.20% flushing facial (n=9), 4.05%, cianosis moteada (n=7).
- **Manifestaciones clínicas sistémicas:** 12.72% astenia (n=22), 9.25% hiperglucemia (n=16), 7.51% pérdida de peso (n=13), 4.69% fiebre (n=9), 4.62% hiporexia (n=8), 1.73% polidipsia (n=3), 1.16% shock post-quirúrgico en cirugías no relacionadas con el FEO (n=2), 0.58% shock (n=1), 0.58% shock en cirugía no relacionada con el FEO (n=1), 0.58% interacción con fármacos (n=1).
- **Manifestaciones clínicas digestivos:** 10.98% dolor abdominal (n=19), 10.40% náuseas (n=18), 6.36% vómitos (n=11), 4.05% aumento de transaminasas (n=7) y 1.16% hemorragia digestiva (n=2).
- **Manifestaciones clínicas psiquiátricas:** 7.51% nerviosismo (n=13), 4.62% ansiedad (n=8), 1.73% alteración conducta (n=3), 1.73% labilidad emocional (n=3) y 0.58% psicosis (n=1).
- **Manifestaciones clínicas neumológicas:** 8.67% disnea (n=15), 2.31% hipoxemia (n=4), 2.31% EAP (n=4), 1.16% SDRA (n=2).

- **Manifestaciones clínicas renales:** 2.89% IRA (n=5), 2.89% polaquiuria (n=5), 2.31% dolor lumbar (n=4), 1.16% acidosis metabólica (n=2), 1.16% proteinuria (n=2), 0.58% alteración de la eyaculación (n=1), 0.58% uropatía obstructiva (n=1) y 0.58% nefroangioesclerosis maligna (n=1).
- **Manifestaciones clínicas vasculares:** 2.31% frialdad acra (n=4), 1.73% epistaxis (n=3), 1.73% vasculopatía periférica (n=3).
- **Manifestaciones clínicas oftalmológicas:** 1.16% alteración visual (n=2), 0.58% retinopatía maligna (n=1).
- **Manifestaciones clínicas obstétricas:** 0.58% preeclampsia (n=1) y 0.58% aborto (n=1).
- **Triada clásica:** la presentaron en un 6.35% (n=11).

Esta agrupación de síntomas la vemos en la siguiente Tabla.

Tabla 12. Síntomas agrupados por aparatos.

Manifestaciones clínicas	n	%
TA	86	49.71%
Cardíacos	59	34.10%
Neurológicos	55	31.79%
Cutáneos	47	27.17%
Sistémicos	42	24.28%
Digestivos	34	19.65%
Psiquiátricos	21	12.14%
Renales	16	9.25%
Neumológicos	15	8.67%
Vasculopatía	11	6.36%
Triada clásica	11	6.36%
Obstétricos	2	1.16%
Oftalmológicos	2	1.16%

Según los síntomas individuales los 5 más frecuentes fueron: HTA mantenida, HTA paroxística, sudoración, palpitaciones y cefalea, en orden decreciente como se puede ver de forma gráfica en la Figura 21.

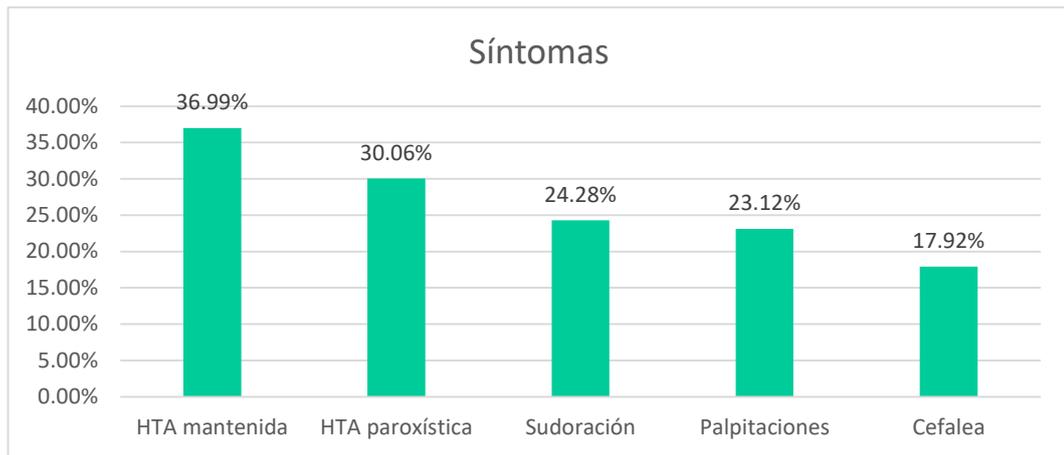


Figura 21. Síntomas individuales más frecuentes.

5.1.6.- DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Los niveles de catecolaminas y sus metabolitos fueron: adrenalina: 80.62 ± 148.21 $\mu\text{g}/24\text{h}$, noradrenalina: 210.83 ± 298.86 $\mu\text{g}/24\text{h}$, dopamina: 518.50 ± 503.01 $\mu\text{g}/24\text{h}$, metanefrina: 1534.43 ± 2504.55 $\mu\text{g}/24\text{h}$, normetanefrina: 1914.12 ± 4082.58 $\mu\text{g}/24\text{h}$. La 3-MT se determinó en un 12.14% (n=21) de los pacientes ya que es una prueba que se incluyó recientemente en el hospital, la media fue 780.76 ± 2368.35 $\mu\text{g}/24\text{h}$.

El perfil catecolaminérgico encontrado fue:

- Perfil adrenérgico: 23.57% (n=33).
- Perfil noradrenérgico: 20% (n=28).
- Perfil dopaminérgico: 2.14% (n=3).
- Perfil mixto: 54.29% (n=76).

Dentro del perfil mixto:

- Adrenalina + Noradrenalina: 63.16% (n=48).
- Adrenalina + Dopamina: 5.26% (n=4).
- Noradrenalina + Dopamina: 6.58% (n=5).
- Adrenalina + Noradrenalina + Dopamina: 25% (n=19).

5.1.7.- TÉCNICAS DE IMAGEN

Con respecto a las técnicas de imagen de localización, el TAC se utilizó en un 96.53% de ocasiones (n=167), la RM se utilizó en un 20.23% (n=35) y se realizó ecografía abdominal en un 31.21% (n=54).

En cuanto a pruebas de imagen funcionales la MIBG se utilizó en un 61.85% de los casos (n=107), detectándose el FEO en el 88.78% (n=95), el [¹⁸F]FDG PET-TAC se empleó en un 2.89% (n=5), el Octreoscan en un 1.16% (n=2) y el ⁶⁸Ga-DOTATOC en un 1.16% (n=2).

Se ha contabilizado 16 formas distintas de diagnóstico mediante pruebas de imagen, la mayoría de ellas mediante combinación de distintas pruebas, las más frecuentes fueron:

- TAC con MIBG en un 36.99% (n=64).
- TAC aislado en un 18.50% (n=32).
- TAC con ecografía abdominal en un 12.14% (n=21).
- TAC con ecografía abdominal y MIBG en un 7.51% (n=13).
- TAC con ecografía abdominal, RM y MIBG en un 6.36% (n=11).
- TAC con RM y MIBG en un 5.20% (n=9).

5.1.8.- TRATAMIENTO MÉDICO PREQUIRÚRGICO

Recibieron tratamiento prequirúrgico 154 pacientes (93.33%), 8 no se les dio porque no se intervinieron y 11 no recibieron tratamiento prequirúrgico.

El tratamiento médico prequirúrgico más utilizado fue la fenoxibenzamina, utilizada en el 83.61% de los pacientes (n=138), ya sea de forma aislada o combinada con otros fármacos. El segundo tratamiento más usado fue la doxazosina, en el 18.18% de los pacientes (n=28). En un 8.44% (n=13) se pautaron simultáneamente fenoxibenzamina y doxazosina. El tratamiento con calcio-antagonistas se utilizó en el 1.95% (n=3) de los pacientes. Otros tratamientos antihipertensivos fueron necesarios en el 3.25% (n=5) para control de la TA.

Tras el α -bloqueo se inició β -bloqueantes en el 12.99% (n=20) de los pacientes.

5.1.9.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

8 FEO no se intervinieron, ya sea por ser FEO metastásico con mucha enfermedad o por riesgo quirúrgico por comorbilidad del paciente. Por tanto, se intervinieron 165 pacientes (95.38%). De estas cirugías un 70.91% fueron unilaterales (n=117) y el 29.09% bilaterales en el mismo acto quirúrgico (n=48).

La cirugía se realizó por vía laparoscópica en el 60.6% de los casos (n=100), de las cuales se tuvo que hacer reconversión en 10% de pacientes (n=10). Dentro de laparoscopia, se realizó por retroperitoneoscopia en un 2% de pacientes (n=2) y cirugía subtotal de glándulas suprarrenales en el 5% de los casos (n=5).

Por cirugía abierta se intervinieron al 39.39% de los pacientes (n=65), sin contabilizar las reconversiones.

5.1.10.- COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

5.1.10.1.- COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS

En el 23.03% (n=38) de las cirugías realizadas aparecieron complicaciones quirúrgicas. En este tipo de complicaciones la más frecuente fue la HTA, apareciendo en el 39.47% de los casos (n=15), seguida del sangrado 26.32% (n=10). Hubo otras complicaciones, pero con menor frecuencia.

5.1.10.2.- COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Las complicaciones postquirúrgicas fueron del 15.76% (n=26). La más frecuente fue la fiebre en un 38.46% de los pacientes (n=10), seguida de hipotensión en un 34.61% (n=9), e HTA en un 19.23% (n=5). Hubo 3 éxitos, uno debido a un tromboembolismo pulmonar, otro a una arritmia fatal y otro por neumonía complicada con empiema, dos de ellos presentaban enfermedad metastásica. Se dieron otras complicaciones, pero con una frecuencia mucho menor.

En cuanto a la clasificación de las complicaciones de Clavien-Dindo se tuvieron los siguientes resultados:

- Grado I: 89.09% de los pacientes (n=147).
- Grado II: 6.67% de los pacientes (n=11).
- Grado III: 2.42% de los pacientes (n=4).

- Grado IV: ningún paciente.
- Grado V: 1.82% de los pacientes (n=3).

5.1.11.- HISTOLOGÍA

El tamaño medio de los FEO fue de 4.07 ± 3.08 cm.

En cuanto a la valoración por escala de PASS, se realizó a 62 pacientes (37.58%). De éstos, un 35.48% tuvieron un PASS mayor o igual a 4 (n=22).

5.1.12.- MALIGNIDAD

De los 173 pacientes diagnosticados, 9 eran metastásicos (5.20%).

Cuatro pacientes presentaron metástasis antes de la cirugía, uno se diagnosticó intraquirúrgicamente y cuatro pacientes durante el seguimiento postoperatorio.

El FEO metastásico fue más frecuente en las mujeres (66.7%, n=6). La edad media del diagnóstico fue de 44.36 ± 15.80 años, y el tamaño medio de 8.58 ± 5.93 cm. Todos los pacientes fueron esporádicos y sintomáticos.

5.1.13.- SEGUIMIENTO Y ÉXITUS

Con respecto a la recurrencia de la enfermedad, 19 desarrollaron FEO en la glándula contralateral y 4 presentaron metástasis.

Tras la resección del tumor, un 15.78% (n=26) presentaron persistencia de la HTA, en el resto de pacientes remitieron todos los síntomas.

Hubo 36 defunciones, el 25% se debieron al FEO (n=9), de los cuales 7 fue por enfermedad metastásica, 2 de ellos en el periodo postquirúrgico, y los otros 2 no presentaban enfermedad metastásica y fallecieron, uno por complicaciones postquirúrgicas y otro por manifestaciones clínicas, el cual se llegó al diagnóstico mediante autopsia, y se descubrió el primer paciente de MEN 2A de nuestra serie. El resto fue por otros motivos médicos.

5.2. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON FEO SINTOMÁTICO Y ASINTOMÁTICO. PERFIL DEL PACIENTE CON FEO SINTOMÁTICO

5.2.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Con relación al sexo, fue más frecuente el FEO sintomático en las mujeres que en los hombres (76.1%, n=70 vs 58%, n=47). Los hombres presentaron 2.32 veces menos probabilidad de tener sintomatología que las mujeres (1/OR=2.32; p=0.012). Estos resultados se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Efecto del sexo en la probabilidad de presentar síntomas.

Sexo	Sintomático		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Mujer	22 (23.9%)	70 (76.1%)	1	0.012
Hombre	34 (42%)	47 (58%)	0.43 (0.23 – 0.83)	

En cuanto a la edad, la media al diagnóstico en los pacientes sintomáticos era de 45.92 ± 16.03 años y en los asintomáticos de 41.31 ± 15.13 años, pero sin hallar significación estadística, como se puede ver en la Tabla 14.

Tabla 14. Efecto de la edad en la probabilidad de presentar síntomas.

Edad	Sintomático		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
	41.31 ± 15.13	45.92 ± 16.03	1.02 (0.99 – 1.04)	0.074

5.2.2.- LOCALIZACIÓN

Para valorar si influía la lateralización del FEO se estudió a los pacientes con FEO unilateral al diagnóstico, excluyendo los pacientes con FEO bilateral sincrónico al diagnóstico, y se comparó si había relación estadística entre que sea derecho o izquierdo y presentara síntomas. No se alcanzó relación estadísticamente significativa como se observa en la Tabla 15.

Tabla 15. Efecto de la localización del FEO en la probabilidad de presentar síntomas.

Lateralidad	Sintomático		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Derecho	15 (24.6%)	46 (75.4%)	1	0.959
Izquierdo	15 (24.2%)	47 (75.8%)	0.98 (0.43 – 2.23)	

También se valoró si el hecho de presentar FEO bilateral de forma sincrónica al diagnóstico aumentaba la probabilidad de presentar síntomas, como se observa en la Tabla 16, el hecho de tener un FEO bilateral sincrónico disminuía la probabilidad de tener síntomas en 3.7 veces ($1/OR=3.7$; $p < 0.001$).

Tabla 16. Efecto de presentar un FEO bilateral sincrónico en la probabilidad de presentar síntomas.

Bilateralidad	Sintomático		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
No	31 (24.8%)	94 (75.2%)	1	<0.001
Si	27 (55.1%)	22 (44.9%)	0.27 (0.14 – 0.54)	

5.2.3.- GENÉTICA

Para realizar este estudio se ha incluido solo a los 136 pacientes que tenían el estudio genético hecho.

El tener genética positiva tuvo una relación estadísticamente significativa con tener un FEO asintomático, disminuyendo la probabilidad de tener síntomas 10 veces ($1/OR=10$; $p < 0.001$), como podemos ver en la Tabla 17.

Tabla 17. Efecto de la genética en la probabilidad de presentar síntomas.

Genética	Sintomático		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
No	5 (10.4%)	43 (89.6%)	1	<0.001
Si	47 (53.4%)	41 (46.6%)	0.10 (0.04 – 0.28)	

5.2.4.- PERFIL CATECOLAMINÉRGICO

El perfil que se asoció en mayor proporción con los FEO sintomáticos comparado con los FEO asintomáticos fue el noradrenérgico (85.7%), seguido del mixto (75%), el dopaminérgico (66.7%) y, por último, el adrenérgico (42.4%); aunque en números absolutos, el mixto fue el más frecuente en los sintomáticos.

En el estudio univariante, el perfil noradrenérgico y el mixto se asociaron con un aumento de la probabilidad de sintomatología 3.63 veces y 2.09 veces ($OR=3.63$; $p=0.017$ y $OR=2.09$; $p=0.029$, respectivamente). El perfil adrenérgico fue el que se presentó en mayor proporción en los asintomáticos (57.6%), y en el análisis univariante disminuía la

probabilidad de presentar síntomas 3.57 veces (1/OR=3.57; p=0.001) como muestra la Tabla 18.

Tabla 18. Efecto del perfil catecolaminérgico secretado en la probabilidad de presentar síntomas.

Perfil de secreción	Sintomático		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Perfil Adrenérgico				
No	37 (27.8%)	96 (72.2%)	1	0.001
Sí	19 (57.6%)	14 (42.4%)	0.28 (0.13 – 0.63)	
Perfil Noradrenérgico				
No	52 (37.7%)	86 (62.3%)	1	0.017
Sí	4 (14.3%)	24 (85.7%)	3.63 (1.19 – 11.04)	
Perfil Dopaminérgico				
No	55 (33.7%)	108 (66.3%)	1	0.988
Sí	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1.02 (0.09 – 11.48)	
Perfil Mixto				
No	37 (41.1%)	53 (58.9%)	1	0.029
Sí	19 (25%)	57 (75%)	2.09 (1.07 - 4.08)	

5.2.5.- COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Las complicaciones intraquirúrgicas fueron más frecuentes en los pacientes sintomáticos (27%, n=30 vs 13%, n=7), y se obtuvo relación estadísticamente significativa, en la que los pacientes sintomáticos presentaban 2.6 veces más probabilidades de complicaciones intraquirúrgicas (OR=2.60; p=0.032), como muestra la Tabla 19.

Tabla 19. Efecto de ser sintomático en la probabilidad de tener complicaciones intraquirúrgicas.

	Complicaciones intraquirúrgicas		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Sintomático				
No	47 (87%)	7 (13%)	1	0.032
Si	81 (73%)	30 (27%)	2.60 (1.06 – 6.37)	

Las complicaciones postquirúrgicas fueron más frecuentes en los pacientes sintomáticos (19.8%, n=22 vs 7.4%, n=4). Se obtuvo también relación estadísticamente significativa, presentando los pacientes sintomáticos 3.09 veces más probabilidad de complicaciones postquirúrgicas que los asintomáticos (OR=3.09; p=0.04). Estos resultados se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Efecto de ser sintomático en la probabilidad de tener complicaciones postquirúrgicas.

	Complicaciones postquirúrgicas		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Sintomático				
No	50 (92.6%)	4 (7.4%)	1	0.04
Si	89 (80.2%)	22 (19.8%)	3.09 (1.01 – 9.47)	

5.2.6.- HISTOLOGÍA

Los pacientes con FEO sintomático mostraron un tamaño mayor, siendo la media de este 4.49 ± 3.07 cm frente a 3.14 ± 2.27 cm en los asintomáticos, aumentado en 1.24 veces la probabilidad de ser sintomático a mayor tamaño (OR=1.24; p=0.006). Estos datos se muestran en la tabla 21.

Tabla 21. Efecto de las variables histológicas en la probabilidad de presentar síntomas.

	Sintomatología		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Media de tamaño	3.14 ± 2.27	4.49 ± 3.07	1.24 (1.06 - 1.44)	0.006

5.2.7. MALIGNIDAD

Todos los pacientes metastásicos fueron sintomáticos al diagnóstico.

5.2.8.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la Tabla 22 se muestra el resultado de la regresión logística a nivel multivariante realizada para determinar el efecto de las variables significativas del análisis univariante anterior, en la predicción de pronóstico de sintomatología.

Las variables que mostraron un efecto estadísticamente significativo fueron el sexo, la genética positiva, y el perfil de secreción noradrenérgico, manteniendo los efectos observados a nivel univariante; con una menor probabilidad de ser sintomático los hombres y tener genética positiva (1/OR=3.03; p=0.023; 1/OR=6.67; p=0.004, respectivamente), y una mayor probabilidad de tener síntomas en los pacientes con un perfil de secreción noradrenérgico (OR=12.73; p=0.02). Además, los pacientes sintomáticos presentaron una mayor probabilidad de tener complicaciones intraquirúrgicas (OR=5.34; p=0.021).

Tabla 22. Modelo de regresión logística multivariante.

	B(ET)	Wald	OR (IC 95%)	p-valor
Sexo	-1.11 (0.49)	5.20	0.33 (0.13 – 0.86)	0.023
Bilateralidad	0.55 (0.49)	1.05	1.73 (0.61 – 4.95)	0.305
Genética positiva	-1.91 (0.66)	8.50	0.15 (0.04 – 0.54)	0.004
Perfil Adrenérgico	-0.14 (0.75)	0.03	0.87 (0.20 – 3.78)	0.857
Perfil Noradrenérgico	2.54 (0.97)	6.89	12.73 (1.91 – 85.06)	0.02
Perfil Mixto	1.08 (0.67)	2.58	2.94 (0.79 – 10.97)	0.108
Tamaño	0.41 (0.13)	0.10	1.04 (0.81 – 1.33)	0.747
Complicaciones intraquirúrgicas	1.68 (0.73)	5.32	5.34 (1.29 – 22.16)	0.021
Complicaciones postquirúrgicas	0.42 (0.87)	0.23	1.52 (0.28 – 8.41)	0.631

B: coeficiente estandarizado. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

5.2.9. DESARROLLO DEL MODELO PREDICTIVO Y DEL NOMOGRAMA PREDICTIVO (CALCULADORA DE RIESGO)

Con las variables estadísticamente significativas de los modelos multivariantes de FEO sintomático se desarrolló un nomograma predictivo.

En el desarrollo del modelo predictivo estadístico estimado, para calcular la probabilidad de presentar un FEO familiar se empleó la fórmula:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 * x_1 + \dots + \beta_n * x_n)}}$$

donde:

α es la constante

$x_1 \dots x_n$ son las variables presentes en el modelo

Una vez calculada la probabilidad se determinó:

Si $p \leq 0,5 \rightarrow$ FEO asintomático

Si $p > 0,5 \rightarrow$ FEO sintomático

Por tanto, la fórmula para el modelo:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-a}}$$

$$a = - (2,35 - 0,92 * \text{Sexo (Hombre = 1, Mujer = 0)} - 2,23 \\ * \text{Genética positiva (Sí = 1, No = 0)} + 1,51 \\ * \text{Perfil noradrenergico (Sí = 1, No = 0)})$$

Por otra parte, los valores índices de validez diagnóstica del modelo fueron elevados (Tabla 23).

Tabla 23. Índices de validación de la capacidad diagnóstica del modelo predictivo.

Índice, % (IC 95%)				
	Sensibilidad	Especificidad	VP+	VP -
Modelo	84.8 (76.3 – 93.4)	53.2 (37.9 – 68.5)	75.3 (65.8 - 84.8)	67.6 (51.1 – 84.0)

VP+ (valor predictivo positivo) y VP- (valor predictivo negativo).

Las variables predictoras que resultaron significativas se utilizaron para calcular un nomograma y conocer la probabilidad de FEO sintomático. Para la validación del nomograma se calculó el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC (receiver operating characteristic), cuyo valor fue de 0,799 (IC 95%: 0,722-0,877; $p < 0,001$), indicando una moderada exactitud y, por tanto, una validez moderada del nomograma. Se puede visualizar en la Figura 22.

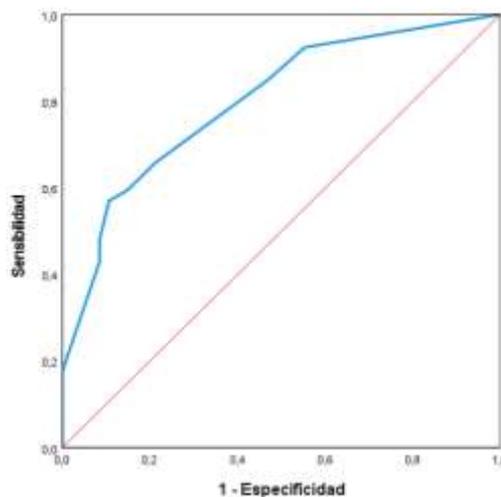


Figura 22. Curva ROC.

El nomograma diseñado es el siguiente:

Sexo
Genética positiva
Perfil noradrenergico

Introducir datos

Probabilidad: ¿?

Figura 23. Nomograma.

A continuación, se muestran algunos ejemplos con distintas combinaciones de las tres variables:

- Seleccionando todas las variables que aumentan la probabilidad de ser sintomático:

Sexo: Mujer
Genética positiva: No
Perfil noradrenergico: Sí

SINTOMATOLOGÍA

Probabilidad: 98.07%

Figura 24. Probabilidad de presentar síntomas siendo mujer, con genética negativa y perfil noradrenérgico.

- Seleccionando todas las variables que disminuyen la probabilidad de ser sintomático:

Sexo: Hombre
Genética positiva: Sí
Perfil noradrenergico: No

NO SINTOMATOLOGÍA

Probabilidad: 28.88%

Figura 25. Probabilidad de presentar síntomas siendo hombre, con genética positivo y sin perfil noradrenérgico.

- Seleccionando dos variables de riesgo y una de protección:

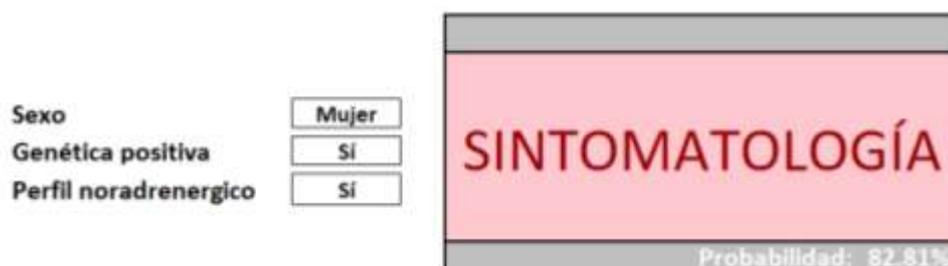


Figura 26. Probabilidad de presentar síntomas siendo mujer, con genética positiva y perfil noradrenérgico.

5.3. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON FEO CON MUTACIÓN GENÉTICA POSITIVA FRENTE A FEO ESPORÁDICO

5.3.1.- PERFIL DEL PACIENTE CON FEO FAMILIAR FRENTE A FEO ESPORÁDICO

En este estudio se comparó a los pacientes con FEO familiar con los pacientes con FEO esporádico (n=136).

5.3.1.1.- VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Con respecto al sexo, en el hombre era más frecuente presentar un FEO familiar (75%, n=48 vs 55.6%, n=40). Al realizar el estudio comparativo, los hombres tenían 2.4 veces más probabilidad de tener un FEO familiar (OR=2.4; p=0.019) como se puede observar en la Tabla 24.

Tabla 24. Efecto del sexo en la probabilidad de presentar un FEO familiar.

Sexo	FEO familiar		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Mujer	32 (44.4%)	40 (55.6%)	1	0.019
Hombre	16 (25%)	48 (75%)	2.4 (1.15 – 4.99)	

En cuanto a la edad, la media de edad al diagnóstico en los pacientes con FEO esporádico era de 50.39 ± 14.74 años y en los FEO familiares de 36.32 ± 12.39 años, encontrando relación estadísticamente significativa. A mayor edad disminuía la

probabilidad de tener un FEO familiar 1.08 veces (1/OR=1.08; $p < 0.001$), como podemos ver en la Tabla 25.

Tabla 25. Efecto de la edad en la probabilidad de presentar un FEO familiar.

	FEO familiar		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Edad media al diagnóstico	50.39 ± 14.74	36.32 ± 12.39	0.93 (0.90 – 0.96)	<0.001

5.3.1.2.- LOCALIZACIÓN

Para valorar la relación entre la lateralidad del FEO y la probabilidad de presentar un FEO familiar se analizaron los pacientes con FEO unilateral al diagnóstico (n=88), excluyendo los FEO bilaterales sincrónicos al diagnóstico. En los FEO familiares son más frecuentes en la glándula derecha (53.7%, n=22 vs 44.7%, n=21) y en el FEO esporádico es más frecuente en la glándula suprarrenal izquierda (55.3%, n=26 vs 46.3%, n=19).

En el estudio estadístico no se halló relación estadísticamente significativa entre la lateralidad y la probabilidad de tener un FEO familiar, como se puede apreciar en la Tabla 26.

Tabla 26. Efecto de la localización al diagnóstico en la probabilidad de desarrollar un FEO familiar.

	FEO familiar		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Localización				
Derecho	19 (46.3%)	22 (53.7%)	1	0.401
Izquierdo	26 (55.3%)	21 (44.7%)	1.43 (0.62 – 3.32)	

Para valorar la relación entre la bilateralidad al diagnóstico y presentar un FEO familiar, se seleccionaron sólo los FEO bilaterales sincrónicos (n=47). Fue más frecuente la bilateralidad en los pacientes con FEO familiar (90.9%, n=60 vs 9.1%, n=6), y se halló relación estadísticamente significativa entre presentar bilateralidad y FEO familiar, aumentando la probabilidad de FEO familiar en 15 veces (OR=15; $p < 0.001$) (Tabla 27). Todos los pacientes familiares bilaterales presentaron la mutación en RET.

Tabla 27. Efecto de la bilateralidad en la probabilidad de presentar un FEO familiar.

Bilateral	FEO familiar		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR	p-valor
No	42 (60%)	28 (40%)	1	<0.001
Si	6 (9.1%)	60 (90.9%)	15 (5.71 – 39.41)	

5.3.1.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El 61.03% (n=83) de los pacientes fueron sintomáticos. De éstos, las manifestaciones clínicas que han presentado relación estadísticamente significativa en la que disminuía la probabilidad de tener un FEO familiar han sido las manifestaciones clínicas relacionadas con la TA, disminuyendo la probabilidad de ser un FEO familiar 6.67 veces (1/OR=6.67; p <0.001), las manifestaciones clínicas cardiológicas, disminuyendo la probabilidad de ser un FEO familiar 3.57 veces (1/OR=3.57; p=0.001), las manifestaciones clínicas neurológicas, disminuyendo la probabilidad de ser un FEO familiar 2.63 veces (1/OR=2.63; p=0.012), las manifestaciones clínicas cutáneas disminuyendo la probabilidad de ser un FEO familiar 2.94 veces (1/OR=2.94; p=0.009), las manifestaciones clínicas sistémicas, disminuyendo la probabilidad de ser un FEO familiar 2 veces (1/OR=2; p=0.006), las manifestaciones clínicas digestivas, disminuyendo la probabilidad de ser un FEO familiar 2.17 veces (1/OR=2.17; p=0.006) y las manifestaciones clínicas neumológicas, disminuyendo la probabilidad de ser un FEO familiar 1.92 veces (1/OR=1.92; p=0.049). Las manifestaciones clínicas renales y psiquiátricas no llegaron a la significación estadística. Esta información se muestra en la Tabla 28.

Tabla 28. Efecto de las variables manifestaciones clínicas en la probabilidad de presentar un FEO familiar.

	FEO familiar		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Manifestaciones clínicas relacionadas con la TA				
No	12 (16.4%)	61 (83.6%)	1	<0.001
Sí	36 (57.1%)	27 (42.9%)	0.15 (0.07 - 0.33)	
Manifestaciones clínicas cardiológicas				
No	24 (25.8%)	69 (74.2%)	1	0.001
Si	24 (55.8%)	19 (44.2%)	0.28 (0.13 - 0.59)	
Manifestaciones clínicas neurológicas				
No	27 (28.4%)	68 (71.6%)	1	0.012
Sí	21 (51.2%)	20 (48.8%)	0.38 (0.18 - 0.81)	
Manifestaciones clínicas cutáneas				
No	30 (29.1%)	73 (70.9%)	1	0.009
Sí	18 (54.5%)	15 (45.5%)	0.34 (0.15 - 0.77)	
Manifestaciones clínicas sistémicas				
No	32 (29.4%)	77 (70.6%)	1	0.006
Sí	16 (59.3%)	11 (40.7%)	0.50 (0.32 – 0.76)	
Manifestaciones clínicas digestivas				
No	36 (30.5%)	82 (69.5%)	1	0.006
Sí	12 (66.7%)	6 (33.3%)	0.46 (0.30 – 0.70)	
Manifestaciones clínicas renales				
No	27 (28.4%)	68 (71.6%)	1	0.195
Sí	21 (51.2%)	20 (48.8%)	0.62 (0.34 – 1.12)	
Manifestaciones clínicas neumológicas				
No	41 (32.8%)	84 (67.2%)	1	0.049
Sí	7 (63.6%)	4 (36.4%)	0.52 (0.31 – 0.86)	
Manifestaciones clínicas psiquiátricas				
No	42 (33.6%)	83 (66.4%)	1	0.381
Sí	6 (46.2%)	7 (53.8%)	0.74 (0.39 – 1.40)	

5.3.1.4.- PERFIL CATECOLAMINÉRGICO

En comparación con los casos esporádicos, los casos con FEO familiar presentaron una mayor proporción de perfil adrenérgico. Sin embargo, el único perfil que presentó relación estadísticamente significativa fue el perfil mixto, cuya presencia disminuía la probabilidad de FEO familiar en 2.44 veces ($1/OR=2.44$; $p=0.018$). Todos estos resultados se pueden observar en la Tabla 29.

Tabla 29. Efecto de los perfiles catecolaminérgico en la probabilidad de presentar un FEO familiar.

	FEO familiar		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Perfil Adrenérgico				
No	36 (35.6%)	65 (64.4%)	1	0.568
Sí	9 (30%)	21 (70%)	1.29 (0.54 - 3.12)	
Perfil Noradrenérgico				
No	38 (34.5%)	72 (65.5%)	1	0.915
Sí	7 (33.3%)	14 (66,7%)	1.06 (0.39 – 2.84)	
Perfil Dopaminérgico				
No	44 (34.1%)	85 (65.9%)	1	0.644
Sí	1 (50%)	1 (50%)	0.52 (0.03 - 8.48)	
Perfil Mixto				
No	19 (25.7%)	55 (74.3%)	1	0.018
Sí	26 (45.6%)	31 (54.4%)	0.41 (0.20 - 0.86)	

5.3.1.5.- COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS

Hubo un 24.03% de complicaciones intraquirúrgicas (n=31), más frecuentes en los pacientes con FEO esporádico (35.4%, n=17 vs 17%, n=14). La probabilidad de complicaciones intraquirúrgicas disminuía en 2.63 veces en los FEO familiares (1/OR=2.63; p=0.032). Estos datos se pueden ver en la Tabla 30.

Tabla 30. Relación de tener FEO familiar o esporádico y tener complicaciones intraquirúrgicas.

	Complicaciones intraquirúrgicas		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
FEO familiar				
No	31 (64.6%)	17 (35.4%)	1	0.032
Sí	68 (83%)	14 (17%)	0.38 (0.17 – 0.86)	

5.3.1.6.- COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Hubo un 13.18% de complicaciones postquirúrgicas (n=17), siendo más frecuentes en los FEO esporádicos (22.9%, n=11 vs 7.3%, n=6). La probabilidad de complicaciones postquirúrgicas en los FEO familiares disminuía en 3.7 veces (1/OR=3.7; p=0.015), como se aprecia en la Tabla 31.

Tabla 31. Relación de tener FEO familiar o esporádico y tener complicaciones postquirúrgicas.

	Complicaciones postquirúrgicas		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
FEO familiar				
No	37 (77.1%)	11 (22.9%)	1	0.015
Sí	76 (92.7%)	6 (7.3%)	0.27 (0.91 – 0.77)	

5.3.1.7.- VARIABLES HISTOLÓGICAS

El tamaño en los pacientes con FEO esporádico era de 4.55 ± 3.24 cm y en los FEO familiares de 2.96 ± 1.92 cm, mostrando un efecto estadísticamente significativo, de forma que el aumento del tamaño del tumor disminuye la probabilidad de presentar un FEO familiar en 1.28 veces ($1/OR=1.28$; $p < 0.001$), como muestra la Tabla 32.

Tabla 32. Efecto del tamaño en la probabilidad de presentar un FEO familiar.

	FEO familiar		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Tamaño	4.55 ± 3.24	2.96 ± 1.92	0.78 (0.67 - 0.91)	<0.001

5.3.1.8.- MALIGNIDAD

Todos los casos metastásicos fueron esporádicos.

5.3.1.9.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la Tabla 33 se muestra el resultado de la regresión logística a nivel multivariante realizada para determinar el efecto de las variables significativas del análisis univariante anterior, en la predicción de pronóstico de genética familiar positiva.

Se ha mantenido efecto estadísticamente significativo en cuatro variables. Estas fueron la edad ($1/OR=1.08$; $p=0.003$), en la que el aumento de esta disminuía la probabilidad de FEO familiar en 1.08 veces; la bilateralidad ($OR=30.22$; $p < 0.001$), en la que la presencia de ésta aumentaba la probabilidad de FEO familiar en 30.22 veces; las manifestaciones clínicas relacionadas con la TA ($1/OR=6.67$; $p=0.018$), cuya presencia disminuía la probabilidad de presentar FEO familiar en 6.67 veces; y, por último, el tamaño ($1/OR=1.54$; $p=0.015$), el cual al aumentar disminuía la probabilidad de FEO familiar en 1.54 veces.

Tabla 33. Modelo de regresión logística multivariante en los FEO familiares.

	B(ET)	Wald	OR (IC 95%)	p-valor
Sexo	1.09 (0.73)	2.23	2.98 (0.71 – 12.50)	0.136
Edad al diagnóstico	-0.07 (0.02)	9.06	0.93 (0.89 – 0.98)	0.003
Bilateral	3.41 (0.89)	14.81	30.22 (5.33 – 171.48)	<0.001
Manifestaciones clínicas relacionadas con la TA	-1.93 (0.82)	5.57	0.15 (0.03 - 0.79)	0.018
Manifestaciones clínicas cardiológicas	-0.43 (0.75)	0.32	0.65 (0.15 – 2.85)	0.571
Manifestaciones clínicas sistémicas	-1.31 (0.90)	2.09	0.27 (0.05 – 1.59)	0.148
Manifestaciones clínicas digestivas	-0.48 (1.05)	0.21	0.62 (0.08 – 4.86)	0.647
Manifestaciones clínicas neurológicas	-0.22 (0.75)	0.09	0.80 (0.19 – 3.49)	0.771
Manifestaciones clínicas neumológicas	-2.20 (1.35)	2.66	0.11 (0.01 – 1.56)	0.103
Manifestaciones clínicas cutáneas	-0.63 (0.76)	0.69	0.53 (0.12 – 2.37)	0.408
Perfil mixto	-0.78 (0.71)	1.23	0.46 (0.11 – 1.83)	0.268
Tamaño	-0.43 (0.18)	5.99	0.65 (0.46 – 0.92)	0.015
Complicaciones intraquirúrgicas	-0.30 (0.83)	0.13	0.74 (0.14 – 3.79)	0.717
Complicaciones postquirúrgicas	-2.04 (1.31)	2.43	0.13 (0.01 – 1.69)	0.119

B: coeficiente estandarizado. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza.

5.3.2.- PERFIL DEL PACIENTE CON FEO CASO ÍNDICE FRENTE A FEO ESPORÁDICO

Para la realización de este estudio se ha seleccionado los pacientes con FEO en los que se diagnosticó la mutación genética como caso índice y se ha comparado con los pacientes con FEO esporádicos para ver sus diferencias, utilizando una muestra de 71 pacientes.

5.3.2.1- VARIABLES DEMOGRÁFICAS

En relación al sexo, los hombres presentaron un porcentaje superior de casos índice respecto a las mujeres (40.7% vs 27.3%) aunque, sin diferencias estadísticamente significativas, como se muestra en la Tabla 34.

Tabla 34. Efecto del sexo en la probabilidad de presentar un caso índice.

Sexo	Casos índice		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Mujer	32 (72.7%)	12 (27.3%)	1	0.239
Hombre	16 (59.3%)	11 (40.7%)	0.55 (0.20 – 1.51)	

Con respecto a la edad, los casos índice presentaron una media de 37.61 ± 14.80 años frente a 50.39 ± 14.74 años en los FEO esporádicos. En el análisis del estudio estadístico si se encontró relación estadísticamente significativa ($1/OR=1.06$; $p=0.003$), de forma, que presentar tener una edad mayor al diagnóstico disminuía la probabilidad de presentar un FEO con mutación como caso índice en 1.06 veces. Se puede observar en la Tabla 35.

Tabla 35. Efecto de la edad en la probabilidad de presentar un FEO como caso índice.

Edad media al diagnóstico	Casos índice		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
	50.39 ± 14.74	37.61 ± 14.80	0.94 (0.90 – 0.98)	0.003

5.3.2.2.- LOCALIZACIÓN

Al igual que en los FEO familiares, para valorar la relación entre la lateralidad y presentar una mutación positiva se han analizado los pacientes con FEO unilateral al diagnóstico ($n=58$), excluyendo los FEO bilaterales sincrónicos al diagnóstico. En el estudio estadístico no se halló relación estadísticamente significativa entre la lateralidad y la probabilidad de tener un FEO familiar como se puede apreciar en la Tabla 36.

Tabla 36. Efecto de la localización en la probabilidad de presentar FEO como caso índice.

Localización	Casos índice		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Derecho	19 (73.1%)	7 (26.9%)	1	0.655
Izquierdo	25 (78.1%)	7 (21.9%)	1.32 (0.39 – 4.39)	

Para valorar la relación entre la bilateralidad al diagnóstico y presentar un FEO caso índice, se seleccionaron sólo los FEO bilaterales sincrónicos al diagnóstico (23.94%, $n=17$). Fue más frecuente la bilateralidad en los pacientes caso índice (64.7% vs 22.2%), y se halló relación estadísticamente significativa, aumentando la probabilidad de FEO como caso índice en 6.42 veces ($OR=6.42$; $p=0.001$). (Tabla 37).

Tabla 37. Efecto de la bilateralidad en la probabilidad de presentar un FEO como caso índice.

Bilateral	Casos índice		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
No	42 (77.8%)	12 (22.2%)	1	0.001
Si	6 (35.3%)	11 (64.7%)	6.42 (1.97 – 20.96)	

5.3.2.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ninguno de las manifestaciones clínicas analizadas alcanzó la significación estadística, sin hallarse diferencias entre el FEO esporádico y el FEO caso índice (Tabla 38).

Tabla 38. Efecto de la clínica en la probabilidad de presentar un FEO como caso índice.

	Casos índice		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Manifestaciones clínicas relacionadas con la TA				
No	12 (60%)	8 (40%)	1	0.391
Sí	36 (70.6%)	15 (29.4%)	0.63 (0.21 – 1.84)	
Manifestaciones clínicas cardiacas				
No	24 (64.9%)	13 (35.1%)	1	0.607
Si	24 (70.6%)	10 (29.4%)	0.76 (0.28 – 2.09)	
Manifestaciones clínicas neurológicas				
No	27 (67.5%)	13 (32.5%)	1	0.983
Sí	21 (67.7%)	10 (32.3%)	0.99 (0.36 – 2.70)	
Manifestaciones clínicas cutáneas				
No	30 (69.8%)	13 (30.2%)	1	0.63
Sí	18 (64.3%)	10 (35.7%)	1.28 (0.47 – 3.52)	
Manifestaciones clínicas sistémicas				
No	32 (65.3%)	17 (34.7%)	1	0.537
Sí	16 (72.7%)	6 (27.3%)	0.71 (0.23 – 2.14)	
Manifestaciones clínicas digestivas				
No	36 (64.3%)	20 (35.7%)	1	0.248
Sí	12 (80%)	3 (20%)	0.45 (0.11 – 1.79)	
Manifestaciones clínicas renales				
No	42 (67.7%)	20 (32.3%)	1	0.949
Sí	6 (66.7%)	3 (33.3%)	1.05 (0.24 – 4.63)	
Manifestaciones clínicas neumológicas				
No	41 (67.2%)	20 (32.8%)	1	0.861
Sí	7 (70%)	3 (30%)	0.88 (0.21 – 3.76)	
Manifestaciones clínicas psiquiátricas				
No	42 (67.7%)	20 (32.3%)	1	0.949
Sí	6 (66.7%)	3 (33.3%)	1.05 (0.24 – 4.63)	

5.3.2.4.- PERFIL CATECOLAMINÉRGICO

El perfil de secreción más frecuente en los casos índice en comparación con el FEO esporádico fue el noradrenérgico (46.2%), seguido del mixto (27.8%) y, por último, el adrenérgico (18.2%). Se pueden ver estos datos en la Tabla 39.

Tabla 39. Efecto de los perfiles catecolaminérgicos en la probabilidad de presentar un FEO como caso índice.

	Casos índice		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Perfil Adrenérgico				
No	36 (65.5%)	19 (34.5%)	1	0.287
Sí	9 (81.8%)	2 (18.2%)	0.42 (0.08 – 2.15)	
Perfil Noradrenérgico				
No	38 (71.7%)	15 (28.3%)	1	0.216
Sí	7 (52.8%)	6 (46.2%)	2.17 (0.63 – 7.53)	
Perfil Dopaminérgico				
No	44 (67.7%)	21 (32.3%)	1	0.491
Sí	1 (100%)	0	No se puede calcular	
Perfil Mixto				
No	19 (63.3%)	11 (36.7%)	1	0.440
Sí	26 (72.2%)	10 (27.8%)	0.66 (0.24 – 1.88)	

5.3.2.5.- COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS

Hubo un total de 28.99% de complicaciones quirúrgicas (n=20), siendo más frecuente el porcentaje de complicaciones en los FEO esporádicos que en los casos índice (33.3%, n=16 vs 19%, n=4). Al realizar el estudio estadístico las complicaciones intraquirúrgicas no se alcanzó la significación estadística, como se aprecia en la Tabla 40.

Tabla 40. Relación de tener FEO familiar o esporádico y tener complicaciones quirúrgicas.

	Complicaciones quirúrgicas		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Casos índice				
No	32 (66.7 %)	16 (33.3%)	1	0.229
Sí	17 (81%)	4 (19%)	0.47 (0.14 – 1.63)	

5.3.2.6.- COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

Se registraron en un 17.39% (n=12), las complicaciones postquirúrgicas presentan un mayor porcentaje en los FEO esporádicos que en los FEO caso índice (20.8%, n=10 vs 9.5%, n=2). No se halló relación estadísticamente significativa, como muestra la Tabla 41.

Tabla 41. Relación de tener FEO familiar o esporádico y tener complicaciones postquirúrgicas.

	Complicaciones postquirúrgicas generales		Regresión logística univariante	
	No	Si	OR (IC 95%)	p-valor
Casos índice				
No	38 (79.2%)	10 (20.8%)	1	0.254
Sí	19 (90.5%)	2 (9.5%)	0.40 (0.08 – 2.01)	

5.3.2.7.- VARIABLES HISTOLÓGICAS

Los FEO esporádicos presentaron un tamaño medio de 4.55 ± 3.24 cm frente a 3.85 ± 2.45 cm en los casos índice, sin haberse hallado relación estadísticamente significativa, como se objetiva en la Tabla 42.

Tabla 42. Efecto del tamaño en la probabilidad de presentar un FEO índice.

	Casos índice		Regresión logística univariante	
	No	Sí	OR (IC 95%)	p-valor
Tamaño medio	4.55 ± 3.24	3.85 ± 2.45	0.92 (0.77 – 1.10)	0.368

5.3.2.8.- MALIGNIDAD

Todos los casos fueron esporádicos.

5.3.2.9.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la Tabla 43 se muestra el resultado de la regresión logística a nivel multivariante realizada para determinar el efecto de las variables significativas del análisis univariante anterior, en la predicción de FEO caso índice.

Las dos variables que resultaron estadísticamente significativas en el estudio univariante y han persistido en el multivariante fueron: la edad ($1/OR=1.05$; $p=0.016$), en la que el aumento de ésta disminuía la probabilidad de presentar una mutación en el paciente con FEO en 1.05 veces; y la bilateralidad ($OR=4.58$; $p=0.018$), en la que la presencia de esta aumenta la probabilidad de que el paciente con FEO presente una mutación en 4.58 veces. (Tabla 43).

Tabla 43. Modelo de regresión logística multivariante en los FEO casos índice.

	B(ET)	Wald	OR (IC 95%)	p-valor
Edad al diagnóstico	-0.05 (0.02)	5.78	0.95 (0.91 – 0.99)	0.016
Bilateral	2.04 (0.78)	6.77	4.58 (1.29 – 16.22)	0.018

B: coeficiente estandarizado. ET: error típico. OR: odds ratio. IC: intervalo de confianza

6. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran las características de un porcentaje elevado de pacientes con FEO, a pesar de tratarse de un tumor poco frecuente y obtenerse de un solo centro. Esto se debe a que en nuestra área geográfica tenemos una elevada casuística de MEN 2A y, en concreto, de mutaciones en codones que tienen predisposición a desarrollar FEO (110,113).

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON FEOCROMOCITOMA DE NUESTRA ÁREA

En relación al **sexo**, es más frecuente en mujeres (53.18% vs 46.82%). En los estudios revisados este dato es similar (9,17,20,20,127,130,132,133,138,140,258–260), observando sólo en un estudio que es más frecuente en varones (60%) (260).

La **edad media** al diagnóstico del FEO tiene una incidencia máxima entre los 40 y 60 años (9,133,149). La edad observada en los distintos estudios revisados es de aproximadamente 50 años (20,127,130–133,137,138,140,149,258–264). En nuestra serie la media de edad del diagnóstico de los FEO es de 44.36 ± 15.80 años. Esta edad media se sitúa en la parte más baja del rango de edad que refiere la literatura. Esto podría explicarse al tener un número elevado de pacientes con MEN 2A, de los cuales una gran parte se diagnostican mediante screening para detectar el FEO.

La **forma de diagnóstico** clásica es mediante clínica sugestiva de FEO. Sin embargo, en los últimos años, se ha ido incrementando el diagnóstico por incidentaloma suprarrenal (debido al aumento de la realización de pruebas de imagen) y al screening genético de los pacientes por el aumento de la realización de los estudios genéticos.

En nuestro estudio, el diagnóstico clínico se sigue manteniendo como el más frecuente (48.55%). En segundo lugar, el diagnóstico por screening de pacientes con FEO familiar (36.42%), y, en último lugar, mediante incidentaloma suprarrenal (15.03%). En un reciente estudio de Lider Burciulescu et al. refiere que la forma de diagnóstico de los FEO es más frecuente por clínica, seguido de incidentaloma suprarrenal y screening, ambos en el mismo porcentaje (258). En el estudio de Sbardella et al., también permanece la clínica

como forma de diagnóstico más frecuente (130). En cambio, hay estudios que posicionan en los últimos años, el incidentaloma suprarrenal como la forma de diagnóstico más frecuente, seguido por clínica y en último lugar por screening (133,138,265). Nuestra forma de diagnóstico por incidentaloma suprarrenal es baja, probablemente por ser una serie histórica, en los que en los primeros años el diagnóstico era fundamentalmente por la clínica.

Hay que destacar que todos los FEO diagnosticados que no sea por clínica no significa que sean asintomáticos, ya que al realizar una historia clínica detallada se obtienen signos y/o síntomas sugestivos de FEO (138). De hecho, de los 89 pacientes de nuestra serie que se han diagnosticado como incidentaloma suprarrenal o como screening genético, sólo 57 son asintomáticos. Por tanto, del total de pacientes, un 32.95% son asintomáticos al diagnóstico, un 22.8% mediante diagnóstico por incidentaloma suprarrenal y un 77.2% mediante diagnóstico por screening genético. Otros estudios también han indagado en los signos y/o síntomas relacionados con el FEO de los pacientes diagnosticados por incidentaloma suprarrenal y el porcentaje final de pacientes asintomáticos ha sido del 8% al 28.1% (12,17). En el estudio de Rogowski-Lehmann et al., también refiere que algunos de estos pacientes tenían clínica susceptible de FEO, y que, incluso un 8.1% de los pacientes (n=7) tuvieron complicaciones CV en posible relación con la secreción de catecolaminas (265).

Este porcentaje de pacientes asintomáticos es el más elevado de la literatura, ya que ésta sitúa a los FEO asintomáticos en aproximadamente un 10 – 15% (144,145,265), alcanzando el estudio de Oshmyansky et al. el 28.1% (12), como ya se ha nombrado, siendo este el más elevado que se ha hallado en la bibliografía.

La **distribución anatómica** de los FEO al diagnóstico es de 49.55% (n=110) en la glándula suprarrenal derecha y de 50.45% (n=112) en la izquierda. No hay en la literatura ningún artículo en el que se observe una mayor lateralidad izquierda, siendo más frecuente en la glándula suprarrenal derecha (17,20,127,137,138,173,256,258,259,262,264,266). Solo un artículo da la misma frecuencia en la glándula suprarrenal derecha que en la izquierda (43).

Con respecto a la bilateralidad, nuestro porcentaje de pacientes con FEO es del 39.31% (n=68), 49 de ellos diagnosticados y tratados sincrónicamente (72.05%) y el 19 restante diagnosticados de forma metacrónica, durante el seguimiento (27.95%).

En el estudio de Kittah et al., su tasa de FEO bilaterales fue menor que la nuestra (8%). En cuanto a la forma de diagnóstico de la bilateralidad, en este estudio fue más frecuente que en el nuestro el FEO bilateral diagnosticado de forma sincrónica (80%) (267). En el estudio de Lider Burciulescu et al., su tasa de FEO bilaterales fue también menor a la nuestra (12.5%), aunque, en este caso, la forma de diagnóstico de FEO bilateral sincrónica fue menor que en el estudio anterior y que en el nuestro (64.2%) (268).

Como podemos observar, el porcentaje de bilateralidad de nuestro estudio es muy elevado, en general, la literatura lo sitúa en un 11 – 19% (2). Esto se debe al elevado número de pacientes con FEO familiar.

La **genética** en nuestros pacientes es bastante relevante, por la zona de alta prevalencia de MEN 2A. Se ha realizado el estudio genético a 136 pacientes de la muestra (78.61%), de los cuales 88 han sido positivos (64.71%). Este porcentaje de FEO familiar es considerablemente superior al publicado en otros estudios (43,47,135,258,269,270), siendo el porcentaje de FEO familiares mayor que el de FEO esporádicos, al contrario de lo que ocurre en otros estudios (55,57,258,271).

En un estudio reciente publicado por Araujo-Castro et al., el porcentaje de FEO familiar fue del 31%, uno de los más elevados, incluso utilizando un panel de estudio genético más amplio que el nuestro, incluyendo 25 genes (135).

El porcentaje de casos índice es del 32.39% (n=23), un porcentaje también muy elevado, el más alto encontrado en la literatura. En el estudio de Hansen et al., no se encontraron casos índice en el estudio genético, las mutaciones ya eran conocidas antes de presentar el FEO (261). En el estudio de Sbardella et al., las mutaciones como caso índice alcanzaron el 25.29% (130), y, en el estudio de Martins y Bulgalho et al., este porcentaje fue del 24% (27). Guilmette y Shadow et al. en su estudio obtuvieron un porcentaje similar (25). Otros estudios muestran un porcentaje de casos índice que no llega a alcanzar el 15% (50,133,180,272,273).

Las mutaciones que tienen los pacientes de nuestra serie son 76 en RET (66 en Cys634Tyr y 10 en Cys634Arg), 3 en NF1, 3 en SDHD, 2 en VHL, 2 en SDHA y 2 en MEN 1.

De las mutaciones diagnosticadas como casos índice, son 12 en RET (11 en el codón Cys634Tyr y 1 en Cys634Arg), 3 en NF1, 2 en SDHD, 2 en SDHA, 2 en VHL y 2 en MEN1. En diversos estudios la distribución de mutaciones es muy similar (17,20,47,125,128,134,138,262,274).

La mutación predominante en nuestra serie se encuentra en el protooncogén RET (86.36%), lo que también ocurre en otros estudios, aunque en un porcentaje menor (131,133,135,140). De las 76 mutaciones en RET, 66 son en el codón Cys634Tyr y 10 en Cys634Arg. Esto contrasta con otros datos publicados que refieren que la mutación más frecuente es la de VHL (19,47,125,134), así como la mutación en SDHB (60,68), aunque la mutación en RET la sitúan dentro de las cinco mutaciones más frecuentes para FEO (275,276). Esto dependerá de la región en la que se hace el estudio, ya que la distribución de mutaciones es distinta según el área geográfica. De hecho, en nuestra serie no tenemos ninguna mutación en SDHB.

Tras la mutación RET, le sigue en NF1 con 3 pacientes y VHL en dos pacientes, similar a otras series (87,130,135). Sin embargo, otras mutaciones menos frecuentes, como las de MEN 1 y SDHA se han detectado en igual número que VHL, siendo llamativo cuando lo sitúan a ésta como la mutación más frecuente en FEO. Hay que destacar las dos mutaciones en SDHA, ya que es muy raro y excepcional que desarrollen un FEO. El estudio publicado por Ma et al., incluyó a siete pacientes con una mutación en SDHA, pero solo uno desarrolló un FEO y el resto fueron PGL. En el estudio de Araujo-Castro et al., también tienen un caso de FEO con mutación en SDHA (87,135).

A pesar de que la literatura sitúa VHL como la mutación con más predisposición a bilateralidad (125), en nuestro estudio todos los casos de FEO bilateral y mutación positiva ha sido en RET (codón 634).

La **relevancia clínica** de los pacientes con FEO se debe especialmente a su capacidad para secretar catecolaminas en exceso. La presentación clínica es muy variable, desde pacientes asintomáticos, otros oligosintomáticos con manifestaciones clínicas inespecíficas a casos muy sintomáticos que pueden producir complicaciones CV y eventos potencialmente mortales. Estos síntomas, además, pueden presentarse en forma de paroxismos o con una clínica más continua. Debido a esta variedad de manifestaciones y su inespecificidad, el diagnóstico diferencial suele ser difícil; en consecuencia, se ha hecho referencia al tumor como el “gran imitador” o el “camaleón clínico” (63), ya que puede parecerse a otras condiciones clínicas y confundir al clínico en el diagnóstico (277).

Un 67.05% (n=116) de nuestros pacientes presentan manifestaciones clínicas, bien sea porque esta sea su forma de diagnóstico, o que los diagnosticados por incidentaloma suprarrenal o por screening genético tras una correcta anamnesis presentaron signos y/o síntomas sugestivos de FEO.

El grupo de manifestaciones clínicas relacionadas con la TA es el más relevante, representando un 49.71%. En este grupo de manifestaciones se ha incluido la HTA paroxística, la HTA mantenida (de novo y/o refractaria), la hipotensión y el ortostatismo. Todos los pacientes que han tenido manifestaciones relacionadas con la TA han tenido HTA ya sea de forma paroxística (30.06%) y/o de forma mantenida (36.99%), ya que ambas se pueden presentar a la vez, en forma de crisis paroxísticas de TA en pacientes con HTA mantenida (278). Diversos artículos refieren que lo más frecuente es la HTA mantenida con respecto a la paroxística (279,280), como es nuestro caso. El porcentaje de pacientes con HTA es muy bajo con el referido en otros estudios y la literatura, que su presencia llega a alcanzarse hasta en el 95% de los pacientes (16,136,280,281). Esto supone que el porcentaje de normotensos (50.29%) sea mayor que el de hipertensos, siendo el porcentaje más elevado descrito en la literatura. Esto se debe al elevado porcentaje de pacientes diagnosticados mediante screening diagnóstico al ser portador de mutación y los diagnosticados por incidentaloma suprarrenal. Davison et al. en su artículo refiere que en un futuro los pacientes normotensos llegarán incluso al 55%, debido a las nuevas formas de diagnóstico (281). Situación que confirma un estudio realizado por el Grupo de Estudio de Incidentaloma Suprarrenal de la Sociedad Italiana de Endocrinología, en el que refiere que debido al aumento de diagnósticos como masa palpable abdominal y/o incidentaloma suprarrenal y mediante screening genético, la presentación como normotensión está cobrando cada vez más relevancia, mostrando que aproximadamente la mitad de los incidentalomas, que luego se descubrió que eran FEO, eran normotensos (280). La literatura, sin embargo, refiere un porcentaje de FEO normotensos entre un 5% y un 15% (280,282).

En relación a la hipotensión ortostática, Lima et al. (279) refiere que hasta un 40% de los FEO puede presentarla, en nuestro caso el ortostatismo representa un 2.31% y la hipotensión un 2.89%, sin tener en cuenta la hipotensión que puede aparecer tras el tratamiento α -bloqueante.

Las manifestaciones clínicas cardiológicas son las siguientes en frecuencia, en un 34.10%. En el estudio de Kiriakopoulos et al., el 36% de los pacientes presentaron sintomatología cardíaca (136), y en otro estudio dirigido exclusivamente a manifestaciones CV, sólo las presentaron en un 19.3% (142). Por tanto, nuestro porcentaje de síntomas se sitúa dentro del rango que refiere la bibliografía. La manifestación más frecuente son las palpitaciones (23.12%). Otros estudios sitúan este porcentaje más elevado, de hecho, en el estudio de Geruola et al., los pacientes llegan a

presentar palpitaciones en el 65% de los casos (63). Lo que ocurre es que habitualmente incluyen las palpitaciones junto con la taquicardia, lo cual no es semánticamente correcto. La taquiarritmia seguida del dolor torácico son las siguientes manifestaciones más frecuentes, presentándose en un 11.56% y 9.25%, respectivamente. El dolor torácico puede ser secundario a un aumento de TA brusco, a isquemia miocárdica o miocardiopatía inducida por catecolaminas. En nuestra serie tenemos 6 pacientes que desarrollaron miocardiopatía, algunos de ellos con diagnóstico de Takotsubo, 5 pacientes que presentaron IC y 3 pacientes padecieron un SCA secundario a la descarga catecolaminérgica.

Las manifestaciones clínicas neurológicas representan un 31.79%, sobre todo a expensas de la cefalea, que ha sido la más frecuente (17.92%), aunque la literatura llega a posicionarla en una frecuencia de entre 60 – 80% (16,283). La cefalea se relaciona con la HTA y es más común en FEO con HTA que en normotensos (281). La siguiente manifestación más frecuente es el mareo (10.98%) que puede ser secundario a la labilidad de la TA, a efectos catecolaminérgicos a nivel cardiológico y neurológico y a efectos secundarios de los fármacos antihipertensivos. Y, en tercer lugar, está el temblor (8.09%). Otros síntomas neurológicos, por orden de frecuencia, son la alteración del nivel de conciencia, la debilidad en extremidades, alteración en pares craneales, ACV, hemiparesia y convulsiones.

Las manifestaciones clínicas cutáneas representan un 27.17%, siendo la manifestación más prevalente la sudoración (24.28%). Se trata de la manifestación más frecuente después de la HTA, incluyendo la HTA mantenida y la paroxística, aunque representa un porcentaje menor que en la literatura que la llega a situar en un 42% (2). El resto de las manifestaciones cutáneas son la palidez, el flushing y la cianosis moteada, pero representando porcentajes menores, 5.78%, 5.20% y 4.05% respectivamente. Sin embargo, en la literatura, el flushing, y la palidez representan porcentajes más elevados, el 24 y el 12%, respectivamente (2).

Las manifestaciones clínicas sistémicas representaron un 24.28%. La más frecuente es la astenia (12.72%), la cual se refiere en la literatura entre un 20 y un 30% (16,284). La siguiente manifestación en frecuencia es la hiperglucemia (9.25%), que puede llegar incluso a manifestarse como cetoacidosis diabética, pudiendo confundir el diagnóstico con una DM tipo 1, con resolución de ésta tras la cirugía. El problema que plantea la hiperglucemia es que no podemos discernir fácilmente si un paciente con DM

ha desarrollado un FEO o un paciente con FEO ha desarrollado una DM secundaria al tumor. Para poder distinguir estos casos hay que tener en cuenta las características de los pacientes que tienen más probabilidad de desarrollar DM por el FEO, las cuales son edad joven (menor o igual a 50 años) con un IMC menor de 25 descartando la autoinmunidad para DM tipo 1. Por lo que la presencia de DM es una pista clínica útil en pacientes con este fenotipo para la búsqueda de un FEO (18). Los siguientes signos en frecuencia son la pérdida de peso, la fiebre y la hiporexia en un 7.51%, un 4.69% y un 4.62%, respectivamente, por lo que debería pensarse en este tumor para despistaje del síndrome constitucional y en el estudio de la fiebre sin foco. La pérdida de peso en otros estudios ha llegado al 16 – 18% (283,284), lo que refleja la importancia de tener en consideración el diagnóstico de FEO en un paciente con pérdida de peso no intencionada tras descartar las causas más frecuentes. La fiebre también tiene porcentajes más elevados en la literatura, de hasta el 28% (16). Han presentado otras manifestaciones clínicas menos frecuentes como la polidipsia y la crisis multisistémica secundaria a FEO, sobre todo tras ingesta de fármacos o en cirugías no destinadas a la extirpación del FEO.

Las manifestaciones clínicas digestivas representan un 19.65%. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal (10.98%), cerciorándonos de que no se deba a un proceso secundario independiente del que es el que promovió que se hiciera una prueba de imagen. Normalmente son tumores de gran tamaño en los que el dolor probablemente sea por compresión, hemorragia intratumoral o efectos directos de las catecolaminas en el tracto gastrointestinal, situándolo la literatura entre un 10 – 30% (283). Las náuseas y los vómitos son las siguientes manifestaciones (10.40% y 6.36%, respectivamente). La literatura habla generalmente de vómitos y náuseas conjuntamente y refiere que se producen en un 30% (16). Sin embargo, hay estudios que las separan e indican que las náuseas representan un 20% en el estudio de Falhammar et al. (284) y un 5.6% en el estudio de Wachtel et al., (285), no refiriéndose a los vómitos en concreto en ningún artículo. Otros síntomas relacionados con el aparato digestivo son la elevación de transaminasas presente en 7 pacientes y 2 pacientes con hemorragia digestiva alta.

Las manifestaciones clínicas psiquiátricas representan un 12.14%. El síntoma más referido por los pacientes es el nerviosismo y síntomas relacionados con la ansiedad (12.13%), en la literatura lo describen entre un 15 y un 60% (16,283,284). Otras manifestaciones menos frecuentes son la alteración de la conducta, la labilidad emocional y un caso de cuadro psicótico.

Las manifestaciones clínicas renales representan un 9.25%. La más frecuente es la polaquiuria, siendo bastante infrecuente, de hecho, no hay datos concretos en la literatura. La polaquiuria se debe a una alteración de la función vesical por la liberación de catecolaminas y la estimulación de los receptores vesicales (286). En el mismo puesto está la IRA. Otras alteraciones son la proteinuria posiblemente secundaria a una HTA mantenida mal controlada, dolor lumbar, nefroangioesclerosis maligna que se asocia con las emergencias hipertensivas, alteración de la eyaculación y uropatía obstructiva por el tamaño del tumor.

Las manifestaciones clínicas neumológicas representan un 8.67%. La disnea es la manifestación más frecuente (8.67%), sin embargo, en la literatura la refieren en hasta un 15% (16). La disnea puede ser multifactorial por muchos otros síntomas o signos como por cardiomiopatía, IC, o patologías propiamente respiratorias como el SDRA que también se da con cierta frecuencia en las crisis multisistémicas, en nuestra serie tenemos 2 casos de SDRA. Otros signos y síntomas son la hipoxemia, la cianosis y el EAP, que pueden ser también secundarios a otros síntomas o incluso se han descrito casos de pacientes que han debutado con un EAP y la causa era un FEO (287,288).

Otras manifestaciones menos frecuentes han sido las vasculares (6.36%) incluyendo la epistaxis, la frialdad acra y la vasculopatía periférica. Luego tenemos las manifestaciones obstétricas en un 2.31%, incluyendo el aborto. Y, por último, las oftalmológicas, en tan solo un 1.16%.

En último lugar, nombrar la triada clásica. En el año 1981, Plouin et al. en su estudio, establecieron los síntomas que la conformaban, siendo éstos la cefalea, palpitaciones e hiperhidrosis o sudoración y estando presente en 10 de los 11 pacientes (91%), lo que sugería la utilidad de esta tríada para evaluar la probabilidad de enfermedad (289). Los estudios actuales, sin embargo, sitúan la triada clásica en porcentajes mucho más bajos, normalmente entre el 15 y el 24% (16,136,283,284), pero cada manifestación por separado sí aparece con más frecuencia que la propia triada. En nuestro caso es evidente esta afirmación ya que, la tercera, cuarta y quinta manifestaciones más frecuentes son los componentes de la triada clásica. En nuestro estudio la triada clásica está presente en un 6.36%. El estudio que ha tenido el porcentaje más elevado de manifestación de la triada clásica ha sido el de Lider Burciulescu et al. en un 51.72% (268).

Las manifestaciones clínicas en nuestra muestra de pacientes son menores o se sitúan en el rango bajo de las frecuencias a las que se refiere la literatura. Esto se ve

influenciado por el elevado número de pacientes en los que se ha diagnosticado el FEO por screening genético y que presentaban muy pocas manifestaciones clínicas o incluso ninguna, es decir, que son asintomáticos, que, como hemos visto, representan un elevado porcentaje. El diagnóstico por incidentaloma suprarrenal ha influido menos ya que el diagnóstico por este motivo es considerablemente menor que el screening genético.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes han sido la HTA mantenida, la HTA paroxística, la sudoración, las palpitaciones y la cefalea, de forma muy semejante al estudio de Rodríguez et al. aunque distinto orden (HTA mantenida, palpitaciones, sudoración y cefalea) (113), pero en el mismo orden que el estudio de Nasoriglu Imga et al. (290).

El **diagnóstico** del FEO es en primer lugar bioquímico, demostrándose la elevación de las catecolaminas o las metanefrinas plasmáticas o en orina de 24 horas.

En nuestro estudio todas las determinaciones de catecolaminas y metanefrinas son en orina de 24 horas. En esta serie histórica hay pacientes que sólo tienen determinación de catecolaminas, puesto que aún no se había desarrollado e incluido la determinación de metanefrinas.

La secreción de catecolaminas se divide en grupos de secreción pura, y de secreción mixta, obteniendo diferentes fenotipos secretores. El más frecuente ha sido el mixto (54.29%), seguido del adrenérgico (25.57%), el noradrenérgico (20%) y, por último, el dopaminérgico (2.14%). Dentro del perfil se dividen varias combinaciones como son: adrenérgico junto con noradrenérgico (63.16%), adrenérgico junto con dopaminérgico (5.6%), noradrenérgico junto a dopaminérgico (6.58%) y adrenérgico junto a noradrenérgico y dopaminérgico (25%).

Según el estudio de Kantorovich et al. y el de Iglesias et al., la mayoría de los FEO suprarrenales secretan noradrenalina y adrenalina conjuntamente; aproximadamente un tercio produce exclusivamente noradrenalina y una proporción mucho menor produce y secreta exclusivamente adrenalina (30,133). En nuestro estudio, el segundo en frecuencia es el adrenérgico. Esto es explicable por la alta prevalencia de pacientes con MEN 2A que pertenecen al cluster 2 y su principal perfil de secreción es adrenérgico. En el estudio de Zhang et al., el porcentaje de secreción adrenérgico con respecto al noradrenérgico es también más frecuente, ya que en este estudio MEN 2A y la NF1 suponen las mutaciones más frecuentes, las cuales pertenecen al cluster 2 (59).

Es de destacar que hemos tenido 3 pacientes con perfil dopaminérgico puro. En la literatura este perfil es excepcional en los FEO, siendo más común en los PGL y asociándose a malignidad (277).

Con respecto a las **pruebas de imagen**, la más frecuentemente utilizada es el TAC (96.53%) de los FEO diagnosticados. El TAC de abdomen se considera la técnica de imagen de primera elección (21) y fue mayor que en otras series (17,133). La segunda técnica de imagen utilizada ha sido la RM en un 20.23%, con menos frecuencia que en otras series (17,133) y en algunos casos era la prueba de imagen que diagnosticaba el incidentaloma suprarrenal, utilizándose también en los casos de screening de FEO para evitar radiación excesiva al paciente.

En ocasiones, tras la prueba de imagen de localización, se pueden realizar técnicas de imagen funcional. En nuestro estudio la más utilizada es la MIBG en un 61.85% de los pacientes, similar al estudio de Kopetschke et al. (17). En los pacientes en los que se realizó esta prueba se detectó FEO en el 88.78% de los pacientes con una frecuencia muy similar a otros artículos (20,262). Sin embargo, en otros estudios se ha utilizado con menos frecuencia y con una menor sensibilidad diagnóstica (127,133,291). A diferencia de nuestra serie, un estudio refiere falsos negativo con el MIBG en el 50% de los pacientes (129).

En otros estudios como el Wegner et al. (134) se ha utilizado técnicas más novedosas como el ⁶⁸Ga-PET-DOTATOC en un 43%, en nuestro caso se ha utilizado sólo en 2 pacientes en el periodo que comprende nuestra muestra. Puede deberse a la disponibilidad de la prueba de imagen en los distintos centros, siendo la incorporación en nuestro centro reciente.

A partir de ahora, que tenemos nuevas modalidades de pruebas funcionales y cada vez están más en boga, el porcentaje de MIBG disminuirá aumentando el de otras pruebas funcionales con la [¹⁸F]F-DOPA y el ⁶⁸Ga-PET-DOTATOC, ya que las guías recientes los posicionan como las pruebas de imagen funcional de elección en muchos casos de FEO (136).

En ocasiones el diagnóstico de FEO no se establece con una sola prueba de imagen, sino que se realiza con combinaciones de varias. En nuestra muestra la forma de diagnóstico mediante imagen más frecuente es el TAC junto con MIBG (36.99%). La siguiente modalidad de diagnóstico es el TAC aislado (18.50%). Las combinaciones de pruebas de imagen para el diagnóstico del FEO han sido variadas, llegando a recoger 16

combinaciones distintas de pruebas de imagen. En el estudio de Kopetschke et al. la distribución de pruebas de imagen fue muy similar, siendo lo más frecuente haber hecho dos pruebas de imagen, seguido de una única prueba de imagen (17).

El **tratamiento α -bloqueante** que se ha utilizado con más frecuencia en nuestros pacientes es la fenoxibenzamina (83.61%), establecido como el tratamiento de elección (21), seguido de la doxazosina (18.18%). En el estudio de Gruber et al. la tasa de fenoxibenzamina es mayor y la de doxazosina menor, con un 92.7% y un 13.5% respectivamente. Por otro lado, en bastantes casos se solaparon ambos tratamientos (138), lo cual en nuestro caso esto ocurre en 13 pacientes.

Tras observar la evolución del α -bloqueo en nuestro centro, el porcentaje con doxazosina está siendo mayor en los últimos años, también mediado por la mayor facilidad de dispensación de este último fármaco.

En nuestro estudio se han β bloqueado a 12.99% de pacientes, administrándose a los pacientes con taquicardia y/o palpitaciones. En el estudio de Gruber et al. β se bloquearon a todos los pacientes independientemente de la clínica (138). El estudio de Lee et al. la frecuencia de β bloqueo también fue mayor que en nuestro estudio (260). También fue mayor el porcentaje de tratamiento con calcio antagonistas en este estudio, llegando al 18.5%, representando en nuestro caso un 1.95% (260).

También se han prescrito otros tratamientos antihipertensivos como apoyo para control de la HTA en un 3.25%.

El **tratamiento quirúrgico** es el de elección en el FEO. Se han intervenido un 95.38% de pacientes (n=165). El método más utilizado es la laparoscopia en un 60.60% (n=100) del total de pacientes intervenidos, de los cuales se tuvo que reconvertir en 10 pacientes (10%). En otros artículos la proporción de cirugía por vía laparoscópica es similar, también con un porcentaje bajo de reconversiones (6.25%) (133,283). En el estudio de Kopetschke et al. (17) la reconversión de la cirugía supuso un 9%, semejante a nuestra serie. En el estudio de Gruber et al. el porcentaje de laparoscopias fue mayor, 76.2% (138). En otros estudios, sin embargo, el porcentaje de laparoscopias fue bastante inferior, siendo del 36.1% y 44.8% (17,127). Para comparar porcentajes de laparoscopias realizadas es importante conocer la fecha en la que comenzó el estudio porque en el nuestro, en los primeros años no estaba instaurada esta técnica quirúrgica, y quizás en otros estudios esté instaurada desde el inicio del periodo de estudio.

Dentro de los casos de cirugía por laparoscopia hay cinco casos de suprarrenalectomía parcial (5%). Esta es una técnica en auge en los últimos años en los casos de FEO familiar con determinadas mutaciones. La literatura lo recomienda especialmente en MEN 2 y VHL por su bajo riesgo metastásico y lo descarta en mutaciones en SDHB y MAX por el alto riesgo metastásico (292,293).

De estas cirugías un 70.91% es adrenalectomía unilateral y el 29.09% adrenalectomía bilateral en el mismo acto quirúrgico (138,259). Esto se debe al elevado número de pacientes MEN 2A que tenían afectación de la glándula contralateral.

Las **complicaciones intraquirúrgicas** han tenido lugar en el 23.03% de los pacientes. En otros estudios se describen complicaciones en el 15% (149) y más bajas, incluso del 3.2% (17,259,294). En nuestro caso la complicación más frecuente es la HTA, suponiendo un 39.47% del total de todas las complicaciones, seguida de la hipotensión, que también es una complicación muy característica de la cirugía del FEO, la cual ha ocurrido en un 13.16%. En el estudio de Lee et al., hubo una alta prevalencia de inestabilidad hemodinámica, con un 66.7% de hipotensión intraquirúrgica y un 70.4% eventos de HTA, a pesar de una buena preparación prequirúrgica (260). En la serie de Iglesias. et al. (133) las complicaciones fueron, sobre todo, crisis hipertensivas (20%).

En cuanto a las **complicaciones postquirúrgicas**, se han producido en un 15.76% de los casos. Hay estudios con tasas más bajas, del 3.4% y 3.2% de los pacientes, respectivamente (259,294), influyendo el número y tipo de complicaciones que se han tenido en cuenta en cada estudio. La complicación más frecuente es la fiebre y la hipotensión, en un 38.46% de los pacientes cada una, seguida de la HTA en un 19.23%.

La mortalidad perioperatoria ha tenido lugar postquirúrgicamente en un 1.81% (n=3), por complicaciones médicas. En otros estudios las muertes también han sido postquirúrgicas, refiriendo en un estudio dos éxitos y otro uno. En el primer estudio no se especifican las causas de la muerte y el segundo fue por un ictus masivo (133,294).

Hemos comparado nuestras complicaciones postquirúrgicas según la clasificación de Clavien-Dindo con el estudio de Bai et al. Las complicaciones grado I en nuestro estudio son del 89.09% (n=147), grado II del 6.67% (n=11), grado III del 2.42% (n=4), grado IV ningún paciente y grado V del 1.82% (n=3), en contraposición de las halladas en el estudio de Bai et al. que en el grado I tenían 35.5%, grado II del 21.4%, grado III 1.5%, grado IV 5.3% y grado V 1.5% (295), obteniendo nosotros mejores resultados. Otros dos artículos tuvieron unas complicaciones de Clavien-Dindo similares a las mostradas en nuestro

estudio en los grados del I al III, teniendo en nuestro estudio resultados más favorables en los grado IV y V (296,297).

Con respecto a la escala de PASS, los datos que tenemos son muy limitados, sólo se realizó en 62 pacientes intervenidos (37.58%). Estas limitaciones se deben a dos factores, el primero es que la escala de PASS no se describió y se instauró hasta 2002. Posteriormente a esa fecha, no todos los patólogos utilizaron esta clasificación, por lo que tampoco se disponía de esta información en algunos casos.

Los datos que hemos obtenido han sido que un 35.48% tienen un PASS mayor o igual a 4 (n=22). En el caso del FEO metastásico sólo se calculó en un caso y fue de 8. Por tanto, los 21 pacientes restantes con PASS mayor o igual a 4, a pesar de la puntuación obtenida no han desarrollado metástasis. En un reciente estudio de Wachtel et al. no se encontró relación estadísticamente significativa entre el PASS y el tiempo libre de enfermedad, siendo significativa la edad, la mutación en SDHB, el que sea un PGL, el Ki67, y la escala de GAPP (255). Esto se debe a que los datos utilizados en el PASS tienen gran variabilidad interobservador, y un aspecto importante que si tiene en cuenta el GAPP, es que no se considera el Ki67 (298).

El **tamaño del FEO** es de 4.07 ± 3.08 cm de media al diagnóstico, menor que en otras series (127,133,137,140,258,262), justificado por la alta tasa de FEO familiares presentes en el estudio. Debido a esto, Ebbehoj et al, afirma que cada vez es mayor el número de FEO menores de 4 cm por esta misma razón (140).

Un 5.20% (n=9) de los FEO son **metastásicos**. En las diferentes series la enfermedad metastásica varía desde el 4 al 37.5% (17,127,133,134,141,258–260). El porcentaje de metastásicos de nuestra serie se sitúa en la parte inferior del rango que refiere la literatura.

En nuestra serie, el FEO metastásico es más frecuente en la mujer (66.7% vs 33.3%) que, en el hombre, coincidiendo con el estudio de Li et al. (299). La edad media de diagnóstico inicial es de 44.36 ± 15.80 años, muy semejante a la del estudio de Kim et al. (127). De todos los FEO metastásicos, 7 murieron por la enfermedad de los cuales 2 pacientes en el periodo postquirúrgico, y 2 siguen vivos. El tamaño medio es de 8.58 ± 5.93 cm, la literatura refiere que el tamaño mayor de 5 cm es un factor de riesgo de malignidad (2), aunque se han descrito metástasis tanto en tumores de 9.2 cm como de 4 cm, como ocurre en nuestros pacientes que el tamaño varía de menos de 3 cm a más de

14 cm, lo que quiere decir que todos ellos tienen potencial metastásico y precisan de seguimiento (131).

El **seguimiento** de los pacientes con FEO debe ser de al menos 10 años y se recomienda un seguimiento de por vida para los pacientes con mutación germinal confirmada (21,54). La periodicidad de éste y las pruebas solicitadas dependerán de la mutación. Todos nuestros pacientes con mutación germinal llevan seguimiento de por vida.

Hay 23 recidivas (13.29%), 19 en la glándula contralateral y las otras 4 han sido metástasis postquirúrgicas. La recurrencia de FEO en la glándula contralateral de forma metacrónica ya se ha discutido previamente. En cuanto a las recurrencias metastásicas nuestro porcentaje es muy bajo (2.30%) mientras que en el estudio de Parasiliti-Caprino et al. asciende a 15.90% (300) y en el de Amar et al. a 12.50% (256).

Hay 9 éxitos debidos al FEO, 7 fueron por enfermedad metastásica, 2 de ellos en el periodo postquirúrgico, y los otros 2 no eran metastásicos y la causa del fallecimiento fue, uno por efectos de la clínica y el otro por complicaciones postquirúrgicas.

6.2. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON FEO SINTOMÁTICO Y ASINTOMÁTICO

Como se ha comentado anteriormente, la forma de diagnóstico de los FEO está cambiando, con aumento del diagnóstico de FEO mediante incidentaloma suprarrenal, y por screening de pacientes con mutaciones predisponentes a FEO (45). Estas nuevas formas de diagnóstico van a hacer que nos encontremos con FEO que no presenten síntomas aparentemente.

A estos FEO se les denomina según el estudio de Mannelli et al. como FEO subclínico o asintomático (301).

Detectar el FEO en fases asintomáticas es muy importante, ya que el no diagnosticarlo implica una alta morbimortalidad (302). El FEO asintomático también parece tener un riesgo CV significativo en algunos pacientes, por la posible secreción continua de catecolaminas, pero es considerablemente menor que en el paciente sintomático (303,304). En este sentido, el hallazgo en autopsias puede ser casual al fallecer por otra causa, o que el éxitus se haya debido al FEO por una descarga

catecolaminérgica, especialmente durante o tras una cirugía por otra causa, o también de forma secundaria a la posible descarga continua y asintomática del tumor que da a lugar a las complicaciones CV de estos tumores (302).

Por ello, y teniendo en cuenta la morbilidad e incluso mortalidad que pueden presentar los pacientes fundamentalmente que desarrollan síntomas, es importante determinar qué variables podrían relacionarse con pacientes con FEO sintomático, ya que, una vez identificadas, se podría realizar un seguimiento más estrecho de estos pacientes, valorándose la necesidad de medicación e incluso de operar de forma más temprana (302).

En cuanto al **sexo**, las mujeres presentan un porcentaje de FEO sintomático mayor que los hombres, alcanzando la significación estadística tanto en el análisis univariante como multivariante. Edwin et al. en su estudio concluyó que las mujeres tenían significativamente más signos y síntomas de FEO que los hombres, independiente del fenotipo bioquímico y la presentación del tumor, y lo relaciona con una posible sensibilidad distinta al receptor de catecolaminas (305).

También se ha observado una tendencia a una **edad media** menor al diagnóstico de los pacientes asintomáticos, sin alcanzar la significación estadística. La edad es menor en los asintomáticos por el alto porcentaje de pacientes diagnosticados por screening genético, ya que con los incidentalomas ocurre lo contrario, suelen diagnosticarse en edades más avanzadas (285,306).

Con respecto a la **localización** del tumor analizamos si la lateralización del FEO se relacionaba con presentar síntomas, pero no se ha hallado significación estadística entre ambas.

También se ha valorado la relación entre presentar manifestaciones clínicas y que el paciente tenga al diagnóstico un FEO bilateral sincrónico al diagnóstico. El estudio estadístico realizado muestra que tener al diagnóstico un FEO bilateral sincrónico disminuye la probabilidad de tener un FEO sintomático en 3.7 veces, efecto que se pierde en el estudio multivariante. Este resultado se explica por el elevado número de pacientes con mutación en RET para MEN 2A, al hacer el screening para el diagnóstico de FEO los pacientes están asintomáticos, pero ya han desarrollado FEO bilateral.

En cuanto a la **genética**, se observa como los casos familiares presentan menos síntomas, alcanzando la significación estadística tanto el análisis univariante como

multivariante. El estudio de Neumann et al. reafirma esta situación, que los casos de FEO asintomático son cada vez más frecuentes entre los casos de screening genético (3).

En relación con el **perfil de secreción** más frecuente proporcionalmente en los pacientes con FEO sintomático con respecto al asintomático es el noradrenérgico (85.7%), seguido del mixto (75%), el dopaminérgico (66.7%) y, por último, el adrenérgico (42.4%), aunque en números absolutos, el más frecuente es el mixto.

En relación con estos porcentajes, en el estudio estadístico los resultados obtenidos indican que presentar un perfil de secreción mixto y noradrenérgico se asocia a un aumento de la probabilidad de tener un FEO sintomático en 2.09 y 3.63 veces, respectivamente; mientras que el perfil adrenérgico disminuye la probabilidad de tener un FEO sintomático en 3.57 veces, y, por tanto, aumenta la de que fuera asintomático, siendo un factor de protección. Posteriormente, en el estudio multivariante sólo el perfil noradrenérgico mantiene la significación estadística aumentando la probabilidad de tener un FEO sintomático en 6.55 veces.

Respecto a los perfiles de secreción y la presencia de síntomas, la literatura aporta datos poco concisos e incluso contradictorios.

De forma general, posicionan el perfil noradrenérgico como el menos sintomático. Este perfil es característico del cluster 1, formado por mutaciones que carecen de la enzima PNMT que es la encargada de convertir la noradrenalina en adrenalina. Nölting y Grossman et al. sitúa los FEO de este cluster con puntuaciones de síntomas más bajos (307). Esto se debe a que las manifestaciones clínicas que presentan son menos floridas y, por lo general, no son paroxísticas, pasando más desapercibidas (62). Podrían considerarse clínicamente más silentes, con elevaciones de la TA que puede asemejarse a la HTA esencial, por lo que en este perfil es característica la HTA mantenida más que paroxística (157). Zuber et al. relacionó la HTA mantenida con niveles elevados de noradrenalina. Además, encontró que los pacientes con HTA mantenida tenían niveles plasmáticos elevados de catecolaminas durante cada medición, lo que sugiere un patrón secretor continuo en lugar de paroxístico (280).

Este efecto se debe a la acción fisiológica de la noradrenalina sobre los receptores α_1 y α_2 , que inducen vasoconstricción (308), y pudiendo causar vasoespasmo en la circulación cerebral, cardíaca, ocular, gastrointestinal y renal; con lo que puede conllevar a ACV, IAM, alteraciones oftalmológicas, isquemia intestinal e incluso taquiarritmias letales (157). Además del vasoespasmo, también produce aumento de la agregación

plaquetaria pudiendo provocar trombosis. Por tanto, las concentraciones elevadas de noradrenalina circulantes de forma continua producen complicaciones CV graves y potencialmente mortales (309).

La noradrenalina estimula con más precisión e intensidad los receptores α_1 , α_2 y β_3 , los cuales producen elevación de la TA, aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis, además de mayor liberación de insulina y glucagón por el páncreas, lo que puede producir hiperglucemia de forma mantenida e incluso DM. Otros síntomas atribuidos a la estimulación de estos receptores serían la dilatación de la pupila, alteración de la motilidad intestinal, el aumento de la contracción uterina durante el embarazo lo que predispone al aborto o parto prematuro, alteraciones en la eyaculación y también puede aumentar la lipólisis produciendo hiperlipemia. Los receptores β_1 se estimulan por igual con adrenalina y noradrenalina, produciendo aumento de fuerza de contracción cardiaca y FC, aumento de secreción de renina reforzando la HTA mantenida, la lipólisis, la calorigénesis dando lugar a pérdida de peso (16). Como se puede apreciar, sí produce síntomas, pero poco específicos y llamativos que pueden atribuirse a otras patologías.

Este perfil de secreción también puede presentar crisis catecolaminérgicas con síntomas paroxísticos debido a determinadas desencadenantes como fármacos, alimentos, aumento de la presión intraabdominal, cirugía o ciertas pruebas invasivas.

También hay teorías que refieren que las concentraciones elevadas de noradrenalina de forma continua pueden contribuir a una regulación negativa de los adrenerreceptores, lo que denominan desensibilización de estos receptores. Como refería Zuber et al., la medición de las catecolaminas en estos tumores con HTA mantenida estaban siempre elevadas (280). Esto contribuye a un cuadro todavía más leve, puede que con TA normal (301). Incluso se piensa que la secreción sostenida de noradrenalina contribuye a la taquifilaxia más que en los tumores que secretan catecolaminas en episodios muy espaciados (280,310). La desensibilización de los receptores adrenérgicos siempre ha sido un tema muy debatido, tanto en la investigación como en la atención clínica. Se han realizado numerosos estudios que informaron de una desensibilización significativa de los receptores adrenérgicos α y β en humanos sanos o pacientes con FEO, así como en modelos animales. Esta experiencia sugiere que un número significativo de pacientes con hipercatecolaminemia relacionada con FEO son asintomáticos, a pesar de un tratamiento mínimo o nulo. Aún se desconocen los mecanismos específicos y la tasa real de desensibilización en cada persona. Sin embargo, cuando se produce una

hipercatecolaminemia paroxística con una secreción rápida de grandes cantidades de catecolaminas, es muy probable que se precipite un episodio clínico importante, incluso en un paciente con cierto grado de desensibilización, por lo que la desensibilización puede ser reversible (280). Según Constantinescu et al., secundariamente a estas consideraciones se podría explicar porque el aumento de noradrenalina plasmática por el FEO pueden no provocar manifestaciones clínicas de secreción de catecolaminas hasta que los aumentos de ésta sean razonablemente altos (310).

En nuestra serie, tanto en el análisis univariante como multivariante el perfil noradrenérgico se asocia a un FEO más sintomático. Falhammar et al. también encontró correlación positiva entre secreción noradrenérgica y presencia de más síntomas (284). No se ha analizado con detalle cuáles son los síntomas específicos con los que se relaciona este perfil, probablemente podrían ser síntomas más larvados y menos paroxísticos, como se describe en la literatura.

El perfil adrenérgico, en cambio, es característico del cluster 2, en el cual está presente la enzima PNMT que transforma la noradrenalina a adrenalina; y se caracteriza por síntomas paroxísticos y más llamativos (309). Los pacientes con FEO que presentan este perfil se caracterizan por una puntuación general de síntomas más alta, sobre todo crisis HTA, palpitaciones, flushing, cefaleas, temblor, palidez y ansiedad, con respecto a los que tienen otro perfil de secreción (62,63). Esto se debe a la estimulación de los receptores β_1 y β_2 , produciendo aumento de la FC, lipólisis, aumento de la velocidad de conducción nerviosa produciendo síntomas neurológicos y psiquiátricos, incluso llevando a convulsiones y síntomas psiquiátricos llamativos como cuadros psicóticos, también se produce incremento de la conversión de T4 libre a T3 libre aumentando el nerviosismo. Otro efecto es la hiperglucemia, por estimulación de los islotes pancreáticos y por glucogenólisis hepática. También hay alteración del sistema digestivo con contracción de esfínteres produciendo náuseas, vómitos y estreñimiento (16). Estos síntomas son más llamativos que los que producen los del perfil noradrenérgico, pero ocurren de forma paroxística y también puede aparecer ante factores desencadenantes, y estar asintomáticos si no se han desencadenado paroxismos.

Zuber et al., refiere que los pacientes con HTA paroxística ocurre por presentar niveles elevados de adrenalina y es muy típico del MEN 2A (280), ya que pertenece al cluster 2 y tiene el perfil de secreción característicamente adrenérgico. Por tanto, con respecto a nuestro estudio en el que como se ha mencionado hay una elevada prevalencia

de MEN 2A, la mayoría de ellos diagnosticados mediante screening y, por ello, al diagnosticarse de forma tan precoz muchos de ellos no han desarrollado síntomas.

El fenotipo dopaminérgico suele ser característico de PGL y es predictor de tumores malignos, ya que la dopamina representa la poca diferenciación del tumor, por la ausencia de la primera enzima en la cascada de transformación de las catecolaminas, la DBH (16). Los pacientes con este fenotipo pueden no presentar síntomas o presentar síntomas atípicos. La dopamina estimula los receptores dopaminérgicos, desde D₁ a D₅, produciendo vasodilatación arterial, por lo que la HTA no es característica de estos tumores. También produce aumento de la natriuresis produciendo polidipsia, y tiene otras funciones paracrinas a nivel del tracto gastrointestinal, dando lugar a dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea y pérdida de peso (307).

El **tratamiento** de elección estos tumores, tanto sintomáticos como asintomáticos es la cirugía. Según la literatura los pacientes con FEO asintomáticos también deben prepararse prequirúrgicamente con α -bloqueantes ya que presentan complicaciones intraquirúrgicas y postquirúrgicas (18). Se ha descrito que los pacientes asintomáticos sin preparación prequirúrgica han presentado inestabilidad hemodinámica durante la cirugía (144).

Otra variable analizada es si los pacientes con síntomas presentaban más **complicaciones intraquirúrgicas y postquirúrgicas**. Las complicaciones intraquirúrgicas y las postquirúrgicas han presentado relación estadísticamente significativa en el análisis univariante, aumentando estas en los pacientes con FEO sintomático en 1.65 y 2.44 veces respectivamente, permaneciendo significativa las complicaciones intraquirúrgicas en el estudio multivariante.

En la literatura hay muy pocas referencias sobre la presencia de síntomas y las complicaciones durante la cirugía. En el estudio de Li et al., valoraron los factores de riesgo para desarrollar inestabilidad hemodinámica durante la cirugía, pero solo en FEO mayores de 5 cm, en el que se analizaron los síntomas iniciales no habiendo relación estadísticamente significativa (311). En el estudio de Jiang et al., se valoró la presencia de HTA, hiperglucemia/DM y taquicardia antes de la cirugía como factores relacionados con complicaciones perioperatorias, pero sólo obtuvieron significación estadística en la hiperglucemia/DM, las otras dos complicaciones no alcanzaron la significación estadística, aunque en los porcentajes de cada síntomas y sus complicaciones si se ve un porcentaje menor de complicaciones en los pacientes que no presentaban HTA y/o taquicardia (312).

No sabemos si la hiperglucemia/DM estaba ya diagnosticada en el paciente o se debía al FEO. En el estudio de Araujo – Castro et al., se valoró la presencia de HTA, DM, enfermedad CV y cerebrovascular, pero no especifica si el paciente presentaba esta sintomatología por el FEO o la tenía previamente, y obtiene resultados estadísticamente significativas en DM y en enfermedad cerebrovascular (297). Salvo el estudio de Li et al., ninguno otro estudio valora la influencia de la presencia de síntomas antes de la cirugía para desarrollar complicaciones. Este, además, tiene la limitación de que solo lo hizo en tumores mayores de 5 cm.

En relación con las complicaciones postquirúrgicas, el estudio de Araki et al., muestra la probabilidad de desarrollar hipoglucemia solamente y tiene en cuenta las manifestaciones clínicas relacionados con el FEO, pero sin alcanzar la significación estadística (313). Nölting y Grossman et al. en su estudio tuvo en cuenta la DM, la enfermedad coronaria, la HTA y las arritmias, teniendo relación estadísticamente significativa con las complicaciones postquirúrgicas la presencia de enfermedad coronaria y las arritmias, pero tampoco sabemos si alguna de estas manifestaciones son debidas al FEO (295).

La mayoría de artículos publicados en relación con los factores de riesgo para desarrollar complicaciones intra y postquirúrgicas se enfocan en cómo afecta el tratamiento prequirúrgico, el tamaño del tumor y el tipo de cirugía.

Con respecto al **tamaño** del tumor, los tumores sintomáticos tienen un tamaño mayor que los asintomáticos, 4.49 ± 3.07 cm vs 3.14 ± 2.27 cm, respectivamente, hallando significación estadística en el análisis univariante y perdiéndose posteriormente en el multivariante. En el estudio de Iglesias et al., los pacientes con tumores más grandes tenían sintomatología con respecto a otros más pequeños, que tenían más tendencia a ser asintomáticos, igual que ocurre en nuestro estudio univariante (133). Sin embargo, hay varios casos detallados en la literatura en los que tumores mayores de 4 cm eran totalmente asintomáticos, incluso siendo no secretores (144). Los estudios como el de Rogowski-Lehmann et al., determinan que los FEO diagnosticados como incidentalomas suprarrenales son pacientes mayores y con mayor volumen tumoral (265). Esta afirmación de que los incidentalomas suprarrenales presentan mayor tamaño también se evidencia en otros estudios como el de Oliveira et al. (171), lo que llama la atención, ya que habitualmente los incidentalomas suprarrenales son asintomáticos o manifestaciones muy sutiles que pueden pasar desapercibidas, y estos estudios refieren que se diagnostica

con un tamaño mayor. Por contra, otros estudios como en el de Berends et al. y en el de Ebbehøj et al. destacaron que los tumores diagnosticados como incidentalomas suprarrenales tenían un menor tamaño (137,140).

Mannelli et al. afirma que los tumores de pequeño tamaño secreta menos catecolaminas, por lo que los FEO pequeños en sus primeras etapas de desarrollo generalmente se asocian con pocos o síntomas leves e incluso no llegan a presentar ningún síntoma (301).

Esta discrepancia en la relación de los síntomas con el tamaño de los incidentalomas suprarrenales se intenta explicar en varios estudios. Geruola et al. afirma que las reservas de catecolaminas más concentradas en algunos tumores y las tasas más altas de secreción pueden contribuir a que algunos pacientes con FEO de tamaño similar sean diagnosticados sobre la base de manifestaciones clínicas relacionadas con el FEO, mientras que otros se presenten como incidentalomas con índices más bajos de producción y secreción de catecolaminas (63). Incluso puede tener participación en esta forma de presentación la desensibilización de los receptores llegando a no producir síntomas. También se postula que es posible que estas lesiones al ser asintomáticas no requieran un diagnóstico tan rápido y, por lo tanto, se presenten más tarde que las lesiones sintomáticas presentando un mayor tamaño (12). Y, por último, hay quien defiende que al ser tumores muy vascularizados a menudo se presentan con áreas hemorrágicas, y que los FEO con áreas internas necróticas/hemorrágicas pueden asociarse con tumores poco sintomáticos o, incluso, asintomáticos.

Por otro lado, no hay ningún paciente con FEO metastásico que se haya presentado como asintomático.

6.3. DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON FEO ESPORÁDICO Y FAMILIAR

Los datos de nuestro estudio relacionado con la genética únicamente se deben comparar con los de otros estudios realizados en los que se analice únicamente el FEO, sin PGL. En el caso de que sea de forma conjunta, que es lo más común por la baja prevalencia de estos tumores, en dichos estudios se deben individualizar los datos

relativos al FEO, ya que el PGL tiene mayor predisposición a mutaciones, siendo estas distintas a las del FEO (110,128,135,155,164,258,264,266,269).

Con respecto al **sexo**, es más frecuente el FEO familiar en el hombre, hallándose relación estadísticamente significativa, según la cual el hombre tiene 2.4 veces más probabilidades de tener un FEO familiar, aunque luego esta significación desaparece en el análisis multivariante. En el estudio de Lider Burciulescu et al. coincide con nuestro estudio en que es más frecuente en el hombre el FEO familiar, pero, en este caso, sin alcanzar la significación estadística.

En relación a la **edad**, la media de los FEO esporádicos es de 50.19 ± 14.70 años, similar a la descrita en la literatura (20,127,130–133,137,138,140,149,259–264). La edad media en los FEO familiares es de 36.32 ± 12.39 años y en los casos índice es de 37.61 ± 14.8 años, ambas edades muestran una relación estadísticamente significativa tanto en el análisis univariante como multivariante. Al aumentar la edad disminuye la probabilidad de presentar FEO familiar, relación que se encuentra en otros estudios (55,68,125,127–130,133–135,138,261,264,314).

En el caso de los FEO familiares se encuentran los pacientes diagnosticados por screening, donde se hace una búsqueda activa y, por tanto, se hallan en periodos muy precoces y a edades menores (60,68,131,140).

El estudio de Araujo – Castro et al. también afirma que cuanto menor es la edad, mayor es la probabilidad de tener un FEO familiar, estableciéndose la edad como un factor de riesgo para un FEO familiar (135).

En el estudio de Lider Burciulescu et al., en el cual comparan FEO esporádico con FEO familiar, la media de edad de sus casos familiares fue mayor, de 44.8 ± 17.8 años, sin alcanzar la significación estadística, teniendo en cuenta que ellos también incluían los diagnósticos por screening en los FEO familiares. En cambio, en el estudio de Nasiroglu Imga et al., la media de los FEO familiares fue menor que la de nuestra muestra, 26.4 ± 9.9 años, y siendo la de los FEO esporádicos muy semejante a la nuestra, y en éste sí se alcanzó la significación estadística (290).

Otro principio que está muy establecido a la hora de realizar un estudio genético en pacientes con FEO, a parte de la edad, son los antecedentes familiares. Se ha llegado a considerar que las pruebas genéticas tiene un valor limitado en pacientes sin historia familiar de FEO, sin enfermedad bilateral u otros aspectos sindrómicos (21). Sin embargo,

existe un porcentaje nada despreciable de pacientes con FEO con mutación positiva, a pesar de no existir casos previos en la familia. En nuestro estudio, todos los casos índice no tenían antecedentes familiares conocidos. En el estudio de Sbardella et al. también se objetivó un porcentaje de 15.1% de pacientes con mutaciones germinales sin existir casos previos en la familia (130). Esto se debe a la baja penetrancia de algunas mutaciones, como ocurre en el SDHA (86), al tipo de herencia como en el SDHD, SDHAF2 y MAX que tienen impronta genética materna y puede tener saltos generacionales ya que, en estos casos, sólo se manifestará la enfermedad cuando se herede del padre (18), y a la presencia de mutaciones de novo (19,121). Aunque obviamente es más frecuente encontrar mutaciones genéticas positivas en aquellos pacientes que tienen historia familiar de mutaciones predisponentes para FEO (43).

En referencia a la **localización** del FEO, aunque no se haya encontrado diferencias significativas, hay una leve predisposición en la glándula izquierda en los casos de FEO esporádico. En el estudio de Lider Burciuslescu et al., sin embargo es más frecuente en la glándula derecha en los casos de FEO esporádico (258).

En nuestra serie, en los pacientes con FEO familiar hay 60 pacientes con FEO bilateral, lo que supone un 68.18%. Este porcentaje es elevado en comparación con otros estudios, (55,131,133,135). Por otro lado, encontramos 6 pacientes con FEO bilateral esporádico, lo que implica un porcentaje de 12.5% del total de pacientes con FEO esporádico, un porcentaje también superior al encontrado en otros trabajos (55,258,264). Varios estudios han tenido una tasa de FEO bilateral esporádico mucho menor, de hecho, en uno de ellos no hubo ningún caso y en el otro sólo hubo un caso de FEO bilateral esporádico (55,258). Concretamente el estudio de Nasiroglu Imga et al., no describen ningún caso bilateral en FEO esporádicos (290), lo mismo ocurre en el estudio de Sbardella et al. (130). Dada su infrecuencia, podría valorarse en estos pacientes hacer un estudio genético más amplio, con la determinación de un mayor número de mutaciones.

Sin embargo, en otros dos estudios su porcentaje de FEO bilaterales esporádicos fue mayor que el nuestro (20% y 21.5%, respectivamente). En el primero estudiando un número de genes menor que nosotros, lo que puede ser que algún bilateral no se haya diagnosticado la mutación, pero el segundo estudio utilizó un panel de genes más completo que el hemos utilizado nosotros. Aun así, la mutación más frecuente fue en RET, pero no sólo en el codón 634, sino también otros, a diferencia de nuestro estudio (267,268).

El estudio de Lang et al. es de gran interés, ya que analiza los pacientes con FEO bilateral y mutación en RET para MEN 2A, ambos estudios son comparables ya que en nuestra serie todos los pacientes con FEO familiar bilateral presentan mutación en RET, como ya se ha comentado. Según este estudio, el codón con mayor predisposición para desarrollar FEO y, además, FEO bilateral, es el codón 634, el cual presentan todos nuestros pacientes MEN 2A (112).

Existe una asociación estadísticamente significativa entre tener un FEO bilateral al diagnóstico y una mutación genética positiva, tanto en los casos índice como en los FEO familiares, aumentando la probabilidad de mutación en 6.42 y 15 veces, respectivamente. Ambos mantienen la significación estadística en el análisis multivariante, cambiando la probabilidad a 4.58 y 30.22 veces, respectivamente. El aumento de probabilidad de FEO familiar en pacientes con FEO bilateral está descrito ampliamente en la literatura (20,25,135,140,258,290). Solo el estudio de Kim et al. no encuentra relación estadísticamente significativa entre la bilateralidad y el tener una mutación germinal positiva (128).

La alta tasa de pacientes con FEO bilateral con mutación genética se debe a que el 86.36% de los casos con FEO familiar corresponden a mutaciones en RET (codon 634). Este resultado fue semejante al de otros estudios (25,54,114,320,323), coincidiendo también el codón afecto. En el estudio español de Cañizares et al. (277), todos los pacientes que presentaban bilateralidad tenían mutación en RET. En cambio, en el estudio de Amar et al. (125) se concluyó que tener FEO bilateral se encontraba correlacionado con mutaciones en VHL y en segundo lugar con RET.

El hecho de que la bilateralidad se asocie a enfermedad genética hace que los pacientes con FEO familiar que sólo han presentado un único FEO tengan que ser reevaluados periódicamente para detectar de forma temprana el FEO de la otra glándula suprarrenal (142).

En cuanto a la **clínica**, en la serie de FEO familiar el 30.64% de esta serie son asintomáticos (n=53), sin embargo, en la serie de casos índice los pacientes asintomáticos son el 14.08% de esta serie (n=10). Ambos son un porcentaje de asintomáticos bastante elevado con respecto a la literatura que pone como máximo en torno al 15% (144,145).

De las manifestaciones clínicas analizadas, en el estudio de FEO familiar han alcanzado la significación estadística en el análisis univariante las relacionadas con la TA, las cardiológicas, las neurológicas, las cutáneas, las sistémicas, las digestivas y las

neumológicas en el estudio de FEO familiar, disminuyendo todas ellas la probabilidad de presentar un FEO familiar. Posteriormente en el análisis multivariante la única que mantiene significación estadística son las manifestaciones clínicas relacionadas con la TA, disminuyendo la probabilidad de presentar FEO familiar en 6.67 veces. En el estudio de Nasiroglu Imga et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en manifestaciones clínicas relacionadas con la TA (290). Araujo-Castro et al. en su estudio afirma que los pacientes con normotensión tienen más probabilidades de estar asociados a FEO familiar (135), lo que apoya nuestro resultado.

En cambio, en el estudio de casos índice ninguna manifestación clínica ha alcanzado la significación estadística, lo que nos demuestra que un paciente con mutación genética diagnosticado como caso índice podría presentarse clínicamente de igual forma que un FEO esporádico.

En relación con el **perfil secreción**, en el estudio de FEO familiar, el único perfil que presenta una relación estadísticamente significativa es el perfil mixto, cuya presencia disminuye la probabilidad de presentar un FEO familiar en 2.44 veces, dato que no se ha visto previamente en la literatura, aunque luego pierde la significación estadística en el análisis multivariante. A pesar de que en números absolutos el perfil mixto es el más frecuente en los casos de FEO familiar, siendo también es el más frecuente en los casos esporádicos. Pero, en cuanto a proporciones, es más frecuente encontrar el perfil adrenérgico al comparar los FEO familiares con respecto a los esporádicos (70% vs 30%). Esto tiene una posible explicación, dos tercios de los pacientes con perfil adrenérgico son MEN 2A en los FEO familiares, es decir, del cluster 2 y, por tanto, característicamente secretores de adrenalina, sin embargo, no lo sigue el mixto sino el noradrenérgico, y eso que según el artículo de Björklund et al. el perfil mixto formado por adrenalina y noradrenalina también puede aparecer en los pacientes MEN 2A (308).

En relación con la **cirugía** de los FEO en los pacientes con FEO familiar diagnosticado mediante screening, especialmente en VHL y MEN 2A por su baja agresividad, la literatura actual apoya la adrenalectomía con preservación cortical en pacientes con riesgo de desarrollar FEO bilaterales (292). En nuestra serie se ha realizado a 5 pacientes con MEN 2A, habiéndose realizado estas cirugías en los últimos años.

Se ha valorado la influencia de presentar mutación genética positiva y el desarrollar **complicaciones** tanto intra como postquirúrgicas. Ambas han tenido una relación estadísticamente significativa en el estudio de FEO familiar, en el que se

demuestra que los pacientes que tienen un FEO familiar sufren menos complicaciones intraquirúrgicas y postquirúrgicas en 2.63 veces y en 3.70 veces, respectivamente, aunque luego ambas no son estadísticamente significativas en el estudio multivariante. En cuanto al estudio de casos índice, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas ni en las complicaciones intraquirúrgicas ni postquirúrgicas. En la literatura no se han encontrado estudios que analice cómo puede influir que el paciente tenga un FEO familiar en las complicaciones intra y postquirúrgicas. Este dato podría tener relación con otras variables, como, por ejemplo, la clínica, tamaño tumoral...

En cuanto al **tamaño** tumoral, solo hay diferencias estadísticamente significativas en los casos de FEO familiar, aumentando el número de veces de que sea un FEO esporádico a mayor tamaño en 1.28 veces, manteniéndose la significación estadística incluso en el análisis multivariante, aumentando la probabilidad de tener un FEO familiar a menor tamaño en 1.54 veces. Esta relación se ha observado en otros estudios (55,134,135,138,141,264,314), sin embargo, en otra serie de publicaciones no se produce esta asociación (125,128,129,133,258). En los casos índice no existe relación estadísticamente significativa, siendo el tamaño en ambos similar. Esta situación se ha descrito también en el estudio de Araujo – Castro et al., ya que los casos índice y los esporádicos se diagnostican de forma parecida (135).

En relación con los datos obtenidos en nuestro estudio, podemos conformar un perfil de pacientes en los que se debe priorizar el estudio genético. Estos son los pacientes jóvenes y los que tengan un FEO bilateral, independientemente de la clínica y el tamaño tumoral.

Obviamente, también habrá que realizárselo prioritariamente a los pacientes que presenten antecedentes familiares en mutaciones para FEO.

LIMITACIONES

Una de las limitaciones que ha surgido durante la realización de la tesis fue la recogida de datos, que como ha sido de forma retrospectiva había que hacer búsqueda de datos en historias muy antiguas, teniéndose que excluir algunos pacientes por falta de datos de la mayoría de variables (bioquímicas, clínicas, histológicas).

Otra limitación ha sido la escasa información de la escala de PASS en la mayoría de informes histológicos, lo que no nos ha permitido correlacionar este dato con las variables analizadas.

Por otro lado, la limitación más importante para la discusión ha sido la escasa bibliografía sobre el FEO aislado sin incluir PGL para comparar nuestros datos. Ocurriendo lo mismo en el caso de los FEO asintomáticos, donde apenas hay referencias en la literatura.

7. CONCLUSIONES

- Las principales características de los pacientes con feocromocitoma de nuestra área son la alta prevalencia de FEO familiar, sobre todo MEN 2A, así como el elevado porcentaje de pacientes asintomáticos.
- Los pacientes con feocromocitoma sintomático son más frecuentes en mujeres, en pacientes con feocromocitoma esporádico y en aquéllos que presentan un perfil noradrenérgico. Además, los pacientes sintomáticos presentan más complicaciones intraquirúrgicas.
- Los pacientes con feocromocitoma familiar se asocian a una menor edad al diagnóstico, menor tamaño y a más bilateralidad con respecto a los casos esporádicos. En cambio, las manifestaciones clínicas relacionadas con la tensión arterial se asocian con una menor probabilidad de presentar un feocromocitoma familiar.

Por otro lado, los casos índice presentan una menor edad y más bilateralidad con respecto a los casos esporádicos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. 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(6):775-83.
2. Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos I, Falhammar H. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. *Cancers*. 2022;14(4):1-22.
3. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552-65.
4. Gupta G, Pacak K, on behalf of the AACE Adrenal Scientific Committee. Precision Medicine: An Update on Genotype/Biochemical Phenotype Relationships in Pheochromocytoma/Paraganglioma Patients. *Endocr Pract*. 2017;23(6):690-704.
5. Sharma S, Fishbein L. Diagnosis and Management of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Guide for the Clinician. *Endocr Pract*. 2023;29(12):999-1006.
6. Falhammar H, Stenman A, Calissendorff J, Juhlin CC. Presentation, Treatment, Histology, and Outcomes in Adrenal Medullary Hyperplasia Compared With Pheochromocytoma. *J Endocr Soc*. 2019;3(8):1518-30.
7. Korpershoek E, Petri BJ, Post E, Van Eijck CHJ, Oldenburg RA, Belt EJT, et al. Adrenal Medullary Hyperplasia Is a Precursor Lesion for Pheochromocytoma in MEN2 Syndrome. *Neoplasia*. 2014;16(10):868-73.
8. Ganni R, Torpy DJ, Falhammar H, Louise Rushworth R. Adrenal Medullary Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9):885-92.
9. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2019;53(3):191-212.

10. Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, Zhang C, Singh S, Li T, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):894-902.
11. Ye Y lin, Yuan X xu, Chen M kun, Dai Y ping, Qin Z ke, Zheng F fu. Management of adrenal incidentaloma: the role of adrenalectomy may be underestimated. *BMC Surg.* 2016;16(41):1-6.
12. Oshmyansky AR, Mahammedi A, Dackiw A, Ball DW, Schulick RD, Zeiger MA, et al. Serendipity in the Diagnosis of Pheochromocytoma: *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(5):820-3.
13. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(12):1977-95.
14. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc.* 1981;56(6):354-60.
15. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg.* 2000;179(3):212-5.
16. Paul A. Fitzgerald. Médula suprarrenal y paraganglios. En: David G Gardner, Dolores Sholback *Endocrinología básica y clínica: Greenspan.* 9ª. México: McGraw-Hill; 2011. p. 345-93.
17. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):355-61.
18. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(8):1443-56.

19. Chew WHW, Courtney E, Lim KH, Li ST, Chen Y, Tan MH, et al. Clinical management of pheochromocytoma and paraganglioma in Singapore: missed opportunities for genetic testing. *Mol Genet Genomic Med.* 2017;5(5):602-7.
20. Currás-Freixes M, Inglada-Pérez L, Mancikova V, Montero-Conde C, Letón R, Comino-Méndez I, et al. Recommendations for somatic and germline genetic testing of single pheochromocytoma and paraganglioma based on findings from a series of 329 patients. *J Med Genet.* 2015;52(10):647-56.
21. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
22. Leung AA, Pasiaka JL, Hycza MD, Pacaud D, Dong Y, Boyd JM, et al. Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(1):19-28.
23. Jhavar S, Arakawa Y, Kumar S, Varghese D, Kim YS, Roper N, et al. New Insights on the Genetics of Pheochromocytoma and Paraganglioma and Its Clinical Implications. *Cancers.* 2022;14(3):1-15.
24. Pacak K, Timmers HJLM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma. En: Jameson JL & De Groot LJ *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1902-30.
25. Guilmette J, Sadow PM. A Guide to Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):951-65.
26. Bernardo Dias Pereira, Henrique Vara Luiz, Ana Gonçalves Ferreira, Jorge Portugal. Genetics of Pheochromocytoma and Paraganglioma. En: Renato Mariani-Costantini *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach.* Australia: Codon Publications; 2019. p. 1-22.
27. Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/Pheochromocytomas: Clinically Oriented Genetic Testing. *International Journal of Endocrinology.* 2014;2014:1-14.

28. Frankel F. Ein fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenden nebennieren tumor und gleichzeitiger nephritis mit veränderungen am circulationsapparat und retinitis. *Archiv f pathol Anat.* 1886;103:244-63.
29. Neumann HPH, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, et al. Evidence of MEN-2 in the Original Description of Classic Pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007;357(13):1311-5.
30. Kantorovich V, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Prog Brain Res.* 2010;182:343-73.
31. Paul Komminoth, Ronald R. De Krijger, Arthur S. Tischler. Paraganglia and the Adrenal Medulla. En: Virginia A LiVolsi, Sylvia L Asa *Endocrine Pathology.* Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2002. p. 149-67.
32. Pick L. Das ganglioma embryonale sympathicum (sympathoma embryonale), eine typisch bosartige geschwulstform des sympathischen nervensystems. *Klin Wochenschr.* 1912;(49):16-22.
33. R. B. Welbourn. Early surgical history of phaeochromocytoma. *Br J Surg.* 1987;74(7):594-6.
34. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature.* 1936;138(32):32-32.
35. T.W. Sadler. De la tercera a la octava semana: el periodo embrionario. En: TW Sanler Langman - *Embriología médica.* 14^a. Barcelona: Wolters Kluwer; 2019. p. 72-95.
36. Bruce M. Carlson, MD, PhD. Cresta neural. En: Bruce M Carlson, MD, PhD *Embriología humana y biología del desarrollo.* 5^a. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 254-68.
37. Bruce M. Carlson, MD, PhD. Sistema nervioso. En: Bruce M Carlson, MD, PhD *Embriología humana y biología del desarrollo.* 5^a. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 216-53.
38. H. Rouvière, A. Delmas. Órganos de la región lumbar y de la pelvis menor. En: *Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional.* 11^a. París: Masson; 2005. p. 545-666.

39. L. Testut, A. Latarjet. Libro X - Glándulas de secreción interna o glándulas endocrinas. En: Tratado de Anatomía Humana. 9ª. Madrid: Salvat Editores; 1977. p. 1023-142.
40. Frank Netter. Atlas de Anatomía Humana. 4ª. Barcelona: Elsevier Masson; 2007. 332 p.
41. H. Lehnert. Principles of catecholamine biosynthesis, metabolism and release. En: H Lehnert Pheochromocytoma Pathophysiology and clinical management. 1ª. Basel: Karger; p. 1-25.
42. Mercado-Asis LB, Wolf KI, Jochmanova I, Taieb D. Pheochromocytoma: A Genetic And Diagnostic Update. Endocrine Practice. 2018;24(1):78-90.
43. Choi H, Kim KJ, Hong N, Shin S, Choi JR, Kang SW, et al. Genetic Analysis and Clinical Characteristics of Hereditary Pheochromocytoma and Paraganglioma Syndrome in Korean Population. Endocrinol Metab. 2020;35(4):858-72.
44. Gimenez-Roqueplo AP. Adrenal tumors: when to search for a germline abnormality? Curr Opin Oncol. 2019;31(3):230-5.
45. Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Clin Transl Oncol. 2021;23(10):1995-2019.
46. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(2):1-14.
47. Neumann HPH, Gimm O, Zerres K. Germ-Line Mutations in Nonsyndromic Pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002;346(19):1459-66.
48. Cascón A, Calsina B, Monteagudo M, Mellid S, Díaz-Talavera A, Currás-Freixes M, et al. Genetic bases of pheochromocytoma and paraganglioma. J Mol Endocrinol. 2023;70(3):1-13.
49. Santos P, Pimenta T, Taveira-Gomes A. Hereditary Pheochromocytoma. Int J Surg Pathol. 2014;22(5):393-400.

50. Ben Aim L, Pigny P, Castro-Vega LJ, Buffet A, Amar L, Bertherat J, et al. Targeted next-generation sequencing detects rare genetic events in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Med Genet.* 2019;56(8):513-20.
51. Rajan S, Zaidi G, Agarwal G, Mishra A, Agarwal A, Mishra SK, et al. Genotype–Phenotype Correlation in Indian Patients with MEN2-Associated Pheochromocytoma and Comparison of Clinico-Pathological Attributes with Apparently Sporadic Adrenal Pheochromocytoma. *World J Surg.* 2016;40(3):690-6.
52. Molina Pimienta L, Salgado Sánchez JC, Amado Garzón S. Feocromocitoma y Paraganglioma: un reto más allá de la clínica. *Rev colomb cancerol.* 2021;25(1):3-12.
53. Alobuia WM, Ammar S, Tyagi M, Ghosh C, Gunda V, Annes JP, et al. Probability of positive genetic testing in patients diagnosed with pheochromocytoma and paraganglioma: Criteria beyond a family history. *Surgery.* 2021;169(2):298-301.
54. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):1-10.
55. Chung R, O’Shea A, Sweeney AT, Mercaldo ND, McDermott S, Blake MA. Hereditary and Sporadic Pheochromocytoma: Comparison of Imaging, Clinical, and Laboratory Features. *AJR Am J Roentgenol.* 2022;219(1):97-109.
56. Patócs, A, Karádi, É, Tóth, M, Varga, I, Szücs, N, Balogh, K, et al. Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary phaeochromocytomas: an analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(5):403-9.
57. Noshiro T, Kazumasa Shimizu, Toshiya Watanabe, Hiroyoshi Akama, Satoru Shibukawa, Wakako Miura, et al. Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens.* 2000;13(1):35-43.
58. Gonzalo ES. Biología molecular en oncología: lo que un clínico debiera saber. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(4):563-70.

59. Zhang J, Li M, Pang Y, Wang C, Wu J, Cheng Z, et al. Genetic Characteristics of Incidental Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1835-42.
60. Neumann HP, Young WF, Krauss T, Bayley JP, Schiavi F, Opocher G, et al. 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: Genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(8):201-19.
61. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev.* 2017;38(6):489-515.
62. Svenja Nölting, Nicole Bechmann, David Taieb, Felix Beuschlein, Martin Fassnacht, Matthias Kroiss, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev.* 2022;43(2):199-239.
63. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):409-20.
64. King KS, Pacak K. Familial pheochromocytomas and paragangliomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(0):92-100.
65. Wachtel H, Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021;28(3):283-90.
66. Pang Y, Liu Y, Pacak K, Yang C. Pheochromocytomas and Paragangliomas: From Genetic Diversity to Targeted Therapies. *Cancers.* 2019;11(4):436.
67. Rustin P, Rötig A. Inborn errors of complex II – Unusual human mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2002;1553:117-22.
68. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AKY. Updates on the genetics and the clinical impacts on phaeochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:190-208.
69. Yankovskaya V, Horsefield R, Törnroth S, Luna-Chavez C, Miyoshi H, Léger C, et al. Architecture of Succinate Dehydrogenase and Reactive Oxygen Species Generation. *Science.* 2003;299(5607):700-4.

70. Ghezzi D, Goffrini P, Uziel G, Horvath R, Klopstock T, Lochmüller H, et al. SDHAF1, encoding a LYR complex-II specific assembly factor, is mutated in SDH-defective infantile leukoencephalopathy. *Nat Genet.* 2009;41(6):654-6.
71. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, et al. SDH5, a Gene Required for Flavination of Succinate Dehydrogenase, Is Mutated in Paraganglioma. *Science.* 2009;325(5944):1-10.
72. Lozano Sánchez FS, Núñez Lozano M, Santos Gorjón P, Masegosa Medina A, Muñoz Herrera Á, González Sarmiento R. Estudio genético del complejo enzimático succinato deshidrogenasa en los paragangliomas carotídeos. Implicaciones diagnósticas. *Angiología.* 2010;62(6):214-8.
73. Tanabe A, Naruse M. Recent advances in the management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Hypertens Res.* 2020;43(11):1141-51.
74. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, Welin S, Skogseid B, Pacak K. Genotype–phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer.* mayo de 2019;26(5):539-50.
75. Muth A, Crona J, Gimm O, Elmgren A, Filipsson K, Stenmark Askmalm M, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med.* 2018;285(2):187-204.
76. Liu P, Li M, Guan X, Yu A, Xiao Q, Wang C, et al. Clinical Syndromes and Genetic Screening Strategies of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Kidney Cancer VHL.* 2018;5(4):14-22.
77. O. Gimm, C. A. Koch, A. Januszewicz, G. Opocher, H. P. H. Neumann. The genetic basis of pheochromocytoma. En: H Lehnert Pheochromocytoma: Pathophysiology and clinical management. 1ª. Basel: Karger; 2004. p. 45-60.
78. Kantorovich V, King KS, Pacak K. SDH-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):415-24.

79. Sarkadi B, Saskoi E, Butz H, Patocs A. Genetics of Pheochromocytomas and Paragangliomas Determine the Therapeutical Approach. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1450):1-17.
80. Eijkelenkamp K, Osinga TE, Links TP, Horst-Schrivers ANA. Clinical implications of the oncometabolite succinate in SDHx -mutation carriers. *Clin Genet.* 2020;97(1):39-53.
81. Van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ, Smit JWA, Corssmit EPM. Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *J Med Genet.* 2012;49(12):768-76.
82. Neumann HPH. Distinct Clinical Features of Paraganglioma Syndromes Associated With SDHB and SDHD Gene Mutations. *JAMA.* 2004;292(8):943-51.
83. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(7):435-44.
84. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PLM, Douglas F, George E, et al. Gene Mutations in the Succinate Dehydrogenase Subunit SDHB Cause Susceptibility to Familial Pheochromocytoma and to Familial Paraganglioma. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):49-54.
85. Tufton N, Shapiro L, Srirangalingam U, Richards P, Sahdev A, Kumar AV, et al. Outcomes of annual surveillance imaging in an adult and paediatric cohort of succinate dehydrogenase B mutation carriers. *Clin Endocrinol.* 2017;86(2):286-96.
86. Burnichon N, Brière JJ, Libé R, Vescovo L, Rivièrè J, Tissier F, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet.* 2010;19(15):3011-20.
87. Ma X, Li M, Tong A, Wang F, Cui Y, Zhang X, et al. Genetic and Clinical Profiles of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Single Center Study. *Front Endocrinol.* 2020;11:1-13.
88. Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Mol Genet.* 2001;10(7):763-7.
89. Fishbein L. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Is This a Genetic Disorder? *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(9):1-10.

90. Barontini M, Dahia PLM. VHL Disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(3):401-13.
91. Aufforth RD, Ramakant P, Sadowski SM, Mehta A, Trebska-McGowan K, Nilubol N, et al. Pheochromocytoma Screening Initiation and Frequency in von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4498-504.
92. Sanford T, Gomella PT, Siddiqui R, Su D, An JY, Bratslavsky G, et al. Long term outcomes for patients with von Hippel-Lindau and Pheochromocytoma: defining the role of active surveillance. *Urol Oncol.* 2021;39(2):134.e1-134.e8.
93. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: The Expanding Genetic Differential Diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(16):1196-204.
94. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell.* 2005;7(1):77-85.
95. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014;23(9):2440-6.
96. Zavoshi S, Lu E, Boutros PC, Zhang L, Harari A, Hatchell KE, et al. Fumarate Hydratase Variants and Their Association With Paraganglioma/Pheochromocytoma. *Urology.* 2023;176:106-14.
97. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(12):967-75.
98. Pacak K, Jochmanova I, Prodanov T, Yang C, Merino MJ, Fojo T, et al. New Syndrome of Paraganglioma and Somatostatinoma Associated With Polycythemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(13):1690-8.
99. Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, Merino M, Fojo T, Kebebew E, et al. Somatic HIF2A Gain-of-Function Mutations in Paraganglioma with Polycythemia. *N Engl J Med.* 2012;367(10):922-30.

100. Cascón A, Comino-Méndez I, Currás-Freixes M, de Cubas AA, Contreras L, Richter S, et al. Whole-Exome Sequencing Identifies MDH2 as a New Familial Paraganglioma Gene. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(5):1-5.
101. Calsina B, Currás-Freixes M, Buffet A, Pons T, Contreras L, Letón R, et al. Role of MDH2 pathogenic variant in pheochromocytoma and paraganglioma patients. *Genet Med.* 2018;20(12):1652-62.
102. Buffet A, Morin A, Castro-Vega LJ, Habarou F, Lussey-Lepoutre C, Letouzé E, et al. Germline Mutations in the Mitochondrial 2-Oxoglutarate/Malate Carrier SLC25A11 Gene Confer a Predisposition to Metastatic Paragangliomas. *Cancer Res.* 2018;78(8):1914-22.
103. Remacha L, Pirman D, Mahoney CE, Coloma J, Calsina B, Currás-Freixes M, et al. Recurrent Germline DLST Mutations in Individuals with Multiple Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Am J Hum Genet.* 2019;104(4):651-64.
104. Yang C, Zhuang Z, Fliedner SMJ, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P, et al. Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med.* 2015;93(1):93-104.
105. Moramarco J, El Ghorayeb N, Dumas N, Nolet S, Boulanger L, Burnichon N, et al. Pheochromocytomas are diagnosed incidentally and at older age in neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol.* 2017;86(3):332-9.
106. Gieldon L, Masjkur JR, Richter S, Därr R, Lahera M, Aust D, et al. Next-generation panel sequencing identifies NF1 germline mutations in three patients with pheochromocytoma but no clinical diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):1-9.
107. M. J. Bernabé Espinosa, P. Carbonell Meseguer. Genética de MEN2. Diagnóstico genético. En: FJ Tebar y JM González Neoplasias endocrinas múltiples. 1ª edición. Barcelona: Edikamed; 2004. p. 132-8.
108. F. J. Pomares Gómez, J. R. Domínguez Escribano, L. López Penabad. Consideraciones generales en el abordaje del paciente con MEN 2. En: FJ Tebar y JM González Neoplasias endocrinas múltiples. 1ª edición. Barcelona: Edikamed; 2004. p. 126-31.

109. Sánchez Sobrino P, Páramo Fernández C, Gil Gil P, Mantiñán Gil B, Pérez Pedrosa A, Palmeiro Carballeira R, et al. Fenotipo de la mutación C634Y del protooncogén RET en el MEN2A: a propósito de una familia. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(5):229-35.
110. Lang BHH, Yu HW, Lo CY, Lee KE, Garcia-Barcelo MM, Woo YC, et al. Bilateral Pheochromocytomas in MEN2A Syndrome: A Two-Institution Experience. *World J Surg.* 2015;39(10):2484-91.
111. Valdés N, Navarro E, Mesa J, Casterás A, Alcázar V, Lamas C, et al. RET Cys634Arg mutation confers a more aggressive multiple endocrine neoplasia type 2A phenotype than Cys634Tyr mutation. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(3):301-7.
112. Martínez-Criado Y, Fernández RM, Borrego S, Cabello R, Fernández-Pineda I. Genetic disorders of pediatric MEN2A patients in the south of Spain. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(11):1018-21.
113. Rodríguez JM, Balsalobre M, Ponce JL, Ríos A, Torregrosa NM, Tebar J, et al. Pheochromocytoma in MEN 2A Syndrome. Study of 54 Patients. *World J Surg.* 2008;32(11):2520-6.
114. Tsang DLLVHM, Bruce G. Robinson. Pheochromocytomas in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:157-78.
115. Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2010;42(3):229-33.
116. Gunawardane PTK, Grossman A. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Adv Exp Med Biol.* 2016;956:239-59.
117. Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, Moley JF. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN 2A. *Surgery.* 2007;142(6):800-5.
118. F. J. Tébar, J. M. Rodríguez. Consideraciones generales en el abordaje del paciente con MEN1. En: FJ Tebar y JM González Neoplasias endocrinas múltiples. 1.^a ed. Barcelona: Edikamed; 2004. p. 6-11.

119. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011.
120. Asa SL, Mohamed A. Menin Loss in Pheochromocytoma of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Endocr Pathol.* 2023;34(1):156-8.
121. Pęczkowska M, Kowalska A, Sygut J, Waligórski D, Malinoc A, Janaszek-Sitkowska H, et al. Testing new susceptibility genes in the cohort of apparently sporadic pheochromocytoma/paraganglioma patients with clinical characteristics of hereditary syndromes. *Clin Endocrinol.* 2013;79(6):817-23.
122. Burnichon N, Cascón A, Schiavi F, Morales NP, Comino-Méndez I, Abermil N, et al. MAX Mutations Cause Hereditary and Sporadic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2828-37.
123. Wenzel A, Schwab M. The mycn/max protein complex in neuroblastoma. Short review. *Eur J Cancer.* 1995;31(4):516-9.
124. Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011;43(7):663-7.
125. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, et al. Genetic Testing in Pheochromocytoma or Functional Paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8812-8.
126. Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, et al. Clinical Predictors and Algorithm for the Genetic Diagnosis of Pheochromocytoma Patients. *Clin Cancer Res.* 2009;15(20):6378-85.
127. Kim KH, Chung JS, Kim WT, Oh CK, Chae YB, Yu HS, et al. Clinical Experiences of Pheochromocytoma in Korea. *Yonsei Med J.* 2011;52(1):45.
128. Kim JH, Seong MW, Lee KE, Choi HJ, Ku EJ, Bae JH, et al. Germline mutations and genotype-phenotype correlations in patients with apparently sporadic pheochromocytoma/paraganglioma in Korea: Germline mutations in PPGL in Korea. *Clin Genet.* 2014;86(5):482-6.

129. Holland J, Chandurkar V. A retrospective study of surgically excised pheochromocytomas in Newfoundland, Canada. *Indian J Endocr Metab.* 2014;18(4):542-5.
130. Sbardella E, Cranston T, Isidori AM, Shine B, Pal A, Jafar-Mohammadi B, et al. Routine genetic screening with a multi-gene panel in patients with pheochromocytomas. *Endocrine.* 2018;59(1):175-82.
131. Liu Z, Ma J, Jimenez C, Zhang M. Pheochromocytoma: A Clinicopathologic and Molecular Study of 390 Cases From a Single Center. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(9):1155-65.
132. Alves Soares N, Pinto Ferreira Pacheco MT, Rocha Ferreira Rodrigues De Sousa MJ, Lopes Matos M, Lourenco Ferreira SA. Pheochromocytoma: a retrospective study from a single center. *Endocr Regul.* 2021;55(1):16-21.
133. Iglesias P, Santacruz E, García-Sancho P, Marengo AP, Guerrero-Pérez F, Pian H, et al. Feocromocitoma: experiencia clínica de tres décadas en un estudio multicéntrico. *Rev Clin Esp.* 2021;221(1):18-25.
134. Wang H, Papachristos AJ, Gill AJ, Clifton-Bligh R, Aniss AM, Glover A, et al. Genotype–Phenotype Correlations and Clinical Outcomes in 155 Cases of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *World J Surg.* 2023;47(3):690-8.
135. Araujo-Castro M, Mínguez Ojeda C, García Sanz I, Calatayud M, Hanzu F, Mora M, et al. Genetic study in pheochromocytoma ¿is it possible to stratify the risk of hereditary pheochromocytoma? *Neuroendocrinology.* 2023;113(6):657-66.
136. Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023;14:1-28.
137. Berends AMA, Buitenwerf E, De Krijger RR, Veeger NJGM, Van Der Horst-Schrivers ANA, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med.* 2018;51:68-73.

138. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, McKenzie TJ, Lyden ML, Dy BM, et al. Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1386-93.
139. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahan AH. Comparison of CT Findings in Symptomatic and Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(3):684-8.
140. Ebbehøj A, Stochholm K, Jacobsen SF, Trolle C, Jepsen P, Robaczyk MG, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):2251-61.
141. Al Subhi AR, Boyle V, Elston MS. Systematic Review: Incidence of Pheochromocytoma and Paraganglioma Over 70 Years. *J Endocr Soc.* 2022;6(9):1-9.
142. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Štrauch B, Kršek M, et al. High Incidence of Cardiovascular Complications in Pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2012;44(05):379-84.
143. Otusanya O, Goraya H, Iyer P, Landi K, Tibb A, Msaouel P. A vicious cycle of acute catecholamine cardiomyopathy and circulatory collapse secondary to pheochromocytoma. *Oxf Med Case Rep.* 2015;2015(10):343-5.
144. Ahmed M, Zayan Ahmed Sami, Faryal Razzaq, Muhammad Ashar Ali, Audrey Fazal, Ahmad Iftikhar. Pheochromocytoma: An Incidental Finding in an Asymptomatic Older Adult With Renal Oncocytoma. *Fed Pract.* 2021;38(12):1-5.
145. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):1-13.
146. Gu YW, Poste J, Kunal M, Schwarcz M, Weiss I. Cardiovascular Manifestations of Pheochromocytoma. *Cardiol Rev.* 2017;25(5):215-22.
147. Mariani-Costantini R, editor. *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach.* 1^a. Australia: Codon Publications; 2019. 1-142 p.
148. Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, Marini C, Karamitsos TD, Ntusi NAB, et al. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis,

- Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(20):2364-74.
149. Baguet J, Hammer L, Mazzuco T, Chabre O, Mallion J, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:681-6.
150. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2006;24(12):2331-9.
151. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab.* 2017;32(2):152.
152. Sbardella E, Maunsell Z, May CJH, Tadman M, James T, Jafar-Mohammadi B, et al. Random 'spot' urinary metanephrines compared with 24-h-urinary and plasma results in pheochromocytomas and paragangliomas. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2):129-39.
153. Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The Laboratory Diagnosis of Adrenal Pheochromocytoma: The Mayo Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4533-9.
154. Cano Megías M, Rodríguez Puyol D, Fernández Rodríguez L, Sención Martínez GL, Martínez Miguel P. Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético. *Nefrología.* septiembre de 2016;36(5):481-8.
155. Dariane C, Goncalves J, Timsit MO, Favier J. An update on adult forms of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(1):23-32.
156. McHenry CR. Pheochromocytoma: A Clinical Enigma. *AACE Clinical Case Rep.* 2017;3(2):180-1.
157. Alrezk R, Suarez A, Tena I, Pacak K. Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics, Biochemical Evaluation, and Imaging. *Front Endocrinol.* 2018;9:1-13.
158. Van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Diagnosis of Endocrine Disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):109-19.

159. Farrugia F, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul.* 2017;51(3):168-81.
160. Gregory A, Kline MD JBP, Hossein S.M. PhD, Alexander A, Leung MD, MPH. Inpatient measurements of urine metanephrines are indistinguishable from pheochromocytoma: retrospective cohort study. *Am J Med.* 2021;134(8):1039-46.
161. Ying Shen, Liming Shen. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. En: Renato Mariani-Costantini Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach. 1.^a ed. Australia: Codons publications; 2019. p. 23-39.
162. Schreiner F, Beuschlein F. Disease monitoring of patients with pheochromocytoma or paraganglioma by biomarkers and imaging studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):1-14.
163. Kline, Gregory A., Leung Alex A., Tang Andrew, Boyd Jessica, Sadrzadeh H. Moderate renal impairment does not preclude the accuracy of 24-hour urine normetanephrine measurements for suspected pheochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 2020;(92):518-24.
164. Antonio K, Valdez MMN, Mercado-Asis L, Taïeb D, Pacak K. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg.* 2020;9(1):105-23.
165. Gardner DG, Shoback D. *Endocrinología básica y clínica: Greenspan.* 9^a. México: McGraw-Hill; 2011.
166. Navarro JM, Roldán LF, Reyes EI, Pino MYR. Feocromocitoma quístico. Presentación de un caso. Cystic Pheochromocytoma. Case presentation. *Medisur.* 2018;16(2):352-8.
167. Katabathina VS, Rajebi H, Chen M, Restrepo CS, Salman U, Vikram R, et al. Genetics and imaging of pheochromocytomas and paragangliomas: current update. *Abdom Radiol.* 2020;45(4):928-44.

168. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A— Biological Function and Clinical Utility in Neuro Endocrine Tumor Disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427-43.
169. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(1):1-42.
170. Henri J. L. M. Timmers, David Taïeb, Karel Pacak, Jacques W. M. Lenders. Imaging of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Endocr Rev.* 2024;00(0):1-21.
171. Oliveira Caiafa R, Salvador Izquierdo R, Buñesch Villalba L, Sebastià Cerqueda MC, Nicolau Molina C. Manejo y diagnóstico del incidentaloma suprarrenal. *Radiología.* 2011;53(6):516-30.
172. Jacques AET, Sahdev A, Sandrasagara M, Goldstein R, Berney D, Rockall AG, et al. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur Radiol.* 2008;18(12):2885-92.
173. Malak Itani, Joyce Mhlaga. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. En: Renato Mariani-Costantini Paraganglioma: A multidisciplinary Approach. 1.^a ed. Australia: Codons publications; 2019. p. 41-61.
174. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112-37.
175. Taïeb D, Pacak K. Current experts' views on precision nuclear medicine imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(11):2223-4.
176. Jorge A. Carrasquillo, Clara C. Chen, Abhishek Jha, Alexander Ling, Frank I. Lin, Daniel A. Pryma, et al. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med.* 2021;62:1033-42.

177. Kurisaki-Arakawa A, Saito T, Takahashi M, Mitani K, Yao T. A case of 123I-MIBG scintigram-negative functioning pheochromocytoma: immunohistochemical and molecular analysis with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(7):4438-47.
178. Van Berkel A, Rao JU, Lenders JWM, Pellegata NS, Kusters B, Piscaer I, et al. Semiquantitative ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy to Distinguish Pheochromocytoma and Paraganglioma from Physiologic Adrenal Uptake and Its Correlation with Genotype-Dependent Expression of Catecholamine Transporters. *J Nucl Med.* 2015;56(6):839-46.
179. Karasek D, Shah U, Fryszak Z, Stratakis C, Pacak K. An update on the genetics of pheochromocytoma. *J Hum Hypertens.* 2013;27(3):141-7.
180. Rattenberry E, Vialard L, Yeung A, Bair H, McKay K, Jafri M, et al. A Comprehensive Next Generation Sequencing–Based Genetic Testing Strategy To Improve Diagnosis of Inherited Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):1248-56.
181. Shuch B, Ricketts CJ, Metwalli AR, Pacak K, Linehan WM. The Genetic Basis of Pheochromocytoma and Paraganglioma: Implications for Management. *Urology.* 2014;83(6):1225-32.
182. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, Drui D, Vezzosi D, Libé R, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1109-18.
183. Buffet A, Burnichon N, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytoma: When to search a germline defect? *Presse Med.* 2018;47(7-8):109-18.
184. Anirban Maitra. Sistema endocrino. En: Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 1097-164.
185. Montebello A, Ceci MA, Vella S. Adrenal medullary hyperplasia mimicking pheochromocytoma. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9):1-4.
186. Yamazaki Y, Gao X, Pecori A, Nakamura Y, Tezuka Y, Omata K, et al. Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnosis in Pheochromocytoma and

- Paraganglioma: Challenges for Predicting Metastasis in Individual Patients. *Front Endocrinol.* 2020;11(587769):1-11.
187. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, de Krijger RR, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):90-114.
188. Kimura N, Takekoshi K, Naruse M. Risk Stratification on Pheochromocytoma and Paraganglioma from Laboratory and Clinical Medicine. *J Clin Med.* 2018;7(9):242.
189. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):405-14.
190. Udager AM, Magers MJ, Goerke DM, Vinco ML, Siddiqui J, Cao X, et al. The utility of SDHB and FH immunohistochemistry in patients evaluated for hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol.* 2018;71:47-54.
191. Pinato DJ, Ramachandran R, Toussi STK, Vergine M, Ngo N, Sharma R, et al. Immunohistochemical markers of the hypoxic response can identify malignancy in pheochromocytomas and paragangliomas and optimize the detection of tumours with VHL germline mutations. *Br J Cancer.* 2013;108(2):429-37.
192. Corral De La Calle MA, Encinas De La Iglesia J, Fernández-Pérez GC, Repollés Cobaleda M, Fraino A. Feocromocitoma adrenal. Claves para el diagnóstico radiológico. *Radiología.* 2022;64(4):348-67.
193. Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069-79.
194. Del Olmo García M del M, Palasí R, Cámara Gómez R, Ponce Marco JL, Merino-Torres JF. Surgical and Pharmacological Management of Functioning Pheochromocytoma and Paraganglioma. En: Renato Mariani-Costantini *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach.* Australia: Codons publications; 2019. p. 63-80.
195. Kim JH, Lee HC, Kim S jin, Yoon SB, Kong SH, Yu HW, et al. Perioperative hemodynamic instability in pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma patients. *Sci Rep.* 2021;11(18574):1-10.

196. Plouin PFO, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chatellier G. Factors Associated with Perioperative Morbidity and Mortality in Patients with Pheochromocytoma: Analysis of 165 Operations at a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1-7.
197. Zhu CY, Hong JC, Kamdar NV, Hu MY, Tseng CH, Lee JS, et al. Comparison of Preoperative Alpha-blockade for Resection of Paraganglioma and Pheochromocytoma. *Endocr Pract.* 2022;28(9):889-96.
198. Castinetti F, De Freminville JB, Guerin C, Cornu E, Sarlon G, Amar L. Controversies about the systematic preoperative pharmacological treatment before pheochromocytoma or paraganglioma surgery. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(5):17-24.
199. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates JA, et al. Clinical Experience Over 48 Years With Pheochromocytoma: *Ann Surg.* 1999;229(6):755-66.
200. Isaacs M, Lee P. Preoperative alpha-blockade in phaeochromocytoma and paraganglioma: is it always necessary? *Clin Endocrinol.* 2017;86(3):309-14.
201. Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of α -blockade *versus* no blockade before adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Br J Surg.* 2020;107(2):102-8.
202. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, Darancette G, Wagner T, Corcuff JB, et al. Perioperative Hemodynamic Instability in Normotensive Patients With Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):417-21.
203. Buisset C, Guerin C, Cungi PJ, Gardette M, Paladino NC, Taïeb D, et al. Pheochromocytoma surgery without systematic preoperative pharmacological preparation: insights from a referral tertiary center experience. *Surg Endosc.* 2021;35(2):728-35.
204. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JWM, Djadi-Prat J, Plouin PF, Steichen O. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology.* 2016;175(4):135-45.

205. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de junio de 2014;99(6):1915-42.
206. Wiseman D, Lakis ME, Nilubol N. Precision Surgery for Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Horm Metab Res*. 2019;51(07):470-82.
207. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, Amodru V, Walz MK, Tirosh A, et al. Comparison of Pheochromocytoma-Specific Morbidity and Mortality Among Adults With Bilateral Pheochromocytomas Undergoing Total Adrenalectomy vs Cortical-Sparing Adrenalectomy. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):1-13.
208. Epelboym I, Digesu CS, Johnston MG, Chabot JA, Inabnet WB, Allendorf JD, et al. Expanding the indications for laparoscopic retroperitoneal adrenalectomy: experience with 81 resections. *J Surg Res*. 2014;187(2):496-501.
209. Senne M, Wichmann D, Pindur P, Grasshoff C, Mueller S. Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma: A Retrospective Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(24):7471.
210. Li N, Kong H, Li SL, Zhu SN, Zhang Z, Wang DX. Intraoperative hypotension is associated with increased postoperative complications in patients undergoing surgery for pheochromocytoma-paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):147.
211. Bai S, Wu B, Yao Z, Zhu X, Jiang Y, Wang H. Development and validation of a clinical model to predict intraoperative hemodynamic instability in patients with pheochromocytomas surgery. *Endocr J*. 2020;67(1):81-9.
212. Kong H, Li N, Tian J, Li XY. Risk Predictors of Prolonged Hypotension After Open Surgery for Pheochromocytomas and Paragangliomas. *World J Surg*. 2020;44(11):3786-94.
213. Divya Mamilla, Katherine A. Araque, Alessandra Brofferio, Melissa K. Gonzales, James N. Sullivan, Karel Pacak. Postoperative Management in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers*. 2019;11(936):1-27.

214. Pubillones IC, Caravia IV. Aplicabilidad de la Clasificación de Clavien y Dindo en las complicaciones quirúrgicas urológicas. *Rev Cubana Urol.* 2015;4(2):83-8.
215. Lam AK yin. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):213-27.
216. Dahia PLM, Clifton-Bligh R, Gimenez-Roqueplo AP, Robledo M, Jimenez C. Hereditary Endocrine Tumours: Current State-Of-The-Art and Research Opportunities: Metastatic pheochromocytomas and paragangliomas: proceedings of the MEN2019 workshop. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(8):41-52.
217. Fishbein L, Del Rivero J, Else T, Howe JR, Asa SL, Cohen DL, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Pancreas.* 2021;50(4):469-93.
218. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1937-52.
219. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, Kromann-Andersen B, Horn T, Christensen NJ, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas – The importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(2):111-9.
220. Averbuch SD, Caryn S, Steakley, Robert C. Young, Edward P. Gelmann, David S. Goldstein, Robin Stull, BS, et al. Malignant Pheochromocytoma: Effective Treatment with a Combination of Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine. *Ann Intern Med.* 1988;109:267-73.
221. Jungels C, Karfis I. 131I-metaiodobenzylguanidine and peptide receptor radionuclide therapy in pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(1):33-9.
222. Jimenez C, Fazeli S, Román-Gonzalez A. Antiangiogenic therapies for pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2020;27(7):239-54.
223. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018;20(7):671-82.

224. Kaji P, Carrasquillo JA, Linehan WM, Chen CC, Eisenhofer G, Pinto PA, et al. The role of 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel–Lindau syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(4):483-7.
225. Ana García Santiago, Samara Campos Escudero, Julio César Vargas Romero. Hipertensión arterial y Riesgo cardiovascular. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrara Rodrigo I Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.ª ed. Madrid: MSD; 2016. p. 283-98.
226. García Villa A., Salas Jarque J., Moreno Fernández A. Síncope. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrara Rodrigo I Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.ª ed. Madrid: MSD; 2016. p. 117-27.
227. María Natalia Tovar Forero, Irene Cabrera Rodrigo, Roberto Martín Asenjo. Cardiopatía isquémica. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrara Rodrigo I Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. MSD. Madrid: MSD; 2016. p. 355-81.
228. Ana Miguel Gutiérrez, Julio César Vargas Romero, Adolfo Fontanela Cerezuela. Arritmias. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrara Rodrigo I Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.ª ed. Madrid: MSD; 2016. p. 319-53.
229. Joseph Loscalzo. Palpitaciones. En: Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo Harrison Principios de Medicina Interna. 20ª. México: McGraw-Hill; 2018. p. 249.
230. Jesús González Olmedo, Blanca Coto Morales, Laura Domínguez Pérez. Insuficiencia cardiaca. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrara Rodrigo I Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.ª ed. Madrid: MSD; 2016. p. 299-318.

231. Rebecca M. Baron. Disnea. En: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo, editor Harrison Principios de Medicina Interna. 20.^a ed. México: McGraw-Hill; 2018. p. 226-30.
232. Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo. Edema. En: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo Harrison Principios de Medicina Interna. 20.^a ed. México: McGraw-Hill; 2018. p. 237-40.
233. Gordo-Vidal F, Enciso-Calderón V. Síndrome de distrés respiratorio agudo, ventilación mecánica y función ventricular derecha. Medicina Intensiva. 2012;36(2):138-42.
234. Joseph Loscalzo. Hipoxia y cianosis. En: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo Harrison Principios de Medicina Interna. 20.^a ed. México: McGraw-Hill; 2020. p. 234-7.
235. Batalla Cebey A, De la Torre Fraga C. Rubor facial transitorio. Metodología diagnóstica y tratamiento. Piel. 2012;27(7):390-400.
236. Velasco-Benítez, Carlos Alberto. Hiporexia selectiva. Gastrohup. 2013;15(2):41-4.
237. Català Bauset M, Gilsanz Peral A, Tortosa Henzi F, Zugasti Murillo A, Moreno Esteban B, Halperin Ravinovich I, et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipófisis. Endocrinol Nutr. 2007;54(1):23-33.
238. Guillermo Morales Varas, Ángel Torralba Morón, Zaira Molina Collado. Shock. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrera Rodrigo I Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.^a ed. Madrid: MSD; 2016. p. 49-59.
239. Ana Arrébola Pajares, Santiago Pérez Cadavid. Patología urológica más frecuente. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrera Rodrigo I, editores Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.^a ed. Madrid: MSD; 2016. p. 197-213.

240. Mónica Milla Castellanos, Irene Losada Galván. Fracaso renal agudo. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrara Rodrigo I, editores Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.ª ed. Madrid: MSD; 2016. p. 1082-96.
241. Beatriz Redondo Navarro, Pilartxo Catalán Martín. Trastornos del equilibrio ácido-base. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrara Rodrigo I, editores Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.ª ed. Madrid: MSD; 2016. p. 1113-26.
242. C. Rabasco Ruiz, V.E. García Montemayor, C. Moyano Peregrín, S. Soriano Cabrera. Nefroangioesclerosis. *Medicine*. 2023;13(83):4883-90.
243. David B. Mount. Hiperazoemia y anomalías urinarias. En: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. 20.ª ed. México: McGraw-Hill; 2020. p. 288-95.
244. Michael J. Aminoff. Parestesias e hipostesia. En: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo Harrison Principios de Medicina interna. 20.ª ed. México: McGraw-Hill; 2018. p. 139-43.
245. Michael J. Aminoff. Causas neurológicas de debilidad y parálisis. En: Suarez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarquel J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, Sánchez Moreno B, Duarte Borges MA, Cabrara Rodrigo I, editores Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 20.ª ed. México: McGraw-Hill; 2018. p. 135-8.
246. Wade S. Smith, S. Clairborne Johnston, J. Claude Hemphill. Enfermedades cerebrovasculares. En: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo, editor Harrison Principios de Medicina Interna. 2020.ª ed. México: McGraw-Hill; 2018. p. 3068-78.
247. Bruno Pedraz Petrozzi, Martín Arévalo Flores. Psicosis sintomáticas. *Rev Neuropsiquiatr*. 2014;77(2):63-9.

248. Nieves Isabel Rodríguez Lorenzo, Gianmarco Narciso Martínez, Carlos Almodóvar Álvarez. Patología otorrinolaringológica. Manejo de traqueostomías. En: Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8.ª ed. Madrid: MSD; 2016. p. 223-50.
249. Patrick T. O’Gara, Joseph Loscalzo. Exploración física del aparato cardiovascular. En: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo, editor Harrison Principios de Medicina Interna. 20.ª ed. México: McGraw-Hill; 2020. p. 1667-75.
250. Robert L. Barbieri, John T. Repke. Trastornos médicos durante el embarazo. En: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo, editor Harrison Principios de Medicina Interna. 20.ª ed. México: McGraw-Hill; 2020. p. 3440-6.
251. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Thanh PN, Lehnert H, Dralle H. Codon-Specific Development of Pheochromocytoma in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3999-4003.
252. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. 5ª. United States America: Elsevier Health Sciences; 2012.
253. Dubois LA, Gray DK. Dopamine-secreting Pheochromocytomas: In Search of a Syndrome. *World J Surg.* 2005;29(7):909-13.
254. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnostic Imaging of Pheochromocytoma. En: H Lehnert Pheochromocytoma Pathophysiology and Clinical Management. Alemania: Karger; 2004. p. 107-20.
255. Wachtel H, Hutchens T, Baraban E, Schwartz LE, Montone K, Baloch Z, et al. Predicting Metastatic Potential in Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Comparison of PASS and GAPP Scoring Systems. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):4661-70.
256. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of Diagnosis, Features at Presentation, and Risk of Recurrence in Patients with Pheochromocytoma or Secreting Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2110-6.
257. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. 1996;120(6):1-8.

258. Lider Burciulescu SM, Randon C, Duprez F, Huvenne W, Creytens D, Claes KBM, et al. Clinical presentation of sporadic and hereditary pheochromocytoma/paraganglioma. *Endocr Oncol.* 2023;3(1):1-9.
259. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 1999;619-24.
260. Lee Y, Tan LR, Shakoob SAKA. A 15-year pheochromocytoma and paraganglioma experience in a single centre: a Singapore perspective. *Singapore Med J.* 2022;63(11):649-58.
261. Hansen MSS, Jacobsen N, Frederiksen AL, Lund L, Andersen M, Glintborg D. Systematic genetic screening in a prospective group of Danish patients with pheochromocytoma. *Res Rep Urol.* 2017;9:113-9.
262. Joyce SY Yau, June KY Li, Vicki HK Tam, LM Fung, CK Yeung, KW Chan, et al. Pheochromocytoma in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J.* 2010;16(4):252-6.
263. Chandrasekar T, Goldberg H, Klaassen Z, Wallis CJD, Woon DTS, Herrera-Caceres JO, et al. The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epidemiology of a rare clinical entity. *Cancer.* 2019;125(7):1050-9.
264. Cañizares F, Sánchez M, Alvarez A, Pascual R, Pérez M, Martínez P, et al. Características diferenciales entre el feocromocitoma esporádico y familiar. *Química Clínica.* 2022;21(1):10-5.
265. Rogowski-Lehmann N, Geroula A, Prejbisz A, Timmers HJLM, Megerle F, Robledo M, et al. Missed clinical clues in patients with pheochromocytoma/paraganglioma discovered by imaging. *Endocr Connect.* 2018;7(11):1168-77.
266. Santos P, Pimenta T, Taveira-Gomes A. Hereditary Pheochromocytoma. *Int J Surg Pathol.* 2014;22(5):393-400.
267. Kittah NE, Gruber LM, Bancos I, Hamidi O, Tamhane S, Iñiguez-Ariza N, et al. Bilateral pheochromocytoma: Clinical characteristics, treatment and longitudinal follow-up. *Clinical Endocrinology.* 2020;93(3):288-95.

268. Lider Burciulescu SM, Gheorghiu ML, Muresan A, Gherlan I, Patocs A, Badiu C. Bilateral pheochromocytomas: clinical presentation and morbidity rate related to surgery technique and genetic status. *Endocr Connect.* 2024;13(4):1-20.
269. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacchè M, Mori L, et al. Clinically Guided Genetic Screening in a Large Cohort of Italian Patients with Pheochromocytomas and/or Functional or Nonfunctional Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1541-7.
270. Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited Mutations in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Why All Patients Should Be Offered Genetic Testing. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(5):1444-50.
271. Li SR, Nicholson KJ, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Clinical and Biochemical Features of Pheochromocytoma Characteristic of Von Hippel–Lindau Syndrome. *World J Surg.* 2020;44(2):570-7.
272. Currás-Freixes M, Piñeiro-Yañez E, Montero-Conde C, Apellániz-Ruiz M, Calsina B, Mancikova V, et al. *Oncotarget. J Mol Diagn.* 2017;19(4):575-88.
273. Welander J, Andreasson A, Juhlin CC, Wiseman RW, Bäckdahl M, Höög A, et al. Rare Germline Mutations Identified by Targeted Next-Generation Sequencing of Susceptibility Genes in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):1352-60.
274. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Young WF, Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol.* 2017;86(1):141-9.
275. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of Plasma Methoxytyramine, Normetanephrine, and Metanephrine as Discriminators of Different Hereditary Forms of Pheochromocytoma. *Clin Chem.* 2011;57(3):411-20.
276. Albattal S, Alswailem M, Moria Y, Al-Hindi H, Dasouki M, Abouelhoda M, et al. Mutational profile and genotype/phenotype correlation of non-familial pheochromocytoma and paraganglioma. *Oncotarget.* 2019;10(57):5919-31.

277. Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have Pheochromocytoma? a systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15(1):1-12.
278. Zelinka T, Pacak K, Widimsky J. Characteristics of Blood Pressure in Pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1073(1):86-93.
279. Lima Junior JV, Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management. *Int Braz J Urol.* 2023;49(3):307-19.
280. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):295-311.
281. Davison AS, Jones DM, Ruthven S, Helliwell T, Shore SL. Clinical evaluation and treatment of phaeochromocytoma. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(1):34-48.
282. Agarwal A, Gupta S, Mishra AK, Singh N, Mishra SK. Normotensive Pheochromocytoma: Institutional Experience. *World J Surg.* 2005;29(9):1185-8.
283. Uslar T, San Francisco IF, Olmos R, Macchiavello S, Zuñiga A, Rojas P, et al. Clinical Presentation and Perioperative Management of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A 4-Decade Experience. *J Endocr Soc.* 2021;5(10):1-7.
284. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect.* 2018;7(1):186-92.
285. Wachtel H, Cerullo I, Bartlett EK, Roses RE, Cohen DL, Kelz RR, et al. Clinicopathologic Characteristics of Incidentally Identified Pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):132-8.
286. Sun J. Unusual Pheochromocytoma Presentation: From Dysuria to Catecholamine Crisis. *JCEM Case Rep.* 2023;1(4):1-4.
287. De Leeuw PW, Waltman FL, Birkenhäger WH. Noncardiogenic pulmonary edema as the sole manifestation of pheochromocytoma. *Hypertension.* 1986;8(9):810-2.

288. Ng DZ, Than Yu KP, Rajkanna J. Acute Pulmonary Edema as a Cardiovascular Manifestation of Pheochromocytoma. *Cureus*. 2023;15(1):1-12.
289. P F Plouin, P Degoulet, A Tugayé, M B Ducrocq, J Ménard. Screening for phaeochromocytoma: in which hypertensive patients? a semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma. *Nouv Presse Med*. 1981;7(10):869-72.
290. Nasiroglu Imga N, Deniz MS, Tural Balsak BO, Aslan Y, Tuncel A, Berker D. A comparative analysis of surgically excised hereditary and sporadic pheochromocytomas: Insights from a single-center experience. *Kaohsiung J Med Sci*. 2024;40(6):583-8.
291. Wiseman GA, Pacak K, O'Dorisio MS, Neumann DR, Waxman AD, Mankoff DA, et al. Usefulness of ¹²³I-MIBG Scintigraphy in the Evaluation of Patients with Known or Suspected Primary or Metastatic Pheochromocytoma or Paraganglioma: Results from a Prospective Multicenter Trial. *J Nucl Med*. 2009;50(9):1448-54.
292. Biteman BR, Randall JA, Brody F. Laparoscopic bilateral cortical-sparing adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgical Endoscopy*. 1 de diciembre de 2016;30(12):5622-3.
293. Vidal Ó, Delgado-Oliver E, Díaz Del Gobbo R, Hanzu F, Squarcia M, Martínez D, et al. Functional Adrenal Cortex Preservation: A Good Reason for Posterior Retroperitoneal Endoscopic Approach. *Cir Esp*. 2018;96(8):488-93.
294. Castillo OA, Rodríguez-Carlin A, López-Vallejo J, Borgna V. Descripción y evaluación estandarizada de complicaciones asociadas a adrenalectomía laparoscópica. *Actas Urol Esp*. 2014;38(7):445-50.
295. Bai S, Yao Z, Zhu X, Li Z, Jiang Y, Wang R, et al. Risk factors for postoperative severe morbidity after pheochromocytoma surgery: A single center retrospective analysis of 262 patients. *Int J Surg*. 2018;60:188-93.
296. Nel D, Panieri E, Malherbe F, Steyn R, Cairncross L. Surgery for Pheochromocytoma: A Single-Center Review of 60 Cases from South Africa. *World J Surg*. 2020;44(6):1918-24.

297. Araujo-Castro M, García Centero R, López-García MC, Álvarez Escolá C, Calatayud Gutiérrez M, Blanco Carrera C, et al. Surgical outcomes in the pheochromocytoma surgery. Results from the PHEO-RISK STUDY. *Endocrine*. 2021;74(3):676-84.
298. Agarwal A, Mehrotra PK, Jain M, Gupta SK, Mishra A, Chand G, et al. Size of the Tumor and Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS): Can They Predict Malignancy? *World J Surg*. 2010;34(12):3022-8.
299. Li M, Pamporaki C, Fliedner SMJ, Timmers HJLM, Nölting S, Beuschlein F, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: signs and symptoms related to catecholamine secretion. *Discov Onc*. 2021;12(1):1-11.
300. Parasiliti-Caprino M, Lucatello B, Lopez C, Burrello J, Maletta F, Mistrangelo M, et al. Predictors of recurrence of pheochromocytoma and paraganglioma: a multicenter study in Piedmont, Italy. *Hypertens Res*. 2020;43(6):500-10.
301. Mannelli M, Lenders JWM, Pacak K, Parenti G, Eisenhofer G. Subclinical phaeochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):507-15.
302. Spiro A, Usman A, Ajmal A, Hoang TD, Shakir MKM. Asymptomatic and Biochemically Silent Pheochromocytoma with Characteristic Findings on Imaging. *Case Reports in Endocrinology*. 2020;2020:1-4.
303. Song G, Joe BN, Yeh BM, Meng MV, Westphalen AC, Coakley FV. Risk of catecholamine crisis in patients undergoing resection of unsuspected pheochromocytoma. *Int Braz J Urol*. 2011;37(1):35-41.
304. Shen SJ, Cheng HM, Chiu AW, Chou CW, Chen JY. Perioperative Hypertensive Crisis in Clinically Silent Pheochromocytomas: Report of Four Cases. *Chang Gung Med J*. 2005;28(1):44-50.
305. Lai EW, Perera SM, Havekes B, Timmers HJLM, Brouwers FM, McElroy B, et al. Gender-related differences in the clinical presentation of malignant and benign pheochromocytoma. *Endocrine*. 2008;34(1-3):96-100.
306. Chen X, Hu L, Liu C, Ni G, Zhang Y. Tumor characteristics and surgical outcome in incidentally discovered pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Connect*. 2018;7(11):1142-9.

307. Nölting S, Grossman AB. Signaling Pathways in Pheochromocytomas and Paragangliomas: Prospects for Future Therapies. *Endocr Pathol.* 2012;23(1):21-33.
308. Björklund P, Pacak K, Crona J. Precision medicine in pheochromocytoma and paraganglioma: current and future concepts. *J Intern Med.* 2016;280(6):559-73.
309. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, Poupak F, Carpi A, Cini G, et al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: A mini-review. *Biomed Pharmacother.* 2010;64:505-9.
310. Constantinescu G, Preda C, Constantinescu V, Siepmann T, Bornstein SR, Lenders JWM, et al. Silent pheochromocytoma and paraganglioma: Systematic review and proposed definitions for standardized terminology. *Front Endocrinol.* 2022;13:1-15.
311. Li S, Li Z, Zheng J, Chen X. Risk factors and a predictive nomogram for hemodynamic instability during adrenalectomy for large pheochromocytomas and paragangliomas: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49(10):1-10.
312. Jiang M, Ding H, Liang Y, Tang J, Lin Y, Xiang K, et al. Preoperative risk factors for haemodynamic instability during pheochromocytoma surgery in Chinese patients. *Clin Endocrinol.* 2018;88(3):498-505.
313. Araki S, Kijima T, Waseda Y, Komai Y, Nakanishi Y, Uehara S, et al. Incidence and predictive factors of hypoglycemia after pheochromocytoma resection. *Int J of Urology.* 2019;26(2):273-7.
314. Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 1998;48(2):195-200.

9. ANEXOS

9.1. ANEXO 1: COMITÉ ÉTICO



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 24/10/2023, acta 09/2023 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Antonio Hernández Martínez** referida al estudio:

Título: Manejo diagnóstico-terapéutico de los feocromocitomas. Despistaje familiar y estudio genético.

Código Interno: 2022-2-10-HCUVA
Versión Protocolo Evaluada: 1.0 05/10/2023

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado por el **Dr. Antonio Hernández Martínez** como investigador principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 24 de octubre de 2023

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

9.2. ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACION DE PRUEBAS GENETICAS DIAGNOSTICAS

Solicitamos su consentimiento para:

- 1.- Realizar pruebas genéticas de laboratorio en muestras biológicas de **sangre** cuya finalidad es diagnosticar si está afectado o es portador de **Feocromocitoma hereditario o síndromes familiares con Feocromocitoma como componente**.
- 2.- Dichas pruebas serán realizadas en el **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- 3.- Únicamente el personal sanitario debidamente autorizado por el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca podrá acceder a los datos personales y a los resultados de las pruebas genéticas.
- 4.- El facultativo que le solicita estas pruebas adquiere el compromiso de suministrarle información acerca del objeto de los análisis y facilitarle el asesoramiento genético.
- 5.- En las pruebas, podría ser que se encontrase información no directamente relacionada con el objeto de los análisis y usted puede decidir si desea o no que se le comunique.
- 6.- La información obtenida puede ser relevante también para sus familiares y en este caso le explicaremos el porqué de la conveniencia de que la conozcan. Es decisión personal suya informarles-algo que nosotros le recomendamos con el fin de que, si ellos lo desean, puedan acudir a una consulta especializada en genética donde le informarán sobre su riesgo personal y sus opciones de salud en el futuro.
- 7.- Una vez finalizados los análisis, los datos obtenidos y las muestras excedentes se guardarán en el **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por el interés que pueden tener para satisfacer futuras necesidades asistenciales de usted y sus familiares. **Le presentaremos** así mismo **otro consentimiento informado** para saber si otorga su autorización para utilizarlas con finalidades de **investigación biomédica**.

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y otorga su consentimiento para realizar las pruebas genéticas en los

términos antes explicados, por favor firme a continuación este **consentimiento informado**
en **sentido** **afirmativo:**

Yo.....

(paciente/padre o madre del paciente/custodio legal del paciente (nombre y dos apellidos)

declaro **que** **he** **sido** **informado**
que.....

(nombre de la persona a quien se le toma la muestra) podría estar afectado/a o ser portador/a de una alteración genética, y que el diagnóstico se basa en los resultados de las pruebas genéticas de laboratorio.

Doy consentimiento para realizar dichas pruebas genéticas en el **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y en caso necesario, en otros laboratorios designados por el mismo para ayudar al proceso diagnóstico

Fecha: en, a.....de.....de 20....

Firma

Nombre del paciente, padre, madre o custodio legal

Sr./Sra.

DNI:

Firma

Profesional autorizado que solicita el consentimiento

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Sr./Sra.

DNI:

CONSENTIMIENTO PARA GUARDAR Y DISPONER DEL MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA REALIZAR INVESTIGACION BIOMEDICA

Solicitamos su consentimiento para guardar y disponer del material biológico excedente para realizar investigación biomédica, sin que este hecho le cause molestias adicionales. Las investigaciones irán dirigidas a estudiar **las bases moleculares de los feocromocitomas o síndromes familiares con feocromocitoma como componente con la finalidad de contribuir a la mejora de su conocimiento, prevención y/o tratamiento.** Este material biológico pasará a formar parte de las colecciones de muestras biológicas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de acuerdo con los requisitos de la ley 14/2007 de Investigación Biomédica y Real Decreto 17/16/2011 de 18 de noviembre. La investigación se realizará en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y en aquellas otras instituciones de investigación colaboradoras. Todo investigador que solicite la utilización de muestras para cualquier estudio de investigación deberá disponer de la aprobación previa del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para la realización del mismo. **La identificación de las muestras en las colecciones será codificada. Los datos personales que se recojan serán siempre confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.** Los datos que nos proporcione pasarán a formar parte del fichero de la Colección y serán tratados y cedidos con las finalidades indicadas en este documento. **Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación del fichero, obtener información sobre el uso de sus muestras, así como revocar este consentimiento en cualquier momento y sin necesidad de indicar motivo alguno,** dirigiéndose al Responsable de las Colecciones del **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

La cesión de muestras que usted realiza es gratuita y altruista, por ello no obtendrá retribución económica alguna ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales como resultado de las investigaciones realizadas.

Si de la investigación con sus muestras se obtuviera información relevante para su salud o la de sus familiares, el Comité de Ética de la Investigación habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información. A efectos de un eventual contacto se utilizarán los datos que figuren en su historia clínica. No obstante, **se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los resultados de la investigación en los que hayan sido utilizadas sus muestras.** Si no desea que sus muestras biológicas sobrantes sean utilizadas para la investigación médica en los términos

señalados, ello en ningún caso supondrá perjuicio alguno para usted ni repercutirá negativamente en el cuidado asistencial que Usted recibirá.

Autorizo la utilización de material biológico sobrante para investigación biomédica

SI NO

Autorizo ser informado de los datos relevantes derivados de la investigación

SI NO

Autorizo ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras adicionales

SI NO

Fecha: en.....,a..... de.....de 20....

Firma

Nombre del paciente, padre, madre o custodio legal

Sr./Sra.

DNI.

Firma

Profesional autorizado que solicita el consentimiento

Sr./Sra.

DNI.

Por favor, pregunte al personal sanitario responsable que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación a este consentimiento. Asimismo, **puede comentar sus dudas con su médico** o con el **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** que le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Muchas gracias por su colaboración.

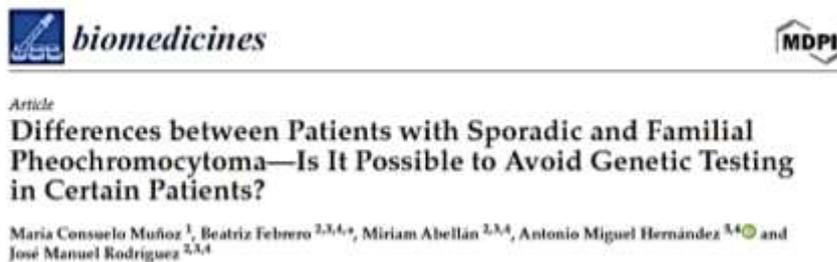
Centro de Bioquímica y Genética Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

10. PUBLICACIONES

10.1. PUBLICACIÓN EN REVISTA INTERNACIONAL

1. BIOMEDICINES: FI: 4.1.

Muñoz, M.C.; Febrero, B.; Abellán, M.; Hernández, A.M.; Rodríguez, J.M. Differences between Patients with Sporadic and Familial Pheochromocytoma—Is It Possible to Avoid Genetic Testing in Certain Patients? *Biomedicines* 2024, 12, 1352. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061352>



10.2. COMUNICACIÓN A CONGRESOS Y REUNIONES

1. COMUNICACIÓN EN LA XXIV REUNIÓN NACIONAL DE CIRUGÍA.



CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

Elena Martín Pérez

Presidenta de la Sociedad Española de Cirujanos

y

José Manuel Ramia

Presidente de la XXIV Reunión Nacional de Cirugía

Certifican que:

B. Febrero, C. Muñoz, I. Ros-Madrid, J.J. Ruiz-Manzanera, A. Vergara, E. Iborra, A.M. Hernández, J.M. Rodríguez

han presentado la comunicación P-132 tipo Poster titulada:

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, BIOQUÍMICO Y CLÍNICO DEL PACIENTE CON FEOCROMOCITOMA SINTOMÁTICO. VARIABLES RELACIONADAS CON LA SINTOMATOLOGÍA DEL PACIENTE CON FEOCROMOCITOMA

en la XXIV REUNION NACIONAL DE CIRUGÍA, celebrada en Alicante del 24 al 27 de octubre de 2023.

Y para que así conste a todos los efectos, firman la presente CERTIFICACIÓN, a 27 de octubre de 2023.

Elena Martín Pérez
Presidenta de la Sociedad Española de Cirujanos

José Manuel Ramia
Presidente de la Reunión Nacional de Cirugía 2023

2. COMUNICACIÓN EN EL CONGRESO 60 DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SEEN)



CERTIFICADO

Irene Bretón Leemes, presidenta de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Carmen Fajardo Montañana, presidenta del Comité Programa y Sonia Gaztambide Sáenz, presidenta del Comité Local del 60 Congreso de la SEEN, celebrado en Bilbao del 16 al 18 de Octubre de 2019.

CERTIFICAN que:

La comunicación científica con el título:

IMPLICACIONES DIAGNÓSTICO DEL FEOCROMOCITOMA EN EL MEN2A

de la que son autores:

MARÍA CONSUELO MUÑOZ RUIZ (1); BEATRIZ FEBRERO SÁNCHEZ (3); PEDRO MANUEL SEGURA LUQUE (2); ANTONIO MIGUEL HERNÁNDEZ MARTÍNEZ (2); JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ GONZÁLEZ (3); ANTONIO RÍOS MARTÍNEZ (3); MARÍA SOLEDAD MARÍN TALAVERA (2); MARTA PÉREZ ANDREU (2)

(1) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE - ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN, (2) HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA - ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN, (3) HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA - CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA

ha sido presentada en forma PÓSTER en el 60 Congreso de la SEEN.

Y para que conste, y a los efectos oportunos, firman el presente certificado, en Bilbao a dieciocho de Octubre de dos mil diecinueve.

 Irene Bretón Presidenta SEEN	 Carmen Fajardo Presidenta Comité Programa	 Sonia Gaztambide Presidenta Comité Local
---	--	---

Secretaría LOGICA Y CONGRESOS, S.L. - Antonio Gadea 49 Bloque B7B - 28051 Madrid
Tel. 91 084 81 94 - info@logicacongresos.com - www.logicacongresos.com

3. COMUNICACIÓN EN EL CONGRESO 62 DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SEEN)



4. COMUNICACIÓN EN EL 64 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SEEN)



5. 10ª CONFERENCIA DE LA EUROPEAN SOCIETY OF ENDOCRINE SURGEONS



Certificate of e-poster presentation

We hereby confirm that

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA
CIRURGIA GENERAL
Sr. GRADUADO EN MEDICINA Juan Jose Ruiz Manzanera
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n
30120 EL PALMAR (MURCIA)
SPAIN

presented an e-poster at the 10th Conference of European Society of Endocrine Surgeons (ESES) in Germany, 18-20 May 2023.

Title: CLINICAL FEATURES AND PROFILE ASSOCIATED WITH FAMILIAL PHEOCHROMOCYTOMA (A-226)

Authors: B. Febrero¹, C. Muñoz², J. J. Ruiz-Manzanera¹, I. Ros³, A. M. Hernández⁴, J. M. Rodríguez¹
¹Virgen la Arrixaca Hospital, Endocrine Surgery, Murcia, Spain, ²Hospital Virgen del Alcázar, Murcia, Spain, ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Endocrinología y Nutrición, Murcia, Spain, ⁴Virgen la Arrixaca Hospital, Endocrinology Service, Murcia, Spain

Thomas J. Musholt, MD, PhD, FEBS-Endocrine Surgery
ESES 2023 Conference Chairman

University Professor of Endocrine Surgery
Head, Section of Endocrine Surgery
Dept. of General, Visceral and Transplantation Surgery
University Medicine, Mainz, Germany

* Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS), www.uems.net. Through an agreement between the European Union of Medical Specialists and the American Medical Association, physicians may convert EACCME credits to an equivalent number of AMA PRA Category 1 Credits™. Information on the process to convert EACCME credit to AMA credit can be found at www.ama-assn.org/go/internationalcme. Live educational activities occurring outside Canada, recognized by the UEMS/EACCME for CME/C credit are deemed to be Accredited Group Learning Activities (Section 1) as defined by the Maintenance of Certification Program of The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

6. 11ª CONFERENCIA DE LA EUROPEAN SOCIETY OF ENDOCRINE SURGEONS



10.3. CAPÍTULOS DE LIBRO

1. QUÉ HAY DE NUEVO EN RIESGO CARDIOVASCULAR 2015-2016; ISBN: 978-84-16045-S3-2; MU-878-2016

Caso n° 9: "FEOCROMOCITOMA: EL TUMOR EN LA SOMBRA..." 203

M^a Consuelo Muñoz Ruiz; Elena Saura Guillén, Luz Martínez González, Raúl Ballester Sajardo; Antonio M. Hernández Martínez. Serv. Endocrinología. Hosp. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

2. UN SIMPLE SULPIRIDE... LIBRO DE CASOS CLÍNICOS DE ENDOCRINOLOGÍA 2018; ISBN 978-84-17438-56-2; MU 568-2018.

