



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PRINCIPALES PAUTAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL  
FEOCROMOCITOMA

CALLE TORRES EDISON FERNANDO  
MÉDICO

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PRINCIPALES PAUTAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
DEL FEOCROMOCITOMA

CALLE TORRES EDISON FERNANDO  
MÉDICO

MACHALA  
2023



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

PRINCIPALES PAUTAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL  
FEOCROMOCITOMA

CALLE TORRES EDISON FERNANDO  
MÉDICO

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 23 DE OCTUBRE DE 2023

MACHALA  
23 de octubre de 2023

# PRINCIPALES PAUTAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL FEOCROMOCITOMA

*por* Edison Fernando Calle Torres

---

**Fecha de entrega:** 11-oct-2023 07:49a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2192414129

**Nombre del archivo:** PAUTAS\_EN\_EL\_DIAGN\_STICO\_Y\_TRATAMIENTO\_DEL\_FEOCROMOCITOMA..pdf  
(843.33K)

**Total de palabras:** 9891

**Total de caracteres:** 58897

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, CALLE TORRES EDISSON FERNANDO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado PRINCIPALES PAUTAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL FEOCROMOCITOMA, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de octubre de 2023



Fernando Calle

CALLE TORRES EDISSON FERNANDO  
0706530334

## Resumen

**Introducción:** El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino raro derivado de las células cromafines de la glándula suprarrenal, caracterizado por la liberación excesiva de catecolaminas, que originan hipertensión y efectos degenerativos cardiovasculares. La genética tiene una estrecha relación en su desarrollo, que puede ser ocasionado por mutaciones de genes específicos heredados o esporádicos. Su incidencia anual es de 2 a 9 por 1 millón de individuos, y su prevalencia registra de 2,12 por 100.000 personas, sin preferencia hacia un género o edad en específico. La cirugía es el tratamiento principal del feocromocitoma. Exclusivamente cirujanos y anestesiólogos con experiencia son los encargados de efectuar el procedimiento quirúrgico. En el Ecuador, no existen registros oficiales que evidencien casos de feocromocitoma, sin embargo, es importante exponer su relevancia clínica, debido a que su diagnóstico suele pasar inadvertido. **Objetivo:** Revisar las pautas del enfoque diagnóstico y terapéutico para el feocromocitoma, mediante la revisión bibliográfica, que permita la actualización de la información para su utilización en los procesos de docencia y asistencia hospitalaria. **Metodología:** El estudio es de carácter cualitativo-descriptivo, basado en la revisión bibliográfica de investigaciones científicas de los últimos cinco años, en plataformas como PubMed, LILACS y Medscape. **Conclusión:** El diagnóstico oportuno del feocromocitoma contribuye al incremento de las posibilidades de un tratamiento efectivo, para ello, la actualización constante de sus principales pautas es fundamental para el diagnóstico y el tratamiento, constituyendo un desafío para los profesionales de la salud, a causa de la complejidad de la interpretación de sus signos y síntomas.

**Palabras clave:** glándula suprarrenal, feocromocitoma, diagnóstico, tratamiento.

## Abstract

**Introduction:** Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumor derived from the chromaffin cells of the adrenal gland, characterized by the excessive release of catecholamines, which cause hypertension and cardiovascular degenerative effects. Genetics has a close relationship in its development, which can be caused by inherited or sporadic mutations of specific genes. Its annual incidence is 2 to 9 per 1 million individuals, and its prevalence is recorded as 2.12 per 100,000 people, without preference towards a specific gender or age. Surgery is the main treatment for pheochromocytoma. Exclusively experienced surgeons and anesthesiologists are responsible for carrying out the surgical procedure. In Ecuador, there are no official records that show cases of pheochromocytoma, however, it is important to expose its clinical relevance, because its diagnosis usually goes unnoticed. **Objective:** To review the guidelines of the diagnostic and therapeutic approach for pheochromocytoma, through a bibliographic review, which allows the updating of information for its use in teaching and hospital care processes. **Methodology:** The study is qualitative-descriptive in nature, based on the bibliographic review of scientific research from the last five years, on platforms such as PubMed, LILACS and Medscape. **Conclusion:** The timely diagnosis of pheochromocytoma contributes to increasing the possibilities of effective treatment; therefore, the constant updating of its main guidelines is essential for diagnosis and treatment, constituting a challenge for health professionals, due to the complexity of interpreting its signs and symptoms.

**Keywords:** adrenal gland pheochromocytoma, diagnosis, treatment.

## Tabla de contenido

Introducción .....	6
Desarrollo.....	8
Definición.....	8
Anatomía .....	8
Vascularización.....	9
Drenaje linfático .....	10
Inervación .....	10
Embriología.....	11
Predisposición genética del feocromocitoma .....	12
Fisiopatología.....	13
Potencial metastásico.....	14
Clínica .....	15
Producción excesiva de catecolaminas.....	17
Hipertensión arterial .....	18
Complicaciones cardiovasculares.....	18
Diagnóstico.....	19
Pruebas de laboratorio .....	19
Pruebas de imagen .....	21
Estudio genético .....	26
Tratamiento .....	26
Cirugía .....	26
Tratamiento de un feocromocitoma metastásico .....	30
Conclusiones.....	34
Referencias bibliográficas.....	35

## Introducción

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino que se produce dentro de la glándula suprarrenal<sup>1</sup>. Se deriva de las células cromafines encargadas de la producción de catecolaminas en la médula adrenal<sup>2</sup>. Su principal característica es la liberación excesiva de catecolaminas como adrenalina y noradrenalina en el 50% de los casos<sup>3</sup>.

De manera general, el feocromocitoma presenta diversas manifestaciones clínicas como dolores de cabeza, palidez, sudoración, ansiedad, hipertensión, palpitaciones, hipoxia miocárdica, provocando graves complicaciones cardiovasculares<sup>4</sup>.

Es importante destacar que más del 40% de los casos de feocromocitomas poseen predisposición genética, portando mutaciones somáticas o germinales heredadas de manera autosómica dominante<sup>5</sup>.

Aproximadamente el 85% al 90% de los tumores neuroendocrinos son feocromocitomas, con una incidencia anual de 2 a 9 por 1 millón de individuos, y su prevalencia reporta de 2,12 por 100.000 personas, sin preferencia hacia un género o edad en específico, sin embargo, suelen ser recurrentes dentro de la adultez entre 30 a 40 años<sup>6</sup>.

Los feocromocitomas son una patología grave y de alto riesgo, debido a las complicaciones cardiovasculares que presenta y su potencial metastásico. Su diagnóstico frecuentemente pasa desapercibido en la práctica diaria<sup>7</sup>.

En Ecuador el reporte de feocromocitoma no es común, debido a esto no existen aproximaciones a su incidencia y prevalencia.

Por ello esta investigación se basa en proporcionar las pautas principales para el diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma, mediante la revisión literaria en bases de datos; como PubMed, LILACS, y Medscape; que contengan investigaciones de los últimos cinco años, para contribuir con el desarrollo académico en el campo de la salud y asistencia hospitalaria

## **Objetivo general**

Revisar las pautas del enfoque diagnóstico y terapéutico para el feocromocitoma, mediante la revisión bibliográfica, en PubMed, LILACS, Medscape, que permita la actualización de la información para su utilización en los procesos de docencia y asistencia hospitalaria.

## **Objetivos específicos**

- Mostrar la actualización de la fisiopatológica relacionada por la presencia de feocromocitomas en la glándula suprarrenal.
- Describir las principales características clínicas que nos acercan a una sospecha diagnóstica.
- Identificar los principales medios diagnósticos actuales que se utilizan en el manejo de los pacientes con sospecha de feocromocitoma.
- Identificar los pilares de tratamiento en cada una de las fases en que se encuentre el paciente para lograr su solución.

## Desarrollo

### Definición

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino que se presenta en la médula de la glándula suprarrenal<sup>8</sup>. Se asocia su aparición a la liberación excesiva de catecolaminas como adrenalina, noradrenalina y dopamina<sup>9</sup>. La presencia de estas hormonas puede causar hipertensión y efectos degenerativos en la salud cardiovascular<sup>10</sup>.

Generalmente suele relacionarse con los paragangliomas, debido a su similitud histológica, se denominan en conjunto como PPGL, sin embargo, la característica distintiva entre ellos es su ubicación anatómica, el feocromocitoma es un tumor intraadrenal mientras que el paraganglioma es un tumor extraadrenal<sup>11</sup>.

Los paragangliomas tienen lugar en los ganglios simpáticos, su distinción con los feocromocitomas es fundamental, debido a las implicaciones que tienen cada uno de ellos, como el riesgo al cáncer y la necesidad de pruebas genéticas para su diagnóstico<sup>12</sup>.

Se estima que del 80% a 85% de casos reportados de tumores neuroendocrinos son feocromocitomas. en comparación con los paragangliomas<sup>9</sup>.

### Anatomía

Las glándulas suprarrenales son dos órganos retroperitoneales de color amarillento y se ubican en los extremos superiores de los riñones<sup>13</sup>. Están rodeados de la fascia renal y se conectan con los pilares del diafragma<sup>14</sup>. Sin embargo, una cápsula adiposa los separa de sus respectivos riñones asociados<sup>15</sup>.

Forman parte del sistema endocrino, y cumplen una función independiente a la de los riñones, por este motivo, no se encuentran conectados entre sí. Cada glándula tiene particularidades, como su forma y relaciones con otros órganos. Ambas se caracterizan por tener una corteza y médula suprarrenal de color amarillo y marrón oscuro respectivamente. Cada una de estas partes tienen orígenes embrionarios diferentes con distintas funciones<sup>14</sup>.

La glándula derecha tiene forma semejante a una pirámide<sup>13</sup>. Reposo detrás del diafragma y se encuentra en la parte trasera del lóbulo derecho del hígado, asimismo, se desarrolla parcialmente por detrás de la vena cava inferior<sup>15</sup>.

En comparación con la glándula izquierda, esta tiene forma de medialuna<sup>15</sup>. Tiene relación con el bazo, estómago, páncreas y el pilar izquierdo del diafragma<sup>14</sup>. Es la de mayor tamaño entre las dos<sup>13</sup>.

La corteza de las glándulas suprarrenales se divide en tres capas, la zona glomerulosa, la zona fasciculada y la zona reticular <sup>16</sup>.

Con relación a la secreción de hormonas, la corteza de las glándulas suprarrenales secreta hormonas como: mineralocorticoides; se encargan del equilibrio hidroelectrolítico; glucocorticoides; responsables del control del metabolismo de los carbohidratos; y pequeñas cantidades de hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) <sup>15</sup>. La médula de las glándulas suprarrenales secreta y sintetiza catecolaminas como adrenalina y noradrenalina <sup>14</sup>.

El peso de las glándulas suprarrenales en personas adultas es aproximadamente de 5 gr, sin embargo, el peso de las glándulas del feto es entre 10 a 20 veces superior, siendo incluso más grandes que los riñones. Esto se debe a que son precursoras de esteroides necesarios para la placenta al momento de sintetizar estrógenos. La médula se conserva relativamente pequeña hasta el nacimiento <sup>17</sup>.

El tamaño de las glándulas disminuye durante el proceso de involución hasta su tamaño normal, sin embargo, es importante considerar que la corteza de la médula suprarrenal de un recién nacido es frágil y susceptible al daño y hemorragia grave <sup>15</sup>.

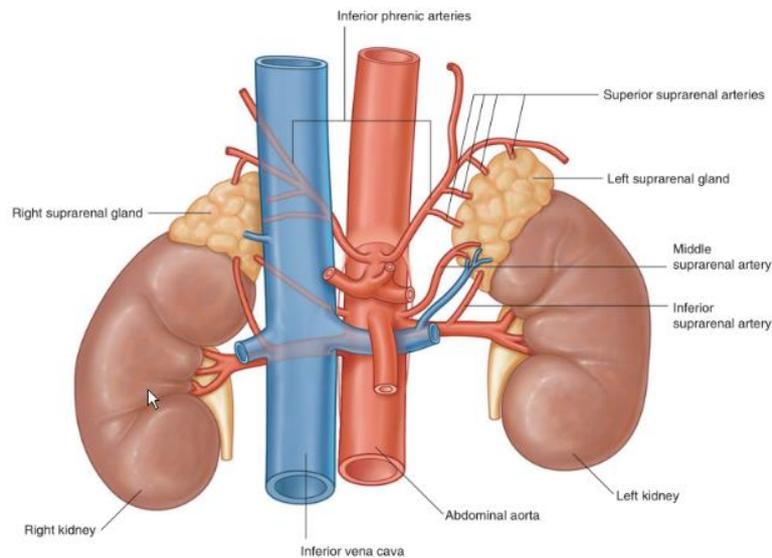
### ***Vascularización***

La función endocrina de las glándulas suprarrenales demanda una vascularización abundante <sup>14</sup>. Su drenaje arterial es complejo, nace de tres fuentes de suministro principales, como se representa en la Ilustración 1.

Entre ellas tenemos:

- Las arterias frenéticas inferiores bilaterales que suben desde la aorta abdominal hasta el diafragma y se dividen en múltiples arterias suprarrenales superiores hacia las glándulas suprarrenales.
- La arteria suprarrenal media con dirección a las glándulas suprarrenales, que surge comúnmente de la aorta abdominal.
- Las arterias suprarrenales inferiores de las arterias renales que pasan hasta las glándulas suprarrenales <sup>13</sup>.

## **Ilustración 1.** *Suministro arterial de las glándulas suprarrenales*



*\*Nota.* En la ilustración se representa las principales arterias que sirven como suministro arterial a las glándulas suprarrenales. Tomado de Richard L, Drake A, 2023 <sup>13</sup>.

En adición a este múltiple drenaje arterial, se encuentra el drenaje venoso, que consiste en una única vena que proviene del hilio de cada glándula <sup>15</sup>. La vena suprarrenal derecha es corta de longitud y drena en la vena cava inferior, en cambio, la vena suprarrenal izquierda pasa por debajo para drenar en la vena renal izquierda <sup>13</sup>.

### ***Drenaje linfático***

Los vasos linfáticos renales están en conjunto con las venas renales y drenan en los nódulos linfáticos lumbares. Su origen es a partir de un plexo profundo hacia la cápsula de la glándula suprarrenal y de otro plexo ubicado en la médula <sup>14</sup>.

Los vasos linfáticos superiores se pueden conectar con los vasos del riñón, o a su vez, pasar directamente a los nódulos lumbares de la vena cava o aórticos, de igual forma, los vasos linfáticos de nivel medio del uréter drenan en los nódulos linfáticos ilíacos, mientras que los vasos linfáticos inferiores drenan en los nódulos ilíacos externos o internos <sup>14</sup>.

### ***Inervación***

Las células cromafines de la médula suprarrenal funcionan como células ganglionares simpáticas modificadas, debido a la inervación dada por las fibras nerviosas simpáticas preganglionares. Para ello, es necesario que las fibras nerviosas simpáticas preganglionares de las neuronas de la columna de células intermediolaterales T10 – L1 atraviesen la cadena simpática y se transporten hacia los nervios esplácnicos para la inervación <sup>18</sup>.

Las glándulas suprarrenales poseen una gran inervación del plexo celíaco y de los nervios espláncnicos abdominopélvicos; ya sean mayor, menor e imo. Estos nervios se integran esencialmente por fibras nerviosas presinápticas, mielínicas y simpáticas del asta lateral de la medula espinal que pasan los ganglios paravertebrales y prevertebrales, sin la existencia de sinapsis, para posteriormente esparcirse por las células cromafines de la médula suprarrenal <sup>14</sup>.

La adrenalina y la noradrenalina son capaces de ser captadas por las terminales nerviosas noradrenérgicas posganglionares simpáticas a lo largo del organismo mediante el transportador de colina de alta afinidad (HACHT) y luego ser liberadas. Por ello, un estímulo de alteración simpática que secrete adrenalina desde la medula suprarrenal provocará una liberación elevada de catecolaminas <sup>18</sup>.

### **Embriología**

El feocromocitoma se forma a partir de células cromafines de la médula de la glándula suprarrenal procedentes de la cresta neural <sup>6</sup>.

La glándula suprarrenal está constituida por dos componentes principales, el mesodermo; que equivale a la corteza; y el ectodermo; que forma la médula <sup>16</sup>. Ambos componentes tienen orígenes diferentes, la corteza se forma desde el mesodermo de la cresta urogenital y la médula a partir de las células simpático-cromafines de la cresta neural <sup>17</sup>.

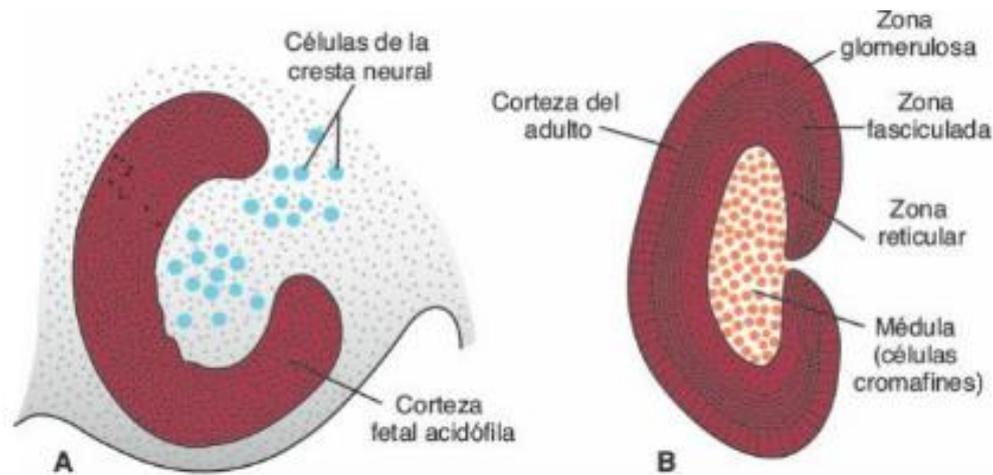
Al momento que las células migratorias de la cresta neural tienen conexión con la aorta dorsal y el mesodermo adyacente se exponen a proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que contribuyen en su predisposición evolutiva a neuronas simpáticas y células cromafines de la médula suprarrenal <sup>19</sup>.

A partir de la sexta semana de formación, se muestra el primordio del mesodermo de la corteza embrionaria formado por un grupo de células mesenquimales entre la raíz del mesenterio y la gónada; en la séptima semana se comienza a proliferar las células de la cresta neural que penetran al mesénquima inferior <sup>16</sup>.

Bajo el mismo proceso, se identifican a las células acidófilas grandes que permiten el crecimiento de la corteza embrionaria de la glándula (Ilustración 2). Posteriormente, las células del mesotelio penetran por segunda vez, aunque con menor fuerza, al mesénquima y rodea la base de las células acidófilas, formando la corteza final de la glándula suprarrenal <sup>16</sup>.

Las células restantes de la involución de la corteza fetal se identifican en tres capas definitivas de la corteza como: zona glomerulosa, zona fasciculada y zona reticular (Ilustración 2) <sup>16</sup>.

## Ilustración 2. Glándula suprarrenal en desarrollo



\*Nota. En la posición A se muestra la migración y penetración de las células de la cresta neural en la corteza fetal/embrionaria de la glándula suprarrenal. En la posición B, las células de la cresta neural crean la médula de la glándula y se distinguen en células cromafines. Tomado de Langman, TW 2023 <sup>16</sup>.

Los factores genéticos asociados en el desarrollo de las glándulas suprarrenales son: el gen SF1, DAX-1 y PBX1 <sup>17</sup>.

### **Predisposición genética del feocromocitoma**

Para el desarrollo de un feocromocitoma, la genética tiene un rol esencial, se ha comprobado que cerca del 70% de ellos son el producto de mutaciones somáticas o a su vez de la línea germinal de un solo gen conductor, lo que evidencia que existe una estructura genética mayormente heterogénea <sup>20</sup>.

Este tumor neuroendocrino es ocasionado por mutaciones de genes específicos, estos pueden ser heredados o se desarrollan de forma esporádica, por ello la caracterización de estos genes es importante para el diagnóstico y tratamiento <sup>21</sup>.

Las mutaciones de la línea germinal en los pacientes con feocromocitoma representan el 30% de los casos, en comparación con mutaciones somáticas, que pueden encontrarse en más de la mitad de ellos siendo el 70 a 80%, por este motivo es importante la realización de pruebas genéticas <sup>22</sup>.

Se identifican alrededor de 26 genes predisuestos a producir un feocromocitoma, entre estos grupos tenemos <sup>20</sup>:

- Las subunidades de succinato deshidrogenasa (SDHx)
- Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL)
- Los genes de la proteína 1 del dominio PAS endotelial (EPAS1)
- Neurofibromatosis tipo1 (NF1)
- Mutaciones del gen RET – Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 y 2A (MEN1-MEN2A)
- Mutación del gen CFTR – Proteína transmembrana de fibrosis quística
- Mutación del gen FH – Leiomiomatosis hereditaria y cáncer de células renales (HLRCC)
- Oncogén viral del sarcoma de rata Harvey (HRAS)
- Genes del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1)

Las mutaciones del grupo SDHx, se caracterizan por dar lugar a tumores en ubicaciones intra o extraadrenales con producción mínima de adrenalina por la inoperancia de la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), enzima encargada de la conversión de noradrenalina a adrenalina <sup>20</sup>. Este tipo de mutaciones representa las causas más comunes de desarrollar un feocromocitoma <sup>23</sup>.

Asimismo, se asocia a la mutación del gen RET como una de las principales promotoras del desarrollo hereditario de un feocromocitoma <sup>21</sup>. Los feocromocitomas hereditarios presentan herencia autosómica dominante, generalmente con penetrancia reducida <sup>5</sup>.

Las mutaciones SDHx, VHL y EPAS1, causan la estabilización de los factores inducibles por hipoxia, activando las vías de hipoxia angiogénicas <sup>20</sup>. Por lo que múltiples estudios apuntan a la hipoxia como uno de los principales factores causantes de la tumorigénesis de los feocromocitomas <sup>24</sup>.

A pesar de ser muy poco frecuente, se sugiere la participación del gen supresor de tumores TP53; conocido por ser la causa del síndrome de Li-Fraumeni; en la patogénesis del feocromocitoma <sup>23</sup>

### **Fisiopatología**

El desarrollo de neoplasias en la médula suprarrenal es poco común, no obstante, sus manifestaciones son muy relevantes <sup>25</sup>.

La liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), son las hormonas principales que usa el sistema nervioso simpático para expresar un estímulo de respuesta ante situaciones de

estrés. Esta respuesta normal se ve alterada por la presencia de un feocromocitoma; el exceso de catecolaminas incrementa el ritmo vascular, como consecuencia, produce hipertensión y efectos estimulantes continuos sobre el corazón, desarrollando efectos adversos en la salud cardiovascular <sup>26</sup>.

Los feocromocitomas son tumores no inervados, por esta razón la liberación descontrolada de catecolaminas no es producto de una estimulación nerviosa. Estos mecanismos de liberación pueden estar relacionados con los cambios en el flujo sanguíneo y la necrosis en el interior del tumor <sup>27</sup>.

El factor destacado en la fisiopatología del feocromocitoma es la hiperproducción de catecolaminas, especialmente adrenalina y noradrenalina <sup>27</sup>.

### ***Potencial metastásico***

De acuerdo con la última clasificación de Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera que todas las neoplasias de la glándula suprarrenal tienen potencial metastásico <sup>1</sup>. Donde el 10% al 15% de todos los casos de feocromocitomas desarrollan metástasis <sup>22</sup>.

Actualmente para la estimación del potencial metastásico de un feocromocitoma se basa en la evaluación de riesgo multifactorial, considerando los siguientes puntos:

- Si el tamaño del tumor es  $\geq 5$  cm
- Ubicación adrenal o extraadrenal
- Tipo de mutación genética (SDHB)
- El fenotipo dopaminérgico
- Alto índice Ki-67 <sup>1</sup>.

La tinción inmunohistoquímica del tejido tumoral para la subunidad B de la SDHB, además de facilitar un método importante para identificar pacientes con probabilidad de tener la mutación del SDHB, también ayudan a determinar la funcionalidad de sus variantes. Este método tiene alta sensibilidad, pero con especificidad menor cerca del 84%. Sin embargo, es imprescindible una prueba genética <sup>22</sup>.

Se estima que la supervivencia de 5 años en pacientes con feocromocitoma metastásico es del 50 a 60% de los casos. No se tiene claro si la cirugía temprana puede ayudar a prevenir la metástasis y tener un buen pronóstico <sup>5</sup>.

No existe como tal un predictor preciso del potencial metastásico del feocromocitoma, por esta razón los pacientes con esta patología necesitan seguimiento de por vida, ya que la probabilidad de desarrollar metástasis puede ser hasta de 20 años <sup>28</sup>.

### **Clínica**

Las primeras manifestaciones del feocromocitoma no suelen ser muy claras y llegan a ser complicadas de interpretar. Ciertos grupos tienen mayor probabilidad de padecerlo, como pacientes con incidentalomas suprarrenales, donde el 0,6% y el 4,2% pueden presentar un feocromocitoma <sup>29</sup>.

La frecuencia de su desarrollo es indiferente al sexo del paciente, afecta a hombres y mujeres por igual, en especial dentro de los 30 a 50 años. No son usuales en niños, pero su presencia puede estar asociada a un síndrome hereditario <sup>12</sup>.

Investigaciones recientes mencionan manifestaciones físicas relacionadas al feocromocitoma, estas se deben a síndromes genéticos como angiomas retinianos, hamartomas del iris, síndrome de hábito marfanoide, manchas café claro, pecas axilares, neurofibromas subcutáneos y neuromas mucosos en párpados y lengua. Pese a esto, muchos casos de pacientes con feocromocitoma son asintomáticos, esto es producto a la pérdida de sensibilidad de los receptores adrenérgicos asociado a su constante estimulación <sup>12</sup>.

El frecuente motivo de consulta en pacientes con feocromocitoma es la crisis hipertensiva paroxística o hipertensión arterial. En términos generales el feocromocitoma presenta la triada clásica de cefalea, sudoración profusa y palpitaciones <sup>27</sup>.

Los signos y síntomas de un feocromocitoma son diversos, se pueden clasificar en síntomas episódicos o síntomas crónicos, como se detalla en la Tabla 1. Los síntomas episódicos se relacionan generalmente con crisis catecolaminérgicas, que comienzan con sensación de presión torácica y disnea, seguido de palpitaciones y cefalea pulsátil; la vasoconstricción asociada a una crisis produce palidez en pies y cara. La sudoración y rubor es habitual al final de la crisis <sup>12</sup>.

Estos síntomas surgen espontáneamente o se liberan por actividades que comprimen el tumor o estimulan la producción de catecolaminas, como ejercicios físicos, presión sobre el abdomen, orinar, defecar, fumar y fármacos como betabloqueantes, agentes anestésicos, radiológicos y antidepresivos tricíclicos <sup>7</sup>.

**Tabla 1.** Signos y síntomas asociados al feocromocitoma

Signos y síntomas	Estado		Incidencia
	Síntoma episódico	Síntoma crónico	
Cefalea	x	x	+
Disnea	x	x	+
Ansiedad	x	x	++
Dolor epigástrico y torácico	x	x	++
Náuseas y vómitos	x	x	++
Palidez	x	x	++
Temblor	x	x	++
Rubor	x		+
Diaforesis	x	x	+++
Palpitaciones	x	x	+++
Hipertensión	x	x	++++
Hiperglucemia en ayunas		x	+
Retinopatía hipertensiva de II a IV		x	+
Diarrea		x	++
Estreñimiento		x	++
Fatiga		x	++
Pérdida de peso		x	++
Hipotensión ortostática		x	++
Insuficiencia cardíaca congestiva: miocardiopatía dilatada o hipertrofica		x	+++

\*Nota. La tabla detalla los múltiples signos y síntomas de un feocromocitoma, especificando su manifestación como síntoma episódico o crónico, asimismo, su incidencia donde ++++ representa al 76% a 100% de los casos, +++ 51% a 75%, ++ 26% a 50% y + 1% a 25%. Adaptado de *Melmed et al.* 2021 <sup>12</sup> y *Robertson, R* 2022 <sup>30</sup>.

La frecuencia cardíaca  $\geq 85$  lpm más el índice de masa corporal (IMC), también son indicadores clínicos. La frecuencia de paroxismos es impredecible y varía desde 30 veces al día hasta un solo episodio cada 2 a 3 meses, a pesar de esto, cerca del 75% de los pacientes reportan uno o más ataques por semana, y su duración puede ser de pocos minutos hasta días <sup>7</sup>.

Debido a la gran variedad de signos y síntomas de esta neoplasia, en conjunto con la inestabilidad de sus manifestaciones atípicas y complicaciones potencialmente mortales se le ha atribuido al feocromocitoma el término de “el gran imitador” <sup>31</sup>.

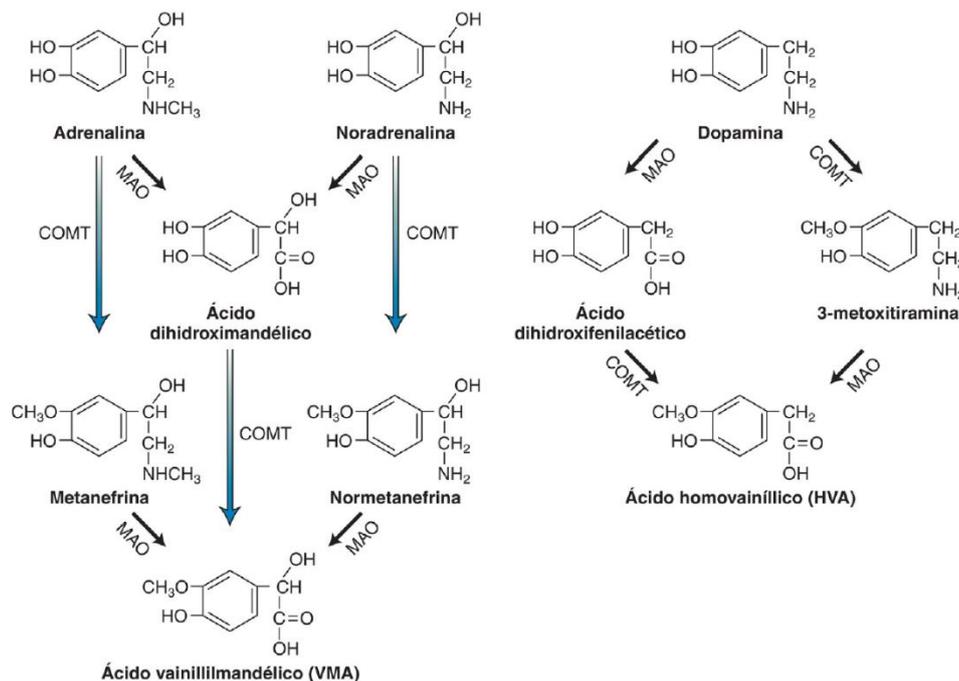
Respecto a la relación del feocromocitoma con síndromes genéticos, el diagnóstico se puede basar a criterios clínicos de la MEN1, MEN2, VHL, NF1 y HLRCC <sup>5</sup>

### Producción excesiva de catecolaminas

Las catecolaminas naturalmente integran adrenalina, noradrenalina y dopamina, que cumplen con funciones vitales como neurohormonas circulantes, al igual que neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico. En la mayoría de feocromocitomas se producen de forma descontrolada adrenalina y noradrenalina <sup>5</sup>.

Las catecolaminas tienen un metabolismo que se desarrolla mediante dos vías enzimáticas (Ilustración 3), la catecol-O-metiltransferasa (COMT), que convierte la adrenalina en metadrenalina y la noradrenalina en normetanefrina por la acción de meta-O-metilación. La metadrenalina y normetanefrina son oxidadas por la monoaminoxidasa (MAO) hasta conseguir el ácido vanilmandélico (VMA) por desaminación oxidativa. La MAO de igual manera oxida la adrenalina y noradrenalina a dihidroximandélico, que posteriormente es convertido a VMA por acción de la COMT. La dopamina también es metabolizada por la MAO y COMT formando un metabolito final llamado ácido homovanílico (HVA) <sup>12</sup>.

**Ilustración 3.** Metabolismo de las catecolaminas



*\*Nota.* La ilustración representa el proceso metabólico de las catecolaminas mediante sus vías enzimáticas. Tomado de *Melmed et al.* 2021 <sup>12</sup>.

Los síntomas adyacentes a este exceso de catecolaminas comprenden en hipertensión, dolor de cabeza, transpiración eventual y taquicardias que pueden llegar a generar desmayos, paros

cardiacos e incluso la muerte. Estos síntomas también pueden ser causados por la presión a nervios vecinos que contiene pérdida de audición, disfagia, parálisis facial o motilidad anormal de la lengua <sup>5</sup>.

### ***Hipertensión arterial***

Los feocromocitomas están relacionados con la presencia de hipertensión sistólica y diastólica <sup>6</sup>. Con característica sostenida o paroxística <sup>12</sup>. La hipertensión en general es el signo más característico de este tumor, sin embargo, es el más inespecífico de los síntomas <sup>4</sup>. Está presente en más del 50% de los pacientes con feocromocitoma <sup>32</sup>.

Dentro de la población hipertensa la prevalencia de feocromocitoma es aproximadamente a 1 en 1.000 casos, donde el 75% se identifican post mortem y al 55% se lo relacionó como causa directa de muerte <sup>7</sup>.

Las crisis hipertensivas por feocromocitoma es la complicación más peligrosa a causa de la secreción excesiva de catecolaminas. A pesar de que el mecanismo de acción exacto de una crisis hipertensiva no es claro, se plantea la ocurrencia de dos factores simultáneos como:

- La falta de autorregulación y baja capacidad de los órganos para mantener un flujo sanguíneo estable.
- La activación del sistema renina-angiotensina que motiva un ciclo perpetuo de degradación de la vasoconstricción y la isquemia <sup>26</sup>.

La escasa autorregulación produce el aumento abrupto de presión arterial y la resistencia vascular sistémica, lo que causa una lesión endotelial y estrés mecánico <sup>26</sup>.

### ***Complicaciones cardiovasculares***

Es inevitable el impacto negativo en el sistema cardiovascular por la liberación excesiva de catecolaminas e hipertensión. Estos impactos consisten desde la vasoconstricción de arterias coronarias, rigidez arterial, arritmias y miocardiopatía <sup>9</sup>.

Del mismo modo, la demanda de oxígeno del miocardio aumenta de manera exponencial cuando se produce la mezcla de espasmos en arterias coronarias debido a la aceleración de adrenoreceptores  $\alpha_1$ . Gracias a esto el miocardio queda vulnerable a la hipoxia <sup>4</sup>

Las miocardiopatías provocadas por feocromocitoma ocurren aproximadamente en el 11% de los pacientes <sup>4</sup>. Pueden presentar edema pulmonar o dolor torácico agudo e isquemia de miocardio. La isquemia de miocardio se produce por el vasoespasmo coronario, asimismo, la

acción de las catecolaminas produce vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo coronario e incremento de la necesidad cardíaca de oxígeno <sup>32</sup>.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico temprano del feocromocitoma es muy importante porque representa una posibilidad de tratamiento efectivo para la hipertensión secundaria y también contribuye a detectar síndromes familiares y el potencial metastásico <sup>31</sup>.

### ***Pruebas de laboratorio***

De acuerdo con la Guía de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN), por sus siglas en inglés, recomienda el análisis bioquímico de metadrenalinas y normetanefrina fraccionadas en orina de 24 horas o plasma libre para el diagnóstico de un feocromocitoma <sup>33</sup>.

La cuantificación de metadrenalinas y catecolaminas fraccionadas en una muestra de orina de 24 horas, tiene una sensibilidad del 98% y especificidad del 98% <sup>12</sup>. La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en combinación con espectrometría de masas se menciona como un método específico para la medición de estos compuestos <sup>34</sup>

El análisis de orina de 24 horas debe contener una concentración de creatina en orina, para poder comprobar la eficacia de la obtención de la muestra <sup>12</sup>.

Los límites diagnósticos en el análisis de metadrenalina fraccionada en orina, se basa en los intervalos normales derivados de los valores de referencia de pacientes normotensos, como:

- 428 µg para normetanefrina.
- 200 µg para metadrenalina <sup>12</sup>.

La medición de la degradación del VMA es útil en el diagnóstico <sup>26</sup>. No obstante, en una muestra de orina de 24 horas tiene niveles bajos de sensibilidad y especificidad en contraste con la medición de metadrenalinas <sup>12</sup>.

Es importante destacar que la presencia de ciertos fármacos puede afectar el diagnóstico en orina, aumentando la posibilidad de obtener un falso positivo, entre ellos tenemos:

- Antidepresivos tricíclicos
- Levodopa
- Antagonistas del receptor adrenérgico
- Anfetaminas
- Buspirona

- Proclorperazina
- Reserpina
- Drogas ilegales
- Etanol <sup>12</sup>.

Existen patologías adyacentes que pueden alterar las mediciones en orina de catecolaminas y metabolitos, como la insuficiencia renal avanzada. Bajo este hecho, los pacientes con insuficiencia renal que muestran niveles elevados de adrenalina o noradrenalina plasmática, en comparación con los límites superiores normales, se puede sospechar de un feocromocitoma. Sin embargo, las mediciones en pacientes con insuficiencia renal terminal no se pueden diferenciar entre pacientes con feocromocitoma <sup>12</sup>.

La medición de metadrenalinas plasmáticas es tentativa, puesto que evita la necesidad de recolectar orina de 24 horas y el peligro de exposición al ácido necesario para estabilizar las catecolaminas <sup>34</sup>.

Para esta medición, las pautas proponen que el paciente repose en posición supina al menos 30 minutos antes de la toma de muestra, aunque nuevos estudios exponen que este periodo de descanso no tiene mayor impacto en la sensibilidad y especificidad de la prueba <sup>34</sup>.

Dentro de los pacientes pediátricos se debe tener mayor cautela en la obtención de las muestras de plasma y orina, debido a que la punción venosa puede ser técnicamente complicada de obtener junto a la recolección de orina de 24 horas. Por ello investigaciones recientes revelan que metabolitos de catecolaminas como la 3-metoxitiramina o el metabolito de 0-metolado de la dopamina, son alternativas que contribuyen a la precisión del diagnóstico <sup>35</sup>.

A causa de la elevada tasa de falsos positivos para la identificación del feocromocitoma, la medición de catecolaminas plasmáticas ya no se utiliza <sup>12</sup>. Sin embargo, para su confirmación se puede recurrir a las pruebas de supresión con clonidina <sup>36</sup>.

### **Prueba de supresión de clonidina**

La clonidina actúa mediante los adrenorreceptores alfa presinápticos para impedir la secreción de noradrenalina, y se usa para diferenciar el aumento de noradrenalina debido a la aceleración simpática causada por la secreción tumoral autónoma de un feocromocitoma <sup>37</sup>.

Dentro de un protocolo de prueba de supresión de clonidina en orina, se administró por vía oral 4,3 µg de clonidina por kg de peso corporal, teniendo como dosis máxima 0,3mg y posteriormente tomar una prueba inicial de orina de 12 horas y otra durante las siguientes 12

horas. Se comparó las concentraciones de catecolaminas en orina, lo que obtuvo como resultado una reducción de 0,05% de noradrenalina y 0,40% de normetanefrina <sup>26</sup>.

Respecto a la prueba de supresión de clonidina plasmática, implica la suspensión de todo medicamento antihipertensivo durante 48 horas antes del ayuno nocturno. El paciente reposa 30 minutos antes de la toma de dos muestras de sangre iniciales a 5 minutos de una cánula venosa. Se administra la dosis de 0,3 mg de clonidina por vía oral y se toma muestras de sangre cada hora durante 3 horas <sup>26</sup>.

Para el diagnóstico de feocromocitoma se consideran los siguientes criterios:

- Noradrenalina plasmática >2,96 nmol/L (500 ng/L) 3 h posteriores de la clonidina
- Noradrenalina plasmática más adrenalina >2,96 nmol/L (500 ng/L) 3 h después de la clonidina o adrenalina inicial más noradrenalina >11,82 nmol/L (2000 ng/L)]
- Noradrenalina plasmática >2,96 nmol/l (500 ng/l) 3 h después de la clonidina y <50 % de depreciación de la noradrenalina en paralelo con el valor inicial <sup>26</sup>.

### ***Pruebas de imagen***

Una vez que la prueba de laboratorio evidencia el exceso de catecolaminas, es necesario recurrir a pruebas de imagen para la localización y medición del tumor <sup>9</sup>.

Las neoplasias neuroendocrinas pueden ser visualizadas mediante distintas herramientas, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, sin embargo, estas tienden a presentar menor sensibilidad ante a la toma de imágenes moleculares. Por lo que en niños es importante recurrir a modalidades de imagen de alta sensibilidad, puesto que, en ellos, los feocromocitomas tienen mayor nivel metastático <sup>35</sup>.

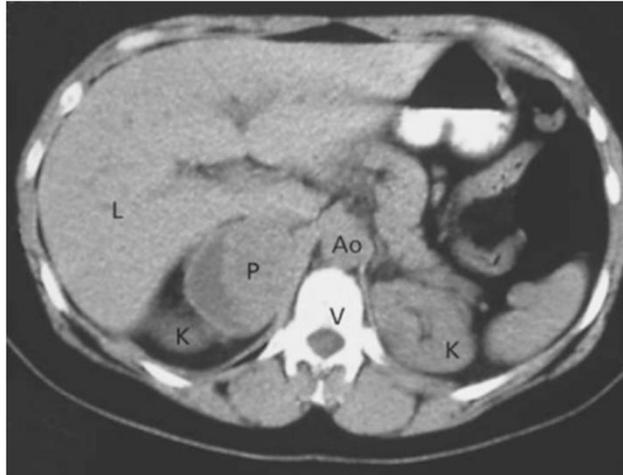
### **Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada (TC) brinda una gran resolución espacial, por ellos se considera como primera opción para la detección de tumores en el tórax, abdomen y pelvis <sup>9</sup>. La TC posee una sensibilidad del 93 al 100%, sin embargo, su especificidad es baja (70%) <sup>7</sup>.

El fenotipo de imagen compatible con un feocromocitoma en la TC radica en la abundancia lipídica de los adenomas corticales, las cuales ayudan a identificar feocromocitomas <sup>12</sup>.

Como se muestra en la Ilustración 4, la densidad de la imagen en una TC se interpreta mediante los tejidos claros y oscuros, siendo los más oscuros los menos densos. El espectro de densidad está en el aire (negro) y el hueso (blanco) <sup>12</sup>.

**Ilustración 4.** Tomografía computarizada de un feocromocitoma



\*Nota. La ilustración representa una TC abdominal de un feocromocitoma derecho P: feocromocitoma; Ao: aorta; K: riñón; L: hígado; V: cuerpo vertebral. Tomado de *Firth J* 2019 <sup>37</sup>.

La escala de Hounsfield es un método semicuantitativo de medir la atenuación de rayos X. En unidades Hounsfield (UH) los valores típicos en tejido adiposo son de 20 UH a 150 UH y de 20 a 50 UH para el riñón. Si se identifica una masa suprarrenal menor a 10 UH sin contraste, la probabilidad de ser feocromocitoma es nula <sup>12</sup>.

En casos de pacientes con feocromocitoma metastásico se debe evitar la exposición a la radiación de la TC, por lo que se recomienda la resonancia magnética <sup>9</sup>.

**Resonancia magnética**

La resonancia magnética (RM) para el diagnóstico de feocromocitoma tiene las siguientes ventajas:

- Alta sensibilidad, aproximadamente entre 93% a 100%
- Presencia de una “hiperseñal” en la secuencia T2 en al menos el 75% de los tumores neuroendocrinos.
- Alta probabilidad de visualización y confirmación de metástasis óseas
- Es apto para mujeres embarazadas, niños portadores de mutaciones genéticas de línea germinal y pacientes con feocromocitoma potencialmente metastásico <sup>7</sup>.

La resonancia magnética ponderada en T2 tiene una sensibilidad y especificidad parecida a una TC <sup>37</sup>. La Ilustración 5 muestra una imagen de RM con una señal característica de color blanco brillante, llamada la “hiperseñal”.

### Ilustración 5. Resonancia magnética de un feocromocitoma

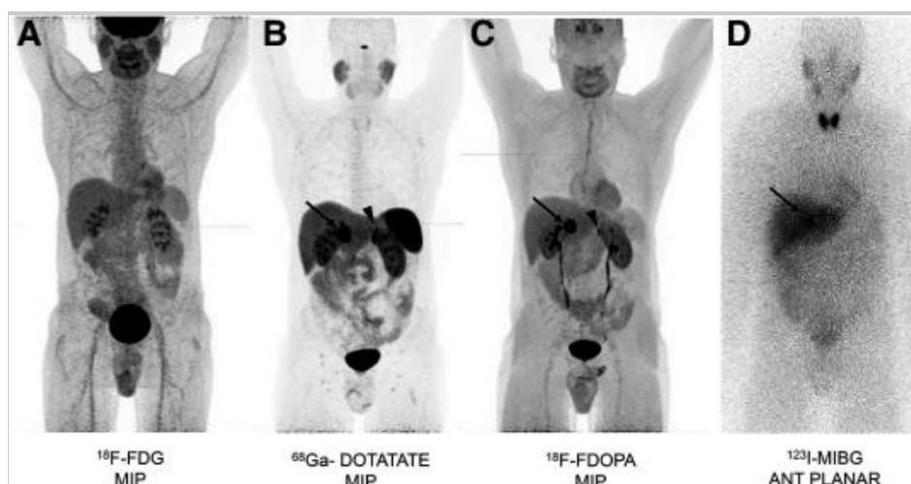


\*Nota. La ilustración representa una resonancia magnética abdominal de un feocromocitoma izquierdo proyectado como una masa heterogénea de alta señal que comprime el riñón adyacente Tomado de *Firth J* 2019 <sup>37</sup>.

### PET/TC - <sup>68</sup>Ga-DOTATATE y Gammagrafía con <sup>123</sup>I-MIBG

La PET con 18 F-fluorodesoxiglucosa (18 F-FDG), PET con 18 F-fluorodopa y la PET con 18 F-fluorodopamina, brindan la resolución de mayor calidad espacial de exploración de PET y permiten la identificación de lesiones pequeñas poco visibles (Ilustración 6) <sup>37</sup>.

### Ilustración 6. Imágenes de feocromocitoma obtenidas por la exploración PET



\*Nota. La ilustración representa un paciente con feocromocitoma derecho esporádico benigno (flechas) A: una exploración PET con <sup>18</sup> F-FDG con proyección de intensidad máxima (MIP).

B: Exploración por PET con MIP  $^{68}$  Ga-DOTATATE. C: Exploración PET MIP 18 F-FDOPA y D: Imagen plana preliminar con  $^{123}$  I-MIBG. Tomado de Carrasquillo et al. 2021 <sup>3</sup>.

La PET-TC con FDG es recomendada en neoplasias suprarrenales metastásicas de nivel agresivo, neoplasias mayores a 8cm y aquellas que presenten el gen SDHB. Tiene sensibilidad aproximada del 74% al 100% <sup>7</sup>.

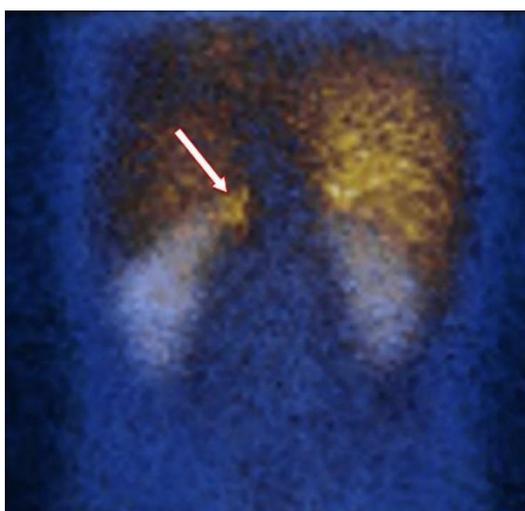
$^{68}$ Ga-DOTATATE, DOTATOC o DOTANOC brindan alta sensibilidad y especificidad en neoplasias neuroendocrinas y la desdiferenciación tumoral <sup>7</sup>.

La gammagrafía con metayodobencilguanidina ( $^{123}$ I-MIBG), es absorbida por las células cromafines, lo que la hace útil para localizar tumores adrenales y extraadrenales. Es un método de imagenología nuclear de primera línea <sup>37</sup>. Es recomendada como una herramienta de imagen funcional en pacientes con neoplasias neuroendocrinas metastásicas <sup>36</sup>.

Cuando se emplea el  $^{131}$  I-MIBG en la gammagrafía, tiene una sensibilidad del 77% al 90% y especificidad del 95% al 100%, sin embargo, cuando se aplica  $^{123}$  I, la sensibilidad promedio es superior, alcanzando el 83% al 100% con especificidad intacta (Ilustración 7).

Su uso se considera óptimo en feocromocitomas no metastásicos, ya que tiene una sensibilidad del 96%, en comparación con feocromocitomas metastásicos, que presenta sensibilidad del 79% <sup>7</sup>.

**Ilustración 7.** *Gammagrafía coronal con  $^{123}$ I-MIBG*



*\*Nota.* La ilustración representa una gammagrafía coronal con  $^{123}$ I-MIBG que evidencia el aumento de la captación focal del radiotrazador en la glándula suprarrenal izquierda en un paciente con feocromocitoma y MEN2B Tomado de Lima J 2023 <sup>7</sup>

El porcentaje de falsos negativos es del 15%, de igual forma, se registra la posibilidad de falsos positivos, puesto que el 50% de las glándulas suprarrenales en estado normal tienen captación fisiológica <sup>7</sup>.

Las pautas para la obtención de imágenes mediante <sup>123</sup>I y <sup>131</sup>I-MIBG son:

- Establecer que el paciente no haya ingerido fármacos que interfieran con MIBG que se detallan en la Tabla 2.
- Realizar la protección tiroidea utilizando una solución saturada de yoduro de potasio de 2 a 24 horas antes de la inyección de MIBG <sup>3</sup>.

**Tabla 2.** *Fármacos que interfieren en la captación de MIBG*

<b>Mecanismo</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Acción preventiva</b>
Inhibición de captación 1a	Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, amaxapina, desipramina, doxepina, Imipramina, nortriptilina	Debe suspenderse al menos 48 horas antes de la administración de MIBG
	Antieméticos: proclorperacina	
	Antipsicóticos: clorpromacina y haliperidol	
	Cocaína	
	Fenilpropanolamina Labetalol	
Pérdida de contenido de vesículas de almacenamiento	Anfetaminas: dextroanfetamina, fenfluramina y fentermina	Debe suspenderse al menos 72 horas antes de la administración de MIBG
	Dopamina	
	Labetalol	
	Reserpina	
	Simpaticomiméticos: efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina, salbutamol y terbutalina	
Inhibición de transportadores vesiculares de monoaminas	Reserpina	Debe suspenderse al menos 72 horas antes de la administración de MIBG
Mecanismo desconocido	Antagonistas del calcio: diltiacem, nicardipino, nifedipino, nimodipino, verapamilo	Debe suspenderse al menos 48 horas antes de la administración de MIBG

*\*Nota.* La tabla detalla los diversos fármacos que interfieren en la captación de imagen mediante el MIBG, especificando sus medidas preventivas. Adaptado de *Melmed et al.* 2021 <sup>12</sup>

### ***Estudio genético***

Luego del diagnóstico inicial del feocromocitoma, se recomienda la realización de pruebas genéticas en todos los pacientes <sup>22</sup>.

El estudio genético oportuno contribuye a la estimación del riesgo de desarrollo de metástasis <sup>9</sup>. También impulsa el seguimiento clínico a lo largo de la vida del paciente, debido a que la probabilidad de recurrencia del feocromocitoma hereditario/familiar es alta <sup>37</sup>.

El objetivo principal de un estudio genético es determinar si su desarrollo está asociado a las mutaciones del gen RET, que da lugar a patologías como MEN 2A y 2B. Asimismo, VHL y NF1 <sup>38</sup>.

### **Tratamiento**

#### ***Cirugía***

La cirugía es el tratamiento principal del feocromocitoma <sup>39</sup>. Únicamente cirujanos y anestesiólogos con experiencia son los encargados de realizar el procedimiento quirúrgico <sup>7</sup>.

Para el inicio del tratamiento quirúrgico es necesario tener en consideración el abordaje preoperatorio, intraoperatorio y el seguimiento del paciente post cirugía.

#### **Abordaje preoperatorio**

El abordaje preoperatorio es fundamental para la prevención de complicaciones dentro de la cirugía <sup>9</sup>. Sin la preparación previa, la liberación excesiva de catecolaminas puede presentar riesgos cardiovasculares letales <sup>39</sup>.

El objetivo principal del abordaje preoperatorio es estabilizar los niveles de presión arterial y frecuencia cardíaca, restaurar el volumen sanguíneo circulante efectivo, optimizar la condición metabólica y prevenir una ola de catecolaminas e inestabilidad hemodinámica durante la cirugía <sup>9</sup>. Y a su vez evitar la hipotensión luego de extraer el tumor <sup>7</sup>

La terapia clínica previa a la cirugía durante mínimo 7 a 30 días es obligatoria <sup>7</sup>. Los bloqueadores de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos es el tratamiento farmacológico de primera línea. De ser necesario, también se recomienda los antagonistas de  $\beta$ -adrenérgicos, los bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores de la síntesis de catecolaminas como se describen en la Tabla 3 <sup>9</sup>.

La fenoxibenzamina es un antagonista  $\alpha$ -adrenérgico irreversible, gracias a su larga duración, es la opción de preferencia en pacientes con hipertensión sostenida <sup>40</sup>. Sin embargo, esta

característica ha generado controversia en Brasil, puesto que debe retirarse 48 horas antes de la cirugía y puede provocar taquicardia luego de su suspensión <sup>7</sup>.

Los bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos selectivos ( $\alpha_1$ ) como prazosina, terazosina y doxazosina son llamativos para los tratamientos de largo plazo, por su mejor perfil de efectos secundarios, en comparación con la fenoxibenzamina <sup>12</sup>. También pueden ser una alternativa para pacientes que presenten contraindicaciones a la fenoxibenzamina <sup>40</sup>.

El uso de bloqueantes  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos combinados, es indicado únicamente después del tratamiento óptimo con bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos, para prevenir su sobreestimulación sin oposición <sup>9</sup>. Esta sobreestimulación puede provocar hipertensión grave o descompensación cardiopulmonar <sup>12</sup>.

Es indispensable una dieta rica en sodio y la ingesta de líquidos, para revertir la contracción del volumen sanguíneo inducido por las catecolaminas y prevenir el riesgo de presentar hipotensión grave <sup>9</sup>.

**Tabla 3.** *Fármacos utilizados para la terapia clínica preoperatoria del feocromocitoma*

<b>Mecanismo</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Dosis inicial/vía oral</b>	<b>Efectos secundarios</b>
Bloqueantes $\alpha$ -adrenérgicos	Fenoxibenzamina	10 a 100 mg en dos dosis diarias	Hipotensión postural, taquicardia, miosis, congestión nasal, diarrea, eyaculación retrógrada y fatiga
	Prazosina	1 a 20 mg en tres o cuatro dosis diarias	Efecto de primera dosis: mareo, somnolencia, cefalea, fatiga, palpitaciones y náuseas
	Terazosina	1 a 20 mg en dos dosis diarias	Efecto de primera dosis: astenia, visión borrosa, mareo, congestión nasal, náuseas, edema periférico, palpitaciones y somnolencia
	Doxazosina	1 a 20 mg en una dosis diaria	Efecto de primera dosis: ortostatismo, edema periférico, fatiga y somnolencia

Bloqueante $\alpha$ - y $\beta$ -adrenérgicos combinado	Labetalol	200 a 1.200 mg en dos dosis diarias	Mareo, fatiga, náuseas, congestión nasal e impotencia
Antagonistas del calcio	Nicardipina de liberación prolongada	30 a 120 mg en dos dosis diarias	Edema, mareo, cefalea, rubor, náuseas y dispepsia
	Nifedipina	30 a 90 mg en una dosis diaria	Hipotensión y taquicardia
	Amlodipina	10 a 20 mg una dosis diaria	Hipotensión y taquicardia
Inhibidor de la síntesis de catecolaminas	$\alpha$ -metil-p-L-tirosina (metirosina)	1.000 a 4.000 mg en tres o cuatro dosis diarias	Sedación, diarrea, ansiedad, pesadillas, cristaluria, galactorrea, síntomas extrapiramidales

\*Nota. La tabla detalla los diversos fármacos por vía oral utilizados en la terapia preoperatoria para la cirugía de feocromocitoma Adaptado de *Melmed et al.* 2021 <sup>12</sup> e *Ilie I* 2020 <sup>36</sup>

El bloqueo  $\beta$ -adrenérgico preoperatorio se recomienda para controlar la taquicardia efecto de la producción de catecolaminas circulantes y al bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico. Es importante actuar con cautela en caso de que el paciente padezca de asma o insuficiencia cardíaca congestiva <sup>12</sup>.

Los bloqueadores de los canales de calcio son agentes hipertensivos por excelencia, son muy útiles en el tratamiento de la hipotensión ortostática grave causada por los bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos <sup>36</sup>.

Es primordial que el paciente se realice una evaluación cardiovascular integral previo a la cirugía. Debe incluir:

- Historia clínica
- Examen físico
- Pruebas de laboratorio
- Electrocardiograma (ECG), para identificar cambios patológicos como variaciones en la onda ST-T, arritmias y signos de hipertrofia ventricular izquierda.
- Ecocardiografía, con el fin de evaluar la presencia de miocardiopatías y determinar la mejoría del tratamiento farmacológico para la cirugía <sup>9</sup>.

Antes de iniciar la resección quirúrgica los pacientes deben tener una presión arterial promedio (PAM)  $\leq$  130/85 mmHg sin ortostasis sintomática y buenos niveles de hidratación <sup>36</sup>. Estos

valores de presión arterial pueden variar en virtud de la edad y enfermedades adyacentes del paciente <sup>12</sup>.

Las últimas dosis de  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos se administran a primera hora del día de la operación. Entre otros fármacos, deben evitarse el fentanilo, ketamina, morfina y atropina <sup>12</sup>.

### **Abordaje intraoperatorio**

La resección quirúrgica de un feocromocitoma es de alto riesgo <sup>12</sup>. El exceso de catecolaminas y sus complicaciones están asociadas a una tasa de mortalidad perioperatoria aproximada del 30% <sup>40</sup>.

El tipo de cirugía recomendada para el feocromocitoma, es la adrenalectomía, sin embargo, la elección del tipo de adrenalectomía, técnica quirúrgica y vía dependerá del perfil clínico del paciente, puesto cada procedimiento presenta sus propias características <sup>41</sup>.

La adrenalectomía unilateral laparoscópica es el abordaje de preferencia, con la excepción de que exista sospecha de metástasis y el tamaño de la neoplasia sea mayor a 7cm <sup>40</sup>. En dichos casos el procedimiento de resección abierta tradicional es el indicado <sup>7</sup>.

En el transcurso de la cirugía, por la acción de fármacos; como anestesia succinilcolina, bloqueadores  $\beta$  selectivos como labetalol, corticosteroides o tiramina; y el manejo de la neoplasia, existe el riesgo que se produzca una liberación descontrolada de catecolaminas, provocando complicaciones hemodinámicas graves, como crisis hipertensiva, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o insuficiencia multiorgánica <sup>40</sup>.

Por ello, es fundamental tener en cuenta los siguientes factores durante la cirugía:

- Control constante de las variaciones cardiovasculares y hemodinámicas.
- Medición continua de la presión intraarterial y el ritmo cardíaco.
- Si el paciente desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva, el control de la presión de enclavamiento capilar es la herramienta indicada a utilizar.
- La anestesia debe ser administrada vía intravenosa de propofol, etomidato o barbitúricos combinados con opioides sintéticos. La mayoría de los gases anestésicos son aptos para la cirugía, excepto halotano y desflurano.
- Evitar la rotura de la cápsula tumoral, ya que esto puede ocasionar el desarrollo de una enfermedad peritoneal difusa incurable.
- Procurar la resección total en caso de una neoplasia maligna.
- La hipotensión se puede tratar con líquidos y coloides <sup>12</sup>.

## **Seguimiento**

Es importante considerar los posibles riesgos y complicaciones que se pueden presentar en el postoperatorio inmediato, debido a que el paciente es altamente vulnerable a factores como: variaciones de presión arterial, que podría permanecer alta hasta por 2 semanas, y la presencia de hipoglucemia, que se debe antelar con solución de glucosa al 10% intravenosa durante 48 horas previas <sup>7</sup>.

Posterior a la primera y segunda semana del postoperatorio, se debe realizar la medición de catecolaminas y metradrenalinas fraccionadas en orina de 24 horas, en caso de tener valores normarles se considera la resección completa, de lo contrario se recomienda la evaluación de una posible neoplasia metastásica <sup>12</sup>.

### ***Tratamiento de un feocromocitoma metastásico***

Uno de los métodos confirmatorios de metástasis, es el análisis histológico postoperatorio de una muestra resecada de la neoplasia. Tienen características muy notables, con estructura clásica en forma de nidos de células de tipo alveolar, denominados “zellballen”, y un estroma bastante vascularizado <sup>42</sup>.

En perspectiva diferencial, la evaluación de biopsias con aguja gruesa en aparentes almacenamientos metastásicos, la mezcla entre la positividad tumoral en marcadores neuroendocrino y GATA3 con tinciones de queratina negativas, son una característica clave para determinar un feocromocitoma metastásico <sup>42</sup>.

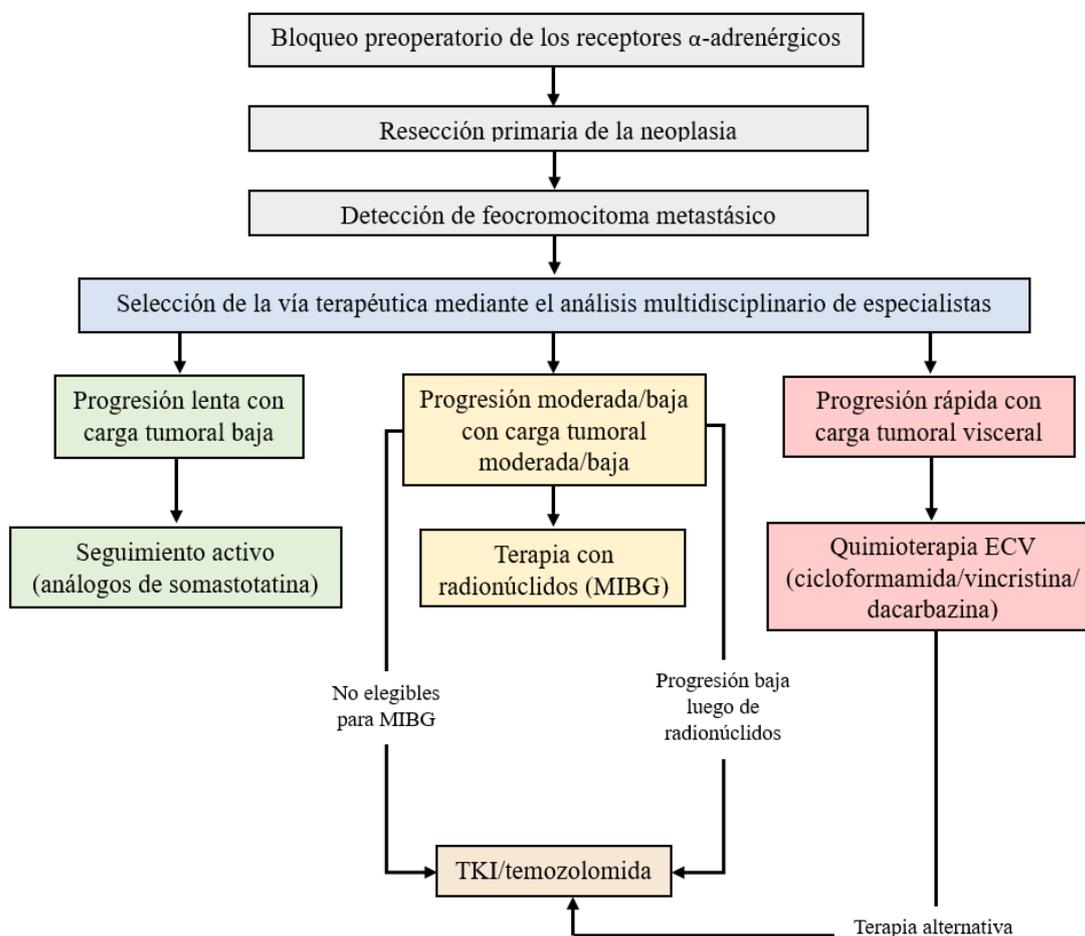
Se estima que el 2 al 25% de los feocromocitomas son metastásicos, dado a esto, es conveniente destacar la importancia de la rección primaria del tumor, para obtener un mejor pronóstico de supervivencia, controlando los niveles de presión arterial y la posible respuesta positiva a las radioterapias <sup>41</sup>. Sin embargo, se recomienda la prescripción de dosis bajas de un agente alfa bloqueante para el control de la hipertensión <sup>42</sup>.

A pesar de esto, no se considera que la cirugía del tumor metastásico sea curativa, ya que, por lo general existe la posibilidad de presentar metástasis a distancia, especialmente en los huesos, representando al 70% de los pacientes. En caso de metástasis en el hígado, que este contraindicada la cirugía, el tratamiento para la reducción del tumor puede efectuarse mediante otras técnicas intervencionistas, como la embolización selectiva transcatéter o la quimioembolización de la arteria hepática <sup>7</sup>.

El tratamiento en un feocromocitoma metastásico es fundamentalmente paliativo <sup>28</sup>. Y sus opciones son limitadas, por lo que hasta la actualidad no existe un tratamiento que prometa la cura total de esta patología. No obstante, la selección terapéutica, debe tomarse de manera multidisciplinaria con profesionales especializados <sup>22</sup>.

El algoritmo terapéutico escogido, debe considerar varios factores, entre ellos, uno de los más importantes es el ritmo de progresión de la metástasis y la carga tumoral <sup>22</sup>, como se describe en la Ilustración 8.

**Ilustración 8.** Diagrama de flujo para la elección de la terapia de feocromocitoma metastásico en función a su progresión



*\*Nota.* La ilustración representa el abordaje terapéutico simplificado a elegir de acuerdo con la progresión de la metástasis de la patología. Adaptado de Wang et al. 2022 <sup>22</sup>.

### **Terapias moleculares dirigidas**

La terapia molecular dirigida se basa en conducir moléculas específicas que cumplen con funciones importantes en el desarrollo y permanencia del cáncer, hacia la inhibición del crecimiento y propagación de las células tumorales <sup>22</sup>.

### **Terapia dirigida con radionúclidos**

Los radionúclidos dirigidos (TRT) que se basan en el uso de <sup>131</sup>I-MIBG, radionúclidos con captadores peptídicos (PRRT, <sup>177</sup>Lu o <sup>90</sup>Y), terapia de alta actividad específica (HSA)-<sup>131</sup>I-MIBG (Azedra), y <sup>177</sup>Lu-DOTATTE (Lutathera), se incluyen en la lista de tratamiento disponibles de primera línea en neoplasias metastásicas. La disponibilidad de estos TRT representa un reto al momento de su elección, por ello es importante un consenso y proporcionar la acción de expertos en oncología, endocrinología y medicina nuclear <sup>43</sup>.

En la selección de TRT es vital considerar los siguientes factores:

- La progresión de la enfermedad
- Nivel de secreción de catecolaminas y signos asociados como hipertensión, arritmia, y complicaciones cardiovasculares.
- Ubicación del tumor y riesgos relacionados <sup>44</sup>.

Con relación a la dosis recomendada para la HSA-<sup>131</sup>I-MIBG, esta se basa en el peso corporal del paciente, es decir, si el paciente pesa no más de 62,5kg, la dosis será de 296MBq/kg, caso contrario la dosis será de 18.500 GBq, dividida en dos intravenosas, con un intervalo de tiempo de 90 días <sup>45</sup>.

Respecto a la administración de los PRRT, se recomienda la dosis de 7,4 GBq cada 8 semanas en 4 ciclos, es lo ideal, según lo mencionado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) <sup>45</sup>.

Posterior a la elección de TRT, la evaluación de las exploraciones de imagen con MIBG, contribuyen a determinar el nivel y extensión de la metástasis. Indiferentemente del tipo de TRT a utilizar, es de importancia destacar que su grado de influencia en neoplasias metastásicas es en todo el cuerpo, a través de la comparación de la captación de las lesiones observadas en TC/RM y PET/TC con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa <sup>43</sup>.

## **Quimioterapia**

La quimioterapia ECV con ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina en conjunto de temozolomida, son tratamientos convencionales en feocromocitomas metastásicos con progresión rápida y alta carga tumoral visceral <sup>22</sup>.

En estudios recientes se evaluó la eficacia de la quimioterapia administrando el primer día ciclofosfamida en 750 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal; vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> y dacarbazina 600 mg/m<sup>2</sup> el primer y segundo día, en ciclos de 21 días. Este protocolo evidenció la respuesta positiva en todos los pacientes dentro de su estado funcional y presión arterial <sup>12</sup>.

Los pacientes con respuesta positiva a la quimioterapia tienen un promedio de vida de 6,4 años en comparación a los que no respondieron favorablemente con un promedio de 3,7 años <sup>33</sup>.

Debido a que la quimioterapia con ECV motiva la liberación excesiva de catecolaminas, debe ir de la mano con el uso de bloqueo  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos <sup>12</sup>.

## **Terapia con temozolomida**

La temozolomida ha mostrado una efectividad importante en feocromocitomas metastásicos, en especial los casos que presentan mutaciones SDHB. Estudios han demostrado la efectividad mejorada de la temozolomina en combinación con un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa en pacientes SDHB. No obstante, su uso principal se encuentra en metástasis de progresión lenta/moderada y no aptos para PRRT <sup>22</sup>.

## **Análogos de somatostatina**

La somatostatina es una hormona peptídica natural de 14 aminoácidos reguladores del sistema endocrino <sup>45</sup>. Existen dos tipos de análogos de la somatostatina que están dirigidos esencialmente al receptor 2 y 5, octreótida y lanreótido. Se ha demostrado su actividad antitumoral en tumores neuroendocrinos de baja actividad <sup>42</sup>.

## **Conclusiones**

La fisiopatología del feocromocitoma radica esencialmente en el fenotipo catecolaminérgico de producción excesiva de adrenalina y noradrenalina, que produce la desregularización del bienestar cardiovascular, destacándose las miocardiopatías.

La triada clásica de cefalea, diaforesis y palpitaciones es la clínica destacada, sin embargo, su presencia es inespecífica, lo que representa un desafío diagnóstico, que se confirma mediante exámenes bioquímicos e imagen.

En la actualidad las pruebas de laboratorio como la cuantificación de metadrenalinas y catecolaminas fraccionadas en orina de 24 horas es la más acertada, en conjunto con la medición de metadrenalinas plasmáticas. Tras la confirmación del exceso de catecolaminas, las pruebas de imagen indican la localización y medición del tumor, necesaria para la decisión de tratamiento adecuada.

La utilización de bloqueadores alfa-adrenérgicos constituye el primer método de tratamiento, aunque la cirugía resulta en el tratamiento definitivo para el feocromocitoma, la elección del método quirúrgico dependerá del perfil clínico del paciente. No obstante, la adrenalectomía laparoscópica es el método mayormente recomendado en neoplasias benignas con tumores menores a 7 cm caso contrario la resección abierta se requerirá.

El potencial metastásico se atribuye a todas las neoplasias de la glándula suprarrenal, donde el 10% al 15% presentan metástasis. Esta se puede confirmar en el postoperatorio mediante la biopsia y TC/RM/I-MIBG, y para su tratamiento se requerirá un abordaje multidisciplinario.

## Referencias bibliográficas

1. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Sep 21];43(2):199–239. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34147030/>
2. Siacar Bacarreza S, Mamani Antonio A, Burgoa Vargas J, Saldaña Imaña M, Tarqui Callisaya C, Ali Poma M, et al. Tumor de células cromafines: feocromocitoma. *Cuad Hosp Clín* [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 21];57–61. Available from: [http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v63n2/v63n2\\_a08.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/chc/v63n2/v63n2_a08.pdf)
3. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Ling A, Lin FI, Pryma DA, et al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2021 Aug 1;62(8):1033–42.
4. Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 21];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37522121/>
5. 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* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Sep 21];285(2):187–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30536464/>
6. Farrugia FA, charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Sep 21];53(3):191–212. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517632/>
7. Lime JV, Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management. *Int Braz J Urol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2023 Sep 21];49(3):307–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37115176/>
8. Takács-Vellai K, Farkas Z, Ósz F, Stewart GW. Model systems in SDHx-related pheochromocytoma/paraganglioma. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Sep 21];40(4):1177–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34957538/>
9. Fang F, Ding L, He Q, Liu M. Preoperative Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2023 Sep 21];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117294/>
10. Martinelli S, Amore F, Canu L, Maggi M, Rapizzi E. Tumour microenvironment in pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 21];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37033265/>
11. Meijs AC, Snel M, Corssmit EPM. Pheochromocytoma/paraganglioma crisis: case series from a tertiary referral center for pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Sep 21];20(2):395–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575936/>

12. Melmed Sh, Auchus R, Goldfine A, Koenig R, Rosen C. Williams. Tratado de endocrinología. 14.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Elsevier España; 2021.
13. Richard L., Drake A, Wayne Vogl, Adam W. M. Mitchell. Gray's Anatomy for Students. 4th Edition. Filadelfia: Elsevier - Health Sciences Division; 2019.
14. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M. Agur. Moore. Fundamentos de anatomía con orientación clínica. 6a ed. Condal: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
15. Lawrence E. Anatomía clínica por regiones. 10a ed. Condal: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
16. Sadler TW. Langman. Embriología médica. 15a ed. Ciudad Condal: Lippincott Williams & Wilkins; 2023.
17. Moore K. Embriología clínica. 11.a ed. Elsevier España; 2020.
18. Felten D, O'Banion M, Maida M. Netter's atlas of neuroscience. 4a ed. Filadelfia : Elsevier - Health Sciences Division; 2021.
19. Carlson B. Human embryology and developmental biology. 6a ed. Filadelfia: Elsevier - Health Sciences Division; 2019.
20. Jiang J, Zhang J, Pang Y, Bechmann N, Li M, Monteagudo M, et al. Sino-European Differences in the Genetic Landscape and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Sep 25];105(10):3295–307. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa502>
21. Marretta AL, Ottaiano A, Iervolino D, Bracigliano A, Clemente O, Di Gennaro F, et al. Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2023 Sep 27];12(4):1494. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/4/1494/htm>
22. Wang K, Crona J, Beuschlein F, Grossman AB, Pacak K, Nölting S. Targeted Therapies in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Sep 21];107(11):2963. Available from: [/pmc/articles/PMC9923802/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329393/)
23. Gniado E, Carracher CP, Sharma S. Simultaneous Occurrence of Germline Mutations of SDHB and TP53 in a Patient with Metastatic Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Sep 25];105(4):991–5. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz269>
24. Peng S, Zhang J, Tan X, Huang Y, Xu J, Silk N, et al. The VHL/HIF Axis in the Development and Treatment of Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2023 Sep 21];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33329393/>
25. Guilmette J, Sadow PM. A Guide to Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Sep 21];12(4):951–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672301/>

26. Loeffler A, Hart M. Introduction to human disease. 7th ed. Sudbury: Jones and Bartlett; 2019.
27. Kunstmann S. Manual de fisiopatología clínica. 2a ed. 2019.
28. 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* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Sep 21];105(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877928/>
29. Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome. *Endocrine* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Sep 21];65(3):483–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399912/>
30. Robertson R. DeGroot's endocrinology: Basic science and clinical practice. 8a ed. Filadelfia : Elsevier - Health Sciences Division; 2022.
31. Anyfanti P, Mastrogiannis K, Lazaridis A, Tasios K, Vasilakou D, Kyriazidou A, et al. Clinical presentation and diagnostic evaluation of pheochromocytoma: case series and literature review. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 21];45(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36218060/>
32. Portincasa P, Frühbeck G. Endocrinology and systemic diseases. 1a ed. Basilea: Springer International Publishing; 2019.
33. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. 1ed ed. NCCN Guidelines®; 2023.
34. William WE, Sokoll LJ, Holmquist B, Bertholf RL. Handbook of diagnostic endocrinology. 3a ed. San Diego: Academic Press; 2020.
35. Yen K, Lodish M. Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2021 Aug 8 [cited 2023 Sep 21];33(4):430. Available from: </pmc/articles/PMC10122989/>
36. Ilie IR. Introduction to endocrinology. 1a ed. Cham: Springer Nature; 2020.
37. Firth J. Endocrinology: phaeochromocytoma. *Clin Med (Lond)* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Sep 21];19(1):68–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651249/>
38. Blake M. Pheochromocytoma [Internet]. [cited 2023 Oct 9]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/124059-overview?form=fpf>
39. Islam F, Abe I, Pillai S, Smith RA, Lam AKY. Editorial: Recent Advances in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Molecular Pathogenesis, Clinical Impacts, and Therapeutic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Aug 23 [cited 2023 Sep 21];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497588/>
40. Davies TF. A case-based guide to clinical endocrinology. 3a ed. Cham: Springer Nature; 2022.

41. Yip L, Duh QY, Wachtel H, Jimenez C, Sturgeon C, Lee C, et al. American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Adrenalectomy: Executive Summary. *JAMA Surg* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Oct 7];157(10):870. Available from: [/pmc/articles/PMC9386598/](#)
42. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Oct 9];106(5):e1937. Available from: [/pmc/articles/PMC8063253/](#)
43. Jha A, Taïeb D, Carrasquillo JA, Pryma DA, Patel M, Millo C, et al. High-Specific-Activity-131I-MIBG versus 177Lu-DOTATATE Targeted Radionuclide Therapy for Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Sep 21];27(11):2989–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685867/>
44. Kuo MJM, Nazari MA, Jha A, Pacak K. Pediatric Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma: Clinical Presentation and Diagnosis, Genetics, and Therapeutic Approaches. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Jul 12 [cited 2023 Sep 21];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35903274/>
45. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Pacak K, Pryma DA, Lin FI. Systemic Radiopharmaceutical Therapy of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2023 Oct 9];62(9):1192. Available from: [/pmc/articles/PMC8882896/](#)