

Un tumor de 12 cm sin síntomas y con resultados de laboratorio normales

Andrew S. Davison,^{1*} Stewart J. Pattman,² Robert D.G. Neely,² Richard Bliss,³ y Steve G. Ball^{4,5}

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un hombre de 60 años se presentó a su médico de cabecera con dolencias de indigestión y síntomas similares a la gripe. Los resultados de un examen clínico realizado fueron normales. La única anomalía detectada en las investigaciones bioquímicas y de hematología de rutina fue un aumento en la concentración de la fosfatasa alcalina en suero (131 u/l; intervalo de referencia 35 a 120 u/l). Teniendo en consideración su molestia abdominal, se indicó al paciente la realización de una ecografía abdominal, que demostró un tumor quístico de 12 cm en el área del riñón izquierdo. Otras técnicas de diagnóstico por imagen con tomografía computarizada sugirieron que el tumor surgió de la glándula suprarrenal izquierda (Fig. 1). Los antecedentes médicos del paciente destacaron hipertensión, que se controló con 8 mg de candesartán una vez por día. El paciente no informó dolores de cabeza, palpitaciones ni diaforesis.

Imágenes frontales (A) y transversales (B) que muestran un tumor de 12 cm en la glándula suprarrenal izquierda.

Se indicó al paciente la realización de estudios adicionales. Se midió el nivel de metanefrinas sin plasma (PMet)⁶. Los resultados iniciales demostraron un aumento marginal de normetanefrina en plasma (NMN) y metanefrina (MN) que no diagnosticaron feocromocitoma (FCC). Las mediciones de PMet se repitieron con una muestra de plasma separada y se midió la MN

PREGUNTAS PARA CONSIDERAR

1. ¿Cómo deberían interpretarse los aumentos marginales en MN y cómo se les debería realizar el seguimiento?
2. ¿Cuál sería la mejor manera de integrar las características clínicas, radiológicas y bioquímicas de los tumores suprarrenales?
3. ¿Cómo afectan las condiciones de las muestras y los medicamentos a las concentraciones de MN y NMN?

en orina total fraccionada (UMet) en una muestra obtenida en orina de 24 h acidificada. Los análisis de orina y plasma coincidieron, con un aumento marginal de NMN (Tabla 1). El paciente no estaba tomando medicamentos conocidos que causen un aumento fisiológico de PMet.

SEGUIMIENTO DEL CASO

Sobre la base de estas conclusiones, el tamaño del tumor y la falta de interferencia de medicamentos, se sometió al paciente a un bloqueo α con 10 mg de fenoxibenzamina 3 veces por día y la resección quirúrgica del tumor suprarrenal. Un análisis histológico posterior demostró un FCC quístico con evidencia de hemorragia intratumoral y degeneración. Las concentraciones de PMet regresaron al valor normal después de la resección del tumor (Tabla 1). Las pruebas posteriores no identificaron mutaciones de estirpe germinal en los genes causantes de la predisposición al FCC; este resultado coincidió con la enfermedad esporádica. Durante el seguimiento, el paciente estuvo normotenso y sin medicamentos antihipertensivos.

ANÁLISIS

Los FCC y paragangliomas (PGL) son tumores neuroendocrinos poco frecuentes originados en las células cromafines. Los FCC se encuentran habitualmente en la médula suprarrenal y son responsables del 80 % al 85 % de los casos. Los PGL están estrechamente relacionados con los tumores extrasuprarrenales que pueden aparecer en los ganglios simpáticos (posibles productores de catecolaminas) y parasimpático (no productores de catecolaminas).

¹ Department of Clinical Biochemistry, Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals Trust (Departamento de Bioquímica Clínica, Hospitales Universitarios Trust Royal Liverpool y Broadgreen, Liverpool, Reino Unido; Departments of

² Clinical Biochemistry; ³ Surgery, and ⁴ Endocrinology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne NHS Foundation Trust (Departamentos de Bioquímica Clínica, Cirugía y Endocrinología, Hospital Real Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne NHS Foundation Trust), Newcastle upon Tyne, Reino Unido; ⁵ School of Medical Sciences Education Development, Medical School, University of Newcastle (Facultad de Desarrollo de las Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Newcastle), Newcastle, Reino Unido.

* Dirigir correspondencia para estos autores a: Department of Clinical Biochemistry, Royal Liverpool and Broadgreen University Hospitals Trust, Liverpool L7 8XP, Reino Unido. Fax +44-151-706-4250; correo electrónico: davisoas@yahoo.co.uk.

Recibido para la publicación el viernes, 1 de febrero de 2013; Aceptado para la publicación el martes, 9 de abril de 2013.

DOI: 10.1373/clinchem.2013.204438

⁶ Abreviaturas no estándar: PMet, metanefrina en plasma; NMN, normetanefrina; MN, metanefrina; UMet, MN en orina; FCC, feocromocitoma.

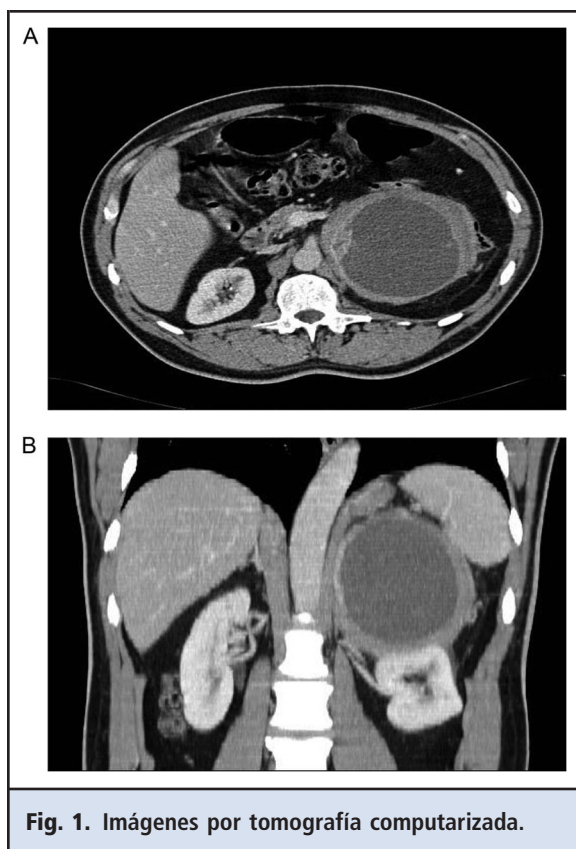


Fig. 1. Imágenes por tomografía computarizada.

Las estimaciones de la prevalencia del FCC en la población hipertensa varían entre 0.1 % y 0.6 % (1). Los progresos en las técnicas de diagnóstico por imagen y la detección sistemática de enfermedades familiares han conducido a un aumento en la frecuencia del diagnóstico en pacientes normotensos y asintomáticos. Se estima que el 1.5 % al 23 % de todos los tumores suprarrenales detectados de forma incidental (incidentalomas) son FCC (2).

Los FCC se han considerado durante largo tiempo una patología difícil de diagnosticar; por lo tanto, se requieren pruebas de diagnóstico sensibles y específicas. La interpretación de los resultados también es esencial para la identificación de los casos. Dado que la cifra de FCC diagnosticados ha aumentado, se ha identificado un subgrupo de tumores, denominados “FCC y PGL quísticos”. Estos tumores quísticos se caracterizan por presentar una pared gruesa sin tabiques internos en las técnicas de diagnóstico por imagen y el incremento persiste luego de la administración del medio de contraste. La presencia de una pared gruesa puede reducir el pasaje de los metabolitos de catecolaminas al plasma y la orina, lo que dificulta el diagnóstico temprano si solo se realizan investigaciones bioquímicas.

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA DE FCC

La investigación bioquímica de elección para los FCC/PGL es la medición de NMN y MN en orina y plasma (3). No se recomienda la medición de 3-metoxitiramina pero esta es presuntamente útil para distinguir los pacientes con metástasis y sin metástasis. Se ha demostrado que el metabolito 3-metoxitiramina es un biomarcador de la producción de dopamina tumoral más sensible desde el punto de vista del diagnóstico que la dopamina en plasma u orina (4).

Los motivos más comunes para realizar las pruebas bioquímicas son: (a) presencia de hipertensión y síntomas episódicos de exceso de catecolaminas (p. ej., palpitaciones, dolores de cabeza, períodos de diaforesis); (b) tratamiento de la hipertensión resistente; (c) evaluación de la función de un incidentaloma suprarrenal y (d) predisposición al FCC/PGL hereditario.

Los FCC/PGL hereditarios son de creciente interés debido a que se conoce que actualmente 10 genes desempeñan una función importante en la patogénesis del FCC. Estos genes incluyen los genes oncoinhibidores *RET*⁷ (proto-oncogén *RET*), *VHL* (oncoinhibidor von Hippel-Lindau, E3 ubiquitina-proteína ligasa) y *NF1* (neurofibromina 1). También se conoce que otros genes que codifican el gen *SDHD* (complejo succinato deshidrogenasa, subunidad D, proteína integral de la membrana) y los genes oncoinhibidores recientemente descritos *TMEM127* (proteína transmembrana 127) y *MAX* (factor X asociado a *MYC*) contribuyen a la patogénesis del FCC (5).

MEDICIÓN DE MN

El método más utilizado para la medición de las catecolaminas en orina y sus metabolitos metilados ha sido la HPLC (Cromatografía de líquidos de alta presión) con detección electroquímica. Si bien este método es analíticamente sensible, el instrumento requiere mantenimiento frecuente y está propenso a la interferencia analítica. Los laboratorios están realizando cada vez más mediciones de PMet y UMet con cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem. Este método está sujeto a una menor interferencia analítica y proporciona mayor sensibilidad analítica y precisión. También existen inmunoanálisis disponibles para la medición de PMet. Se considera que las diferencias en la calibración y los efectos de la matriz son responsables de las diferencias observadas entre los resultados producidos por los métodos cromatográficos y de inmunoanálisis (6). Algunos laboratorios prefieren usar in-

⁷ Genes humanos: *RET*, proto-oncogén *RET*; *VHL*, oncoinhibidor von Hippel-Lindau; E3, ubiquitina-proteína ligasa; *NF1*, neurofibromina 1; *SDHD*, complejo succinato deshidrogenasa, subunidad D, proteína integral de la membrana; *TMEM127*, proteína transmembrana 127; *MAX*, factor X asociado a *MYC*.

Tabla 1. Resultados de MN sin plasma y MN en orina total fraccionada.^a

Analito	Inicial	Seguimiento	Después de la cirugía	Intervalo de referencia
NMN en plasma, pmol/l	1348	1487	211	120–1180
MN en plasma, pmol/l	598	638	106	80–510
NMN en orina, $\mu\text{mol}/24\text{ h}$		6.6		<3.8
MN en orina, $\mu\text{mol}/24\text{ h}$		0.9		<2.2

^a El nivel de MN en plasma se midió con cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem. Las muestras se obtuvieron con el paciente sentado después de 20 minutos de reposo. Los intervalos de referencia se basan en una población de referencia sentada.

munoanálisis debido a que son simples de realizar y no requieren una gran inversión de capital. Los resultados deberían interpretarse con intervalos de referencia derivados del método.

INTERPRETACIÓN DE LOS AUMENTOS MARGINALES EN MN

Debido a la alta sensibilidad diagnóstica de la MN, un resultado “negativo” (es decir, dentro del intervalo de referencia) excluye la presencia de un FCC/PGL en la mayoría de los casos. Los resultados negativos falsos (MN normal en presencia de un tumor) son poco frecuentes. La mayoría de los errores en el diagnóstico se centran alrededor de la interpretación de los resultados en el “intervalo positivo marginal” en poblaciones de pacientes con una baja prevalencia de FCC/PGL. En dichos casos, un resultado positivo falso (aumento de MN en ausencia de un tumor) debido a un factor de confusión tal como la farmacoterapia simultánea o un aumento fisiológico en la liberación de catecolaminas es más probable que un resultado positivo verdadero (aumento de MN debido a la presencia de un tumor).

Los aumentos marginales en PMet o UMet se han definido como cualquier valor comprendido entre 1 y 3 veces el límite superior del intervalo de referencia (7).

La definición de una probabilidad previa a la prueba de alojar un FCC/PGL en el paciente individual es clave para una apropiada interpretación de los resultados, que no debería basarse por completo en la magnitud del aumento sobre el intervalo de referencia. También se debe considerar el motivo de la investigación, como se ilustra en el presente caso.

La seguridad al evaluar la importancia de un resultado marginal puede obtenerse mediante la obtención de una muestra de orina o plasma de repetición bajo condiciones estandarizadas de baja tensión (es decir, obtener una muestra de plasma en ayudas en decúbito supino y evitar la obtención de orina después de realizar ejercicios) y la demostración de patrones similares de MN en plasma y orina. Asimismo, los pacientes deberían suspender los medicamentos que puedan interferir o controlar en forma óptima las condiciones subyacentes antes de volver a realizar la prueba.

Puede obtenerse una mayor aclaración mediante una prueba de inhibición con clonidina. Därr y cols (8), propusieron que esta prueba junto con las mediciones de NMN en plasma pueden usarse para confirmar o excluir el FCC/PGL en pacientes con mayores resultados marginales en las pruebas.

En una serie de casos reducidos de incidentaloma suprarrenal, se demostró que el 100 % de los pacientes con PMet normales no presentaron FCC/PGL y todos los pacientes con concentraciones de PMet mayores que el doble del límite superior a lo normal presentaron un FCC/PGL (9). Esto deja una zona gris donde las concentraciones de PMet presentan un valor de entre 1 y 2 veces el intervalo de referencia.

La prevalencia demográfica del incidentaloma suprarrenal es mayor que el FCC. Una pared engrosada, la falta de tabiques internos y un incremento persistente después del uso del medio de contraste pueden indicar la posibilidad de un FCC quístico. Esta rara patología puede estar asociada a valores de MN con un aumento mínimo o incluso normales.

FÁRMACOS QUE PUEDEN CAUSAR RESULTADOS POSITIVOS FALSOS

Los fármacos con frecuencia están implicados en la producción de mayores concentraciones de PMet. La mayoría de los efectos de los fármacos tienen lugar por la alteración en la producción en vivo de catecolaminas. Los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y las tetraciclinas (p. ej., la venlafaxina) inhiben la recaptación de la norepinefrina en el terminal nervioso.

El alfabloqueante fenoxibenzamina no específico produce un alto índice de resultados positivos falsos (10). Los bloqueadores de los canales del calcio pueden alterar las concentraciones de norepinefrina y; por consiguiente, causan aumentos en las concentraciones de NMN. Los betabloqueantes también pueden causar resultados positivos falsos; sin embargo, tales conclusiones son relativamente poco frecuentes. Por tanto, no existe necesidad de detener el tratamiento antes de la detección sistemática inicial. Todos los demás medicamentos antihipertensivos pueden continuarse durante

PUNTOS PARA RECORDAR

- Las mediciones de MN en orina o plasma son la prueba de detección bioquímica recomendada para FCC/PGL. Estos biomarcadores no están proclives a las fluctuaciones observadas en las catecolaminas y pueden medirse en forma de MN sin plasma y MN fraccionadas en orina.
- Existen diferentes métodos para analizar y detectar MN en orina y plasma incluida la HPLC con detección electroquímica, cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem e inmunoanálisis. Los intervalos de referencia dependen de los métodos y no pueden intercambiarse entre los métodos.
- La probabilidad previa a la prueba de que un paciente presente un FCC/PGL debe considerarse cuidadosamente antes de realizar la prueba dado que esto ayudará a la interpretación de los resultados y a la decisión sobre futuras acciones.
- Las características radiológicas, tales como paredes engrosadas, falta de tabiques internos e incremento persistente después del uso del medio de contraste puede indicar la posibilidad de una patología poco común, tal como un paciente con un FCC quístico que puede presentar concentraciones de MN con un aumento mínimo o incluso normales.

las pruebas y solo necesitan retirarse si se requiere la confirmación de un resultado positivo marginal.

Este caso proporciona una clara ilustración de que para este subtipo de tumor cada vez más reconocido, es posible que los análisis actuales no suministren resultados inequívocos de las mayores concentraciones y las concentraciones de metabolitos de catecolaminas deberían interpretarse junto con los resultados de las técnicas de diagnóstico por imagen cuando resulta posible. Este caso también destaca la importancia de considerar un aumento marginal en los metabolitos de catecolaminas en un contexto clínico. Puede ser apropiado realizar investigación adicional en pacientes sin estudios de diagnóstico por imagen previos si los síntomas son continuos y se han excluido otras causas.

Contribuciones de los autores: Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significati-

vas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Dr. C. Ripley por revisar el manuscrito y proporcionar las imágenes radiológicas.

Referencias

1. Anderson GH Jr., Blakeman N, Streeten DH. *The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. (El efecto de la edad en la prevalencia de formas secundarias de hipertensión en 4429 pacientes derivados de forma consecutiva).* *J Hypertens* 1994;12:609–15.
2. Mannsmann G, Lau J, Balk EROthberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. *The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. (El tumor suprarrenal clínicamente imperceptible: actualización en diagnóstico y tratamiento).* *Endocr Rev* 2004;25:309–40.
3. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB y cols. *Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium, October 2005. (Feocromocitoma: recomendaciones para la práctica clínica del Primer Simposio Internacional de octubre de 2005).* *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:92–102.
4. Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D y cols. *Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. (Metoxitiramina en plasma: un nuevo biomarcador de paragangliomas y feocromocitomas metastásicos en relación con factores de riesgo establecidos del tamaño del tumor, ubicación y estado de la mutación de SDHB).* *Eur J Cancer* 2012;48:1739–49.
5. Galan SR, Kann PH. *Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. (Genética y patogénesis molecular del feocromocitoma y paraganglioma).* *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78:165–75.
6. Pillai D, Callen S. *Pilot quality assurance programme for plasma metanephrines. (Programa piloto de garantía de la calidad para las metanefrinas en plasma).* *Ann Clin Biochem* 2010;47:137–42.
7. Anas SS, Vasikaran SD. *An audit of management of patients with borderline increased plasma-free metanephrines. (Una auditoría sobre el tratamiento de pacientes con metanefrinas sin plasma con aumento marginal).* *Ann Clin Biochem* 2010;47:554–8.
8. Därr R, Lenders JW, Stange K, Kindel B, Hofbauer LC, Bornstein SR y cols. *Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine [German]. (Diagnóstico de feocromocitomas y paragangliomas: la prueba de inhibición con clonidina en pacientes con elevaciones marginales de normetanefrinas sin plasma [Alemán]).* *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:76–81.
9. Lee JA, Zarhegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh Q-Y. *Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels and the "subclinical" pheochromocytoma. (Incidentaloma suprarrenal, elevaciones marginales de niveles de metanefrina en orina o plasma y el feocromocitoma "subclínico").* *Arch Surg* 2007;142:870–4.
10. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR y cols. *Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true from false positive test results. (Diagnóstico bioquímico del feocromocitoma: cómo distinguir los resultados verdaderos de los positivos falsos en las pruebas).* *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2656–66.

Comentario

Karel Pacak*

Los autores describen un caso interesante de un paciente que se presenta con un feocromocitoma quístico grande con resultados bioquímicos en plasma/orina marginales únicamente y sin síntomas de exceso de catecolaminas. Este caso ilustra bien que algunos feocromocitomas o paragangliomas (tumores extrasuprarrenales) pueden presentarse ciertamente con concentraciones de metanefrinas solo ligeramente elevadas a pesar de su gran tamaño. Existen varias explicaciones para esta presentación menos común. Primero, prácticamente todas las metanefrinas en un paciente con feocromocitoma/paraganglioma se obtienen del metabolismo intratumoral de catecolaminas mediante la enzima catecol-O-metiltransferasa (normetanefrina obtenida de la norepinefrina, metanefrina obtenida de la epinefrina). En algunos tumores, principalmente aquellos con bajos índices de secreción de catecolaminas en relación con el metabolismo, prácticamente todas las catecolaminas son O-metiladas en metanefrinas, lo que conduce a la presentación de tumores “no secretores” (aproximadamente el 20 % al 30 % de los tumores) (1). En casos poco frecuentes, es posible que estos tumores no produzcan catecolaminas, debido a la falta de tirosina hidroxilasa, la enzima reguladora de la biosíntesis de catecolaminas. Segundo, algunos tumores, especialmente aquellos causados por mutaciones en el gen succinato deshidrogenasa, subunidad B [*SDHB*, complejo succinato deshidrogenasa, subunidad B, sulfuro de hierro (Ip)], no producen naturalmente grandes cantidades de catecolaminas, a pesar de su secreción no afectada (2). Estos tumores representan un desafío para los médicos ya que generalmente se presentan cuando son lo suficientemente grandes para provocar síntomas y signos de exceso de catecolaminas; sin embargo, con frecuencia es demasiado tarde para

que un paciente espere un resultado favorable porque habitualmente estos tumores tienen >5 a 6 cm y un índice de metástasis muy alto. Tercero, algunos tumores, como el que presenta este paciente, pueden ser quístico o necrótico. Si bien dichos tumores son grandes, solo secretan cantidades reducidas o moderadas de catecolaminas y metanefrinas, lo que conduce a un retraso en el diagnóstico que generalmente se basa en los signos y síntomas (molestias abdominales o dolor) de la presencia de una masa tumoral de gran tamaño.

Contribuciones de los autores: Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: Tras la presentación del manuscrito, todos los autores completaron el formulario de declaración del autor. Declaraciones o posibles conflictos de interés:

Empleo o liderazgo: No se declara.

Papel del consultor o asesor: No se declara.

Propiedad de acciones: No se declara.

Honorarios: No se declara.

Financiamiento de la investigación: K. Pacak, Intramural Research Program of the NIH (Programa de Investigación Interno del NIH), Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver, NICHD).

Testimonio de expertos: No se declara.

Patentes: No se declara.

Referencias

1. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2 (Normetanefrina y metanefrina en plasma para detectar feocromocitomas en la enfermedad von Hippel-Lindau y neoplasia endocrina múltiple tipo 2). *N Engl J Med* 1999;340:1872–9.
2. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC y cols. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. (Mediciones de metoxitiramina, normetanefrina y metanefrina en plasma como discriminadores de diferentes formas hereditarias de feocromocitoma). *Clin Chem* 2011;57:411–20.

Program in Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (Programa en Endocrinología Reproductiva y de Adultos, Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver, Institutos Nacionales de Salud), Bethesda.

* Dirigir correspondencia para este autor a: Section on Medical Neuroendocrinology, Program in Reproductive and Adult Endocrinology, NICHD, NIH Bldg. 10, CRC, 1-East, Rm. 1-3140, 10 Center Dr., MSC-1109, Bethesda, MD 20892-1109. Fax 301-402-0884; correo electrónico: karel@mail.nih.gov.

Recibido para la publicación el 13 de mayo de 2013; Aceptado para la publicación el 28 de mayo de 2013.

DOI: 10.1373/clinchem.2013.208009

Comentario

Graeme Eisenhofer*

Este caso informado por Davison y cols. proporciona un ejemplo gráfico de un feocromocitoma localizado como un incidentaloma suprarrenal. Con el mayor uso de las técnicas de diagnóstico por imagen, tales casos ahora dan cuenta de hasta el 30 % de los pacientes identificados con feocromocitoma. La falta de signos o síntomas de exceso de catecolaminas no es poco frecuente, lo que resalta la importancia de las pruebas de laboratorio en todos los pacientes con incidentalomas.

Dos consideraciones principales guían la intervención quirúrgica en pacientes con incidentalomas: tamaño y funcionalidad. Generalmente, debe realizarse la resección quirúrgica de cualquier tumor de más de 5 cm y la decisión de operar los tumores más pequeños queda principalmente bajo la evaluación bioquímica de funcionalidad. Sin embargo, incluso en el caso de tumores más grandes, las pruebas del feocromocitoma continúan siendo importantes para constatar la necesidad de un bloqueo adrenorreceptor antes de la cirugía.

Como se indica en el informe, las pruebas de feocromocitomas deben incluir mediciones de metanefrinas en plasma u orina, metabolitos producidos continuamente dentro de las células tumorales de catecolaminas que se pierden de las vesículas del almacenamiento. Por lo tanto, las metanefrinas no solo

son excelentes marcadores tumorales, además se correlacionan adecuadamente con el tamaño del tumor. Como consecuencia, se espera que un tumor de 12 cm muestre un aumento mínimo en las concentraciones combinadas de normetanefrina y metanefrina en plasma del 12.7 nmol/l. En el presente caso, el valor de los aumentos descendió ampliamente, una conclusión que probablemente se explica por la naturaleza quística del tumor demostrada por las técnicas de diagnóstico por imagen pero que; de lo contrario, podría sugerir un resultado positivo falso. Como lo mencionan los autores, podría haberse usado una prueba de seguimiento con clonidina para distinguir los resultados verdaderos de los positivos falsos. Sin embargo, con un tumor de 12 cm, el paciente requería cirugía y una alternativa apropiada era realizar la cirugía con la precaución de un bloqueo adrenorreceptor.

Los paragangliomas grandes con concentraciones bajas o normales de metanefrinas se han descrito en pacientes con mutaciones en *SDHB* [complejo succinato deshidrogenasa, subunidad B, sulfuro de hierro (Ip)], que refleja las características fenotípicas habitualmente inmaduras de estos tumores. El presente caso no solo define otra excepción a la regla sino que también ilustra la necesidad de interpretar siempre los resultados bioquímicos con consideración de otras conclusiones clínicas.

Division of Clinical Neurochemistry, Institute of Laboratory Medicine and Clinical Chemistry and Department of Medicine III, University Hospital Dresden (División de Neuroquímica Clínica, Instituto de Medicina de Laboratorio y Química Clínica y Departamento de Medicina III, Hospital Universitario de Dresden), Dresden, Alemania.

* Dirigir correspondencia para este autor a: Dresden Technical University Medical Center, University Hospital, Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Alemania. Fax +49-351-458-5887; correo electrónico: graeme.eisenhofer@uniklinikum-dresden.de.

Recibido para la publicación el 29 de mayo de 2013; Aceptado para la publicación el 5 de junio de 2013.

DOI: 10.1373/clinchem.2013.208017

Contribuciones de los autores: *Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.*

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: *Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.*