

Feocromocitoma-Paraganglioma: revisión de tema

Pheochromocytoma-Paraganglioma: a review

Alejandro Román-González MD¹, Juliana Sierra-Zuluaga MD²,
Johnayro Gutiérrez-Restrepo MD³, Carlos A. Builes-Barrera MD⁴,
Camilo Jiménez-Vásquez MD⁵

Resumen: el feocromocitoma es una enfermedad poco frecuente, correspondiente a un tumor derivado de las células cromafines, originado en la médula de la glándula suprarrenal. Cuando este tumor se origina en los paraganglios el término correcto es paraganglioma. Las manifestaciones clínicas son variables y secundarias a la masa tumoral o a la producción exagerada de catecolaminas. Los síntomas originados por el crecimiento de la masa tumoral incluyen dolor abdominal, malestar epigástrico, obstrucción de estructuras cercanas como la vía biliar y los uréteres, y, cuando está localizado en otros sitios como el mediastino, disnea. Los síntomas secundarios a la hiperproducción de catecolaminas son diaforesis, palpitaciones, cefalea, crisis hipertensivas, hipertensión sostenida, constipación, náuseas, vómito y, en la forma más exagerada, crisis catecolaminérgicas. El diagnóstico se realiza mediante la medición de metanefrinas libres en orina de 24 horas o en plasma, y como alternativa se puede realizar medición de catecolaminas en orina de 24 horas. La medición de ácido vanilmandélico es poco sensible, lo mismo que la medición de catecolaminas en plasma, la cual no es recomendada. El tratamiento de esta enfermedad es quirúrgico. En aquellos pacientes con feocromocitoma maligno o paraganglioma se puede realizar una estrategia de observación activa y en quienes tengan progresión de la enfermedad el uso de quimioterapia o, según el grado de compromiso, el uso de metayodobencilguanidina marcada con yodo-131 es la terapia de elección. El uso de terapia molecular diana utilizando inhibidores de tirosina quinasa es un área de investigación activa.

Palabras clave: paraganglioma, feocromocitoma, carcinoma neuroendocrino, metanefrina, catecolaminas.

¹Médico, Internista, Endocrinólogo. Departamento de Endocrinología y Diabetes. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia. Correspondencia: Calle 64 No 51D-154. Hospital Universitario San Vicente Fundación, oficina Endocrinología y Diabetes. Teléfono: 57 4 2635397. Correo electrónico: alejoroman@gmail.com.

²Médica, Internista, residente de Endocrinología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³Médico, Internista, Endocrinólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor sección Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴Médico, Internista, Endocrinólogo. Departamento de Endocrinología y Diabetes. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor sección Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁵Médico, Department of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Houston, Texas, Estados Unidos.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

Medicina & Laboratorio 2015; 21: 111-130

Módulo 1 (La Clínica y el laboratorio), número 109. Editora Médica Colombiana S.A. 2015[®]

Recibido el 25 de marzo de 2015; aceptado el 23 de abril de 2015

Abstract: Pheochromocytoma is a rare disease, corresponding to a tumor originated in the chromaffin cells, and located in the adrenal medulla. When the tumor is located in the paraganglia the appropriate term is paraganglioma. Clinical manifestations are variable and secondary to the tumoral local extension or to the overproduction of catecholamines. Symptoms secondary to local growth of the tumor includes abdominal pain, epigastric discomfort, obstruction of nearby structures such as biliary tree and ureters, and when is located in other regions such as the mediastinum, dyspnea. Symptoms secondary to overproduction of catecholamines are diaphoresis, headache, hypertensive emergencies, sustained hypertension, constipation, nausea, vomiting and, in the most extreme form, catecholaminergic crisis. Diagnosis is based on the measurement of free plasmatic or urinary metanephrines. As an alternative can be used 24 hours urinary catecholamines. The detection of vanillyl-mandelic acid and plasma catecholamines has poor sensibility and is no longer recommended. The treatment of this entity is surgical resection. In those patients with malignant pheochromocytoma or paraganglioma an observation and watch strategy can be used. If disease progression is detected, the use of chemotherapy or iodine-131-labeled meta-iodobenzylguanidine, according to the severity of compromise, is the next step. The use of targeted molecular therapies using tyrosine kinase inhibitor is an area under active research.

Key words: paraganglioma, pheochromocytoma, neuroendocrine carcinoma, metanephrine, catecholamines.

Román-González A, Sierra-Zuluaga J, Gutiérrez-Restrepo J, Builes-Barrera CA, Jiménez-Vásquez C. Feocromocitoma-Paraganglioma: revisión de tema. *Medicina & Laboratorio* 2015; 21: 111-130.

El feocromocitoma y los paragangliomas son tumores neuroendocrinos raros, asociados a una morbilidad y mortalidad elevadas. Los pacientes afectados por esta enfermedad presentan un reto único en la práctica clínica debido a la hipertensión, las complicaciones cardiovasculares, la constipación y el riesgo de transformación maligna. Aunque se trata de una enfermedad rara con incidencia anual de dos a ocho casos por un millón de habitantes y una prevalencia alrededor de 0,1% a 0,6% en pacientes con hipertensión, el diagnóstico y el manejo temprano representan una oportunidad de curación y evitan las consecuencias a largo plazo de esta enfermedad [1]. En esta revisión se presentan las bases para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades y se plantea la necesidad de sitios de referencia especializados en su manejo y de un registro en el medio de estas raras condiciones.

Definición

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su clasificación de tumores endocrinos define al feocromocitoma como un tumor cromafín que se origina en las glándulas adrenales y corresponde al 85% de los casos, y al paraganglioma como un tumor cromafín que se origina en las porciones simpáticas y parasimpáticas de los paraganglios del sistema nervioso autónomo y se presenta en el 15% de los casos [2,3]. Los paragangliomas parasimpáticos están localizados en la cabeza y el cuello mientras que los simpáticos se ubican en el tórax, el abdomen y la pelvis. Este tipo de tumores se clasifican de acuerdo con el sitio de origen en: mediastino, órgano de Zuckerkandl, paraaórticos infradiafragmáticos, vejiga, peripancreáticos, perirenales y otros, cuya diferenciación es importante debido a que los paragangliomas parasimpáticos raramente se asocian con manifestaciones hormonales a pesar de que frecuentemente pro-

ducen dopamina medible mediante el metabolito metoxitiramina [4-6], mientras que los feocromocitomas y los paragangliomas simpáticos producen y secretan catecolaminas y sus metabolitos [7].

Aunque es muy común que un médico internista o un endocrinólogo sean interconsultados por el caso de un paciente con hipertensión y síntomas adrenérgicos sugestivos de feocromocitoma o paraganglioma simpático, esta enfermedad tiene una presentación clínica muy variable y los síntomas clásicos (*vide infra*) pueden confundirse o presentarse con otras enfermedades [8] (véase [tabla 1](#)).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del feocromocitoma

- Síndrome carcinoide
- Mastocitosis
- Hipoglucemia
- Tumores pancreáticos
- Hipogonadismo
- Menopausia
- Tirotoxicosis
- Angina
- Desacondicionamiento cardiovascular
- Hipertensión esencial lábil
- Ortostatismo
- Arritmias paroxísticas
- Enfermedad renovascular
- Hiperventilación
- Ansiedad
- Trastornos somatomorfos
- Neuropatías autonómicas
- Insuficiencia cerebrovascular
- Epilepsia
- Migraña

Consideraciones anatómicas y fisiológicas

Las catecolaminas son neurotransmisores que median un gran número de fenómenos biológicos del sistema nervioso autónomo. Su nombre implica la presencia de un núcleo catecol (orto-dihidroxibenceno) en conjunto con amina. Las catecolaminas más importantes son la tirosina, la dopa, la dopamina, la norepinefrina y la epinefrina [5]. En la [figura 1](#) se aprecia la síntesis y el metabolismo de las catecolaminas.

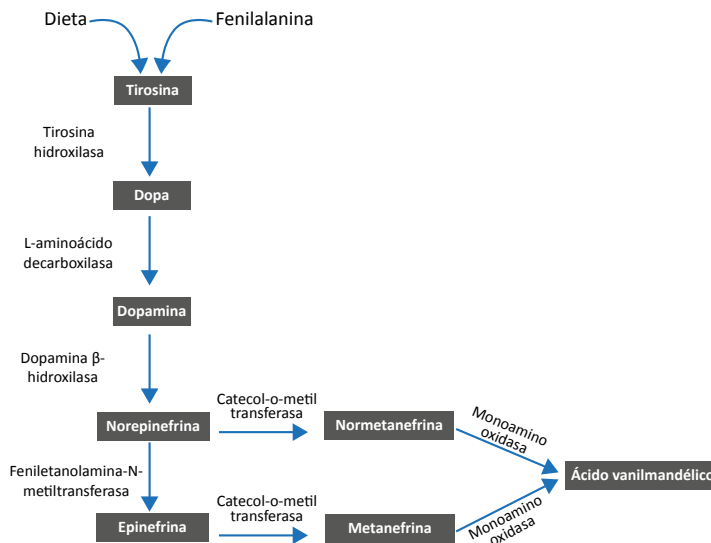


Figura 1. Síntesis y metabolismo de las catecolaminas.

La médula adrenal está localizada en el centro de la glándula suprarrenal y corresponde al 10% del volumen total de la misma; está compuesta por las células adrenomedulares o células cromafines, que se toman de color marrón con las sales de cromo, también conocidas como

feocromocitos. Estas células tienen gránulos citoplasmáticos que se tornan oscuros con las tinciones de sales de cromo por la oxidación de la epinefrina y la norepinefrina en la melanina. Las células cromafines migran a determinados sitios del cuerpo diferentes de las glándulas suprarrenales, formando los paraganglios. El sitio donde más células cromafines hay por fuera de la adrenal es el órgano de Zuckerkandl, localizado cerca de la aorta a la altura de la arteria mesentérica inferior [9].

Reseña histórica

El primer caso de feocromocitoma fue descrito en 1886 por Felix Fränkel [10], el cual fue traducido al inglés como un Clásico en Oncología en 1984 [11]. El caso reportado corresponde a una paciente llamada Minna Roll, residente de Alemania, que falleció en 1884 y en cuya autopsia se encontraron tumores adrenales bilaterales diagnosticados como sarcoma y angiosarcoma. La paciente presentaba ataques repentinos de palpitaciones, ansiedad, cefalea, vómito, constipación y debilidad; tenía evidencia de papiledema al fondo de ojo y falleció 10 días después de consultar en el Hospital Universitario de Freiburg, Alemania. Un hallazgo particular de este caso es que 120 años después, mediante una búsqueda en los familiares de la paciente, se logró determinar que se trataba de un feocromocitoma asociado a una neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) causada por una mutación en el protooncogen RET (Cis634Trp) [12]. El término feocromocitoma fue acuñado en 1921 por Pick [13] y proviene de las palabras griegas phaios («oscura»), chroma («color»), y cytoma («tumor»).

Fisiopatología

La liberación de las catecolaminas adrenalina, noradrenalina y dopamina a la circulación provoca la mayoría de las manifestaciones clínicas y patológicas del feocromocitoma. Los efectos α -adrenérgicos producen intenso vasoespasmo e hipertensión, mientras que los efectos β -adrenérgicos producen vasodilatación, sudoración y taquicardia. La presencia de hipotensión ortostática grave con episodios sincopales ocasionales puede ser secundaria a la vasoconstricción intensa y a la contracción de volumen mediada por los estímulos α -adrenérgicos o con la vasodilatación en el músculo esquelético mediada por el estímulo β -adrenérgico. La naturaleza paroxística de la liberación de catecolaminas genera la característica episódica de los signos y síntomas [14], los episodios recurrentes de esta descarga producen necrosis en los miocitos con infiltración de células inflamatorias y hemorragia, y los sucesos repetitivos de aturdimiento ventricular pueden conducir en algunos pacientes a cardiomiopatía catecolaminérgica grave pero reversible [15].

Manifestaciones clínicas

El feocromocitoma es un tumor raro en los niños [16] y en los adultos se presenta usualmente entre la cuarta o quinta década de la vida [14], con una frecuencia que no varía por el tipo de sexo. La mayoría de los síntomas se relacionan con la sobrecarga catecolaminérgica e incluyen: ansiedad, pánico, diaforesis, disnea, epigastralgia, dolor torácico, cefalea, náusea, vómito, palidez, palpitaciones, temblor, manos frías y constipación [17,18]. Clásicamente se ha considerado el

feocromocitoma como una causa endocrina de hipertensión, especialmente si es episódica, fenómeno que ocurre en el 50% de los casos; el resto de los pacientes tiene hipertensión arterial continua o una presión arterial normal. La triada de síntomas clásicos del feocromocitoma, comprendida por cefalea, diaforesis y palpitaciones, tiene pobre sensibilidad y especificidad, y sólo se encuentra en un 30% de los pacientes [19].

Los ataques catecolaminérgicos son episódicos, con una duración de 15 a 20 minutos, pueden presentarse varias veces al día e iniciar con una sensación de calor en la cara y el tórax que progresa a palpitaciones, cefalea, temblor, palidez y diaforesis. Las manos son frías al igual que los pies y puede existir fenómeno de Raynaud. Estos episodios pueden ser espontáneos o precipitados por cambios posturales, ansiedad, medicamentos, ejercicio o maniobras que aumentan la presión abdominal. Entre los medicamentos que desencadenan estas crisis son de particular atención la metoclopramida y los agonistas catecolaminérgicos incluyendo los agonistas β como el salbutamol. En algunos casos puede presentarse hipotensión, en particular, en aquellos tumores productores de dopamina. Por ser un tumor neuroendocrino puede producir otras hormonas como la adrenocorticotropa (ACTH), la paratiroidea (PTHrP), la vasopresina, el péptido intestinal vasoactivo y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH), y presentarse como un síndrome hormonal como el Cushing [20-25] o la acromegalia [26-28].

Aunque la presentación clínica del feocromocitoma es bien conocida en algunos casos no hay sintomatología y el caso debuta por la presencia de masas adrenales descubiertas incidentalmente [29]. Se estima que el 5% de estos incidentalomas adrenales son feocromocitomas [30]; sin embargo, en algunas series recientes de casos de pacientes con estos tumores más de la mitad fueron diagnosticados por la presencia de un incidentaloma adrenal [31,32]. Por ende, en pacientes con incidentaloma adrenal debe considerarse una evaluación clínica y bioquímica juiciosa para descartar un feocromocitoma y, siempre que se planee hacer una adrenalectomía o una biopsia suprarrenal en un paciente con incidentaloma, debe descartarse feocromocitoma por el riesgo de desencadenar una crisis hipertensiva [33].

Otros signos y síntomas que pueden ocurrir en caso de un feocromocitoma incluyen visión borrosa, papiledema, pérdida de peso, poliuria, polidipsia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, hiperglucemia, leucocitosis, trastornos psiquiátricos y, rara vez, eritrocitosis secundaria a la sobreproducción de eritropoyetina [34]; raramente se asocia con cardiomiopatía, atribuida a un exceso de catecolaminas, la cual es similar a la inducida por el estrés (de Takotsubo) [35-38]. Los pacientes pueden presentar edema pulmonar y pueden deteriorarse con el inicio de los β -bloqueadores [39]. También hay alteración en el metabolismo de los carbohidratos (resistencia a la insulina, alteración de la glucosa en ayunas y diabetes mellitus) que están directamente relacionadas con el aumento de la producción de catecolaminas [40].

Diagnóstico bioquímico

La mayoría de feocromocitomas y paragangliomas simpáticos son activos bioquímicamente. Aproximadamente 50% de los feocromocitomas producen epinefrina y norepinefrina y el otro 50% producen predominantemente norepinefrina. Por su parte, los paragangliomas simpáticos producen principalmente norepinefrina, frecuentemente dopamina y nunca producen epinefrina. Dentro de las células cromafines las catecolaminas son metabolizadas a metanefrinas, un

proceso intratumoral que ocurre independiente de la liberación de catecolaminas por el tumor, cuyas concentraciones se encuentran correlacionadas con el tamaño del tumor [5].

Las recomendaciones actuales para esta enfermedad indican que las pruebas iniciales deben incluir la medición de metanefrinas fraccionadas en orina o metanefrinas libres en plasma si la sospecha clínica es alta. Varios fármacos, incluyendo agentes simpaticomiméticos (p. ej. efedrina, levodopa, anfetamina, nicotina), labetalol, sotalol, acetaminofén, buspirona, mesalamina, sulfasalazina, metildopa y antidepresivos, y ciertos alimentos, especialmente las bebidas con cafeína, pueden interferir con los ensayos bioquímicos y se deben tener en cuenta para la interpretación de estas pruebas. La toma de la muestra de sangre se debe realizar en posición supina después de 30 minutos de descanso y no debe permitirse la alimentación, las bebidas con cafeína, la actividad física extenuante y fumar durante aproximadamente 12 horas antes de la los análisis de sangre [41].

La mayoría de niveles discretamente elevados, entre una a tres veces el límite superior de referencia, se consideran falsos positivos secundarios a los medicamentos o debidos a respuestas fisiológicas, en tanto que una elevación mayor que tres veces se asocia con una probabilidad cercana al 100% de feocromocitoma o paraganglioma simpático. No se recomiendan las mediciones de la cromogranina A, las catecolaminas en plasma y las catecolaminas en orina para el diagnóstico del feocromocitoma debido a su baja especificidad, ni del ácido vanilmandélico por su baja sensibilidad. Los tumores que secretan solamente dopamina son raros y, por lo tanto, la medición de dopamina en plasma y su metabolito, la 3-metoxitiramina, no son realizados de manera rutinaria, pero pueden ser útiles para diferenciar los casos de enfermedad metastásica [4].

Prueba de clonidina

Cuando persiste la sospecha de feocromocitoma o paraganglioma simpático, pero los estudios bioquímicos no son claros, se recomienda realizar la prueba de clonidina [6]. La clonidina es un agonista de los receptores α_2 adrenérgicos de acción central que normalmente suprime la liberación de catecolaminas desde las neuronas sin afectar la secreción a partir de un feocromocitoma. Esta prueba se realiza midiendo metanefrinas basales en plasma a las tres horas después de ingerir 300 μg de clonidina. Se considera una respuesta normal y que descarta el feocromocitoma si los valores de metanefrinas a las tres horas son normales o si se produce un descenso mayor del 40% [42].

Contexto genético

Aunque previamente se consideraba que el 10% de los feocromocitomas y paragangliomas correspondían a formas heredables, hoy en día esta estimación es imprecisa [43]. En realidad, más del 40% de estos tumores tienen un componente hereditario. Estas neoplasias se han descrito en pacientes con neurofibromatosis tipo 1, síndrome de von Hippel Lindau [44], neoplasia endocrina múltiple tipo 2 [45] y los síndromes paraganglioma/feocromocitoma tipos 1 a 4 [46], cuyos genes involucrados son, respectivamente, *NFI*, *VHL*, *RET* y *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC* y *SDHB* [47,48]. Los portadores de las mutaciones en los genes *SDHB*, *SDHC* [49] y *SDHD* están predispuestos a tumores gastrointestinales estromales (GIST) y carcinoma renal [47]. Los feocromocitomas y paragangliomas heredables pueden encontrarse a cualquier edad, aunque

la mayoría son diagnosticados en menores de 50 años. Solo entre el 10% y el 20% de los feocromocitomas ocurren en niños y la mayoría asociados con un síndrome hereditario [16].

Recientemente se han descrito otros seis genes que pueden participar en la patogénesis de esta enfermedad, que corresponden a:

1. *TMEM127*: es un gen supresor de tumores que codifica para una proteína que se asocia dinámicamente con el sistema de endomembranas y se colocaliza con el mTOR perinuclear (activado). Las mutaciones germinales en *TMEM127* se asocian con feocromocitomas únicos, pero no con paragangliomas, en pacientes mayores de 40 años [50,51].
2. *SDHA* (síndrome de paraganglioma/feocromocitoma tipo 5): las mutaciones en este gen se asocian raramente con paragangliomas simpáticos. Estas mutaciones causan pseudohipoxia, lo que genera un estímulo en las vías angiogénicas de forma similar a lo que ocurre en otras mutaciones de los genes *SDHx* [52,53].
3. *MAX*: es un gen supresor de tumores que se asocia con feocromocitomas metastásicos agresivos [54,55].
4. Gen de la fumarasa (fumarato hidratasa): las mutaciones en este gen se asocian con feocromocitomas y paragangliomas que son frecuentemente malignos [56].
5. *EPAS1* (del inglés, *endothelial PAS domain-containing protein 1*): las mutaciones somáticas en este gen, también conocido como *HIF2A*, se asocian con feocromocitomas y paragangliomas y, en algunos pacientes, con eritrocitosis congénita [57].
6. *MDH2*: recientemente se describió la presencia de mutaciones en este gen que codifica para la enzima malato deshidrogenasa en pacientes con paraganglioma maligno [58].

Para ayudar a discriminar entre estos síndromes las pruebas bioquímicas son de gran utilidad. Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 y neoplasia endocrina múltiple tipo 2 se diferencian de aquellos con el síndrome de von Hippel Lindau y los síndromes de paraganglioma/feocromocitoma tipo 1 y tipo 4 en el 99% de los casos mediante la combinación de la medición de la normetanefrina y la metanefrina. Entretanto, la medición en plasma de la metoxitiramina discrimina los pacientes con mutaciones en los síndromes de paraganglioma/feocromocitoma tipo 1 y tipo 4 del síndrome de von Hippel Lindau en un 78% [4].

Estudio por imágenes

La evaluación radiológica implica la localización del tumor por imágenes anatómicas, seguida de la evaluación de la funcionalidad y la presencia de enfermedad metastásica con el uso de diferentes agentes radiofarmacéuticos. Si el tumor adrenal se descubrió como un incidentaloma se debe hacer una evaluación hormonal como se describió anteriormente para confirmar el diagnóstico de feocromocitoma [59].

Localización del tumor

Alrededor del 10% de los tumores son extraadrenales; no obstante, el 95% está en el abdomen y la pelvis [34]. Aunque cualquier sitio que contenga tejido paragangliónico puede estar involucrado, las localizaciones extraadrenales más comunes de paragangliomas secretores de

catecolaminas son las áreas paraaórticas abdominales superior e inferior (75%), la vejiga (10%), el tórax (10%) y la cabeza, el cuello y la pelvis (5%) [60]. Para la localización anatómica inicial del tumor se recomiendan la tomografía computarizada y la resonancia magnética, las cuales tienen una alta sensibilidad (90% al 100%) y una especificidad razonable (70% al 80%) [61,62]. La elección de la modalidad de imagen depende de los costos, la presencia o no de falla renal, la disponibilidad y la experiencia del radiólogo. Con la tomografía computarizada la lesión se aprecia hipercaptante y, a pesar de que hay cierta exposición a la radiación, no hay riesgo de exacerbación de la hipertensión con los agentes de contraste radiográficos actuales. Los medios de contraste de baja osmolaridad son seguros para los pacientes con feocromocitoma, incluso sin tratamiento previo con α o β -bloqueadores [63], aunque se puede producir un aumento significativo de la presión arterial diastólica, pero sin aumentar los niveles de catecolaminas plasmáticas o producir episodios de crisis hipertensivas. Con la resonancia magnética no hay radiación ni necesidad de exposición a contraste, por lo que puede ser la modalidad de imagen preferida en los niños, los adultos jóvenes, las mujeres embarazadas y las madres en período de lactancia para evitar el riesgo asociado a la radiación con la tomografía computarizada, aunque es más costosa y no tiene resolución espacial superior [41]. En este caso, la lesión se aprecia hiperintensa en las imágenes ponderadas en T2, en comparación con el hígado (véase [figura 2](#)).

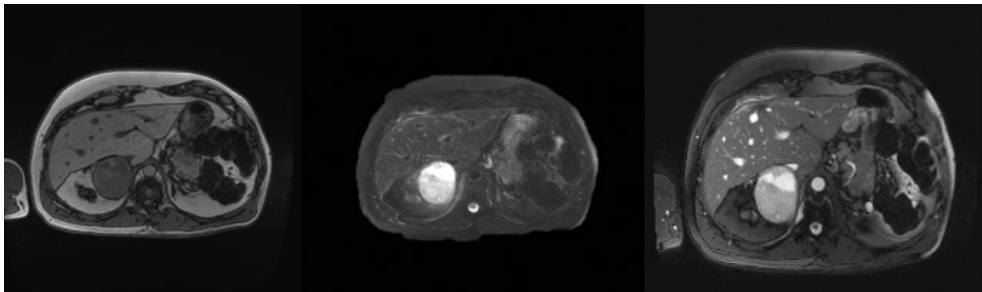


Figura 2. Imagen por resonancia magnética de un feocromocitoma en un paciente masculino de 39 años de edad, que presentaba palpitations, cefalea, fatiga, hipertensión y constipación. La normetanefrina en plasma fue de 57 nmol/L (<0,90) y la metanefrina en plasma de 0,73 nmol/L (<0,50). Se aprecia una imagen compatible con feocromocitoma derecho.

Funcionalidad

La funcionalidad se evalúa con técnicas de imágenes que utilizan radioisótopos, en las cuales los tumores van a captar la sustancia escogida marcada con el radioisótopo en cuestión. La metayodobencilguanidina (MIBG) es un compuesto parecido a la norepinefrina que es captado por el tejido adrenérgico. Una gammagrafía con este componente (véase [figura 3](#)) puede detectar tumores no vistos en la tomografía computarizada o la resonancia magnética, o tumores múltiples cuando estas dos herramientas arrojan un resultado positivo [34]. La metayodobencilguanidina marcada con yodo-131 (^{131}I -MIBG) fue el primer agente usado para la obtención de imágenes funcionales, con una sensibilidad y especificidad del 87,4% y el 98,9%, respectivamente, para el diagnóstico de feocromocitoma [64]; no obstante, el yodo-131 tiene una vida media biológica de ocho días y puede irradiar los tejidos corporales incluyendo las glándulas tiroideas, por lo que es menos utilizado hoy en día para marcar la metayodobencilguanidina [65].

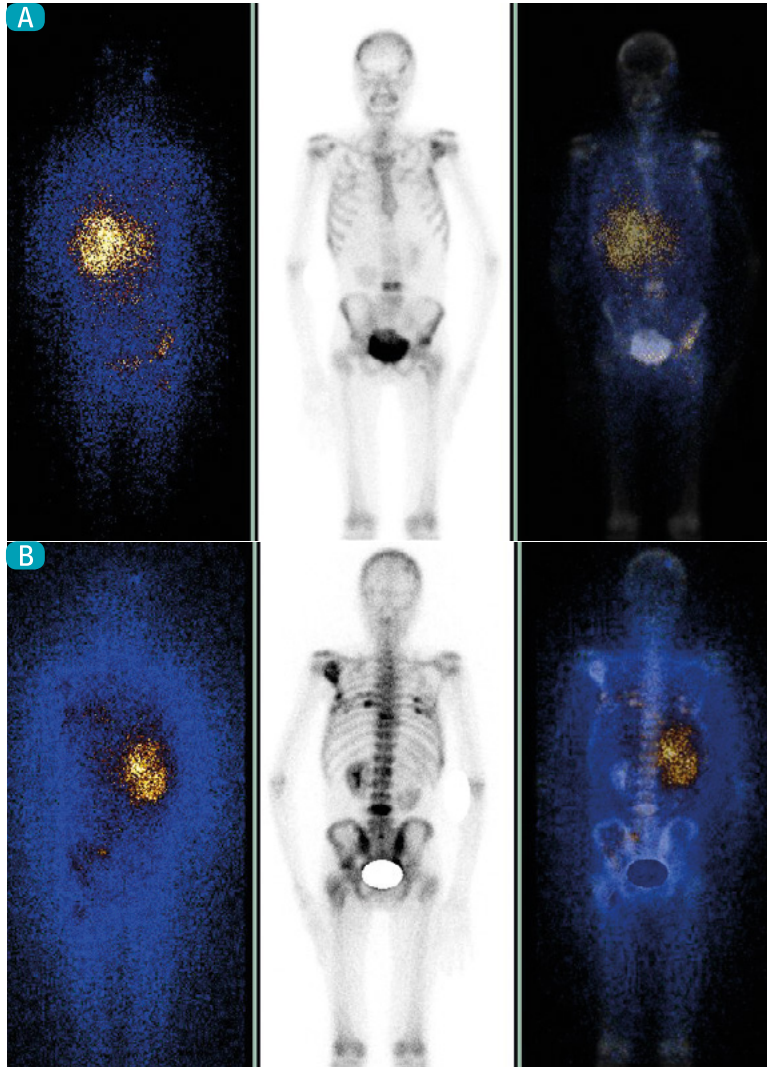


Figura 3. Imágenes con metayodobencilguanidina marcada con yodo-131 (^{131}I -MIBG) (izquierda), gammagrafía ósea (centro) e imágenes de fusión de la ^{131}I -MIBG y la gammagrafía ósea (derecha) en anterior (A) y posterior (B) de un paciente femenino con Feocromocitoma. Se observan múltiples metástasis en hígado y hueso. Cortesía del Dr. Juan Luis Londoño Blair, Médico Nuclear, Jefe servicio Medicina Nuclear, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

El yodo-123 (^{123}I) tiene una vida media de sólo 13,2 horas y un mejor perfil de seguridad para las imágenes con la metayodobencilguanidina que el yodo-131. La metayodobencilguanidina marcada con yodo-123 (^{123}I -MIBG) ha demostrado una mejor sensibilidad y calidad de la imagen y un riesgo de radiación más bajo, por lo que se ha preferido sobre la metayodobencilguanidina marcada con yodo-131 [66]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los feocromocitomas pequeños y muchos paragangliomas pueden dar lugar a falsos negativos con la metayodobencilguanidina marcada con yodo-123, por lo que su sensibilidad diagnóstica se reduce al 75% para los feocromocitomas y al 58% para los paragangliomas [67]. Por lo anterior, la metayodobencilguanidina marcada con yodo-123 puede estar indicada en pacientes con feocromocitomas

grandes, por ejemplo, en aquellos mayores de 5 cm, por el aumento del riesgo de malignidad, o en paragangliomas por el aumento del riesgo de tumores múltiples y malignidad [9].

Por otro lado, debido a que los feocromocitomas y paragangliomas expresan receptores de somatostatina, la gammagrafía con pentetreótido marcado con Indio-111 ha mostrado utilidad para el diagnóstico de la enfermedad maligna, especialmente en los casos con metayodobencilguanidina negativa [68]. Sin embargo, dada su baja sensibilidad, esta modalidad de imagen sólo se recomienda para complementar la metayodobencilguanidina marcada con yodo-123 ante la sospecha de enfermedad metastásica [69]. Otros nuevos análogos de la somatostatina, como el ácido dietilentriaminopentaacético-D-Phe1-octreótido (DTPAOC) y el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N, N', N'', N'''-tetraacético-D-Phe1-Tyr3-octreótido (DOTATOC) marcados con radioisótopos, han mostrado un mejor rendimiento para detectar la metástasis de la enfermedad [70].

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) combinadas con diversos radiofármacos como el 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) y la 18F-dihidroxifenilalanina (18F-DOPA) se han investigado para la evaluación de feocromocitomas y paragangliomas en las últimas dos décadas. Una revisión sistemática reciente, realizada por Rufini y colaboradores (2013) [71], mostró que la tomografía por emisión de positrones tiene un mejor rendimiento diagnóstico que las imágenes con metayodobencilguanidina, con una sensibilidad que varía entre el 76% y el 100%. Sin embargo, la metayodobencilguanidina marcada con yodo-123 es recomendada como la modalidad de imagen preferida para los pacientes en quienes se considera la terapia dirigida con metayodobencilguanidina marcada con yodo-131 [7].

Finalmente, una revisión sistemática de la literatura realizada por Brito y colaboradores (2015) [72], encomendada por la Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos, para el desarrollo de las guías de feocromocitoma, encontró que las imágenes funcionales, comparadas con la tomografía o la resonancia magnética, solo detectan 1,5% más de los tumores primarios y 3,5% más de las metástasis. Los autores concluyen que las imágenes funcionales tienen un papel limitado en la evaluación rutinaria de los pacientes con feocromocitoma o paraganglioma; sin embargo, se pueden beneficiar de estudios funcionales aquellos pacientes con predictores clínicos de malignidad [9] (tamaño mayor de 5 cm y localización extraadrenal), enfermedad metastásica conocida y enfermedad asociada a mutaciones del gen *SDHB* [73]. En particular, los más beneficiados serían aquellos pacientes en quienes la conducta terapéutica pueda cambiar, especialmente si lleva al uso de tratamiento con agentes radioactivos.

Malignidad y predictores clínicos de metástasis y supervivencia

Contrario a lo que sucede en otros tipos de cáncer, no hay marcadores tumorales o histológicos que distingan con precisión los tumores malignos de los benignos. La definición aceptada de malignidad a la fecha, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, es la presencia de metástasis [2], a pesar de que se han propuesto diferentes marcadores de agresividad como la elevación de la proteína Ki-67, la presencia de necrosis, la invasión vascular, la ruptura de la cápsula, el alto número de mitosis y el tamaño tumoral [74]. La tasa de malignidad clásicamente

se ha considerado alrededor del 10%; sin embargo, la realidad actual sitúa la frecuencia del feocromocitoma maligno cercana al 26%, incluso, la experiencia del MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Estados Unidos, arroja que el 17% de estos tumores son malignos [9].

Desde el punto de vista del seguimiento, un problema importante es que hasta el 50% de los feocromocitomas y paragangliomas malignos se clasifican inicialmente como benignos y no se realiza ningún tipo de seguimiento luego del manejo quirúrgico del tumor primario. Desafortunadamente, algunos de estos casos se presentan tardíamente con metástasis que carecen de opción quirúrgica y en los cuales la quimioterapia tiene una eficacia variable. Por tal razón, se recomienda que se realice genotipificación para el gen *SDHB* en todos los pacientes con feocromocitoma maligno dado que se asocia frecuentemente con paragangliomas simpáticos malignos [75]. El tamaño del tumor primario y la localización del mismo son predictores clínicos de metástasis y de supervivencia en los pacientes con feocromocitoma y paraganglioma. La localización del tumor primario es un predictor más fuerte que el tamaño del tumor. Actualmente, los únicos marcadores clínicos reconocidos de metástasis, supervivencia y pronóstico en pacientes con esta enfermedad son la presencia de mutaciones germinales del *SHDB*, un tumor primario mayor que 5 cm y la localización simpática extraadrenal (paraganglioma), que en caso de presentarse tumores con estas características se puede necesitar una aproximación quirúrgica más agresiva y un seguimiento a largo plazo [9].

Manejo quirúrgico

Preparación prequirúrgica

Previo a la resección, aproximadamente entre siete a 21 días, el paciente con feocromocitoma o paraganglioma simpático debe ser preparado con bloqueo α y β y restaurar el balance hidroelectrolítico. Sin la preparación apropiada se puede producir una descarga exagerada de catecolaminas durante la inducción anestésica, la manipulación del tumor o el manejo farmacológico con opioides, antieméticos, bloqueantes neuromusculares, vagolíticos o simpaticomiméticos, que puede desencadenar una crisis hipertensiva, ictus, arritmias o infarto agudo de miocardio [17,76]. El bloqueo α evita la vasoconstricción mediada por catecolaminas. La fenoxibenzamina, un medicamento no disponible en Colombia, pero sí en otros países como los Estados Unidos, es un α -bloqueador de larga acción, no selectivo, no competitivo y es el estándar de cuidado en el mundo. Otros medicamentos selectivos para el receptor α_1 como el prazosín, la doxazosina y la terazosina antagonizan el receptor α_1 y preservan el mecanismo de recaptación de catecolaminas. Estos medicamentos tienen una vida media más corta que la fenoxibenzamina y algunos sugieren que por esto las tasas de hipotensión luego de la resección quirúrgica son más bajas con estos medicamentos [41].

Además, se debe liberar la ingesta de líquidos y de sal para promover la expansión intravascular y así minimizar la variabilidad en la presión arterial intraoperatoria. Idealmente se deben infundir líquidos endovenosos (solución salina normal 1-2 litros) en las 24 horas previas a la cirugía. El bloqueo β se debe instituir luego que se ha iniciado el bloqueo α e idealmente cuando el paciente presente taquicardia refleja o hipotensión ortostática. El uso de β -bloqueadores sin un bloqueo α previo hace que las catecolaminas ejerzan un efecto completo sobre el receptor α_1 , generando vasoconstricción y aumento de la presión arterial que puede desencadenar las crisis hipertensivas.

Los pacientes con tumores grandes pueden presentar hipersecreción de catecolaminas y necesitar dosis mayores de bloqueadores α y β . Si el ajuste de la dosis de estos medicamentos no logra controlar la presión arterial se puede usar como alternativa antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Otra medicación que puede prevenir complicaciones durante la cirugía es la metiltirosina, la cual inhibe la tirosina hidroxilasa [77,78] y disminuye la síntesis de catecolaminas [78,79]. Los efectos adversos de este medicamento incluyen ansiedad, fatiga, sedación y temblor, pero puede ayudar a mejorar la constipación. En la [tabla 2](#) se presentan los medicamentos con su dosis y efectos adversos correspondientes.

Tabla 2. Medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial en feocromocitoma/paraganglioma

Medicamento	Mecanismo	Vía de administración y dosis	Efectos adversos
Fenoxibenzamina	α -bloqueador no selectivo	Oral 20-100 mg/día dividido en dosis	Hipotensión ortostática, congestión nasal, taquicardia, náuseas, dolor abdominal, eyaculación retrograda
Doxazosina	α -bloqueador	Oral 1-16 mg/día dividido en una a tres dosis al día	Hipotensión ortostática, mareo, edema, taquicardia, priapismo
Prazosín	α -bloqueador	Oral 2-15 mg/día dividido en dos a tres dosis al día	Hipotensión ortostática, mareo, desvanecimiento, edema y taquicardia
Terazosina	α -bloqueador	Oral 1-5 mg/día, máximo 20 mg al día	Hipotensión ortostática, mareo, desvanecimiento, edema y taquicardia
Propranolol	β -bloqueador no selectivo	Oral 40-240 mg/día dividido en dos a tres dosis al día	Bradycardia, exacerbación de asma, fatiga, mareo, alteraciones del sueño, empeoramiento de falla cardíaca
Metoprolol	β -bloqueador cardio selectivo	Oral 50-400 mg/día dividido en dos dosis al día	Bradycardia, exacerbación de asma, fatiga, mareo, desvanecimiento, confusión
Bisoprolol	β -bloqueador cardio selectivo	Oral 2,5-20 mg/día	Bradycardia, exacerbación de asma, fatiga, mareo, desvanecimiento
Labetalol	α I y β -bloqueador no selectivo	Oral 200-400 mg/día dividido en dos dosis al día	Bradycardia, hipotensión, exacerbación de asma, fatiga, mareo y desvanecimiento
Nicardipina	Bloqueador de canales de calcio	Oral 30-60 mg/día, 2 veces al día	Cefalea, edema, taquicardia, náuseas, opresión en el pecho, diaforesis
Amlodipino	Bloqueador de canales de calcio	Oral 2,5-10 mg/día	Cefalea, edema, taquicardia, disnea y opresión en el pecho
Nifedipina	Bloqueador de canales de calcio	Oral 30-120 mg/día (liberación sostenida)	Cefalea, edema, taquicardia, disnea y ganancia de peso
Verapamilo	Bloqueador de canales de calcio	Oral 120-240 mg/día (liberación sostenida)	Estreñimiento, dolor de cabeza, edema, bradycardia, y epigastralgia
Metirosina	Inhibidor de la tirosina hidroxilasa	Oral 1.000-4.000 mg/día dividido en tres a cuatro dosis al día	Cansancio intenso, cristaluria y efectos secundarios extrapiramidales

Procedimientos quirúrgicos: laparotomía, laparoscopia, salvamento de corteza adrenal y cirugía robótica

El manejo quirúrgico es la única opción curativa para los pacientes con feocromocitomas y paragangliomas. Los principales objetivos de la cirugía son abolir la hipersecreción hormonal con la normalización subsecuente de la presión arterial y la mejoría de los síntomas, prevenir la progresión en el tamaño tumoral o el desarrollo de metástasis y permitir la remisión a largo plazo. En pacientes con enfermedad incurable, la finalidad de la cirugía es reducir la carga hormonal, prevenir las complicaciones locales si los tumores están ubicados en un sitio anatómicamente crítico y, posiblemente, permitir la eficacia de otras terapias [80-82]. Adicional a los abordajes quirúrgicos estándares (laparotomía y laparoscopia) se ha introducido recientemente la cirugía robótica, tecnología que ha mostrado altas tasas de éxito y disminución en la morbilidad [83]. La aproximación quirúrgica óptima en un paciente con feocromocitomas bilaterales continúa siendo controvertida, dado que el resultado de la adrenalectomía bilateral cura la enfermedad y elimina el riesgo de recurrencia tumoral, pero somete al paciente a una falla adrenal indefinida con dependencia de por vida de glucocorticoides y mineralocorticoides y el riesgo potencial de una crisis addisoniana fatal [82].

En pacientes con síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o el síndrome de von Hippel Lindau se debe considerar la adrenalectomía con salvamento de la corteza, dado que hasta el 65% de estos pacientes a quienes se les realiza este procedimiento no dependen del remplazo glucocorticoide a largo plazo y la recurrencia tumoral ocurre sólo en el 10% [82]. La decisión de la cantidad de tejido adrenal remanente a dejar en el procedimiento quirúrgico es tomada en la sala de cirugía, donde el cirujano puede evaluar con mejor precisión la anatomía y la vascularización de las adrenales. Si la glándula es completamente anormal o la anatomía no permite salvamento de la corteza debe researse completamente e intentar el salvamento de la corteza en la glándula contralateral desde que sea posible. Aunque salvar la corteza adrenal de las dos glándulas aumenta el potencial de función adrenal normal, este procedimiento no es recomendado dado que aumenta el riesgo de recurrencia [81].

El abordaje laparoscópico es seguro en pacientes con feocromocitoma benigno, pero la experiencia es limitada en tumores metastásicos. Este procedimiento es controvertido en malignidades adrenales primarias dado que la laparoscopia es inferior con respecto a la resección de ganglios linfáticos y el riesgo real de ruptura tumoral en masas grandes [84]. Por ende, se sugiere un abordaje abierto en pacientes con paragangliomas simpáticos (independiente del tamaño del tumor primario) y en feocromocitomas mayores de 5 cm [7,9,85].

Crisis catecolaminérgicas

Los pacientes con feocromocitomas y paragangliomas pueden presentar crisis catecolaminérgicas que pueden ocurrir espontáneamente o asociadas a procesos estresantes, especialmente con tumores grandes o con gran número de metástasis. Estas crisis se pueden manifestar con inestabilidad hemodinámica, daño de órganos, fiebre, encefalopatía y disfunción orgánica múltiple. Desde el punto de vista cardiovascular pueden presentar miocardiopatía, infartos, arritmias y choque cardiogénico, o asociarse a compromiso en otros sitios y manifestarse como edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hemoptisis masiva, disección de ar-

terias vertebrales, encefalopatía posterior reversible, falla renal aguda, íleo, isquemia intestinal, acidosis láctica, hipo o hiperglucemia y hemorragia adrenal [86]. En estos casos el tratamiento debe ser realizado en la unidad de cuidado intensivo dado que se requiere el uso de medicamentos intravenosos y la titulación de los mismos, adicional al monitoreo continuo, e incluso invasivo, de los signos vitales. Los medicamentos para el tratamiento de esta crisis incluyen vasodilatadores como la nicardipina, el nitroprusiato, el sulfato de magnesio, el fenoldopam y la fentolamina, y β -bloqueadores intravenosos. La opción recomendada y usada en el MD Anderson Cancer Center es nicardipina con esmolol, medicamentos que no se encuentran disponibles en Colombia. En la [tabla 3](#) se presentan las alternativas terapéuticas para usar en Colombia.

Tabla 3. Medicamentos para usar en las crisis catecolaminérgicas en Colombia

Fármaco	Mecanismo	Preparación	Dosis	Aspectos clínicos
Nitroprusiato de sodio	Vasodilatador arterial directo (inicio a los 30 segundos, pico a los dos minutos)	50 mg en 250 cc de DAD 5%	0,5-5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ Infusión intravenosa	No se recomienda por más de 24 horas a dosis altas (>5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) Causa hipotensión y taquicardia refleja
Nicardipina	Antagonista de calcio	25 mg en 250 cc de DAD 5%	1-2,5 mg en 1-2 minutos, luego 5-15 mg/hora Vía intravenosa	Taquicardia. Puede prevenir espasmo coronario inducido por catecolaminas
Sulfato de Magnesio. Ampollas 20% 10 mL (2 g)	Vasodilatador	40 g en 500 cc en lactato de Ringer	1-2 g y luego 1-3 g/hora Vía intravenosa	Debilidad muscular e hipermagnesemia
Fenoldopam	Agonista del receptor de dopamina-1	10 mg en 250 cc de solución salina al 0,9%	0,1-1,6 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ Vía intravenosa	Nefroprotector, causa taquicardia
Fentolamina	α -bloqueador	100 mg en 500 cc de DAD 5%	5-15 mg 0,2-2 mg/min Vía intravenosa	Difícil de obtener
Esmolol	β -bloqueador	2,5 g en 250 cc de solución salina al 0,9%	500 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ en un minuto, luego 50-300 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ Vía intravenosa	Controla la taquicardia. Usar luego del vasodilatador

Tratamiento de la enfermedad maligna

Observar y esperar

El argumento para esta estrategia se basa en la ausencia de opciones curativas para los feocromocitomas y paragangliomas malignos, la supervivencia a largo plazo y la toxicidad importante asociada a las terapias usadas [87]. Tres factores justifican una intervención terapéutica: a) síntomas relacionados con el tumor o síntomas hormonales no controlados, como la hipertensión, b) alta carga tumoral (siete o más metástasis óseas, remplazo del 50% o más del parénquima hepático y nódulos pulmonares múltiples mayores que 2 cm) y c) progresión radiográfica sig-

nificativa definida por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST; del inglés, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) [88,89]. Para determinar la progresión, el monitoreo se hace tres meses luego del diagnóstico inicial del tumor maligno, se aumenta progresivamente a cada seis meses y luego a cada año [7].

Terapias sistémicas

Existen pocas terapias sistémicas disponibles para tratar los feocromocitomas y paragangliomas más agresivos. Los tratamientos con agentes radiofarmacéuticos como la metayodobencilguanidina marcada con yodo-131 y la quimioterapia con agentes como la ciclofosfamida, la dacarbazina, la vincristina y la doxorubicina son, en el mejor de los casos, paliativos y raramente curativos [7,85,90]. Aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con quimioterapia tienen mejorías en cuanto a la hipertensión, el dolor y el tamaño tumoral, las cuales se han asociado con aumentos modestos en la supervivencia. Los factores que predicen la respuesta a la quimioterapia son desconocidos [90].

Las tasas de respuesta a la terapia con metayodobencilguanidina varían desde el 22% hasta el 48% [91]. Los pacientes con respuesta a esta terapia han presentado una mejoría bioquímica en un 35% al 67% [92,93]. El problema de estos estudios es que no se documentó la progresión tumoral antes de la terapia en la mayoría de ellos, lo que hace difícil interpretar la supervivencia libre de progresión reportada, que varía entre 24 a 36 meses. En un estudio fase II de Jiménez y colaboradores (2015) [65], actualmente en curso, se está evaluando en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma una molécula altamente específica, la Ultratrace ¹³¹I MIBG. Los datos preliminares sugieren una mejoría en la presión arterial y la reducción del tamaño tumoral en los pacientes con una buena respuesta al tratamiento.

Por otro lado, las terapias moleculares son prometedoras, en especial porque los feocromocitomas y paragangliomas son tumores altamente vasculares. Actualmente se encuentran en estudio el sunitinib [85,94-100], el pazopanib [101] y el cabozantinib [102], medicamentos inhibidores de la quinasa de tirosina con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas.

Otras opciones

La radioterapia externa puede ser útil en pacientes con síntomas de compresión y alivio del dolor de las metástasis óseas. Aunque la experiencia es limitada debido a la rareza de estos tumores, se ha informado una buena respuesta de la enfermedad local entre los pacientes irradiados [103]. Algunos procedimientos como la ablación por radiofrecuencia, la crioablación, la inyección de etanol y la quimioembolización arterial transcáteter son mínimamente invasivos, con pocos efectos adversos y se han reportado como exitosos en el tratamiento de enfermedad metastásica, principalmente aquella localizada en el hígado [104-106].

Seguimiento

Todos los casos de feocromocitoma/paraganglioma deben tener un seguimiento indefinido, incluso después de la resección quirúrgica completa de los tumores, debido a la incertidumbre sobre el potencial maligno de estas neoplasias. La tamización bioquímica regular y el control de la presión son esenciales para identificar la recurrencia o la metástasis. Los niveles de metanefri-

nas plasmáticas o urinarias deben ser evaluados dos a cuatro semanas después de la resección quirúrgica dado que pueden permanecer elevados durante la primera semana posoperatoria [107]. La normalización de los niveles de metanefrinas generalmente indica la extirpación completa del tumor, mientras que los niveles persistentemente elevados justifican la realización de pruebas de imágenes para excluir la escisión incompleta o la metástasis. Si hay normalización bioquímica de las metanefrinas en el posoperatorio se recomienda el seguimiento con mediciones anuales de metanefrinas plasmáticas o en orina, y el control de la presión arterial, a menos de que haya recurrencia de los síntomas. Es esencial una titulación gradual de la dosis de medicamentos antihipertensivos en el período posoperatorio inmediato para evitar la hipotensión relacionada con la medicación. La hipertensión puede persistir hasta en el 25% de los casos, incluso después de la eliminación exitosa de los tumores [108].

Conclusiones

Los pacientes con feocromocitoma/paraganglioma tienen un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Un diagnóstico oportuno y el manejo apropiado son de suma importancia para optimizar los resultados relacionados con la enfermedad. Un gran número de casos se asocian con mutaciones somáticas de la línea germinal y, por lo tanto, se debería realizar la tamización genética en todos los casos para determinar el pronóstico, la tamización de los familiares y el asesoramiento genético. La evaluación inicial de los casos sospechosos se hace con la medición de las metanefrinas fraccionada en orina de 24 horas o metanefrinas libres plasmáticas, seguida por la localización anatómica del tumor con tomografía computarizada o resonancia magnética. La funcionalidad de los tumores se evalúa por diferentes métodos de imagen con radioisótopos como la metayodobencilguanidina, la tomografía computarizada con emisión de fotón único y la tomografía por emisión de positrones, que también pueden ayudar en la correcta localización anatómica y planificación del tratamiento adecuado. La extirpación del tumor mediante cirugía laparoscópica o abierta es la modalidad de tratamiento ideal para la cura, así como la paliación de la enfermedad. Antes de la cirugía se debe garantizar un α -bloqueo, seguido de un β -bloqueo con o sin otro tratamiento antihipertensivo para el control óptimo de la hipertensión y minimizar los riesgos quirúrgicos. La cirugía paliativa, la quimioterapia, la radioterapia, los procedimientos de terapia de ablación y de radioisótopos son diferentes enfoques terapéuticos para la enfermedad maligna incurable. Después de la cirugía se recomienda un seguimiento anual permanente, con clínica y pruebas bioquímicas, teniendo en cuenta el alto potencial de malignidad de estos tumores.

Bibliografía

1. Conzo G, Pasquali D, Colantuoni V, Circelli L, Tartaglia E, Gambardella C, et al. Current concepts of pheochromocytoma. *Int J Surg* 2014; 12: 469-474.
2. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs. Lyon, Francia: IARCS Press; 2004.
3. Ross JJ, Desai AS, Chutkow WA, Economy KE, Dec GW, Jr. Interactive medical case. A crisis in late pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361: e45.
4. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1739-1749.
5. Eisenhofer G, Tischler AS, de Krijger RR. Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification. *Endocr Pathol* 2012; 23: 4-14.
6. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements

- of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem* 2011; 57: 411-420.
7. **Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, et al.** Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: R111-122.
 8. **Manger WM.** The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 658-663.
 9. **Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al.** Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 717-725.
 10. **Fränkel F.** Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenden Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1886; 103: 244-263
 11. **Fränkel F.** Classics in oncology. A case of bilateral completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis: Felix Frankel, 1886. *CA Cancer J Clin* 1984; 34: 93-106.
 12. **Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, et al.** Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2007; 357: 1311-1315.
 13. **Pick L.** Das Ganglioma embryonale sympathicum (Sympathoma embryonale). *Berl Klin Wschr* 1912; 49: 16-22
 14. **Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al.** Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 727-732.
 15. **Cohen JK, Cisco RM, Scholten A, Mitmaker E, Duh QY.** Pheochromocytoma crisis resulting in acute heart failure and cardioembolic stroke in a 37-year-old man. *Surgery* 2014; 155: 726-727.
 16. **Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Perrier ND, Ayala-Ramirez M, et al.** A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2023-2037.
 17. **Zelinka T, Petrak O, Turkova H, Holaj R, Strauch B, Krsek M, et al.** High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2012; 44: 379-384.
 18. **Thosani S, Ayala-Ramirez M, Roman-Gonzalez A, Zhou S, Thosani N, Bisanz A, et al.** Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 377-387.
 19. **Cotesta D, Petramala L, Serra V, Pergolini M, Crescenzi E, Zinamosca L, et al.** Clinical experience with pheochromocytoma in a single centre over 16 years. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2009; 16: 183-193.
 20. **Ballav C, Naziat A, Mihai R, Karavitski N, Ansonge O, Grossman AB.** Mini-review: pheochromocytomas causing the ectopic ACTH syndrome. *Endocrine* 2012; 42: 69-73.
 21. **Otsuka F, Miyoshi T, Murakami K, Inagaki K, Takeda M, Ujike K, et al.** An extra-adrenal abdominal pheochromocytoma causing ectopic ACTH syndrome. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1364-1368.
 22. **Oh HC, Koh JM, Kim MS, Park JY, Shong YK, Lee KU, et al.** A case of ACTH-producing pheochromocytoma associated with pregnancy. *Endocr J* 2003; 50: 739-744.
 23. **Vrezas I, Willenberg HS, Mansmann G, Hiroi N, Fritzen R, Bornstein SR.** Ectopic adrenocorticotropin (ACTH) and corticotropin-releasing hormone (CRH) production in the adrenal gland: basic and clinical aspects. *Microsc Res Tech* 2003; 61: 308-314.
 24. **White A, Ray DW, Talbot A, Abraham P, Thody AJ, Bevan JS.** Cushing's syndrome due to pheochromocytoma secreting the precursors of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4771-4775.
 25. **Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, Hamoir E, Kraimps JL, Tresallet C, et al.** Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study. *World J Surg* 2012; 36: 1382-1388.
 26. **Vieira Neto L, Taboada GF, Correa LL, Polo J, Nascimento AF, Chimelli L, et al.** Acromegaly secondary to growth hormone-releasing hormone secreted by an incidentally discovered pheochromocytoma. *Endocr Pathol* 2007; 18: 46-52.
 27. **Mumby C, Davis JR, Trouillas J, Higham CE.** Pheochromocytoma and Acromegaly: a unifying diagnosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2014; 2014: 140036.
 28. **Roth KA, Wilson DM, Eberwine J, Dorin RI, Kovacs K, Bensch KG, et al.** Acromegaly and pheochromocytoma: a multiple endocrine syndrome caused by a plurihormonal adrenal medullary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1421-1426.
 29. **Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al.** AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 851-870.
 30. **Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al.** A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
 31. **Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, et al.** Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 681-686.
 32. **Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH.** Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 684-688.
 33. **Arnaldi G, Boscaro M.** Adrenal incidentaloma. *Best*

- Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012; 26: 405-419.
34. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40: 544-556.
 35. Mishra AK, Agarwal G, Kapoor A, Agarwal A, Bhatia E, Mishra SK. Catecholamine cardiomyopathy in bilateral malignant pheochromocytoma: successful reversal after surgery. *Int J Cardiol* 2000; 76: 89-90.
 36. Coupez E, Eschalier R, Pereira B, Pierrard R, Souteyrand G, Clerfond G, et al. A single pathophysiological pathway in Takotsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 245-252.
 37. Agarwal G, Mishra AK, Kapoor A, Agarwal A, Bhatia E, Mishra SK. Reversal of catecholamine induced cardiomyopathy in a patient with bilateral malignant pheochromocytoma. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 1193-1196.
 38. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shakir KM. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocr Pract* 2008; 14: 1137-1149.
 39. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, Peaston RT, James RA, Lennard TW, et al. Phaeochromocytomas presenting as acute crises after beta blockade therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 186-190.
 40. Stenstrom G, Sjostrom L, Smith U. Diabetes mellitus in phaeochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with phaeochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 106: 511-515.
 41. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915-1942.
 42. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: R109-119.
 43. Gimenez-Roqueplo AP, Burnichon N, Amar L, Favier J, Jeunemaitre X, Plouin PF. [Achievements of the COMETE program in the genetics of pheochromocytoma]. *Bull Acad Natl Med* 2008; 192: 105-115; discussion 115-106.
 44. Rich TA, Jonasch E, Marin S, Waguespack SG, Gombos DS, Santarpià L, et al. A novel von Hippel-Lindau point mutation presents as apparently sporadic pheochromocytoma. *Cancer Invest* 2008; 26: 642-646.
 45. Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, Hu MI, Rich T, Gagel RF, et al. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1813-1819.
 46. Kantorovich V, King KS, Pacak K. SDH-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 415-424.
 47. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 108-119.
 48. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 827-836.
 49. Rich T, Jackson M, Roman-Gonzalez A, Shah K, Cote GJ, Jimenez C. Metastatic sympathetic paraganglioma in a patient with loss of the SDHC gene. *Fam Cancer* 2015; 14: 615-619.
 50. Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010; 42: 229-233.
 51. Toledo SP, Lourenco DM, Jr., Sekiya T, Lucon AM, Baena ME, Castro CC, et al. Penetrance and clinical features of pheochromocytoma in a six-generation family carrying a germline TMEM127 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E308-318.
 52. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, van Gessel B, Oudijk L, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1472-1476.
 53. Burnichon N, Briere JJ, Libe R, Vescovo L, Riviere J, Tissier F, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 3011-3020.
 54. Comino-Mendez I, Gracia-Aznarez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-Garcia LJ, Leton R, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet* 2011; 43: 663-667.
 55. Burnichon N, Cascon A, Schiavi F, Morales NP, Comino-Mendez I, Abernill N, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2828-2837.
 56. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascon A, Menara M, Khalifa E, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 2440-2446.
 57. Comino-Mendez I, de Cubas AA, Bernal C, Alvarez-Escola C, Sanchez-Malo C, Ramirez-Tortosa CL, et al. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 2169-2176.
 58. Cascon A, Comino-Mendez I, Curras-Freixes M, de Cubas AA, Contreras L, Richter S, et al. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
 59. Román-González A, Londoño MdP, Diaz J, Builes Barrera CA, Gutiérrez J. Incidentaloma adrenal. Estado del Arte. *Acta Med Col* 2015; 40: 318-325.
 60. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147: 1-10.

61. **Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Neumann RD, Salvatore M.** Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *Q J Nucl Med* 1996; 40: 365-371.
62. **Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumeh SS, Begley MG, Linehan WM, et al.** Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* 1993; 34: 173-179.
63. **Baid SK, Lai EW, Wesley RA, Ling A, Timmers HJ, Adams KT, et al.** Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009; 150: 27-32.
64. **Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH.** Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 1985; 26: 576-585.
65. **Jimenez C, Pryma DA, Sullivan DC, Schwarz JK, Noto RB, Stambler N, et al.** Long Term Follow-up of a Pivotal Phase 2 Study of Ultratrace® Iobenguane I-131 (AZEDRA™) in Patients with Malignant Relapsed/Refractory Pheochromocytoma (Pheo)/Paraganglioma (Para). *Endocr Rev* 2015; 36: OR24-26.
66. **Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Meyers LJ, Ackerman R, et al.** Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: improved visualization with I-123 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1985; 155: 789-792.
67. **Bhatia KS, Ismail MM, Sahdev A, Rockall AG, Hogarth K, Canizales A, et al.** 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 181-188.
68. **Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, Mure A, Plouin PF, Caillou B, et al.** Comparison of radio-labeled octreotide and meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 1-6.
69. **van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al.** [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 685-693.
70. **Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, et al.** Comparison of 68Ga-DO-TATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1617-1626.
71. **Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G, Giordano A.** Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 57: 122-133.
72. **Brito JP, Asi N, Gionfriddo MR, Norman C, Lepin AL, Zeballos-Palacios C, et al.** The incremental benefit of functional imaging in pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Endocrine* 2015; 50: 176-186.
73. **Jimenez C, Waguespack SG.** Functional imaging for pheochromocytoma-paraganglioma: a step closer to understanding its place in clinical practice. *Endocrine* 2015; 50: 6-8.
74. **Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giache V, Mannelli M.** Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol* 2012; 2012: 872713.
75. **Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al.** Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003; 63: 5615-5621.
76. **Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chateallier G.** Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1480-1486.
77. **Nagatsu T.** Tyrosine hydroxylase: human isoforms, structure and regulation in physiology and pathology. *Essays Biochem* 1995; 30: 15-35.
78. **Spector S, Sjoerdsma A, Udenfriend S.** Blockade of Endogenous Norepinephrine Synthesis by Alpha-Methyl-Tyrosine, an Inhibitor of Tyrosine Hydroxylase. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 147: 86-95.
79. **Decoulx M, Wemeau JL, Racadot-Leroy N, Grimbert I, Proye C, Plane C.** [Alpha-methyl-paratyrosine in the treatment of malignant pheochromocytoma]. *Rev Med Interne* 1987; 8: 383-388.
80. **Perrier ND, Kenamer DL, Bao R, Jimenez C, Grubbs EG, Lee JE, et al.** Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: preferred technique for removal of benign tumors and isolated metastases. *Ann Surg* 2008; 248: 666-674.
81. **Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC.** Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 1996; 120: 1064-1070; discussion 1070-1061.
82. **Grubbs EG, Rich TA, Ng C, Bhosale PR, Jimenez C, Evans DB, et al.** Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2013; 216: 280-289.
83. **Dickson PV, Alex GC, Grubbs EG, Jimenez C, Lee JE, Perrier ND.** Robotic-assisted retroperitoneoscopic adrenalectomy: making a good procedure even better. *Am Surg* 2013; 79: 84-89.
84. **Rafat C, Zinzindohoue F, Hernigou A, Hignette C, Favier J, Tenenbaum F, et al.** Peritoneal implantation of pheochromocytoma following tumor capsule rupture during surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2681-2685.

85. Jimenez C, Rohren E, Habra MA, Rich T, Jimenez P, Ayala-Ramirez M, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 356-371.
86. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, Schulte KM, Hopkins PA, Gilbert JA, et al. Pheochromocytoma [corrected] crisis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 13-22.
87. Hescot S, Lebouleux S, Amar L, Vezzosi D, Borget I, Bournaud-Salinas C, et al. One-year progression-free survival of therapy-naive patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4006-4012.
88. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
89. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
90. Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, Rich T, Dickson PV, Perrier N, et al. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer* 2012; 118: 2804-2812.
91. Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E, et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. *Horm Metab Res* 2012; 44: 390-399.
92. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80: 487-501.
93. Van Der Horst-Schrivers AN, Jager PL, Boezen HM, Schouten JP, Kema IP, Links TP. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising pheochromocytomas--experience and meta-analysis. *Anticancer Res* 2006; 26: 1599-1604.
94. Ayala-Ramirez M, Chougnat CN, Habra MA, Palmer JL, Lebouleux S, Cabanillas ME, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4040-4050.
95. Aita Y, Ishii KA, Saito Y, Ikeda T, Kawakami Y, Shimano H, et al. Sunitinib inhibits catecholamine synthesis and secretion in pheochromocytoma tumor cells by blocking VEGF receptor 2 via PLC-gamma-related pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E1006-1014.
96. Ikeda T, Ishii KA, Saito Y, Miura M, Otagiri A, Kawakami Y, et al. Inhibition of autophagy enhances sunitinib-induced cytotoxicity in rat pheochromocytoma PC12 cells. *J Pharmacol Sci* 2013; 121: 67-73.
97. Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L, Jonasch E, Kyle KL, Lano EA, et al. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 386-391.
98. Nemoto K, Miura T, Shioji G, Tsuboi N. Sunitinib treatment for refractory malignant pheochromocytoma. *Neuro Endocrinol Lett* 2012; 33: 260-264.
99. Park KS, Lee JL, Ahn H, Koh JM, Park I, Choi JS, et al. Sunitinib, a novel therapy for anthracycline- and cisplatin-refractory malignant pheochromocytoma. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 327-331.
100. Sun FK, He HC, Su TW, Zhou WL, Huang X, Dai J, et al. Multi-targeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib: a novel strategy for sporadic malignant pheochromocytoma. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 2231-2234.
101. National Cancer Institute (NCI). Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Advanced or Progressive Malignant Pheochromocytoma or Paraganglioma. *ClinicalTrials.gov*, U.S. National Institutes of Health. 2014. Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01340794>. Consultado: mar 2015.
102. M.D. Anderson Cancer Center. Cabozantinib for Malignant Pheochromocytoma. *ClinicalTrials.gov*, U.S. National Institutes of Health. 2015. Disponible: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302833>. Consultado: mar 2015.
103. Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, Nathanson KL, Cohen DL, Pryma D, et al. External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with 131I-MIBG. *Horm Metab Res* 2012; 44: 405-410.
104. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, Young WF, Jr., Wass TC, Callstrom MR. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 1263-1270.
105. Watanabe D, Tanabe A, Naruse M, Tsuiji M, Torii N, Noshiro T, et al. Transcatheter arterial embolization for the treatment of liver metastases in a patient with malignant pheochromocytoma. *Endocr J* 2006; 53: 59-66.
106. Hidaka S, Hiraoka A, Ochi H, Uehara T, Ninomiya T, Miyamoto Y, et al. Malignant pheochromocytoma with liver metastasis treated by transcatheter arterial chemo-embolization (TACE). *Intern Med* 2010; 49: 645-651.
107. Plouin PF, Amar L, Lepoutre C. Pheochromocytomas and functional paragangliomas: clinical management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 933-941.
108. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2110-2116.