



TRABAJO FIN DE GRADO

FEOCROMOCITOMA COMPUESTO: REVISIÓN DE LA LITERATURA A
PROPÓSITO DE UN CASO

COMPOSITE PHEOCHROMOCYTOMA: REVIEW OF THE LITERATURE
WITH REGARD TO A CASE



Universidad Zaragoza

Alumna: Sofía Domínguez Toda

Director: Guillermo Muñoz

Facultad de Medicina

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN.....	3
PALABRAS CLAVE.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	4
1.2. ETIOLOGÍA.....	4
1.3. CLÍNICA.....	5
1.4. DIAGNÓSTICO.....	6
1.5. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO.....	7
1.6. PRONÓSTICO.....	8
1.7. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES SUPRARRENALES.....	8
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
3. RESULTADOS.....	21
4. DISCUSIÓN.....	35
5. CONCLUSIONES.....	38
6. BIBLIOGRAFÍA.....	39

ABREVIATURAS

- MEN 1: neoplasia endocrina múltiple tipo 1
- FAP: poliposis adenomatosa familiar
- ACTH: hormona adrenocorticotrópica
- TAC: tomografía axial computerizada
- UH: unidades Hounsfield
- RMN: resonancia magnética nuclear
- 18F-FDG: 18F-Fluorodesoxiglucosa
- HTA: hipertensión arterial
- QT: quimioterapia
- RT: radioterapia
- SF1: factor esteroidogénico 1
- NSE: enolasa neuronal específica
- IGF2: factor de crecimiento insulínico 2
- PASS: Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score
- NF: proteína neurofilamento
- GFAP: proteína ácida fibrilar glial
- EMA: antígeno epitelial de membrana
- NF1: Neurofibromatosis-1

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente de 86 años, con síncope de repetición en seguimiento por cardiología, a la que se le descubrió de manera incidental una lesión en la glándula suprarrenal izquierda. Se realizó suprarreñalectomía izquierda, diagnosticándose un feocromocitoma compuesto. Además de detallar el caso, se explican en este trabajo las características macroscópicas, microscópicas e inmunohistoquímicas de este tumor y comparamos nuestros hallazgos con los descritos en la literatura.

ABSTRACT

We present the case of an 86-year-old patient, with recurrent syncopes on cardiology follow-up, and to whom was discovered a lesion in the left adrenal gland by chance. An adrenalectomy was performed, diagnosing a composite pheochromocytoma. In addition to detailing the case in this work it is also explained the macroscopic, microscopic and immunohistochemical characteristics of this tumor and we compare our findings with those described in the literature.

PALABRAS CLAVE

Tumor adrenal, feocromocitoma compuesto, clasificación histológica, diagnóstico, macroscopía, microscopía, inmunohistoquímica, tratamiento.

KEY WORDS

Adrenal tumour, composite pheochromocytoma, histological classification, diagnosis, macroscopic, microscopic, inmunohistochemistry, treatment.

1.-INTRODUCCIÓN

1.1.-EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de los tumores suprarrenales varía según la fuente de datos consultada, en función de si se trata de imágenes diagnósticas o de hallazgos en series de autopsias. También hay que considerar que dicha prevalencia se ve modificada según las características de la población seleccionada. En términos generales, se estima una prevalencia del 3-10% de la población. El 1-4% de los tumores de la corteza suprarrenal se presentan como lesiones incidentales, y la mayoría de estos (hasta el 80%) corresponden a adenomas, sólo el 8% son carcinomas. Pueden aparecer en todos los grupos de edad, aunque su prevalencia se incrementa con ésta, observándose un pico de aparición entre los 50 y los 70 años. Estos tumores afectan a ambos sexos, aunque hay estudios que establecen que son ligeramente más frecuentes en las mujeres ^(1,2,3,4,5,6,7).

Su incidencia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas como consecuencia del incremento de la utilización y del perfeccionamiento de las técnicas de imagen ^(1,2,3,5).

1.2.-ETIOLOGÍA

Existen diversos factores etiológicos que influyen en el desarrollo de los tumores suprarrenales, que exponemos a continuación:

1. **Edad:** los tumores suprarrenales se incrementan con la edad. De hecho, se ha reportado una prevalencia en adultos jóvenes menor al 1%, en contraste con un 3% después de los 50 años y un 15% en mayores de 70 años. Una teoría que se ha propuesto para explicar este hallazgo es una respuesta de crecimiento compensatoria al daño isquémico local por enfermedad ateroesclerótica ⁽²⁾.
2. **Sexo:** la evidencia sugiere que los tumores suprarrenales son ligeramente más frecuentes en las mujeres que en los hombres. A pesar de las pocas investigaciones que explican estas diferencias, se ha planteado la hipótesis de que la causa radique en un factor de tipo hormonal ⁽⁴⁾.
3. **Tabaco:** se ha sugerido que es un factor de riesgo para el carcinoma cortical suprarrenal, pero esta hipótesis sólo se ha inferido de un único estudio realizado en Virginia Occidental (Estados Unidos) ⁽⁸⁾.
4. **Resistencia a la insulina:** en los pacientes con resistencia a la insulina, se produce una hiperinsulinemia y debido a la capacidad que tiene la insulina para favorecer el crecimiento celular, es posible que esta produzca la génesis de diversos tumores ⁽³⁾.
5. **Hipertensión arterial y obesidad:** también se han relacionado con la aparición de tumores suprarrenales ^(7,9).
6. **Síndromes genéticos:** la mayoría de los tumores suprarrenales son esporádicos, pero algunos pueden estar asociados con algunos trastornos hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), la poliposis adenomatosa familiar (FAP), el síndrome de Carney, el síndrome de Beckwith-Widemann, el síndrome de McCune-Albright o el síndrome de Li-

Fraumeni. Algunos datos que pueden hacer sospechar la asociación con un síndrome genético hereditario son: la edad temprana en el momento del diagnóstico, los antecedentes familiares y las masas suprarrenales bilaterales ^(1,5,6).

1.3.-CLÍNICA

Aunque la mayoría de los tumores suprarrenales son no funcionantes, también podemos encontrar algunos funcionantes, en los que las manifestaciones clínicas se producen como consecuencia del exceso de hormona sintetizada:

TUMORES PRODUCTORES DE CORTISOL

Pueden producir un síndrome de Cushing independiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que da como manifestaciones clínicas: aumento de peso, obesidad central, redondeo facial, hirsutismo, facilidad para desarrollar hematomas y equimosis, cicatrización deficiente de las heridas, estrías cutáneas de color rojo-púrpura, debilidad muscular proximal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteoporosis y susceptibilidad a las infecciones oportunistas ^(1,2,3).

TUMORES PRODUCTORES DE ALDOSTERONA

Pueden producir un síndrome de Con que da lugar a una hipertensión arterial con hipopotasemia/normopotasemia, resistente al tratamiento farmacológico. Los síntomas son inespecíficos e incluyen: debilidad muscular, calambres, cefalea, palpitaciones, polidipsia, poliuria y nicturia ^(1,2,10). Los hallazgos físicos son también poco específicos, siendo los edemas poco frecuentes por el fenómeno de “escape de la aldosterona”.

TUMORES PRODUCTORES DE HORMONAS SEXUALES

Los tumores productores de hormonas sexuales son raros y se dan en mayor frecuencia en los carcinomas corticales suprarrenales que en los adenomas. El exceso de andrógenos en las mujeres produce hirsutismo, amenorrea y virilización, mientras que el exceso de estrógenos en los hombres da lugar a ginecomastia e impotencia ⁽¹⁾.

TUMORES PRODUCTORES DE CATECOLAMINAS

El signo más común es la hipertensión arterial, que puede ser sostenida o paroxística, y a veces puede ser grave acompañándose de encefalopatía, retinopatía y proteinuria. En ocasiones se pueden presentar con la triada clásica que consiste en cefalea, palpitaciones y diaforesis. Otras características clínicas son la ansiedad o el dolor epigástrico. No obstante, la clínica puede ser variada y no guarda relación con el tamaño, localización o aspecto histológico de los tumores ^(9,10).

1.4.-DIAGNÓSTICO

En todos los pacientes diagnosticados de una masa suprarrenal es importante determinar si la lesión es potencialmente maligna y/o funcionalmente activa, ya que de esto depende el manejo terapéutico posterior ⁽¹¹⁾.

La evaluación diagnóstica debe incluir:

HISTORIA CLÍNICA DETALLADA

Se debe preguntar por los antecedentes familiares, síntomas que sugieran la existencia de una masa suprarrenal (dolores de cabeza, palpitaciones, arritmias, hipocalcemia, hematomas, hirsutismo..., entre otros), etc. Además, hay que tener en cuenta las posibles situaciones que puedan dar lugar a interferencias en los resultados de las pruebas funcionales (por ejemplo, la toma de medicamentos) ^(5,11,12).

EXAMEN FÍSICO COMPLETO

Se debe pesar al paciente, medir la talla, el perímetro abdominal y la tensión arterial. También, es importante prestar atención a la presencia de adenomegalias o cualquier otro signo que sugiera la existencia de un tumor ^(2,12).

ESTUDIO POR IMAGEN

La **tomografía axial computerizada (TAC)** sin contraste es el estudio de primera línea para diferenciar adenomas benignos de lesiones malignas. Entre los criterios para definir benignidad/malignidad hay que tener en cuenta la densidad de la lesión, que se expresa en Unidades Hounsfield (UH) ^(7,11,12).

La **resonancia magnética nuclear (RMN)** suele reservarse para los casos en los que se desea evitar radiaciones ionizantes como en niños o en embarazadas ⁽¹¹⁾.

La **tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG)** se puede utilizar para el diagnóstico de una posible lesión maligna cuando las otras técnicas de imagen no hayan sido concluyentes ^(7,12).

ESTUDIO BIOQUÍMICO-HORMONAL

En general se recomienda evaluar la hiperproducción de catecolaminas y cortisol en todos los tumores suprarrenales, excepto en aquellos con una imagen sugestiva de mielolipoma o quiste. En los pacientes con hipertensión arterial (HTA) y/o hipopotasemia no explicada, se debe investigar un hiperaldosteronismo ^(2,7).

Evaluación bioquímica del feocromocitoma: medir las metanefrinas libres en plasma o las metanefrinas fraccionadas en orina de 24h ^(2,7).

Evaluación bioquímica del síndrome de Cushing: la prueba inicial recomendada es la supresión con 1 mg de dexametasona administrada a las 11 pm con medición del cortisol sérico a las 8 am del día siguiente ^(2,7,11,12).

Evaluación bioquímica del hiperaldosteronismo: determinación del cociente aldosterona/actividad de renina plasmática ^(2,7,11,12).

1.5.-TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

La conducta dependerá de las características del paciente y del tumor. En relación con el paciente, hay que tener en cuenta la edad, el estado general de salud, las comorbilidades y las preferencias ⁽⁷⁾. En lo que respecta al tumor, el manejo inicial se decide en base a la evaluación clínica, las características de la imagen y la evaluación hormonal ⁽¹¹⁾.

En las **masas suprarrenales funcionalmente activas**, la cirugía constituye el tratamiento de primera línea, siendo de elección la adrenalectomía laparoscópica. La cirugía abierta se recomienda en tumores más grandes debido al riesgo de ruptura de la cápsula tumoral y ante la sospecha de malignidad con signos de invasión local ^(7,9,10,11). La cirugía también está indicada en casos de hipersecreción hormonal subclínica ⁽⁷⁾.

En las **masas suprarrenales no funcionalmente activas**, el tamaño del tumor determina la conducta a seguir. En tumores menores de 4 cm, se debe realizar un seguimiento radiológico a los 6-12 meses. Si durante ese tiempo, se observa un aumento del 20% en el tamaño y de al menos 5 mm en el diámetro, lo recomendable es realizar una resección quirúrgica. En tumores entre 4-6 cm, tanto la observación como la adrenalectomía son dos opciones a considerar (hay autores que prefieren esta última para evitar un diagnóstico tardío de carcinoma). En tumores mayores de 6 cm, hay que realizar una adrenalectomía, por la frecuencia de carcinomas en tumores de mayor tamaño, a menos que las características de la imagen sugieran que se trate de un mielolipoma o de un quiste ^(7,9,10,11,12).

La existencia de **características radiológicas de malignidad**, con independencia del tamaño de la lesión, generalmente implica cirugía para extirpar el tumor ^(7,13). No obstante, existen diferencias significativas en el manejo de los tumores malignos:

- **Cáncer suprarrenal:** en los carcinomas suprarrenales susceptibles de resección quirúrgica, se realiza una adrenalectomía laparoscópica o abierta según el tamaño y la invasión del tumor. Despues de la cirugía, a los pacientes R0 de alto riesgo se les administra quimioterapia adyuvante (mitotano), mientras que a los pacientes R1 se les trata con radioterapia externa más quimioterapia adyuvante (mitotano). En los carcinomas suprarrenales no susceptibles de resección quirúrgica completa, se realiza una cirugía citorreductora junto con quimioterapia (QT) adyuvante (mitotano o mitotano más etopósido, doxorrubicina y cisplatino) ⁽¹⁴⁾. En ambos casos, el seguimiento consiste en realizar un estudio de imagen junto con marcadores tumorales cada 2-3 meses ⁽¹⁴⁾.
- **Feocromocitoma maligno:** la malignidad del feocromocitoma se define por la presencia de metástasis. No existe una terapia curativa para pacientes con enfermedad metastásica, por lo tanto, los objetivos del tratamiento son reducir el tamaño del tumor, controlar el exceso de catecolaminas, paliar los síntomas relacionados con la carga tumoral y prevenir la progresión del tumor. Las opciones terapéuticas disponibles son la citorreducción quirúrgica, el tratamiento con radiofármacos, la quimioterapia y la terapia dirigida. Otras opciones de tratamiento paliativo son la radioterapia (RT) y la ablación por radiofrecuencia para metástasis

óseas dolorosas; así como la embolización arterial, quimioembolización o ablación por radiofrecuencia para metástasis hepáticas ⁽¹⁴⁾.

- Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma: en los estadios I y II, el tratamiento se basa en resección quirúrgica asociada a quimioterapia. En estadios más avanzados, se realiza RT más QT previa a la cirugía ⁽¹⁴⁾.

Por último, es necesario destacar la importancia de un enfoque multidisciplinar en el manejo de este tipo de tumores ⁽¹⁵⁾.

1.6.-PRONÓSTICO

En los tumores benignos, el pronóstico es favorable ⁽¹⁶⁾.

En los tumores malignos, la supervivencia depende de la estadificación y la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico ⁽¹⁶⁾. Por otra parte, el índice de proliferación Ki-67 > 20%, la puntuación de Weiss > 6 y la alta heterogeneidad intratumoral se han asociado a un pobre pronóstico ^(6,17).

En el carcinoma suprarrenal cortical, en los estadios I y II se alcanza una supervivencia del 60-80% a los 5 años, en el estadio III o localmente avanzado una supervivencia del 35-50% a los 5 años, y en el estadio IV una supervivencia del 13% a los 5 años ⁽⁶⁾.

1.7.-CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES SUPRARRENALES

TUMORES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Es importante destacar que, a pesar de los avances en la clasificación y diagnóstico, la clasificación exacta de los tumores corticales suprarrenales sigue siendo un desafío, con discrepancias diagnósticas significativas en hasta el 9% de los casos ⁽¹⁾.

Tabla 1-Clasificación de los tumores suprarrenales corticales de Who de 2017 ⁽¹⁾

Adrenal cortical carcinoma	8370/3	Haematolymphoid tumours
Adrenal cortical adenoma	8370/0	Secondary tumours
Sex cord-stromal tumours	8590/1	
Adenomatoid tumour	9054/0	
Mesenchymal and stromal tumours		
Myelolipoma	8870/0	The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [898A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III Intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours.
Schwannoma	9560/0	The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

1. Adenoma suprarrenal cortical

Epidemiología: representan la mayoría de los tumores suprarrenales descubiertos incidentalmente ⁽¹⁸⁾. Se desconoce la verdadera incidencia, la cual aumenta con la edad, siendo

más común en adultos entre la quinta y la séptima década de la vida, sin diferencia entre sexos. Se presenta en ambas glándulas suprarrenales, sin predilección por ninguna de ellas ^(1,19).

Hallazgos macroscópicos: la mayoría son masas bien delimitadas confinadas a la glándula. Por lo general, son solitarios y tienden a medir menos de 5-6 cm y pesan menos de 50 g. Habitualmente son de color amarillo o anaranjado y no muestran áreas de hemorragia ni necrosis ^(1,20) (Figura 1).

Hallazgos microscópicos: podemos encontrar dos tipos de células. Por un lado, células con abundantes gotas de lípidos intracitoplasmáticas, que se asemejan a la zona fasciculada y, por otro, células compactas pobres en lípidos que se asemejan a la zona reticular, ambas en proporción variable. El patrón de crecimiento se caracteriza por cordones, nidos e islotes de células separados por tractos fibrovasculares. La actividad mitótica está ausente o es muy baja ⁽¹⁾ (Figura 2).

Inmunohistoquímica: las células neoplásicas son inmunoreactivas para el factor esteroidogénico 1 (SF1), inhibina alfa y sinaptofisina. En contraste con las células de la médula suprarrenal y de los tumores de ella derivados, las células corticales son negativas para marcadores neuroendocrinos (cromogranina, enolasa neuronal específica (NSE), CD56) ^(1,19).



Figura 1.- Aspecto macroscópico de un adenoma suprarrenal cortical ⁽²¹⁾.

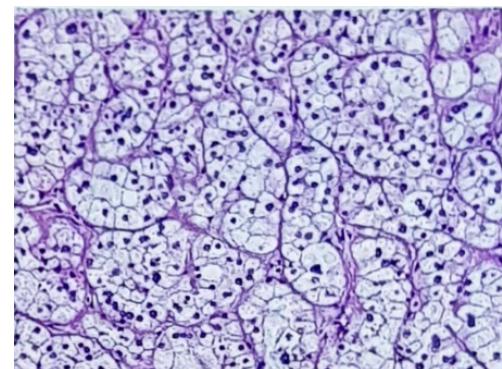


Figura 2.- Aspecto microscópico de un adenoma suprarrenal cortical ⁽¹⁾.

2. Carcinoma suprarrenal cortical:

Epidemiología: representa el 6'8% de todos los tumores suprarrenales primarios y el 1'4% de las masas incidentales ⁽¹⁹⁾. La edad media del paciente en el momento del diagnóstico es entre la quinta y la sexta década de vida, aunque también se puede presentar en niños, de hecho, se observa una distribución bimodal con picos en la primera y quinta décadas. Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción respectivamente de 2'5: 1 ^(1,22). La gran mayoría son esporádicos, pero un 5-10% se pueden englobar dentro de distintos síndromes ⁽¹⁹⁾.

Hallazgos macroscópicos: la mayoría son tumores grandes y solitarios. Suelen tener un tamaño entre los 10-12 cm, aunque hay algunos que alcanzan un tamaño y peso que superan los 25 cm y los 2 kg antes de ser descubiertos. La superficie de corte muestra un aspecto

amarillento, con numerosos nódulos intratumorales que pueden reflejar heterogeneidad histológica. Las áreas de necrosis y hemorragia son frecuentes. Se requiere un muestreo exhaustivo de todas las áreas distintas y una evaluación cuidadosa de la cápsula ^(1,19) (Figura 3).

Hallazgos microscópicos: tumor encapsulado compuesto por nidos celulares de tamaño variable, placas grandes y trabéculas. Las células son grandes con un citoplasma granular eosinófilo, y núcleo, a menudo pleomórfico. Es frecuente encontrar inclusiones intranucleares y mitosis típicas y atípicas. El grado del tumor viene definido por la frecuencia mitótica (alto grado > 20 mitosis/50 campos de alta potencia). Existen cuatro subtipos morfológicos: el convencional, el oncocítico, el mixoide y el sarcomatoide ^(1,19) (Figura 4).

Para la distinción entre un adenoma y un carcinoma corticoadrenal, se emplean los denominados criterios histopatológicos de Weiss. De esta forma, la presencia de tres o más de los siguientes criterios es altamente sugestiva de malignidad ⁽¹⁴⁾:

- Alto grado nuclear (criterio de Führman)
- Más de 5 mitosis por 50 campos de gran aumento.
- Figuras mitóticas atípicas
- Porcentaje de células claras menor al 25% del total de células tumorales.
- Patrón difuso (> 33% del tumor)
- Necrosis
- Invasión venosa (músculo liso en la pared)
- Invasión sinusoidal

Inmunohistoquímica: las células neoplásicas son positivas para SF1, calretinina, inhibina alfa, Melan A/MART1, sinaptofisina, factor de crecimiento insulínico 2 (IGF2) y vimentina ⁽¹⁹⁾.

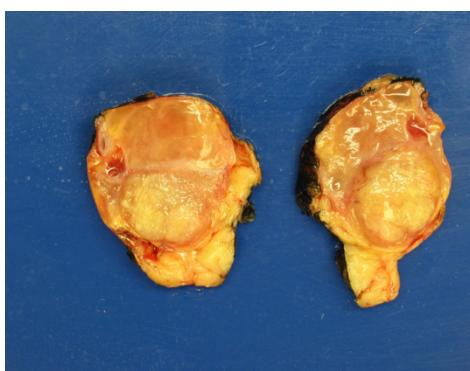


Figura 3.- Aspecto macroscópico de un carcinoma suprarrenal cortical ⁽¹⁹⁾.

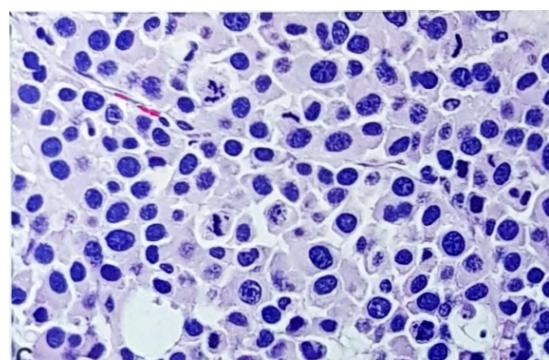


Figura 4.- Aspecto microscópico de un carcinoma suprarrenal cortical ⁽¹⁾.

3. Tumores estromales de los cordones sexuales:

Epidemiología: sólo se han documentado 6 casos de tumor estromal de los cordones sexuales. Todos ellos fueron diagnosticados en mujeres postmenopaúsicas ⁽¹⁾.

Hallazgos macroscópicos: tienen un tamaño que oscila entre 1'9-9 cm. Son tumores bien delimitados, de color amarillo, blanco o marrón. Suelen ser sólidos, aunque los tumores de células de la granulosa a veces pueden ser quísticos. Pueden presentar áreas de hemorragia ⁽¹⁾.

Hallazgos microscópicos: son histológicamente idénticos a los que se encuentran en el ovario ⁽¹⁾ (Figura 5).

Inmunohistoquímica: suelen ser positivos para inhibina, calretinina, SF1, Melan-A (también llamada MART1), CD56 y CD99 ⁽¹⁾.

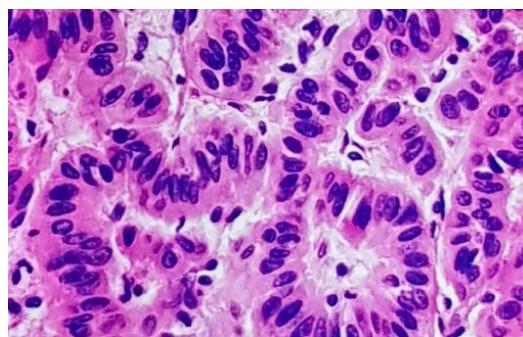


Figura 5.- Aspecto microscópico de un tumor de cordón sexual-estromal ⁽¹⁾.

4. Tumor adenomatoide:

Epidemiología: es un tumor poco común que se origina a partir de las células mesoteliales. Se produce en pacientes con edades comprendidas entre los 20-65 años. Tiene una marcada predilección por los hombres, con una proporción de 10 hombres por cada mujer afectada ^(1,19).

Hallazgos macroscópicos: tienen un tamaño que varía de 0'5-17 cm. La mayoría están bien delimitados y son sólidos, con una superficie de corte de color gris-amarillo-marrón. Ocasionalmente, algunos tumores pueden ser sólido-quísticos o enteramente quísticos ^(1,19) (Figura 6).

Hallazgos microscópicos: el tumor está bien delimitado, pero puede extenderse hacia la cápsula y la corteza suprarrenal o el tejido adiposo extra-adrenal. Se observan múltiples patrones de crecimiento, que incluyen tubular, sólido, adenoide, angiomatoide y quístico. Los túbulos están dispuestos en un estroma de tejido conectivo fibroso. Estos túbulos están revestidos por células epiteliales aplanadas sin mitosis ^(1,19) (Figura 7).

Inmunohistoquímica: son reactivos para calretinina, WT1, AE1/AE3, CAM 5.2, CK7, podoplanina (D2-40), y en ocasiones, CK5/6 ^(1,19).



Figura 6. - Aspecto macroscópico de un tumor adenomatoide ⁽¹⁾

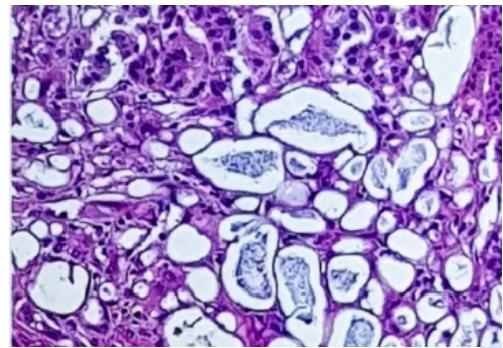


Figura 7. - Aspecto microscópico de un tumor adenomatoide ⁽¹⁾

5. Tumores mesenquimales:

5.1. Mielolipoma:

Epidemiología: es el segundo tumor cortical suprarrenal más común. Representa el 2'6-3% de las neoplasias suprarrenales primarias ^(1,19). Es un tumor benigno, generalmente unilateral. La mayoría de los casos son asintomáticos y se descubren de manera incidental (incidentalomas) en estudios de imagen realizados por otros motivos o en autopsias ^(21, 22), con mayor frecuencia en pacientes entre la quinta y la séptima década de la vida ^(1,19). Puede aparecer asociado a una hiperplasia suprarrenal congénita y, en raras ocasiones, a un ganglioneuroma suprarrenal ^(19,21).

Hallazgos macroscópicos: es un tumor bien delimitado, no encapsulado, de color rojo y amarillo dependiendo de las proporciones de grasa (color amarillo) y tejido hematopoyético (color rojo). Si es grande, la hemorragia y el infarto son frecuentes ^(1,19) (Figura 8).

Hallazgos microscópicos: está compuesto por adipocitos maduros y por células hematopoyéticas extramedulares de los tres linajes, con maduración completa (similar a una médula ósea hipercelular) pero con un incremento en el número de megacariocitos ^(1,19,21,22) (Figura 9).

Inmunohistoquímica: las células neoplásicas expresan los marcadores típicos de cada estirpe (adipocitos y células hematopoyéticas).



Figura 8.- Aspecto macroscópico de un mielolipoma ⁽²¹⁾.

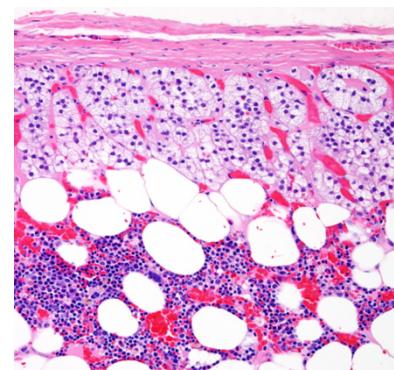


Figura 9.- Aspecto microscópico de un mielolipoma ⁽²¹⁾.

5.2. Schwannoma:

Epidemiología: es un tumor raro. La edad media de presentación es en la quinta década de la vida. Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción 1'8:1⁽¹⁾.

Hallazgos macroscópicos: es un tumor sólido bien delimitado que tiene un color entre amarillo pálido y blanco-grisáceo. Algunos pueden ser quísticos⁽¹⁾ (Figura 10).

Hallazgos microscópicos: está compuesto por células fusiformes dispuestas en patrones celulares (Antoni A) y en patrones menos organizados (Antoni B), junto con vasos sanguíneos hialinizados. Existen schwannomas celulares que están formados completamente por tejido Antoni A⁽¹⁾ (Figura 11).

Inmunohistoquímica: son positivos para la proteína S100 y el SOX10⁽¹⁾.



Figura 10.- Aspecto macroscópico de un schwannoma

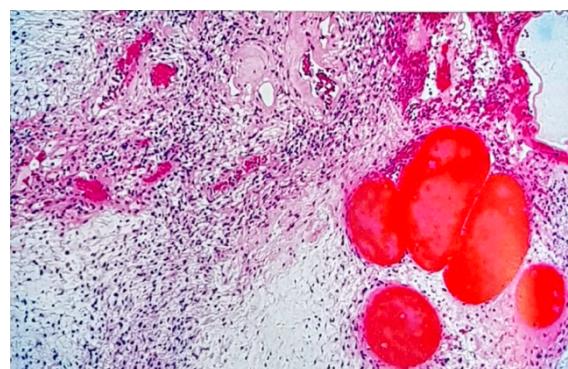


Figura 11.- Aspecto microscópico de un schwannoma⁽¹⁾

6. Tumores hematolinfoides:

Epidemiología: la afectación secundaria de la glándula suprarrenal por leucemia y linfoma ocurre hasta en un 20% de los casos, mientras que la afectación primaria es muy rara. La mayoría de los tumores hematolinfoides que afectan a la glándula suprarrenal son linfomas⁽¹⁾.

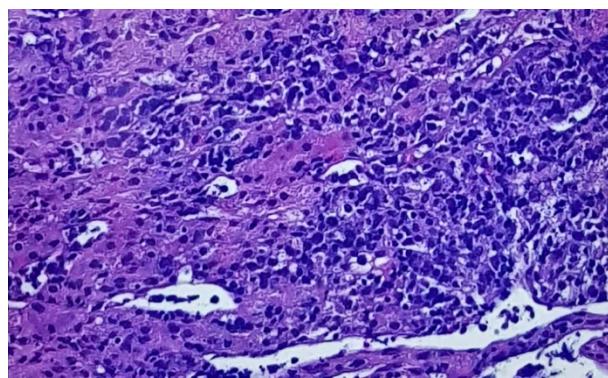


Figura 12.- Aspecto microscópico de un tumor hematolinfoide⁽¹⁾.

7. Tumores secundarios (metástasis):

Los tumores primarios que con más frecuencia metastatizan en las glándulas suprarrenales son los siguientes: mama, pulmón, riñón, estómago y páncreas ^(1,19).

TUMORES DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

Phaeochromocytoma	8700/3	Neuroblastic tumours of the adrenal gland	
Extra-adrenal paragangliomas		Neuroblastoma	9500/3
<i>Head and neck paragangliomas</i>		Ganglioneuroblastoma, nodular	9490/3
Carotid body paraganglioma	8692/3*	Ganglioneuroblastoma, intermixed	9490/3
Jugulotympanic paraganglioma	8690/3*	Ganglioneuroma	9490/0
Vagal paraganglioma	8693/3	Composite phaeochromocytoma	8700/3
Laryngeal paraganglioma	8693/3	Composite paraganglioma	8693/3
<i>Sympathetic paragangliomas</i>	8693/3	<small>The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (898A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma <i>in situ</i> and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.</small>	

1. Feocromocitoma

Epidemiología: hasta un 61% de los feocromocitomas se descubren como incidentalomas. La mayoría son tumores esporádicos que se presentan entre la cuarta y la quinta década de la vida, aunque pueden ocurrir a cualquier edad, incluyendo niños y personas mayores. Se producen en ambos sexos con una frecuencia similar ^(1,18,19). Algunas de sus características se pueden resumir en la llamada “regla del 10”: aproximadamente el 10% son extraadrenales, el 10% son bilaterales, el 10% son malignos, el 10% no están asociados a HTA, el 10% se producen en niños y el 10% se asocian a síndromes hereditarios ^(21,22) aunque estudios recientes han cuestionado este último porcentaje ya que gracias a los avances en genética, se ha observado que aproximadamente el 33% de los feocromocitomas se asocian a síndromes hereditarios en lugar del 10% como establece la regla ⁽¹⁹⁾.

Hallazgos macroscópicos: son tumores circunscritos y no encapsulados. La superficie de corte es de color gris rosado a marrón, pero puede volverse amarillenta después de la exposición al aire o durante la fijación en formol. La hemorragia, los cambios degenerativos centrales, la fibrosis y los cambios quísticos están presentes de una manera variable. El diámetro del tumor suele ser de aproximadamente de 3-5 cm, pero puede ser menor de 1 cm o mayor de 10 cm. El peso medio suele ser de 150 g para los benignos y de 280 g para los malignos ^(1,19,21) (Figura 13).

Hallazgos microscópicos: su apariencia histológica es bastante variable. La mayoría muestran el patrón Zellballen que consiste en células poligonales dispuestas en nidos rodeados por células sustentaculares. Los nidos están separados por un estroma fibrovascular ^(1,19,21) (Figura 14).

Las células neoplásicas pueden ser similares a las células cromafines normales, más pequeñas o más grandes. Las células más grandes tienen a menudo núcleos vesiculares con nucléolos prominentes. La tinción citoplasmática suele ser granular y basófila ^(1,21).

Algunos feocromocitomas pueden ser malignos o tener un posible comportamiento maligno. Para evaluar esto, se utiliza la escala de PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score) (Tabla 1):

Tabla 1-Puntuación escalada del feocromocitoma de la glándula suprarrenal (PASS) ⁽¹⁹⁾

CARACTERÍSTICA HISTOLÓGICA	PUNTUACIÓN
	(puntuación de 4 o >4 es preocupante de malignidad)
Invasión adiposa periadrenal	+2
>3 mitosis/10 campos de alta potencia	+2
Mitosis atípicas	+2
Necrosis	+2
Husillo celular	+2
Pleomorfismo nuclear marcado	+1
Monotonía celular	+2
Nidos grandes o crecimiento difuso	+2
Alta celularidad	+2
Invasión capsular	+1
Invasión vascular	+1
Hiperchromasia	+1

Inmunohistoquímica: al tratarse de un tumor derivado de células cromafines, suelen ser positivos para cromogranina, sinaptofisina y NSE. Otros marcadores positivos son vimentina, HMB45 y CKAE1/AE3. S100 marca las células sustentaculares ^(1,19).

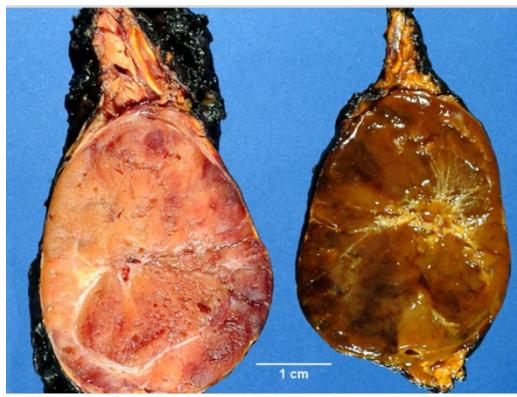


Figura 13.- Aspecto macroscópico de un feocromocitoma⁽²¹⁾.

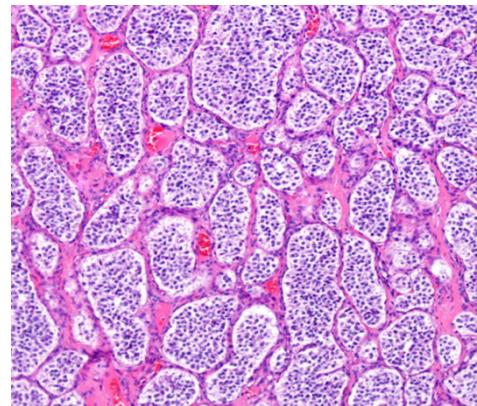


Figura 14.- Aspecto microscópico de un feocromocitoma⁽²¹⁾.

2. Tumores neuroblásticos:

2.1. Neuroblastoma

Epidemiología: es la neoplasia más frecuente en el primer año de vida, duplicando en incidencia a la leucemia. Representa el 8-9% de todos los cánceres pediátricos. La mediana de edad al diagnóstico es de 17-18 meses con una discreta predominancia en varones (ratio 1,2:1)^(1,23).

Hallazgos macroscópicos: son tumores sólidos voluminosos. A menudo están rodeados parcial o completamente por un borde delgado y amarillo brillante de corteza suprarrenal. Las características macroscópicas dependen del subtipo histológico y de los cambios secundarios, que incluyen hemorragia, necrosis y calcificaciones⁽²¹⁾ (Figura 15).

Hallazgos microscópicos: estos tumores están compuestos por un estroma Schwanniano en escasa o nula cantidad y las llamadas células ganglionares o neuroblastos que son células pequeñas, redondas y azules que forman sábanas y nidos. La disposición de los neuroblastos alrededor de un centro de tinción eosinofílico se conoce como roseta de Homer-Wright, característica del tumor^(19,23) (Figura 16).

Inmunohistoquímica: los neuroblastomas son positivos para NSE, sinaptofisina, cromogranina, CD56 y proteína de neurofilamento (NF)⁽¹⁹⁾.



Figura 15.- Aspecto macroscópico de un neuroblastoma ⁽²¹⁾.

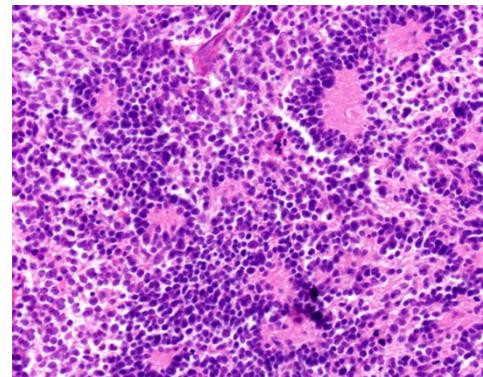


Figura 16.- Aspecto microscópico de un neuroblastoma ⁽²¹⁾.

2.2. Ganglioneuroblastoma

Epidemiología: constituyen alrededor del 20% de los tumores neuroblásticos. La mayoría se producen en niños pequeños, sin diferencia entre sexos. Se presentan como masas voluminosas en el mediastino, retroperitoneo extraadrenal y glándula suprarrenal ^(21,24).

Hallazgos macroscópicos: aspecto más homogéneo y maduro que el neuroblastoma. Suele haber áreas calcificadas. El aspecto macroscópico es variable dependiendo del subtipo histológico (nodular o entremezclado) y del grado de diferenciación. En el subtipo nodular, se observan uno o varios nódulos, generalmente hemorrágicos y/o necróticos, de consistencia blanda (componente pobre en estroma) que coexisten con zonas de color blanco-amarillento (componente rico en estroma). El subtipo entremezclado generalmente carece de dichos nódulos ^(1,21) (Figura 17).

Hallazgos microscópicos: el subtipo entremezclado o rico en estroma Schwanniano muestra focos microscópicos de elementos neuroblásticos en un estroma Schwanniano abundante que constituye más del 50% del tumor. El subtipo nodular o compuesto está formado por elementos neuroblásticos visibles macroscópicamente a modo de nódulos (estas áreas se denominan “pobres en estroma”) y áreas de ganglioneuroblastoma rico en estroma o de ganglioneuroma ⁽²¹⁾ (Figura 18).

Inmunohistoquímica: al igual que el neuroblastoma, son positivos para NSE, sinaptofisina, cromogranina, CD 56 y NF. Las células de Schwann son positivas para la proteína S100 ⁽²⁴⁾.

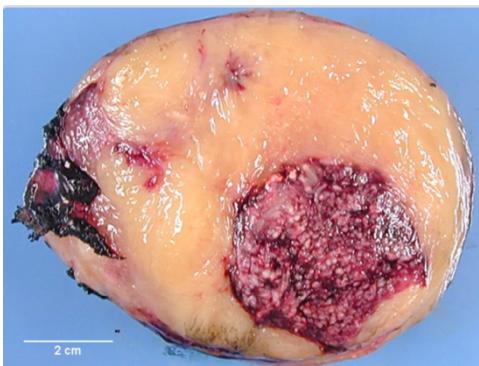


Figura 17.- Aspecto macroscópico de un ganglioneuroblastoma subtipo nodular ⁽²¹⁾.

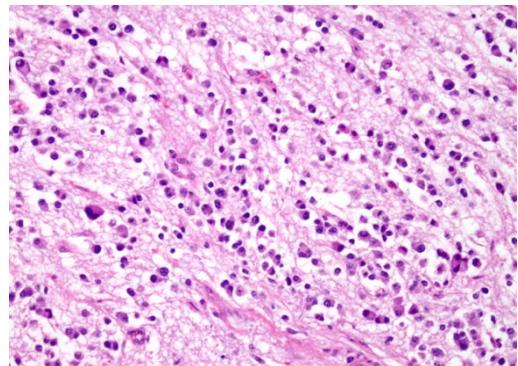


Figura 18.- Aspecto microscópico de un ganglioneuroblastoma subtipo entremezclado ⁽²¹⁾.

2.3. Ganglioneuroma:

Epidemiología: es un tumor neuroectodérmico benigno. Las localizaciones más frecuentes son el mediastino posterior y el retroperitoneo seguidos de la glándula suprarrenal. No hay diferencia entre sexos ^(19,21).

Hallazgos macroscópicos: tienen una consistencia firme. Están bien circunscritos y pueden tener una cápsula. Al corte muestran una superficie de color blanco grisáceo a amarillo con una apariencia trabecular o verticilada ^(19,21). (Figura 19).

Hallazgos microscópicos: son tumores compuestos predominantemente por estroma Schwanniano con elementos neuronales maduros o submaduros (en maduración) entremezclados, generalmente de forma asilada ^(19,21) (Figura 20).

Inmunohistoquímica: son positivos para NF, S100, sinaptofisina y proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Son negativas para el antígeno epitelial de membrana (EMA), HMB45, WT1, CD99, CD45, desmina y miogenina ⁽²⁵⁾.



Figura 19.- Aspecto macroscópico de un ganglioneuroma ⁽²¹⁾.

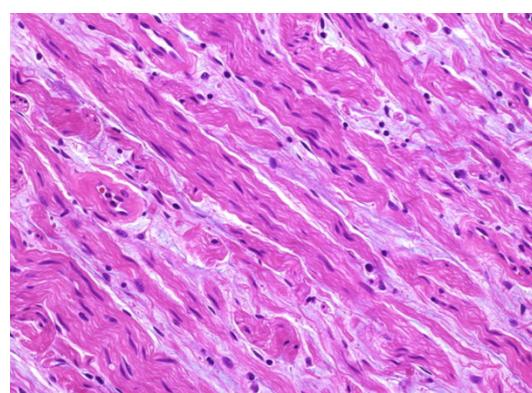


Figura 20.- Aspecto microscópico de un ganglioneuroma ⁽²¹⁾.

3. Feocromocitoma compuesto:

Son neoplasias caracterizadas por la combinación de un feocromocitoma y un tumor neuroblástico (ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma o neuroblastoma)⁽²⁶⁾.

Epidemiología: son tumores raros y representan menos del 3% de las neoplasias de la glándula suprarrenal^(26,27,28). Suelen aparecer entre la cuarta y la sexta década de la vida, afectando por igual a hombres y mujeres^(1,28,29).

Hallazgos macroscópicos: este tumor no muestra ninguna particularidad macroscópica y el rasgo compuesto se identifica al microscopio. Las áreas de ganglioneuroma suelen ser firmes y blanquecinas, mientras que las áreas de ganglioneuroblastoma o neuroblastoma suelen ser hemorrágicas⁽¹⁾ (Figura 21).

Hallazgos microscópicos: el aspecto microscópico es variable, dependiendo del tipo de tumor neuroblástico que muestre el tumor. En todos los casos se observarán áreas típicas de feocromocitoma (ver anteriormente en el texto la descripción de este tumor). Es importante reseñar que en los feocromocitomas se pueden ver neuronas maduras dispersas, por lo que el hecho de observar únicamente estas células en un feocromocitoma, no es suficiente para diagnosticarlo como compuesto. Además de estas áreas de feocromocitoma, se observarán en el caso del ganglioneuroma, frecuentes neuronas maduras y abundante estroma Schwanniano; en el caso del ganglioneuroblastoma, elementos neuroblásticos y estroma Schwanniano en proporciones variables dependiendo del subtipo histológico; y en el caso del neuroblastoma, elementos neuroblásticos predominantes y escaso estroma Schwanniano^(1,19) (Figura 22).

Immunohistoquímica: estos tumores muestran la positividad típica de cada uno de los componentes (ver en el texto las descripciones de feocromocitoma, ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma y neuroblastoma)^(1,19).



Figura 21.- Aspecto macroscópico de un feocromocitoma compuesto⁽¹⁾.

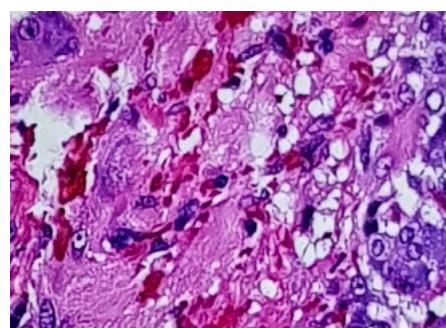


Figura 22.- Aspecto microscópico de un feocromocitoma compuesto⁽¹⁾.

2.-MATERIAL Y MÉTODOS

El motivo principal de este trabajo fin de grado es la presentación de un caso clínico-patológico cuyo diagnóstico es de feocromocitoma compuesto, estudiado en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica de este tumor, planteando diferentes diagnósticos diferenciales.

Para la revisión bibliográfica se han utilizado diferentes buscadores como son PubMed, Web of Science (WOS), Google Académico introduciendo los siguientes términos: “adrenal tumours”, “adrenal neoplasms”, “adrenal gland neoplasms”, “adrenal cortical neoplasms”, “adrenal tumour AND epidemiology”, “adrenal tumour AND obesity”, “adrenal tumour AND tobacco”, “adrenal tumour AND diagnosis”, “adrenal tumour AND treatment”, “WHO classification”, “pathology outlines”, “web pathology”, “pheochromocytoma”, “composite pheochromocytoma”, “composite pheochromocytoma WITH ganglioneuroma” obteniendo resultados en inglés y español. Inicialmente, la búsqueda se limitó a seis años, sin embargo, debido a la escasa bibliografía encontrada, el período de búsqueda fue ampliado.

3.-RESULTADOS

Se estudia en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza el caso de una mujer de 86 años a la que, en un estudio de extensión postoperatorio por un carcinoma escamoso queratinizante de vulva, y tras presentar síncopes de repetición, se le descubre una masa adrenal izquierda de 5 cm (Figura 23).

El estudio preoperatorio confirma secreción de catecolaminas (metanefrinas urinarias elevadas), por lo que la paciente inicia tratamiento con doxazosina y betablockante, con buena tolerancia. Se realiza, además, suprarreñectomía izquierda, la cual discurre sin incidencias.

La pieza es remitida al servicio de Anatomía Patológica.



Figura 23.- TAC. Lesión ocupante de espacio de morfología redondeada, bien delimitada, con un tamaño de 50'58 mm localizada en la glándula suprarrenal izquierda.

HALLAZGOS MACROSCÓPICOS (figura 24)

Pieza de suprarreñectomía izquierda que pesa 110 g y mide 9 x 7 x 5 cm. Externamente está aumentada de tamaño, identificándose a la sección un tumor sólido, que mide 50'58 mm de diámetro mayor, de superficie heterogénea y color pardo-violáceo con áreas de aspecto hemorrágico. Hacia la periferia se identifica un ribete de glándula suprarrenal normal. El tumor está bien delimitado, sin aparente afectación del tejido adiposo periférico.

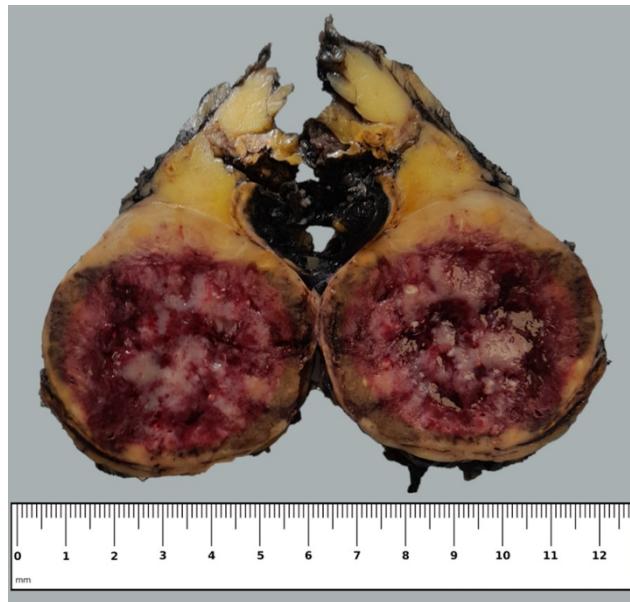


Figura 24.- Aspecto macroscópico de la pieza de suprarrealectomía, tras sección central.

HALLAZGOS MICROSCÓPICOS (figura 25 hasta 35)

Tumor sólido, bien delimitado de los tejidos adyacentes, pseudoencapsulado, compuesto predominantemente por una proliferación de células de hábito neuroendocrino, citoplasma amplio basófilo, núcleo de talla media y nucléolo prominente, que se disponen en nidos y placas separados por finos tractos fibrovasculares, con presencia de células sustentaculares. Además, en otras zonas y entremezcladas con las anteriores, se ven células ganglionares de amplio citoplasma eosinófilo, núcleo grande troncocónico y nucléolo prominente, inmersas en un estroma rosado de aspecto "neuropilo-like", compuesto por prolongaciones axonales, o bien en un estroma de aspecto schwanniano, con células fusiformes sin atipia dispuestas en haces más o menos entrecruzados. Las células ganglionares maduras se pueden disponer bien aisladas, bien formando grupos y, entre ellas, se observan frecuentes células ganglionares dismaduras (en vías de maduración), que se caracterizan por presentar varios núcleos de aspecto picnótico.

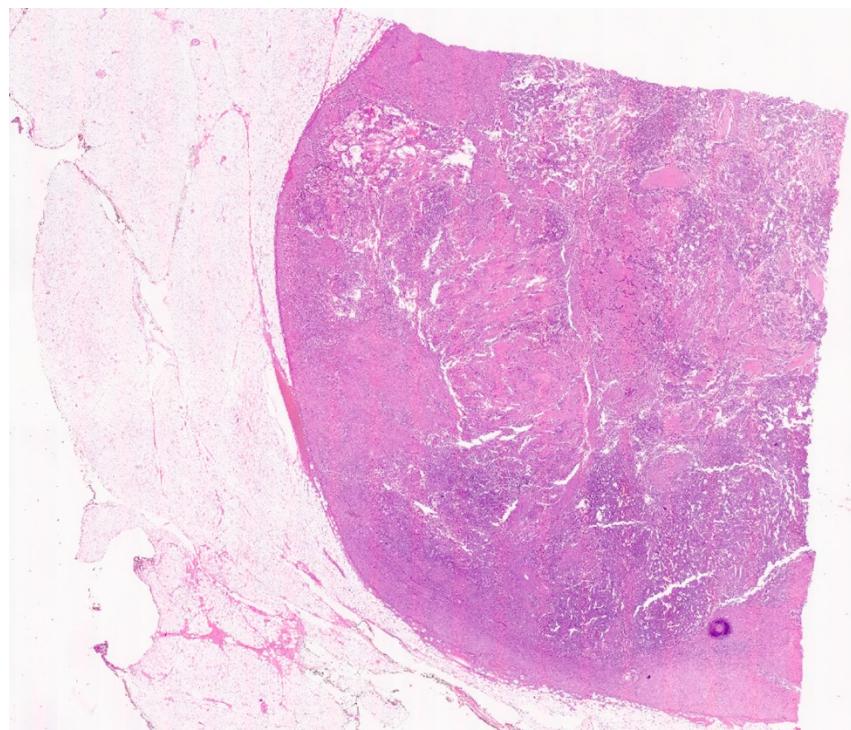


Figura 25.- Visión histológica panorámica del tumor resecado, donde se observa que el tumor está bien delimitado con respecto al tejido adiposo periférico y muestra un aspecto heterogéneo. Tinción Hematoxilina-Eosina (x40).

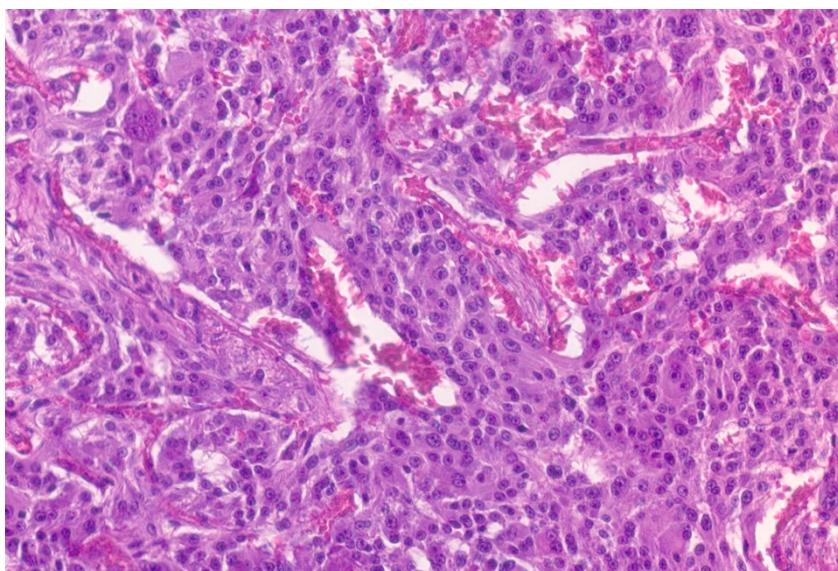


Figura 26.- Se observan áreas con nidos de células neoplásicas de hábito neuroendocrino separados por espacios vasculares. Tinción Hematoxilina-Eosina (x100).

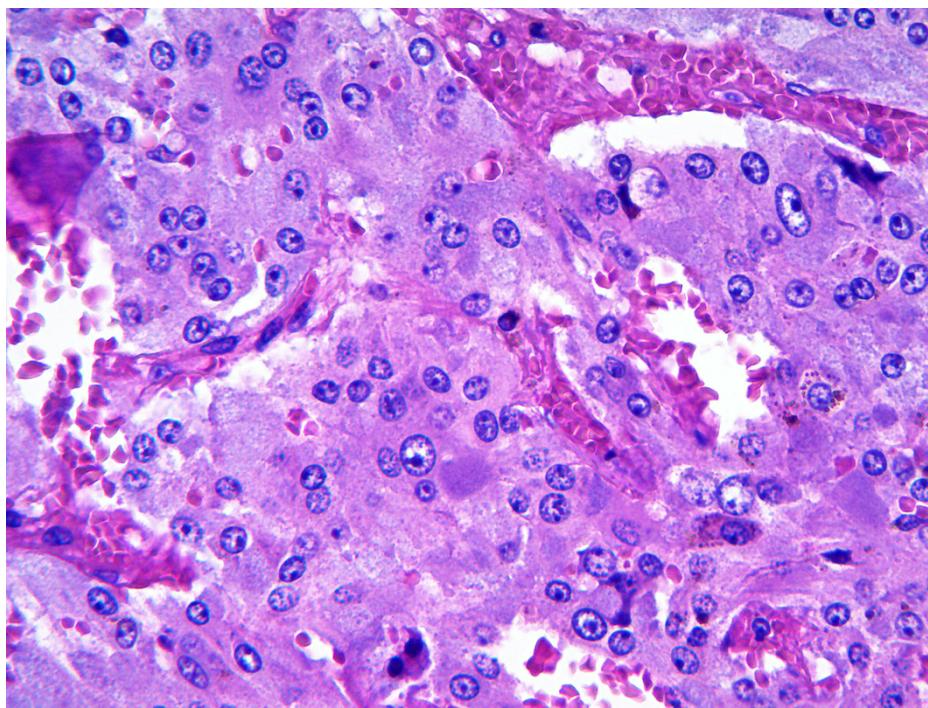


Figura 27.- Estas células exhiben citoplasma amplio y basófilo, con núcleos redondeados u ovalados y nucléolos prominentes, que nos recuerdan a los nidos de Zellballen un tumor tipo feocromocitoma. Tinción Hematoxilina-Eosina (x400).

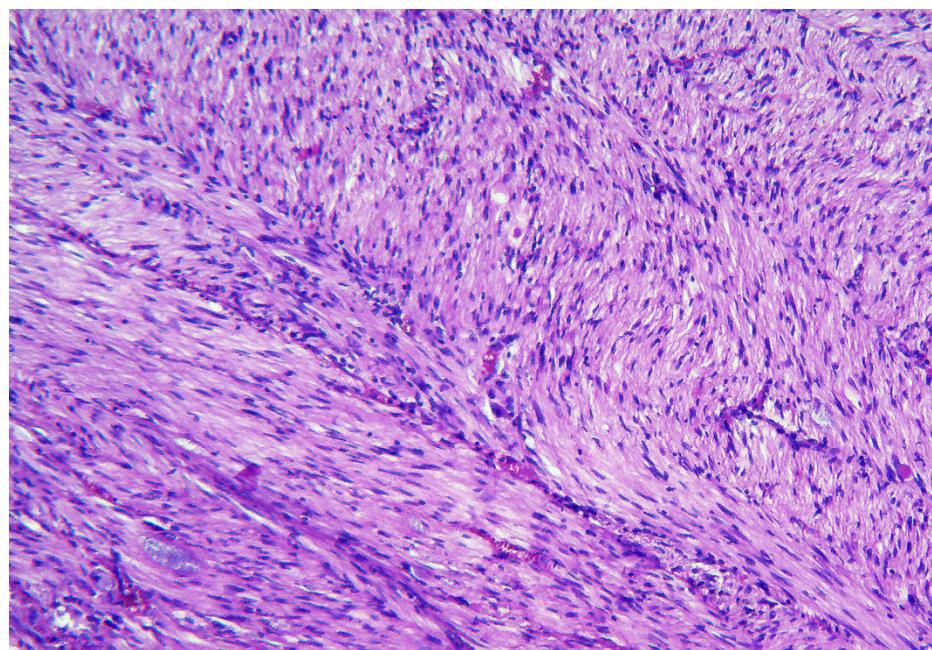


Figura 28.- Imagen panorámica del otro componente del tumor, que muestra células fusiformes que se disponen en haces entrecruzados y tienen un aspecto neuroide o schwanniano. Tinción Hematoxilina-Eosina (x100).

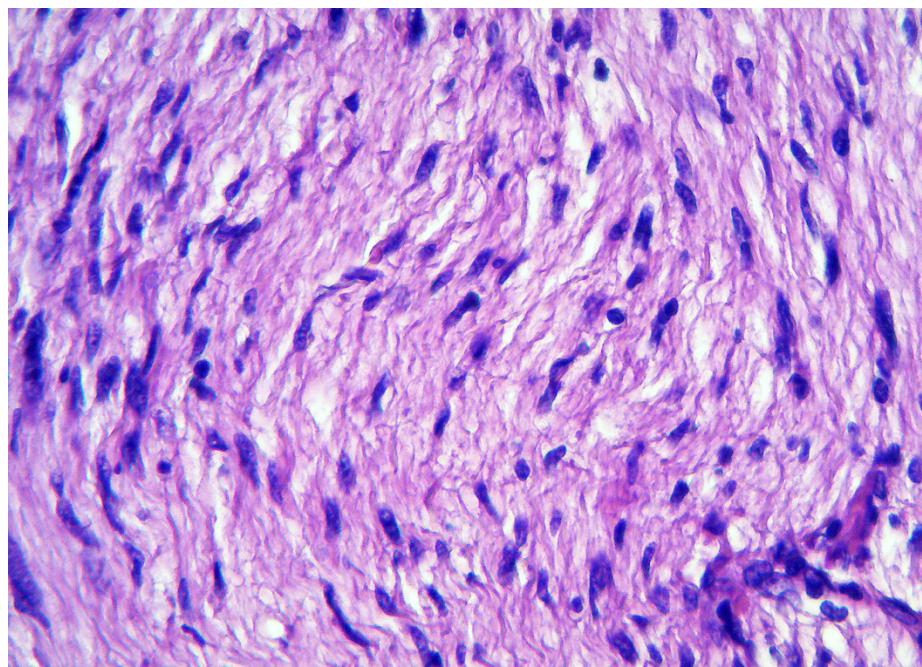


Figura 29.- En estas áreas de aspecto neuroide schwanniano, los núcleos de las células son alargados, en forma de “S” y sin atipia; los citoplasmas son alargados, eosinófilos y de límites poco definidos. Tinción Hematoxilina-Eosina (x400).

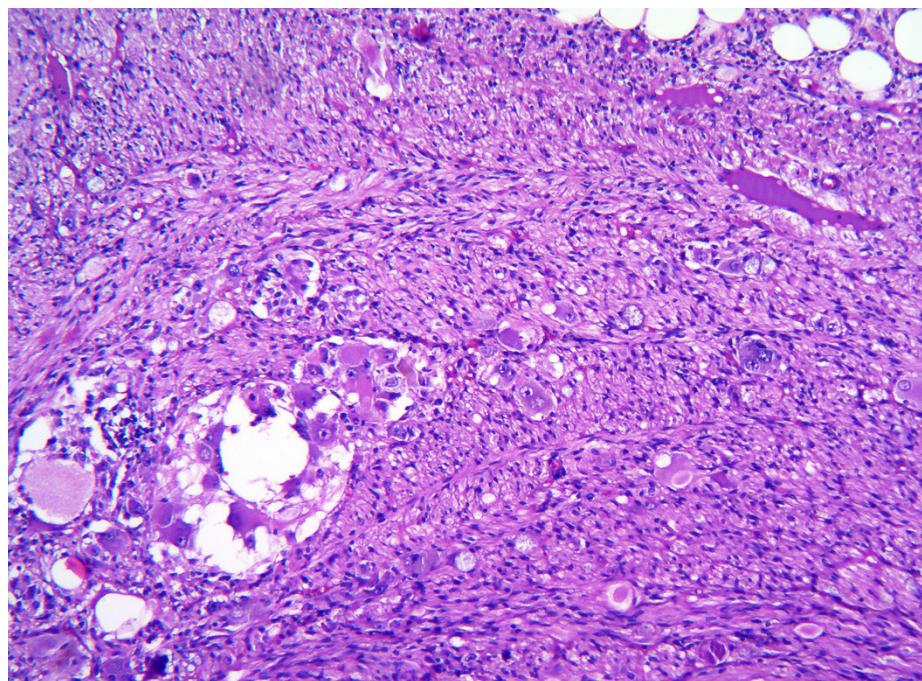


Figura 30.- En esta proliferación fusocelular de aspecto schwanniano, se pueden ver también algunas células ganglionares maduras. Tinción Hematoxilina-Eosina (x100).

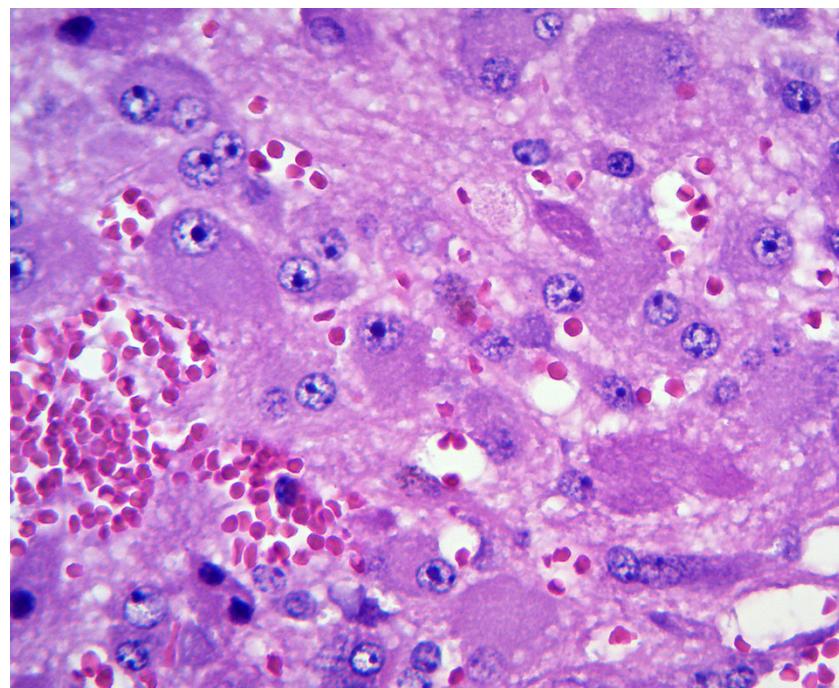


Figura 31.- Las células ganglionares tienen un citoplasma amplio y eosinófilo, un núcleo grande y un nucléolo prominente. Tinción Hematoxilina-Eosina (x400).

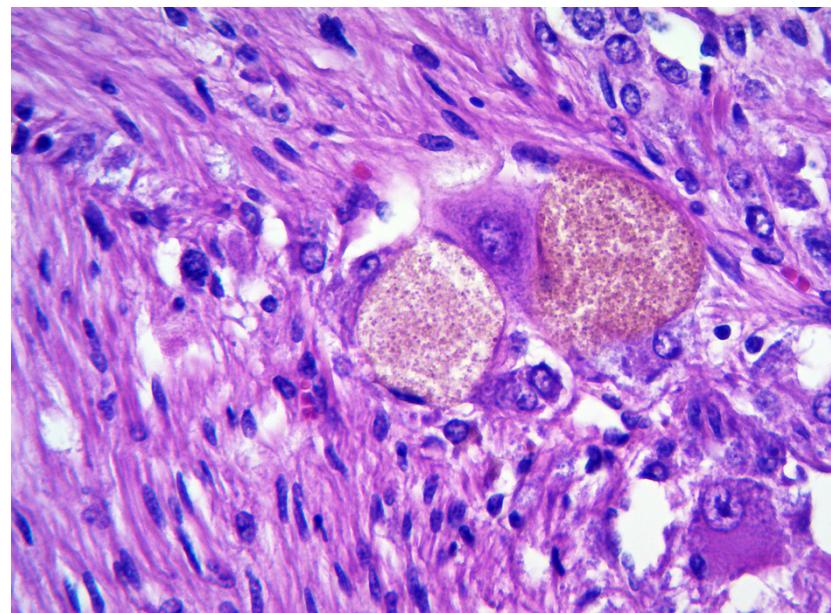


Figura 32.- Algunas células ganglionares presentan gránulos de lipofucsina en su citoplasma. Tinción Hematoxilina-Eosina (x400).

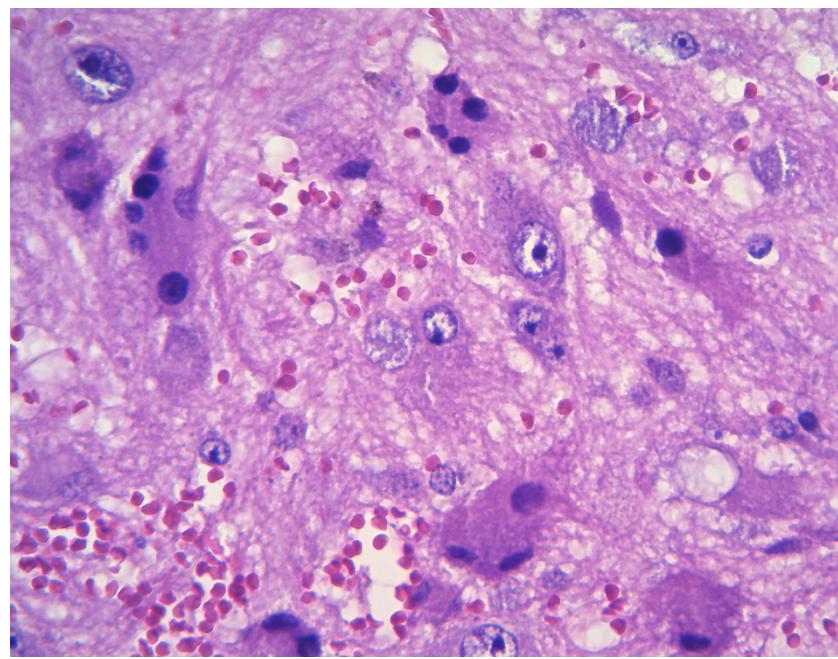


Figura 33.- Entre las células ganglionares maduras se pueden encontrar células ganglionares dismaduras o en proceso de maduración, que se caracterizan por presentar uno o varios núcleos picnóticos. Tinción Hematoxilina-Eosina (x400).

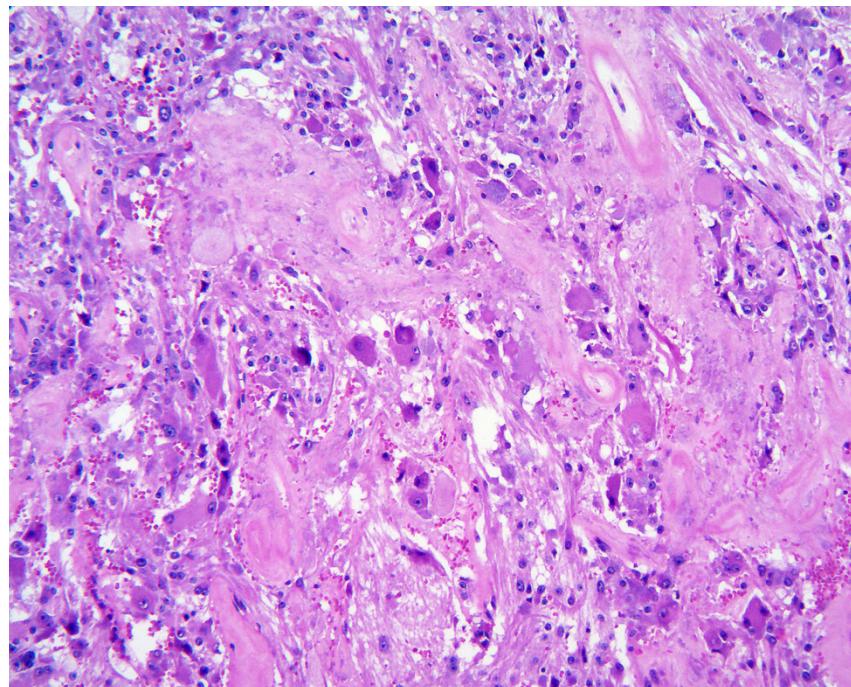


Figura 34.- En algunas zonas el estroma schwanniano es sustituido por un fondo con aspecto de neuropilo. Tinción Hematoxilina-Eosina (x100).

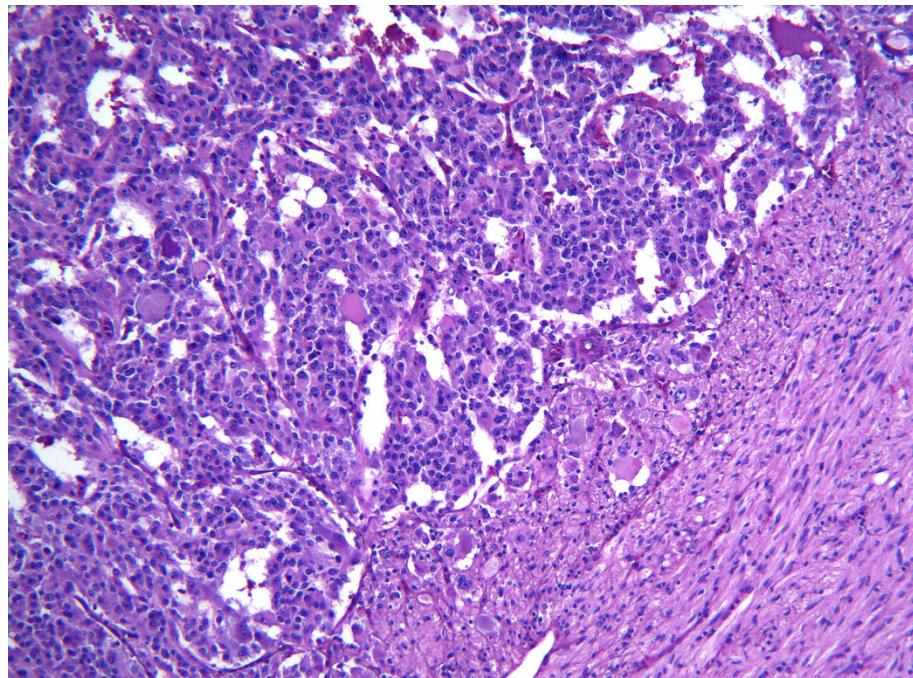


Figura 35.- Ambos componentes se entremezclan; así, en la parte superior derecha se observan áreas de feocromocitoma, mientras que en la parte inferior izquierda se observan células ganglionares con estroma de aspecto neuroide. Tinción Hematoxilina-Eosina (x100).

INMUNOHISTOQUÍMICA (figura 36 hasta 46)

Las células basófilas de hábito neuroendocrino son positivas para CD56, cromogranina, sinaptofisina y NSE, poniéndose de manifiesto las células sustentaculares con S100. Las células ganglionares y el fondo de neuropilo/schwanniano son positivos para NSE, cromogranina, sinaptofisina, CD56 y NF, siendo esta última la que mejor diferencia los dos componentes.

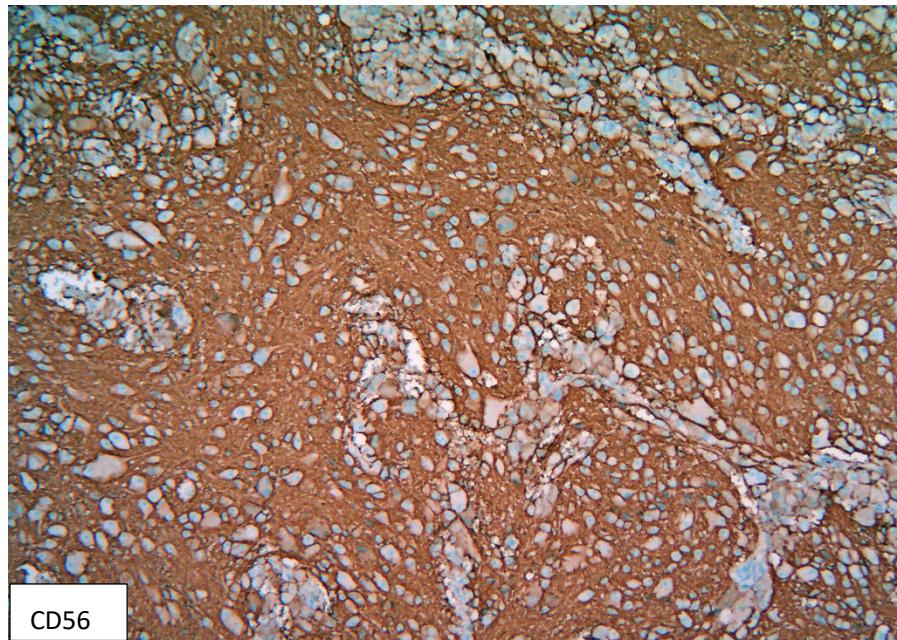


Figura 36.- Positividad citoplasmática intensa para CD56 en las áreas de feocromocitoma (x100).

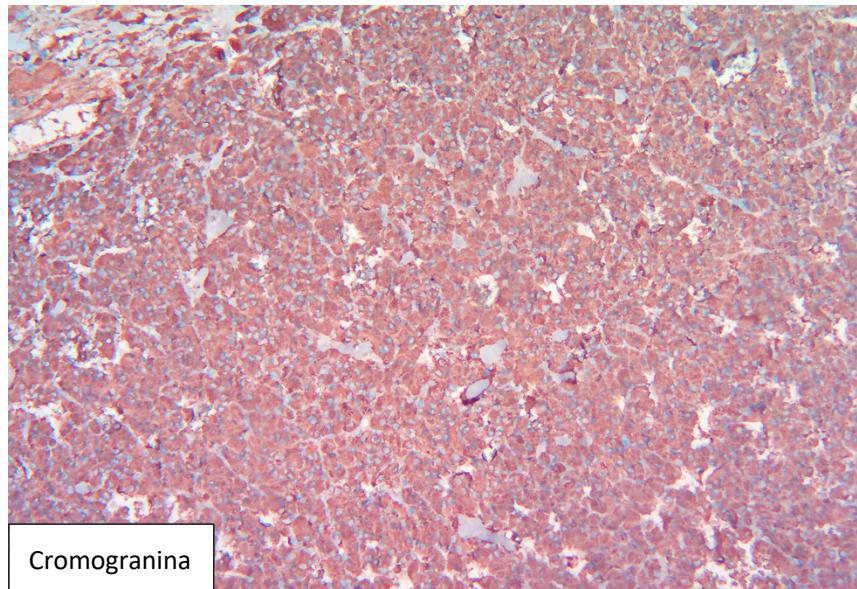


Figura 37.- Positividad citoplasmática intensa para cromogranina en las áreas con aspecto de feocromocitoma (x100).

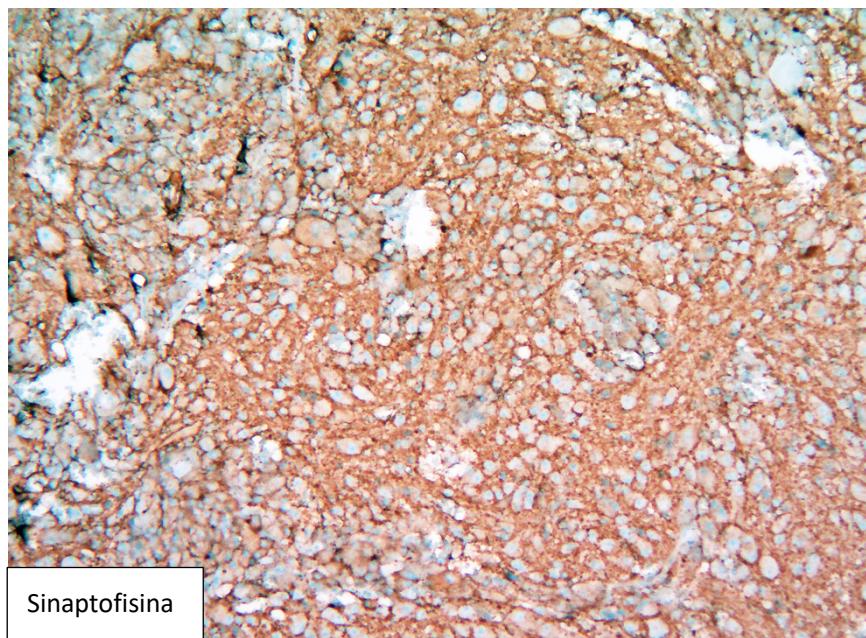


Figura 38.- Positividad citoplasmática intensa para sinaptofisina en las áreas de feocromocitoma (x100).

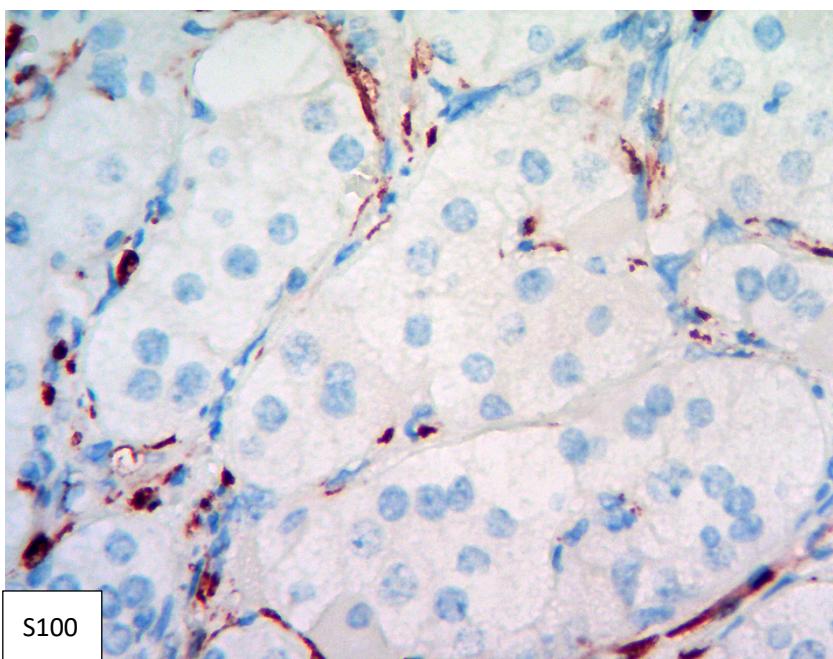


Figura 39.- La tinción para S100 es negativa en las células del feocromocitoma, pero positiva en las células sustentaculares que las rodean y que delimitan los nidos de Zellballen (x100).

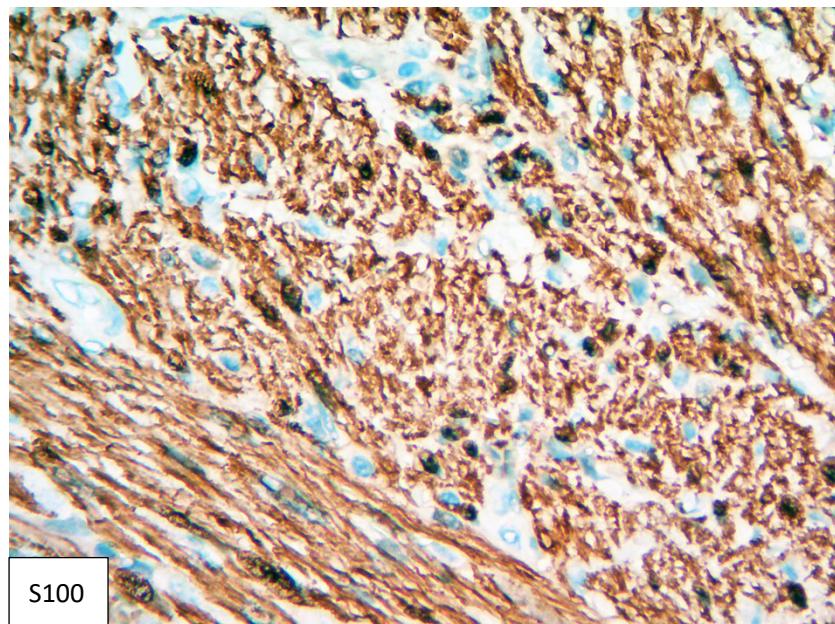


Figura 40.- Positividad intensa, nuclear y citoplasmática para S100 en las áreas de aspecto schwanniano (x100).

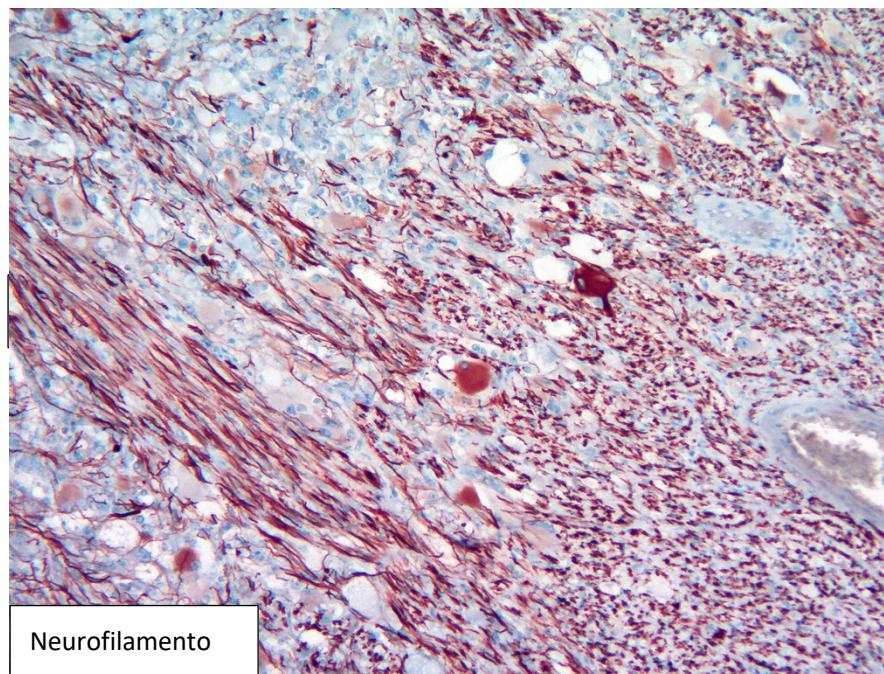


Figura 41.- Positividad para la tinción de NF en las áreas de ganglioneuroma (x100).

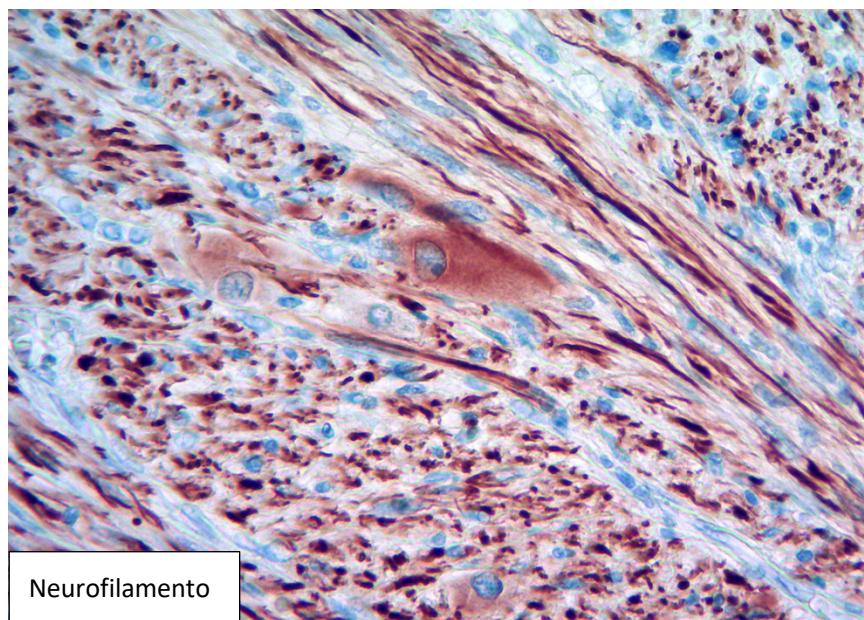


Figura 42.- Positividad para la tinción de NF en las áreas de ganglioneuroma (x400).

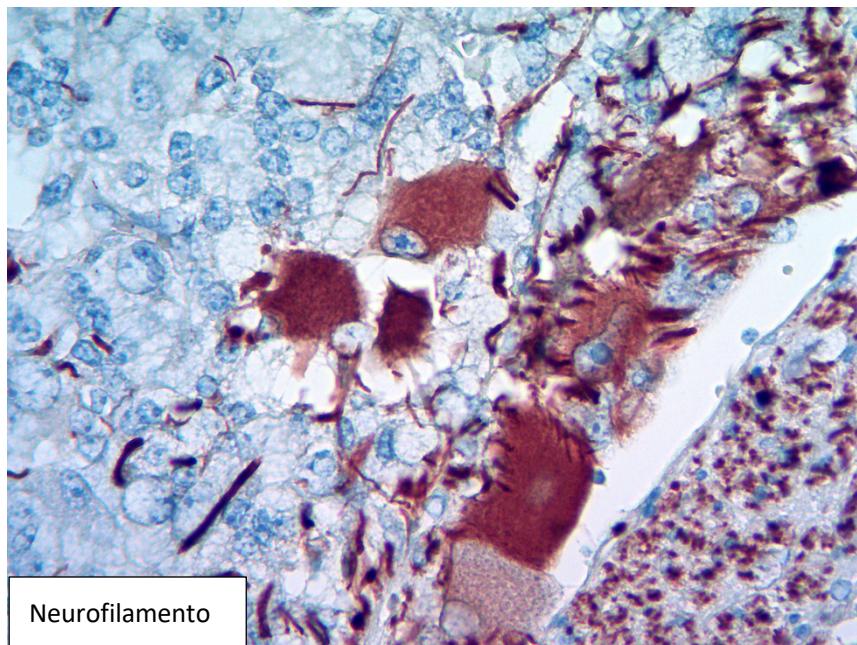


Figura 43.- Grupo de células ganglionares maduras positivas para NF (x400).

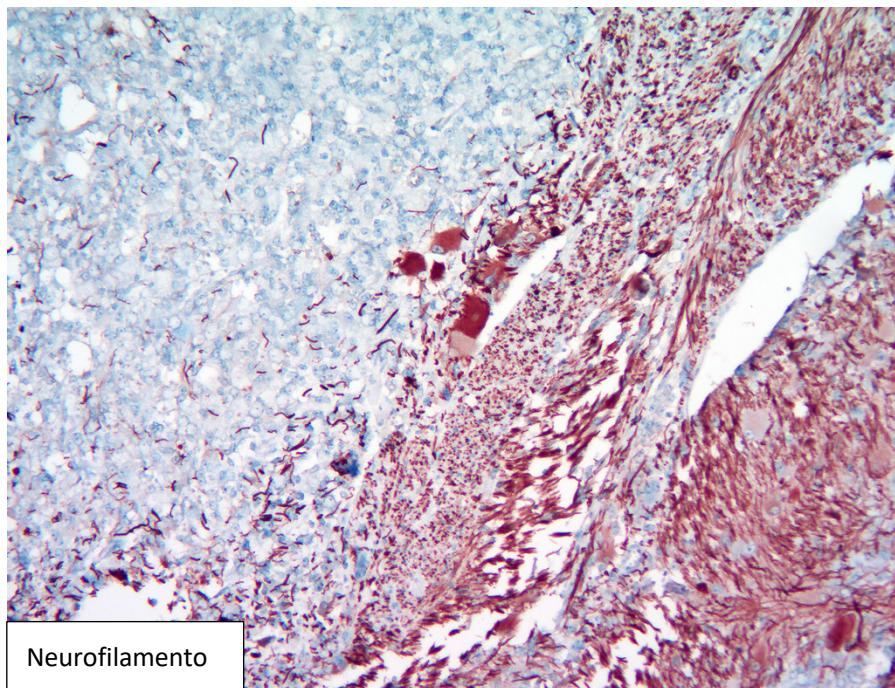


Figura 44.- Imagen panorámica en la que se observa tinción positiva para NF en las áreas de ganglioneuroma, y negativa en las áreas de feocromocitoma (x100).

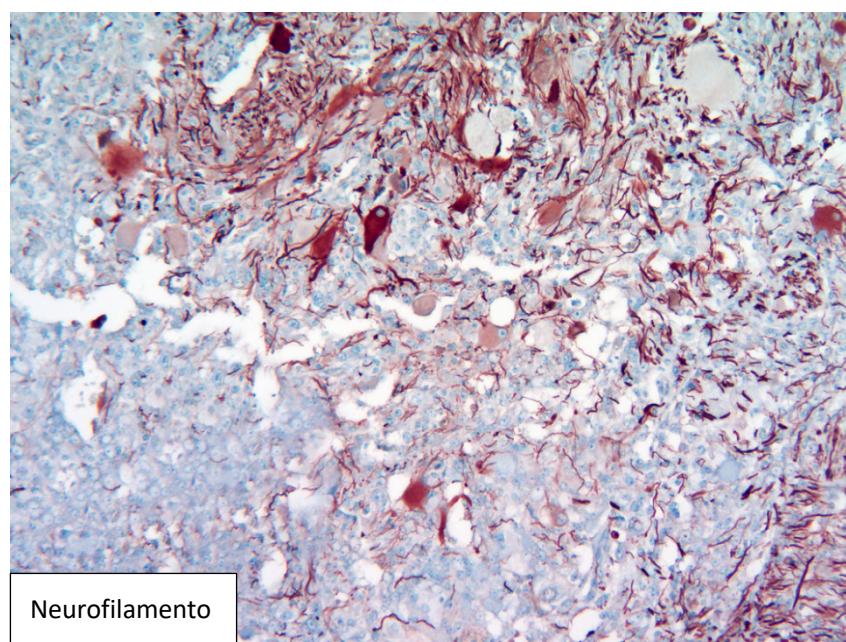


Figura 45.- Imagen panorámica en la que se observa tinción positiva para NF en las áreas de ganglioneuroma, y negativa en las áreas de feocromocitoma (x100).

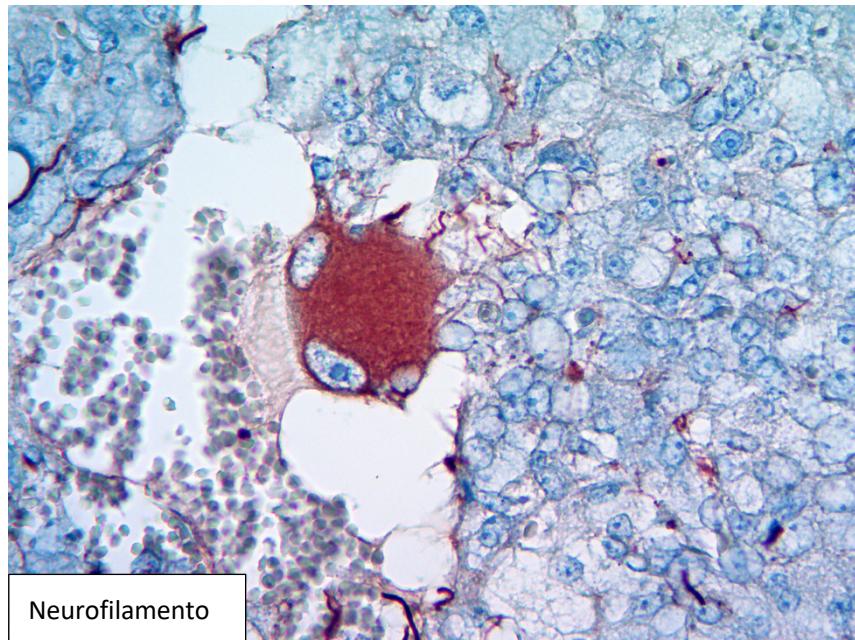


Figura 46.- Detalle de positividad para NF en una célula ganglionar madura, siendo negativo en las células periféricas de feocromocitoma (x400).

Ante los hallazgos histológicos característicos y el inmunofenotipo, se diagnostica el tumor como un feocromocitoma compuesto, formado por áreas de feocromocitoma y áreas de ganglioneuroma.

Actualmente, la paciente se encuentra asintomática con tensiones arteriales $< 140/90$ mmHg tras la suspensión de la doxazosina, y sigue controles anuales con catecolaminas.

4.-DISCUSIÓN

El feocromocitoma compuesto supone < 3% de todas las neoplasias de la glándula suprarrenal y entre el 1 y el 9% de todos los feocromocitomas ⁽³⁰⁾. Se trata de un tumor constituido por un feocromocitoma, en todos los casos, y una segunda neoplasia, en la mayoría un tumor neuroblástico (ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma o neuroblastoma) ⁽³⁰⁾. A pesar de que se trata de un tumor poco común, al revisar la literatura, se ha informado de un aumento notable en la última década, principalmente en los últimos tres años, lo que sugiere que el incremento del uso de las técnicas de imagen ha favorecido su diagnóstico ⁽²⁶⁾.

El feocromocitoma es un tumor que se origina a partir de las células cromafines de la médula suprarrenal ⁽³¹⁾. Los tumores neuroblásticos son tumores del sistema nervioso simpático que surgen de la simpatogonía primitiva ⁽³²⁾. Embriológicamente, tanto los componentes del feocromocitoma como los neuroblásticos tienen un origen común a partir de las células de la cresta neural ⁽³¹⁾ y es posible que esta sea la razón por la cual, en ocasiones, como el caso que aquí presentamos, puedan aparecer combinados.

La mayoría de casos de feocromocitoma compuesto se presentan en adultos de mediana edad, entre los 40-60 años aunque, según la bibliografía consultada, pueden darse a cualquier edad ^(26,28,32,33,34). En nuestro caso, la paciente tiene 86 años en el momento del diagnóstico, por lo que se trata de una paciente mayor de lo esperado con respecto a lo descrito en la literatura.

Estos tumores ocurren con igual frecuencia en hombres y mujeres ^(1,28,32,34). En nuestro caso, se trata de una mujer.

La mayoría se localizan en la glándula suprarrenal y son unilaterales, aunque pueden ser bilaterales cuando se asocian con neurofibromatosis-1 (NF1) ^(27,33,34). En nuestro caso, la paciente presenta un único tumor en la glándula suprarrenal izquierda, no estando asociado a ningún síndrome conocido.

Clínicamente, el feocromocitoma compuesto se presenta con sintomatología derivada de la sobreproducción de catecolaminas e incluso, a veces, con la tríada clásica de cefalea, diaforesis y palpitaciones con HTA paroxística y mantenida ^(27,31,34). En nuestro caso, la paciente no mostró la tríada clásica típica y en su lugar presentó síncope de repetición que motivaron seguimiento por cardiología. Además, en las pruebas de laboratorio, se objetivó aumento de los niveles de catecolaminas y sus metabolitos. Gupta G et al ⁽²⁷⁾, señalan que en la serie de casos reportada por Shawa et al, se concluyó que los feocromocitomas compuestos son indistinguibles de los puros desde el punto de vista clínico, bioquímico y radiológico. De hecho, el caso que presentamos nos fue remitido como posible feocromocitoma, no barajándose la posibilidad de un feocromocitoma compuesto. Gupta G et al ⁽²⁷⁾, refieren que Tischler et al, también tienen conclusiones similares afirmando que la presentación clínica y los perfiles de catecolaminas y sus metabolitos suelen ser los mismos que en los feocromocitomas puros. Por lo tanto, dado que clínicamente el feocromocitoma puro y el compuesto son indistinguibles, es necesario realizar un estudio anatomo-patológico ⁽³⁵⁾.

Macroscópicamente, la mayoría miden 3-5 cm de diámetro, se encuentran bien delimitados y presentan una superficie de corte marrón-grisácea ^(31,34). En nuestro caso, se trata de una lesión de aproximadamente 5 cm, de color pardo con áreas de aspecto hemorrágico, coincidiendo, por tanto, muy bien con lo descrito en la literatura. No es posible diagnosticar un feocromocitoma compuesto a nivel macroscópico, lo que hace imprescindible el estudio histológico ^(32,35).

Microscópicamente, entre los tumores neuroblásticos que suelen acompañar al feocromocitoma, el ganglioneuroma está presente en el 70-80% de los casos y el ganglioneuroblastoma en el 10-20%, siendo muy raros el neuroblastoma y el tumor maligno de la vaina de nervio periférico ⁽¹⁾. En el caso de nuestra paciente, el segundo tumor es un ganglioneuroma, el tumor más frecuente según la bibliografía. El componente de feocromocitoma suele tener un patrón trabecular o alveolar con presencia de nidos (“Zellballen”). El citoplasma de las células es ligeramente basófilo y finamente granular ⁽³¹⁾. El componente de ganglioneuroma está constituido por neuronas maduras o dismaduras y abundante estroma schwanniano, careciendo de neuroblastos (células ganglionares inmaduras), que sí se verían tanto en el ganglioneuroblastoma como en el neuroblastoma ^(1,19). Aquí consideramos interesante reseñar que, como ocurre en el caso que presentamos, en el ganglioneuroma pueden verse tanto células ganglionares maduras como dismaduras (aquellas próximas a la maduración), debiendo distinguir estas últimas de los neuroblastos, que son células ganglionares inmaduras que no están presentes nunca en los ganglioneuromas. De hecho, nos parece muy importante muestrear muy bien estos tumores, una vez se llega al diagnóstico de feocromocitoma compuesto, para descartar con seguridad la presencia de neuroblastos ⁽²⁶⁾. Igualmente, creemos importante señalar que en un feocromocitoma convencional podemos encontrar células ganglionares aisladas maduras sin que este hallazgo signifique el diagnóstico de ganglioneuroma ^(34,36).

Inmunohistoquímicamente, el feocromocitoma es positivo para marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina y CD56, siendo negativo para S100, que a su vez sí que tiene las células sustentaculares. Por otro lado, el ganglioneuroma es positivo para S100 en el componente schwanniano y para NSE en las células ganglionares. No obstante, ambos componentes tumorales muestran cierta positividad cruzada para todos estos anticuerpos y ninguno de ellos resulta definitivo para separarlos (así, por ejemplo, aunque la cromogranina es positiva especialmente en el feocromocitoma, también muestra una expresión ligera tanto en las células ganglionares como en el componente schwanniano), algo que probablemente tenga relación con el origen embrionario común que tienen ambos tumores ^(1,19,26,27,36). El marcador que nos ha resultado más útil para separar ambos componentes y que no hemos encontrado referido explícitamente en la literatura (se nombra simplemente como un anticuerpo más a realizar ^(1,19,26,27,36), es el NF, el cual delimita perfectamente los dos tumores, siendo positivo en el ganglioneuroma y completamente negativo en el feocromocitoma).

Con respecto al tratamiento, éste no difiere del de cualquier feocromocitoma puro, siendo la resección quirúrgica mediante adrenalectomía laparoscópica el método de elección ^(27,28,29). Previamente a la intervención quirúrgica, es necesario realizar un bloqueo adrenérgico ⁽³⁵⁾. En nuestro

caso, a la paciente se le realizó una adrenalectomía izquierda, siendo tratada previamente con doxazosina y beta-bloqueante.

El pronóstico suele ser bueno, con un comportamiento benigno en la mayoría de los casos (27,28,29). Los factores que pueden ser útiles para predecir el pronóstico son similares al del feocromocitoma convencional, es decir, los criterios de PASS ya explicados en la introducción. Es interesante señalar que incluso en aquellos casos en los que se observa la presencia de neuroblastos (ganglioneuroblastoma o neuroblastoma), esto no parece afectar al pronóstico (36). En nuestro caso, todos los criterios preveen un comportamiento benigno.

En cuanto al seguimiento de estos pacientes, Kaumudi et al (34), señalan que Fujiwara et al no informaron recurrencia en casos completamente extirpados después de cinco años de seguimiento. Sin embargo, Kaumudi et al (34) refieren que Nigawara et al sí que informaron de una recurrencia local después de 15 años. Por lo tanto, teniendo en cuenta que en algunos casos puede recurrir el tumor, se requiere un seguimiento a largo plazo (26, 29). En lo que a nuestro caso se refiere, los controles tras la cirugía no han documentado ninguna recurrencia hasta el momento.

En conclusión, podemos afirmar que nuestro caso concuerda con lo que se describe en la literatura, tratándose de un feocromocitoma compuesto constituido por un feocromocitoma y un ganglioneuroma (siendo esto lo más frecuente según la literatura), que presenta una macroscopía, microscopía e inmunohistoquímica típicas. Señalamos la tinción para NF como la más útil para delimitar ambos componentes. El comportamiento clínico del tumor es el esperado, tanto previa como posteriormente a la cirugía.

5.-CONCLUSIONES

1. El feocromocitoma compuesto es un tumor raro, cuyo diagnóstico ha aumentado en los últimos años, probablemente por el auge de las técnicas de imagen.
2. Su diagnóstico no puede hacerse por parámetros clínicos ni macroscópicos, siendo necesario el estudio histológico.
3. En el feocromocitoma convencional es posible encontrar células ganglionares aisladas maduras, sin que este hecho implique el diagnóstico de un feocromocitoma compuesto, para lo cual debemos observar, además de las células ganglionares, estroma schwanniano conformando una masa tumoral.
4. En el componente de ganglioneuroma pueden observarse células ganglionares dismaduras (neuronas en proceso de maduración), las cuales no han de confundirse con células ganglionares inmaduras (neuroblastos), que no están presentes en este tumor.
5. Es fundamental realizar un muestreo adecuado del feocromocitoma compuesto para descartar la presencia de neuroblastos.
6. Ambos componentes tienen positividad cruzada para la mayoría de anticuerpos empleados para el diagnóstico, probablemente debido al origen embriológico común de ambas neoplasias.
7. La tinción inmunohistoquímica de NF es la técnica más útil para distinguir ambos tumores, algo que no hemos encontrado reflejado explícitamente en la literatura.
8. El tratamiento es quirúrgico, mediante suprarrenalectomía, con seguimiento bioquímico posterior.
9. Para evaluar el pronóstico de este tumor, no hay criterios clínicos ni histológicos propios, debiendo emplear los criterios de PASS que se emplean para el feocromocitoma convencional.

6.-BIBLIOGRAFÍA

1. Lloyd R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J, (Eds.). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Switzerland: WHO; 2019. 1–283 p.
2. Román-Gonzalez A, Londoño M, Díaz J, Builes C, Gutiérrez J. Incidentaloma adrenal. Acta Médica Colombiana. 2015;40(4):318–25.
3. Higgs J, Quinn A, Seely K, Richards Z, Mortensen S, Crandall C, et al. Pathophysiological Link between Insulin Resistance and Adrenal Incidentalomas. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 1;23(8):1–17.
4. Audenet F, Méjean A, Chartier-Kastler E, Roupert M. Adrenal tumours are more predominant in females regardless of their histological subtype: a review. *World Journal of Urology* . 2013;31(5):1037–43.
5. Bancos I, Prete A. Approach to the Patient with Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 1;106(11):3331–53.
6. Cortés-Vázquez Y, Mejía-Rios L, Priego-Niño A, Salgado-Arroyo V, Cabrales-Santiago H, Gutiérrez-Quiroz C, et al. Adrenocortical carcinoma, case report. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. 2021 Sep 1;89(5):664–8.
7. Turcios Tristá S, Cabrera Gámez M, Torres Peña R. Behavior to be adopted to face adrenal incidentaloma. *Revista Cubana de Endocrinología [Internet]*. 2014;25(2):243–52. Available from: <http://scielo.sld.cu>
8. Yousaf A, Patterson J, Hobbsb G, Davis S, Yousaf M, Hafez M, et al. Smoking is associated with adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: a nationwide multicenter analysis. *Cancer Treat Res Commun.* 2020 Jan 1;25.
9. Aragón Sánchez J. Capítulo 77. Tumores de glándulas suprarrenales. In: Medina Villaseñor EA, Martínez Macías R, editors. *Fundamentos de Oncología*. 2009th ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009. p. 486–91.
10. Betancourt-Rodríguez V, Archila López E. Adrenal tumors. Literature review. *Acta Médica del Centro [Internet]*. 2014;8(1):115–25. Available from: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>
11. Pintado-Bautista L, Pacheco-Merchán J. Adrenal Incidentaloma. Case Report. *Journal Scientific MQR Investigar.* 2023 Jul 25;7(3):1637–51.
12. Araujo-Castro M, Iturregui Guevara M, Calatayud Gutiérrez M, Parra Ramírez P, Gracia Gimeno P, Alexandra Hanzu F, et al. Guía práctica sobre la evaluación inicial, seguimiento y tratamiento de los incidentalomas adrenales. Grupo de patología adrenal de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2020;67(6):408–19.
13. Fundación Mayo para la Educación y la Investigación Médicas. Cáncer de la glándula suprarrenal - Diagnóstico y tratamiento [Internet]. Mayo Clinic. 2024 [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/adrenal-cancer/diagnosis-treatment/drc-20446405>

14. Arquímedes Rodríguez C, Octavio Castillo C. Capítulo 22. Patología de la glándula suprarrenal. In: Manual de Urología. 2^a Edición. Sociedad Chilena de Urología; 2020. p. 1–29.
15. Park S, Kim J. Recent Updates on the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocrinology and Metabolism*. 2023;38(4):373–80.
16. Empendium.com. Tumor suprarrenal detectado de forma accidental (incidentaloma) [Internet]. Empendium.com. 2024 [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B34.II.11.5>.
17. Okroj D, Rzepecka A, Kłosowski P, Babińska A, Sworczak K. Review of Diagnostic Modalities for Adrenal Incidentaloma. *J Clin Med*. 2023 Jun 1;12(11):1–13.
18. Vera Ochoa J, Sánchez García A, Aveiga Cedeño A, Panta Freiré C. Adrenal incidentaloma, diagnostic and therapeutic approach: review of the literature. *Journal of American Health* [Internet]. 2023;6(1):76–88. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-7349-0421>
19. Jacob Anthuvan BS, Asa SL, Bychkov A, Cevik L, Delfin L, Gellert LL, et al. Adrenal gland & paraganglia [Internet]. PathologyOutlines. com. 2024 [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/adrenal.html>
20. Mete O, Erickson L, Juhlin C, de Krijger R, Sasano H, Volante M, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Adrenal Cortical Tumors. *Endocr Pathol*. 2022 Mar 1;33(1):155–96.
21. Webpathology.com: A Collection of Surgical Pathology Images [Internet]. [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.webpathology.com/category.asp?category=85>
22. Hernández García-Calvo A, Aragón Tejada F, Risco Fernández M, Ruíz de Castañeda Zamora C, Rodríguez Sánchez A, Merideño García M, et al. Conociendo la glándula suprarrenal en imagen: lesiones que puedo encontrar con correlación anatomo-patológica. XXXVI Congreso Nacional Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). 2022;1(1):1–32.
23. Benito Bernal A, Vila de Frutos R. Neuroblastoma y tumores relacionados. *Pediatría Integral*. 2021;XXV(7):340.e1-340.e16.
24. Lipiński L, Lipińska J, Kowalcuk M, Kopeć I, Woźniak M, Mitek-Palusińska J, et al. Nonspecific Gastrointestinal Symptoms as the First Sign of Ganglioneuroblastoma Intermixed-Case Report and Literature Review. *J Clin Med*. 2023 Sep 1;12(18):1–15.
25. McMorrow L, Voll J, Elsaify A, Elsaify W. Adrenal Ganglioneuroma: Presentation, Radiology, Histopathology, and Management. *World Journal of Endocrine Surgery*. 2021;13(1):28–31.
26. Araujo P, Carvallo M, Vidal A, Nascimento J, Wo J, Naliato E, et al. Case Report: Composite pheochromocytoma with ganglioneuroma component: A report of three cases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 14;13:1–10.
27. Gupta G, Kumar Saran R, Godhi S, Srivastava S, Singh Saluja S, Kumar Mishra P. Composite pheochromocytoma masquerading as solid-pseudopapillary neoplasm of pancreas. *World J Clin Cases*. 2015;3(5):474–8.

28. Vicente Santos M, Herrero Ruiz A, Delgado Gómez M, Ojeda Rodriguez S. Composite pheochromocytoma-ganglioneuroma in patient with neurofibromatosis type 1. *Galicia Clínica*. 2015;76(4):164–7.
29. Dhanasekar K, Visakan V, Tahir F, Balasubramanian S. Composite phaeochromocytomas-a systematic review of published literature. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2022;407(2):517–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02129-5>
30. Comstock J, Willmore-Payne C, Holden J, Coffin C. Composite pheochromocytoma: a clinicopathologic and molecular comparison with ordinary pheochromocytoma and neuroblastoma. *American Society for Clinical Pathology*. 2009 Jul;132(1):69–73.
31. Lakshminarayana GR. Composite pheochromocytoma: A rare form of tumor. *Indian J Nephrol*. 2019 Sep 1;29(5):307–8.
32. Shida Y, Igawa T, Abe K, Hakariya T, Takehara K, Onita T, et al. Composite pheochromocytoma of the adrenal gland: a case series. *BMC Res Notes*. 2015 Dec 14;8:1–5.
33. Gupta S, Zhang J, Erickson L. Composite Pheochromocytoma/Paraganglioma-Ganglioneuroma: A Clinicopathologic Study of Eight Cases with Analysis of Succinate Dehydrogenase. *Endocr Pathol*. 2017 Sep 1;28(3):269–75.
34. Kaumudi K, Devi C, Venugopal M. Composite Pheochromocytoma: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Case Reports*. 2018;8(3):165–8.
35. Janiszewski R, Pham M, Stanton M, Nguyen B. Imaging and pathologic correlation of composite pheochromocytoma-ganglioneuroma. *Jpn J Clin Oncol*. 2023 Apr 29;53(5):452–3.
36. Costa J, Jácome M, Souteiro P, Santos C, Cunha A. Composite pheochromocytoma of the adrenal gland—a review of published cases. *Virchows Archiv*. 2023 Aug 1;483(2):267–75.