

## Feocromocitoma maligno. A propósito de tres casos Malignant Pheochromocytoma. As Regards of Three Cases

Claudia Prieto Noa<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9525-7842>

Silvia Elena Turcios Tristán<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4900-4542>

Arnold Josué Reyes Cruz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5033-8710>

Maite Cabrera Gámez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [noacmd@gmail.com](mailto:noacmd@gmail.com)

### RESUMEN

**Introducción:** Los feocromocitomas son tumores que se desarrollan a partir de las células cromafines localizadas en la médula suprarrenal, ganglios simpáticos y parasimpáticos. La distinción entre tumores benignos y malignos es compleja, pues no existen marcadores que puedan discriminar esta diferencia con alta sensibilidad y especificidad.

**Objetivo:** Presentar tres casos clínicos de feocromocitoma maligno, diagnosticados y/o tratados en la sala de hospitalización de adultos del INEN.

**Método:** Se revisaron las historias clínicas y se resumieron los datos.

**Presentación de los casos:** Los 3 pacientes eran del sexo masculino, con edades entre 41 y 51 años al diagnóstico del tumor primario. De ellos, dos tenían una hipertensión arterial controlada y el tercero se comenzó a estudiar por crisis paroxísticas de hipertensión; dos tenían antecedentes de diabetes mellitus y no se demostraron evidencias en ningún caso de lesiones en órganos diana por la hipertensión. En los tres pacientes el tumor se localizó en la suprarrenal derecha. Solo en uno de los casos, la etiología maligna fue informada en el estudio anatomopatológico. En los otros dos pacientes, la malignidad se diagnosticó a punto de partida de lesiones metastásicas, años después de la adrenalectomía, en un caso de cadera y en el otro, de pulmón.

**Conclusiones:** El feocromocitoma maligno es una enfermedad infrecuente de la edad mediana y el diagnóstico de su naturaleza es complejo. Se debe sospechar la aparición de enfermedad metastásica ante la reaparición de los síntomas que

motivaron el estudio inicial en el paciente, incluso, años después de la adrenalectomía.

**Palabras claves:** feocromocitoma maligno; feocromocitoma.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pheochromocytomas are tumors developed from chromaffin cells located in the suprarenal medulla, as well as in sympathetic and parasympathetic ganglia. The distinction between benign and malignant tumors is complex, since there are no markers to discriminate this difference with high sensitivity and specificity.

**Objective:** To present three clinical cases of malignant pheochromocytoma, diagnosed and/or treated in the adult hospitalization ward at the National Institute of Endocrinology.

**Method:** The medical records were reviewed and the data was summarized.

**Case presentation:** The three patients were male and aged between 41 and 51 years at the diagnosis of the primary tumor. Of them, two had controlled arterial hypertension and the third began to be studied for paroxysmal hypertension crises; two had a history of diabetes mellitus and no evidence of target-organ lesions due to hypertension was shown in any case. In the three patients, the tumor was located in the right suprarenal gland. Only in one of the cases, malignant etiology was reported in the pathological study. In the other two patients, the malignancy was diagnosed at the starting point of metastatic lesions, years after adrenalectomy: two respective hip and lung cases.

**Conclusions:** Malignant pheochromocytoma is a rare disease that appears at middle age and whose diagnosis is complex, due to its etiological nature. The appearance of metastatic disease should be suspected, given the reappearance of the symptoms that motivated the initial study in the patient, even years after adrenalectomy.

**Keywords:** malignant pheochromocytoma; pheochromocytoma.

Recibido: 11/06/2020

Aprobado: 21/10/2020

## Introducción

Los feocromocitomas son tumores que derivan de las células cromafines adrenomedulares; del 15 al 20 % pueden ser extradrenales, estos reciben el nombre de paragangliomas. La relevancia clínica de ellos se basa en su potencial para secretar catecolaminas, lo que incrementa la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.<sup>(1,2,3,4,5)</sup>

La mayoría de los feocromocitomas son benignos, pero del 10 % al 15 % pueden ser malignos y, por lo general, estos secretan mayores cantidades de dopamina.<sup>(6)</sup> Estos tumores tienen una elevada incidencia entre los 40 y 50 años de edad, sin que pueda precisarse una diferencia significativa en la frecuencia entre los dos sexos.<sup>(7)</sup> Distinguir si un tumor es benigno o maligno es siempre complejo, pues no existen marcadores histológicos, genéticos, ni moleculares que puedan hacer esta distinción de forma segura.<sup>(8,9)</sup> La malignidad se sospecha en casos con evidencia de invasión local o recurrencia tumoral y/o presencia de metástasis.<sup>(10,11,12)</sup> La malignidad es más común en pacientes con paraganglioma familiar por mutaciones en el gen SDHB,<sup>(13,14,15)</sup> estos pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar neoplasias malignas a otros niveles, como por ejemplo, el carcinoma renal. En cambio, en aquellos con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), es más frecuente la etiología benigna.<sup>(16,17,18,19)</sup>

La supervivencia en el feocromocitoma maligno a los 5 años, generalmente es del 40 al 70 %.<sup>(16)</sup>

En las publicaciones nacionales encontramos cinco reportes de casos de feocromocitoma y uno solo era de etiología maligna.<sup>(20,21,22,23,24)</sup>

Esta publicación tiene el objetivo de presentar tres casos clínicos de feocromocitoma maligno, diagnosticados y/o tratados en la sala de hospitalización de adultos del INEN en los últimos 13 años.

## Presentación de los casos

### Caso 1

Paciente masculino de 49 años de edad, que ingresa con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial (TA de 12 años de evolución), cumplimiento regular del tratamiento indicado y buen control; y de adrenalectomía derecha, por un feocromocitoma benigno (64 x 72,5 mm) con buena evolución. Cinco años después es hospitalizado por una emergencia hipertensiva –con cifras de TA hasta de 240/120 mmHg– acompañada de cefalea frontal y occipital intensa, palpitaciones y visión borrosa. Además, refirió pérdida de peso y astenia en los últimos meses.

En el examen físico se constató buen control de la TA, con dosis máximas de amlodipino y captopril. En los complementarios se encontró: una diabetes secundaria, territorio de las suprarrenales sin alteraciones, rayos X tórax con múltiples imágenes de  $\pm 1$  cm, en ambos campos pulmonares; que se confirman en la tomografía computarizada (TC) de pulmón (imágenes sugestivas de metastásis en ambos campos pulmonares). El paciente se remite al servicio de Oncología para su seguimiento y fallece al año del diagnóstico de la enfermedad metastásica.

## Caso 2

Paciente masculino de 54 años de edad, antecedentes patológicos personales de diabetes mellitus hace 3 años, con tratamiento regular y buen control y una adrenalectomía derecha hace 3 años, con diagnóstico de feocromocitoma (imagen de 59 x 64 mm). El cuadro se acompañó de hipertensión arterial (HTA) secundaria, con buen control en el posoperatorio sin necesidad de continuar tratamiento antihipertensivo. El paciente es hospitalizado en nuestro servicio porque 2 años después de la cirugía, comenzó con cifras elevadas de TA, acompañadas de palpitaciones y diaforesis, y escalofríos (ante esfuerzos físicos), así como dolor abdominal de moderada a gran intensidad, de localización difusa e irradiado a cadera derecha y región lumbosacra homolateral, con presencia de aumento de volumen de la cadera y limitación para la deambulacion. Refirió, además, pérdida de peso de unas 20 libras en 4 meses y constipación.

Al examen físico se detectaron mucosas hipocoloreadas, ligero tinte icterico, frecuencia cardiaca (FC) de 120 latidos/min, TA de 170/110 mmHg. A nivel del abdomen presentaba dolor a la palpación superficial y profunda a nivel de epigastrio, hipocondrio y flanco derechos; donde se encontró un aumento de volumen de bordes no precisos y con aumento de consistencia y sensibilidad, adherido al tejido circundante. En el sistema osteomioarticular se constató aumento de volumen de la articulación de la cadera derecha, sin signos flogísticos y con dolor a la movilización; y a nivel del sistema nervioso central, se observó disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores y alteración de la deambulacion por el dolor.

En los complementarios realizados se diagnostica: anemia leve (11 g/dL), eritrosedimentación acelerada (39 mm/h), y glucemia en 8,5 mmol/L. El ultrasonido (US) de cadera informa aumento del líquido a nivel de la articulación de la cadera derecha, compatible con sinovitis, y la TC de pelvis muestra la presencia de una masa de 183 x 113 mm, hiperdensa (35-52 UH) desde la fosa iliaca derecha hasta región glútea con osteólisis de cresta iliaca, porción derecha del sacro y de la articulación coxofemoral derecha, comprimiendo el musculo psoas derecho, con la impresión de enfermedad metastásica. Se ajusta el tratamiento antihipertensivo hasta lograr el control de la tensión arterial y se remite a Oncología para tratamiento paliativo. Fallece a los 6 meses.

### Caso 3

Paciente masculino de 44 años de edad, antecedentes de hipertensión arterial, acompañada de cefalea frontooccipital, diaforesis y palpitations de difícil manejo. Ingresa en sala de Endocrinología para estudio después de una caída con pérdida de la conciencia, y tensión arterial sistólica hasta de 280 mmHg. En estudio complementario se detecta, en US de abdomen, una imagen tumoral de suprarrenal derecha sospechosa de feocromocitoma.

Clínicamente se mantuvo controlado de la TA, sin otros síntomas positivos con un examen del fondo de ojo con retinopatía hipertensiva grado IV. En los complementarios realizados se encuentran dos glucemias mayores de 7 mmol/L (diabetes probablemente secundaria) y creatinina elevada (174 umol/L). Se realiza TC de abdomen que confirma la presencia de imagen en suprarrenal derecha de 63,3 x 72,5 mm. Se interviene quirúrgicamente y en la biopsia se informa un feocromocitoma maligno. Hasta el momento se mantiene en seguimiento por el servicio de Oncología, con buena evolución clínica e imagenológica. En la tabla se resumen algunas características de los casos.

Tabla - Características clínicas, morfológicas y evolución de los casos

Caso	Edad al diagnóstico del tumor primario	Sexo	Tamaño del tumor (mm)	Localización	Localización de las metástasis	Aparición de las metástasis (años)
1	44	M	64 x 72,5	Derecha	Pulmón	5
2	51	M	59 x 64	Derecha	Pelvis ósea	3
3	41	M	63,3 x 72,5	Derecha	No	-

## Discusión

Los feocromocitomas son tumores que, en ocasiones, permanecen sin diagnóstico hasta que los pacientes hacen un cuadro severo de arritmias, infarto del miocardio u otro accidente vascular. Otra forma de presentarse, si no se diagnostica y trata tempranamente, es a través de sus metástasis en los casos de enfermedad maligna. A través de los años, el conocimiento y percepción de estos tumores ha crecido y ha cambiado por los nuevos descubrimientos genéticos, metabolómicos, proteómicos, diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento. Recientemente se han descubierto nuevos genes susceptibles con mutaciones somáticas y de líneas germinales y esto pudiera modificar en el futuro las conductas y la evolución de los casos.<sup>(25)</sup>

La mayor incidencia del feocromocitoma maligno se encuentra en sujetos entre 40 y 50 años de edad, sin diferencias entre hombres y mujeres..<sup>(7)</sup>

En el caso de nuestros pacientes, todos fueron del sexo masculino y de edad media, coincidiendo esta última característica con lo reportado en la literatura.<sup>(7,24)</sup>

Estas características de sexo y edad constituyen factores de riesgo importantes de progresión de la enfermedad maligna (sexo masculino y edad mayor de 50 años). Otros elementos que también incrementan la frecuencia de la naturaleza maligna

son el tamaño tumoral mayor de 5 cm, la presencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y la localización extraadrenal.<sup>(26,27,28)</sup> Sin embargo, en su estudio *Dhir* y otros<sup>(29)</sup> encontraron mayor riesgo de malignidad en edades más jóvenes; otros factores como el mayor tamaño tumoral y el diagnóstico de PGL coincidieron con lo reportado por otros autores en su asociación a la malignidad tumoral ( $p < 0,05$ ). En esta investigación, los pacientes con feocromocitoma metastásico que tuvieron pruebas genéticas negativas y ausencia de historia familiar, tenían tumores iguales o mayores de 4 cm.

En nuestra serie de casos los tumores fueron mayores de 5 cm y localizados en la suprarrenal derecha. En la paciente presentada por *Pérez Díaz* y otros,<sup>(24)</sup> el tumor también se localizó en la suprarrenal derecha, pero tuvo un mayor tamaño, quizás relacionado con la forma de presentación que se correspondió con un incidentaloma, ya que la paciente acudió por dolor lumbar (10,3 x 6,8 cm).

En cuanto a las diferencias en el sexo de estos tumores, *Zelinka*<sup>(30)</sup> y otros no encontraron diferencias de frecuencia entre mujeres y hombres; y los pacientes con enfermedad maligna tuvieron una edad media menor y mayor tamaño tumoral cuando se compararon con pacientes con feocromocitoma benigno (41,4 vs. 50,2 años y 8,38 vs. 6,18 cm, respectivamente).

Desde el punto de vista clínico, más del 50 % de los feocromocitomas malignos pueden ser no funcionantes. Los funcionantes pueden tener el mismo patrón clínico que los benignos y manifestarse con la tríada de síntomas clásicos (cefalea, taquicardia y sudoración).<sup>(31,32,33)</sup> Aproximadamente el 60 % de estos casos puede tener hipertensión arterial paroxística<sup>(34)</sup> y en el 82 % esta puede ser más severa,<sup>(35)</sup> como ocurrió en dos de nuestros pacientes.

Distinguir si un tumor es benigno o maligno es siempre complejo, pues no existen marcadores histológicos, genéticos ni moleculares que puedan hacer esta distinción de forma segura.<sup>(8,9)</sup> Por ello, existen diversos sistemas de clasificación con un poder predictivo limitado y además, los biomarcadores no están lo suficientemente validados para el diagnóstico confirmativo de enfermedad metastásica. Debido al pleomorfismo, la atipia nuclear, las figuras abundantes de

mitosis e incluso la invasión capsular que puede observarse en feocromocitomas benignos y malignos, el diagnóstico diferencial histopatológico se convierte en un problema para definir el seguimiento y pronóstico del paciente.<sup>(1,36,37,38)</sup>

En los tumores malignos sin evidencia de invasión local, la malignidad se puede sospechar por la presencia de metástasis. En el feocromocitoma los sitios más frecuentes de invasión metastásica son: los ganglios linfáticos (80 %), los huesos (50-70 %), el hígado (50 %), los pulmones (30-50 %) y los riñones.<sup>(1,10,11,12)</sup>

Para predecir el riesgo de propagación metastásica se han desarrollado varios sistemas de puntuación sobre la base de la histopatología (actividad mitótica, invasión capsular o vascular, entre otros) y/o de la clínica, pero ninguno de ellos ha demostrado ser confiable, además de las variaciones inter e intraobservador que se describen.<sup>(39,40)</sup>

El curso natural del feocromocitoma maligno es aún desconocido. Según la literatura revisada, aproximadamente en la mitad de los casos las metástasis se diagnostican en el momento del diagnóstico; en el resto de los pacientes, estas pueden aparecer unos 5 a 8 años posteriores al tratamiento quirúrgico.<sup>(10,26,41,42,43)</sup> *Zelinka* y otros,<sup>(30)</sup> en 41 sujetos con feocromocitoma maligno, encontraron un tiempo medio de aparición de enfermedad metastásica de 3,6 años y el mayor tiempo reportado fue de 24 años.

Por lo tanto, se sugiere que los pacientes con historia de feocromocitoma, deben ser seguidos, al menos, durante 10 años posteriores a la cirugía. En los casos de alto riesgo (mutaciones germinales, edad menor de 20 años y tumores mayores de 5 cm) se recomienda seguimiento durante toda la vida, con periodicidad anual.<sup>(44)</sup>

De preferencia, los pacientes se seguirán con tomografía computarizada contrastada, por su excelente resolución espacial para tórax, abdomen y pelvis. El estudio con resonancia nuclear magnética se reservará para pacientes con enfermedad metastásica, pacientes con paraganglioma craneocervical, con clips quirúrgicos que generen artefactos a la tomografía axial computarizada, con alergia al contraste, y cuando se desee evitar la exposición a la radiación.<sup>(5)</sup>



No obstante, aún existen dudas acerca de las características del seguimiento en estos pacientes y se insiste por algunos en el seguimiento personalizado. Basado este en el estudio genético según los datos clínicos, los antecedentes familiares, el fenotipo bioquímico y la localización del tumor. Estudio genético que se recomendaría en el caso de paraganglioma, feocromocitoma adrenal bilateral y unilateral e historia familiar de feocromocitoma/paraganglioma y en todos los casos sugestivos de un síndrome familiar.<sup>(45)</sup>

El médico que sigue la evolución de un paciente debe pensar que todos los pacientes con una historia de feocromocitoma o paraganglioma tienen riesgo de recurrencia, a pesar de la resección completa del tumor y que todos los tumores pueden tener un potencial metastásico. Esto es particularmente importante para los tumores mayores de 5 cm. Es más, la localización extraadrenal, el fenotipo bioquímico noradrenérgico dopaminérgico, los niveles elevados de cromogranina A, la edad menor de 20 años, la multiplicidad y lo más importante, las mutaciones germinales relacionadas con el grupo 1 pseudohipóxico (especialmente SDHA/B), son asociados con un mayor riesgo de metástasis y un peor pronóstico una vez que estas aparecen.<sup>(44,45)</sup>

No obstante se reporta que, aproximadamente en el 50 % de los casos, la enfermedad progresará lentamente (esperanza de vida superior a los 20 años), y en la otra mitad de los pacientes, será de forma rápida, con fallecimiento entre 1 y 3 años, después del diagnóstico.<sup>(16)</sup>

En una revisión sistemática, *Amar* y otros<sup>(46)</sup> estudiaron los factores asociados al riesgo de recurrencia de la enfermedad y encontraron un riesgo menor que lo estimado en estudios previos. Sin embargo, este no fue insignificante. Aproximadamente el 5 % de los casos recurrió en los primeros 5 años de seguimiento; y los últimos eventos se sucedieron hasta 15 años después de la cirugía. Los paragangliomas y la enfermedad familiar fueron los principales factores de riesgo independientes de la recurrencia; y los autores sugirieron la necesidad de incluir la estratificación del riesgo de los pacientes en los protocolos de seguimiento.

Sobre el tema, la guía de la Sociedad Europea de Endocrinología (*European Society of Endocrinology, ESE* por sus siglas en inglés) publicó los resultados de una base de datos (n = 1153) de seis centros de la red europea para el estudio de tumores adrenales (*European Network for the Study of Adrenal Tumours, ENS@T* por sus siglas en inglés). Ellos encontraron un riesgo de recurrencia del 10 %, después de 5 años de la resección total del tumor.<sup>(44)</sup>

En dos de los casos presentados, la aparición de las metástasis tuvo lugar entre los 3 y los 5 años posteriores a la adrenalectomía; lo que coincide con lo reportado en los estudios mencionados;<sup>(44,47)</sup> pero es importante señalar que el diagnóstico histopatológico inicial no pudo precisar la malignidad de las lesiones, la que se confirmó con la enfermedad metastásica.

En los últimos años se registra una mayor esperanza de vida en pacientes con metástasis. Ejemplo de lo anterior son los reportes de trabajos de *Szalat*,<sup>(48)</sup> *Choi*<sup>(49)</sup> y otros. Ellos reportaron un caso cada uno, de 51 y 26 años de edad, respectivamente; con metástasis pulmonares y supervivencia de 18 años. Otros autores también han reportado supervivencias de 21 y 30 años<sup>(50,51)</sup> en pacientes tratados con yodo 131-metayodobencilguanidina (I131 MIBG).

El tratamiento de elección es la cirugía siempre que sea posible. Sin embargo, en los casos silentes hay que buscar un balance cuidadoso entre la cirugía y las comorbilidades del paciente. En los casos de alto riesgo para la cirugía, pueden considerarse opciones menos invasivas, no curativas, pero que pueden lograr el control de los pacientes, como la radioterapia y la radiocirugía (gamma-knife, ciberknife).<sup>(42)</sup>

En pacientes con enfermedad hereditaria, la cirugía con preservación cortical debe ser siempre considerada, ya que hay, frecuentemente, un alto riesgo de enfermedad bilateral. Este tipo de cirugía más conservadora no está asociada a una disminución de la supervivencia. En el caso de enfermedad metastásica, será recomendada la resección del tumor primario para disminuir en el paciente el riesgo cardiovascular y los síntomas del exceso de catecolaminas o de la invasión tumoral, y así minimizar el área de la radioterapia. Es más, algunos estudios han

mostrado que la resección quirúrgica del tumor primario está asociada con una mejor supervivencia, aun en presencia de enfermedad metastásica.

Adicionalmente, la cirugía de las metástasis puede ser considerada en pacientes oligometastásicos o en aquellos en los que se discuta esta decisión terapéutica, aunque existe poca evidencia. En estos casos también pueden emplearse procedimientos mínimamente invasivos como la ablación por radiofrecuencia, la crioablación y la inyección con etanol. El tratamiento con bifosfonatos o denosumab puede ser empleado en casos con metástasis óseas. (42,44,45,47,50)

La observación con frecuentes seguimientos puede ser un acercamiento inicial óptimo en pacientes con tumores no funcionantes, especialmente en aquellos sin evidencia de crecimiento y/o síntomas o signos de compresión de estructuras adyacentes.

Como limitación de la presentación de casos clínicos podemos señalar las relacionadas con la obtención de los datos de una fuente secundaria, lo que puede contribuir a los sesgos de información y a la ausencia de algunos datos. No se presentan resultados de catecolaminas y metanefrinas por la no disponibilidad.

## Conclusiones

El feocromocitoma maligno es infrecuente y se presenta en la edad mediana. Su confirmación diagnóstica clínica e histopatológica ofrece dificultades, sobre todo cuando no aparecen evidencias de invasión tumoral ni lesiones metastásicas.

La enfermedad metastásica debe sospecharse ante la reaparición de los síntomas que motivaron el diagnóstico inicial, lo que puede suceder años después de la adrenalectomía. Esto sugiere la necesidad de seguimiento periódico en estos pacientes durante toda la vida, a pesar del diagnóstico inicial de lesión benigna.

## Referencias bibliográficas

1. Harari A, Inabnet WB 3rd. Malignant pheochromocytoma: a review. *Am J Surg.* 2011;201(5):700-8.
2. Lam AK: Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol.* 2017;28(3):213-27.
3. Gupta G, Pacak K, Committee AAS. Precision Medicine: An Update on Genotype/Biochemical Phenotype Relationships in Pheochromocytoma/Paraganglioma Patients. *Endocr Pract.* 2017;23:690-704.
4. Neumann HPH, Young WF Jr., Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med.* 2019;381:552-65.
5. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42.
6. Huang KH, Chung SD, Chen SC, Chueh SC, Pu YS, Lai MK, et al. Clinical and pathological data of 10 malignant pheochromocytomas: long-term follow up in a single institute. *Int J Urol.* 2007;14(3):181-5.
7. Hu C, Huo J, Xu N, Li L, Li J. Systematic treatment based on evidence for malignant pheochromocytoma: one case report and literature. *Clin Med Rep.* 2018;(1):1-6.
8. Roman A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(3):174-83.
9. Asban A, Patel AJ, Reddy S, Wang T, Balentine CJ, Chen H. Tumores del sistema endocrino. En: Cruz Hernández JC, Rodríguez Sánchez CR, del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E. *Oncología Clínica.* 6ta. Ed. Salamanca: Elsevier; 2020. p. 1074-107.

10. Ayala-Ramírez 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(3):717-25.
11. Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009;41(9):687-96.
12. 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(3):111-22.
13. Jochmanova I, Wolf KI, King KS, Nambuba J, Wesley R, Martucci V, *et al.* SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma penetrance and genotype-phenotype correlations. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143:1421-35.
14. Assadipour Y, Sadowski SM, Alimchandani M, Quezado M, Steinberg SM, Nilubol N, *et al.* SDHB mutation status and tumor size but not tumor grade are important predictors of clinical outcome in pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *Surgery.* 2017;161:230-9.
15. Rijken JA, Niemeijer ND, Jonker MA, Eijkelenkamp K, Jancen JC, Berkel A, *et al.* The penetrance of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHB germline mutation carriers. *Clin Genet.* 2018;93:60-6.
16. Young AL, Baysal BE, Deb A, Young Jr. WF. Familial malignant catecholamine-secreting paraganglioma with prolonged survival associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4101-5.
17. Evenepoel L, Papatomas TG, Krol N, Korpershoek E, Krijger RR, Persu A, *et al.* Toward an improved definition of the genetic and tumor spectrum associated with SDH germline mutations. *Genet Med.* 2015;17:610-20.
18. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, *et al.* Tumor risks and genotype phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat.* 2010;31:41-51.

19. Williamson SR, Eble JN, Amin MB, Gupta NS, Smith SC, Sholl LM, *et al.* Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma: detailed characterization of 11 tumors defining a unique subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28:80-94.
20. Gámez M, Turcios SE, Fuentes M, González T, Yanes M, Díaz C. Feocromocitoma. Presentación de un caso clínico. *Rev Cubana Endocrinol.* 2008 [citado 9 Jun 2020];19(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532008000200005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000200005&lng=es)
21. Miranda JJ, García D, Vega J, Alemán B, Jiménez A, Castelnuovo A. Hipertensión arterial secundaria a feocromocitoma esporádico. Presentación de caso. *Rev Medic Electron.* 2016 [citado 9 Jun 2020];38(1). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1327>
22. Arocha Y, Acosta Y, Piedra B, Suárez T, Madruga K. Feocromocitoma bilateral: presentación de un caso. *Rev Med Electrón.* 2011;33(2):239-43.
23. Acosta V, Estíbaliz IM, Pariente E. A propósito de un caso de paraganglioma. *Rev Cubana Endocrinol.* 2016;27(2):149-55.
24. Pérez C, Labrador DM, López M. Feocromocitoma maligno de presentación retroperitoneal. *Rev Ciencias Médicas.* 2019;23(3):480-6.
25. Geldon L, William D, Hackmann K, Jahn W, Jahn A, Wagner J, *et al.* Optimizing Genetic Workup in Pheochromocytoma and Paraganglioma by Integrating Diagnostic and Research Approaches. *Cancers.* 2019;11:809. DOI: [10.3390/cancers11060809](https://doi.org/10.3390/cancers11060809)
- 26 Hamidi O, Young WF, Iniguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3296-305.
27. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac B, Chabre O. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8812-8.

28. Mei L, Khurana A, Al-Juhaishi T, Farber A, Celi F, Smith S, *et al.* Prognostic Factors of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Combined SEER and TCGA Databases Review. *Horm Metab Res.* 2019;51:451-7.
29. Dhir M, Li W, Hogg M, Bartlett D, Carty S, Kelly L, *et al.* Clinical Predictors of Malignancy in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol.* 2017 Nov;24(12):3624-30.
30. Zelinka T, Musil Z, Duskova J, Burton D, Merino MJ, Milosevic D, *et al.* Metastatic pheochromocytoma: clinical, genetic, and histopathologic characteristics. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(10):1121-8.
31. Karren A, Noreen Valdez MM, Mercado-Asis L, Taïeb T, Pacak K. Pheochromocytoma/paraganglioma: recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg.* 2020;9(1):105-23.
32. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist.* 2008;13:779-93.
33. Baguet JP, Hammer L, Mazzuco TL. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:681-6.
34. Timmers HJ, Brouwers FM, Hermus AR, Sweep FC, Verhofstad AA, Verbeek AL, *et al.* Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma. *Endocrine-Related Cancer.* 2008;15:1127-33.
35. Burotto ME, Edgerly M, Velarde M, Bates SE, Daerr R, Adams K, *et al.* Phase II clinical trial of axitinib in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas (P/PG): preliminary results. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):457. Disponible en: [https://ascopubs.org/action/showCitFormats?doi=10.1200/jco.2015.33.7\\_suppl.457](https://ascopubs.org/action/showCitFormats?doi=10.1200/jco.2015.33.7_suppl.457)

36. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, *et al.* Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:405-14.
37. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:551-66.
38. Grogan RH, Mitmaker EJ, Duh QY. Changing paradigms in the treatment of malignant pheochromocytoma. *Cancer Control.* 2011;18:104-112.
39. Tischler AS. Pheochromocytoma: time to stamp out “malignancy”. *Endocr Pathol.* 2008;19:207-8.
40. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, DeLellis RA, de Krijger R, van Nederveen F, *et al.* Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:599-608.
41. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, *et al.* Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3822-8.
42. Jiménez C. Treatment for Patients with Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Perspective from the Hallmarks of Cancer. *Front Endocrinol.* 2018;28(9):277. DOI: [10.3389/fendo.2018.00277](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00277)
43. Hescot S, Leboulleux 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;98:4006-12.
44. Plouin P, Amar L, Dekkers O, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo A, Lenders W, *et al.* European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1-G10.



45. Vasconcelos O, López A, García I. Aspectos genéticos de los feocromocitomas y paragangliomas. JONNPR. 2021;6(4):636-50. DOI: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.4020>
46. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW, Djadi-Prat J, Plouin PF, Steichen O. Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: A systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016;175:135-45.
47. Angelousi A, Peppas M, Chrisoulidou A, Alexandraki K, Berthon A, Rueda F, *et al.* Malignant Pheochromocytomas/Paragangliomas and Ectopic Hormonal Secretion: A Case Series and Review of the Literature. Cancers. 2019;11(5):724. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11050724>
48. Szalat A, Fraenkel M, Doviner V, Salmon A, Gross DJ. Malignant pheochromocytoma: predictive factors of malignancy and clinical course in 16 patients at a single tertiary medical center. Endocrine. 2011;39(2):160-6.
49. Choi YM, Sung TY, Kim WG, Lee JJ, Ryu JS, Kim TY, *et al.* Clinical course and prognostic factors in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: A single institution experience. J Surg Oncol. 2015;112(8):815-21.
50. Arias N, Barbado FJ, Couto R, Gil L, Coronado N, Barbado FJ, *et al.* Treatment of malignant pheochromocytoma with <sup>131</sup>I MIBG: a long survival. Ann Med Intern. 2003;20(11):575-8.
51. Lam MG, Lips CJ, Jager PL, Dullaart RP, Lentjes EG, van Rijk PP, *et al.* Repeated [<sup>131</sup>I] metaiodobenzylguanidine therapy in two patients with malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(10):5888-95.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

**Contribución de los autores**

*Claudia Prieto Noa y Silvia Elena Turcios Tristá.* Idea original, elaboración del primer borrador, revisión bibliográfica y revisión de la versión final.

*Arnold Josué Reyes Cruz.* Recolección de los datos y revisión bibliográfica.

*Maité Cabrera Gámez.* Revisión bibliográfica y revisión de la versión final.