

Feocromocitoma

Pheochromocytoma.

Álvaro Nicolás Polanía-Andrade,¹ Laura Fernanda Monroy-Tovar,¹ Ángela María Alarcón-Vargas,¹ Juan Camilo Barrios-Torres,² Hernán Isaías Vargas³

Resumen

ANTECEDENTES: El feocromocitoma es un tumor que se deriva de los tejidos cromafines, la mayor parte de ellos se localiza en las glándulas suprarrenales, aunque también existen localizaciones extraadrenales. La incidencia del feocromocitoma es de dos a ocho casos por millón de habitantes cada año.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 33 años de edad con antecedente de neurofibromatosis tipo 1 e hipertensión arterial de larga data de difícil manejo farmacológico quien consultó por tener datos clínicos de exacerbación de los síntomas cardíacos, en quien los estudios de extensión diagnosticaron feocromocitoma tratado con adrenalectomía.

CONCLUSIONES: Este tumor debe sospecharse en pacientes jóvenes con hipertensión de difícil manejo con factores de riesgo, especialmente en sujetos con antecedentes familiares de feocromocitoma o alteraciones genéticas como la neurofibromatosis.

PALABRAS CLAVE: Feocromocitoma; hipertensión arterial; glándulas suprarrenales; tumor; Colombia.

Abstract

BACKGROUND: Pheochromocytoma is a tumor derived from the chromaffin tissues, most of the tumors are located at the adrenal glands, although there are extraadrenal locations. Incidence worldwide is two to eight cases per million of inhabitants each year.

CLINICAL CASE: A 33-year-old male patient with history of type 1 neurofibromatosis and long-term arterial hypertension with difficult control who consulted to the emergency service because of exacerbation of cardiac symptoms. Patient was diagnosed with pheochromocytoma and was treated with adrenalectomy.

CONCLUSIONS: Pheochromocytoma must be suspected in young patients with difficult control hypertension and risk factors, especially patients with familial antecedents of pheochromocytoma or genetic alterations such as neurofibromatosis.

KEYWORDS: Pheochromocytoma; Arterial hypertension; Adrenal glands; Tumor; Colombia.

¹ Estudiante de doceavo semestre de Medicina, Fundación Universitaria Navarra, España.

² Médico general en Servicio Social Obligatorio en la Modalidad de Investigación de la Universidad Surcolombiana, Colombia.

³ Médico especialista en Medicina Interna y Epidemiología, Clínica Mediláser SA, Colombia.

Recibido: 24 de julio 2019

Aceptado: 23 de septiembre 2019

Correspondencia

Ángela María Alarcón Vargas
angela.alarcon@uninavarra.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Polanía-Andrade AN, Monroy-Tovar LF, Alarcón-Vargas AM, Barrios-Torres JC, Vargas HI. Feocromocitoma. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 288-295.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3393>

ANTECEDENTES

El feocromocitoma es un tumor que se deriva de los tejidos cromafines, que se originan de la cresta neural durante el desarrollo embriológico y que se extiende desde la base del cráneo hasta la pelvis, la mayor parte de ellos se localiza en las glándulas suprarrenales, aunque también existen localizaciones extraadrenales.¹

La incidencia del feocromocitoma es de dos a ocho casos por millón de habitantes cada año, en muchos casos se asocia con hipertensión arterial, en la que la frecuencia de manifestación varía entre 0.2 y 0.6%. en pacientes con esta enfermedad.^{2,3} La manifestación clínica del feocromocitoma está estrechamente relacionada con la secreción variable de catecolaminas, los síntomas clásicos (aproximadamente en 40% de los casos) consisten en hipertensión paroxística acompañada de episodios de cefalea intensa, diaforesis y enrojecimiento.^{4,5}

El diagnóstico generalmente se establece de manera incidental con estudios de extensión en pacientes con hipertensión arterial de difícil manejo. Aunque no todos los pacientes con este trastorno tienen el tumor, es importante no olvidar esta enfermedad como agente etiológico de la misma. La medición de metanefrinas en sangre confirma el diagnóstico de feocromocitoma.^{5,6} El tratamiento del feocromocitoma implica un equipo multidisciplinario y comprende distintos momentos, el tratamiento perioperatorio del feocromocitoma se convierte en un reto para el anestesiólogo y exige la adecuada comunicación entre los distintos equipos, incluido el quirúrgico para evitar complicaciones.⁶ Los avances en la técnica quirúrgica (mínimamente invasiva), la mejor localización del tumor (avances imagenológicos) y los cuidados perioperatorios han permitido la reducción de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, que es menor al 2%, allí radica la importancia del control del exceso

catecolaminérgico y una mejor estabilización preoperatoria.^{6,7}

En este reporte se describe el caso de un paciente joven con antecedente de hipertensión arterial de larga data de difícil manejo farmacológico quien consultó por padecer exacerbación de síntomas cardiacos asociados con episodios de ansiedad; con los estudios de extensión se diagnosticó feocromocitoma tratado con adrenalectomía. El paciente, además, tenía como factor de riesgo neurofibromatosis tipo 1, que se relaciona ampliamente con este tipo de tumores. Se describe también el acercamiento diagnóstico y el manejo perioperatorio farmacológico y quirúrgico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad quien ingresó al servicio de urgencias con síntomas de una semana de evolución refiriendo dolor tipo punzante en la región precordial, con puntaje en la escala análoga del dolor de 9/10, bien localizado sin irradiación, que aumentaba con la inspiración y cedía con el cambio de posición a decúbito supino; acompañado de disnea súbita y seis episodios eméticos de contenido alimenticio. Como antecedentes de importancia el paciente tuvo meningitis de tipo viral un mes anterior al ingreso con tratamiento en unidad de cuidados intensivos, neurofibromatosis tipo 1, epilepsia e hipertensión arterial en tratamiento con amlodipino 5 mg vía oral cada 24 horas, prazosina 1 mg vía oral cada 12 horas, losartán 50 mg vía oral cada 12 horas y levetiracetam 500 mg vía oral cada 12 horas. Al examen físico de ingreso se evidenciaron cifras tensionales de 190/120 mmHg y frecuencia cardiaca de 120 latidos por minuto, por lo que se solicitaron paraclínicos iniciales: hemograma que evidenció leucocitosis de 27,710 (neutrófilos del 80%) y troponina T de 0.63 µg/L; por lo que se inició tratamiento de infarto agudo de miocardio sin

elevación del segmento ST con vasodilatador intravenoso, nitroglicerina a 1.2 mg/kg/min; se administraron candesartán y carvedilol con el fin de lograr el control adecuado de las cifras tensionales y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde se solicitó glucosa en suero (resultado: 94 mg/dL), creatinina (resultado 1.4 mg/dL), troponina T de control a las 2 horas que evidenció aumento (resultado de 1.25 µg/L) y gases arteriales que mostraron acidosis respiratoria (resultado: pH 7.3, PCO₂ 37.3 mmHg, PO₂ 50.8 mmHg, HCO₃ 19.3 mmol/L, FiO₂ 0.21, BE -6.3 mmol/L).

El paciente permaneció hospitalizado aproximadamente tres meses y medio en los que tuvo dos ingresos a la unidad de cuidados intensivos por exacerbación de los mismos síntomas. Durante ese tiempo se observaron cifras de presión arterial que variaban entre 140/90 y 230/120 mmHg, se administró labetalol en bolo de 10 mg y goteo a 10 mg/h en una ocasión; el paciente tuvo persistencia de la leucocitosis y choque cardiogénico, por lo que se consideró que el paciente cursaba con miocarditis de tipo infeccioso. El ecocardiograma transesofágico evidenció fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 60% con hipertrofia concéntrica, disfunción diastólica tipo alteración de la relajación, sin evidencia de imágenes que sugirieran abscesos ni vegetaciones; los resultados de los hemocultivos y el urocultivo fueron negativos. Por sus cuadros de disautonomía asociados con episodios de hipertensión arterial, hipertrofia concéntrica importante en el ecocardiograma transesofágico y manchas café con leche en la piel (**Figura 1**) debían descartarse otras causas de su enfermedad, por lo que solicitó prueba de enfermedad de Fabry, catecolaminas en orina, Doppler de arterias renales, tomografía computada de abdomen con insistencia en las glándulas suprarrenales y concentraciones de ácido vanilmandélico en orina.

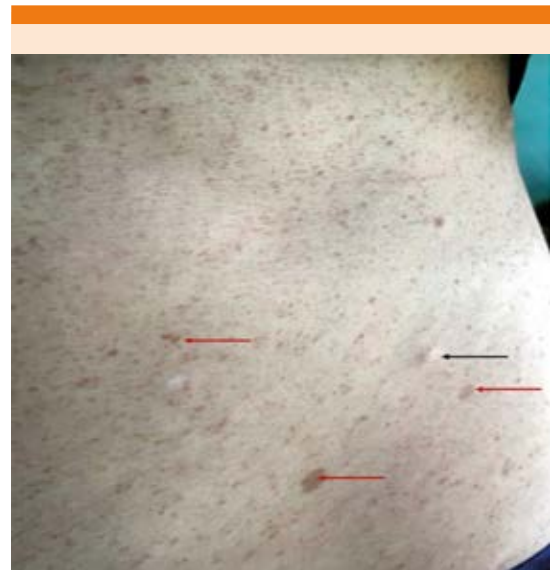


Figura 1. Neurofibroma cutáneo (flecha negra). Múltiples manchas café con leche (*café au lait*) de diámetros variables en la región abdominal (flechas rojas).

El estudio Doppler de arterias renales no mostró anomalías vasculares, pero evidenció una masa suprarrenal derecha, por lo que se sugirieron estudios complementarios con resonancia nuclear magnética que describió la glándula derecha con áreas quísticas y características en el medio de contraste con ligera hiperintensidad puntiforme en su interior, en las secuencias de difusión sin evidencia de restricción, demostrando captación heterogénea y periférica. Esta morfología en sal y pimienta sugirió un feocromocitoma como primera posibilidad con dimensiones de 41 x 46 x 37 mm (l x ap x t). Los resultados del ácido vanilmandélico fueron de 38.5 mg (valor elevado/normal entre 2.0 y 14.0) y metanefrinas libres en plasma de 826 pg/mL (valor elevado/normal de 90 pg/mL). Con los anteriores, se consideró hallazgo compatible con feocromocitoma.

El paciente fue llevado a adrenalectomía laparoscópica derecha con tratamiento preoperatorio con bloqueador alfa y beta (metoprolol 50 mg y prazosin 1 mg vía oral cada 8 horas), iniciar ayuno de 8 h con hidratación parenteral, administración de alprazolam 0.5 mg en la noche anterior y a las 6 am antes de la cirugía. En el procedimiento quirúrgico se extrajo una masa suprarrenal de aproximadamente 6 x 5 cm con adherencia subhepática y retrocava (**Figura 2**). En el transoperatorio hubo complicaciones de crisis hipertensivas que fueron controladas con nitroprusiato de sodio. El paciente se trasladó a la unidad de cuidado intensivo con presión arterial de 115/57 mmHg con evolución a la estabilidad de las cifras tensionales, se trasladó al tercer día a salas generales con evolución quirúrgica adecuada, heridas limpias sin sangrado ni hematomas. Egresó cinco días después de la intervención con tratamiento ambulatorio con metoprolol 50 mg vía oral cada 12 horas, prazosina 1 mg vía oral cada 12 horas y levetiracetam 500 mg vía oral cada 12 horas.

Hallazgos histopatológicos

Tumor bien delimitado por delicada cápsula fibrosa, compuesto por células poligonales de



Figura 2. Tumor resecado por vía laparoscópica de aproximadamente 6.5 cm de diámetro.

tamaño intermedio a grande con citoplasma eosinófilo pálido con frecuentes vacuolas citoplasmáticas, con zonas aisladas las células son fusiformes, los núcleos son redondeados con cromatina granular, con frecuentes inclusiones y presencia de nucléolo prominente; están dispuestas en patrones alveolar y sólido, rodeadas por estructuras ricas en capilares prominentes. en áreas periféricas limitadas por banda fibrosa se reconoce remanente de glándula suprarrenal. Diagnóstico: feocromocitoma de 6.5 cm de diámetro.

DISCUSIÓN

En todo el mundo la incidencia del feocromocitoma es de dos a ocho casos por millón de habitantes cada año, en muchos de sus casos su manifestación se asocia como causa secundaria de hipertensión arterial, en la que varía del 0.2 al 0.6%.^{1,2,3} El feocromocitoma ocurre a cualquier edad, pero su aparición aumenta con la edad, en la cuarta y quinta décadas de la vida se manifiesta con mayor frecuencia.⁸ En 2016 en Holanda se realizó un estudio nacional y una revisión sistemática acerca de la incidencia de casos de feocromocitoma desde 1995 hasta 2015, que concluyó un aumento de la incidencia de casos del 0.29 al 0.46% por 100,000 personas por año en los periodos de 1995-1999 y 2011-2015, respectivamente; además, se determinó que la incidencia respecto a la edad es de 43 a 60 años y hay mayor número de casos en mujeres que en hombres.⁹ En Colombia, hasta la fecha, los reportes de casos de feocromocitomas son escasos, por consiguiente, no hay datos epidemiológicos concretos nacionales, a pesar de ello, se realizó un reporte de casos durante el periodo de 2006 a 2016 en una institución de alta complejidad del suroccidente colombiano, en la que se encontraron 11 casos de pacientes con diagnóstico de feocromocitoma confirmados por patología, el 45% eran hombres y el 55% mujeres, con media de edad de 41 años.¹⁰

El feocromocitoma puede secretar concentraciones variables de los distintos tipos de catecolaminas en el espectro de diferentes pacientes y, por tanto, la manifestación clínica también es variable; sin embargo, los síntomas clásicos en aproximadamente el 40% de los pacientes con este tumor consisten en hipertensión paroxística acompañada de episodios de cefalea intensa, diaforesis y enrojecimiento.^{9,10} La hipertensión, ya sea sostenida en el tiempo o episódica, es el signo clínico encontrado con más frecuencia en pacientes con feocromocitoma; sin embargo, aunque es el signo clínico más común en pacientes con la enfermedad, este tumor se diagnostica solo en el 1% de la población con hipertensión.^{11,12} Las anomalías cardíacas comúnmente se encuentran en los pacientes al momento del diagnóstico, esto debido a que los efectos mismos de la hipertensión y la vasoconstricción coronaria pueden conllevar a cardiomiopatías o incluso miocarditis tóxica. Afortunadamente, estos efectos son casi siempre reversibles después de la adrenalectomía.¹³ Aunque la complejidad de los síntomas descritos anteriormente en los distintos escenarios debería llevar a los profesionales de la salud a sospechar feocromocitoma, éste no es siempre el caso. Con frecuencia, la elevación de las cifras tensionales se atribuye a la hipertensión esencial. Además, los síntomas clásicos del feocromocitoma pueden variar y los episodios sintomáticos pueden atribuirse a ataques de ansiedad y las palpitaciones frecuentemente se asumen como de origen cardíaco primario.¹⁴ Por eso durante la anamnesis es importante indagar sobre antecedentes familiares o personales que sirvan de método de tamizaje para clasificar a los pacientes con riesgo alto de feocromocitoma, esto basado en la predisposición genética. Se han asociado cuatro trastornos genéticos con mayor riesgo de manifestación del tumor, que incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, el síndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis tipo 1 y los paragangliomas familiares.¹⁵

Específicamente en nuestro caso encontramos que existe mayor riesgo de feocromocitoma en los pacientes con neurofibromatosis tipo 1; este síndrome genético autosómico dominante clínicamente se caracteriza por neurofibromas, múltiples manchas café con leche, nódulos de Lisch (hamartomas en el iris) y gliomas en el sistema nervioso central. Aproximadamente el 2% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 padecen feocromocitoma.¹⁶ Debe sospecharse la enfermedad en pacientes que cursan con datos clínicos de hipertensión resistente que requiere la administración de múltiples medicamentos antihipertensivos, episodios hiperadrenérgicos (ansiedad, palpitaciones y diaforesis acompañada de enrojecimiento) o con antecedente familiar de feocromocitoma u otro síndrome genético predisponente.¹⁴

El diagnóstico del feocromocitoma comprende un estudio multidisciplinario que integra la sospecha clínica, los estudios de imagen y las pruebas bioquímicas que finalmente permiten confirmar la existencia de tal tumor. Debido a que la clínica es tan variada, las pruebas bioquímicas se han tornado indispensables en el diagnóstico del feocromocitoma. La determinación de metanefrinas fraccionadas y totales y catecolaminas urinarias en 24 horas son la primera opción diagnóstica.^{17,18} En un estudio multicéntrico de cohortes se valoró que las sensibilidades de éstas fueron del 97, 77 y 86%, y su especificidad del 69, 93 y 88%, respectivamente.¹⁹ Sin embargo, existen pruebas como las metanefrinas libres en el plasma con sensibilidad de 96-99% y especificidad del 80 al 100%,¹⁸ catecolaminas plasmáticas de sensibilidad del 84% y especificidad del 81% y ácido vanilmandélico urinario con sensibilidad del 65% y especificidad del 95% que también son útiles en el momento diagnóstico.¹⁹ Otros estudios argumentan que el valor predictivo de cada prueba diagnóstica se incrementa según las concentraciones por encima del valor normal, de este modo, cuando

las concentraciones de metanefrinas en orina o plasma fueron mayores de dos veces el límite superior el valor predictivo positivo se incrementó al 100%.²⁰ En el caso comunicado el resultado del ácido vanilmandélico estuvo tres veces por encima de lo normal y las metanefrinas libres en plasma aumentaron nueve veces por encima de los valores establecidos, lo que se valoró como un hallazgo compatible con el diagnóstico de feocromocitoma.

Diagnóstico de localización

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico deben realizarse estudios de imagen con el fin de determinar la ubicación del tumor. La tomografía computada y la resonancia magnética deben utilizarse como técnicas de localización en primer lugar. Debido a que el 95% de estos tumores se localizan en el abdomen y la pelvis,²¹ inicialmente las imágenes se enfocan en estas áreas. Entre el 9 y el 23% de estos tumores son extraadrenales, las localizaciones más comunes son las áreas paraaórticas abdominales (75%), la vejiga (10%), el tórax (10%), la cabeza y el cuello (3%). Ambas técnicas tienen alta sensibilidad (98 y 100%, respectivamente), pero escasa especificidad (70 y 67%, respectivamente) por la alta prevalencia de los incidentalomas adrenales.^{22,23,24}

En un estudio retrospectivo de 14 casos de tumores suprarrenales realizado por el departamento de cirugía del Instituto de Ciencias Médicas de la Universidad de Hindú de Benarés, Varanasi, se analizó que la ayuda imagenológica tiene mayor eficacia para la evaluación de una masa suprarrenal, en este caso el feocromocitoma, la tomografía computada con contraste permite una mejor visualización de la glándula y proporciona 100% de sensibilidad diagnóstica.²⁵ De esta manera, expertos en Endocrinología de la Sociedad Polaca concluyeron que la tomografía computada suprarrenal con contraste en compa-

ración con la T tomografía axial computada AC sin contraste tiene mayor sensibilidad (86-88%) y especificidad (92-96%).²⁶

Existen otras ayudas imagenológicas, como la ultrasonografía con especificidad de tan solo 60% por lo que no se recomienda, excepto en casos en que no pueda realizarse tomografía computada o resonancia magnética.^{24,27} La gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG), un análogo de norepinefrina, marcado con yodo-123 o yodo-131, que es absorbido por los tejidos adrenérgicos, localiza así el tejido tumoral; esta técnica suele ser muy específica, pero es algo menos sensible. La tomografía por emisión de positrones se ha realizado con [18F] fluorodesoxiglucosa, [18F]FDA, [18F]fluorodopa, [11C]hidroxiefedrina y [11C]adrenalina. La [18F]FDA es un agente excelente para localizar feocromocitomas adrenales y extraadrenales, incluidas las lesiones metastásicas. No obstante, la ecografía, la gammagrafía con MIBG y la tomografía por emisión de positrones son técnicas menos utilizadas para el diagnóstico de este tumor.²⁴ Aunque el hallazgo imagenológico inicial en nuestro caso fue mediante ecografía de arterias renales, la bibliografía describe que la resonancia magnética es el método imagenológico de elección, por lo que posteriormente se realizó encontrando un patrón imagenológico en sal y pimienta con el que se confirmó el diagnóstico, razón por la cual al paciente se le realizó adrenalectomía.

La primer adrenalectomía la describieron alrededor de 1926 César Roux y Carles Mayo; en el decenio de 1940 las tasas de mortalidad eran de aproximadamente el 50%.²⁸ En la actualidad las tasas de mortalidad han disminuido hasta concentraciones menores del 1%,²⁹ esto debido a los avances en el manejo y cuidado perioperatorio de los pacientes que comprende la evaluación cardiovascular preoperatoria con el fin de conseguir la optimización y normalización de las cifras

de presión arterial, la restauración del volumen intravascular, el manejo intraoperatorio de los fluidos intraoperatorios y las cifras tensionales, el tratamiento y prevención de las arritmias y el manejo posoperatorio.³⁰ Como se describió en nuestro caso, al paciente se le estabilizó el volumen intravascular con hidratación parenteral y las cifras tensionales con bloqueadores alfa y beta previos al procedimiento quirúrgico. El alprazolam como benzodiacepina prescrito en este caso fue decisión del equipo médico porque el paciente durante su estancia hospitalaria tenía episodios de ansiedad.

Como parte del manejo intraoperatorio se recomienda la adecuada comunicación entre los equipos de anestesia y cirugía, con el fin de evitar complicaciones, ya sean de tipo hemorrágico, neumoperitoneo o incluso el constante cambio de cifras tensionales, este último dado por la manipulación del tumor que puede estimular la producción de catecolaminas. Algunos pacientes pueden padecer hiperglucemia secundaria a la glucogénesis y lipólisis producida por el incremento de catecolaminas en sangre.^{31,32} En nuestro caso, el paciente tuvo alteraciones en las cifras tensionales durante el intraoperatorio, lo que era de esperarse según lo descrito en la bibliografía mundial; estas alteraciones fueron tratadas correctamente por el equipo de anestesia sin generar complicaciones posteriores al procedimiento quirúrgico.

CONCLUSIONES

Debe sospecharse este tumor en pacientes jóvenes con hipertensión de difícil manejo con factores de riesgo, especialmente en sujetos con antecedentes familiares de feocromocitoma o de alteraciones genéticas, como la neurofibromatosis. El diagnóstico generalmente se establece de manera incidental; los métodos imagenológicos sumamente sensibles, como la resonancia magnética nuclear y la medición de metanefrinas en sangre, son efectivos. El tratamiento

debe establecerse de manera integral, desde el preoperatorio, el intraoperatorio y hasta el posoperatorio, siempre evaluando la estabilidad hemodinámica del paciente.

REFERENCIAS

1. Ortellado N, Carísimo M, Huber G. Feocromocitoma: manejo anestésico transoperatorio. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *An Fac Cienc Méd (Asunción)* 2008; 41 (1-2): 64-74.
2. Subramaniam R. Pheochromocytoma: Current concepts in diagnosis and management. *Trends Anaesth Crit Care* 2011; 1 (2): 104-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tacc.2011.01.009>.
3. Nguyen-Martín MA, Hammer GD. Pheochromocytoma: an update on risk groups, diagnosis and management. *Hosp Physician* 2006: 17-24.
4. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* 1997; 47 (4-6): 279-283. doi. 10.1159/000185477.
5. Kebebew E, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms. *Arch Surg* 2002; 137 (8): 948-953. doi. 10.1001/archsurg.137.8.948.
6. Novoa EC, Segura JC. Feocromocitoma y manejo anestésico perioperatorio: reporte de caso. *Univ Médica* 2014; 55 (2): 220-8.
7. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, Kawa G, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 Suppl 1: 132s-138s. doi. 10.1016/S0753-3322(02)00231-7.
8. Karasek D, Shah U, Fryszak Z, Stratakis C, et al. An update on the genetics of pheochromocytoma. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 141-147. doi. 10.1038/jhh.2012.20.
9. Berends A, Buitenwerf E, De Krijger R, Veeger N, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* 2018; S0953-6205(18)30015-3 doi. 10.1016/j.ejim.2018.01.015.
10. Guzmán G, Casas LA, Navarro EP, Arango L. Experiencia en el manejo de feocromocitoma en los últimos 10 años: serie de casos. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* 2017; 3 (3): 33-36.
11. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 62. doi. 10.1111/j.1524-6175.2002.01452.x.
12. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 46. doi. 10.1097/00005792-199101000-00004.

13. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366 (9486): 665-675. DOI. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5).
14. Mannelli M, Bemporad D. Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (6): 567-71. doi. <http://doi.org/10.1007/BF03345503>.
15. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1531. doi. 10.1056/NEJM199412013312229.
16. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, et al. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 1999; 162: 1582. doi. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)68171-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)68171-2).
17. Virseda-Rodríguez JA, Martínez-Ruiz J, Carrión-López P, Martínez-Sánchez C, et al. Feocromocitoma: más de una década de experiencia. Revisión de la literatura. *Actas Urol Esp* 2010; 34 (10): 888-892.
18. Berkel V, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (3): 109-19. doi. 10.1530/EJE-13-0882.
19. Lenders J, Pacak K, Walther MM, Linehan W, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma which test is best? *JAMA* 2002; 287 (11): 1427-34 doi.10.1001/jama.287.11.1427.
20. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, et al. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma *Arch Surg* 2007; 142 (9): 870-3. doi. 10.1001/archsurg.142.9.870.
21. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15 (3): 356-368. <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-15-3-356>.
22. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytomas: State of the art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24 (4): 539-553. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0013>.
23. Bernal C, Alcázar JM. Feocromocitoma: presentación clínica. Diagnóstico y tratamiento. *Hipertens y Riesgo Vasc* 2006; 23 (6): 173-83. doi. 10.1016/S1889-1837(06)71631-2.
24. Oleaga A, Goñi F. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr* 2008; 55 (5): 202-16. doi. 10.1016/S1575-0922(08)70669-7.
25. Khanna S, Priya R, Bhartiya SK, Basu S, et al. Adrenal tumors: An experience of 10 years in a single surgical unit. *Indian J Cancer* 2015; 52 (3): 475-8. DOI. 10.4103/0019-509X.176749.
26. Bednarczuk T, Bolanowski M, Sworczak K, Górnicka B, et al. Adrenal incidentaloma in adults — management recommendations by the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol* 2016; 67 (2): 234-58. doi. 10.5603/EP.a2016.0039.
27. Sánchez R. Feocromocitoma: Diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Cardiol* 2010; 21 (3): 124-137.
28. Welbourn RB. Early surgical history of pheochromocytoma. *Br J Surg* 1987; 74: 594-596. doi. 10.1002/bjs.1800740717.
29. Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Pheochromocytoma, a rare cause of hypertension: long-term follow-up of 55 surgically treated patients. *World J Surg* 1998; 22: 689-693. [discussion 694]. doi. <http://doi.org/10.1007/s002689900454>.
30. Hodin R, Lubitz C, Phitayakorn R, Stephen A. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Curr Probl Surg* 2014; 51: 151-187. doi. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2013.12.001>.
31. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha 1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004; 92: 512-517. doi. <https://doi.org/10.1093/bja/ae083>.
32. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 359-369. doi. <https://doi.org/10.1053/jcan.2002.124150>.