

L. GARCÍA^a, J. ANGLADA^a, C. DEL POZO^a, A. SALAS^b,
J.A. DE MARCOS^c Y E. VELOSO^d

^aServicio de Endocrinología. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. ^cServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. ^dServicio de Cirugía General. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona. España.

PSEUDOPHEOCHROMOCYTOMA

Pseudopheochromocytoma is a rare entity that has recently been defined. It occurs in patients with a clinical diagnosis of pheochromocytoma but without the typical medullary tumor; instead, they have an adrenal cortical adenoma or carcinoma. We report a patient with hypertension, elevated catecholamine levels and radiologic findings suggestive of pheochromocytoma. Pathological study was conclusive for adrenocortical adenoma. We review the literature on pseudopheochromocytoma, the usefulness of immunohistochemical markers in the study of adrenal tumors and discuss the neuroendocrine differentiation of adrenal cortical tumors.

Key words: Pheochromocytoma. Adrenal cortical neoplasm. Neuroendocrine differentiation. Immunohistochemistry.

Elseudofeocromocitoma es una rara entidad recientemente definida. Ocurre en pacientes con el diagnóstico clínico de feocromocitoma pero sin el típico tumor medular suprarrenal, en lugar del que suele encontrarse un adenoma o un adenocarcinoma cortical suprarrenal. Describimos a una paciente con hipertensión arterial, hipersecreción de catecolaminas y hallazgos radiológicos compatibles con feocromocitoma, cuyo examen anatomopatológico fue concluyente de adenoma cortical. Revisamos la bibliografía referente alseudofeocromocitoma, la utilidad de los marcadores inmunohistoquímicos empleados en el estudio histopatológico de los tumores suprarrenales y, finalmente, se discute la patogenia de la diferenciación neuroendocrina de los tumores corticales.

Palabras clave: Feocromocitoma. Neoplasia cortical suprarrenal. Diferenciación neuroendocrina. Inmunohistoquímica.

INTRODUCCIÓN

Con el términoseudofeocromocitoma se ha definido la enfermedad de un paciente con el diagnóstico clínico de feocromocitoma, pero sin el subyacente típico tumor medular suprarrenal¹. Se trata de casos en que la valoración clínica concluye con el diagnóstico de feocromocitoma y, sin embargo, no se encuentra la correspondencia esperada en las exploraciones complementarias morfológicas o en los hallazgos quirúrgicos y/o anatomopatológicos. Por tanto, es un escenario diferente del de un feocromocitoma que se diagnostica sin su típica expresividad clínica, por motivos como el hallazgo de un incidentaloma suprarrenal^{2,3} o por la secreción concomitante de otras sustancias (síndrome de Cushing por secreción ectópica de corticotropina [ACTH])⁴⁻⁸. Desde el punto de vista clínico, es importante conocer esta entidad para ofrecer el tratamiento adecuado al paciente y, por otra parte, tiene interés por su patogenia.

Las primeras comunicaciones deseudofeocromocitoma fueron de pacientes con procesos patológicos no relacionados (coartación de la aorta abdominal, astrocitoma cerebral) que tuvieron una forma de presentación clínica atípica, semejante a la de un feocromocitoma^{9,10}. Otra variedad deseudofeocromocitoma corresponde a tumores suprarrenales corticales (adenomas o adenocarcinomas) con diferenciación medular (tumores mixtos) y expresividad clínica similar a la del feocromocitoma^{1,11-13}.

Correspondencia: Dr. L. García.
Plza. Dr. Robert, 5. 08221 Terrassa. Barcelona. España.
Correo electrónico: 235661gp@comb.es

Manuscrito recibido el 14-7-2003; aceptado para su publicación el 6-10-2003.



Fig. 1. Tomografía computarizada suprarrenal. Nódulo en la glándula derecha.



Fig. 2. Imagen potenciada en T₂ de la resonancia magnética, con saturación de la grasa. Nótese la hiperintensidad focal en el nódulo adrenal derecho.

Con la descripción del siguiente caso clínico queremos ilustrar y revisar la bibliografía referente al pseudofeocromocitoma, y discutir acerca de su patogenia.

CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años que ingresó en nuestro centro para el estudio de un tumor suprarrenal detectado a raíz de una crisis hipertensiva. Tenía antecedentes familiares de diabetes mellitus y su madre presentaba hipertensión arterial. Sin antecedentes personales de interés, 3 meses antes consultó por un episodio de cefalea y epistaxis; se encontró que su presión arterial era de 230/130 mmHg. Del estudio ambulatorio destaca la persistencia de episodios de cefalea, sin

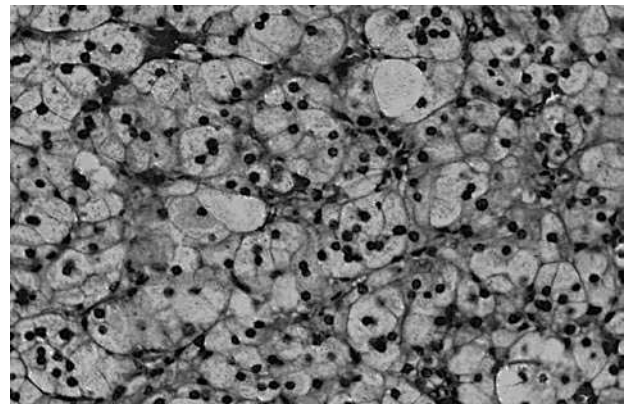


Fig. 3. Tumoraación formada por nidos sólidos y cordones de células de citoplasma amplio eosinófilo o microvacuolado, con características morfológicas similares a las células corticales. (HE 200.)

palpitaciones ni sudoración, pero acompañados de cifras de presión arterial elevadas, a pesar de recibir tratamiento con 20 mg/día de enalapril, y un examen ecográfico abdominal, donde se informó de una nodulación adrenal derecha. En el momento del ingreso, la paciente tenía buen estado general, y no se apreciaban estigmas cushingoides y de virilización. No refería síndrome tóxico. El peso era de 84 kg y la talla, de 154 cm. La presión arterial era de 190/100 mmHg. La frecuencia cardíaca, de 80 lat/min. La temperatura era de 36,5 °C. El examen fundoscópico, el electrocardiograma y la radiografía de tórax resultaron normales. En la tomografía computarizada (TC) suprarrenal se apreció un nódulo en la glándula derecha de 2 x 1,6 cm, de bordes bien definidos y densidad irregular, con un valor promedio de 23 unidades Hounsfield (fig. 1). De la analítica destacamos: creatinina sérica, 0,9 mg/dl; natremia, 141 mEq/l; kaliemia, 4,4 mEq/l; glucemia, 97 mg/dl; cortisolemia, 18,1 g/dl; ACTH, 49 pg/ml; sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), 1,2 g/ml; 17-hidroxiprogesterona, 1,3 ng/ml; actividad de renina plasmática, 0,2 ng/ml/h; aldosterona plasmática en decúbito, 32 pg/ml; cortisoluria, 22 g/24 h; todos ellos normales, al igual que el hemograma, el proteínograma, las pruebas hepáticas, la coagulación, la calce-mia, el perfil lipídico, la coagulación y tirotopina (TSH). La determinación de catecolaminas fraccionadas y sus metabolitos en orina fue normal, excepto por una elevación del ácido vanilmandélico (9 mg/24 h; valores normales < 7). Para completar el estudio se realizaron también un rastreo gammagráfico con ¹³¹I-metayodobencilguanidina (¹³¹I-MIBG), sin visualizarse acumulaciones patológicas del radiotrazador, y una RM suprarrenal, en la que se apreció que el nódulo tenía una pequeña zona que se visualizaba muy hiperintensa en la secuencia potenciada en T₂ (fig. 2). Se administró tratamiento con fenoxibenzamina oral a dosis crecientes hasta 90 mg/día y propranolol, 30 mg/día, con lo que los controles de la presión arterial sistólica estuvieron entre 120 y 135 mmHg, los de la diastólica, entre 77 y 90 mmHg, y la frecuencia cardíaca, entre 70 y 78 lat/min. Se realizó una suprarrenalectomía laparoscópica transperitoneal sin complicaciones. En el examen anatomopatológico se observó un nódulo suprarrenal de 2,2 cm, encapsulado, con áreas hemorrágicas y características morfológicas de adenoma cortical suprarrenal en el examen microscópico (fig. 3). La inmunohistoquímica con el marcador A103

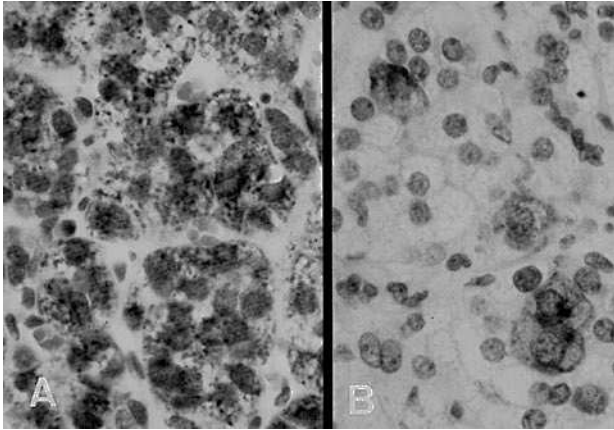


Fig. 4. Izquierda (A): positividad intensa en el citoplasma de las células tumorales para A103. Derecha (B): expresión de sinaptofisina en células tumorales aisladas (400).

resultó positiva en la mayoría de las células tumorales, mientras que para sinaptofisina fue focalmente positiva (fig. 4). Después de la intervención quirúrgica, sin tratamiento farmacológico hipotensor, la paciente se ha mantenido normotensa, y en el control analítico a los 2 meses la excreción urinaria de catecolaminas y sus metabolitos han resultado normales.

DISCUSIÓN

El resumen del caso clínico aportado se concreta en una paciente con episodios de cefalea e hipertensión arterial, en la que se descubre un pequeño tumor suprarrenal de densidad radiológica elevada en la TC, con una pequeña zona de hiperintensidad en la secuencia T₂ de la RM, una excreción urinaria ligeramente aumentada de ácido vanilmandélico, y ausencia de acumulaciones patológicas del radiotrazador en la gammagrafía con ¹³¹I-MIBG. Con estos datos se formuló el diagnóstico clínico de feocromocitoma. En el examen anatomopatológico se encontró un adenoma cortical, pero con positividad focal para sinaptofisina en la inmunohistoquímica. Después de la exéresis, la paciente permaneció normotensa y, asimismo, se normalizó la excreción urinaria de ácido vanilmandélico. Por tanto, el caso se ajusta a la definición de pseudofeocromocitoma, ya que la historia clínica es compatible con feocromocitoma, y los datos bioquímicos y morfológicos también lo son, aunque de forma parcial; no obstante, en el estudio anatomopatológico se encuentra un adenoma cortical con rasgos de diferenciación neuroendocrina.

Aunque, aproximadamente, el 5,4% de los pacientes con feocromocitoma cursa de forma asintomática (sin cefalea, sudoración o palpitaciones) y el 17% lo hace sin hipertensión arterial, en la mayoría de estas ocasiones, al igual que en los pacientes sintomáticos, se constata una hipersecreción de catecolaminas³. Los valores no muy aumentados de catecolaminas y de sus metabolitos, pueden atribuirse al pequeño tamaño del

tumor¹⁴, al metabolismo y a la degradación intratumoral de las catecolaminas¹⁵ y/o a que la secreción tiene carácter episódico¹⁶. El feocromocitoma suele apreciarse en las exploraciones morfológicas como un tumor suprarrenal habitualmente solitario y unilateral, generalmente de tamaño superior a 3 cm, de contorno redondeado u oval, con márgenes bien definidos, de densidad no homogénea, con posibles áreas quísticas, que capta bien el contraste vascular, con una densidad en la TC superior a 10 unidades Hounsfield (sin contraste). En la RM se ha considerado patognomónico una señal hiperintensa en T₂ respecto al parénquima hepático^{17,18}, aunque se ha descrito alguna excepción a esta característica¹⁹. El rastreo gammagráfico con ¹³¹I-MIBG puede resultar falsamente negativo en el 9-20% de los feocromocitomas¹⁹⁻²¹.

Las primeras descripciones de pseudofeocromocitoma corresponden a pacientes con episodios clínicos repetidos indicativos de crisis adrenérgicas, en los que no existe enfermedad macroscópica suprarrenal, y en los que finalmente el diagnóstico depende de un proceso diferente, como una coartación de la aorta abdominal⁹ o un astrocitoma cerebral¹⁰. Es decir, se trata de formas de presentación atípicas, que recuerdan al feocromocitoma, de enfermedades diferentes. En estas comunicaciones destaca la carencia de recursos exploratorios, dadas las fechas en que tuvieron lugar: no se cuantifican las catecolaminas ni sus metabolitos⁹, no hay pruebas de imagen como la ecografía, la TC o la RM, y tampoco existen exploraciones morfofuncionales radioisotópicas^{9,10}. Por tanto, el diagnóstico se fundamentaba básicamente en la historia clínica de varios años de evolución, y se ayudaba de pruebas de provocación de escasa eficiencia²¹. En ambos casos se recurría a la laparotomía exploratoria como técnica de diagnóstico y tratamiento, sin encontrar el esperado feocromocitoma. Probablemente estos pacientes han seguido existiendo en relación con enfermedades muy diversas, pero la posibilidad de cuantificar de forma sistemática las catecolaminas y sus metabolitos, así como la disponibilidad de explorar el abdomen mediante TC, ha permitido descartar el tumor suprarrenal de una forma rápida y sencilla.

La otra variedad de pseudofeocromocitoma, y la más frecuente dentro de la rareza de esta afección, se debe a la presencia de un tumor cortical, adenoma o adenocarcinoma, con diferenciación neuroendocrina, por lo que ha recibido el nombre de tumor mixto^{1,11-13}. Es posible incluso que exista una variedad de tumor mixto suprarrenal, mielolipoma y feocromocitoma²². La primera comunicación fue la de Robinson y Baker-Bates, en 1954¹¹. Con una detallada y larga historia clínica salpicada de episodios de dolor torácico y, finalmente, ante un cuadro de dolor toracoabdominal con cefalea, hiperhidrosis e hipertensión arterial, con hiperglucemia y leucocitosis, sin contar con la determinación de catecolaminas o sus metabolitos y, con pruebas de imagen basadas en la radiografía convencional de abdomen, urografía intravenosa y pielogra-

fía retrógrada, los autores establecen el diagnóstico de feocromocitoma. Durante el acto quirúrgico, en el que se extirpa un gran tumor suprarrenal con infiltración de estructuras adyacentes, la presión arterial se incrementa notoriamente, así como también la frecuencia cardíaca. El paciente fallece a los pocos minutos de la exéresis tumoral. El examen anatomopatológico celosamente revisado fue concluyente de carcinoma cortical suprarrenal con metástasis ganglionares regionales y pulmonares. Otros autores han comunicado casos aislados^{12,13} y una serie de 5 pacientes¹ con crisis adrenérgicas, hipertensión arterial, elevación de las catecolaminas y tumor suprarrenal, que resultó ser un adenoma cortical o un adenocarcinoma cortical. En algunas comunicaciones se destaca el comportamiento similar al del clásico feocromocitoma, con crisis hipertensivas durante la manipulación quirúrgica e hipotensión grave posterior a la exéresis, cuando no se llevó a cabo un tratamiento bloqueador adrenérgico preoperatorio^{11,12}. Sólo en un caso, de un tumor suprarrenal en el que había proliferación de células corticales y medulares, el paciente tenía un síndrome de Cushing clínico y hormonal¹³. En las demás comunicaciones, con la excepción de algunos pacientes que expresaban dolor abdominal, no se describen otras manifestaciones distintas de la hipersecreción de catecolaminas que pudieran estar relacionadas con la naturaleza cortical del tumor (síndromes por exceso de glucocorticoides, mineralocorticoides o andrógenos)^{1,11,12}.

El examen microscópico convencional de los tumores suprarrenales puede ofrecer serias dudas a la hora de diferenciar entre el origen cortical o medular, debido a la amplia variedad de hallazgos histológicos que ofrecen tanto las neoplasias corticales como las medulares^{12,13,23-26}. Esta dificultad puede ser más notoria en el caso de un paciente conseudofeocromocitoma, pues comporta un erróneo diagnóstico anticipado de feocromocitoma. En los tumores corticales suprarrenales de algunos pacientes conseudofeocromocitoma se ha documentado la presencia de caracteres funcionales o inmunohistoquímicos propios de la extirpe neoplásica medular. Walters et al¹² pusieron de manifiesto una gran cantidad de catecolaminas (200 g/g de tejido) en un adenocarcinoma cortical con expresividad clínica de feocromocitoma. Alsabeh et al¹ han comunicado una serie de 5seudofeocromocitomas, con valores supranormales de catecolaminas y manifestaciones clínicas relacionadas, con tumor suprarrenal de 4-6 cm, de densidad heterogénea en la TC o la RM. En 3 casos, el tumor correspondió a un adenoma cortical, y en 2, a un carcinoma, sin evidencia de que concurriera un feocromocitoma o hiperplasia medular en ningún caso. En la inmunohistoquímica, 4 tumores fueron positivos para sinaptofisina y todos, negativos para cromogranina. Por microscopia electrónica, sólo en un caso se detectaron gránulos neurosecretorios en las zonas de la neoplasia que resultaron positivas para sinaptofisina, y se observaron también otros hallazgos típicos de las células del córtex adre-

nal (abundancia de retículo endoplásmico liso, mitocondrias y cristales tubulovesiculares).

La observación ultraestructural, mediante microscopia electrónica de gránulos densos secretorios, y la detección inmunohistoquímica de marcadores neuroespecíficos caracterizan la diferenciación neuroendocrina de la célula^{1,27,28}. La cromogranina A es un constituyente proteico de la matriz de los gránulos densos neurosecretorios, y durante muchos años su detección inmunohistoquímica se ha utilizado de forma sistemática para el análisis de los tumores neuroendocrinos^{25,28,29}. Su cantidad varía considerablemente en función del tipo celular y entre diferentes neurogránulos, lo que, unido a problemas metodológicos derivados del epítipo o del anticuerpo utilizado, puede contribuir a que en algunas ocasiones se detecte una menor, variable o incluso nula inmunorreactividad²⁸. Su presencia se ha documentado en la mayoría de paragangliomas y feocromocitomas y, por contra, escasamente en neuroblastomas. También se ha detectado en algunos tumores hipofisarios (prolactinomas), en la mayoría de los carcinomas medulares de tiroides, carcinoides, tumores de islotes pancreáticos y en una minoría de tumores pulmonares de células pequeñas²⁸. La negatividad inmunohistoquímica para la cromogranina, a pesar de la presencia de gránulos neurosecretorios en el examen de microscopia electrónica, se ha interpretado, por Alsabeh et al¹, como el resultado de la escasez de estos gránulos en el tejido estudiado, en comparación con la positividad habitual en los feocromocitomas, por la abundancia de dichos gránulos. Por otra parte, la neurodiferenciación suele ser focal, lo que explica que, en algún caso, la inmunohistoquímica sea negativa por una cuestión de la muestra elegida¹. La sinaptofisina es un constituyente glucoproteico de la membrana de las pequeñas vesículas claras de las neuronas y células neuroendocrinas, implicada en la formación y el reciclaje de las vesículas sinápticas o en su exocitosis dependiente del calcio^{25,28}. También está presente, aunque en cantidades 100 veces inferiores, en los grandes gránulos densos neurosecretorios²⁸. En la actualidad, se considera el marcador inmunohistoquímico más sensible y específico para los tumores neuroendocrinos^{25,27,28}. La sinaptofisina se expresa con independencia del grado de diferenciación, secreción hormonal y agresividad clínica del tumor^{27,28}. A103 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra un antígeno de las células del melanoma denominado Melan-A o MART-1. Se ha descrito inmunorreactividad de A103, además de en los melanomas, en la práctica totalidad de los tumores corticoadrenales (adenomas y carcinomas) y no en las metástasis suprarrenales, en los feocromocitomas ni en una amplia variedad de carcinomas extraadrenales, lo que ha llevado a considerar, en la actualidad, que este marcador inmunohistoquímico es el más útil a la hora de distinguir las neoplasias corticales de otros carcinomas y del feocromocitoma²⁶. En el caso de la paciente descrita, el examen microscópico del tumor y la inmu-

norreactividad de A103 fueron diagnósticos de adenoma cortical, y la presencia de sinaptofisina indicó la diferenciación neuroendocrina.

A pesar del diferente origen embriológico de las células corticales y medulares, en varias series anatómopatológicas se han comunicado rasgos de diferenciación neuroendocrina en los tumores corticales (adenomas y carcinomas), al apreciar positividad para sinaptofisina en la inmunohistoquímica, aunque, a diferencia de los seudofeocromocitomas, sin traducción clínica. Miettinen²³ constató este hallazgo en 8 de 10 carcinomas suprarrenales, en los que la inmunohistoquímica de cromogranina resultó negativa. Sin embargo, en 4 de 5 de estos carcinomas se visualizaron gránulos neurosecretorios densos por microscopía electrónica. De estos 10 carcinomas sólo 2 se acompañaban de hiperfunción clínica de tipo cortical. Schröder et al²⁴ encuentran positividad para sinaptofisina en 21 de 57 adenomas corticales y en 10 de 15 carcinomas corticales primarios; frente a tan positivos resultados, los autores prefieren denominar a este fenómeno "inmunorreactividad *sinaptofisin-like*". En ningún caso resultó positiva la inmunohistoquímica para cromogranina A. En la serie de Komminoth et al²⁵, 23 de 27 carcinomas corticales tuvieron inmunorreactividad para sinaptofisina cuya síntesis *in situ* se demostró mediante hibridización del ARNm. La inmunohistoquímica para cromogranina A resultó negativa. Haak y Fleuren³⁰ constataron positividad intensa para sinaptofisina en 4 adenomas corticales, de los cuales 3 producían síndrome de Cushing y uno, síndrome de Conn. Asimismo, este hallazgo se reprodujo en 15 de 18 adenocarcinomas con síndrome hormonal cortical, salvo en 5 casos. Por tanto, la observación de diferenciación neuroendocrina en tumores corticales es un hecho frecuente, que normalmente no tiene traducción funcional, y que conceptualmente no se incluye bajo el término de seudofeocromocitoma, pues no tiene implicaciones clínicas.

El seudofeocromocitoma es una entidad de la que existen pocos casos descritos en la bibliografía. Ocurre en pacientes con un diagnóstico clínico de feocromocitoma y habitualmente un sustrato patológico de tumor mixto suprarrenal secretor de catecolaminas (a menudo, un carcinoma con diferenciación neuroendocrina). Los resultados de los estudios clínicos pueden no ser todo lo concordantes que cabría esperar en un feocromocitoma. En el tratamiento preoperatorio del paciente conviene incluir un tratamiento farmacológico bloqueador adrenérgico para minimizar los acontecimientos adversos intra y postoperatorios. Aunque el origen embriológico del córtex adrenal se encuentra en el mesodermo y, por tanto, no se puede considerar estrictamente como parte del sistema neuroendocrino, el desarrollo de hiperplasia, adenoma o carcinoma cortical es muy frecuente en el contexto de los síndromes de neoplasia neuroendocrina múltiple de tipo 1, lo que sugiere una relación patogénica³⁰. Rasgos ligeros de diferenciación neuroendocrina pueden constata-

tarse en algunos córtex adrenales normales, y con mayor intensidad en la mayoría de adenomas y carcinomas corticales^{23-25,30}. Una hipótesis patogénica consistiría en que algunas células corticales, al convertirse en tumorales, adquieren una diferenciación neuroendocrina o desarrollan un fenotipo neuroendocrino, a partir de una capacidad potencial compartida con las células medulares, que estaba inhibida o pobremente expresada. Un paso más en la diferenciación neuroendocrina incluiría la producción suficiente de gránulos densos neurosecretorios para dar lugar a la secreción de catecolaminas, al síndrome clínico de crisis adrenérgicas y, por tanto, al seudofeocromocitoma.

ADDENDUM

Después de la aceptación de este trabajo se ha publicado otra interesante serie clínica de pacientes con seudofeocromocitoma afectados de síndrome de apnea del sueño, con hipersecreción de catecolaminas y sin tumor secretor³¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alsabeh R, Mazoujian G, Goates J, Medeiros LJ, Weiss LM. Adrenal cortical tumors clinically mimicking pheochromocytoma. *Am J Clin Pathol* 1995;104:382-90.
2. Sparagana M, Feldman JM, Molnar Z. An unusual pheochromocytoma associated with an androgen secreting adrenocortical adenoma. Evaluation of its polypeptide hormone, catecholamine, and enzyme characteristics. *Cancer* 1987; 60:223-31.
3. García Pascual L, Córdoba Cardona J, Simó Canonge R, Mesa Manteca J, Obiols Alfonso G, De Torres Ramírez I. Feocromocitoma clínicamente insospechado. *Rev Clin Esp* 1991;189:227-30.
4. Castleman B, Towne VW. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 42231. *N Engl J Med* 1956;254:1090-4.
5. Williams GA, Crockett ChL, Butler WWS, Crispell KR. The coexistence of pheochromocytoma and adrenocortical hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:622-31.
6. Meloni CR, Tucci J, Canary JJ, Kyle LH. Cushing's syndrome due to bilateral adrenocortical hyperplasia caused by a benign adrenal medullary tumor. *J Clin Endocr* 1966;26:1192-200.
7. Spark RF, Connolly PB, Gluckin DS, White R, Sacks B, Landsberg L. ACTH secretion from a functioning pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1979;310:416-8.
8. Van Dam PS, Van Gils A, Canninga-van Dijk MR, De Koning EJ, Hofland LJ, De Herder WW. Sequential ACTH and catecholamine secretion in a phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2002;147:201-6.
9. Goldzieher JW, McMahon HE, Goldzieher MA. Coarctation of the abdominal aorta simulating pheochromocytoma. *Arch Int Med* 1951;88:835-9.
10. Evans ChH, Westfall V, Atuk NO. Astrocytoma mimicking the features of pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1972;286:1397-9.
11. Robinson PL, Baker-Bates ET. Adrenal cortical carcinoma simulating a phaeochromocytoma. *Br J Surg* 1954;41:399-403.
12. Walters G, Wyatt GB, Kelleher J. Carcinoma of the adrenal cortex presenting as a pheochromocytoma: report of a case. *J Clin Endocrinol* 1962;22:575-80.
13. Mathison DA, Waterhouse CA. Cushing's syndrome with hypertensive crisis and mixed adrenal cortical adenoma-pheochromocytoma (corticomedullary adenoma). *Am J Med* 1969;47: 635-41.
14. Van der Harst E, De Herder WW, De Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SWJ, et al. The value of plasma markers for the clinical behaviour of phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2002;147:85-94.

García L, et al. Seudofeocromocitoma

15. Crout JR, Sjoerdsma A. Turnover and metabolism of catecholamines in patients with pheochromocytoma. *J Clin Invest* 1964;43:94-102.
16. Taubman I, Paerson OH, Anton AH. An asymptomatic catecholamine-secreting pheochromocytoma. *Am J Med* 1974;57:953-6.
17. Udelsman R, Fishman EK. Radiology of the adrenal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:27-42.
18. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-85.
19. García Pascual L, Gómez L, Mañé Herrero S, Anglada J. Doble falso negativo en la localización de un feocromocitoma. *Med Clin (Barc)* 1993;101:78.
20. Shapiro B, Fig LM. Management of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:443-81.
21. Young WF. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:801-27.
22. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 46-1988. *N Engl J Med* 1988;319:1336-43.
23. Miettinen M. Neuroendocrine differentiation in adrenocortical carcinoma. New immunohistochemical findings supported by electron microscopy. *Lab Invest* 1992;66:169-74.
24. Schröder S, Padberg BCH, Achilles E, Holl K, Dralle H, Klöp-pel G. Immunocytochemistry in adrenocortical tumours: a clinicomorphological study of 72 neoplasms. *Virchows Archiv Pathol An* 1992;420:65-70.
25. Komminoth P, Roth J, Schröder S, Saremaslani P, Heitz Ph. Overlapping expression of immunohistochemical markers and synaptophysin mRNA in pheochromocytomas and adrenocortical carcinomas. Implications for the differential diagnosis of adrenal gland tumors. *Lab Invest* 1995;72:424-31.
26. Loy TS, Philips RW, Linder ChL. A103 immunostaining in the diagnosis of adrenal cortical tumors. An immunohistochemical study of 316 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:170-2.
27. Gould VE, Lee I, Wiedenmann B, Moll R, Chejfec G, Franke WW. Synaptophysin: a novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells, and their neoplasms. *Human Pathol* 1986;17:979-83.
28. Wiedenmann B, Huttner WB. Synaptophysin and chromogranins/secretogranins. Widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1989;58:95-121.
29. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348:1134-49.
30. Haak HR, Fleuren GJ. Neuroendocrine differentiation of adrenocortical tumors. *Cancer* 1995;75:860-4.
31. Hoy LJ, Emery M, Wedzicha JA, et al. Obstructive sleep apnea presenting as pseudopheochromocytoma: a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2033-8.