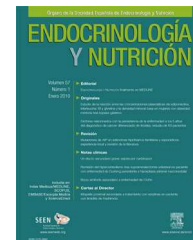


ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Tomografía por emisión de positrones marcada con 18-Fluor-dihidroxifenilalanina para el diagnóstico de feocromocitoma

6-[F18]-Fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography for diagnosis of pheochromocytoma

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes que derivan de las células cromafines adrenales. Se presentan con signos y síntomas derivados del exceso de catecolaminas y su diagnóstico puede suponer un reto condicionado por la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas¹.

Se presenta el caso de una mujer de 41 años que consultó por episodios de palpitations de minutos de duración, asociados a elevación de la tensión arterial, que ocurrían en relación con la menstruación, desde hacía 2 años, no acompañados de cefalea. Era fumadora, previamente sus menstruaciones transcurrían sin incidencias y había tenido 2 gestaciones a término normales. El estudio cardiológico (electrocardiograma, Holter de electrocardiograma y de tensión arterial y ecocardiograma), así como la radiografía de tórax fueron normales, incluso en los periodos sintomáticos. En la exploración física no destacaba ningún hallazgo significativo. Tenía un peso de 60 kg, talla 169 cm, tensión arterial 130/60 mmHg y frecuencia cardiaca 80 lpm. La exploración ginecológica ecográfica fue normal.

Como parte del diagnóstico diferencial de las palpitations y la hipertensión arterial, se solicitó una analítica completa con proteinograma, hormonas y marcadores tumorales: glucemia 89 mg/dl, perfil hepático normal, beta-2-microglobulina 1,4 mg/l, proteinograma e inmunoglobulinas en rango normal, triptasa 7,07 ng/ml (< 11,5), TSH 1,45 uU/ml, calcio 9,8 mg/dl, calcitonina 2 mg/dl (2-11,5), renina 8 pg/ml (3-33), aldosterona 137 pg/ml (97-626), cromogranina A 0,8 nmol/l (< 6). Se solicitaron las metanefrinas fraccionadas en orina, que fueron normales en 2 determinaciones diferentes. Por persistencia de los síntomas varios meses después, incluso en el periodo intermenstrual, se repitió el análisis y se observó una discreta elevación: cociente normetanefrina/creatinina 167 ug/g (< 560), cociente metanefrina/creatinina 333,3 ug/dl (< 260) y cociente ácido vanilmandélico/creatinina 3,74 ug/g (< 10), con una cromogranina A entonces de 12 nmol/l.

Ante la sospecha de un feocromocitoma o paraganglioma de posible localización ginecológica, se solicitó una tomografía computerizada (TC) abdominal, que fue normal, y una gammagrafía con ¹²³I-metayodobencilguanidina (¹²³I-MIBG), que no mostró captación patológica (fig. 1). Se amplió el estudio con una nueva TC de cuello-mediastino y tórax que mostró un nódulo tiroideo, cuya punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía fue de benignidad.

A pesar de los resultados bioquímicos poco concluyentes y la repetida negatividad de las pruebas de localización, la clínica de la paciente animó a solicitar la realización de tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-dihidroxifenilalanina (¹⁸F-DOPA-PET-TC). Se observó un aumento de la captación en la glándula suprarrenal derecha (SUV máx 9,59) (fig. 2), compatible con la existencia de feocromocitoma. Se inició entonces el bloqueo alfa-adrenérgico, con buen control de la tensión arterial, y posterior bloqueo beta, previo a la cirugía. La anatomía patológica confirmó la sospecha y no se encontraron datos sugerentes de agresividad histológica (Ki67 < 2% e inmunohistoquímica positiva para ENE, S-100, cromogranina A, sinaptofisina, CD56, PGP 9,5 y vimentina). Se ha solicitado el estudio genético.

El diagnóstico de los feocromocitomas se basa en datos clínicos, bioquímicos y en estudios de localización. Los síntomas no son específicos y presentan gran variabilidad interindividual; pueden remedar otras muchas patologías más frecuentes, por lo que, aunque en ocasiones pueda sospecharse la existencia de un tumor de este tipo, no siempre se diagnostica².

La prueba de elección para el despistaje de un tumor productor de catecolaminas es la determinación de metanefrinas libres en plasma o fraccionadas en orina³. Lo ideal sería disponer de ambas, pero dado que en ocasiones la medición en orina es la única disponible y accesible, se recurre a esta como única determinación⁴. En ocasiones se pueden obtener resultados equívocos, como ocurrió inicialmente en esta paciente, y plantea la duda entre continuar con el algoritmo diagnóstico o catalogarlo como falso positivo².

Si la clínica y la bioquímica son compatibles, está indicado realizar el estudio de localización, comenzando a nivel abdominal⁴. Suele ser necesario complementar las imágenes anatómicas de la TC o resonancia magnética (RM) (sensibilidad 90-100%, pero especificidad baja) con las pruebas funcionales de medicina nuclear, entre las que destacan la gammagrafía marcada con ¹²³I-MIBG (especificidad del

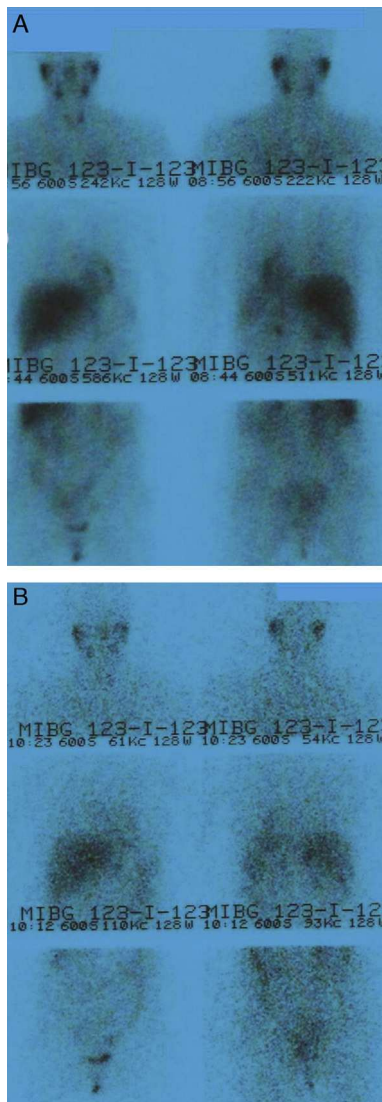


Figura 1 Gammagrafía con ^{123}I -MIBG (dosis de 185 MBq). Proyecciones anterior y posterior de cuello-tórax-abdomen a las 24 h (A) y anterior y posterior de cuello-tórax-abdomen a las 48 h (B). No se observan hallazgos patológicos. Las imágenes obtenidas muestran una distribución del radiofármaco compatible con la distribución fisiológica desde las primeras adquisiciones.

99%)⁵ y la marcada con el análogo de somatostatina ^{111}In -pentetreótide, menos empleada por su menor rentabilidad⁶.

Sin embargo, no siempre se logra identificar la localización tumoral mediante dichas técnicas, debido a la limitación de la resolución espacial. En estos casos, la imagen obtenida mediante PET puede resultar más útil⁷. Para ello se han empleado diferentes radiotrazadores, como ^{18}F -dopamina (^{18}F -FDA), ^{18}F -DOPA y ^{18}F -deoxiglucosa (^{18}F -FDG), que se basan, respectivamente, en la capacidad de estos tumores de incorporar aminoácidos y posteriormente decarboxilarlos, y en la incorporación celular de glucosa a través de la vía GLUT-1. Además, recientemente se han diseñado otros basados en la presencia de receptores de somatostatina (^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide [^{68}Ga -DOTATOC] y DOTA-Nal-octreotide [^{68}Ga -DOTANOC]), con resultados

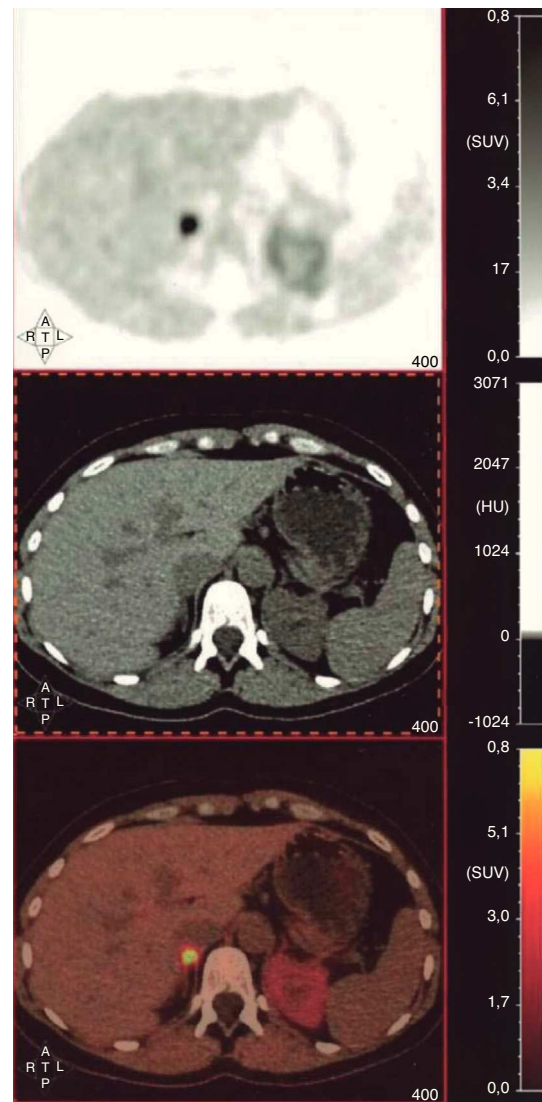


Figura 2 Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -dihidroxifenilalanina (^{18}F -DOPA-PET-TC). Cortes axiales a nivel abdominal (SPECT, TC y fusión). Se observa un marcado aumento de captación de la glándula suprarrenal derecha (SUV-máx=9,59), en ausencia de un aumento estructural de la glándula en el estudio TC, compatible con feocromocitoma. La actividad de la glándula suprarrenal izquierda es de características normales. No se aprecian depósitos focales en la región cervical, torácica, abdominal y pélvica sugerentes de paraganglioma y/o metástasis.

prometedores, aunque aún no se dispone de estudios comparativos suficientes⁶.

Varios autores han concluido que la rentabilidad de la ^{18}F -DOPA-PET es superior y que si se implementara como técnica de rutina, condicionaría el manejo y tratamiento del paciente⁷. En algunas series se describen tasas de falsos positivos del 0% y sensibilidades de hasta 100%, superando las de otras pruebas funcionales, incluso aunque la determinación de metanefrinas no se encuentre en rango muy elevado^{5,6,8}, como ocurrió en nuestra paciente. Otra ventaja respecto a la ^{123}I -MIBG es que, al tener la ^{18}F -DOPA una vida media menor, permite una dosis mayor y una obtención

de imágenes más precoz⁹. Además, se realiza la diferenciación respecto del tejido normal adyacente, pues la médula adrenal sana no capta el radiotrazador^{6,9}, una característica que algunos autores han propuesto optimizar mediante el tratamiento previo con carbidopa¹⁰.

Es interesante recordar, no obstante, que, dada la heterogeneidad y baja prevalencia de los feocromocitomas y paragangliomas, establecer la mejor prueba diagnóstica es difícil, pues vendrá determinada por las características individuales del paciente en relación al perfil secretor, la localización de sospecha, las características histológicas de diferenciación celular, el comportamiento biológico y la posible asociación con una mutación genética^{6,11}.

Es necesario adaptarse a la modernización de las técnicas de imagen y plantear la posibilidad de que en aquellos centros en los que esté disponible, la ¹⁸F-DOPA-PET podría remplazar, al menos en parte, a la ¹²³I-MIBG, por su mayor precisión, comodidad de realización y menores efectos adversos para el paciente, si bien serán necesarios estudios de coste-efectividad que evalúen su utilización.

Bibliografía

- Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, Plouin PF, Muller B, Grand D, et al. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:951–60.
- Eisenhofer G. Screening for pheochromocytomas and paragangliomas. *Curr Hypertens Rep*. 2012;19.
- Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Initial work up and long-term follow-up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best practice Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:421–34.
- Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice form the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:92–102.
- Brink I, Hoegerle S, Klisch J, Bley TA. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Fam Cancer*. 2005;4:61–8.
- Havekes B, King K, Lai EW, Romijn JA, Corssmit EPM, Pacak K. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:137–45.
- Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl MEJ, Kema IP, de Jong JR, et al. Links TP. 6-[F-18]Fluoro-L-Dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with 123i-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3922–30.
- Imani F, Agopian VG, Auerbach MS, Walter MA, Benz MR, Dumont RA, et al. 18F-FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas. *J Nucl Med*. 2009;50:513–9.
- Hentschel M, Rottenburger C, Boedeker CC, Neumann HP, Brink I. Is there an optimal scan time for 6-[F-18]fluoro-L-DOPA PET in pheochromocytomas and paragangliomas? *Clin Nucl Med*. 2012;37:e24–9.
- Timmers HJ, Hadi M, Carrasquillo JA, Chen CC, Martiniova L, Whatley M, et al. The effects of carbidopa on uptake of 6-18F-fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma. *J Nucl Med*. 2007;48:1599–606.
- Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly J, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:827–36.

Ana María Ramos-Leví^{a,*}, Ángel Molino^b,
Santiago Ochagavía^c y Ángel Díaz Pérez^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^c Servicio de Cirugía General, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana_ramoslevi@hotmail.com
(A.M. Ramos-Leví).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.06.007>

Acute severe hyponatremia induced by aceclofen in a male patient with central diabetes insipidus

Hiponatremia aguda grave inducida por aceclofeno en un paciente varón con diabetes insípida central

Introduction

The side effects of desmopressin are headache, lethargy, obtundation and seizures all of which are due to severe and rapid hyponatremia caused by water intoxication. These symptoms have been described in patients treated with this drug for central diabetes insipidus, primary nocturnal enuresis and nocturnal polyuria.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in combination with desmopressin can induce symptomatic hyponatremia, though this effect is very rare and has seldom been described in the literature.

In this report, we describe the case of a 46-year-old man with central diabetes insipidus undergoing long-term treatment with a constant dose of desmopressin who developed acute severe symptomatic hyponatremia when desmopressin was combined with aceclofen.

Case report

A 46-year-old man was admitted to the Emergency Department of the Dr. Peset University Hospital (Valencia, Spain) with lethargy, obtundation and loss of consciousness. He had been diagnosed with central diabetes insipidus at the age of 28 and was being treated with desmopressin at a dose that