

Feocromocitoma maligno tratado con MIBG I¹³¹: una larga supervivencia

N. ARIAS MARTÍNEZ, F. J. BARBADO HERNÁNDEZ, R. COUTO CARO¹, L. GIL GUERRERO, M. CORONADO POGGIO¹, T. NAVARRO¹, J. GÓMEZ CEREZO, V. CASAL ESTEBAN, J. J. VÁZQUEZ RODRÍGUEZ

¹Servicios de Medicina Interna y de ¹Medicina Nuclear. Hospital La Paz. Universidad Autónoma. Madrid

TREATMENT OF MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA WITH ¹³¹I-MIBG: A LONG SURVIVAL

RESUMEN

La metaiodobenzilguanidina marcada con I¹³¹ (MIBG I¹³¹) es un análogo estructural de la hormona adrenérgica norepinefrina que se utiliza para la localización de tumores derivados de la cresta neural y para el tratamiento de feocromocitomas malignos. Aunque el número de pacientes tratados es pequeño, en la literatura revisada se dispone de datos acerca de la inducción de remisiones objetivas y de la reducción de la actividad hormonal, consiguiendo respuestas sintomáticas. Sin embargo, la reducción del tamaño tumoral sólo se ha descrito en algunas ocasiones y casi nunca en presencia de metástasis óseas.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de feocromocitoma maligno, con afectación ósea, que recibió tratamiento con MIBG I¹³¹. Se administró una dosis total aproximada de 1.800 mCu, con una buena tolerancia y escasos efectos secundarios. Hubo una respuesta tumoral parcial y una respuesta hormonal completa, con una supervivencia de 30 años tras el diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Feocromocitoma maligno. Tratamiento. Metiliodobenzilguanidina.

ABSTRACT

¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) is a structural analogue of adrenal hormone norepinefrine employed to localise tumours derived of neural crest and in the treatment of malignant pheochromocytomas. Although the number of patients is low, in the revised literature there are objective remissions and reduction of hormonal activity, with symptomatic answers. However, the reduction of size of tumour only has been described in some times and hardly ever in the presence of osseous metastasis.

We present one patient diagnoses of malignant pheochromocytoma with osseous metastasis, who was treated with ¹³¹I-MIBG. It was administered a total dose of 1,800 mCu, with an excellent tolerance and short adverse symptoms. There were a partial tumour response and a complete hormonal response, with a survival of 30 years after the diagnoses.

KEY WORDS: Malignant pheochromocytoma. Treatment. Metaiodobenzylguanidine.

Arias Martínez N, Barbado Hernández FJ, Couto Caro R, Gil Guerrero L, Coronado Poggio M, Navarro T, Gómez Cerezo J, Casal Esteban V, Vázquez Rodríguez JJ. Feocromocitoma maligno tratado con MIBG I¹³¹: una larga supervivencia. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 575-578.

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma maligno supone el 10-20% de los feocromocitomas (1). Es una neoplasia de mal pronóstico, ya que su supervivencia a los cinco años es del 40% (2). No existen criterios histológicos o bioquímicos para determinar la malignidad de este tumor, y es diagnosticado sólo por demostración de tejido tumoral en localizaciones donde, en condiciones normales, no existen células cromafines, principalmente en huesos, hígado, pulmón y ganglios linfáticos (1,3).

El principio básico del tratamiento, siempre que sea posible, es la cirugía, tanto del tumor primario como de las metástasis, así como de las posibles recidivas. Los fármacos antihipertensivos se usan para bloquear los efectos de las catecolaminas

mientras que la alfametiltirosina inhibe la síntesis de catecolaminas, pero éstas terapias no inhiben el crecimiento de los tumores. El empleo de radioterapia, que sólo resulta útil a dosis superiores a 40 Gy tiene poco valor en tejidos blandos y es más eficaz en metástasis óseas para el control del dolor o si masas de tumor irsecable producen síntomas locales (4). La quimioterapia, con una combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina, tan sólo tiene una finalidad paliativa, habiéndose descrito unos resultados variables (4,5).

Otra alternativa al tratamiento de estos tumores es la utilización de metiliodobenzilguanidina marcada con I¹³¹ (I¹³¹ MIBG), radioisótopo que se utiliza desde mediados de los años 80 para el diagnóstico de este tipo de neoplasias (6).

Trabajo aceptado: 24 de marzo de 2003

Correspondencia: Natividad Arias Martínez. Avenida del Ejército, 11-D; 1º B. 19004 Guadalajara.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de feocromocitoma maligno en el año 1972, que recibió tratamiento con I^{131} -MIBG con una supervivencia total de 30 años.

CASO APORTADO

Varón de 39 años de edad, que consultó en mayo de 1972, por cefalea y palpitations. Entre sus antecedentes personales destacan un episodio de ictericia a los 15 años y una sinusitis que requirió drenaje quirúrgico.

Desde los 32 años comenzó con crisis de 30 minutos de duración con palpitations, palidez, mareos, sudoración, cefalea intensa, fosfenos y acúfenos que se acompañaban de náuseas y vómitos biliosos. Tres meses antes del ingreso comenzó con un cuadro de astenia, cefalea matutina frontal, palpitations ocasionales, y parestesias en miembros. Notó pérdida de unos 3-4 kg de peso.

En la exploración física general destacaba un hábito asténico con FC 85 lpm y TA 200/140, palidez cutánea y sudoración y un soplo holosistólico panfocal que se incrementaba con la bipedestación y dolor a la palpación en fosa lumbar derecha. No se palpaba hepatomegalia, ni se auscultaban soplos abdominales.

Se realizaron hemograma, bioquímica, coagulación y sistemático de orina con resultados normales. Asimismo se hizo la prueba de la regitina con caída de 50 mmHg de la TA sistólica y 40 mmHg de la diastólica (se partía de cifras basales 230/140), test del frío y test del ortostatismo que fueron positivos y se determinaron catecolaminas libres: 1320 mg y ác. vanilmandélico: 56 mg/24h.

El fondo de ojo demostró retinopatía hipertensiva grado III; el EKG un ritmo sinusal a 80 lat/min, eje a 30°, con signos de predominio del ventrículo izquierdo, QT alargado y trastornos difusos de la repolarización.

Entre las pruebas de imagen se realizó una arteriografía renal donde se observó una tumoración suprarenal derecha, con vasos neoformados y una gammagrafía renal que objetivó hipocaptación en el polo superior el riñón derecho. Entre los estudios de extensión se realizó una serie osea que no evidenció metástasis y una gammagrafía hepática con imágenes de hipoactividad en el interior del parénquima hepático, por lo que se hizo una laparoscopia que no puso de manifiesto imágenes de metástasis hepáticas. Se realizó una suprarrenalectomía derecha con el diagnóstico de feocromocitoma secretor de NAD.

Dos años más tarde tuvo dos episodios de dolor intenso en región renal derecha que se acompañaba de hipertensión arterial, crisis de palpitations, sudoración, sensación de mareo, distermia y vómitos biliosos. Se realizaron las pruebas de regitina y glucagón que fueron positivas y una arteriografía renal en la que se observaron vasos anómalos que podrían ser sugerentes de recidiva tumoral. Se realizó laparotomía media supraumbilical encontrando una tumoración retrocava derecha que englobaba la arteria y venas renales derechas, contactando con la cara anterior de aorta y que se extendía incluso a través del hiato diafragmático. Se extirpó en su totalidad siendo el estudio anatomopatológico de feocromocitoma productor de noradrenalina con ganglios simpáticos lumbares derechos y paraaórtico izquierdo sin alteraciones. Para el tratamiento de la hipertensión arterial fue prescrito prazosin a la dosis de 3 mg/8 horas.

Doce años después comenzó de forma ocasional con episodios de hipertensión arterial, palpitations, mareos sin pérdida de conocimiento, cefalea pulsátil, palidez y sudoración profusa. A todo ello, con posterioridad se añadió dolor en región renal derecha irradiado a flanco derecho y genitales. En estudio de columna dorsal se advirtió alteración osteolítica en el cuerpo vertebral y pedículos de D11. En un rastreo realizado con bencilguanidina marcada con I^{131} , se puso de manifiesto importante captación selectiva en D11 e imagen de discreta captación positiva en últimas vértebras cervicales y primeras dorsales. La biopsia de la vertebra D11 fue informada como metástasis de feocromocitoma.

En 1986, con el diagnóstico de recidiva de feocromocitoma con metástasis óseas se realizó tratamiento con MIBG I^{131} . Se administra-

ron dosis de 450 mCu, divididas en tres infusiones que se infundieron en tres días consecutivos (Fig. 1) y que se repitieron en cuatro ciclos de tratamiento en un periodo de tiempo de 2 años, con una dosis total acumulada de 1800mCu. Tras el último tratamiento se observó una respuesta tumoral parcial (Fig. 2), con reducción de la captación y

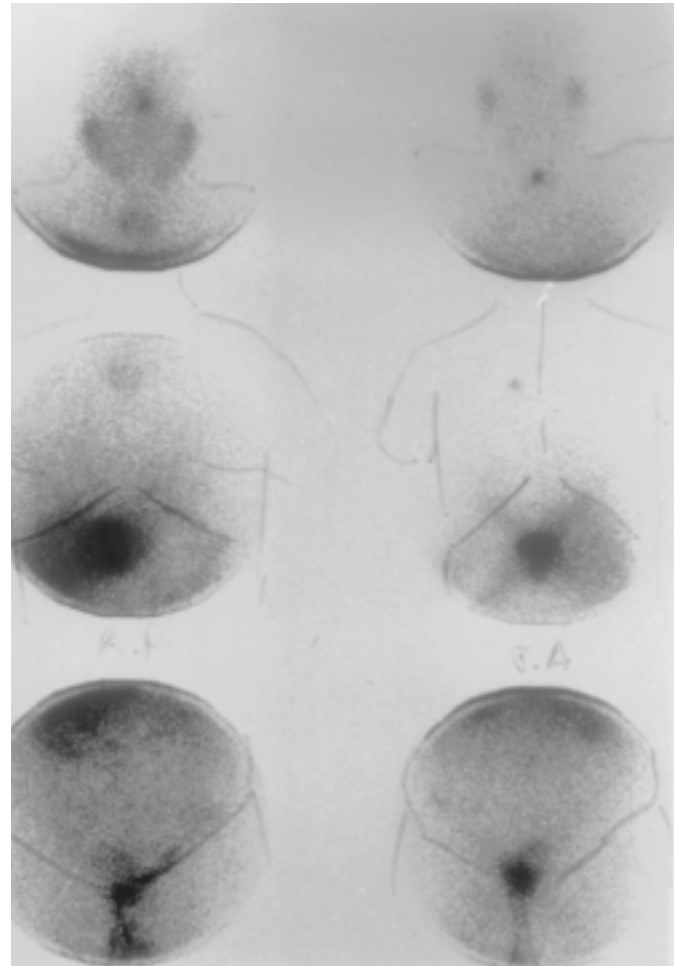


Fig. 1. Rastreo con MIBG I^{131} tras la primera dosis de tratamiento.

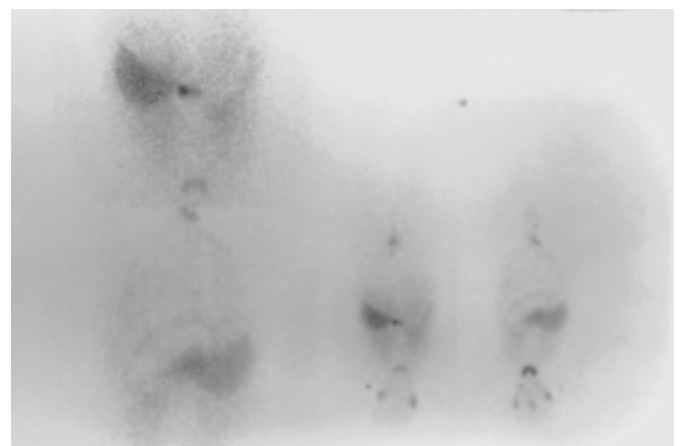


Fig. 2. Rastreo con MIBG I^{131} al finalizar el tratamiento.

una respuesta hormonal completa, con normalización de las cifras de catecolaminas. La tolerancia al tratamiento fue excelente, no presentando efectos adversos al tratamiento. Para el control de la tensión arterial se continuó con prazosín 3 mg/8 h.

Desde entonces se realizan controles periódicos sin que se hallan evidenciado nuevas áreas de hiperactividad patológica y con un adecuado control de las cifras de tensión arterial.

DISCUSIÓN

La metiliodobencilguanidina (MIBG I¹³¹) es un análogo estructural de la hormona adrenérgica norepinefrina. Al ser administrada se produce una captación selectiva por las neuronas adrenérgicas y la médula adrenal y se concentra en los gránulos neurosecretorios de las células cromafines, pero con poca afinidad por los receptores postsinápticos, con lo que no se produce respuesta farmacológica.

Existe una amplia experiencia con la capacidad de este radiofármaco para localizar los tumores derivados de la cresta neural al producir un incremento focal de captación del radio-trazador, con una sensibilidad del 81-96% y una especificidad del 95-100%. Es, por tanto un método seguro, eficaz y no invasivo, para el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica y bioquímica de feocromocitoma (7,8).

El uso de MIBG I¹³¹ para el tratamiento de feocromocitomas malignos tanto adrenales como extraadrenales comenzó en 1983 en que Sisson y cols. describieron su primera experiencia con este radiofármaco (8). Los objetivos del tratamiento con MIBG I¹³¹ son: aliviar los síntomas, reducir la secreción de catecolaminas, disminuir la presión arterial y detener e incluso invertir la progresión tumoral, todo ello con pocos efectos secundarios, en cuanto a toxicidad de médula ósea fundamentalmente (8). No existen criterios uniformes para la elección de los pacientes con feocromocitoma irreseccable para el tratamiento con MIBG, aunque Martín Hernández y cols. (6) concluyen en su trabajo que el primer requisito antes de la administración de MIBG es la existencia de una captación suficiente tras una dosis de 1 mCu.

Las contraindicaciones son las mismas que las existentes para otros tratamientos con radionúclidos: inmunosupresión severa, fallo renal, embarazo, lactancia, así como cualquier condición del paciente que no permita su aislamiento (8).

La dosis se calcula de manera empírica, teniendo en cuenta la potencial toxicidad. En la literatura revisada (10-14) la dosis total acumulada oscila entre 560 mCu hasta 1.085 mCu, siempre limitada o determinada por la toxicidad hematológica.

Los efectos adversos aparecen aproximadamente en un 41%, aunque en general no son muy graves, pues suelen ser reversibles. Los más frecuentes son mielosupresión temporal 4-6 semanas postratamiento, náuseas a las 48-72 horas postinfusión, vómitos, hipotiroidismo y exacerbación de los síntomas paroxísticos del feocromocitoma (8). La inmunosupresión severa, que es uno de las complicaciones más graves, aparece con poca frecuencia, aunque la toxicidad sobre médula ósea con trombopenia y/o leucopenia es más común en pacientes con metástasis óseas. Las crisis hipertensivas pueden ocurrir durante o después de la infu-

sión del radionúclido pudiendo ser tratadas con fenoxibenzamida ya que no bloquea a la MIBG, aunque también se pueden usar antagonistas de los canales del calcio, labetalol o reserpina (11).

Existe poca experiencia en el tratamiento del feocromocitoma maligno con MIBG-I¹³¹ ya que el número de pacientes tratados es pequeño. Esto se debe a la escasa incidencia de esta enfermedad, a la disponibilidad de otras terapias y a la limitada experiencia con esta modalidad de tratamiento. Sin embargo, se disponen de datos acerca de la inducción de remisiones objetivas y de la reducción de la actividad hormonal, consiguiendo respuestas sintomáticas. Se ha visto en la literatura revisada, una mejor respuesta en los pacientes que tienen metástasis en partes blandas, siendo ésta menor en los que tenían afectación ósea. La reducción del tamaño tumoral sólo se ha descrito en contadas ocasiones, y casi nunca en presencia de metástasis óseas (10), aunque respuestas de las mismas han sido descritas en la literatura. La supervivencia comunicada por otros autores oscila entre 9 meses en los pacientes que no respondieron al tratamiento y 46 meses en los pacientes que sí respondieron al tratamiento (10-14). En general es del 40% a los 5 años, aunque se han descrito casos aislados de supervivencia más prolongadas que han alcanzado los 12 años (15) y los 26 años (16) tras el tratamiento.

Como hemos comentado con anterioridad, no existen criterios histológicos de malignidad en esta neoplasia. Se han descrito casos de aparición de metástasis óseas tras 12 años (17) de tratamiento del tumor primario, como es el caso de nuestro enfermo, en el cual aparecieron metástasis óseas 14 años después del diagnóstico del tumor primario. Por ello sería aconsejable considerar cada caso de feocromocitoma como potencialmente maligno y realizar un seguimiento prolongado tras el tratamiento del tumor primario para detectar la existencia de metástasis (17).

Nuestro paciente fue diagnosticado de feocromocitoma, el cual recibió tratamiento quirúrgico, así como la recidiva local, dos años más tarde, que también fue tratada mediante cirugía. Cuando aparecieron las metástasis óseas se decidió tratamiento con MIBG. Se han usado dosis de 450 mCu, divididas en tres infusiones, que se ha repetido en cuatro ocasiones, con una dosis total acumulada de 1.800 mCu, dosis más altas que las descritas en la literatura revisada, con una buena tolerancia. En nuestro caso no hubo toxicidad hematológica, solo un aumento de la captación tiroidea a pesar del bloqueo con lugol, pero que no tuvo repercusión en los niveles de hormonas. Se observó una reducción de la captación tras el tratamiento con MIBG, con una respuesta hormonal completa y una respuesta tumoral parcial, pero mantenida tras 30 años de seguimiento, resultados no descritos en la literatura hasta la fecha.

En resumen, el uso de MIBG I¹³¹, ha demostrado ser eficaz en nuestro caso, con una supervivencia muy prolongada, escasos efectos secundarios y una excelente tolerancia, a pesar de que se usaron dosis más altas que las usadas en la literatura revisada. Creemos que puede ser una alternativa terapéutica en este tipo de tumores, aunque los estudios que hay hasta ahora son pocos y serían necesarias muestras más amplias.

Bibliografía

1. Plouin, P-F; Gimenez-Roqueplo, A-P; La-Batide-Alanore, A; Salenave, S; Duclos, JM. Progres recents dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des pheochromocytomes. *Rev Med Interne* 2000; 21 (12): 1075-85.
2. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PPB, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with I 131 MIBG: A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 648-58.
3. Vazquez Rodriguez JJ. Enfermedades de la médula suprarrenal. En: M. Diaz-Rubio, D. Esquirós. *Tratado de Medicina Interna*. Ed Médica Panamericana. Madrid 1994. 2453-7.
4. Kopf, D Goretzki, PE; Lehnert, H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127 (3): 143-55.
5. Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL, Douglas FL, Averbuch SD. Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Hypertension* 1985; 7: 118-24.
6. Martín Hernández T, Serrano Olmedo I, Torres Cuadro A, Albero Tamarit A, Pineda A. Feocromocitoma maligno. Seguimiento en dos pacientes tratados con I 131 MIBG. *Oncologia* 1999; 22 (8): 381-7.
7. Krausz, Y. Nuclear endocrinology as a monitoring tool. *Semin Nucl Med* 2001; 31 (3): 238-50.
8. Hoefnagel CA. Radionuclide therapy revisited. *Eur J Nucl Med* 1992; 18: 408-31.
9. Sisson J, Shapiro B, Beierwaltes WH, Nakajo M, Glowniak J, Mangner T, Carey JE, Swanson DP, Copp J, Satterlee W, Wieland D. Treatment of malignant pheochromocytoma with a new radiopharmaceutical. *Trans Assoc Am Physicians* 1983; 96: 209.
10. Tronccone L, Rufini V, Daidone MS, De Santis M, Luzi S. I 131 metaiodobenzylguanidine treatment of malignant pheochromocytoma: experience of the Rome group. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 295-9.
11. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PPB, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with Iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131 I-MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 648-58.
12. Krempf M, Lumbroso J, Mornex R, Brendel AJ, Wemeau JL, Delisle MJ et al. Treatment of malignant pheochromocytoma with 131 I metaiodobenzylguanidina: a French multicenterstudy. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 284-7.
13. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J, Tenenbaum F, Comoy E, Bosq J et al. Malignant pheochromocytoma: clinical, biological, histologic and therapeutic data in a serie of 20 patient with distant metastasis. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 631-42.
14. Bomanji J, Britton KE, Ur E, Hawkins L, Grossman AB, Besser GM. Treatment of malignant phaeochromocytoma, paraganglioma and carcinoid tumours with 131 I-metaiodobenzylguanidine. *Nuclear Medicine Communications* 1993; 14: 856-61.
15. Honda M, Uesugi K, Yamazaki H, Dezawa A, Mizuguchi K, Yamaji T, Ishibashi M. Malignant pheochromocytoma lacking clinical features of catecholamine excess until the late stage. *Intern Med* 2000; 39 (10): 820-825.
16. Yoshida S, Hatori M, Noshiro T, Kimura N, Kokubun S. Twenty six years' survival with multiple bone metastasis of malignant pheochromocytoma. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; 121 (10): 598-600.
17. Honda M, Uesugi K, Yamazaki H, Dezawa A, Mizuguchi K, Yamaji T, Ishibashi M. Malignant pheochromocytoma lacking clinical features of catecholamine excess until the late stage. *Intern Med* 2000; 39 (10): 820-5.