

IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico

RETOS EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS
RESULTADOS HORMONALES



Diagnóstico bioquímico del feocromocitoma

Eugenio Berlanga Escalera
UDIAT-CD. Corporación Sanitaria Parc Taulí
Sabadell

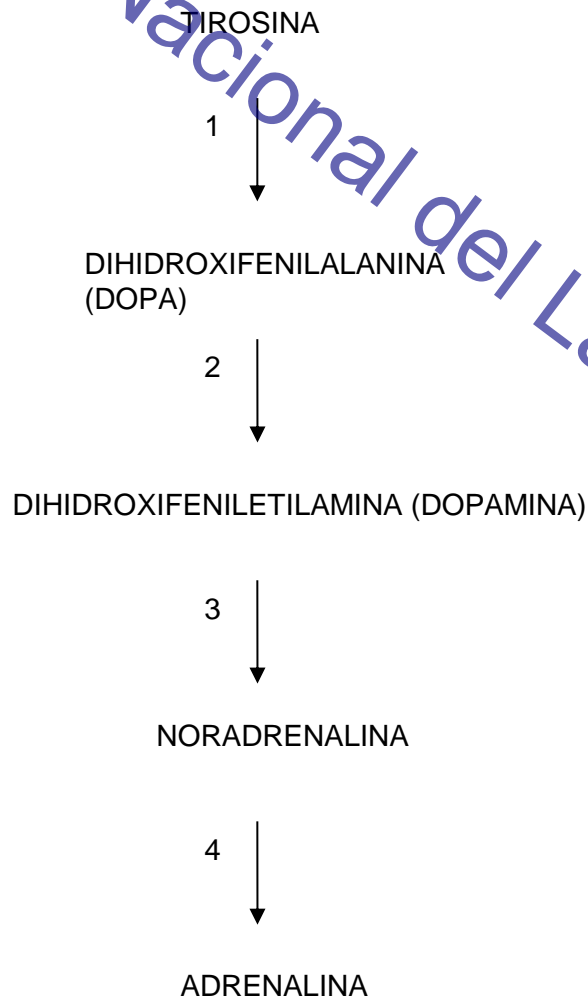


Feocromocitoma/paraganglioma

- Tumores que sintetizan, almacenan y liberan catecolaminas o sus metabolitos

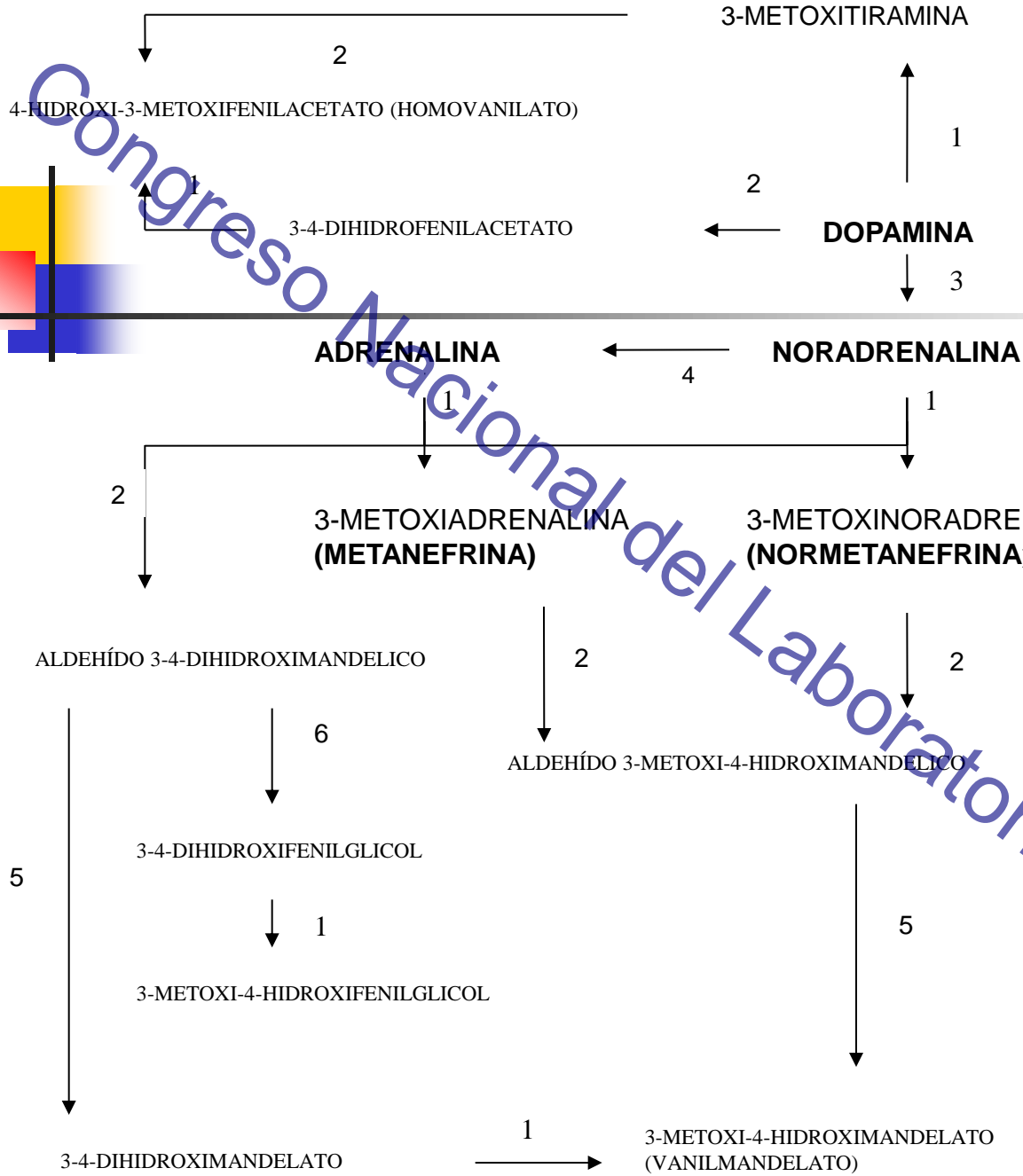
Congreso Nacional del Laboratorio Clínico 2015

Metabolismo catecolaminas



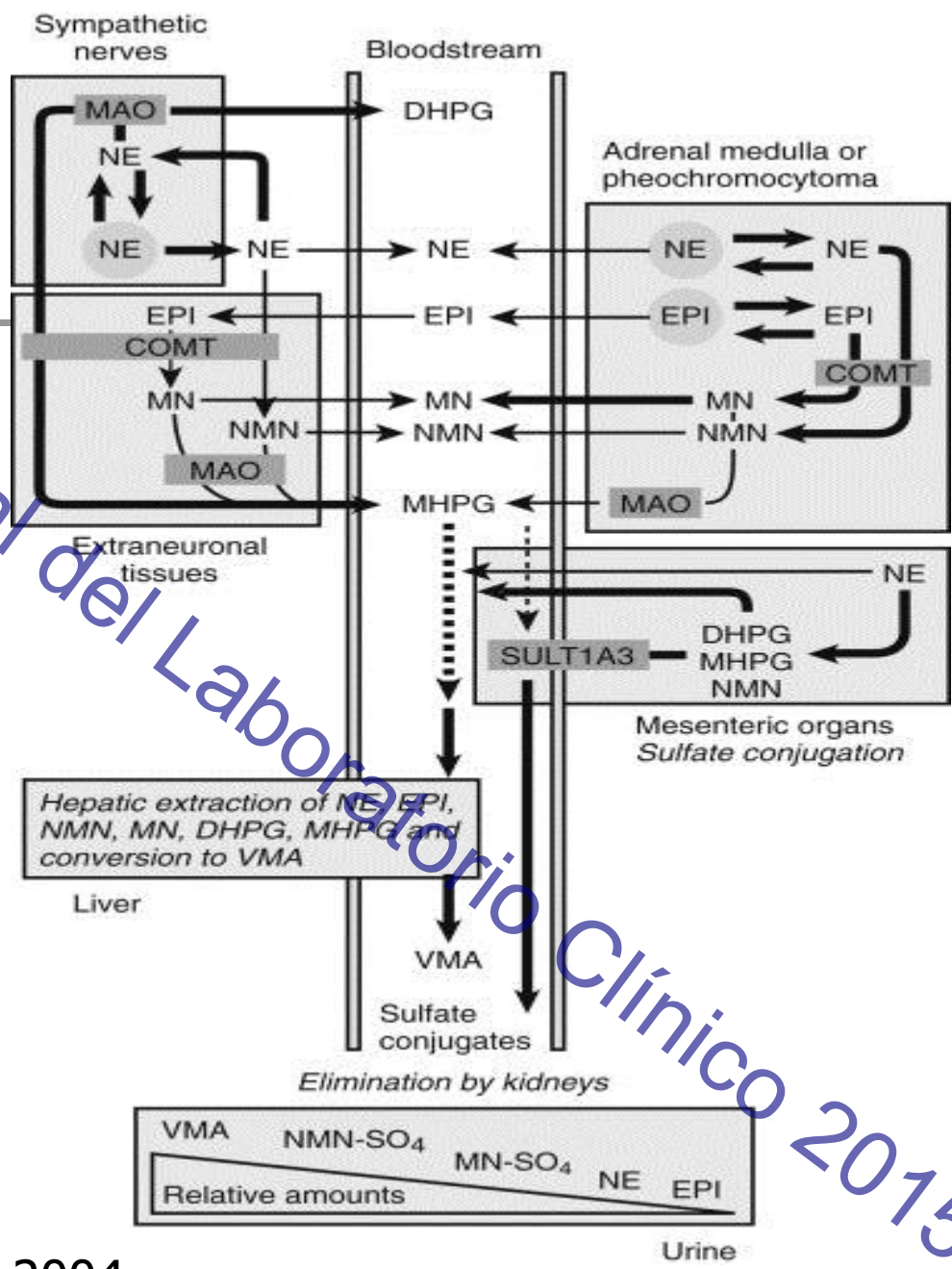
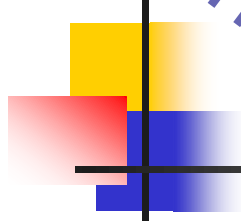
1. Tirosina 3-monooxigenasa
2. Actividad descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos
3. Dopamina β -monooxigenasa
4. Feniletanolamina-N-metil-transferasa

Congreso Nacional del Laboratorio Clínico 2015



- 1: catecol-O-metiltransferasa
- 2: amina oxidasa (flavinífera)
- 3: dopamina β-monooxigenasa)
- 4: feniletanolamina-N-metiltransferasa
- 5: aldehído oxidasa
- 6: alcohol deshidrogenasa

Metabolismo catecolaminas



SULT1A3: sulfotransferasa 1A3
 DHPG: 3,4-dihidroxifenilglicol
 MHPG: metoxihidroxifenilglicol

Congreso Nacional del Laboratorio Clínico 2015

Feocromocitoma/paraganglioma

- 80-85% médula adrenal (FEO)
- 10-20% extraadrenal (PGL)
 - Tejido simpático (abdomen, pelvis, tórax)
 - Parasimpático (cabeza y cuello). Suelen ser inactivos.

Feocromocitoma/paraganglioma

- 5-7% de los incidentalomas
- 0,1 – 0,6% hipertensos
- 0,05% en autopsias
- 10-15% asintomáticos
- 10-15% malignidad

Feocromocitoma/paraganglioma

Hasta un 50-60% presentan mutaciones:

- Línea germinal (35%)
 - *VHL*. von Hippel-Lindau (14-39%)
 - *RET*. MEN tipo 2a (50%) tipo 2b (20-50%)
 - *NF1*. Neurofibromatosis tipo 1 (5% no HTA ; 20-50% HTA)
 - *SDH*. Succinato deshidrogenasa, subunidades A, B (malignidad 31%), C, D. PGL familiar
 - *FH* (fumarasa)
 - *SDHAF2*. Factor 2 del complejo de unión de la SDH
 - *TMEM127*. Proteína transmembrana 127
 - *MAX*. MYC asociado del factor X (familia de factores de transcripción)

Feocromocitoma/paraganglioma

- Somáticas (15-30%)

- *VHL*. von Hippel-Lindau
- *RET*. MEN tipo 2a y tipo 2b
- *NF1*. Neurofibromatosis tipo 1
- *SDH*. Subunidades de la succinato deshidrogenasa (A, B, C, D).
- *MAX*. MYC asociado del factor X
- *HIF2A* (EPAS1). Respuesta tisular a la hipoxia. Policitemia
- *H-RAS*.

Cribado ¿Qué pacientes?

- Sintomáticos
 - Hipertensión
 - Cefalea paroxística, sudoración, taquicardia, palidez, náuseas, flushing.
 - Variaciones inexplicables de la presión sanguínea
 - Respuesta paradójica de la TA a la anestesia, cirugía o drogas
 - Hipotensión ortostática en pacientes hipertensivos
- No sintomáticos
 - Incidentaloma adrenal
 - Predisposición genética
 - Aparición de DM en paciente joven con HTA

¿Cuál es la mejor prueba de diagnóstico bioquímico?

Catecolaminas en sangre

Catecolaminas en orina

Metanefrinas libres o conjugadas en sangre

Metanefrinas conjugadas o libres en orina

Ácido vanilmandélico

3-metoxi-tiramina

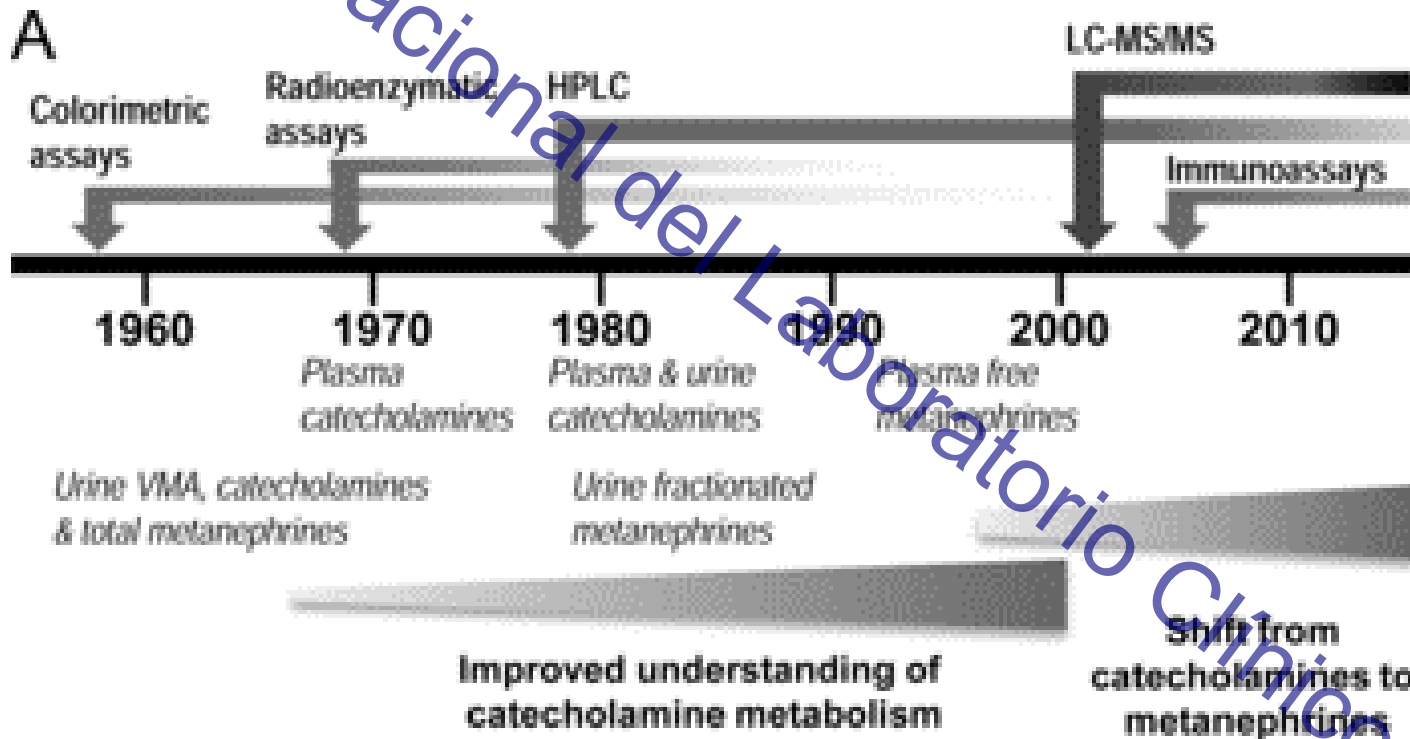
Ácido homovalínico

¿Cuál es la mejor prueba de diagnóstico bioquímico?

Una sola prueba con elevado valor predictivo negativo (elevada sensibilidad)

- **Metanefrinas** (producción + menor actividad MAO-A en tumor)
 - Libres en plasma
 - Estandarización (Mullins F. et al. 2011), IRC (elevación), etc..
 - Fraccionadas en orina
 - Menor especificidad
 - Calibradores y controles (contengan formas conjugadas, proceso de desconjugación)

Métodos analíticos



Eisenhofer G, Peitzsch M. Clin Chem, 2014

Condiciones preanalíticas

- Evitar situaciones de estrés, ejercicio físico intenso, hipoglucemia
- Evitar simpaticomiméticos
- Evitar fármacos que puedan interferir



Condiciones preanalíticas

- Dificultad de suprimir tratamiento
- Dificultad de identificación del fármaco interferente (polimedicación)
- No suspender medicación y repetir en caso de duda



Condiciones preanalíticas

- Evitar café (también descafeinado)
- Dieta
 - Plátanos, bananas
 - Piña, nueces
 - Té
 - Chocolate
 - Cacao
 - Para VMA evitar vainilla (24 antes de la recogida de orina)

Condiciones preanalíticas plasma

- Decúbito supino
- 20-30 minutos
 - Falsos positivos en posición de sentado
- Recolección en tubos heparinizados en hielo

Condiciones preanalíticas orina

- Recogida de la muestra de 24 h
 - Catecolaminas: Na_2EDTA + bisulfato sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$). CIH
 - Metanefrinas no es necesario. CIH no interfiere
- Una micción en niños (creatinina)

Estabilidad de la muestra

- Sangre total: 6 h a 4°C
- Plasma: 3 días a 4°C
 - Congelar a -20°C si no se procesa
- Orina
 - CA: acidificación + refrigeración: 3 días
 - Metanefrinas. Estables 3 días a Tª ambiente.
 - CA y metanefrinas: acidificación y a -20°C >3 días

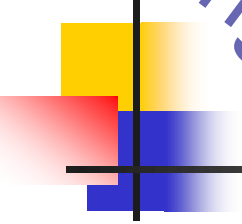


Valores de referencia

- Plasma: (Eisenhofer G. Ann Clin Biochem 2013)
- Valores de referencia en decúbito supino
 - NMN libre
 - Aumentan con la edad hasta los 65 años
 - Puntos de corte dependen de la edad
 - MN y 3-metoxi-tiramina libres. No hay variaciones con la edad
- Orina:
 - MN, NMN y 3-metoxi-tiramina (edad y sexo)
 - En niños resultados normalizados con creatinina

Interpretación de resultados

- Resultados metanefrinas dentro del intervalo de referencia
 - Recurrencias microscópicas, tumores < 1cm (más útil la determinación de CA), tumores productores de dopamina, tumores no productores de CA
- Valores 3-4 veces por encima del intervalo de referencia
- Aumento de MN y NMN a la vez, raramente es falso positivo



¿Falsos positivos? ¿Qué hacer?

- Resultados cerca de los límites de referencia (solapamiento con tumores)
- Repetir muestra en condiciones “óptimas” (fármacos, dieta, etc.)
- Cambiar el tipo de muestra (orina, plasma) o método (HPLC, HPLC-MS/MS)
- Seguimiento del paciente en todos los resultados positivos

¿Falsos positivos? ¿Qué hacer?

- Descartar la activación simpático-adrenal: medición simultánea de catecolaminas y metanefrinas en plasma. Sugiere activación
 - Ratio normetanefrina/noradrenalina $< 0,52$
 - Ratio metanefrina/adrenalina $< 4,2$

¿Falsos positivos?

- Dieta: poca afectación para metanefrina plasmática o urinaria, mayor para normetanefrina y 3-metoxi-tiramina. De Jong et al. 2009
- Metanefrinas en sangre: en tendido supino en habitación tranquila por lo menos 20-30 minutos antes de la extracción (normetanefrina por activación simpáticoadrenal)

¿Falsos positivos?

Fármacos

- a) Interferencia biológica (efecto del fármaco sobre la secreción, metabolismo o excreción de CA o metabolitos)
- Antidepresivos tricíclicos (inhibición recaptación NA)
 - Fenoxibenzamina (por efecto presináptico en los nervios simpáticos bloqueando receptores alfa 2) (preparación preoperatoria)

¿Falsos positivos?

- Venlafaxina. Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina
- Inhibidores de la MAO. Inhibidores de la recaptación de serotonina. (bloqueo del metabolismo de NA y A)
- Dihidroxi piridina, bloqueadores de los canales del calcio. Doxazosina, bloqueadores de los receptores alfa-1 Por activación simpática refleja
- L-DOPA (3-metoxitiramina por LC-MS/MS y metanefrinas)
- Nicotina, cocaína, anfetaminas, efedrina

¿Falsos positivos?

- b) Interferencia analítica
- Método específicos
 - **Paracetamol** sobre todo en metanefrinas libres en sangre (HPLC-EQ)
 - Labetalol, buspirona, mesalamina, sulfasalazina
- Formularios para recoger información (laboratorio)

Falsos negativos

- Más frecuentes en la de determinación de catecolaminas que en la de metanefrinas
- Recurrencias microscópicas, tumores < 1cm
- Paragangliomas productores de dopamina (déficit de dopamina beta-monooxigenasa)
- Mutaciones succinato deshidrogenasa *SDHB*
 - Producción tumoral de 3-metoxi-tiramina

Otras pruebas bioquímicas

■ Cromogranina A (seguimiento)

- Sensibilidad y especificidad de alrededor del 95% con un punto de corte de 165 ng/mL (RIA). Giovanella L. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2006 y Int J Biol Markers, 2002
- Sensibilidad y especificidad de alrededor del 74% con un punto de corte de 215 µg/L (RIA). Unger et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012.



Pruebas farmacológicas

- Supresión con clonidina (activación de los receptores alfa 2)
 - 300 mg de clonidina en 250 mL de agua
 - Extracciones de sangre: 0' y 180'
 - 1/2 hora antes catéter endovenoso
 - Retirar bloqueantes beta-adrenérgicos 48 h antes



Pruebas farmacológicas

- Supresión con clonidina
 - Disminución NMN hacia los valores de referencia indica un falso positivo
 - Si los valores de NMN no disminuyen más de 40% respecto al valor basal y siguen elevados después de la administración de clonidina sugiere la presencia de PPGL (sensibilidad 100%, especificidad 96%)

Diagnóstico

- Metanefrinas pueden ser biomarcadores predictivos del tamaño, localización y malignidad, según el patrón o fenotipo bioquímico (tres grupos)
 - Noradrenérgico (NMN)
 - Adrenérgico (MN)
 - Dopaminérgico (D)
- Correlación fenotipo/genotipo

Diagnóstico

■ Tamaño

- Poca correlación con CA
- Correlación positiva con la concentración de metanefrinas (suma)

■ Localización

- Elevación de metanefrina sola o en combinación con normetanefrina sugiere localización adrenal
- Normetanefrina y 3-metoxi-tiramina o solo 3-MT: extraadrenal

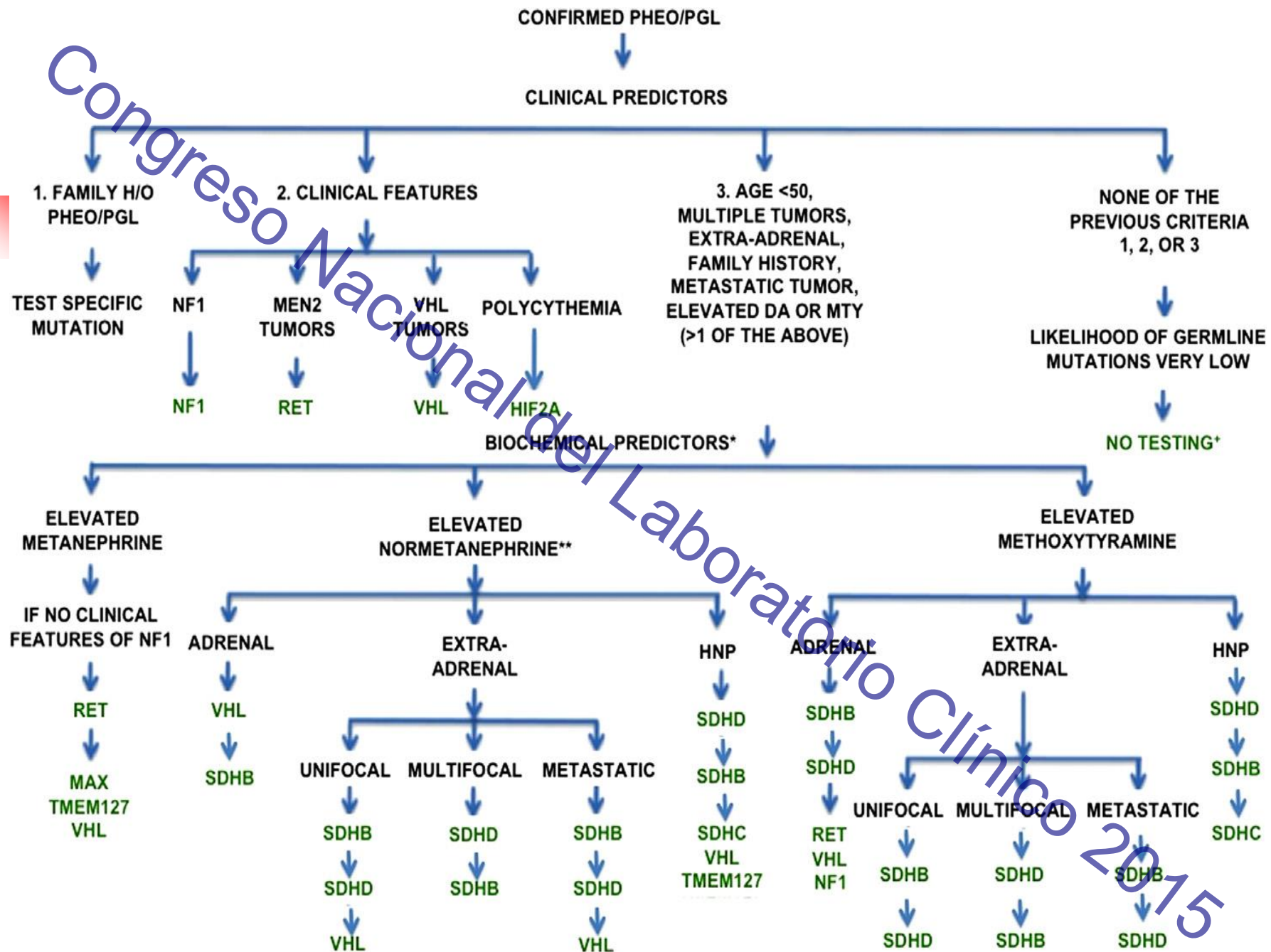
Diagnóstico

- Enfermedad metastásica
 - 3-metoxi-tiramina plasmática
 - Gran tamaño de tumor + localización extraadrenal + mutaciones de *SDHB* + elevación de 3-MT: probabilidad alta de enfermedad metastásica
 - Elevaciones de la dopamina urinaria?

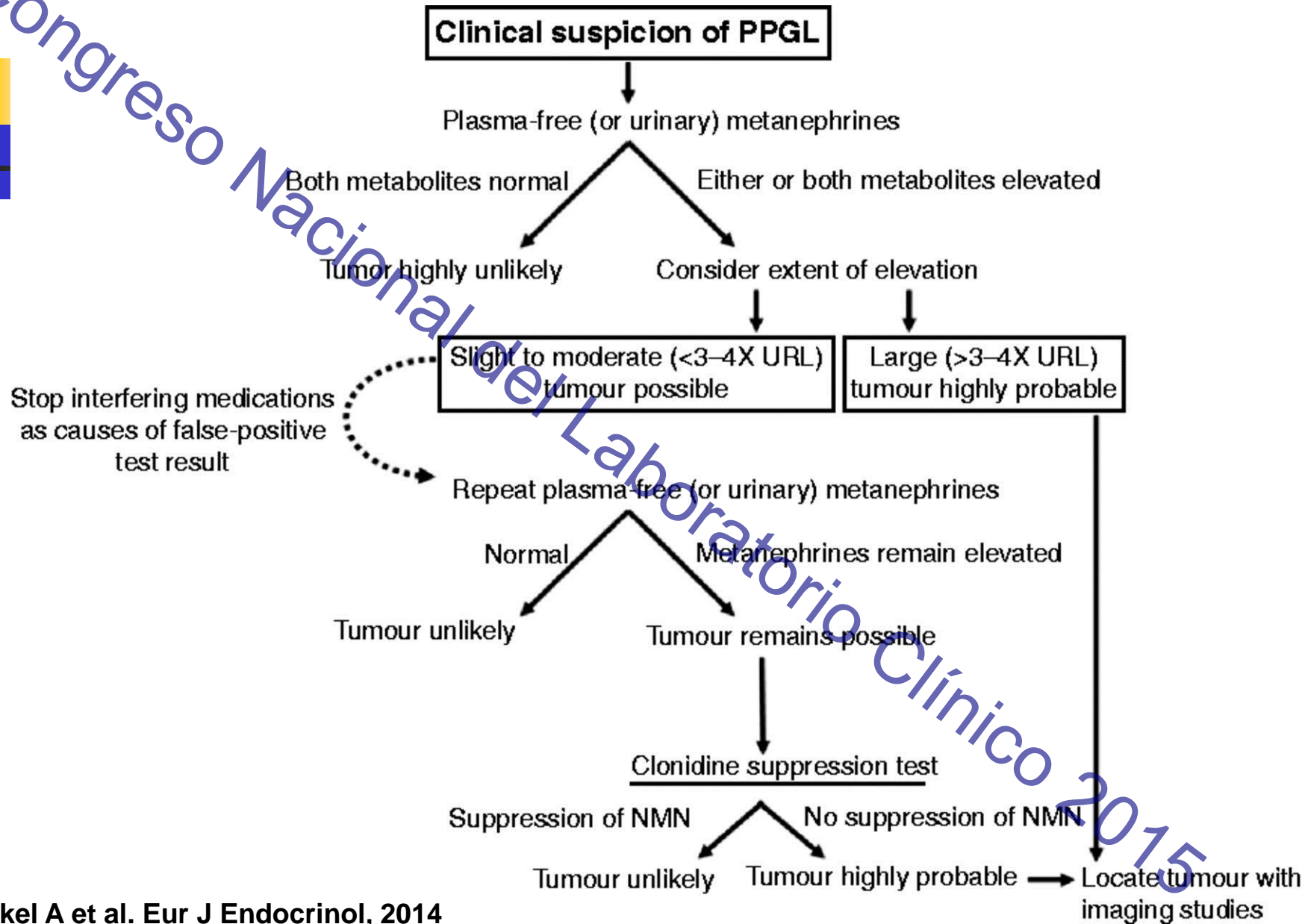
Diagnóstico

Correlación fenotipo/genotipo

- *RET* o *NF1*. Incremento predominante de metanefrina
- MEN 2: secreción mixta A y NA
- *VHL*, *SDHx*: secretan predominantemente normetanefrina
- *SDHB/D*: 3-metoxi-tiramina (70%)



Diagnóstico bioquímico del feocromocitoma





Diagnóstico

- Pruebas de imagen
- EQUIPO
- EQUIPO

Congreso Nacional del Laboratorio Clínico 2015