

José Luis Paz-Ibarra<sup>1a</sup>, Jacsel Suarez-Rojas<sup>1b</sup>, Víctor Raúl García-Ruiz<sup>1c</sup>, Julio César Álvarez-Gamero<sup>1d</sup>, José Somocurcio-Peralta<sup>1e</sup>

### Resumen

**Introducción:** los incidentalomas adrenales son tumores que suelen ser detectados en estudios de imágenes indicados sin sospecha de enfermedad adrenal. El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino que puede presentarse esporádicamente o asociado a síndromes genéticos, habiendo sido descrito en 0.1-5% de pacientes con neurofibromatosis tipo 1, que es una enfermedad progresiva multisistémica de herencia autosómica dominante que afecta a 1/2600-3000 individuos.

**Caso clínico:** se reporta el caso de un paciente de 50 años quien ingresó al departamento de Emergencia por apendicitis aguda y cuya tomografía mostró la presencia de masas adrenales bilaterales. Luego de la intervención quirúrgica fue hospitalizado para estudio. El paciente negó cefalea, diaforesis, hipertensión arterial, palpaciones y pérdida de peso; en el examen físico se evidenció presencia de múltiples lentiginos, manchas *café con leche* > 15 mm, lesiones nodulares fijas y pedunculadas, compatibles con neurofibromas focales, sin signos sugestivos de hipo o hipercortisolismo. En la analítica se identificaron metanefrinas totales y ácido vanilil-mandélico en orina encontrándose en valores muy elevados, siendo sometido a adrenalectomía laparoscópica en 2 tiempos, luego de una adecuada preparación que incluyó bloqueo alfa y beta adrenérgicos.

**Conclusiones:** en los pacientes con masas adrenales es necesario reconocer la importancia de una evaluación clínica integral para guiar un adecuado estudio diagnóstico, así como la realización de un óptimo estudio preoperatorio que incluye las pruebas hormonales para descartar funcionalidad.

### Abstract

**Background:** Adrenal incidentalomas are tumors that are usually detected in imaging studies indicated without suspicion of adrenal disease. Pheochromocytoma is a neuroendocrine tumor that can occur sporadically or associated with genetic syndromes, having been described in 0.1-5% of patients with type 1 neurofibromatosis, which is a progressive multisystemic disease of autosomal dominant inheritance that affects 1 / 2600-3000 individuals .

**Clinical case:** We present the case of a 50-year-old patient who was admitted to the Emergency Department for acute appendicitis and whose CT scan showed the presence of bilateral adrenal masses is reported. After the surgical intervention, he was hospitalized for study. The patient denied headache, sweating, hypertension, palpitations, and weight loss; Physical examination revealed the presence of multiple lentiginos, *café-au-lait* spots > 15 mm, fixed and pedunculated nodular lesions, compatible with focal neurofibromas, without signs suggestive of hypo or hypercortisolism. In the analysis, total metanephrines and vanillyl-mandelic acid were identified in urine, they were found in very high values, being subjected to laparoscopic adrenalectomy in 2 stages, after adequate preparation that included alpha and beta adrenergic blockade.

**Conclusions:** In patients with adrenal masses, it is necessary to recognize the importance of a comprehensive clinical evaluation to guide an adequate diagnostic study, as well as the performance of an optimal preoperative study that includes hormonal tests to rule out functionality.

<sup>1</sup>Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Servicio de Endocrinología. Lima, Perú

ORCID: [0000-0002-2851-3727<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0002-2851-3727), [0000-0003-2377-7333<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0003-2377-7333), [0000-0002-6846-7630<sup>c</sup>](https://orcid.org/0000-0002-6846-7630), [0000-0002-6861-5699<sup>d</sup>](https://orcid.org/0000-0002-6861-5699), [0000-0002-5198-4113<sup>e</sup>](https://orcid.org/0000-0002-5198-4113)

#### Palabras clave

Feocromocitoma  
Neoplasias de las Glándulas Suprarrenales  
Neurofibromatosis 1

#### Keywords

Pheochromocytoma  
Adrenal Gland Neoplasms  
Neurofibromatosis 1

Fecha de recibido: 07/03/2021

Fecha de aceptado: 02/06/2021



Comunicación con:  
José Luis Paz Ibarra



Teléfono:  
+ 51997 378 870



Correo electrónico:  
[jose.paz1@unmsm.edu.pe](mailto:jose.paz1@unmsm.edu.pe)

## Introducción

Los incidentalomas adrenales son tumores adrenales detectados por estudios imagenológicos realizados por causas no adrenales (ni por síntomas de exceso hormonal, ni por la sospecha de un tumor adrenal). Son tumores relativamente frecuentes, con una prevalencia de 4% en estudios tomográficos. Generalmente son unilaterales, pero en un 10% de los casos pueden ser bilaterales.<sup>1</sup> La prevalencia de los incidentalomas adrenales bilaterales se ha estimado entre el 0.3 al 0.6% de la población general.<sup>2</sup> A diferencia de los incidentalomas unilaterales, donde predominan los adenomas no funcionantes, las causas más frecuentes de incidentalomas bilaterales son: la hiperplasia adrenal macronodular bilateral, la metástasis, los feocromocitomas (FEOs), la hiperplasia adrenal congénita y la secreción ectópica de ACTH con hiperplasia adrenal bilateral secundaria.<sup>2</sup>

El abordaje inicial de los incidentalomas adrenales bilaterales es igual al de los unilaterales, y tiene dos objetivos principales: descartar la presencia de un tumor maligno y descartar la presencia de un tumor hiperfuncionante.<sup>1</sup>

Los FEOs son tumores neuroendocrinos de las células de la médula adrenal, los cuales producen, almacenan y secretan catecolaminas; se clasifican en esporádicos y familiares, siendo frecuentemente esporádicos y unilaterales. Pueden ser causados en un 30 a 40% por mutaciones de la línea germinal, presentándose hasta en un 5% de los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (NF-1).<sup>3,4</sup>

La NF-1 o enfermedad de von Recklinghausen es una enfermedad multisistémica, de herencia autosómica dominante causada por la mutación del gen NF-1, que afecta a 1 de cada 2600 a 3000 individuos. La mitad de los casos se debe a mutaciones de *novo*.<sup>5</sup>

Se caracteriza por la presencia de manchas café con leche, neurofibromas y hamartomas en el iris.<sup>6</sup> En el año 1910, Suzuki fue el primero en reportar la asociación entre el FEO y la NF-1.<sup>7</sup>

Presentamos el caso de un paciente con masas adrenales encontradas incidentalmente durante un estudio tomográfico, indicado por sospecha de apendicitis aguda en sala de urgencias, a quien, posteriormente, se le realizó el diagnóstico clínico de NF-1 en el servicio de hospitalización de endocrinología.

## Presentación del caso

Paciente varón de 50 años, natural y procedente de Lima, Perú; con antecedentes de tuberculosis pulmonar diagnos-

ticada a los 45 años con tratamiento completo y exclusión renal derecha por hidronefrosis causada por reflujo vésicoureteral desde la infancia. Antecedentes negados de: cefalea, palpaciones, diaforesis, mareos, pérdida de peso o diarrea. Fue admitido de emergencia por presentar dolor en fosa iliaca derecha, asociado a náuseas, hiporexia y malestar general.

Al examen físico, presentó los siguientes signos vitales: frecuencia cardiaca (FC): 92 lpm, frecuencia respiratoria (FR): 18 rpm, presión arterial (PA): 120/70 mmHg, así como dolor a la palpación en fosa iliaca derecha. La tomografía computarizada (TC) abdominal mostró hallazgos compatibles con apendicitis aguda, exclusión renal derecha y presencia de lesiones sólidas en ambas glándulas adrenales de entre 30 a 50 UH en fase simple, de 42 x 33 mm en la glándula adrenal derecha y 24 x 21 mm en la glándula adrenal izquierda (figura 1).



**Figura 1** Tomografía computarizada de abdomen con masas adrenales bilaterales (atenuación de entre 30 a 50 UH) masa adrenal derecha de 42 x 33 mm y masa adrenal izquierda de 24 x 21 mm

El paciente fue sometido a apendicectomía laparoscópica, sin complicaciones durante el acto operatorio ni en el posoperatorio. Al tercer día de la operación fue transferido al servicio de Endocrinología, con las siguientes características somatométricas y clínicas: peso: 56.5 kg, talla: 1.65 m, IMC: 20.8 kg/m<sup>2</sup>, FC: 70 latidos por minuto, PA: 100/70 mmHg, sin hipotensión ortostática, piel tibia, húmeda, múltiples lentíngines, manchas café con leche > 15 mm, lesiones nodulares fijas y pedunculadas, compatibles con neurofibromas focales, sin signos sugestivos de hipo o hipercortisolismo (figuras 2A y 2B).

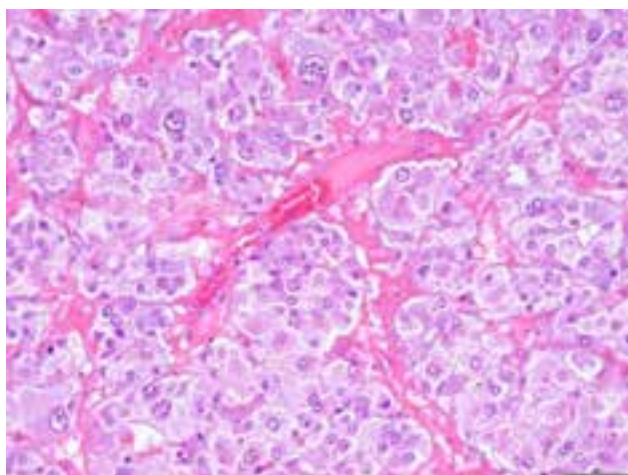
La analítica mostró elevación de las metanefrinas totales urinarias (6.15 mg/día, VN: < 1 mg/día) y del ácido vanilmandélico (13 mg/día, VN: < 10 mg/día); hormonas



**Figura 2** A. Neurofibromas en región cervical B. Manchas café con leche en región dorsal

adrenocorticales (ACTH 20.5 pg/ml, VN: 0-46, cortisol 8 am 12.8 ug/dl, VN: 5-25, DHEAS 32,1 ug/dl, VN: 80-580); prueba de supresión con 1 mg de dexametasona (cortisol < 1 ug/dl), aldosterona (34.46 pg/ml VN: 10-160), actividad de renina plasmática 1.5 ng/ml/h (VN: 0.2-2.8), pruebas de función tiroidea (TSH 1.3 uUI/ml VN: 0.4-4 T4L 1.63 ng/dl VN: 0.9-1.8), PTHi 20 pg/mL (VN:11-67), dentro de los límites normales; glucemia en ayunas: 90 mg/dl; hemograma: 6390 leucocitos/ $\mu$ l, y hemoglobina: 17g/dl.

Se le realizó una tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET- TC) con  $^{18}$ FDG, que evidenció lesiones hipermetabólicas en ambas glándulas adrenales con SUVmax de 3.2. Previa preparación mediante bloqueo adrenérgico con terazosina, 5 mg cada 24 horas durante 7 días, y luego se agregó atenolol, 50 mg cada 24 horas. El paciente fue sometido a adrenalectomía más nefrectomía derechas por vía laparoscópica, sin reportarse complicaciones en el acto operatorio ni en el periodo posoperatorio. La histopatología informó feocromocitoma con Ki-67 del 2% (figura 3). Posteriormente, se realizó adrenalectomía laparoscópica izquierda con resultado patológico compatible con feocromocitoma. El paciente cursó con buena evolución, con reposición de corticoides (prednisona: 7.5 mg/día) y mineralocorticoides (fludrocortisona: 0.1 mg/día), con controles rutinarios cada cuatro meses. Se



**Figura 3** Histología con hallazgos de tumor neuroendocrino dependiente de médula adrenal compatible con feocromocitoma. Coloración: hematoxilina-eosina (arriba) y cromogranina (abajo)

consideró importante la realización de pruebas genéticas que no pudieron realizarse por dificultades económicas del paciente, pero sí se realizó heredograma sin que se encontraran alteraciones familiares.

## Discusión

Los incidentalomas adrenales son relativamente frecuentes, con una prevalencia de 4% en estudios tomográficos, suelen ser más usuales en personas entre los 30 y 50 años. Aunque en la mayoría de los casos la presentación es unilateral, en el 10 al 15% de los casos son bilaterales.

Es importante determinar si un tumor adrenal es benigno o maligno, ya que los tumores malignos requieren tratamiento quirúrgico, el cual debe ser oportuno.<sup>1</sup> Se ha reportado que el riesgo de malignidad aumenta cuando el tamaño tumoral es mayor a 4 cm.<sup>8</sup> Ante la escasez de estudios

sobre el enfoque diagnóstico de los incidentalomas adrenales grandes (mayores a 4 cm), un estudio retrospectivo sugiere para descartar malignidad el uso del PET-CT con  $^{18}\text{F}$ FDG como estudio complementario a la tomografía computarizada.<sup>9</sup> Asimismo, debe evaluarse el exceso hormonal mediante una historia clínica detallada, un examen físico completo y los análisis de laboratorio establecidos por la Guía de la Sociedad Europea de Endocrinología para descartar síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primario, virilización y FEO.<sup>1</sup> Según un estudio de cohorte retrospectiva, el exceso de producción de cortisol es más frecuente en los incidentalomas adrenales bilaterales (41.5%) en comparación con los unilaterales (12.2%).<sup>10</sup>

Además del abordaje inicial, ante la presencia de incidentalomas adrenales bilaterales debe descartarse la posibilidad de insuficiencia adrenal y presentaciones tardías de hiperplasia adrenal congénita, por lo que debe determinarse la concentración en sangre de cortisol, ACTH y 17-hidroxiprogesterona.

Los FEOs son neoplasias compuestas por células cromafines que producen catecolaminas que corresponden, aproximadamente, al 7% de las masas tumorales de origen primario.<sup>11,12</sup>

Desde el punto de vista anatomopatológico, es importante reconocer los criterios macroscópicos y microscópicos relacionados a malignidad. Entre los criterios macroscópicos se identifican: el peso habitualmente mayor a 280 gramos y el tamaño entre 7 a 9 cm.<sup>10,11,12,13</sup> Microscópicamente presentan células de citoplasma amplio, poliédrico, ligeramente basófilo, que en ocasiones presentan pigmento de hemosiderina, melanina y lipofuscina, con núcleo central o lateralizado de cromatina heterogénea y nucléolo prominente en distribución en nidos (zellballen), sólido, trabecular y una red de soporte con presencia de células sustentaculares.

Los criterios de malignidad se resumen en una escala denominada *Score de PASS* (Score en Escala para Feocromocitoma y Glándula Adrenal). Estos criterios incluyen invasión de la grasa periadrenal, un índice mitótico incrementado con presencia de mitosis atípicas, pleomorfismo, necrosis tumoral, células fusiformes de crecimiento difuso e invasión capsular y vascular. Se realizaron estudios adicionales complementarios de inmunohistoquímica para Sinaptofisina, cromogranina A expresada en el citoplasma de las células tumorales y la proteína S-100 a nivel nuclear en las células sustentaculares.<sup>14,15,16</sup>

Los FEOs se presentan entre el 2 al 14%, con una media de 7% en pacientes con incidentalomas adrenales, aumentando su frecuencia cuando el tumor es mayor a 4 cm, siendo su tamaño habitual al diagnóstico de entre

4 a 5 cm,<sup>17</sup> sabiéndose que un 10% de estos son malignos al momento del diagnóstico.<sup>2</sup> Los FEOs bilaterales se asocian más con causas hereditarias y síndromes genéticos, a comparación con los unilaterales, incluyendo la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2A, 2B, von Hippel- Lindau y NF-1. Por lo cual es recomendable realizar una búsqueda de síndromes genéticos y ofrecer consejería genética a los pacientes con FEOs bilaterales.<sup>18</sup>

Nuestro paciente fue diagnosticado con masas adrenales bilaterales en un estudio tomográfico indicado para la evaluación de una apendicitis aguda. Al momento del diagnóstico no se habían identificado las lesiones cutáneas diagnósticas de NF-1. La definición de incidentaloma adrenal excluye la presencia de un síndrome con predisposición genética para el desarrollo de tumores adrenales, por lo cual, en sentido estricto, el caso de nuestro paciente no representaría un incidentaloma adrenal si se hubiese realizado el diagnóstico de NF-1 previamente a la indicación de la TC. La definición de incidentaloma adrenal, en términos estrictos, sigue siendo controversial. En la glándula adrenal derecha, el paciente presentaba una masa de 42 x 33 mm, considerada como masa adrenal grande que requería descartar la presencia de una lesión maligna. La atenuación en la TC entre 30 a 50 UH es compatible con densidad de sangre, lo cual sugiere la presencia de un tumor altamente vascularizado. En el siguiente paso del algoritmo diagnóstico correspondía realizar una tomografía en tres fases para determinar el lavado de contraste, la cual no se realizó. Sin embargo, se le realizó una PET-TC con  $^{18}\text{F}$ FDG que representaba focos de hipermetabolismo a nivel de las masas adrenales descritas con SUVmax no sugestivo de malignidad.

Se ha identificado que hasta la mitad de los casos de FEO son hereditarios y alrededor de un 30 a 40% se deben a mutaciones somáticas.<sup>19</sup>

Los FEOs y los paragangliomas (PG) se clasifican en dos clústeres de acuerdo con el perfil de transcripción genética. El clúster 1 involucra la vía de la pseudohipoxia e incluye a las mutaciones de SHDx y VHL; los factores inducibles por hipoxia HF1 y HF2 se activan en condiciones de hipoxia y activan genes que inducen angiogénesis y proliferación. El clúster 2 involucra la activación de las vías de señalización de la kinasa RAS-RAF-ERK, PI3K-AKT-mTOR, MYC-MAX, que inducen proliferación y supervivencia celular e incluyen las mutaciones somáticas y germinales de RET, NF-1, mutaciones germinales de NEM-1, entre otras.<sup>4</sup>

El diagnóstico de FEO se basa en el hallazgo de niveles incrementados de catecolaminas, así como del tumor. La elevación de las metanefrinas fraccionadas en plasma tiene alta sensibilidad y especificidad, a comparación de las cate-



colaminas fraccionadas.<sup>20</sup> Frecuentemente se observan leves elevaciones de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en plasma en personas sin FEO, particularmente en aquellas que consumen antidepressivos, antipsicóticos, así como en pacientes agudamente enfermos.

El gen NF1 es un gen con actividad supresora tumoral que codifica la proteína neurofibromina 1, la cual inhibe la vía de señalización RAS. Las mutaciones somáticas del NF-1 son responsables de hasta un 40% de los FEOs esporádicos, mientras que las mutaciones germinales producen FEOs en menos del 7% en pacientes con NF-1 y constituyen menos del 5% de casos de FEOs.<sup>4,21</sup>

La NF-1 es un síndrome familiar de herencia autosómica dominante causado por la mutación del gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2.<sup>22</sup> Hasta un 50% de los casos son esporádicos (se deben a mutaciones de novo). Tiene penetrancia completa (toda persona con la mutación en el gen NF1 presentará NF-1) y expresión variable (la severidad de la NF-1 es variable incluso dentro de una misma familia). El diagnóstico genético tiene una baja sensibilidad (alrededor del 17%), por lo que el diagnóstico de NF-1 es un diagnóstico clínico.<sup>23</sup>

El diagnóstico de NF-1 en este paciente se realizó tras la evaluación conjunta de Endocrinología, Dermatología y Genética, basados en los signos clínicos de manchas café con leche y neurofibromas, sin encontrarse otros hallazgos compatibles con el síndrome.

Con respecto al manejo de los feocromocitomas bilaterales, aunque tradicionalmente se ha recomendado la adrenalectomía bilateral, actualmente se considera la resección parcial con conservación de la corteza adrenal como una posibilidad en casos seleccionados, especialmente en aquellos correspondientes a NEM 2A y enfermedad de von Hippel-Lindau, que presentan un riesgo bajo de malignidad.

Se ha reportado que la adrenalectomía bilateral endoscópica con conservación de la corteza adrenal es segura y efectiva en centros con cirujanos expertos, pero se debe evaluar el riesgo de recurrencia a largo plazo y está contraindicada para masas superiores a los 8 cm, debido a las limitaciones espaciales del procedimiento.<sup>24</sup> La cirugía tiene complicaciones a corto plazo, como infección y crisis suprarrenal, y por otro lado existe el riesgo de recurrencia cuando es resección parcial o el síndrome de Nelson cuando la resección es total. En este caso se tomó la decisión de practicar al paciente una adrenalectomía bilateral debido a la poca experiencia en nuestro hospital con cirugías conservadoras, así como por el riesgo de recurrencia.<sup>25</sup>

En relación con el pronóstico de los FEOs, un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo encontró que el sexo masculino, la edad avanzada al momento del diagnóstico, un gran tamaño tumoral y una resección incompleta del tumor, se asocian a mayor riesgo de recurrencia y mortalidad. Se recomienda realizar un seguimiento anual permanente debido a que se ha reportado recurrencia de la enfermedad hasta 50 años después de la cirugía.<sup>16</sup>

Como conclusión, es necesario reconocer la importancia del estudio preoperatorio de los pacientes con masas suprarrenales, haciendo hincapié en las pruebas hormonales para descartar funcionalidad, en este caso el resultado fue una asociación poco común de NF-1 y FEO bilateral, que se trató quirúrgicamente con buenos resultados, siendo necesarios un buen seguimiento y control para el paciente y la búsqueda activa de aparición de enfermedad en los familiares.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-34. DOI: 10.1530/EJE-16-0467
- Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. Management of endocrine disease: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(2):R57-67. DOI: 10.1530/EJE-18-0296
- Canu L, Parenti G, De Filipo G, Mannelli M. Pheochromocytomas and paragangliomas as causes of endocrine hypertension. *Front Endocrinol.* 2019;10(JUN):1-5. DOI: 10.3389/fendo.2019.00333
- Koopman K, Gaal J, de Krijger RR. Pheochromocytomas and Paragangliomas: New Developments with Regard to Classification, Genetics, and Cell of Origin. *Cancers.* 2019; 11(8):1070. DOI: 10.3390/cancers11081070. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.004
- Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am.* 2019;103(6):1035-54. DOI: 10.1186/s40842-018-0065-4
- Petr EJ, Else T. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4(1):1-5. DOI: 10.1186/s40842-018-0065-4

7. March MR. Type 1 neurofibromatosis and pheochromocytoma: Focus on hypertension. *J Neurosci Rural Pract.* 2012;3(1):107-8. DOI: 10.4103/0976-3147.91987
  8. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palù G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(4):273-85. DOI: 10.1530/eje.0.1490273
  9. Amodru V, Taieb D, Guerin C, Paladino NC, Brue T, Sebag F, et al. Large adrenal incidentalomas require a dedicated diagnostic procedure. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2019;25(7):669-77. DOI: 10.4158/EP-2018-0616
  10. 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):279-83. DOI: 10.1159/000185477
  11. Kulis T, Knezevic N, Pekez M, Kastelan D, Grkovic M, Kastelan Z. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 306 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(1):22-6. DOI: 10.1089/lap.2011.0376
  12. Patócs A, Karádi E, Tóth M, Varga I, Szücs N, Balogh K, et al. Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary pheochromocytomas: an analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(5):403-9. DOI: 10.1097/00008469-200410000-00008
  13. Humphrey R, Gray D, Pautler S, Davies W. Laparoscopic compared with open adrenalectomy for resection of pheochromocytoma: a review of 47 cases. *Can J Surg.* 2008; 51(4):276-80.
  14. Thompson LDR. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(5):551-66. DOI: 10.1097/00000478-200205000-00002
  15. Feng F, Zhu Y, Wang X, Wu Y, Zhou W, Jin X, et al. Predictive factors for malignant pheochromocytoma: analysis of 136 patients. *J Urol.* 2011;185(5):1583-90. DOI: 10.1016/j.juro.2010.12.050
  16. Hamidi O, Young WF, Iñiguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3296-305. DOI: 10.1210/jc.2017-00992
  17. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-44. DOI: 10.1210/jcem.85.2.6372
  18. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. DOI: 10.1210/jc.2014-1498
  19. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(2):327-32. DOI: 10.1002/ajmg.a.33139
  20. Guller U, Turek J, Eubanks S, DeLong ER, Oertli D, Feldman JM. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test. *Ann Surg.* 2006;243(1):102-7. DOI: 10.1097/01.sla.0000193833.51108.24
  21. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet.* 1993;53(2):305-13.
  22. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3:17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4.
  23. Zografos GN, Vasiliadis GK, Zagouri F, Aggeli C, Korkolis D, Vogiaki S, et al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: Concepts and current trends. *World J Surg Oncol.* 2010;8:14-7. DOI: 10.1186/1477-7819-8-14
  24. Castinetti F, Taieb D, Henry JF, Walz M, Guerin C, Brue T, et al. Management of endocrine disease: Outcome of adrenal sparing surgery in heritable pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):R9-18. DOI: 10.1530/EJE-15-0549
  25. Kittah NE, Gruber LM, Bancos I, Hamidi O, Tamhane S, Iñiguez-Ariza N, et al. Bilateral pheochromocytoma: Clinical characteristics, treatment and longitudinal follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(3):288-95. DOI: 10.1111/cen.14222
- 
- Cómo citar este artículo:** Paz-Ibarra JL, Suarez-Rojas J, García-Ruiz VR, Álvarez- Gamero JC, Somocurcio-Peralta J. Incidentaloma adrenal bilateral en un paciente con apendicitis aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(4):352-7.