

APUDOMAS

PARTE III. TUMORES PRODUCTORES DE SEROTONINA Y CATECOLAMINAS

J. F. PATINO

Este grupo de neoplasias del sistema APUD es variado y heterogéneo. Desde el punto de vista anatómico incluye, por una parte, al grupo de los carcinoides y, por otra, a los feocromocitomas y a los paragangliomas.

Los tumores productores de catecolaminas, o sea aquellos que se originan en la médula suprarrenal o en otros tejidos cromafines aparentemente derivados de la cresta neural, exhiben crisis que afectan principalmente al sistema cardiovascular y que pueden constituir verdaderas emergencias metabólicas o endocrinas: crisis hipertensivas, hemorragia cerebrovascular, falla cardíaca congestiva y muerte. Por el contrario, los paragangliomas generalmente no exhiben un componente funcional que se manifieste clínicamente en forma tan dramática.

La crisis típica es producida por el feocromocitoma, pero crisis similares, que constituyen el síndrome carcinoide, son producidas por los tumores carcinoides.

Carcinoides

La serotonina, 5-hidroxitriptamina o 5-HT, es una sustancia vasoconstrictora que se encuentra ampliamente distribuida en los reinos animal y vegetal. El triptofano normalmente es metabolizado para formar macina y proteína (99%). Un tumor carcinoide, rico en triptofano hidroxilasa, desvía el metabolismo hacia la formación de 5-hidroxitriptofano, del cual, bajo la acción de la 1-aminoácido decarboxilasa, se forma la serotonina y sus metabolitos. Estos metabolitos pueden ser

reconocidos en la orina; pacientes con carcinoides exhiben una elevada excreción de ácido acético 5-hidroxi-indólico en la orina.

La serotonina tiene acción sobre el músculo liso y los nervios, produciendo un variado conjunto de manifestaciones que afectan principalmente a los sistemas cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal.

Los tumores carcinoides están formados por células enterocromafines y argentafines de intestino, árbol bronquial, vesícula, canales biliares y sistema ductal del páncreas; también hay células argentafines en el timo, tiroides, ovario, útero, uretra y glándulas salivares, y por ello los tumores carcinoides pueden originarse en cualquiera de estos órganos. Estas células, aparentemente, tienen un origen embriológico común en la cresta neural. Se piensa que los carcinoides intestinales se forman a partir de las células de origen neural denominadas células de Kulchitsky, las cuales normalmente están ubicadas en las criptas de Lieberkuhn de la mucosa intestinal.

La mayoría de los carcinoides son tumores de naturaleza clínica benigna. Más exactamente, el carcinoide ha sido descrito como un "tumor maligno en cámara lenta" (1), o como el eslabón entre un neoplasma benigno y un carcinoma (2). Hoy la mayoría de los patólogos está de acuerdo en considerar los carcinoides, ciertamente a los extra-apendiculares, como tumores potencialmente malignos (3). La localización más frecuentemente es en el apéndice y representan casi la mitad de todos los carcinoides. Además son los tumores más frecuentes del intestino delgado representando entre el 13% y el 34% de todos sus neoplasmas y entre el 17% y el 46% de sus tumores malignos (4). Se han descrito carci-

Dr. José Félix Patiño: Jefe del Departamento de Cirugía, Centro Médico de los Andes, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Patiño.

noides malignos múltiples en el ileon terminal (5).

Los pacientes con carcinoides intestinales tienen una reconocida tendencia a albergar otros tumores malignos no relacionados, con una incidencia que ha sido informada entre 17% y 53% (2). Por otra parte, es frecuente que ocurran como componente de los síndromes de adenopatía endocrina múltiple (AEM), usualmente del tipo I, tal vez como parte de una displasia neuroectodérmica, dentro del concepto APUD unificador de Pearse de las neuroendocrinopatías (6) revisado en la Parte I de estas actualizaciones (7). Aun cuando el carcinóide maligno produce metástasis hepáticas, su crecimiento es lento y muchos pacientes tienen supervivencias muy prolongadas (2-8).

Los carcinoides del intestino medio son argentafines y secretan serotonina (5-HT) y calcitriol; esta última da lugar a la formación de bradicina y de polipéptidos en la sangre (5). Estas sustancias son normalmente inactivadas en el hígado y, en menor grado, en el pulmón; el paciente puede permanecer asintomático hasta cuando las metástasis hepáticas comiencen a secretarlas directamente a la circulación sistémica, con lo cual se presenta el síndrome clásico de carcinóide maligno (8). Los del intestino anterior y de sus derivados embriológicos, el estómago y los bronquios, tienden a secretar 5-hidroxi-triptofano, el precursor de la serotonina, e histamina, y causan un severo "síndrome carcinóide atípico" (5, 8-10).

La mayoría de los carcinoides se originan en las células argentafines del intestino, las cuales contienen gránulos no sólo de serotonina, sino también de otras sustancias humoraes. Por consiguiente, éstos son neoplasmas multipotenciales capaces de secretar una gran variedad de agentes humoraes, tales como bradicinina, sustancia P (SP), motilina, neurotensina y el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP) (4, 11).

El síndrome carcinóide no es una manifestación frecuente, ocurre en una relación tumor/síndrome de 25/1 y cuando se presenta, el tumor muy probablemente se encuentra ubicado en el intestino delgado (4): se ca-

racteriza por síntomas que corresponden a varios órganos y sistemas: vasomotores, gastrointestinales y cardiopulmonares. Se presentan episodios espectaculares de oleadas de calor, sudoración y enrojecimiento de la piel ("flushing"), que generalmente afectan solamente a la cabeza, el cuello y la parte superior del cuerpo; ataques de dolor de abdomen de tipo cólico, con diarrea; broncoespasmo con estridor y disnea difícil de diferenciar del asma bronquial; y, en los casos tardíos, descompensación cardíaca derecha por depósitos subendocárdicos de colágeno y fibrosis, especialmente alrededor de las válvulas (1, 5).

Debido a la potencial naturaleza multi-humoral de estos tumores, la aparición del rubor cutáneo puede variar mucho de un paciente a otro, según el agente vasoactivo, o la combinación de agentes que sean secretados (12).

La serotonina, o 5-HT, producida por las células argentafinas, ha sido implicada como el agente humoral principal en el síndrome carcinóide. Se deriva del triptófano, un aminoácido esencial que es ingerido en la dieta, y que normalmente es convertido a serotonina solamente en un 1%; sin embargo, en presencia de un carcinóide, hasta el 60% del triptófano es hidrolizado y decarboxilado por las células tumorales para formar serotonina, a expensas de la producción de niacina y de proteína corporal. Por ello muchos pacientes exhiben signos de pelagra, un componente del síndrome carcinóide en algunos casos (13).

La serotonina es inactivada inicialmente en el hígado y en menor grado en los pulmones, y resulta en la formación de ácido 5-hidroxindol acético, el cual es excretado en la orina y constituye la base para el diagnóstico. Por ello los carcinoides intestinales se mantienen asintomáticos hasta cuando producen metástasis hepáticas de consideración y la serotonina viene a ser secretada a la circulación sistémica; así mismo, los carcinoides del ovario o los de origen bronquial, que secretan directamente a la circulación sistémica, pueden producir síntomas desde un comienzo y antes de que haya metástasis (13).

El tratamiento es primordialmente quirúr-

gico (1,3, 14). Deben tenerse cuidadosamente en cuenta consideraciones anestésicas especiales por la respuesta patológica que pueden presentar los agonistas de agentes endógenos o exógenos beta adrenérgicos, los cuales pueden producir el denominado "shock por bradicina", que se manifiesta por rubor ("flushing") e hipotensión. Por ello deben evitarse todas las drogas que pueden estimular la secreción endógena de catecolaminas (3).

Algunas drogas bloqueadoras del metabolismo de la serotonina o que compiten con ella (ciproheptadina, metildopa); o agentes anticininas (fenotiazinas, fentolamina, fenoxibenzamina), así como la cortisona, han mostrado resultados sintomáticos variables. Recientemente se han logrado remisiones con quimioterapia basada en la combinación de estreptozotocina y 5-fluoracilo, de ciclofosfamida y metotrexato (15).

Los *carcinomas bronquiales* representan entre el 80% y el 88% de los adenomas bronquiales; su tumores de la edad adulta, y ocurren con ligera mayor frecuencia en las mujeres. Aproximadamente un 70% demuestran ser invasivos localmente y una tercera parte produce metástasis (16, 17). Presentan síndrome carcinoide en un 2% a 7% de los casos (18). Existen por lo menos dos niveles de virulencia en los carcinoides bronquiales, denominados típicos y atípicos (19).

Feocromocitomas

Los feocromocitomas se originan en la médula suprarrenal en un 30% a 90% (8, 20); el resto tiene origen en los ganglios de la cadena simpática, desde el cuello hasta la pelvis, en el órgano de Zuckerkandl de la bifurcación aórtica, en la vejiga, en las gónadas y aún en el tórax; el 99% se encuentra en el abdomen; entre 5 y 10% son múltiples en los adultos y algo más, 25% en los niños (21). En la serie de la Clínica Mayo el tumor fue extra-adrenal en 10%, bilateral en 4.4%, múltiple en 7% y maligno (comprobado por metástasis) en 13.4% (22). Otros autores los han denominado "tumores 10%", como se ilustra en la figura 1 (23).

Los feocromocitomas son benignos en un 80% a 90% en el adulto, y aproximadamente

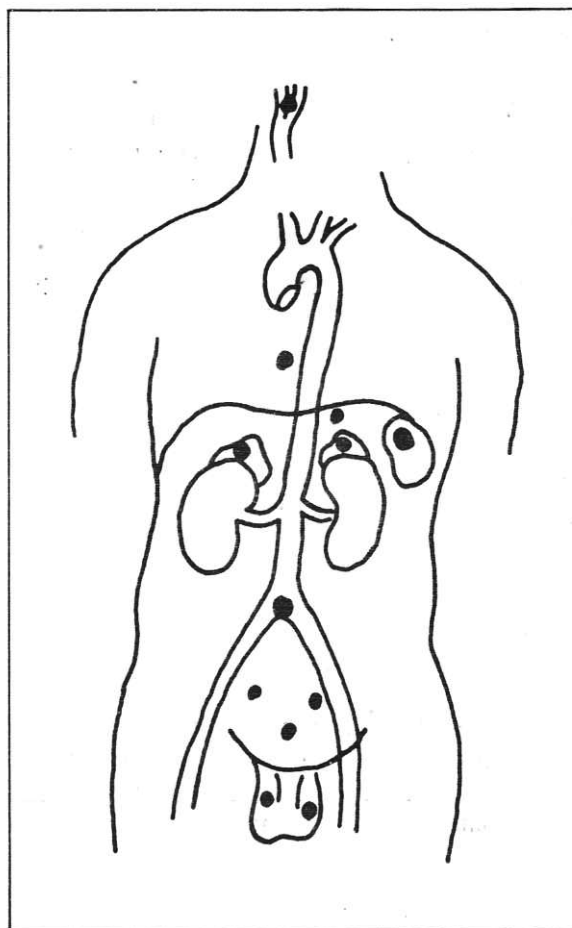


Figura 1. Ubicación de los feocromocitomas. Los feocromocitomas han sido denominados los "tumores 10 por ciento", porque aproximadamente 10 por ciento son bilaterales, diez por ciento ocurren en localizaciones extra-adrenales y 10 por ciento son malignos. Redibujado de Paloyan y Lawrence (23).

una tercera parte de los casos exhiben episodios sintomáticos (2). El criterio de malignidad lo establece la presencia de metástasis, puesto que el patrón histológico no permite predecir con certeza el comportamiento biológico (24). Los componentes más frecuentes del síndrome de feocromocitoma son la hipertensión, la cefalea, las palpitaciones (taquicardia) y la sudoración profusa. Estos síntomas se deben a un estado de hiperestimulación sostenida del sistema nervioso simpático por la secreción incontrolada de catecolaminas por el tumor (85).

Las tres catecolaminas que se encuentran en los tejidos humanos son la dopamina, la

norepinefrina y la epinefrina (Tabla 1). La epinefrina es producida por la médula suprarrenal principalmente, mientras norepinefrina y la dopamina son liberadas por las terminales de las fibras postgangliónicas del sistema simpático, y también por el sistema nervioso central. Las catecolaminas son sintetizadas a partir de dos aminoácidos de la dieta, la fenilalanina y la tirosina. En el tejido tumoral del feocromocitoma la síntesis se hace en forma masiva, por cuanto la tirosina hidroxilasa no es inhibida por los productos terminales, norepinefrina y epinefrina.

Los metabolitos de la epinefrina y norepinefrina excretados en la orina son la metanefrina y el ácido vanililmandélico (VMA), cuya determinación constituye la prueba diagnóstica más importante (24). Harrison (26) ha hecho énfasis sobre la importancia de fraccionar las determinaciones de epinefrina y de norepinefrina, lo cual da una precisión de 93%. Se puede llegar a una precisión de 100% con el fraccionamiento de la normetanefrina y la metanefrina.

El diagnóstico de los feocromocitomas ha avanzado con las nuevas técnicas de tomografía axial computadorizada y ultrasonografía, que permiten una adecuada visualización de la región retroperitoneal, y con la centellografía suprarrenal con ^{131}I metayodobenzilguanidina (^{131}I -MIBG) y con yodocolesterol (NP-59), técnicas desarrolladas por Beierwaltes en la Universidad de Michigan (27, 28).

Los efectos sistémicos de las catecolaminas están fundamentalmente relacionados con hipermetabolismo; la norepinefrina es un estimulador alfa puro (aun cuando puede exhibir algún efecto cardíaco beta estimulador que generalmente se hace aparente cuando se realiza un bloqueo alfa); la epinefrina tiene efectos mixtos alfa y beta; la dopamina, que es convertida en norepinefrina por acción de una betahidroxilasa, es beta estimuladora en el corazón y posee un efecto específico de vasodilatación renal que no es alfa ni beta (25). El tumor que secreta epinefrina induce taquicardia e hiperglicemia, mientras el que produce norepinefrina tiende a producir hipertensión solamente.

Tabla 1. Las aminas y polipéptidos que secretan los carcinoides y los feocromocitomas.

SINDROME	
CARCINOIDE	FEOCROMOCITOMA
serotonina (5-HT)	catecolaminas
caliceínas	dopamina
bradicina	norepinefrina
polipéptidos	epinefrina

Los feocromocitomas hacen parte de otras adenopatías endocrinas múltiples (AEM), y pueden estar asociados especialmente con la neurofibromatosis de Von Recklinghausen (un 5% de estos casos exhiben feocromocitoma) y con el síndrome AEM II de Sipple (29), el cual se caracteriza por la ocurrencia familiar de carcinoma medular de tiroides con feocromocitoma y, frecuentemente, con un adenoma paratiroideo hiperfuncionante (30, 31) (Fig. 2).

Casi todos los pacientes con feocromocitoma son hipertensos y pueden exhibir hipertensión sostenida (50%) o intermitente (50%), pero apenas representan menos de 1% de todos los casos de hipertensión arterial (20, 32). Siendo la hipertensión la manifestación clínica más común, los pacientes pueden presentar cualquiera de tres patrones clínicos: paroxística con normotensión entre los paroxismos, sostenida y sin paroxismos (similar a la hipertensión esencial) y fluctuaciones superpuestas sobre una hipertensión constante (33). Aproximadamente dos terceras partes experimentan los ataques paroxísticos de cefalea, sudoración y palpitaciones (21). Algunos presentan hipotensión ortostática, aparentemente producida por una disfunción del sistema autonómico que estimula el bloque gangliónico. La "cardiomiopatía por catecolaminas" se presenta en algunos pacientes como consecuencia del exceso de secreción de catecolaminas (20).

El tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica del feocromocitoma, la cual se ha hecho muy segura gracias al empleo de anesté-

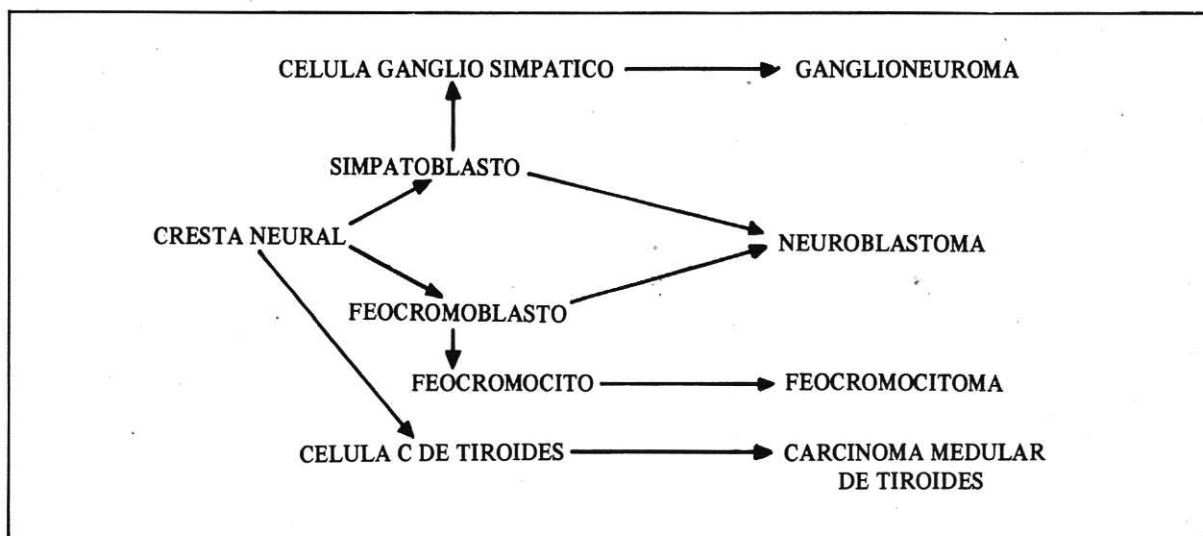


Figura 2. Derivación embriológica de los tumores cromafines, según Paloyan y Lawrence (23).

sicos adecuados (8, 24) y de agentes alfa y beta bloqueadores (fenoxibenzamina y propranolol, respectivamente), agentes que también son de gran utilidad en el tratamiento preoperatorio y en el manejo de las crisis, como se ve en la Figura 3.

Neuroblastomas y Ganglioneuromas

Los neuroblastomas y los ganglioneuromas son tumores cromafines y también son apudomas; alrededor de dos tercios de estos secretan catecolaminas en suficiente cantidad para aumentar la excreción urinaria por encima de los valores normales. Pueden también secretar serotonina (5-HT) y presentar el cuadro clínico del síndrome carcinoide. Sin embargo, rara vez causan efectos metabólicos, aun cuando algunos pueden tener diarrea severa, tal vez por secreción paraendocrina de polipéptido vasoactivo intestinal. Debido a que en el curso de su extirpación pueden presentar elevaciones alarmantes de la presión arterial, la operación debe ser realizada bajo las mismas condiciones de bloqueo con que se opera un feocromocitoma (8).

Paragangliomas y Quemodectomas

Los paragangliomas, que son tumores benignos, causan síntomas similares a los que produce el feocromocitoma (10). Por ello

constituyen un grupo importante de los tumores derivados del sistema neuroendocrino difuso que forman las células APUD, y se los clasifica dentro de los APUDOMAS.

Los paragangliomas se derivan de un paraganglion, que es un cuerpo cromafin derivado de la cresta neural, pequeño, ovalado, generalmente ubicado en el retroperitoneo y vecino de la aorta, o en órganos tales como el riñón, hígado, corazón y gónadas. La secreción de catecolaminas por estos tumores, originados por fuera de la médula suprarrenal y de los ganglios simpáticos o del órgano de Zuckerkandl puede producir hipertensión arterial sostenida o paroxística, al igual que lo hacen los feocromocitomas.

Que un tumor originado en los órganos de Zuckerkandl, o cuerpo para-aórtico, que son pequeñas masas de tejido cromafin ubicadas en la vecindad de los ganglios simpáticos a lo largo de la aorta abdominal, deban ser clasificados como feocromocitomas o como paragangliomas es un asunto de semántica. En general todo paraganglioma que secreta catecolaminas en cantidad suficiente para producir hipertensión sostenida o crisis de hipertensión, rubor ("flushing") y demás manifestaciones de la crisis de tipo feocromocitoma, se lo denomina feocromocitoma.

Los paragangliomas son apudomas desde el

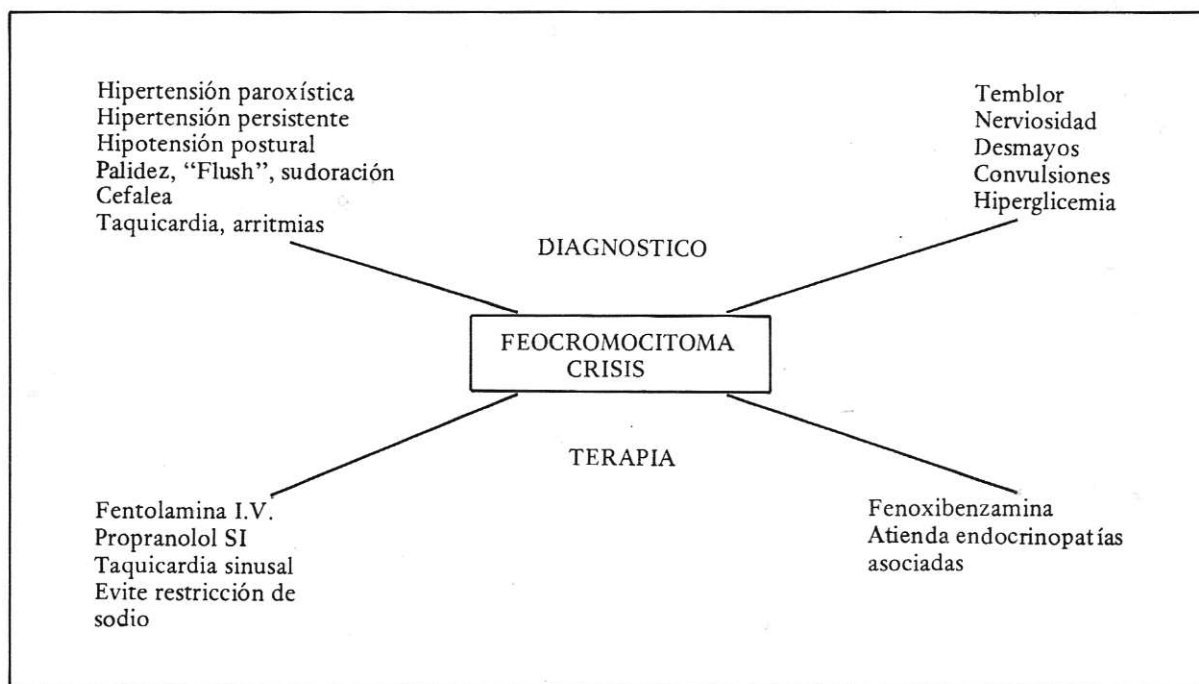


Figura 3. El síndrome clínico de crisis feocromocitoma, según Bacchus (32).

punto de vista citoquímico y son lesiones neuroendocrinas por su origen neuroectodérmico y su función hormonal. Se encuentran en dos regiones principales: a) en relación con los arcos branquiales y con los nervios vagos, y b) en el retroperitoneo en relación con la aorta (para-aórticos). Entre los primeros están los tumores del cuerpo carotídeo, del globus yugular y del cuerpo aórtico, los denominados quemodectomas, cuyos constituyentes son células paraganglionares no cromafines que contienen, y que tal vez son capaces de secretar, catecolaminas y 5-HT; entre los segundos se incluyen los de origen en células paraganglionares cromafines.

Los tumores del cuerpo carotídeo se hallan asociados con aquellas condiciones que producen hipoxia crónica, tales como la vida en las grandes alturas y la hipoxemia crónica de las enfermedades cianóticas congénitas del corazón. Usualmente son asintomáticos y sólo se manifiestan como tumores de crecimiento indolente ubicados sobre la bifurcación carotídea.

Los quemodectomas del hueso temporal y

del globus yugular han sido tratados con irradiación con buenos resultados y con tasas de recurrencia menores de 2% (34), y algunos autores consideran que no hay razón para que la irradiación no obre igualmente sobre los del cuerpo carotídeo (34). En la actualidad la mayoría de los autores prefieren la resección operatoria de los quemodectomas carotídeos. Esta debe ser precedida de una adecuada preparación, y realizada por cirujanos expertos, con experiencia en reconstrucción vascular (35).

ABSTRACT

Among the so called APUDOMAS, there are a group of tumors that synthesize catecholamines; they originate from the adrenal medulla or in other chromaffin cells.

The carcinoid tumor is known to synthesize serotonin (5-hydroxytryptamine) from dietary tryptophan. Serotonin is metabolized by monamine oxidase to yield 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA), the major metabolite excreted in urine. The carcinoid tumor

is the most common tumor of the small intestine and is frequently found in the appendix. It has been reported a high incidence (17-53%) of other malignant tumors in patients with carcinoid tumors. The carcinoid syndrome is not a frequent manifestation of carcinoid tumors; it occurs with a tumor/syndrome ratio of 25 to 1. The typical carcinoid tumor associated with carcinoid syndrome is located in the terminal ileum and is characterized by clinical symptoms of several organs and systems: flushing, abdominal, cramping with diarrhea, bronchospasm and, in chronic cases, heart failure and endocardial fibrosis. Surgery in patients with carcinoid syndrome carries some risks. Significant flushing and life-threatening hypotension can occur during surgery.

Pheochromocytomas arise from cromaffin cells which originate from the primitive neural crest. Approximately 90% of these tumors are found in the adrenal medulla and 99% are within the abdomen. Bilateral adrenomedullary pheochromocytomas occur in about 10% of sporadic cases. Most pheochromocytomas are benign (90%). In the majority of cases the clinical symptoms and signs produced by these tumors are attributable to the release of large quantities of catecholamines into the circulation. Measurements of metanephrines and vanillylmandelic acid (VMA) in 24-hour urine samples is used in the diagnosis of pheochromocytomas.

Pheochromocytomas are a component of the multiple endocrine neoplasia (MEN II) syndrome. More than 90% of pheochromocytomas are benign and thus amenable to surgical treatment which is much safer now a days with the availability of adrenergic blocking agents for use both pre- and intraoperatively.

Neurogenic tumors other than pheochromocytoma include neuroblastoma and ganglioneuroma. Neuroblastoma and ganglioneuroma arise from neural crest precursors which normally develop into sympathetic ganglion cells. Most patients with neuroblastomas have evidence of catecholamine formation.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- JAGER, R., POLK, H. C., Jr. Carcinoid Apudoms. Curr. Probl. in Cancer 1977. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1977.
- 2.- MOERTEL, C.G. et al. Life history of carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer* 14: 901, 1961.
- 3.- KAPLAN, E. L. The carcinoid tumors. En: Surgical Endocrinology. Clinical Syndromes. Edited by E. R. Friesen. J. B. Lippincott Company. Philadelphia, 1978.
- 4.- STRODEL, W. E., VINIK, A. I., THOMPSON, N. W. et al. Small bowel carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. En: Endocrine Surgery Update. Edited by N. W. Thompson and A. I. Vinik. Págs. 277-291. Grune & Stratton, Inc. New York, 1983.
- 5.- WILSON, H. et al. Carcinoid tumors. Curr. Probl. In Surgery, Nov. 1970, Yearbook Medical Publishers, Chicago, 1970.
- 6.- PEARSE, G. E. Neurocristopathy, neuroendocrine pathology and the APUD concept. *Z. Krebsforsch.* 84: 1, 1975.
- 7.- PATIÑO, J. F. Apudomas. Parte I, La nueva endocrinología y el sistema endocrino gastroenteropancreático. *Acta Med. Col.* 9: 65, 1984.
- 8.- WELBOURN, R. B., JOFFE, S. N., The Apudomas. En: Recent Advances in Surgery. Number Nine. Edited by S. Taylor, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1977.
- 9.- Welbourn, R. B. et al. Células APUD del tubo digestivo en salud y enfermedad. *Clin. Med. Norte Am.* 58: 1357: 1974.
- 10.- VISSER, P. A., FRIESEB, S. R., Uncommon tumors of the APUD system. *Surg. Clin. North Am.* 59: 143, 1979.
- 11.- MODLIN, I. M. Carcinoid syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2: 349, 1980.
- 12.- STORER, E. H. The pharmacologic and biochemical nature of carcinoid tumors. *Ej referencia* 33.
- 13.- PESKIN, G. W. Small bowel tumors including carcinoid. En: Thoats Textbook of Surgery. Principles and Practice. Edited by J. D. Hardy. Fifth edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1977.
- 14.- PESKIN, G. W., and KAPLAN, E. L. The surgery of carcinoid tumors. *Surg. Clin. N. Am* 49: 127, 1969.
- 15.- BRENNAN, M. F., MacDONALD, J. S. Cancer of the Endocrine System. Carcinoid tumors. En: Cancer. Principles and Practice of Oncology. Edited by V.T. DE VITA, Jr., S. HELLMAN, S. A. ROSENBERG. Págs. 1019-1024. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1982.
- 16.- BURCHART, F., AXELSON, C. Bronchial adenomas. *Thorax* 27: 442, 1972.
- 17.- TURNBULL, A. D. et al. The malignant potential of bronchial adenoma. *Ann. Thor. Surg.* 14: 453, 1972.
- 18.- RICCI, C., PATRASSI, N., MASSA, R. et al. Carcinoid syndrome in a bronchial adenoma. *Am. J. Surg.* 126: 671, 1973.
- 19.- DE CARO, L. F., PALADUGU, R., BENFIELD, J. R. et al. Typical and atypical carcinoids within the pulmonary APUD tumor spectrum. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86: 528, 1983.
- 20.- ENGELMAN, K. Pheochromocytoma. *Clin. Endocrinol. Metab.* 6: 769, 1977.
- 21.- EDIS, A. J., AYALA, L. A., EGDAHL, R. H. Manual of Endocrine Surgery. Springer-Verlag. New York, 1975.
- 22.- CHONG, G. C., ReMINE, W. H., VAN HEERDEN, J. A., et al. Current management of pheochromocytoma. *Ann. Surg.* 179, 1979.
- 22.- CHONG, G. C., ReMINE, W. H., VAN HEERDEN, J. A., et al. Current management of pheochromocytoma. *Ann. Surg.* 179: 740, 1974.
- 23.- PALOYAN, E., LAURENCE, A. M. Endocrine surgery. A Handbook of Operative Surgery. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1976.

- 24.- SCOTT, H. W. The panic syndrome: pheochromocytoma. En: Surgical Endocrinology. Clinical Syndromes. Edited by S. R. Friesen and R. E. Bolinger. Pags. 102-119. J. B. Lippincott Company. Philadelphia, 1978.
- 25.- VAN Way, C. W. et al. Pheochromocytoma. Curr. Prob. in Surgery. June 1974. Yearbook Medical Publishers, Chicago, 1974.
- 26.- HARRISON, T. S. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma. En: Endocrine Surgery. Edited by J. S. Najarian and J. P. Delaney. Pags. 169-174. Symposia Specialist, Inc., Miami, and Appleton-Century-Crofts, New York, 1981.
- 27.- KALFF, V., SISSON, J. C., BEIRWALTES, W. H., Adrenal gland identification: preoperative assessment. Surgery 97: 374, 1982.
- 28.- BEIERWALTES, W. H. The localization and treatment of pheochromocytomas with ¹³¹I NIBG. En: Endocrine Surgery Update. Edited by N. W. THOMPSON AND A. I. VINIK. Pags. 139-148. Grune & Stratton, Inc. New York, 1983.
- 29.- SIPPLE, J. H. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am. J. Med. 31: 163, 1961.
- 30.- PATIÑO, J. F. Apudomas. Parte I. La nueva endocrinología y el sistema endocrino gastroenteropancreático. Acta Med. Col. 9: 65, 1984.
- 31.- STEINER, S. C. et al. Pheochromocytoma causing excessive parathyroid hormone production and hypercalcemia. Ann. Int. Med. 79: 838, 1973.
- 32.- BACCHUS, H. Pheochromocytoma crisis. En: Metabolic and Endocrine Emergencies. Recognition and Management. University Park Press. Baltimore, 1977.
- 33.- VAN WAY, C. W., III, FERACI, R. P., CLEVELAND H. C. et al. Pheochromocytoma, Current Problem in Surgery, June 1974. Yearbook Medical Publishers Chicago, 1974.
- 34.- MILLION, R. R., CASSISI, N. J. EITES, R. E. Cancer in the head and neck. In: Cancer. Principles and Practice Oncology. Edited by T. De Vita, Jr., S. Hellman and S. A. Rosenberg. Pag. 379-382. J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1982.
- 35.- KRUPSKI, W. C. et al. Cervical chemodectoma. Technical considerations and management options. Am. J. Surg. 144: 215, 1982.