

## Feocromocitoma: reporte de un caso clínico.

### Case report: Pheochromocytoma in a dog.

Joaquín Illanes<sup>1</sup> MV ; Álvaro Ríos<sup>2</sup> MV.

Recibido: 27 Febrero 2015

Aceptado: 22 Abril 2015

#### Resumen

Se presenta el caso de un canino macho, castrado, mestizo de 15 años de edad, que consulta en el Hospital Veterinario de Santiago por agitación, jadeo y polidipsia/poliuria durante 24 horas. Luego de una serie de exámenes, se establece el diagnóstico de feocromocitoma. El uso de carvedilol y amlodipino permitió una adecuada estabilización prequirúrgica. Luego de 7 meses de la adrenalectomía el paciente se encuentra sin manifestaciones clínicas.

**Palabras claves:** Feocromocitoma, neoplasia adrenal, canino.

#### Introducción

El feocromocitoma, es un tumor secretor de catecolaminas derivadas de las células cromafines de la médula adrenal, el cual ha sido descrito en humanos, equinos, bovinos, perros y gatos.<sup>1,2</sup>

Históricamente, el feocromocitoma era identificado comúnmente como un hallazgo en la necropsia; un diagnóstico *ante mortem* era infrecuente en perros y rara vez documentado en gatos. Éstos, son tumores generalmente solitarios, de crecimiento lento, vascularizados, que varían en tamaños nodulares de menos de 0,5 centímetros de diámetro a masas superiores a 10 centímetros de diámetro.<sup>1</sup> Comúnmente, afectan la médula adrenal, pero además pueden aparecer en sitios extra-adrenales, en donde reciben el nombre de paragangliomas.<sup>1,3</sup>

Debido a su habilidad para producir y secretar catecolaminas, muchos feocromocitomas

#### Summary

We report the case of a crossbreed castrated male canine, 15 years old, consulting at the Hospital Veterinario de Santiago by shaking, panting and polyuria/polydipsia for 24 hours. After a series of tests, the diagnosis of pheochromocytoma is established. The use of carvedilol and amlodipine allowed a preoperative adequate stabilization. After 7 months of the adrenalectomy, the patient has no clinical manifestations.

**Key words:** Pheochromocytoma, adrenal neoplasm, dog.

son considerados funcionales y causantes de múltiples signos inespecíficos, atribuidos a la excesiva secreción de epinefrina y norepinefrina.<sup>3</sup>

En el caso de la especie canina, la principal catecolamina producida por este tumor es la epinefrina, en contraste con lo que ocurre en humanos, que generan una mezcla entre norepinefrina, epinefrina y dopamina. Todo esto debido a que el canino tiene niveles elevados de la enzima N-Metiltransferasa, la cual convierte a la norepinefrina en epinefrina.<sup>1</sup>

El feocromocitoma es considerado un tumor de baja prevalencia en caninos, constituyendo solo un 0.13-0.01% de todos los tumores caninos y entre 0.1% a 0.6% en pacientes que sufren de hipertensión en humanos.<sup>3,4</sup>

Se ha identificado con mayor frecuencia de presentación en caninos geriatras, con un promedio de 11 años de edad. No existe aparente

predisposición por sexo ni raza.<sup>1</sup>

Los signos y hallazgos clínicos son resultado de la ocupación de espacio de la masa, dependiendo de la naturaleza del tumor y sus lesiones metastásicas o como resultado de una excesiva secreción de catecolaminas. Los signos más comunes son debilidad generalizada y colapso episódico. Signos adicionales que pueden ser observados por el dueño o evidenciados durante el examen clínico, incluyen agitación intermitente, hiperexcitación, jadeo excesivo, taquipnea, corazón "golpeante", poliuria, polidipsia, hemorragia asociada a hipertensión, vómito y diarrea.<sup>1,3</sup>

Los exámenes de rutina como hemograma, perfil bioquímico y urianálisis, no muestran alteraciones consistentes que hagan sospechar de un feocromocitoma. El 20% de los casos presenta trombocitopenia leve. Menos del 10% anemia leve sin respuesta, hiperglobulinemia y neutrofilia. Se detecta aumento de la fosfatasa alcalina en el 60%. hipoalbuminemia en el 45%. Hipercolesterolemia en el 25% de los casos. También se describe azotemia en el 25%, proteinuria en un 15% y una densidad urinaria promedio de 1.022.<sup>1,2,3,5</sup>

La ecografía es una técnica efectiva para la identificación de la masa adrenal y la diferenciación entre una masa unilateral o bilateral. Un hallazgo común es la adrenomegalia con una glándula contralateral de tamaño normal. Tumores de menos de un centímetro de espesor son de difícil visualización y se convierten en hallazgos de necropsia. Además, la ecografía informa presencia de metástasis o trombosis del tumor con una sensibilidad entre 82 a 86%.<sup>1,6</sup>

Todo feocromocitoma se debe considerar maligno hasta que la biopsia demuestre lo contrario, dada su alta capacidad de invadir tejidos circundantes y su capacidad metastásica. La adrenalectomía se debe realizar cuando la masa es maligna, o es considerada funcional.<sup>7</sup>

#### Antecedentes

El paciente corresponde a un canino, mestizo, macho, castrado, 15 años de edad y 13 kilogramos de peso.

#### Motivo de consulta

Se presenta por agitación, jadeo constante polidipsia/poliuria, de curso 24 horas. Dos episodios

de incontinencia urinaria durante la noche, desde hace cinco días.

#### Anamnesis remota

Los propietarios lo tienen desde cachorro. El manejo sanitario se encuentra al día, referido a desparasitación interna y externa así como vacunación. Sin enfermedades previas reportadas. Vive dentro de la casa y convive con varios gatos sanos. Come extruido de marca comercial.

#### Anamnesis actual

Hace cinco días se orinó cuando dormía. Hace tres días repite el mismo episodio y los familiares deciden consultar en otra clínica, en donde le administran un antiinflamatorio y un antimicrobiano por vía parenteral (no existe registro de otras especificaciones); además, le toman muestras de sangre para perfil bioquímico y hemograma. Desde hace 24 horas que comienza a comportarse nervioso, con jadeo constante y agitación marcada, sin motivo aparente. No ha tenido pérdida de peso en el último tiempo. Se aprecia polidipsia y poliuria las últimas 24 horas. Mantiene buen ánimo y apetito.

#### Examen físico

A la inspección, el paciente se mantiene alerta. Presenta mucosas de color rosado y tiempo de relleno capilar de un segundo. Presenta soplo sistólico con intensidad 4/6, además de una arritmia evidente, que genera déficit de pulso. Frecuencia cardíaca de 160 latidos por minuto. Auscultación de tórax normal. Jadeo constante. Se aprecia malestar discreto a la palpación abdominal. Se presenta con una temperatura de 38.2° C y presión arterial sistólica de 140 mm de Hg.

Con la información recolectada durante la anamnesis y el examen clínico se generan los siguientes diagnósticos diferenciales: insuficiencia cardíaca congestiva izquierda por degeneración valvular mixomatosa e infección urinaria.

#### Exámenes complementarios

En el hemograma y perfil bioquímico, se identifica un aumento discreto del valor de Fosfatasa Alcalina, ALT y GGT. Aparece, además, un aumento de albúmina y de la hemoglobina. Tabla 1.

El resultado del urianálisis, destaca una densidad urinaria de 1.022, con un aumento leve del recuento de leucocitos y piocitos; sin embargo, el cultivo de orina resultó negativo. Tabla 2.

<sup>1</sup> Joaquín Illanes, MV, Dip. Med. An.Peq., Dip. Imag. Servicio de Medicina Interna, Hospital Veterinario de Santiago.

<sup>2</sup> Álvaro Ríos, MV, Dip. Cirugía. Residente de segundo año, Hospital Veterinario de Santiago.

| Parámetro             | Resultado | Valores referencia |
|-----------------------|-----------|--------------------|
| Hematocrito (%)       | 55,3%     | 37-50              |
| Eritrocitos (mill/uL) | 8,87      | 5,5-8,5            |
| Hemoglobina (g/dl)    | 19,5      | 12-18              |
| Plaquetas (miles/uL)  | 337       | 200-500            |
| Leucocitos (/uL)      | 12.100    | 5.000-17.000       |
| Neutrófilos (/uL)     | 8.228     | 3.300-11.500       |
| Linfocitos (/uL)      | 3.267     | 1.000-4.800        |
| Monocitos (/uL)       | 363       | 250-1.350          |
| Eosinófilos (/uL)     | 242       | 100-1.500          |

| Parámetro                 | Resultado | Valor referencia |
|---------------------------|-----------|------------------|
| Albúmina (mg/dl)          | 4,2       | 2,6-3,3          |
| Bilirrubina total (mg/dl) | 0,64      | 0,1-0,7          |
| Calcio total (mg/dl)      | 7,3       | 9-12             |
| Colesterol (mg/dl)        | 186       | 105-300          |
| Creatinina (mg/dl)        | 1,4       | 0,5-1,5          |
| Fosfatasa Alcalina (U/L)  | 194       | <160             |
| Fósforo (mg/dl)           | 5,2       | 2,6-6,2          |
| GGT (U/L)                 | 12,1      | <10              |
| ALT (U/L)                 | 170,9     | <68              |
| AST (U/L)                 | 46,5      | <55              |
| Glucosa (mg/dl)           | 81        | 65-118           |
| NUS (mg/dl)               | 18,3      | 10-30            |

**Tabla 1.** Hemograma y perfil bioquímico. Laboratorio Veterinario Diagnovet.

| Análisis          | Resultado     |
|-------------------|---------------|
| Densidad          | 1.022         |
| Eritrocitos       | 0-2 x campo   |
| Leucocitos        | 5-7 por campo |
| Piocytes          | 1-3 por campo |
| Bacterias         | No            |
| pH                | 7             |
| Proteínas         | Negativo      |
| Cetonas           | Negativo      |
| Glucosa           | Negativo      |
| Bilirrubina       | Negativo      |
| Urocultivo 4 días | Negativo      |

**Tabla 2.** Urianálisis/urocultivo. Laboratorio Vetlab.

La gasometría arterial no mostró anomalías. Tabla 3.

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| pH                            | 7.337 |
| pCO <sub>2</sub>              | 47.0  |
| pO <sub>2</sub>               | 91.7  |
| Htc                           | 52    |
| Na                            | 148.8 |
| K                             | 3.9   |
| Cl                            | 111.2 |
| iCa                           | 1.2   |
| Glu                           | 106   |
| Lac                           | 1.5   |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> | 21    |

**Tabla 3.** Gasometría. Equipo Stat Profile Prime.

En la evaluación ecocardiográfica y del electrocardiograma se concluye (Dr. Nelson Pérez R, MV, Dip. Imagenología, EMAP):

\* Enfermedad valvular mitral y tricúspide mixomatosa, con dilatación atrial leve (relación Aorta: Atrio izquierdo; 1:1,45), que corresponde a la clasificación ISACH I B,

\* Hipertrofia ventricular izquierda concéntrica leve-moderada (pared libre ventricular izquierda en diástole 9 mm, cavidad ventricular izquierda en diástole 26 mm y fracción de acortamiento: 47%),

\* Taquicardia supraventricular leve (FC: 156 LMP) y complejos ventriculares prematuros monomórficos, en frecuencia de 10 por minuto.

De la ecografía abdominal se concluye (Dr. César Carreño, MV, DMAP, Dip. Imagenología) :

\* Cistitis y sedimento urinario leve,

\* Nefropatía bilateral de aspecto inflamatorio crónico leve,

\* Adrenomegalia derecha de aspecto hiperplásico/neoproliferativo (polo craneal 1,39 cm y polo caudal 1,87 cm); la imagen adrenal toma contacto con la vena cava y la comprime de forma discreta, sin invasión intravascular. Adrenal izquierda de tamaño y forma normal (0,63 cm de espesor).

En las radiografía de tórax, se identifica un incremento cualitativo ventricular izquierdo en ausencia de cardiomegalia generalizada. (Dra. Lina Sanz. MV. Servicio de Imagenología HVS).

Frente a estos resultados, se establece el diagnóstico presuntivo de feocromocitoma en la glándula adrenal derecha. Se inicia tratamiento con amlodipino 0,25 mg/kg cada 12 horas y carvedilol 0,5 mg/kg cada 12 horas. Se solicita una medición de cortisol/creatinina en orina, que resulta normal. Tabla 4.

Se programa un control cardiológico dentro de una semana y la adrenalectomía luego de ocho días de tratamiento.

|                     |                         |
|---------------------|-------------------------|
| Cortisol/creatinina | 27,6 x 10 <sup>-6</sup> |
|---------------------|-------------------------|

**Tabla 4.** Relación cortisol/creatinina. Laboratorio Vetlab.

### Primer control

En el control de los siete días, los dueños describen una resolución completa de las manifestaciones clínicas. En el electrocardiograma se observa un ritmo sinusal y una frecuencia cardíaca de 140 lpm. La presión arterial sistólica se registró en 130 mm de Hg. Se programa la adrenalectomía derecha para el día siguiente.

En la evaluación pre-anestésica, se obtienen parámetros similares a los del día anterior (frecuencia cardíaca de 130 lpm con ritmo sinusal y PAS: 120 a 130 mm de Hg). Se administra midazolam (0,3 mg/kg), metadona (0,2 mg/kg) y acepromacina (0,03 mg/kg), dos horas previo a la cirugía. La inducción anestésica se realizó con propofol (3 mg/kg) y fentanilo (5 mg/kg). La mantención de la anestesia utilizó fentanilo (5 ug/kg/hr) e isoflurano. Antes del procedimiento quirúrgico, se colocó un catéter venoso central y un catéter arterial (femoral).

A los cinco minutos de iniciado el procedimiento, previo a la manipulación de la glándula adrenal, el paciente mostró hipotensión (PAS: 85 mm Hg) durante 10 minutos; la anomalía no tuvo respuesta a volumen (500 ml ringer lactato y 50 ml de coloide), y se obtiene un control apropiado luego de la administración de norepinefrina (0,1 ug/kg/min). No se identificaron otras complicaciones anestésicas ni quirúrgicas durante el procedimiento, incluido el período en que se manipuló la adrenal derecha. La cirugía tuvo una duración de 45 minutos. La infusión de norepinefrina se suspende dos horas después de terminada la cirugía. Figura N°1.

Luego del procedimiento, el paciente se mantiene durante 24 horas en el servicio de cuidados



**Figura N°1.** Glándula adrenal derecha.

intensivos. No se registraron anomalías en el electrocardiograma ni en la presión arterial. Se entrega el alta 36 horas luego del ingreso, con la indicación de mantener el carvedilol y el amlodipino; además, se agrega carprofeno (4,4 mg/kg cada 24 horas por siete días) y tramadol (3 mg/kg cada ocho horas por siete días).

### Control postquirúrgico

A los 14 días, el paciente asiste al control. Los dueños relatan que ha mantenido buen ánimo y apetito, y no han observado nuevos episodios de agitación, jadeo, incontinencia ni polidipsia/poliuria.

En el electrocardiograma se observa ritmo sinusal y frecuencia cardíaca de 120 lpm. En la ecocardiografía se muestra una disminución de los cambios hipertróficos ventriculares (pared libre ventricular izquierda en diástole: 37 mm, cavidad ventricular izquierda en diástole: 37 mm y fracción de acortamiento: 40%). En el electrocardiograma se identifica ritmo sinusal y frecuencia cardíaca de 143 lpm. El registro de presión arterial sistólica fue normal: 120 mm de Hg. Se suspende el amlodipino y el carvedilol; se prescribe enalapril (5 mg cada 12 horas), diltiazem (3 mg cada 12 horas) y furosemida (10 mg cada 12 horas).

La biopsia confirma un feocromocitoma adrenal (Laboratorio ESPA, Federico Cifuentes Ramos, MV, MSc (Patol), PhD©).

Con el resultado de la biopsia, el paciente sigue las indicaciones de tratamiento en el servicio de oncología con talidomida (100 mg una vez al día) y clorambucilo (2 mg una vez al día), ambos por 90 días.

Luego de siete meses de seguimiento, el paciente se encuentra sin manifestaciones de enfermedad.

### Discusión

En términos generales, frente a la identificación de una masa adrenal resulta relevante poder dar respuesta a dos aspectos: 1) si corresponde a un crecimiento maligno o benigno y 2) si la neoplasia es funcional o no funcional.<sup>8</sup> Si hay sospecha de que el tumor adrenal es funcional, se justifica la realización de pruebas específicas para confirmar feocromocitoma, hiperadrenocorticismismo o hiperaldosteronismo<sup>9</sup>, pues el manejo médico antes de la confirmación histopatológica varía entre ellas.<sup>8</sup> En nuestro caso, el hiperaldosteronismo se descarta de forma inmediata, debido a la ausencia de hipokalemia<sup>10, 11</sup> e hipertensión; sin embargo, los otros dos tumores adrenales explicarían las manifestaciones clínicas del paciente.

En la literatura veterinaria, se describe que la medición de normetanefrina libre en plasma, a través del método de espectrometría de masa de cromatografía-tandem líquida, presenta una sensibilidad de 100% y una especificidad de 97,5%<sup>12</sup>, y la especificidad aumenta a 100% cuando se utiliza en paciente con tumores adrenales; otros análisis, como la relación de catecolaminas y creatinina en orina o la medición de metanefrina libre en plasma logran un bajo rendimiento diagnóstico.<sup>12, 13</sup> Sin embargo, ninguna de estas pruebas se encuentra disponible en el país. Frente a este escenario, nuestra sospecha de feocromocitoma se basó en dos elementos: 1) el hecho de tener adrenomegalia derecha y ausencia de atrofia de la glándula contralateral, ya que en los casos de hiperadrenocorticismismo por tumor adrenal funcional, la adrenal contralateral a la neoplasia tiene un espesor máximo de 5 mm<sup>14</sup> y 2) la ausencia de hipercortisolismo en la medición de cortisol/creatinina en orina<sup>15</sup>, que se considera una prueba con una sensibilidad mayor a 90% en los casos de hiperadrenocorticismismo.<sup>15</sup>

Respecto a los cuidados prequirúrgicos, existe consenso respecto de la necesidad de que los pacientes humanos deben recibir un apropiado manejo médico preoperatorio enfocado a bloquear los efectos de la liberación de catecolaminas.<sup>16</sup> No hay que olvidar que la concentración de catecolaminas en el tumor es enorme<sup>17</sup>, generando un verdadero volcán que en cualquier momento

puede hacer erupción y gatillar una tormenta de catecolaminas.<sup>18</sup> Esta situación es particularmente relevante frente a cualquier estímulo directo sobre el tumor, que puede conducir a la liberación abrupta de catecolaminas que exceden en 1000 veces o más los niveles normales.<sup>19</sup> El objetivo principal de esta terapia consiste en normalizar la presión arterial, la frecuencia cardíaca, restaurar la depleción de volumen y prevenir la tormenta de catecolaminas durante la manipulación quirúrgica.<sup>17</sup> En el caso del feocromocitoma canino, existe evidencia que sustenta el uso del bloqueante alfa adrenérgico fenoxibenzamina previo a la cirugía, observándose una mortalidad de 13%, valor significativamente menor al 48% de mortalidad de los pacientes que no recibieron la droga<sup>8</sup>. En medicina humana, se describen otros bloqueantes alfa adrenérgicos, como prazosina, terazosina y la doxazosina.<sup>8</sup> Si bien existen estudios en que el uso de doxazosina muestra mejor estabilidad hemodinámica perquirúrgica<sup>20, 21</sup>, no hay consenso respecto a la superioridad de una droga frente a otra.<sup>4, 16</sup> En nuestro caso, en vista de la ausencia de registros de hipertensión, la imposibilidad de conseguir fenoxibenzamina y la falta de documentación respecto del uso de otros alfa bloqueantes (incluido doxazosina) en perros con feocromocitoma, nos llevó a preferir el uso de bloqueadores de canales de calcio. El amlodipino aparece descrito de forma anecdótica en la literatura veterinaria como complemento a la fenoxibenzamina, en pacientes en que se desea bajar la dosis de ésta por baja tolerancia.<sup>10</sup> En humanos con feocromocitoma, el uso de bloqueadores de canales de calcio cobra sentido en pacientes con hipertensión intermitente, con objeto de disminuir el riesgo de hipotensión de los alfa bloqueantes<sup>16</sup>; incluso, en algunos centros médicos, los bloqueadores de canales de calcio representan la primera opción en pacientes con feocromocitoma sin hipertensión<sup>22</sup>, situación similar a la ocurrida en nuestro caso. Además, utilizamos el bloqueador alfa y beta carvedilol, con el objeto de controlar las taquiarritmias y complementar el efecto alfa-bloqueante. Resulta importante destacar que el carvedilol, debido a su predominio de efecto bloqueador beta sobre el efecto bloqueador alfa, si se usa como droga única, podría exacerbar la vasoconstricción e inducir o agravar la hipertensión; por esta razón, al igual que los beta bloqueantes, debe ser utilizado en conjunto con un bloqueador alfa.<sup>16</sup> En la actualidad, la literatura veterinaria y humana recomiendan el uso de bloqueadores selectivos beta 1, por sobre los bloqueadores no-selectivos.<sup>10, 16</sup> En

nuestro paciente, el uso de carvedilol y amlodipino logró un adecuado control de la presión arterial y las taquiarritmias antes, durante y después de la cirugía. El período de hipotensión refractario a la carga de volumen y con respuesta a vasopresores, probablemente sea consecuencia de la sumación del efecto vasodilatador del amlodipino, el carvedilol y los anestésicos. Resulta importante destacar que la hipotensión ocurrió en el 50% de los perros con feocromocitoma que recibieron fenoxibenzamina preoperatorio y que esta complicación no contribuyó de forma significativa a la mortalidad.<sup>8</sup>

Los feocromocitomas caninos son considerados malignos, bajo el criterio de invasión local y metástasis a distancia en más del 50% de los casos.<sup>10</sup> En humanos, se considera que el 10% es maligno. Pese a que en nuestro caso no existía evidencia de invasión local a órganos ni vasos sanguíneos, el servicio de oncología consideró razonable la quimioterapia postquirúrgica, sin evidencia de efectos adversos.

### Bibliografía

1. Feldman E, Nelson R. Pheochromocytoma and multiple endocrine neoplasia. En: Feldman and Nelson. Canine and Feline Endocrinology and reproduction. Tercera edición. Saunders; 2004: 790-832.
2. Barthez P, Stanley M, Woo J, Feldman E, Matteucci M. Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984 – 1995). Journal of Veterinary Internal Medicine; 1997, 11:272-278.
3. Santamarina G, Espino L, Vila M, López M, Aleman N, Suárez L. Aortic Thromboembolism and Retroperitoneal Hemorrhage Associated with a Pheochromocytoma in a Dog. Journal of Veterinary Internal Medicine; 2003, 17:917–922.
4. Conzo G., Pasquali D., Colantuoni V., Circelli L., Tartaglia E., Gambardella C., Napolitano S., Mauriello C., Avenia N., Santini L., Sinisi A. Current concepts of pheochromocytoma. International Journal of Surgery; 2014, 12: 469-474.
5. Francis R, Pickerodt P, Salewski L, Boemke W, Hohne C. Detection of catecholamines and metanephrines by radio-immunoassay in canine plasma. The Veterinary Journal; 2010, 183: 228–231.
6. Nyland T, Mattoons J, Herrgesell E. Glándulas adrenales

-Aumento y masas de la glándula adrenal. En: Nyland T, Mattoon J. Diagnóstico ecográfico en pequeños animales. Segunda edición. Mulimedica; 2004: 210-214.

7. Fossum T. Surgery of the endocrine system -Adrenal gland. En Small Animal Surgery. Cuarta edición. Mosby. St. Louis, MO; 2013: 646-654.
8. Herrera M, Mehl M, Kass P, Pascoe P, Feldman E, Nelson R. Predictive Factors and the Effect of Phenoxibenzamine on Outcome in Dogs Undergoing Adrenalectomy for Pheochromocytoma. Journal of Veterinary Internal Medicine; 2008, 22:1333–1339.
9. Zeiger M., Thompson G., Duh Q., Hamrahian A., Fishman E., Kharlip J. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. Endocrine Practice; 2009, vol 15.
10. Feldman E, Nelson R, Reusch C, Scott-Moncrieff C, Behrend E. Glándula adrenal. En: Feldman E, Nelson R, Reusch C, Scott-Moncrieff C, Behrend E. Canine and Feline Endocrinology. Elsevier Saunders. St. Louis Missouri; 2015: 377-578.
11. Dibartola S, Autran De Morais H. Disorders of Potassium: Hypokalemia and Hyperkalemia. En: Dibartola S. Fluid, electrolyte y acid-base disorders in small animal practice. Cuarta edición. Elsevier. St. Louis Missouri; 2012: 92-119.
12. Gostelow R, Bridger N, Syme H. Plasma-Free Metanephrine and Normetanephrine Measurement for the diagnosis of Pheochromocytoma in Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine; 2013, 27: 83-90.
13. Quante S, Boretti F, Kook P, Mueller C, Schellenberg S, Zini E, Sieber-Ruckstuhl N, Reusch C. Urinary Catecholamine and Metanephrine to Creatinine Ratios in Dogs with Hyperadrenocorticism or Pheochromocytoma, and in Healthy Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine; 2010, 24:1093-1097.
14. Benckekroun G, Fornel-Thibaud P, Rodríguez-Piñeiro M, Rault D, Besso J, Cohen A, Hernández J, Stambouli F, Gomes E, Garnier F, Begon D, Maurey-Guenec C, Rosenberg D. Ultrasonography Criteria for Differentiating ACTH Dependency from ACTH Independence in 47 Dogs with Hyperadrenocorticism

- and Equivocal Adrenal Asymmetry. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2010, 24:1077-1085.
15. Jensen L, Iversen L, Koch J, Hoier R, Petersen K. Evaluation of the urinary cortisol:creatinina ratio in the diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Small Animal Practice*; 1997, 38: 99-102.
  16. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein S, Gimenez-Roqueplo A, Grossman A, Kimura N., Mannelli M, McNicol A, Tischler A. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*; 2007, 3: 92-102.
  17. Huynh T, Pacak K, Brouwers F, Abu-Asab M, Worrell R, Walther M, Elkahloun A, Goldstein D, Cleary S, Eisenhofer G. Different expression of catecholamine transporters in pheochromocytomas from patients with von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplastic type 2. *European Journal of Endocrinology*; 2005, 153: 551-563.
  18. Pacak K. Approach to the patient Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 2007, 92(11): 4069-4079.
  19. Schuttler J, Westhofen P, Kania U, Ihmsen H, Kammerecker S, Hirner A. Quantitative assessment of catecholamine secretion as a rational principle of anesthesia management in pheochromocytoma surgery. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 1995, 30:341-349.
  20. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P. Effects of perioperative alpha 1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *British Journal of Anaesthesia*; 2004, 92: 512-517.
  21. Prys-Roberts C, Farndon J. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World Journal of Surgery*; 2002, 26:1037-1042.
  22. Ulchaker J, Goldfarb D, Bravo E, Novick A. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *Journal of Urology*; 1999, 161: 764-767.