

Feocromocitoma y paraganglioma

M.E. Petrina, D.M. Calderón, E.L. Menéndez

RESUMEN

El feocromocitoma y paraganglioma son neoplasias de las células cromafines que se manifiestan en un 40-60% de los casos por síntomas de liberación episódica de catecolaminas. Son causa de HTA estable y maligna en un 0,1-1% de los casos y debe descartarse en un estudio de la misma. Afectan más frecuentemente a varones y su incidencia aumenta con la edad.

Los episodios sintomáticos se caracterizan fundamentalmente por HTA, cefalea, sudoración y palpitaciones, aunque pueden tener otras múltiples manifestaciones e incluso cursar de forma silente hasta en un 40-50% de los casos. Se asocian con frecuencia (10%) a neoplasias endocrinas múltiples y otros síndromes neuroectodérmicos.

Para su diagnóstico es fundamental la medición de catecolaminas y sus metabolitos tanto plasmáticos como urinarios, y la localización del tumor mediante pruebas de imagen, en especial la resonancia magnética.

En el manejo de estos tumores hay que tener en cuenta que la realización de maniobras físicas sobre el tumor y la utilización de fármacos que liberen catecolaminas pueden inducir crisis hipertensivas.

El tratamiento de elección es siempre quirúrgico, curativo en casos de feocromocitomas benignos o bien para la reducción de masa tumoral y los síntomas asociados en casos de feocromocitomas malignos (10%); en este último caso se completará el tratamiento con quimioterapia o fármacos que controlen los síntomas tumorales.

El feocromocitoma sin tratamiento puede resultar una enfermedad mortal de ahí la importancia de su detección y tratamiento precoz.

Palabras clave: Feocromocitoma. Paraganglioma. Catecolaminas. HTA. Crisis hipertensivas.

ABSTRACT

Pheochromocytoma and paraganglioma are neoplasias of the chromaffin cells that manifest themselves in some 40-60% of cases by symptoms of episodic freeing of catecholamines. They are the cause of stable and malign HTA in some 0.1-1% of cases and must be discounted in a study of the same. They most frequently affect males and their incidence increases with age.

The symptomatic episodes are basically characterised by high blood pressure, migraines, sweating and palpitations, although they can have other multiple manifestations and even take a silent form in upto 40-50% of cases. They are frequently associated (10%) with multiple endocrine neoplasias and other neuroectodermic syndromes.

For their diagnosis it is essential to measure the catecholamines and their metabolites, both plasmatic and urinary, and to locate the tumour by means of image tests, especially magnetic resonance.

In the handling of these tumours it must be born in mind that the carrying out of physical maneuvers on the tumour and the employment of drugs that free catecholamines can induce hypertensive crises.

The treatment chosen is always surgical, curative in cases of benign pheochromocytoma or producing a reduction of the tumourous mass and associated symptoms in cases of malign pheochromocytoma (10%); in this latter case treatment is complemented with chemotherapy or drugs that control the tumourous symptoms.

Untreated pheochromocytoma can be a mortal disease, hence the importance of its detection and early treatment.

Key words: Pheochromocytoma. Paraganglioma. Catecholamines. High blood pressure. Hypersensitive crises.

ANALES Sis San Navarra 1998; 21 (1): 31-46.

Sección de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 21 de octubre de 1997.

Correspondencia

M^a Estrella Petrina Jáuregui
Sección de Endocrinología
Hospital de Navarra
31008 Pamplona
Tfno: (948) 422038

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) es una enfermedad que afecta a más de un 20% de nuestra población. En el diagnóstico diferencial etiológico se debe tener en cuenta el estudio de una patología endocrina que se puede asociar hasta en el 0,1 - 1% de los casos, el feocromocitoma. Se trata de una neoplasia de las células cromafines que causa los síntomas típicos de liberación episódica de catecolaminas.

La incidencia de esta patología es de dos casos por millón de habitantes. En nuestro servicio hay recogidos 12 casos entre los años 1985 y 1997. Afecta con igual frecuencia a ambos sexos, salvo en los niños donde se encuentra con más frecuencia en los varones (60%) y la incidencia aumenta con la edad, que al diagnóstico oscila entre los 30-50 años. Se presenta en niños en el 10% de los casos.

RECUERDO HISTÓRICO

Fue descrito por Frankel¹ hace poco más de un siglo (1886) en las suprarrenales de un niño que murió de shock, aunque entonces se clasificó como un angiosarcoma y no se tuvo seguridad de su diagnóstico diferenciado hasta que en 1896 Menasse aplicó la cromorreacción de Henle para el diagnóstico histológico del tumor. Neusser asoció por primera vez este tumor con la hipertensión arterial y en 1892 Labbé y cols. lo relacionaron con la HTA paroxística. El primer diagnóstico clínico de la enfermedad lo realizaron en 1926 Vázquez y Donnelot.

El nombre de feocromocitoma se le debe a Pick (1909); mientras que Alezais y Peyron acuñan el nombre de paragangliomas para los tumores cuya localización era extraadrenal. En 1945 Rotch y Kuale establecen las pruebas necesarias para su diagnóstico y el primer tratamiento quirúrgico con éxito lo llevó a cabo Roux en 1926. En 1943 Hyman y Mencher describieron el primer caso de feocromocitoma bilateral y en 1961, Sipple² describe su asociación con el carcinoma medular de tiroides en lo que luego ha sido conocido como neoplasia endocrina múltiple tipo II.

ORIGEN DE LAS CÉLULAS CROMAFINES

En la quinta semana de desarrollo embrionario a partir de las células de la cresta neural de la región torácica se originan las simpatogonias y se van diferenciando en tres tipos celulares:

- Neuroblastos, cuya proliferación tumoral da origen a los neuroblastomas
- Simpatoblastos que formarán los ganglios simpáticos, y cuya proliferación tumoral da lugar a los ganglioneuomas
- Feocromoblastos que aparecen en la séptima semana, dan lugar a los feocromocitos adrenales y extraadrenales para los ganglios paraaórticos y paraganglios de los grandes vasos. Su proliferación tumoral dará origen a los feocromocitomas y paragangliomas. Estos últimos se clasifican según su localización en: intravagales, simpático-aórticos (cuello, tórax y abdomen), visceral-autonómicos (aurícula, vejiga urinaria, hilio hepático y vasos mesentéricos) y braquioméricos (intercarotídeos, yugulotimpánicos, orbitales, subclavios, aortopulmonares, coronarios, laríngeos, pulmonares,...)

ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA ADRENAL

Se divide groseramente en dos regiones: corteza y médula. En la corteza tiene lugar la biosíntesis de mineralo y glucocorticoides, así como esteroides sexuales (testosterona, DHEAS, y derivados); mientras que en la médula ocurre la de catecolaminas. En el adulto tiene un peso entre 4-6 gr de los cuales el 10% corresponde a la médula. El flujo arterial de la glándula se asegura por las arterias suprarrenal superior (rama de la frénica superior), suprarrenal media (rama de la aorta) y suprarrenal inferior (rama de la arteria renal o la aorta). La irrigación de la médula es doble, por las venas cortico-medulares, que llevan sangre rica en cortisol, y por las arterias medulares directas, que atraviesan la corteza.

Las células secretoras de adrenalina se encuentran fundamentalmente en la unión córtico-medular; es la región más rica en cortisol, necesario para activar la feniletanolamina-N-metiltransferasa que convierte la noradrenalina en adrenalina.

SUSTANCIAS PRODUCIDAS POR EL TUMOR

Las sustancias más frecuentemente producidas por estos tumores son las catecolaminas.

- La adrenalina (AD) se produce más frecuentemente en los tumores adrenales pequeños, y es la causante de taquicardia, intolerancia hidrocabonada e hipertensión arterial sistólica.
- La noradrenalina (NAD) se secreta más frecuentemente en los tumores extraadrenales, paragangliomas y tumores adrenales de gran tamaño, causando con más frecuencia hipotensión ortostática, bradicardia e hipertensión arterial sistólica y diastólica. En la Tabla 1 observamos las acciones principales de cada una de estas sustancias.
- La dopamina es secretada por los tumores grandes y malignos que se descubren por la masa abdominal, sin clínica asociada. Generalmente son semejantes a simpatoblastomas, pero estos últimos aparecen en niños y son malignos siempre.

Generalmente los tumores de tamaño pequeño tienen menor turnover de catecolaminas intratumoral y por ello la liberación de catecolaminas a la sangre es mayor, y su concentración en orina está disminuida.

Los tumores de tamaño mayor metabolizan más las catecolaminas intratumoralmente, por lo que aparecen en la orina concentraciones elevadas de sus metabolitos (Fig. 1).

Además estos tumores son capaces de sintetizar un gran número de aminas biógenas³ (Tabla 2) e incluso ser causantes de síndromes de secreción ectópica.

FISIOPATOLOGÍA

La HTA que acompaña al feocromocitoma generalmente se ha atribuido a la excesiva concentración de catecolaminas, pero existen grandes discrepancias debidas a:

- La inactivación de parte de las catecolaminas circulantes
- Las concentración de las catecolaminas a nivel tisular
- Reactividad inherente de las células musculares
- Número y sensibilidad de los receptores
- Influencia del resto de las sustancias producidas por el feocromocitoma

El sistema renina-angiotensina se encuentra activado en algunas personas con feocromocitoma. No juega un papel primario, pero puede aumentar la liberación de noradrenalina a nivel presináptico.

La HTA que caracteriza al feocromocitoma tiene tres características fundamentales: es hipercinética, hipovolémica y vasoconstrictora.

La exposición a altos niveles de catecolaminas de forma prolongada lleva a una desensibilización de los receptores y explica cómo muchos de estos pacientes se encuentran asintomáticos a pesar de los

Tabla 1. Acción de las catecolaminas. (Los perfiles de actuación cambian por desensibilización de receptores y en respuesta a cambios adaptativos del receptor/post-receptor).

NORADRENALINA	ADRENALINA
200-100 pg/ml	50-500 pg/ml
agonista fuerte β_1 y débil β_2	agonista β_1 - β_2
agonista β_1 y β_2	agonista fuerte β_1 y β_2
HTA sistólica y diastólica	HTA sistólica
bradicardia refleja	cronotrópico
vasoconstricción	aumento del gasto cardiaco

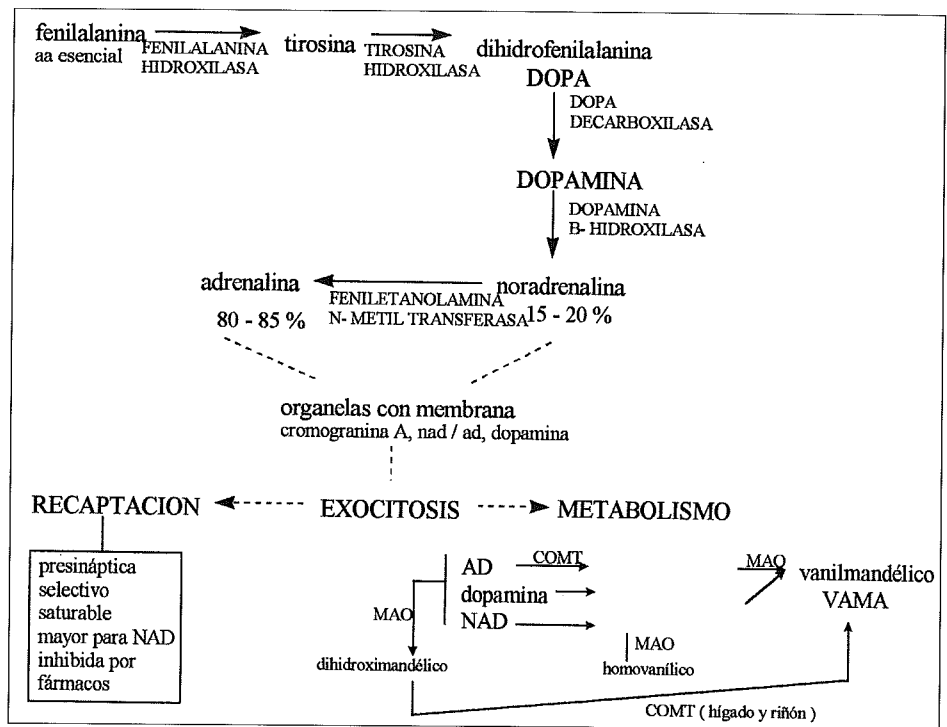


Figura 1. Biosíntesis de las catecolaminas en la médula. Enzimas implicados. Metabolismo y eliminación de las mismas en hígado y riñón.

Tabla 2. Relación de sustancias que pueden ser liberadas por el tumor y síntomas que producen.

PEPTIDO	SÍNTOMAS
VIP (Péptido intestinal vasoactivo)	Flushing, diarrea
Sustancia P	Flushing
Somastostatina	Estreñimiento
Encefalinas	Estreñimiento
Motilina	Diarrea
Neuropéptido Y	Vasoconstricción
Renina	Vasoconstricción
CRH, ACTH	Hipercortisolismo
PTH (Parathormona)	Hipercalcemia
PTHrP	Hipercalcemia
Endotelina	Vasoconstricción
Eritropoyetina-rp	Poliglobulia
ECA (Enzima conversor ^a de angiotensina)	Hipertensión
GHRH (hormona liberadora de la hormona de crecimiento)	Acromegalia
Interleuquina 6	Fiebre
Enolasa	
FNA (factor natriurético atrial)	Poliuria, hipotensión
IGF - II	Relacionada con el crecimiento tumoral
Proteína S-100	
Cromogranina A	
Calcitonina	
CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina)	Vasodilatación
Polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria	Vasodilatación y liberación de IL - 6

elevados niveles circulantes de catecolaminas.

Los reflejos simpáticos se encuentran intactos, y por ello, muchas de las crisis se asocian con un aumento de la actividad simpática.

Algunos pacientes presentan hipotensión ortostática que se ha relacionado con la hipovolemia y con reflejos autonómicos anormales.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Episodios sintomáticos: HTA - Cefalea - Palpitaciones - Sudoración

Son crisis que comienzan de forma repentina, tienen síntomas máximos en pocos minutos y luego una resolución más lenta, con una duración total de 15 a 60 minutos. Su frecuencia aumenta conforme el tiempo de evolución, si bien la intensidad de los mismos suele ser constante.

Pueden ser espontáneas o desencadenadas por el ejercicio, micción, defecación, parto, palpación del tumor, inducción de la anestesia, sustancias alimentarias, bebidas alcohólicas, olores, maniobras invasivas, hiperventilación, contrastes iodados, etc. Generalmente tienen un patrón personalizado. Entre los fármacos desencadenantes destacan: glucagón, histamina, metoclopramida, droperidol, tiramina, ACTH, anti-depresivos tricíclicos, fenotiacinas, imipramina, naloxona, morfina, meperidina, nicotina, hidralacina y TRH.

Además de la tétada clásica aparecen palpitaciones y disnea. Por efecto α : frialdad, palidez, sudoración; por efecto β : flushing, aumento de la temperatura. Si es prolongada aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal, y/o torácico, alteraciones de la visión, crisis convulsivas, parestesias, Raynaud y gangrena. Las crisis se siguen habitualmente de intensa fatiga.

Efectos cardiovasculares

- HTA: • El 50% se presentan con HTA establecida

- El 45% cursan con HTA paroxística
- Un 5% son normotensos (más frecuentemente en aquellos que secretan dopamina)

La forma de presentación suele ser una HTA resistente al tratamiento máximo o bien con variaciones bruscas de hiper e hipotensión o con respuesta patológica al tratamiento farmacológico

- Hipertrofia ventricular izquierda por HTA crónica
- Miocardiopatía catecolamínica (dilatada/hipertrofica)
- Infarto agudo de miocardio transmural y/o angor durante la crisis
- Edema agudo de pulmón no cardiogénico
- Disritmias y arritmias: éstas se suelen ver acentuadas por la hipopotasemia causada por la liberación de catecolaminas
- Hipotensión: en los secretores de NAD
- Hipotensión ortostática
- Raynaud y gangrena
- Accidente cerebrovascular: ocurre por vasoespasmos, aumento del efecto procoagulante, y fenómenos embólicos

Efectos musculares

Rabdomiolisis que causa insuficiencia renal aguda con mioglobinuria

Efectos sobre el sistema gastrointestinal

- Estreñimiento crónico (13%) y pseudobstrucción intestinal
- Isquemia intestinal
- Enterocolitis isquémica
- Hemorragia digestiva
- En los secretores de VIP: diarreas acuosas con hipokaliemia

Síntomas psiquiátricos

- Demencia reversible
- Alteraciones del conocimiento en tumores de larga evolución

- Ansiedad, miedo, pánico durante la crisis
- Cefalea de alta intensidad. Generalmente occipital y/o frontal con nauseas y vómitos

Síntomas tiroideos

Se han descrito la aparición de bocio o inflamación tiroidea en los secretores de noradrenalina

Manifestaciones metabólicas

- Acidosis láctica en ausencia de shock
- Hipercalcemia
- Diarrea
- Aumento de los ácidos grasos libres
- Intolerancia hidrocarbonada: por la inhibición de la secreción de insulina, la insulinoresistencia y el aumento de la producción de glucosa hepática ocasionadas por las catecolaminas

Síndromes asociados

Existen numerosos síndromes asociados⁴, cuya presencia conviene descartar cuando nos enfrentamos a un paciente con feocromocitoma (Tabla 3). Hoy en día, los casos familiares pueden diagnosticarse mediante estudio genético. La detección de la misma mutación genética del protooncogén RET en descendientes/familiares

del caso index puede ser la prueba de mayor rentabilidad diagnóstica.

Signos llamativos en la exploración física¹

- Delgadez
- Palidez extrema
- Ansiedad
- Frialdad y humedad de manos
- Masa palpable
- Retinopatía
 - Grado III-IV en el 50% de los que tienen HTA constante
 - Grado I-II en el 40% de los que tienen HTA constante
 - Generalmente no aparece en aquellos con HTA paroxística

DIAGNÓSTICO^{3, 5-8}

Se basa inicialmente en la demostración de la excesiva producción no fisiológica de catecolaminas y posteriormente es necesario un diagnóstico de localización, para detectar el origen de la producción excesiva de catecolaminas.

Catecolaminas plasmáticas y urinarias⁹

Son diagnósticos¹⁰ los valores superiores a los que se indican:

Tabla 3. Síndromes asociados al feocromocitoma que conviene descartar en un paciente con feocromocitoma. Frecuencia de asociación.

<p>MEN II A: Ca. medular de tiroides, Hiperparatiroidismo y Feocromocitoma (25%).</p> <p>MEN II B: Ca. medular de tiroides, Feocromocitoma y neuromas mucosos (20-40%).</p> <p>Esclerosis Tuberosa o Von Hippel Lindeau: Hemangiomas retinianos y cerebelosos, hipernefomas, angiomiolipomas, quistes pancreáticos. El feocromocitoma se asocia en un 14-39% de los casos.</p> <p>Neurofibromatosis tipo I o Von Recklinghausen (5%).</p> <p>Sturge Weber</p> <p>Ataxia Telangectasia</p> <p>Melanosis neurocutánea, Hischprung, carcinoides</p>

Adrenalina y Noradrenalina plasmáticas.....	> 2000 pg/ml.	Muy sensible
Metanefrinas urinarias totales	> 1,8 mg/24 h.	Muy sensible
Vama urinario	> 11 mg/24 h.	Poco específico
Norepinefrina urinaria.....	> 156 mg/24 h.	Muy específico

- La orina debe ser de 24 horas, y para asegurarse de la recogida completa debe medirse al mismo tiempo el nivel de creatinina. También se pueden determinar en la orina 2-3 h postcrisis, o en orina de 12 h.

- La extracción de sangre para determinación de catecolaminas plasmáticas debe estar estandarizada: en tubos con heparina-litio e inmediatamente ser centrifugado y congelado a -80°C.

Valores normales de catecolaminas plasmáticas y/o de metanefrinas en orina de 24 h no excluyen el diagnóstico de feocromocitoma¹¹.

- Falsos positivos:

- Administración de metilglucemina: Componente de los compuestos iodados que puede causar falsos positivos en las catecolaminas urinarias durante 72 horas.
- La suspensión de un tratamiento con minoxidil, hidralacina.
- La disminución de la ingesta etílica y de la ingesta de coca.

En la Tabla 4 se reflejan situaciones que aumentan las catecolaminas plasmáticas y urinarias¹².

- Falsos negativos

- Función renal: Se obtienen valores menores de VAMA y metanefrinas si disminuye el aclaramiento de creatinina y la acidificación de la orina.
- Gran tamaño tumoral.

Tests de supresión

Los tests de supresión suelen realizarse en pacientes con HTA y catecolaminas plasmáticas moderadamente elevadas (1000-2000 pg/ml).

- Test de supresión con clonidina: es un agonista α -2 postsináptico central que disminuye el tono simpático y los niveles de noradrenalina en sujetos normales. Tras una dosis de 0'3 mg se extraen muestras cada 30 minutos durante dos horas. Los niveles de catecolaminas (AD + NAD) deben disminuir por debajo de 500 pg/ml.

Se suspenderá 48 horas antes el tratamiento con betabloqueantes porque puede aumentar los efectos vagotónicos de la clonidina. Como efectos secundarios pueden observarse mareos, hipotensión y boca seca.

- Test de supresión con pentolinium: es un bloqueante ganglionar de acción corta que disminuye los niveles de AD y NAD plasmáticas cuando se administra de forma aguda en dosis de 2'5-5 mg. Para evitar falsos positivos en este test se debe evitar la depleción hídrica.

Como efectos secundarios puede causar hipotensión ortostática y defectos de acomodación.

Este test es válido en el diagnóstico de tumores adrenales pequeños, pero carece de especificidad cuando los niveles basales de catecolaminas se encuentran dentro de la normalidad.

Tabla 4. Situaciones que aumentan la catecolaminas plasmáticas.

FISIOLÓGICAS	NAD pl	AD pl	PATOLÓGICAS	NAD pl	AD pl
Dolor	> x 2-3	> x 2-3	Fumadores	> x 2	> x 2-3
Hipoglucemia	> x 2-3	> x 10-40	I. cardíaca congestiva	> x 2-6	=
Edad	> x 2	=	Infarto de miocardio	> x 3-5	> x 5-20
Fase lútea menstrual	> x 1'5	=	ACV	> x 2-6	> x 2-3
Bipedestación	> x 2-3	> x 1'5			
Ritmo circadiano	< 30-40% noche	< 30-40% noche			

Test de provocación

Esta prueba se realiza cuando las catecolaminas plasmáticas oscilan entre 500-1000 pg/ml y las cifras de tensión arterial son menores a 160/100. También se emplea en el estudio del incidentaloma suprarrenal cuando las catecolaminas en orina y la gammagrafía con MIBG (Metil Iodo Bencil Guanidida) han sido negativas.

Se inyecta 1 mg de glucagón i.v. y se miden las catecolaminas plasmáticas a los 10 minutos, momento en el que niveles mayores de 2000 pg/ml son diagnósticos^{13,14}.

Se suele observar también un aumento de la presión arterial, y en ocasiones produce una crisis hipertensiva que debe tratarse con nitroprusiato. Se pueden administrar 30 minutos antes, preventivamente 10 mg de Nifedipino sublingual o bien α -bloqueantes del tipo Prazosín que evitan la crisis hipertensiva provocada por el test de estímulo y no bloquean la liberación de catecolaminas.

Test de supresión nocturna con clonidina

Hay poca experiencia en la utilización de esta prueba diagnóstica¹⁴. Se emplea en personas con HTA esencial, recogiendo la orina nocturna para catecolaminas después de la administración nocturna de clonidina.

Cromogranina A plasmática

Se trata de un péptido secretado en cantidades equimolares con las catecolaminas. El límite superior de la normalidad se encuentra en 70 ng/ml. La especificidad disminuye en el fallo renal ya que el 50% de los pacientes con un aclaramiento de creatinina <80 ml/minuto dan falsos positivos¹⁵.

Enolasa

Resulta positiva en el 50% de los tumores malignos

Catecolaminas en plaquetas

Son específicas porque se acumulan en las plaquetas, y no fluctúan rápidamente.

Cateterismo venoso con toma de muestras para catecolaminas

Es un método seguro para confirmación diagnóstica¹⁶ y también de localiza-

ción⁹ fundamentalmente en tumores ectópicos, múltiples y/o bilaterales y si la MIBG ha sido negativa. Completa los resultados del TAC y/o RMN. Sin embargo, su realización es costosa y no exenta de riesgo por la manipulación del paciente y el uso de contraste yodado. Se considera diagnóstica la inversión del cociente AD/NAD en la vena adrenal que en condiciones normales es 4:1.

Cociente 3-4 dihidroxifeniletilenglicol/NAD

Este metabolito resulta del catabolismo de la NAD segregada por el SNC, mientras que la NAD plasmática no se metaboliza al mismo. En la HTA esencial el ratio DHPG/NAD es >2; en el feocromocitoma este ratio es <0,5¹⁷.

TAC

Se deben realizar cortes finos a la altura de las suprarrenales, y debe conseguirse un bloqueo α y β previo a la administración de contraste. En niños es más rentable la realización de una ecografía. Ante la sospecha elevada de tumor, si no se localiza en abdomen se realizarán cortes a nivel torácico y pélvico.

RMN

La presencia de un feocromocitoma da de forma característica¹⁸ una señal hipointensa en T1 e hiperintensa brillante en T2, con áreas no homogéneas en su interior, si bien, no es específico. Es más sensible que el TAC en la localización de estos tumores en la proximidad de los grandes vasos, foramen vertebral y en lesiones intracardíacas (Fig. 2, 3a, 3b).

Gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG)

Es un método muy específico, aunque menos sensible que el TAC o la RMN¹⁰. Este marcador es un derivado de la guanetidina, que es captado específicamente por los tejidos productores de catecolaminas y por ello por las suprarrenales y sus metástasis o por los feocromocitomas extraadrenales.

Existen numerosos fármacos que bloquean su captación: antidepresivos tricíclicos, labetalol, guanetidina, que hay que

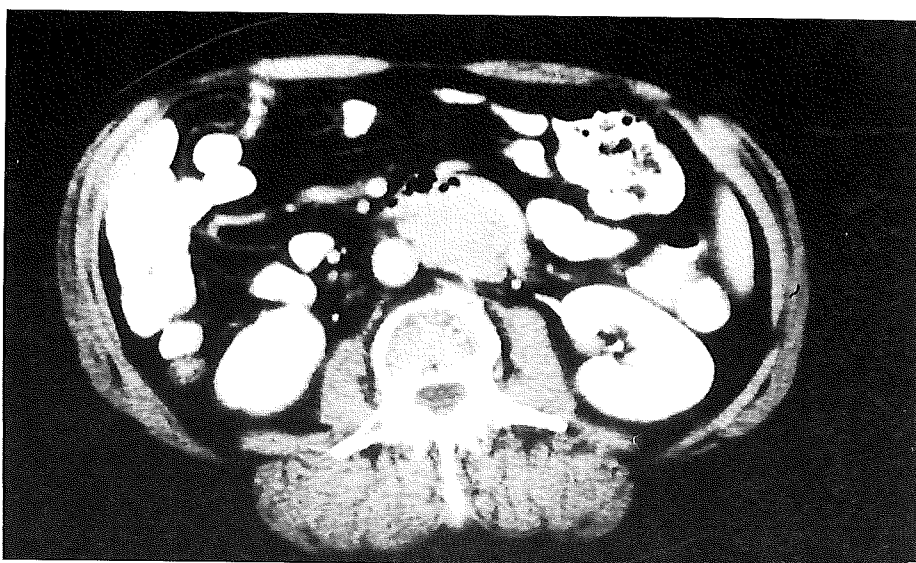


Figura 2. RMN Paraganglioma. Imagen en T2 correspondiente a paraganglioma localizado en el órgano de Zuckerkandl.

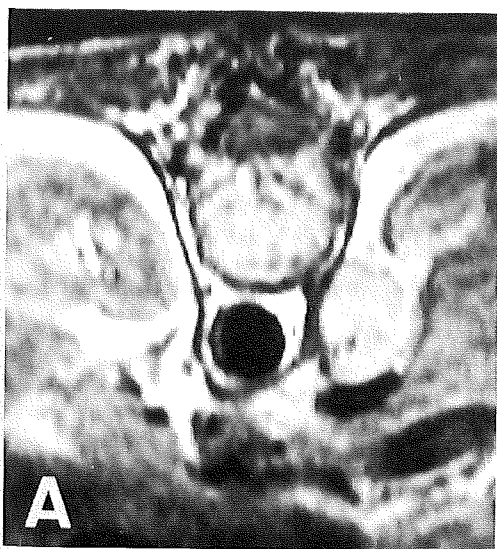


Figura 3A. RMN Suprarrenales (T1). Se observa nódulo en suprarrenal derecha. Isointenso en T1 (a), e hiperintenso en T2 (b).

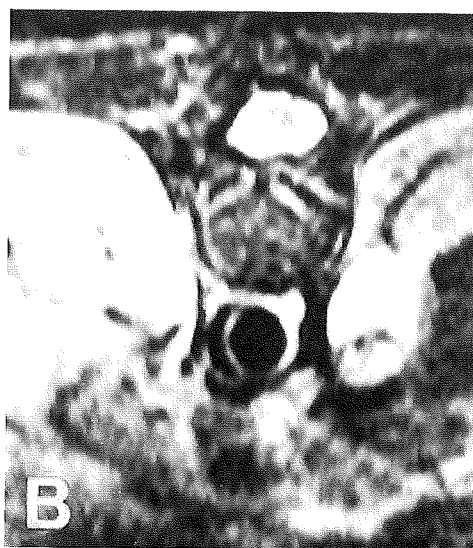


Figura 3B. RMN Suprarrenales (T2). Se observa nódulo en suprarrenal derecha. Isointenso en T1 (a), e hiperintenso en T2 (b).

tener en cuenta. No interfieren los antagonistas del calcio, propranolol, prazosín y fenoxibenzamina.

Se debe realizar un bloqueo previo con yodo (Lugol 2 gotas/8 h, 3 días), para inhibir la captación tiroidea.

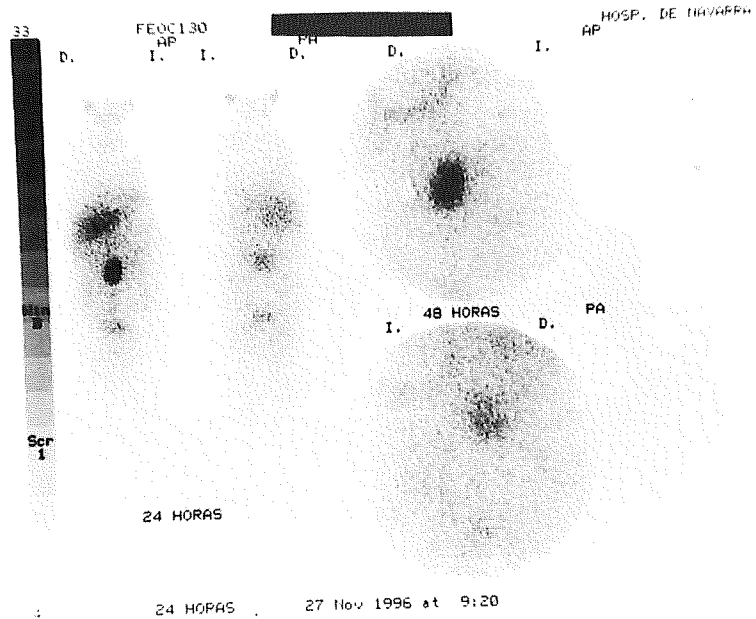


Figura 4. Gammagrafía con MIBG. Se observa captación precoz y tardía a nivel paraaórtico infrarenal. Corresponde a paraganglioma localizado en el órgano de Zuckerkandl.

Ocurren falsos negativos en el 10% de los casos (Fig. 4).

RENTABILIDAD DE LOS DISTINTOS TEST DIAGNÓSTICOS

	Sensibilidad	Especificidad
NAD - plasma	86%	95%
AD - plasma	53%	95%
Cromogranina A - plasma	64%	100%
NAD - orina	58%	97%
AD - orina	33%	90%
VAMA - orina	90%	74-50%
Test glucagón	81%	100%
Test clonidina	97%	67%
TAC	98%	70%
RMN	100%	67%
MIBG	78%	100%

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen numerosas situaciones que pueden simular crisis adrenérgica similar a la del feocromocitoma (Tabla 5).

Tabla 5. Diagnóstico diferencial.

- Ansiedad, ataques de pánico, neurosis.
- Hipertiroidismo.
- Taquicardia paroxística.
- Migrañas y cefalea tipo cluster.
- Encefalopatía hipertensiva.
- Lesiones intracraneales, vasculitis cerebral.
- Hiperreflexia autonómica.
- Epilepsia diencefálica.
- Crisis HTA en relación con IMAO.
- Carcinoides.
- crodinia.
- Porfiria.
- HTA hiperadrenérgica.
- Aneurisma de la arteria basilar.
- Guillain-Barré.
- Toxemia tabética.
- Crisis tabética.
- Abdomen agudo.
- Neurofibromatosis.

TRATAMIENTO^{8,19-21}**A. Prequirúrgico**^{12,19,21}**1. Control de la tensión arterial:**

Se disponen de distintos grupos farmacológicos como posibilidad de control de la tensión arterial.

• *Bloqueantes α*

a) Fenoxibenzamina (Dibenilnye ®): Es el tratamiento de elección.

Produce un bloqueo α_1 postsináptico y α_2 presináptico que estimula la liberación e inhibe la recaptación de catecolaminas.

Se debe administrar durante los quince días previos a la intervención, a dosis de 10 mg cada 12 horas, aumentando 10 mg cada uno o dos días hasta alcanzar la normotensión, con una hipotensión ortostática media controlada.

Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran: hipotensión ortostática, congestión nasal, taquicardia y miosis. Para disminuir la hipotensión se aconseja durante este tiempo una dieta rica en sal y expansión de volumen óptima. Debe administrarse con precaución a enfermos con enfermedad vascular cerebral.

b) Prazosín:

Se trata de un bloqueante selectivo de los receptores α_1 . Tiene un período de acción breve, lo que permite un mejor ajuste posológico e induce menor hipotensión postquirúrgica. No induce taquicardia refleja. Se administra a dosis de 1 mg cada 8 h, hasta 20 - 30 mg/día.

Existen unos criterios para evaluar la eficacia del tratamiento con α -bloqueantes: "Criterios de Roizen"

- Mantener cifras de tensión arterial inferior a 165/90 las 48 h previas a la intervención.
- Controlar las variaciones posturales de la tensión arterial: hipotensión ortostática inferior a 15% y presión en bipedestación <80/45 mm Hg.
- No deben existir cambios electrocardiográficos en el segmento ST y onda T en los quince días previos a la cirugía.

- No debe registrarse más de un extrasístole ventricular cada cinco minutos.

Inconvenientes del tratamiento con α -bloqueantes

- Si se lleva a cabo un bloqueo farmacológico completo de la T. arterial, el cirujano no puede utilizar la elevación de la misma para la localización del tumor y/o sus metástasis.
- Mayor frecuencia de hipotensión postextirpación de la tumoración.

Indicaciones del tratamiento con α -bloqueantes:

- Cifras de T. arterial superiores a 200/130 mm Hg.
- Crisis de hipertensión arterial frecuentes e incontroladas.
- Hematocrito superior al 50%.
- Disminución del volumen plasmático.
- Siempre que se vaya a realizar tratamiento con bloqueantes β , previamente se debe realizar bloqueo β .
- Sospecha de más de un tumor.
- En feocromocitomas en niños (más frecuentemente múltiples) y en los casos familiares.

• *Bloqueantes α y β*

Labetalol (Trandate ®)

Es un fármaco con una potencia relativa de bloqueo α/β de 1/7. Se obtienen resultados mediocres, e interfiere con la captación de MIBG en la gammagrafía. Se administra en dosis de 100 mg cada seis horas, hasta alcanzar los 400-800 mg al día.

En pacientes con pobre reserva cardíaca puede desencadenar insuficiencia cardíaca y edema agudo de pulmón.

• *Inhibidores de la síntesis de catecolaminas*

Alfametilparatirosina AMPT (Demser ®)

Produce una inhibición de la tirosina hidroxilasa, reduciendo así la síntesis de catecolaminas en un 40-80%. Su duración de acción es corta, por lo que no induce hipotensión ortostática. Se prefiere en aquellos enfermos con insuficiencia cardíaca y mayor grado de miocardiopatía catecolamínica.

Como efectos secundarios se han descrito: Cristaluria y urolitiasis, sedación, diarrea en el 10%, y un aumento de los efectos extrapiramidales si se administran conjuntamente con fenotiacidas y/o butirofenonas.

Se administra a dosis de 250 mg/6 h, hasta una dosis máxima de 4 gr/día. Para ajustar el tratamiento se emplean parámetros como el control de la tensión arterial y, en normotensos, la disminución al 50% de las metanefrinas y VAMA en orina de 24 h.

• *Antagonistas del calcio*

– Nifedipino (Adalat ®)

Al inhibir la entrada de calcio disminuye la liberación y el efecto de catecolaminas. Disminuye también la eliminación urinaria de las mismas. Puede prevenir el espasmo coronario inducido por las catecolaminas.

– Diltiacem (Dinisor ®, Masdil ®)

Administrados antes y durante la cirugía disminuyen la T. arterial, resistencias periféricas y previenen la aparición de taquicardias y arritmias ventriculares, incluso durante la manipulación del tumor sin producir hipotensión postquirúrgica.

• *IECA*

La angiotensina II estimula la liberación de noradrenalina presináptica y la vasoconstricción producida por los receptores α_2 a nivel postsináptico. Este sistema participa además en las arritmias y necrosis miocárdicas.

2. Expansión de volumen

Es un tratamiento necesario para prevenir la hipotensión originada por el tratamiento farmacológico con bloqueantes β . Se lleva a cabo con soluciones salinas o Ringer Lactato. Durante su tratamiento puede descender varios puntos el hematocrito. Se debe tener especial cuidado en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca.

3. Insuficiencia cardíaca

En pacientes con miocardiopatía es de elección el tratamiento con AMPT. Administrada conjuntamente con la fenoxibenzamina aumenta la eficacia de la misma.

El tratamiento con bloqueantes α en estos pacientes si son normotensos resulta beneficioso porque al disminuir las resistencias periféricas aumenta el gasto cardíaco. En aquellos con insuficiencia cardíaca puede originar una hipotensión marcada.

Está contraindicado el tratamiento con digitálicos en estos pacientes porque sensibiliza el miocardio a las arritmias inducidas por catecolaminas.

4. Taquicardia y arritmias

Existen unas indicaciones claras para la utilización de β bloqueantes en la preparación prequirúrgica; hay que recordar siempre que previamente se debe realizar un bloqueo α adrenérgico.

- Taquicardia superior a 130 lpm o a 110 después del inicio de tratamiento con α bloqueantes.
- Historia previa de trastornos del ritmo, bigeminismo ventricular o extrasístoles ventriculares persistentes.
- Existencia de angina de pecho.
- En aquellos feocromocitomas que secretan fundamentalmente adrenalina.

Se debe tener en cuenta que si existe ya lesión miocárdica los bloqueantes β pueden desencadenar una insuficiencia cardíaca y/o un edema agudo de pulmón; y que, en enfermos afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se deben emplear β bloqueantes cardiosselectivos como el metoprolol (Seloken ®, Lopresor ®).

5. Control de la hiperglucemia

Suele ser suficiente con la vigilancia periódica, pero hay casos que precisan insulina y/o antidiabéticos orales en casos de tratamientos crónicos.

B. Monitorización durante la cirugía

Es necesario el control estrecho de: frecuencia cardíaca, T. arterial, presión venosa central, diuresis, catéter de Swan-Ganz para cálculo de gasto cardíaco y presión capilar pulmonar y electrocardiograma.

C. Medicación anestésica^{19,20}

1. Premedicación

- Sedación: Se prefieren barbitúricos de acción corta como fenobarbital o diazepam que no tienen interacciones con las catecolaminas. Las fenotiacidas y el Droperol se encuentran contraindicados porque bloquean la recaptación de catecolaminas y pueden inducir una crisis hipertensiva.
- Analgesia: La droga de elección es la Meperidina. La morfina y los narcóticos estimulan la liberación de histamina y catecolaminas por lo que se encuentran contraindicados.
- Disminución de secreciones: el fármaco de elección es la escopolamina. La atropina puede emplearse pero por su efecto vagolítico puede potenciar la taquicardia inducida por las catecolaminas.

2. Inducción de anestesia

Se puede emplear barbitúricos de acción corta como el tiopental u opioides como fentanil y alfentanil, si bien estos últimos pueden producir bradicardia e hipotensión.

3. Relajantes musculares

El de elección es el vecuronium que no posee interacciones con las catecolaminas. El resto, succinilcolina, tubocuranina, pancuronium y atracurium están contraindicados por estimular bien directamente o a través de la liberación de histamina, la liberación de catecolaminas.

4. Anestésico general

Se aconseja el empleo de enflorano o isoflurano con oxígeno u óxido nitroso como vehículo, dado que poseen un bajo riesgo de arritmia y no tienen efecto inotrópico negativo.

El halotano y ciclopropano poseen un riesgo de arritmia moderada en estos casos.

D. Complicaciones Intraoperatorias¹⁹

1. Crisis hipertensivas

Entre los factores capaces de estimular la actividad tumoral durante la interven-

ción se encuentran los siguientes: hipoxia e hipercapnia, efectos histaminoides de los fármacos, hipoglucemia, hemorragia, inducción de la anestesia, intubación, manipulación tumoral, peritumoral, y resección y anestesia superficial.

En el tratamiento de estas crisis el nitroprusiato es el fármaco de elección a dosis de 0'5-10 µg/kg. Hay que tener presente la posible intoxicación por cianuro si se emplea en infusiones prolongadas. También se puede emplear nitroglicerina, prazosín, fentolamina, labetalol o sulfato de magnesio, y también se puede modular controlando la profundidad de la anestesia.

2. Arritmias

Se deben tratar las arritmias supraventriculares si producen trastornos hemodinámicos y siempre deben recibir tratamiento las arritmias ventriculares.

Se emplean β bloqueantes cardioselectivos como atenolol, practolol y esmolol en las arritmias supraventriculares. En caso de enfermos con miocardiopatía se emplea amiodarona.

La lidocaína es el fármaco de elección en caso de arritmias ventriculares.

3. Hipotensión postextirpación

Las causas que la justifican son: la hipovolemia crónica persistente agravada por la vasoconstricción crónica; la desensibilización de los receptores presores; el fallo miocárdico por estimulación inotrópica prolongada y la disminución de la sensibilidad vascular a la noradrenalina.

Su tratamiento es la reposición de volumen con coloides, plasma e incluso en ocasiones sangre completa e infusiones de catecolaminas. La infusión de volumen previa a la ligadura de la vena a la que drena el tumor previene en ocasiones la respuesta hipotensora.

4. Hipoglucemias

5. Insuficiencia suprarrenal: en casos de adrenalectomía bilateral.

E. Complicaciones del postoperatorio inmediato

1. HTA

La mayoría de las veces la HTA que se observa tras la extirpación quirúrgica es transitoria y representa el desplazamiento de líquidos y la inestabilidad autonómica, tras el período de exposición a las catecolaminas, sin embargo en el 30% de los casos de feocromocitoma queda una HTA esencial residual. Existe un 10% de incidencia de tumores múltiples, que también pueden presentarse como una HTA residual.

Un 5% de los feocromocitomas son malignos y pueden manifestarse a los años de extirpado el tumor primario, si bien el signo fundamental no es la HTA sino el dolor óseo.

Las cifras de catecolaminas no se deben medir hasta dos semanas después, porque se obtendrían falsos positivos.

2. Hipotensión persistente

Si a pesar de la infusión de volumen persiste la hipotensión se debe sospechar la posible persistencia de hemorragia en el lecho quirúrgico

3. Hipoglucemias

4. Sedación prolongada

Puede verse favorecida por el bloqueo α -adrenérgico.

5. Complicaciones de la cirugía¹³

Según la vía de acceso²² para la intervención podemos encontrar distintas complicaciones: en las transperitoneales son más frecuentes: arritmias, obstrucción intestinal, edema, úlceras de stress y la necesidad de una esplenectomía, y en las realizadas por vía extraperitoneal aparecen con más frecuencia derrame pleural, neumotórax y las complicaciones de la anestesia epidural.

F. Tratamiento del tumor irreseccable o metastásico

1. Tratamiento médico

- HTA: Se mantiene el tratamiento con α -bloqueantes y α -metilparatirosina. La dosis de ambos fármacos va en relación

con el tamaño tumoral, recordando que los más grandes tienden a ser metabólicamente más inactivos. Es la mayor causa de mortalidad en estos pacientes.

- Taquicardias y taquiarritmias: Si es preciso se instaurará tratamiento con α -bloqueantes.
- Hiperglucemia: dieta, antidiabéticos orales y/o insulina.
- Insuficiencia cardiaca

2. Quimioterapia³

Se han intentado tratamientos combinando distintos fármacos: ciclofosfamida, acarbacina y vincristina²². Se administran en ciclos repetidos cada 21 días. Se han llegado a obtener respuestas de disminución de la masa en un 57%, y respuesta bioquímica en el 80%.

3. Radioterapia³

- *Externa*: La administración de 3000-5000 cGy tiene poco efecto sobre el crecimiento de la masa tumoral, pero se utiliza de forma paliativa para el tratamiento del dolor óseo producido por las metástasis.
- *I¹³¹-MIBG*: Se administra en dosis elevadas en aquellos pacientes que muestran una gran captación del radiotrazador en la gammagrafía. Es poco tóxico y la respuesta es lenta. Se administran dosis de 10 - 100 GBq.
- *Embolización tumoral²⁴*: Se practica con Gelfoam y quimioterápicos. Los pacientes deben estar bajo bloqueo α y β .

G. Seguimiento

Se aconseja un seguimiento con examen clínico y análisis de catecolaminas de 24 h anual, debido a que pueden ser malignos en un 10% de los casos y a que en ocasiones son múltiples.

Al inicio se deben realizar revisiones más frecuentes, después anuales por lo menos durante cinco años y si el DNA tumoral muestra atipias durante más tiempo.

La enfermedad metastásica tiene predilección por el hueso y el dolor óseo es un síntoma importante. Si el paciente tiene un síndrome familiar, hay que hacer una valoración periódica para detectar la aparición de un carcinoma medular.

SITUACIONES ESPECIALES

- Embarazo: Puede simular cuadros de eclampsia, preeclampsia o rotura uterina. Conforme avanza el embarazo y aumenta el tamaño uterino aparecen más crisis²⁶.
- Feocromocitomas cardíacos: Se presentan como HTA paroxística y arritmias cardíacas. Se diagnostican por sampling y RMN.
- Feocromocitomas en la infancia: Son más frecuentemente múltiples, bilaterales y extraadrenales.

Se presentan como episodios de sudoración, náuseas, vómitos y disminución de peso, alteraciones visuales, y convulsiones con tinción rojo-azulada de la piel.

En un 25% aparece polidipsia, poliuria y polifagia. Sólo el 8% cursa con HTA paroxística.

- Feocromocitomas silentes⁶: en una serie de la Clínica Mayo hasta un 76% de los feocromocitomas permanecían sin diagnóstico en vida²⁵. En las distintas series oscilan entre el 20 - 40%. Un problema especial se presenta en personas mayores por la pluripatología de los pacientes, lo oligosintomático que es el comportamiento de estos tumores a esa edad y la disminución de la sensibilidad de los receptores de catecolaminas con la edad.

- Feocromocitomas malignos³: son de crecimiento lento¹³. Generalmente segregan DOPA en elevada cantidad. La evidencia de malignidad se tiene al cabo de 5-6 años de haber extirpado un tumor supuestamente benigno. Suelen metastatizar en ganglios linfáticos, pulmón, hueso e hígado. La supervivencia a los cinco años es del 44%, pero algunos viven más de veinte años.

Los factores de predicción favorables son:

- Asociación familiar: los síndromes familiares tienen peor pronóstico que los feocromocitomas aislados.
- Edad avanzada: a mayor edad del paciente más lento es el crecimiento tumoral.

- Invasión local en la cirugía: la menor invasión local es signo de buen pronóstico.
- Desórdenes de DNA diploide asociados: si no existen trastornos genéticos asociados, la malignidad del tumor es menor. Generalmente los tumores malignos se relacionan con poliploidías.
- El control de los síntomas por el crecimiento tumoral se realiza fundamentalmente con la extirpación quirúrgica de la mayor masa tumoral posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. MÉNDEZ SA. Adrenales. En: Breve historia de la endocrinología. Ed científico-técnica. La Habana 1975:131-138.
2. SIPLE JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31: 163-166.
3. FONSECA V, BOULOUX PM. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol Metab* 1993; 78: 509-545.
4. NEUMANN HPH, BERGER DP, SIGMUND G, BLUM U, SCHMIDT D, PARMER RJ et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von hippel lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 151-1538.
5. RAY W, MANGER WM, BRAVO EL. Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994 23: 387-405.
6. BRAVO EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15: 356-368.
7. FELDMAN JM. Diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma. *Hospital Pract (ed. española)* 1989; 58-72.
8. SHAPIRO B, FIG IM. Management of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 443-481.
9. CRYER PE. Pheochromocytoma. *West J Med* 1992; 156: 399-407.
10. HATTNER RS. Practical considerations in the scintigraphic evaluation of endocrine hypertension. *Rad Clin North Am* 1993; 31: 1029-1037.
11. KRAKOFF LR. Searching for pheochromocytoma: a new and better test ?. *Ann Intern Med* 1995;15, 123: 101-109.
12. RAUM WJ. Pheochromocytoma. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994; 5: 172-178.

13. O'CONNOR DT. Adrenal medulla, catecholamines and pheochromocytoma. *Clin Endocrin. Update'95 Syllabus*: 293-302.
14. GROSSMAN E, GOLDSTEIN DS, HOFFMAN A, KEISER HR. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension* 1991; 17: 733-741.
15. HSIAO RJ, FARMER RJ, TAKIYUDDIN MA, O'CONNOR DT. Chromogranin a storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine* 1991; 70: 33-45.
16. ALLISON DJ, BROWN MJ, JONES DH, TIMMIS JB. Role of venous sampling in locating a pheochromocytoma. *Br Med J* 1983; 286: 1122-1124.
17. DUNCAN MW, COMPTON P, LAZARUS L, SMYTHE GA. Measurement of norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnosis of pheochromocytoma. *New Eng J Med* 1988; 319: 136-142.
18. KOROBKIN M, FRANCIS JR. Adrenal imagin. *Semin Ultrasound CT MRI* 1995; 16: 317-30.
19. GILSANZ F. Anestesia y reanimación en el feocromocitoma. *Acta Anest Reanim* 1991; 1: 28-42.
20. HULL CJ. Pheochromocytoma: diagnosis, preoperative preparation and anesthetic management. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1453-1468.
21. ROSS EJ, PRICHARD BN, KAUFMAN I, ROBERTSON AI, HARRIES BJ. Preoperative and operative management of patients with pheochromocytoma. *Br Med J* 1992; 28: 191-198.
22. OBARA T, KANBE M, OKAMOTO T. Surgical strategy for pheochromocytoma: emphasis on the pledge of flank extraperitoneal approach in selected patients. *Surgery* 1993; 118: 108-109.
23. AVERBUCH SD, STEAKLEY CS, YOUNG RC. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988; 109: 267-273.
24. TIMMIS JB, BROWN MJ, ALLISON DJ. Therapeutic embolization of pheochromocytoma. *Br Med J* 1981; 54: 420.
25. SUTTON MG, SHEPS SG, LIE JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 354-360.
26. LANDSBERG L. Pheochromocytoma complicating pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 2156.