

Palabras clave

Feocromocitoma, paragangliomas, hipertensión arterial, catecolaminas, genética.

Abreviaturas utilizadas

¹³¹I MIBG: meta-iodo-benzilguanidina
A: adrenalina
AVM: Acido vainillin mandélico
HTA: hipertensión arterial
MAO: monoamino oxidasa
MEN: neoplasia endocrina múltiple
MN: metanefrina
NA: noradrenalina
NMN: normetanefrina
PET scan: tomografía por emisión de positrones
PGL 1: síndrome de paraganglioma familiar tipo 1
PGL 4: síndrome de paraganglioma familiar tipo 4
PGL: paraganglioma
RMN: resonancia magnética nuclear
TC: tomografía axial computada
VHL: enfermedad de von hippel lindau

Síntesis Inicial

Los feocromocitomas y PGL son tumores neuroendocrinos muy heterogéneos que deben sospecharse en pacientes con HTA y otras manifestaciones de exceso de catecolaminas, incidentalomas o mutaciones en alguno de los genes susceptibles.

El diagnóstico de certeza es bioquímico y debe incluir la valoración de catecolaminas y sus metabolitos en orina y/o plasma.

Los estudios de biología molecular han hecho posible diferenciar la enfermedad esporádica de la hereditaria, modificándose el manejo médico no solo del paciente sino también de su familia.

El feocromocitoma hereditario se presenta en pacientes jóvenes, frecuentemente bilaterales, múltiples o extraadrenales, puede asociarse a MEN 2 (A o B), enfermedad de VHL, PGL 1-4 y Neurofibromatosis tipo 1.

El feocromocitoma, tumor productor de catecolaminas, es una de las causas más importantes de HTA secundaria. Estudios epidemiológicos han mostrado que se encuentra en el 0,1-0,6% de los pacientes con HTA.¹ La relevancia del conocimiento de estos tumores radica en que constituyen una de las pocas formas de HTA potencialmente curables, pero si no se establece el correcto diagnóstico y tratamiento, su presencia siempre entraña graves peligros para la vida. Por lo tanto, es crucial para el clínico pensar en este

tumor en base al conocimiento de sus manifestaciones y síntomas clínicos.

En sentido estricto, el término feocromocitoma se refiere a los tumores que se originan en la médula suprarrenal (85% de los casos). Los tumores con características similares, tanto clínicas como bioquímicas, que derivan del tejido cromafín extraadrenal, se denominan PGL (15%). Éstos se originan en restos cromafines adyacentes a los ganglios simpáticos, y se pueden encontrar en cualquier sitio a lo largo de la aorta,

en el órgano de Zuckerkandl, la pelvis, la vejiga, el mediastino posterior o el cuello. El feocromocitoma es un tumor habitualmente benigno. Se lo ha descrito en cualquier momento de la vida, desde pocos meses hasta la octava década.

La mayoría de los feocromocitomas son esporádicos, sin embargo, evidencias recientes muestran un aumento de los casos familiares. En contraste con los tumores esporádicos que habitualmente son unilaterales, los feocromocitomas familiares a menudo son bilaterales y multicéntricos.

Los estudios de biología molecular han hecho posible diferenciar la enfermedad esporádica de la hereditaria, modificándose el manejo médico no solamente del paciente sino también de su familia.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas y signos del feocromocitoma dependen del tipo de catecolamina secretada por el tumor, de la proporción en que se secreta cada una de ellas, de la relación entre catecolaminas libres y conjugadas, de la metabolización intratumoral y de la capacidad de respuesta del organismo a los cambios hemodinámicos y metabólicos producidos por las catecolaminas o, menos comúnmente, por otras aminas y neuropéptidos co-secretados con éstas.

Los síntomas y signos son variados (Tabla 95-1). Su sintomatología a menudo es desconcertante y el tumor puede imitar una variedad de condiciones clínicas que conducen a diagnósticos erróneos.²

La manifestación más característica es la HTA. Menos frecuentemente, el diagnóstico se realiza por el efecto de masa producido por el tumor o por el hallazgo incidental en un estudio por imágenes. El feocromocitoma es una causa frecuente de incidentaloma suprarrenal, habiéndose encontrado hasta en el 30% de ellos.³ Además, puede detectarse durante la pesquisa genética para alguno de los síndromes hereditarios de los que puede formar parte.

Hallazgos clínicos como cefalea, sudoración, arritmias y palidez durante episodios hipertensivos son altamente sugestivos de feocromocitoma.

La HTA sostenida o paroxística es el signo clínico más frecuente (90-95%). La HTA permanente puede ser aislada o presentar crisis paroxísticas sobreañegadas siendo ésta la forma de presentación más común. Raramente los pacientes pueden ser normotensos (1-5%). Estos tumores también pueden presentarse ocasionalmente con hipotensión, en particular con hipotensión postural o con episodios alternantes de hiper e hipotensión.

Otros signos y síntomas que orientan al diagnóstico son cefaleas y sudoración. La cefalea es muy frecuente (90%) y de gran valor clínico. Puede ser leve o severa, durar desde poco tiempo hasta varios días y suele ser resistente a los analgésicos. En los casos en los que se presenta como post-miccional tiene además valor localizador ya que indica la presencia de feocromocitoma de vejiga, que es una de las localizaciones extraadrenales más frecuentes.

La sudoración también es sumamente constante (90%). En general es muy intensa y generalizada.

Las tríadas HTA, cefalea y sudoración o taquicardia, cefalea y sudoración obligan a descartar el feocromocitoma.

Otros signos y síntomas que se presentan con frecuencia variable son: dolor retroesternal, palpitaciones, nerviosismo, temblor, náuseas, debilidad, dolor abdominal, cuadros psiquiátricos, pérdida de peso, diabetes o curva de tolerancia a la glucosa patológica y alteraciones visuales. Debe sospecharse feocromocitoma cuando aparecen síntomas inusuales relacionados con aumentos paroxísticos de la presión arterial durante procedimientos diagnósticos (endoscopia), anestesia (ya durante la fase de inducción) o ingestión de comidas o bebidas que contienen tiramina (ciertos quesos, vinos, bananas y chocolate).

El uso de ciertas drogas como la histamina, metoclopramida, ACTH, fenotiazinas, metildopa, labetalol, inhibidores de la MAO, antidepressivos tricíclicos, opiáceos, morfina o fentanilo, droperidol, glucagón y quimioterapia también puede precipitar episodios hipertensivos.³

El feocromocitoma también puede ser desencadenado por el embarazo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye una larga lista de condiciones que pueden sugerir la presencia del tumor (Tabla 95-2). Muchas de éstas pueden ser excluidas con un buen interrogatorio y examen físico. La más común es la HTA hiperadrenérgica, caracterizada por taquicardia, sudoración, y au-

Tabla 95-1 Orientación clínica: signos y síntomas

Hipertensión: permanente, paroxística, variable
 Cefaleas
 Sudoración
 Palpitaciones y taquicardia
 Paroxismos: con o sin hipertensión
 Nerviosismo, excitación
 Náuseas, vómitos
 Pérdida de peso
 Hiperglucemia
 Trastornos visuales

Menos frecuente: Temblor
 Ansiedad
 Hipotensión ortostática
 Dolor abdominal
 Dolor Torácico
 Acrocianosis
 Enrojecimiento
 Palidez
 Constipación
 Disnea
 Mareos
 Convulsiones
 Bradicardia
 Fiebre

Tabla 95-2 Diagnóstico Diferencial**Causas**

Cardiovasculares	Hipertensión lábil, hiperdinamia Taquicardia paroxística, incluyendo taquicardia postural Angor, insuficiencia coronaria Edema agudo de pulmón Eclampsia Crisis hipertensivas, cirugía Hipotensión ortostática idiopática Prolapso mitral Angina de pecho o infarto de miocardio Supresión: clonidina, bloqueantes β adrenérgicos, α metildopa Terapia vasodilatadora: hidralazina, minoxidil
Psiconeurológicas	Ansiedad con hiperventilación Crisis de pánico Cefaleas (migraña, cluster) Tumores cerebrales Accidente cerebrovascular Epilepsia autonómica Porfiria intermitente aguda Intoxicación por plomo, mercurio Acrodinia Disautonomía familiar
Endocrinológicas	Menopausia Tirotoxicosis Diabetes Hipoglucemia Carcinoide Mastocitosis
Exógenas	Ingestión de simpaticomiméticos Fenilpropanolamina Cocaína Ciclosporina IMAO: comidas, bebidas, L-DOPA Anfetamina

De: Barontini, M. 2010. Tratado de Mecánica Vasculat e Hipertensión Arterial.

mento del volumen minuto. Otro problema común que se presenta es la diferenciación con crisis de ansiedad o ataques de pánico. Hoy en día se debe pensar en el uso de drogas que imitan a un feocromocitoma, especialmente anfetaminas y cocaína. También hay que tener en cuenta el uso de aminos simpaticomiméticos, gotas nasales, meperidina, supresión brusca de clonidina o el síndrome de abstinencia al alcohol.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Ante la presunción clínica de feocromocitoma se debe recurrir a la demostración bioquímica de un aumento en la secreción de catecolaminas y/o sus metabolitos para establecer un diagnóstico de certeza. Dado que los feocromocitomas son un grupo heterogéneo de tumores productores de cate-

colaminas, ninguna determinación por sí sola presenta un 100% de sensibilidad. Los estudios disponibles incluyen la valoración diferencial de la excreción urinaria y plasmática de NA, A, NMN y MN. También es muy utilizada en la práctica clínica la determinación de AVM urinario. Aunque la medida de las MN es considerada el test más sensible para el diagnóstico de feocromocitoma por algunos autores,⁴ otros consideran que la valoración diferencial de A y NA en plasma y orina es igualmente sensible y específica para el diagnóstico. Las condiciones de recolección de las muestras de orina o plasma son cruciales para la interpretación de los resultados. Algunas medicaciones como los antidepresivos tricíclicos, acetaminofeno, levodopa, carbidopa, simpatomiméticos, cocaína, interrupción de clonidina y otras drogas, pueden interferir con las mediciones de catecolaminas o MN. Así, ciertas circunstancias pueden llevar a falsos resultados positivos o negativos que son de gran relevancia clínica.⁵ En los pacientes con HTA paroxística, la secreción de catecolaminas puede ser episódica y por lo tanto su valoración puede ser normal en el período de normotensión. En esta circunstancia, un solo valor normal no excluye el diagnóstico. En estos pacientes se recomienda la medición de catecolaminas en la orina recolectada dentro de las 3 horas posteriores a una crisis hipertensiva.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y GENÉTICAS DEL FEOCROMOCITOMA FAMILIAR

El feocromocitoma familiar se hereda con carácter autosómico dominante y puede presentarse como única manifestación o ser un componente de la MEN tipo 2 (A o B) causado por una mutación en el proto-oncogen RET; de la enfermedad de VHL causada por una mutación en el gen supresor vhl, del síndrome de feocromocitoma/PGL familiar asociado a mutaciones del gen SDHD o SDHB y más raramente de la neurofibromatosis tipo 1. En la actualidad se siguen aportando evidencias sobre la existencia de otros genes susceptibles de feocromocitoma: MAX, TMEM127, KIF1B, EGLN1.⁶

En el MEN 2 el feocromocitoma es generalmente benigno (5% son malignos), adrenal bilateral y suele acompañarse de hiperplasia de la médula adrenal.

Los síntomas típicos de feocromocitoma son frecuentemente discretos o aun ausentes, por lo que los pacientes deben ser controlados bioquímicamente. Tienen un fenotipo adrenérgico característico y se presentan clínicamente con taquicardia o crisis paroxísticas más que con HTA sostenida. La determinación de los niveles de A y MN son los métodos de elección para el diagnóstico de estos pacientes. La pesquisa de feocromocitoma en los pacientes con MEN 2 es clínicamente relevante dado que el 8-10% de los pacientes muere por un feocromocitoma no diagnosticado que aun si es asintomático aumenta el riesgo quirúrgico durante la tiroidectomía.

En la enfermedad de VHL el feocromocitoma es la base

para su clasificación en tipo 1 (ausencia de feocromocitoma) y tipo 2 A, B o C (presencia de feocromocitoma). Aparece en pacientes jóvenes habitualmente menores de 40 años y puede ser adrenal bilateral, múltiple o extraadrenal. Los tumores malignos son raros, habitualmente menos del 5%. Los pacientes presentan los síntomas típicos: HTA permanente o crisis hipertensivas, cefaleas y sudoración. Desde el punto de vista bioquímico, el tumor presenta un fenotipo noradrenérgico con niveles de NA y NMN aumentados.

El Síndrome de Feocromocitoma/PGL Familiar se asocia a mutaciones en alguna de las 4 subunidades que codifican la succinato deshidrogenasa, complejo enzimático mitocondrial con un importante rol en la producción de energía intracelular.

Las mutaciones en el gen SDHB (PGL1) se asocian fuertemente con feocromocitoma extraadrenal localizado en el abdomen, la pelvis o el tórax. Estos tumores presentan un alto potencial maligno (44%). El feocromocitoma adrenal se encuentra en el 28% de los pacientes. A pesar de la herencia autosómica dominante, la penetrancia es incompleta y dependiente de la edad (80% sin evidencia de enfermedad). Muchos pacientes con SDHB no tienen historia familiar. Los pacientes pueden presentar HTA severa y sostenida con o sin crisis paroxísticas, HTA paroxística o raramente pueden ser normotensos. El fenotipo bioquímico muestra un perfil noradrenérgico, y se puede encontrar dopamina aumentada en la mitad de los pacientes.

La mutación en el gen SDHD (PGL4) se presenta en familias con PGL de cabeza y el cuello, que puede asociarse con feocromocitoma adrenales (53%) y menos frecuentemente extraadrenales y habitualmente benignos.

Una característica de los tumores producidos por mutaciones de SDHD es que la enfermedad se expresa solamente cuando se hereda del padre, debido al imprinting materno. Los pacientes habitualmente presentan síntomas de hipersecreción de catecolaminas, estando la NA aumentada en la mayoría de los casos. La A puede estar aumentada o normal.

Ninguno de los pacientes con PGL de la cabeza y el cuello presenta HTA o aumento en la excreción de catecolaminas en ausencia de feocromocitoma.

En la Neurofibromatosis tipo 1, el feocromocitoma se presenta en el 0,1-5,7% de los pacientes. Son tumores predominantemente adrenales que producen A y NA. Se ha encontrado una prevalencia relativamente alta de malignidad (12%). El gen es muy grande y debido a las típicas características clínicas de la enfermedad, su estudio molecular no es necesario para el diagnóstico.

MÉTODOS DE LOCALIZACIÓN

Una vez que se ha realizado la confirmación bioquímica es fundamental localizar anatómicamente el/los tumor/es, dada su ubicación variable. El hallazgo de una masa en una glándula adrenal no certifica que ésta sea un feocromocitoma. Similarmente, la imposibilidad de detectar una masa adrenal no significa que el paciente no tenga un feocromocitoma. Los feocromocitomas localizados en la glándula adrenal se

identifican más fácilmente que los que se originan en el tejido cromafín extraadrenal.

La mayoría de los feocromocitomas se encuentran en el abdomen (90-95%), 2-3% en el tórax y 1% en el cuello. La correcta localización del tumor no solamente confirma el diagnóstico sino que ayuda al cirujano a plantear la estrategia quirúrgica más adecuada.

Los estudios por imágenes más utilizados son la TC y RMN, dependiendo de la disponibilidad. Ambos poseen igual sensibilidad para los feocromocitomas adrenales (90-100%), mientras que las RMN parece algo más sensible para los tumores extraadrenales (94 vs. 90%). La especificidad de ambos métodos es baja, aproximadamente 70%.⁷

La TC detecta tumores adrenales a partir de 1 cm y extraadrenales de 2 cm. Para mejorar la sensibilidad se recomienda la administración de un medio de contraste. La RMN tiene la ventaja de no exponer al paciente a radiación y por lo tanto es la técnica de elección en la mujer embarazada ya que no causa daño al feto. Es el método de elección en los casos de alergia al material de contraste usado en la TC.

La ecografía abdominal también puede ser útil dependiendo del entrenamiento del operador.

El ¹³¹I MIBG es una técnica útil para detectar feocromocitomas adrenales o extraadrenales, localizar tumores múltiples o metastásicos. Tiene una sensibilidad de 80-90%.⁸ La combinación con estudios de localización anatómica optimiza los resultados y aporta importante información funcional. Sin embargo, esta técnica presenta falsos resultados negativos en un 15% de los pacientes. Dado que el ¹³¹I MIBG es concentrado activamente por el tejido simpato-medular, la administración de drogas que bloquean el mecanismo de recaptación puede dar falsos resultados negativos (antidepresivos tricíclicos, guanetidina, labetalol, calcioantagonistas, descongestivos y cocaína). Otros estudios de localización como la centellografía con ¹¹¹In octreotido han mostrado ser de utilidad en tumores que expresan receptores a somatostatina y no captan ¹³¹I MIBG.

El PET scan con distintos agentes radiofarmacéuticos (¹⁸F-fluorodopamina, ¹¹C-hidroxi-fedrina, ¹¹C-epinefrina, glucosa marcada con ¹⁸F-fluoruro), tiene la ventaja de que puede ser hecha en pocos minutos u horas.

Si se comparan los resultados de los distintos métodos de localización por imágenes se concluye que todos son complementarios.

La cateterización de la vena cava y otras venas con muestreo a distintas alturas para la evaluación de catecolaminas plasmáticas a distintos niveles es un procedimiento de excepción, que permite localizar tumores muy pequeños, extraadrenales, múltiples o metastásicos y se puede utilizar cuando el tumor no se ha podido visualizar por otras técnicas.⁹

TRATAMIENTO PREOPERATORIO Y QUIRÚRGICO

El tratamiento definitivo es la cirugía. La precisión del diagnóstico preoperatorio, la disponibilidad de nuevas medicaciones para el control hemodinámico intraoperatorio y la

introducción de nuevas técnicas quirúrgicas han cambiado drásticamente la cirugía del feocromocitoma.

Una vez realizado el diagnóstico del tumor se requiere un manejo cuidadoso y eficiente para prevenir serias complicaciones o aun la muerte del paciente.

El objetivo del tratamiento preoperatorio es el control de la HTA y la expansión del volumen para minimizar las complicaciones de la liberación de catecolaminas, que habitualmente se produce durante la inducción de la anestesia y la manipulación del tumor. Para controlar la HTA, los síntomas cardiovasculares asociados y para preparar al paciente para la cirugía, hay que utilizar drogas antihipertensivas apropiadas y en las dosis necesarias. El uso preoperatorio de bloqueantes α adrenérgicos (fenoxibenzamina, prazosin o doxazosina) en dosis crecientes para lograr la normotensión, se fundamenta en que contrarrestan los efectos de la liberación masiva de catecolaminas durante la cirugía. La dosis inicial de fenoxibenzamina habitualmente es 10 mg 2 veces al día, y de prazosin y doxazosina 1 mg/día. Estas dosis se aumentan hasta que se controlan las manifestaciones clínicas o aparecen efectos colaterales. Todos ellos pueden producir un efecto de primera dosis severo, por lo tanto, se debe iniciar el tratamiento por la noche en el momento de acostarse. Es importante mantener un adecuado control de la presión arterial durante 2 semanas previas a la cirugía. Los bloqueantes β adrenérgicos (propranolol, atenolol) son necesarios solamente cuando aumenta la taquicardia o aparecen arritmias inducidas por las catecolaminas. No deben usarse en ausencia de bloqueo α adrenérgico, ya que pueden exacerbar la vasoconstricción bloqueando el componente vasodilatador de la adrenalina. La α -metilparatirosina, un inhibidor competitivo de la tirosina hidroxilasa, enzima limitante en la biosíntesis de catecolaminas, se ha mostrado útil en la preparación de estos pacientes. Asimismo, se ha comprobado la utilidad de los calcioantagonistas para controlar la HTA y los síntomas del feocromocitoma. Estos agentes tienen la ventaja de no producir hipotensión ortostática y por lo tanto pueden usarse en pacientes normotensos pero que presentan ocasionales episodios de HTA paroxística.

Las crisis hipertensivas tanto pre como intraoperatorias se controlan adecuadamente con la administración de fenoltamina en bolo endovenoso o con la infusión endovenosa continua de nitroprusiato de sodio.

La adrenalectomía laparoscópica ha reemplazado a la cirugía a cielo abierto, y constituye el procedimiento de elección para los feocromocitomas confinados a la glándula adrenal. Se usa corrientemente para tumores de hasta 9 cm

de diámetro. La resección laparoscópica se ha realizado con éxito aun durante el embarazo.¹⁰

En el caso de tumores bilaterales han surgido algunas alternativas para evitar la adrenalectomía bilateral con sus secuelas de morbimortalidad, que requieren una cuidadosa terapia corticoidea de reemplazo de por vida. Entre estos procedimientos se han propuesto la adrenalectomía subtotal y la adrenalectomía total con autotransplante heterotópico de corteza adrenal libre de médula, ambos con resultados promisorios.

La cirugía habitualmente normaliza la presión arterial. Si ésta se mantiene elevada puede deberse a la persistencia de un tumor residual o múltiple, la ligadura inadvertida de la arteria renal, exceso de hidratación o HTA concomitante. La persistencia de hipotensión puede deberse a hemorragia, aumento brusco de la capacitancia venosa, inadecuada reposición de volumen, o efectos residuales de bloqueantes α adrenérgicos de vida media larga administrados en el preoperatorio, cuyo efecto puede durar 48-72 horas.

Bibliografía sugerida

1. Donckier JE, Michel L. Pheochromocytoma: state-of-the-art. *Acta Chir Belg* 2010; 110:140-148
2. Manger WM. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2009; 41:658-663
3. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A y Col. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161:355-361
4. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, y Col. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427-1434
5. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4533-4539
6. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Review. Endocrine-Related-Cancer* 2011; 18:R253-R276
7. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H y Col. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist* 2008; 13:779-793
8. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, y Col. 123I-metaiodobenzylguanidine and 111In-octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:685-693
9. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073:30-37.
10. Walz MK, Peitgen K, Neumann HP, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral, multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002; 26:1005-1012.