



Feocromocitoma. Presentación de un caso y revisión de la literatura

Roberto Álvarez Tostado,* Raúl Álvarez Tostado,** José M Portela Ortiz,*** Cristóbal Olvera Barraza,****
Álvaro Burgos Zuleta*****

Resumen

El feocromocitoma es un tumor de células cromafines cuya raíz embriológica es el tejido de la cresta neural. Los productos de secreción son catecolaminas: noradrenalina y adrenalina y pequeñas cantidades de dopamina. Las células del feocromocitoma también pueden producir y liberar varios neuropéptidos y citoquinas inflamatorias que pueden afectar los tejidos, provocando los característicos síntomas y signos. La tradicional regla del 10 no se ha modificado, es 10% bilateral, 10% extraadrenal, 10% familiar y 10% maligno. La prevalencia de feocromocitomas bilaterales es superior al 10% especialmente en síndromes familiares como NEM2 y el síndrome de Von Hippel-Lindau. La prevalencia de tumores extraadrenales se acerca al 20% y más de un cuarto de ellos son hereditarios. Finalmente aunque las metástasis por feocromocitoma son raras, hasta un 5% las presentan en el momento del diagnóstico y alrededor del 33% de los feocromocitomas extraadrenales, así como en los pacientes con mutaciones específicas como las que causan paragangliomas familiares (gen que codifica la subunidad B de la succinato deshidrogenasa mitocondrial). El diagnóstico es clínico y bioquímico, se buscan signos y síntomas paroxísticos de liberación adrenérgica, se estudia el suero y la orina de 24 h buscando metanefrinas, normetanefrinas, catecolaminas, ácido vanil mandélico y neuropéptido Y. La tomografía computarizada multicorte (Figuras 1 A y B) es el estándar de oro para localizar un feocromocitoma y permite establecer la circulación nutricional y el retorno venoso, los nuevos métodos como la tomografía por emisión de positrones con ^{18}F - fluorodopamina y ^{18}F -fluorohidroxifenilalanina para generar imágenes funcionales y localizar lesiones metastásicas están siendo cada vez más populares. El tratamiento es quirúrgico por la vía laparoscópica es el más recomendado, es bien tolerado y se relaciona con baja morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: Feocromocitoma, catecolaminas, adrenalina, noradrenalina, dopamina, citoquinas, neuropéptidos.

Abstract

Pheochromocytomas are rare tumours of chromaffin cells embryologically arising from neural crest tissue. They are catecholamine-secreting tumours: noradrenalin, adrenaline and small quantities of dopamine. Their cells may produce and secrete a variety of neuropeptides and inflammatory cytokines that could affect tissues with its consequent signs and symptoms. The traditional rule of ten has not been modified; it may be bilateral in 10% of the cases, extra adrenal in 10% of the cases, family related in 10% of the cases and malignant in 10% of the cases. The bilateral pheochromocytoma prevalence is above 10% mainly among familial syndrome like Von Hippel-Lindau Syndrome or MEN2. Extra adrenal tumours are close to 20% and about 6% of them are hereditary. Finally even though pheochromocytoma metastasis are rare, 5% of the cases will have metastasis at the moment of diagnosis and 33% of extra-adrenal cases will have them, including patients with familial paragangliomas with specific mutations. Diagnosis is based on clinical findings compatible with paroxystic adrenaline liberation and confirmed by biochemical studies such as metanephrines, normetanephrines, catecholamines, vanilmandelic acid and «Y» neuropeptid in a 24 hour urine and serum sample. Computer multicut tomography (Figures 1 A y B) is the gold standard to diagnose pheochromocytoma, new diagnostic procedures such as PET scan with ^{18}F -fluorodopamine and ^{18}F -fluorohydroxyphenylalanine to generate functional mapping and to localize metastases have become more popular.

Key words: Pheochromocytomas, catecholamine, adrenaline, noradrenaline, dopamine, cytokine, neuropeptide.

* Profesor Adjunto del Curso de Cirugía General, Universidad La Salle, Facultad Mexicana de Medicina, Cirujano General.

** Cirujano Cardiovascular.

*** Anestesiólogo.

**** Cirujano General.

***** Residente de cuarto año de Cirugía General.

Departamento de Cirugía General. Hospital Ángeles del Pedregal. México Distrito Federal

Glosario:

SDHB	Succinato deshidrogenasa mitocondrial subunidad B
SDHD	Succinato deshidrogenasa mitocondrial subunidad D
VHL	Gen de la enfermedad de Von Hippel Lindau
RET	Gen de neoplasia endocrina múltiple tipo 2
NF1	Neurofibromatosis tipo 1
^{123}I -MIBG	^{123}I - Metayodobencilguanidina
PET	Tomografía por emisión de positrones
NRM	Neoplasia endocrina múltiple

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino que produce catecolaminas y se deriva de células cromafines de la cresta neural que se asientan en la médula de la glándula suprarrenal, también pueden ser extrasuprarrenales o paragangliomas. Los tumores extrasuprarrenales derivados de tejido cromafín son denominados feocromocitomas extraadrenales o paragangliomas. El término paraganglioma es usado también para tumores derivados de tejido parasimpático en cabeza y cuello, la mayoría de éstos no producen catecolaminas. Cerca del 80-85% de los feocromocitomas se originan en la médula suprarrenal, y aproximadamente 15-20% provienen del tejido cromafín extraadrenal. Los tumores extraadrenales que sí producen catecolaminas generalmente se localizan en abdomen.¹

En pacientes ambulatorios, la prevalencia de un feocromocitoma en pacientes hipertensos es 0.1 – 0.6%. A pesar de que se les busque intencionadamente el 0.5% sólo se detecta en autopsias, lo que puede estar relacionado con tumores subdiagnosticados.²

Los feocromocitomas hereditarios se presentan en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y paragangliomas familiares. Formas esporádicas de feocromocitoma son usualmente encontrados entre los 40 y 50 años de edad y las formas hereditarias son encontradas más temprano. La presentación clínica del feocromocitoma varía ampliamente.

Los síntomas son vagos y pueden ser endocrinológicos, cardiovasculares, neurológicos y otros por este motivo el feocromocitoma es un simulador muy importante, hipertensión, palidez, taquicardia, cefalea y sensación de pánico o ansiedad usualmente dominan las manifestaciones clínicas, las alteraciones metabólicas más frecuentes son hiperglucemia, acidosis láctica y pérdida de peso. Signos menos frecuentes son náusea, fiebre y rubor. La hipertensión suele ser paroxística sin embargo puede ser sostenida o no existir, es habitual presentar tensión arterial normal entre los paroxismos, pero puede presentarse crisis hipertensiva que pone en riesgo la vida. El 5% de los incidentomas son feocromocitomas y el 25% de los feocromocitomas son hallazgos de algún estudio; la hipotensión es frecuente en pacientes con paragangliomas productores de dopamina mismos que se diagnostican por complicaciones secundarias al espacio que ocupan estos tumores, y debido a su desarrollo subclínico en el momento del diagnóstico ya existen metástasis.³

Algunos pacientes se presentan con hipotensión ortostática inexplicable o incluso choque, que en retrospectiva cursaban con hipertensión previa subdiagnosticada en especial en los tumores productores de epinefrina lo que obliga a descartar un feocromocitoma en estos pacientes. Los factores fisiopatológicos que condicionan la hipotensión y choque incluyen la depleción de volumen intravascular, es debido al cese súbito de la producción de epinefrina por necrosis tumoral, desensibilización de los receptores adre-

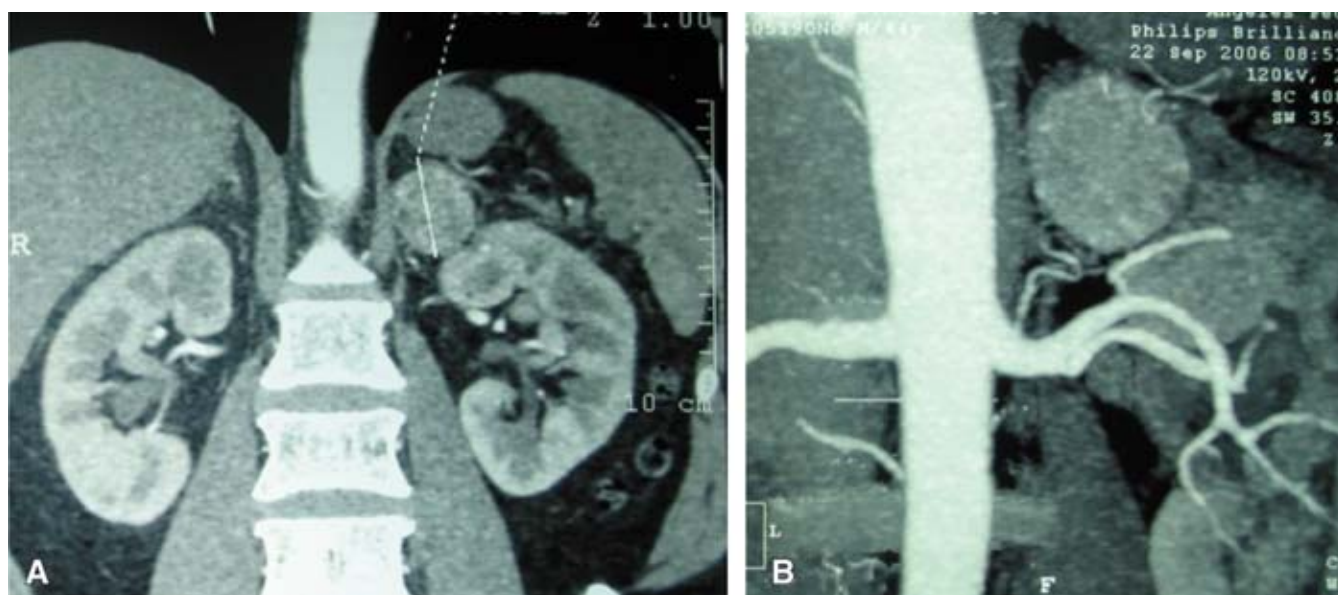


Figura 1. A. Reconstrucción TAC multicorte. **B.** Angio TAC. Demuestra la circulación arterial de la tumoración

nérgicos o hipocalcemia.³ El choque también puede estar ocasionado por falla cardíaca aguda u otra emergencia cardiovascular como el infarto de miocardio, arritmias cardíacas o un aneurisma disecante de aorta. Otras complicaciones cardiovasculares del feocromocitoma incluyen muerte súbita, insuficiencia cardíaca por cardiomiopatía tóxica, encefalopatía hipertensiva, evento cerebrovascular y edema pulmonar o cerebral. El diagnóstico diferencial es muy difícil, ya que en todos estos problemas no causados por un feocromocitoma, también existen niveles de catecolaminas muy elevados.

Como consecuencia de la liberación episódica de catecolaminas los síntomas y signos son paroxísticos y deben buscarse intencionadamente. Las causas conocidas más comunes para una crisis por catecolaminas son las producidas por anestesia y la manipulación del tumor. También desencadenan paroxismos algunos alimentos, miccionar (cuando hay un feocromocitoma en la vejiga), y medicamentos como el glucagón, contrastes radiográficos, tiramina, metoclopramida y antidepresivos tricíclicos y en la mayoría de los pacientes el cuadro clínico tiene una duración de minutos hasta horas.

A pesar de los adelantos tecnológicos para la detección temprana del feocromocitoma generalmente, éste se retrasa en promedio 3 años antes de que el tumor sea sintomático y se llegue al diagnóstico final. La razón más obvia para éste retraso son los síntomas inespecíficos como cefalea, palpitaciones y diaforesis, sin embargo la presencia de estos síntomas juntos tiene una especificidad de más de 90%. La hipertensión durante el embarazo simula la preeclampsia y la causa real es subdiagnosticada.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino, de 44 años de edad, procedente y residente de Chiapas México, empresario.

ANTECEDENTES

- AHF: Abuela: Diabetes mellitus tipo 2. Padre: cáncer de próstata.
 APNP: Fuma e ingiere alcohol en forma ocasional, juega golf 4 h diarias.
 APP: Síndrome ácido-péptico tratado con pantoprazol 40 mg/d (2 años). Dislipidemia tratada con ezetimiba y simvastatina (un año).

Padecimiento actual con ocho años de evolución, refiere palpitaciones en forma progresiva relacionada con actividad física, cefalea holocraneana sin periodicidad establecida y relacionada con alimentos ricos en grasa y café o chocolate,

diaforesis nocturna y pérdida de aprox. 7 kg en los 2 meses previos a su ingreso, hipertensión arterial paroxística en los últimos seis meses tratado con atenolol 50 mg/d, lacidipino 4 mg/d, hidroclorotiazida- enalapril 1 comp. c/12 h, así como hiperglucemia en los últimos seis meses tratada con sitagliptina y poliglitzona.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Signos vitales: TA 168/110 mmHg, FC 82 x', FR 22 x', T 37a.C., peso 82 kg, talla 178 cm, IMC 26.

Hidratado con actitud libremente escogida. Cráneo sin alteraciones, cara con hiperemia conjuntival bilateral, buena hidratación de mucosa oral, cuello sin tumoraciones, pulsos carotídeos prominentes simétricos sin frémito, ni soplos, no hay otras alteraciones vasculares, tórax simétrico con movimientos respiratorios conservados, RsRs sin agregados, precordio sin alteraciones, RsCs con reforzamiento del segundo ruido (2RA), sin agregados, ápex desplazado a la izquierda. Abdomen plano con peristalsis normoactiva, no se auscultan soplos, palpación superficial y profunda sin dolor ni visceromegalias, maniobra para la palpación de riñones sin alteraciones, puñopercusión lumbar no dolorosa, se palpa pulso aórtico de intensidad aumentada sin frémito ni soplo, a la percusión timpanismo en flancos. Genitales sin alteraciones, miembros eutróficos con pulsos intensos con frecuencia, ritmo, tono, amplitud y simetría conservados. Resto de la EF sin alteraciones.

Laboratorio: BH. Hb 14 Htc 32, plaquetas 233, leucocitos 8,600, neutrófilos 72%, linfocitos 19%, glucosa 102, BUN 23 Cr 1, Na 148, K 3.7, Cl 107.

Neuropéptido «Y» en suero	6920 (418 -2,733 ng/mL).
En orina de 24:	3,900 mL
Metanefrinas totales	420 (70-550 pg/mL)
Metanefrinas	120 (20-200 pg/mL)
Normetanefrinas	1,903 (50-350 pg/mL)
Creatininuria	1.7 (1-2 g/d)
Catecolaminas totales	485 (10-700 ug/d)
Adrenalina	15 (0-20 ug/d)
Noradrenalina	70 (0-90 ug/d)
Dopamina	400 (0-600 ug/mL)
Ácido vanilmandélico	8.2 (≤ 13.6 mg/d)

MANEJO

El paciente fue premedicado con bloqueadores alfa 48 h previas a la cirugía se practicó adrenalectomía izquierda por laparoscopia con 3 h de duración, resecando tumor de 5 x 6 x 6 cm. Anestesia general balanceada, infusión de nitroprusiato sódico en el periodo de manipulación del tumor con TA promedio 140/90, cristaloides (3,000 mL), coloides y albúmina (2U), epi-

nefrina a dosis respuesta y diurético de asa en el periodo postextracción del tumor, posición decúbito supino lateralizado a la derecha, trócares de 10-12 mm en línea axilar anterior 7 espacio intercostal, media y medioclavicular; se colocó un trócar accesorio en 5 espacio intercostal línea axilar anterior para separar el riñón; monitorización invasiva de la tensión arterial, electrocardiografía, pulsoximetría y capnografía continuas, gasometría arterial periódica y temperatura central (*Figuras 2 y 3*).

El postoperatorio se caracterizó por crisis aisladas de hipertensión que se normalizaron a las 48 h. El paciente egresa a las 72 h (*Figuras 4 y 5*).

Feocromocitoma suprarrenal izquierdo encapsulado totalmente extirpado (*Figuras 6 A y B*).

INMUNOHISTOQUÍMICA

Sinaptofisina +	
Cromogranina+	
CD 56 +	
Proteína S-100 +	
Citoqueratina AE1/AE3 -	

REVISIÓN DE LA LITERATURA

GENÉTICA DEL FEOCROMOCITOMA

Los avances genéticos han logrado descubrir una prevalencia elevada de feocromocitomas en algunos síndromes familiares en cuyos miembros es mandatorio buscar mutaciones incluso en ausencia de signos y/o síntomas. La evidencia acumulada también sugiere que la base hereditaria de los feocromocitomas es más alta de lo que se pensaba llegando incluso a 24% de los pacientes con tumor sin obvia evidencia inicial de un síndrome o historia familiar.



Figura 2. Posición de los trócares.

Se identificaron mutaciones germinales en cinco genes que son identificados como responsables de los feocromocitomas familiares: el gen Von hippel-Lindau (VHL) que causa el síndrome del mismo nombre; el gen RET relacionado con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple 2; el gen tipo 1 de la neurofibromatosis (NF1) asociado a la enfermedad de Von Recklinghausen; y el gen que codifica la subunidad B y D de la succinato deshidrogenasa mitocondrial (SDHB y SDHD) asociado con paragangliomas familiares y feocromocitomas. Los feocromocitomas no son la primera manifestación clínica cuando existen mutaciones en estos genes (VHL, RET y NF1), los feocromocitomas en estos 3 síndromes usualmente están asociados con otras neoplasias benignas o malignas.²

SÍNDROME DE VON HIPPEL LINDAU

Carcinomas de células claras del riñón, quistes renales, hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central, feocromocitomas, tumores pancreáticos y quistes, tumores endolinfáticos y quistes en el epidídimo, afecta a uno de cada 36,000 recién nacidos vivos. La presentación del síndrome varía en dos grandes tipos (1 y 2) dependiendo de la presencia o ausencia de historia familiar de feocromocitoma. Sólo el 10 a 20%, desarrollan feocromocitoma(s) y se presen-



Figura 3. Monitoreo transoperatorio.

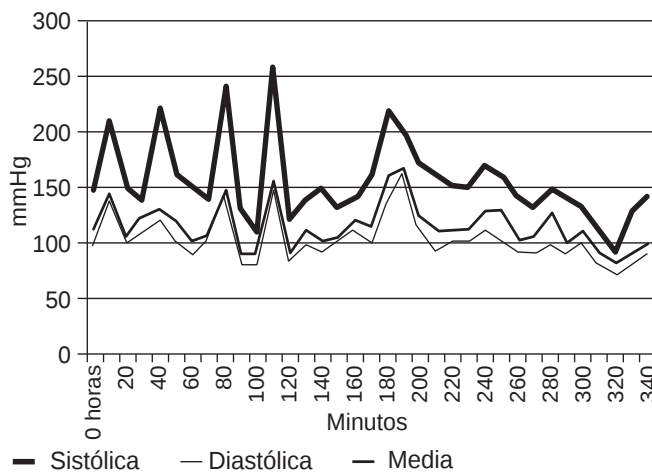


Figura 4. Comportamiento de la TA durante la cirugía.

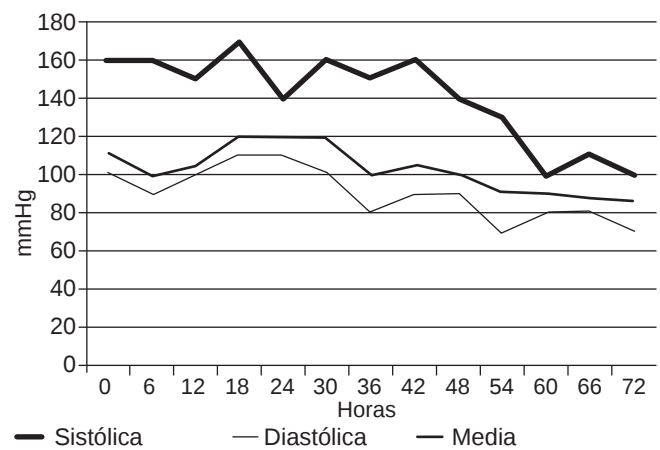


Figura 5. Comportamiento de la TA en el postoperatorio.

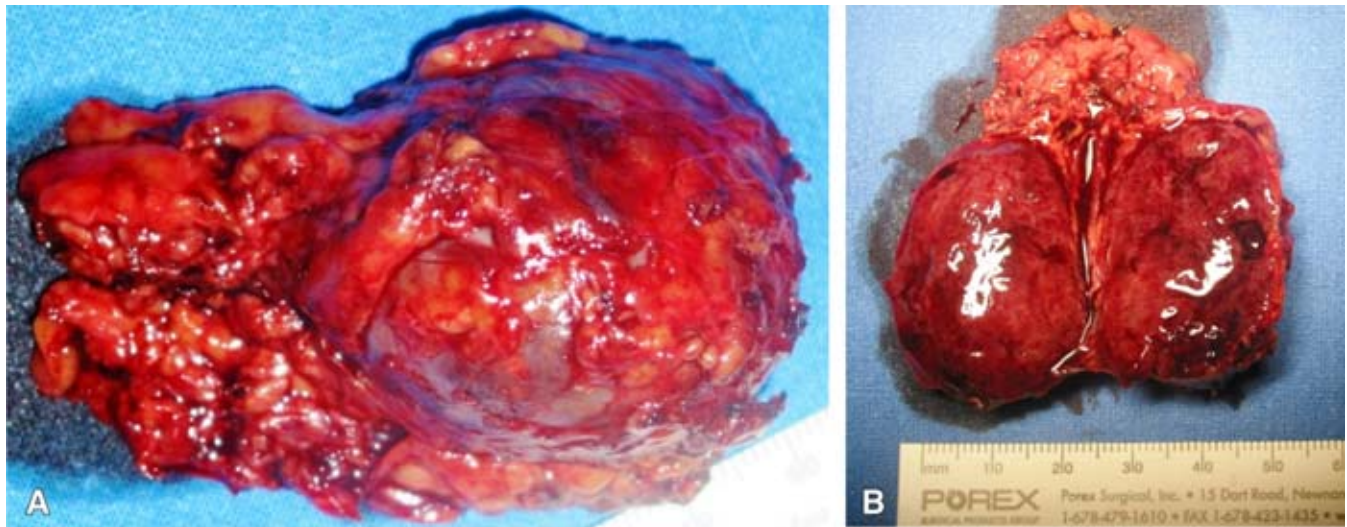


Figura 6. A. Tumor y glándula suprarrenal izquierda. B. Tumor y glándula suprarrenal corte longitudinal.

ta alrededor de los 30 años de edad. Los feocromocitomas son productores de norepinefrina pero no epinefrina. Estos tumores con frecuencia se presentan en ambas glándulas suprarrenales y no infrecuentemente son multifocales con localización torácica o abdominal. Alrededor del 5% o menos son malignos.⁸

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

En la NEM 2, el feocromocitoma es la primera manifestación clínica en 10 a 30% de los pacientes, producen tanto epinefrina como norepinefrina ocasionalmente con predominio de la primera. La mayoría (50-80%), desarrolla tumores bila-

terales sincrónicos o metacrónicos.³ La localización extraadrenal o malignidad es rara (menos del 5%).²

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

En la neurofibromatosis tipo 1, los feocromocitomas son raros (menos del 5%). Por esto no se recomienda la búsqueda intencionada.⁷

SÍNDROMES DE PARANGLIOMAS

Las mutaciones germinales del gen de la succinato deshidrogenasa es una de las más recientes causas identificadas de feocro-

mocitomas hereditarios. Las mutaciones en SDHB y SDHD representan 3 a 11% en los casos no sindrómicos con feocromocitoma, los paragangliomas se presentan con mayor frecuencia en cabeza, cuello (cuerpo carotídeo, vago, yugular y tímpano) algunos en tórax o abdomen. Los paragangliomas de cabeza y cuello se asocian a mutaciones SDHD más que SDHB. La multicentricidad es levemente más alta con mutaciones en la SDHD, en contraste las mutaciones en la SDHB asociada con enfermedad maligna (más del 50%). La mutación de ambos genes genera tumores que producen predominantemente norepinefrina. La mutación en el gen de la SDHD está ligada a la línea materna.⁴

PRUEBAS GENÉTICAS

¿Debemos estudiar genéticamente a todos los pacientes con feocromocitoma? Existen dos razones fundamentales para estudiar a todos los pacientes con feocromocitomas: primero las formas hereditarias de feocromocitoma están asociadas a otras neoplasias, así la detección temprana de síndromes hereditarios permite vigilar adecuadamente y por consiguiente el tratamiento oportuno mejorará el pronóstico; también es posible estudiar a otros miembros de la familia con beneficios similares. En segundo lugar, pacientes con mutaciones germinales comprobadas, las posibilidades de feocromocitomas multifocales y recurrencias son altas y se recomienda seguimiento estrecho de por vida.² Actualmente el costo-beneficio de pruebas genéticas se recomienda en pacientes con historia familiar positiva y miembros menores a 50 años y especialmente en niños. La detección de otras neoplasias también es posible, así tumores bilaterales productores de epinefrina se asocian a cáncer medular de tiroides y está indicado buscar mutaciones RET, si el tumor es bilateral y produce norepinefrina es recomendable buscar carcinoma de células claras de riñón, hemangioblastomas, retinianos o cerebrales y tumores pancreáticos y la búsqueda de VHL es mandatoria, en caso de presentar paragangliomas de cabeza y cuello se debe buscar mutaciones en los genes de la SDHB y SDHD como se comentó antes.²

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y LOCALIZACIÓN

PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Todos los pacientes en los que se sospecha feocromocitoma deben pasar por pruebas bioquímicas. Éstas incluyen a pacientes con síntomas y signos paroxísticos sugestivos de feocromocitoma, pacientes con hipertensión de reciente diagnóstico, jóvenes de difícil control o inestabilidad marcada durante una anestesia, pacientes con antecedentes familiares, incidentalomas y pacientes con ataques repentinos de ansiedad. Debido a la baja incidencia de feocromocitomas

en pacientes asintomáticos e hipertensos no se recomienda la búsqueda bioquímica de rutina.⁴

La presentación bioquímica de la producción excesiva de catecolaminas es un paso esencial para el diagnóstico de feocromocitoma. Las pruebas tradicionales incluyen la medición de catecolaminas en orina y plasma, metanefrinas urinarias (normetanefrina y metanefrina), ácido vanilmandélico en orina. La medición de metanefrinas libres en plasma (normetanefrina y metanefrina) es la prueba disponible más reciente. Debido a su baja especificidad y sensibilidad la cromogranina A no ha mostrado beneficios sobre la búsqueda de catecolaminas o sus metabolitos en el estudio inicial de feocromocitoma.⁹

La consecuencia potencialmente fatal que conlleva la omisión del diagnóstico justifica la necesidad de un alto grado de sospecha clínica y correlación de los resultados de laboratorio, los resultados negativos no excluyen el diagnóstico. La evidencia acumulada sugiere que las pruebas más sensibles son: medición de metanefrinas libres en plasma o metanefrinas fraccionadas en orina (normetanefrina y metanefrina) ya que su ausencia correlacionada a los hallazgos del examen físico pueden excluir el diagnóstico. La sensibilidad es mayor que la dosificación de catecolaminas ya que existe una producción continua de metabolitos ometilados de los almacenes cromafines que es independiente del nivel de catecolaminas y que reaccionan en forma cruzada y su ausencia no excluye la presencia de feocromocitomas ya que no todos estos tumores liberan catecolaminas con el mismo ritmo.²

Así como todas las pruebas por exceso de catecolaminas pueden ser positivas ante situaciones fisiológicas extremas (stress, insuficiencia cardíaca, evento vascular cerebral, hipotensión ortostática y choque cardiogénico) debe tomarse en cuenta los falsos positivos, sin embargo existen rangos de referencia y los términos poco probable cuando los valores son inferiores a la referencia y muy probable cuando sobrepasan los rangos, lo que obliga en muchos casos a repetir el estudio para replicar el fenómeno o buscar alternativas diagnósticas. Especialmente difícil es el diagnóstico en aquellos pacientes con síntomas (psicógenos) y elevaciones transitorias de niveles de catecolaminas, en estos pacientes es obligatorio descartar que el uso de fármacos, alimentos o muestras inadecuadas. El uso de fenoxibenzaminas y antidepressivos tricíclicos son los grupos más frecuentemente relacionados con falsos positivos.⁸

ESTUDIOS DE IMAGEN

Buscar la localización del tumor está recomendado sólo cuando se tiene evidencia bioquímica de él. La tomografía computarizada helicoidal multicorte de abdomen (*Fi-*

guras 1 A y B) (incluyendo la pelvis) es el método más utilizado para localizar los tumores adrenales o extraadrenales (feocromocitomas abdominales), es recomendable usar bloqueadores alfa y beta para evitar crisis hipertensivas y lesión a órganos blanco; una excelente opción en pacientes alérgicos al yodo, embarazadas y niños y es la resonancia magnética con gadolinio especialmente si se buscan feocromocitomas abdominales, en general la sensibilidad es 95 a 100% especialmente si se utiliza la ^{123}I -metaiodobenzylguanidina (^{123}I -MIBG). Sin embargo, los pacientes que reciben labetalol, antidepresivos tricíclicos y antagonistas del calcio interfieren con el ^{123}I -MIBG, en ese caso se puede usar ^{111}In -octeotrido y búsqueda intraoperatoria con gammasonda.⁴

La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodopamina, ^{18}F -fluorodopa, ^{18}F -fluorodeoxiglucosa o ^{11}C -hidroxiedrina son métodos funcionales de imagen que pueden ser alternativas al ^{123}I -MIBG o complementarias si esta última resulta negativa especialmente para buscar lesiones secundarias.

MANEJO PREOPERATORIO DEL FEOCROMOCITOMA

Una vez identificado, el feocromocitoma debe ser tratado para reducir al máximo la posibilidad de complicaciones trans y postoperatorias. Con un pretratamiento adecuado, la morbimortalidad trans y postoperatoria cae a menos del 3%. El principal objetivo del pretratamiento es prevenir complicaciones serias, inducidas por catecolaminas que incluso ponen en riesgo la vida durante la cirugía como crisis hipertensivas, arritmias cardíacas, edema pulmonar e isquemia miocárdica. Si el diagnóstico se hace en condiciones críticas con riesgo de muerte como en el shock inducido por necrosis hemorrágica o ruptura del feocromocitoma, la estabilización con preparación con medicamentos es preferida antes que la cirugía de urgencia ya que la resección desesperada del tumor tiene pobre sobrevida.²

No está totalmente consensado el mejor pretratamiento del feocromocitoma, sin embargo tradicionalmente se inicia alfa bloqueadores como la fenoxibenzamina, prazosina, doxazosin o urapidil. La fenoxibenzamina es la preferida porque bloquea los receptores alfa no competitivamente. Este tipo de bloqueo ofrece ventajas en comparación con el competitivo ya que los medicamentos pueden ser desplazados si la concentración de catecolaminas es muy alta durante la cirugía, sin embargo existe mayor riesgo de hipotensión postoperatoria con los bloqueadores no competitivos, este es un tema en conflicto en la actualidad.⁵

Otros medicamentos alternativos son el labetalol o bloqueadores de los canales de calcio (dihidropiridinas) solas o combinadas con bloqueadores alfa adrenérgicos, el labeta-

lol bloquea más a los receptores beta que los alfa; los bloqueadores de los canales de calcio disminuyen la incidencia de hipotensión ortostática pero no previene la inestabilidad hemodinámica. Un bloqueador de la síntesis de catecolaminas como la alfa metil paratiroisina (Metirosina) es ocasionalmente utilizada, y según dos estudios retrospectivos su combinación con fenoxibenzamina requiere de un medicamento hipotensor durante la cirugía.⁷ El bloqueo alfa es seguro en pacientes ambulatorios en preparación para cirugía, usualmente por 10 a 14 días, la dosis inicial de fenoxibenzamina es 10 mg c-12 h, la dosis se incrementa c-2 ó 3 días entre 10 y 20 mg hasta alcanzar la dosis total de 1 mg/kg que es suficiente en casi todos los pacientes. La doxazosina se incrementa de 1 a 16 mg/d, los beta bloqueadores como el propranolol 40 mg c-8 h o atenolol 25-50 mg/d debiéndose iniciar varios días después del bloqueo alfa y es especialmente útil en pacientes con taquiarritmias. El bloqueo beta nunca debe iniciarse antes del bloqueo alfa porque la pérdida de vasodilatación por receptores beta media la estimulación alfa adrenérgica sin oposición provocando una crisis hipertensiva muy peligrosa.

Para asegurar la adecuada preparación preoperatoria se propusieron varios criterios: la TA debe mantenerse por debajo de 160/90 mmHg por lo menos 24 h; la hipotensión ortostática debe estar presente pero la TA no debe caer más de 80/45 mmHg en posición de pie; no debe existir más de una extrasístole en 5 minutos; y el EKG no debe mostrar cambios en el ST o T en una semana.^{4,11,12}

El riesgo de la hipotensión ortostática excesiva se puede modular con un buen aporte de cristaloides con sodio, una ventaja adicional de esta terapéutica es la prevención de la hipotensión postoperatoria. Durante la cirugía se recomienda el uso de fentolamina o nitroprusiato de sodio en infusión o bloqueadores de los canales de calcio de corta acción como el nicardipino; las arritmias se pueden controlar con bloqueadores beta de acción corta como el esmolol.^{16,17}

Después de la cirugía, los pacientes requieren vigilancia estrecha por lo menos 24 h en una unidad de terapia intensiva o intermedia. Las dos complicaciones más importantes son hipotensión e hipoglucemia. La hipotensión postoperatoria se explica por la supresión abrupta de catecolaminas circulantes con la resección del tumor ante el bloqueo continuo de receptores alfa (fenoxibenzamina preoperatoria). El tratamiento se basa en cristaloides y ocasionalmente efedrina, si ésta es inefectiva se puede usar vasopresina. El riesgo de hipoglucemia es latente debido a un estado de hiperinsulinemia que sigue a la resección del tumor, es evidente que las catecolaminas inhiben a la insulina por lo tanto en los minutos postresección la ausencia de catecolaminas provoca un incremento en los niveles de insulina e hipoglucemia.¹⁰⁻¹²

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La resección laparoscópica tanto de feocromocitomas intraadrenales como extraadrenales es la mejor opción en la actualidad. Los datos de los estudios observacionales claramente demuestran que los procedimientos laparoscópicos reducen prospectivamente la morbilidad, estancia hospitalaria y gastos comparados con la laparotomía convencional. Los índices de complicaciones por adrenalectomía laparoscópica es probablemente menor al 8% con rangos de conversión del 5%.^{3,12} Algunos recomiendan el abordaje retroperitoneal para paragangliomas suprarrenales y transabdominal (laparoscópico) para paragangliomas infrarrenales debido a la alta incidencia de los feocromocitomas bilaterales en síndromes familiares (VHL y NEM2), la adrenalectomía parcial laparoscópica ha demostrado que preservar la corteza previene el déficit de glucocorticoides en forma permanente.^{2,12,13} En la actualidad después de una adecuada premedicación la mortalidad es menor al 1% en manos de anestesiólogos expertos y cirujanos hábiles. El pronóstico a largo plazo de estos pacientes en la resección de un esporádico y solitario feocromocitoma es excelente a pesar de que la hipertensión puede persistir después de la cirugía en cerca del 50% de los pacientes. Hallazgos de estudios prospectivos de larga evolución mostraron una incidencia de un 17% con la mitad de los pacientes que mostraron datos de malignidad. Las recurrencias ocurrieron más frecuentemente en pacientes con enfermedad extrasuprarrenal hasta en un 33%, en enfermedad adrenal fue de 14% y en enfermedad familiar 33% contra 13% en la no familiar. En aquellos pacientes a los que se operó y se conservó la corteza adrenal se puede desarrollar un nuevo tumor debido a la predisposición genética, entonces el riesgo de recurrencia del tumor en este remanente fue del 10%. En el tumor metacrónico desarrollado en la glándula contralateral es de un 30% en los pacientes con formas hereditarias de feocromocitoma. Todos los pacientes deben ser seguidos cada año por al menos 10 años después de la cirugía. Pacientes con tumores extraadrenales o familiares deben ser seguidos indefinidamente.^{5,11,15}

FEOCROMOCITOMAS MALIGNOS

A pesar del incremento y disponibilidad de los diagnósticos moleculares y marcadores pronósticos es prácticamente imposible predecir el desarrollo subsecuente a enfermedad maligna, basado en hallazgos histológicos en el tumor reseñado, una sola característica histológica no predice o proporciona evidencia inequívoca de degeneración maligna. Sólo la presencia de metástasis de tejido cromafín en sitios donde no se esperaría tejido cromafín es diagnóstico definitivo de malignización del feocromocitoma. Los lugares más comunes son hueso, pulmón, hígado y ganglios linfáticos. En general, los tumores que son mayores a 5 cm o que están localizados extraadrenalmente tienen mayor riesgo de malignización que los menores a 5 cm o de origen adrenal.^{2,12,16}

Los paragangliomas en pacientes con mutaciones del gen SDHB tienen particularmente un alto índice de malignización, elevaciones plasmáticas o urinarias de concentraciones de dopamina o dihidroxifenilalanina (Dopa) llegan más frecuentemente a la malignidad. Cuando la enfermedad se ha confirmado el curso natural de la enfermedad es altamente variable a 5 años, con índices de supervivencia de 50%. Sigue sin existir un tratamiento para los feocromocitomas malignos, la resección del tumor sigue siendo la piedra fundamental para mejorar la supervivencia, sin embargo no hay estudios aleatorizados que soporten esta teoría. El tratamiento sintomático puede ser remitido con bloqueadores alfaadrenérgicos. La alfametilparatirosina puede ser útil en un selecto grupo que tenga concentraciones altas de catecolaminas circulantes. El tratamiento con ¹³¹I-MIBG o la combinación con ciclofosfamida, vincristina y darcabacina ha mostrado resultados desalentadores.^{3,11}

Aunque cerca del 80% de los pacientes mejoran a los síntomas después de ¹³¹I-MIBG menos del 5% ha remitido completamente y el 30% tiene una remisión parcial del tumor. La supervivencia a largo plazo se incrementa aumentando la dosis de ¹³¹I-MIBG pero los estudios controlados necesitan confirmar esto en comparación con terapia mieloablativa, puede incrementar la perspectiva de vida en pacientes con enfermedad metastásica.^{2,12}

REFERENCIAS

1. Zapanti E et al. Pheochromocytoma. Physiopathologic implications and diagnostic evaluation. First Department of Endocrinology, Alexandra Hospital. Athens GR, Greece. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 346-60.
2. Jacques WM, Lenders E et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-75.
3. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. Department of Clinical Pathophysiology, Endocrinology Unit, University of Florence, Florence, Italy. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 405-15.
4. Boedeker C, Neumann H. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 2007; 137: 126-9.
5. Cemal A, Erem M et al. Familial paraganglioma. Department of Otolaryngology, Karadeniz Technical University Faculty of

- Medicine, Trabzon, Turkey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 23-31.
6. Houlden RA. A case of familial paraganglioma syndrome type 4 caused by a mutation in the SDHB gene. *Endocrinol Metabol* 2006; 2: 702-6.
7. Wilhelm S. Analysis of large *versus* small pheochromocytoma: Operative approaches and patient outcomes. University hospitals of Cleveland/ Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio: St. Luke's Medical Center, Chicago Ill, and University of Miami. *Surgery* 2006; 140: 553-60.
8. Bravo E, Tagle R. Pheochromocytoma: State of the art and future prospects. *Endocrin Rev* 2003; 24: 539-53.
9. Sakahara HP, Endo K, Saga T, Hosono M, Kobayashi H, Konishi J. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy for malignant pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 2004; 8: 133-7.
10. Erickson D, Kudva YC et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5210-16.
11. Plouin PF, Duclos JM et al. Factor associated with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1489-86.
12. Baguet JP, Hammer L et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 681-86.
13. Amar L, Servais A et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2110-16.
14. Ilias J, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 479-91.
15. Miskulin J, Shulkin BL et al. Is preoperative iodine 123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma? *Surgery* 2003; 134: 918-22.
16. Fernández-Cruz L, Taura P et al. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: hemodynamic changes and catecholamine secretin. *World J Surg* 1996; 20: 762-8.
17. Walz MK, Peitgen K et al. Endoscopic treatment of solitary, bilateral, multiple and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002; 26: 1005-12.
18. Pujol P, Bringer J, Faouros P, Jaffiol C. Metastatic pheochromocytoma with a long-term response after iodine-131 metaiodobenzylguanidine therapy. *Eur J Nucl Med* 2005; 22: 382-4.

Correspondencia:

Dr. Roberto E. Álvarez Tostado
 Consultorio 725, Torre Ángeles,
 Hospital Ángeles del Pedregal,
 México DF. Periférico Sur Núm. 3698 ,
 Colonia Héroes de Padierna
 Delegación Magdalena Contreras,
 10700, México D.F.