

REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Año XXIV	SETIEMBRE 1967 Número 400 SAN JOSE, COSTA RICA	Tomo XXIV
----------	--	-----------

Feocromocitoma

Por

*Dr. G. Rodríguez Aguilar **

El feocromocitoma es un tumor habitualmente funcionante, que puede desarrollarse en cualquier sitio donde exista tejido cromafín, pero generalmente de localización suprarrenal.

Esta enfermedad es relativamente poco frecuente, sin embargo es de gran importancia su reconocimiento precoz, en vista de la modificación sustancial en el pronóstico, una vez removido el tumor.

El objeto de este trabajo es comentar los conceptos actuales en relación a esta importante aunque infrecuente entidad patológica.

GENÉTICA.— El análisis de los casos de feocromocitoma ha permitido clasificarlos, en forma familiar y esporádica.

Se entiende como casos familiares, aquellos en los cuales se demuestra la presencia del feocromocitoma en varios miembros de la familia, ya sea en una o varias generaciones Cushman (5) Gardner (13). Se ha observado en esta forma, una incidencia mayor que en la población general, la tendencia al comienzo más crecoz de la sintomatología, aunque el cuadro clínico es el mismo, mayor porcentaje de localización bilateral y mayor frecuencia de malignidad. (Cushman (5)).

Se refine como forma esporádica, aquellos casos, en los cuales el antecedente familiar no puede ser demostrado (Cushman) (5).

Dificultan el estudio genético las siguientes razones: 1.— no en todos los casos se ha realizado o no ha sido realizable el estudio de la familia. 2.— el desarrollo del proceso en fecha posterior en los antecesores o descendientes. 3.— en ocasiones el diagnóstico es accidental.

La evaluación de los casos adecuadamente seguidos, ha conducido al siguiente planteamiento: Se trata de un gene autosómico simple, dominante y de alta penetración pero no todos los casos de feocromosoma tienen base genética. (Carman). (6).

INCIDENCIA.— El feocromocitoma constituye el 0.5% al 0.6% de las causa de hipertensión arterial Kvale (22) encontrándose en una de cada mil necropsias (Williams) (33) y en el 5 por mil de las simpatectomías (Smithwick). (30).

* Becario del Instituto Nacional de Cardiología (1965-1966).

EDAD.— El tumor cromafín aparece en cualquier edad, pero su máxima incidencia ocurre entre los 20 y 57 años, con edades extremas de un mes y 82 años (Hume) (19). Existen publicados 85 casos pediátricos con una edad promedio de 9.8 años (Hume) (19) Melicow (23).

SEXO.— No tienen predilección por ninguno. Williams (33).

LOCALIZACION.— En los adultos el 90% de los feocromocitomas están situados en las glándulas suprarrenales, teniendo este grupo un 70% ubicación derecha y un 10% bilateral. Williams (33) Flandereau (12). El otro 10% está representado por la localización extradrenal (Hume) (19) Rosenheim (29) Blair (2). En los niños es más frecuente la localización múltiple (54%) y extradrenal, sobre todo en el órgano de Zuckerkandl. (Hume) (19) Cook (7).

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS Y FISIOPATOLÓGICAS

Durante el primer año de vida, la médula adrenal, produce fundamentalmente norepinefrina, pero es el tejido cromafín extraadrenal el más importante productor de aminas presoras; posteriormente este sistema suprime su secreción y es la médula quien la comanda y elabora simultáneamente epinefrina (Gardner). (13).

Las terminaciones postganglionares del simpático sólo contienen dopamina y noradrenalina (Williams) (33); la epinefrina sólo se halla en la médula adrenal; la razón de esta curiosa distribución es la ausencia de sistemas enzimáticos de metilación, a nivel de las terminaciones postganglionares (Williams) (33).

Sólo el 5% de estas hormonas son eliminadas como tales por la orina, ya que en un alto porcentaje, son metabolizados por ortometilación, desaminación oxidativa y conjugación (Williams) (33) (Howard) (20).

El 65% de los feocromocitomas, son productores puros de norepinefrina y los restantes elaboran ambas fracciones (Goodall) (14). Los de localización extradrenal son sólo productores de norepinefrina. No se conocen casos de tumores secretores puros de epinefrina blioquímicamente comprobados (Goodall) (14).

La producción de estas aminas no es constante, pero cuando existe feocromocitoma, su dosificación en orina de 24 horas siempre resulta elevada.

No existe relación entre el tamaño de la masa tumoral y su grado de funcionamiento, ni correlación exacta entre *síntomatología* y actividad metabólica del tejido cromafín; datos importantes de recordar en la evaluación clínica (Hume) (19) (Goodall) (14).

CONSIDERACIONES HISTOPATOLÓGICAS

El tejido cromafín no es exclusivo de la médula adrenal ya que en

condiciones normales se encuentra en el cuerpo de Zuckerkandl, cadena simpática, pared de los vasos, corazón, próstata, ovario y bazo (Williams) (33).

El cuerpo de Zuckerkandl generalmente se atrofia al llegar el niño a los dos años de edad y su persistencia después de este período se acompaña de alta incidencia de degeneración maligna. (Cook) (7).

El feocromocitoma es frecuentemente un tumor pequeño, con tamaño promedio de 10 cm. (Anderson) de bajo peso aunque hay casos hasta de 3.600 gr. (Hume) (19) (Horn) (21) pudiendo presentar áreas de degeneración quística, necróticas y hemorrágicas (Anderson) (1).

Microscópicamente, establecer el diagnóstico de malignidad o de lo contrario, es difícil en cromafinomas, ya que en estos tumores la invasión de la cápsula, la rica vascularización y las atípicas nucleares, que constituyen criterio de malignidad, son la regla (Anderson) (1) Razones que han hecho buscar otros parámetros para establecer el carácter de malignidad, siendo más aceptado el siguiente: presencia de metástasis, entendiéndose como tales la localización del tejido cromafín en los sitios donde normalmente no existe y éstos sean funcionantes (Davis) (8).

Los casos malignos sólo constituyen el 3% de la totalidad de los feocromocitomas (Williams) (33). Para 1961 existían reportados 59 casos malignos, (Palmieri) (28) observándose en ellos mayor porcentaje de localización extradrenal. Los sitios donde metastizan son: ganglios linfáticos, hígado, pulmones, médula espinal, vértebras, pelvis y cráneo (Palmieri). (28). Los pacientes con feocromocitoma, observándose en el 5-10% de los casos (Chapman). (32).

Con menor frecuencia también ha sido reportada la asociación de feocromocitoma con neurofibromatosis y hemangiomas intracraneales (Chapman) (32) con neurofibromatosis y astrocitoma (Masheter) con neurofibromatosis y tumor de la granulosa (López) (21) y adenoma paratiroideo (Cushman) (5).

La combinación de feocromocitoma con tumor maligno es elevada encontrando SIPPLE (31) en revisión de 527 casos, neoplasias en 27 de ellos siendo la más frecuente el carcinoma del tiroides.

CONSIDERACIONES CLINICAS

La sintomatología del tumor cromafín, está determinada por los efectos del aumento de los niveles de catecolaminas circulantes y de la proporción y forma de su paso al torrente circulatorio.

Los síntomas más frecuentes se deben a la presencia de hipertensión arterial, la cual establece de acuerdo con su modalidad de ocurrencia, variedades clínicas como hipertensión arterial mantenida con o sin paroxismo e hipertensión arterial paroxística.

La forma de hipertensión arterial mantenida es la más frecuente, constituyendo el 90% de los casos pediátricos y el 63% de los pacientes adultos (Williams (33) Hume). Es el cuadro clínico similar en todos sus

aspectos a la hipertensión arterial esencial o maligna, con excepción de la tendencia a presentar hipotensión ortostática (Hume) y por la presencia de los síntomas derivados del aumento de la adrenalina circulante. En algunos casos la sintomatología puede comenzar durante la gestación o el parto (Williams (33) Bennet (3) Wallace) (34).

En cuanto a la modalidad con hipertensión arterial, de los casos adultos de feocromocitoma, constituyen menos del 40% de los casos estudiados (Williams). La crisis hipertensiva se manifiesta por intensa cefalea, angustia, trastornos visuales, palpitaciones, disnea vértigo, náuseas, vómitos, parestesias y dolor epigástrico o retroesternal, en este orden de frecuencia (Hume) y puede finalizar con intensa sudoración y poliuria. Los casos pediátricos que se presentan con esta forma y que son pocos, el cuadro clínico está dominado por sudoración, cianosis, dificultades visuales y estreñimiento (Williams y Hume). Las crisis pueden ser desencadenadas por emociones, cambios de posición, estornudos y micción (Hume 19) Blair (2) Horn (21) 10 minutos, con variaciones que van desde sólo segundos hasta tres días, el número de crisis puede ser de 25 en un día hasta sólo una en tres años (Kvale) (22). Con la evolución, estos paroxismos tienden a ser más frecuentes, pero no más intensos, pudiendo el paciente permanecer en esta forma o evolucionar a la modalidad de hipertensión mantenida. (Hume) (19). Existen casos reportados en la literatura (Hume) (19) en los cuales durante la crisis, aumenta el tamaño de la tiroides y otros (Evans) (9) con cuadro convulsivo generalizado y hemiparesia transitoria.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

1.—Bioquímicas.—

1—A. Determinación de catecoles en sangre. El procedimiento es difícil y costoso, dependiendo los valores del método empleado; su utilidad en la práctica es limitada, debido a que los resultados obtenidos en casos de feocromocitoma son iguales a los encontrados en la hipertensión arterial esencial (Williams) (33).

1—B. Determinación de catecoles en la orina de 24 horas. En los pacientes con tumor cromafín e hipertensión arterial mantenida las cifras de catecolaminas están siempre elevadas, pero pueden en algunos casos con hipertensión paroxística aumentar sólo después de la crisis. Es por lo anterior que se recomienda tomar una muestra de orina después del paroxismo y realizar la determinación de catecolaminas. Los valores normales son 50 microgramos de epinifrina y 15 microgramos de norepinefrina; si se obtienen valores mayores de 0.05 microgramos de epinefrina y de 0.2 microgramos de norepinefrina por miligramo de creatinina, debe considerarse como resultado positivo. (Williams) (33).

Las catecolaminas pueden estar elevadas en otros procesos tales como cirrosis hepática, estados psicóticos agudos y uremia. (Ewer) (10).

1—C. Determinación de Ácido Vanilil Mandélico (AVM) en orina de 24 horas. El AVM representa uno de los metabolitos finales de las aminas presoras. Puede ser determinado por métodos semicuantitativos y cuantitativos (Gitlow) (16). El método modificado de Armstrong tiene la ventaja de eliminar los falsos positivos producidos por la ingestión de café, vainilla, ácido salicílico, cambur y tumor carcinoide. Los valores máximos normales con este método son de 4 miligramos en 24 horas. Se han encontrado resultados aumentados de norepinefrina y AVM en casos de Ganglioneuromas y Ganglioneuroblastomas.

(Green) (17), (Greenberg) (18).

1—D. Determinación de normetanefrina, metanefrina y 3 metoxi 4 hidroxifenilglicol en orina. Este procedimiento parece ser más sencillo, exacto y específico que los anteriores. En los casos de feocromocitoma se reportan valores de 0.15 a 1 microgramo por cada 0.2 miligramos de creatinina en orina. Se encuentran casos reportados en las literaturas mundiales (Wolf), de tumor cromafín con valores normales de AVM y elevados de estas fracciones y también lo inverso.

2.—Farmacológicas.

Se trata de las pruebas de fentolamina e histamina, las de menor riesgo y mayor exactitud diagnóstica (Kvale) (22).

RADIODIAGNOSTICO

Ha facilitado el establecimiento de diagnósticos correctos, el uso simultáneo de retroneumoperitoneo, urografía excretora y estudio tomográfico. Utilizando los tres anteriores métodos, en un 40% de los casos se obtienen resultados falsos negativos. (Meyers (27) Steinbach). (35). La presencia de una imagen tumoral que toma la base y respeta el ápex, se ha descrito como característica, aunque poco frecuente, en los casos de feocromocitoma (Meyers). El tumor puede calcificarse cuando ha sufrido hemorragias o degeneración quística (Feist). (40).

En los casos pediátricos debe realizarse además, un estudio en posición oblicua posterior izquierda, centrado sobre la quinta vértebra lumbar, para investigar la localización del tumor en el cuerpo de Zuckerkandl (Meyers). (27).

OTROS ESTUDIOS

A.—Glicemia. Durante la crisis o en forma permanente, puede estar elevada en los casos de feocromocitoma. Habitualmente los pacientes presentan moderada hiperglicemia, pero pueden llegar hasta la acidosis diabética (Hume). (19).

B.—Metabolismo Basal.— El feocromocitoma es una de las causas de hipermetabolismo por lo que para diferenciarlo de la hiperfunción tiroidea, se deben utilizar los estudios con isótopos radiactivos que en estos casos dan valores normales.

C.—17 ceto y 17 hidrox esteroides en orina.— Los valores son normales cuando existe feocromocitoma pero debe señalarse el reporte de

varios casos de tumores funcionantes de corteza adrenal, con cuadro clínico similar al del feocromocitoma y un caso de feocromocitoma asociado con hiperplasia adrenocortical (Burak 4) Walters 37 - Williams) (33).

TRATAMIENTO

La terapéutica curativa del feocromocitoma, es solamente quirúrgica. La vía de entrada, recomendada, es la transabdominal, que tiene las ventajas de permitir la visualización simultánea de ambas adrenales, células renales y espacio retroperitoneal (Ellison). (11).

En cuanto a anestesia, se recomienda en pacientes con feocromocitoma, no usar atropina, gangliopléjicos y anestésicos hidrocarbonados, recomendándose el óxido nítrico combinado con oxígeno y meperidina. Se ha usado con gran tolerancia el dietil éter.

Durante la intervención quirúrgica se pueden presentar las siguientes complicaciones: crisis hipertensivas. — Se pueden presentar en pacientes con feocromocitoma durante la inducción, la intubación al abrir el peritoneo o bien al manipular la tumoración. Si la crisis se presenta, debe ser manejada exclusivamente con fentolamina (Le Roy). (23).

Crisis hipotensiva: — Con frecuencia, al erradicar el tumor, los pacientes presentan esta complicación debida a la caída brusca de aminas presoras circulantes, situación que debe controlarse con noradrenalina intravenosa (Williams) (33) (Leroy). Otros mecanismos han sido reportados para interpretar la hipotensión arterial no relacionada con la remoción del tumor siendo las siguientes: sobresaturación de las sinapsis simpáticas por norepinefrina, la cual bloquea el paso de los estímulos; dicha situación debe ser tratada con mefenetamina, efedrina que actúan movilizandando la norepinefrina de sus reservorios naturales (Leroy). Otro mecanismo sería la constricción de los grandes vasos por los altos niveles de aminas presoras circulantes. (Le Roy) (23).

Arritmias.— Estas situaciones son frecuentes en la historia natural del feocromocitoma y lo son más aún durante la intervención quirúrgica. Las más comunes son: fibrilación auricular, Taquicardia y fibrilación ventricular. El tratamiento de ellas es el usual para estos casos.

RESUMEN

1.—Se revisa la literatura mundial en relación con el feocromocitoma.

2.— Se discuten los aspectos fisiopatológicos y clínicos más importantes en relación con esta condición.

3.— Se apuntan los métodos actuales de investigación que tienen utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad.

4.— Se revisan los cuidados anestésicos y las complicaciones durante el acto quirúrgico y su método de control.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Anderson, W. Pathology. Fourth Ed.
The Mosby Co. St. Louis, 1961.
 - 2.—Blair, D., Branwood, A. Pheochromocytoma of the urinary bladder.
Brit. J. Urol., 25:293, 1963.
 - 3.—Bennet, M., Mather, G. Pheochromocytoma in pregnancy.
Lancet, 1:811, 1959.
 - 4.—Burak, N., Loesch, J., Costa, J. Adrenocortical adenoma clinically
simulating pheochromocytoma.
New York J. Med. 59:1849, 1959.
 - 5.—Cushman, P. Familial endocrine tumor.
Am. J. Med., 32:352, 1962.
 - 6.—Carman, C., Brashear, R. Pheochromocytoma as an inherited
abnormality. Report of 10th affected kindred and review of
literature.
New England J. Med., 263:419, 1960.
 - 7.—Cook, J. Peculiar familial and malignant pheochromocytoma of the
organs of Zuckerkandl. Ann. Int. Med., 52:126, 1960.
 - 8.—Davis, P., Peart, V., Van Hoff, W. Malignant pheochromocytoma
with functioning metastases.
Lancet, 2:274, 1955.
 - 9.—Evans, J. Difficulties in the diagnosis of pheochromocytoma. Med.
Clin. North América, 44:411, 1960.
 - 10.—Ewer, R., Arkins, J., Heffernan, B., Lennon, E. Increased urinary
excretion of catechol amines in the absence of known chromafin
tumors. Clin. Endocrinol. Metabolism, 19:1037, 1959.
 - 11.—Ellison, E. Anterior transabdominal adrenalectomy for endocrine
diseases.
Am. J. Surg., 99:497, 1960.
 - 12.—Flandereau, R., Glushen, A. Bilateral pheochromocytoma.
JAMA., Arch. Surg., 76:62, 1958.
 - 13.—Gardner, L. Pheochromocytoma in father and son. Report of eight
known affected kindred. J. Endocrinol., 15:161, 1959.
 - 14.—Goodall, M., Stone, C., Adrenalina and noradrenalina producing
tumors of adrenal medulla and sympathetic nerves.
Ann. Surg., 151:391, 1960.
 - 15.—Goldfien, A., Zileli, M., Goodinan, D., Thorn, G. The stimulation of
epinephrine and norepinephrine in human plasma.
Clin. Endocrinol. Metabolism, 21:281, 1961.
 - 16.—Gitlow, S. A. simple colorimetric urine test for pheochromocytoma.
Am. J. Med., 28:921, 1960.
 - 17.—Green, M., Cooke, R., Lattanzi, W. Occurrence of chronic diarrhea
in three patients with ganglioneuromas.
Pediatrics, 23:921, 1959.
-

- 18.—Greenberg, R., Gardenr, L. Catecholamine metabolism in a functional neural tumor.
J. Clin. Investig., 39:1729, 1960.
- 19.—Hume, D. Pheochromocytoma in the adult and the child.
Ann. J. Surg., 99:158, 1960.
- 20.—Howard, F., Hatulin, J., Friend, D. Pheochromocytoma pharmacology.
Med. Clin. North América, 44:1297, 1960.
- 21.—Horn, H. Case of paroxysmal hypertensive attacks induced by eating and change of positions.
Ann. Int. Med., 51:129, 1959.
- 22.—Kvale, W. Paroxysmal and persistent hypertension as result of pheochromocytoma.
Med. Clin. North América, 45:467, 1961.
- 23.—LeRoy, D., Myers, R. Pheochromocytoma anesthetic and surgical considerations.
JAMA., 187:12, 1964.
- 24.—López, J. Pheochromocytoma of adrenal gland with granulosa cell tumor and neurofibromatosis: report of case with fatal outcome following abdominal aortography.
Ann. Int. Med., 48:187, 1958.
- 25.—Melicow, M. Tumors and hyperplasia of the adrenal glands.
Ed. Ariel, J. And Pack. C. Little Brown Co., Boston 1960.
- 26.—Masheter, H. Pheochromocytoma, astrocytoma, and neurofibromatosis.
Brit. Med. J., 5371:1518, 1963.
- 27.—Meyers, M. Diseases of the adrenal glands. Radiology diagnosis.
Ch. Thomas Publisher. Illinois, 1963.
- 28.—Palmieri, G., Ikkos, D., Luft, R. Malignant pheochromocytoma.
Act. Endocrinol., 36:549, 1961.
- 29.—Rosenheim, M., Rosse, E., Wrong, O., Hodson, C., Davies, D., Smith, J. Unilateral renal ischaemia due to compression of a renal artery by a pheochromocytoma.
Am. J. Med., 34:735, 1963.
- 30.—Smithwick, R., Greer, W., Robertson, C., Wilkin, R. Pheochromocytoma: A discussion of symptoms, signs, and procedures of diagnostic value. New England J. Med., 242:252, 1960.
- 31.—Sipple, J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of thyroid gland.
Am. J. Med., 31:163, 1961.
- 32.—Chapman, R., Kemp, E., Taliaferro, I. Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and intracranial hemangioma.
Am. J. Med., 26:883, 1959.
- 33.—Williams, R. Textbook of Endocrinology.
Third Ed., W. B. Saunders Co. Philadelphia. London, 1962.

- 34.—Wallace, L., Mc Carry, J. Pheochromocytoma masquerading as pre eclampsia.
JAMMA., 157:1404, 1955.
 - 35.—Steinbach, H., Smith, D. Extraperitoneal pneumography in diagnosis of retroperitoneal tumors.
AMA. Arch. Surg., 70:161, 1955.
 - 36.—Weil-Malherbe, H., Bone, A, The chemical stimulation of adrenalin like substance in blood.
Biochem. J., 51:311, 1952.
 - 37.—Walters, G., Wyatt, M., Kelleher, J. Carcinoma of the adrenal cortex, presenting as a pheochromocytoma.
Clin. Endocrinol. Metabolism, 22:575, 1962.
 - 38.—Williams, G., Cnockett, Ch., Butler, W., Crispell, K. The coexistence of pheochromocytoma and adrenocortical hyperplasia.
Clin. Endocrinol. Metabolism, 20:622, 1960.
 - 39.—Wolf, R., Mendlowitz, M., Roboz, J., Gitlows., S. New rapid test for pheochromocytoma. JAMA., 188:859, 1964.
 - 40.—Feist, J., Lasser, R. Pheochromocytoma with large cystic calcification Radiology, 76:21, 1961.
-