

M. de la Asunción Sánchez¹, JP. Moreira^{1,2}
¹ Médica residente del Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt, Guatemala
² Jefe de Unidad de Endocrinología, Hospital Roosevelt, Guatemala

Introducción

Los feocromocitomas son neoplasias que se originan a partir de células cromafines, siendo su principal localización intraadrenal [1]. El 80-85 % se localiza en la médula adrenal y el resto, en el tejido cromafín extraadrenal [paraganglioma]. Son neoplasias secretadores de catecolaminas, resultando en hipertensión arterial [HTA] sostenida o paroxística, y otros síntomas asociados a la secreción aumentada de catecolaminas.

Pueden ser esporádicos o encontrarse asociados a enfermedades genéticas en alrededor del 10-15 % de los casos com: neoplasia endocrina múltiple 2 [NEM-2], enfermedad de von Hippel-Lindau, Neurofibromatosis de tipo 1 [NF-1] y paraganglioma familiar con mutaciones en la succinato deshidrogenasa [2,3].

La hipertensión arterial en la neurofibromatosis causada por un feocromocitoma es extremadamente rara, con una incidencia de menos del 1% en menores de 10 años y en adultos jóvenes. [4]

El feocromocitoma es una afección que ha llamado la atención de clínicos e investigadores que, a lo largo de los años han colaborado para establecer métodos efectivos de detección, localización y manejo de la enfermedad.

Descripción del caso

Paciente masculino de 35 años de edad, llevado a servicio de emergencia por haber sido encontrado por madre, tendido en el suelo, sin respuesta a estímulos dolorosos aún con pulso y respiraciones espontáneas, recuperando estado de alerta luego de cinco minutos, luego de lo cual es trasladado por bomberos al servicio de emergencia de Medicina Interna, en donde presenta un episodio de convulsiones tónico clónicas, de menos de un minuto de duración. Madre niega historia de fiebre, cefalea u otros síntomas asociados.

Como antecedentes de importancia:

- Familiares:
- Madre con diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1 [NF-1] desde infancia y síndrome convulsivo desde los 30 años de edad.
- Abuela materna con hipertensión arterial [HTA] de difícil control y resección de masa

renal a los 40 años de edad, posterior a lo cual mejora control de presión arterial. Fallece por complicaciones de Insuficiencia Cardíaca Congestiva a los 86 años. Además, indica madre de paciente, que notó siempre la presencia de manchas “café con leche” y neurofibromas pero nunca tuvo diagnóstico de NF-1.

•Médicos:

•NF-1 y síndrome convulsivo diagnosticados desde los cuatro años de edad, con abandono de tratamiento de fenobarbital tres semanas atrás por falta de recursos económicos.

•Diabetes Mellitus diagnosticada un año atrás, tratado con 50 mg de vidagliptina y 1000 mg de metformina al día.

•HTA diagnosticada un año atrás, tratada con Telmisartán 80 mg/día, Amlodipino 10 mg/día, carvedilol 6.25 mg cada 12 horas, e indapamida 5 mg/día

A su ingreso presenta signos vitales: presión arterial en 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca en 104 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 30 por minuto, oximetría de pulso en 90 %, glucometría en 138 mg/dl; al examen físico destaca: paciente en estado post ictal, lesiones “café con leche” diseminadas, cara simétrica, con estigmas de hemorragia en lengua, cuello sin rigidez ni lesiones, cardiopulmonar y abdomen sin hallazgos patológicos, se palpan neurofibromas en cuatro extremidades; puntuación Glasgow de 5 puntos, pupilas isocóricas foto reactivas, mirada central, conjugada, cara simétrica, reflejo corneal y nauseoso conservados, fuerza muscular no evaluable por estado de paciente, reflejos osteotendinosos en dos de cuatro en las cuatro extremidades.

Los laboratorios realizados al ingreso evidencian: Glóbulos blancos en 13,080/ μ l, segmentados 63 %, hemoglobina 12.5 g/dl, pruebas renales y hepáticas en límites normales.

Durante su atención en sala de emergencias, presenta dos nuevos episodios convulsivos, iniciando con muy mal patrón respiratorio por lo que se protege vía aérea iniciando ventilación mecánica y sedación para su manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos [UCI].

Paciente ingresa a la UCI con presión arterial de 160/114 mmHg e inicia a presentar presiones arteriales medias de hasta 180 mmHg a pesar de tratamiento con telmisartán, amlodipino y carvedilol a dosis máxima y se obtiene niveles de Ácido Vanililmandélico en orina [11.3 mg/24h].

Se realiza interconsulta a la Unidad de Endocrinología, y se indica omisión de carvedilol, continuar amlodipino/telmisartán, inicio de prazosin por 48 hrs, para luego iniciar atenolol para manejo de hipertensión. Además, se realiza Tomografía Axial Computarizada [TAC] de suprarrenales, evidenciando masa de aproximadamente 10 x 8 cm en suprarrenal izquierda [Imagen No. 1]. Luego de dos semanas, es llevado a sala de operaciones para resección de masa por video-laparoscopia [Imagen No. 2], teniendo una

evolución satisfactoria y actualmente el paciente es normotenso sin uso de antihipertensivos y sus controles de glicemia son normales sin uso de fármacos. Finalmente se confirma diagnóstico mediante biopsia, reportando "Feocromocitoma moderadamente diferenciado de 8 cm., sin invasión extraadrenal [Imagen No. 3]

Discusión

El feocromocitoma se encuentra en 0.1 % de pacientes bajo estudio por hipertensión y en 4 % son hallazgos incidentales como masas adrenales. Son tumores que secretan catecolaminas y su incidencia en la población general es de 1 por cada 100,000 por año, o menos, aproximadamente el 10 % de feocromocitomas son bilaterales, y alrededor del 10 % son malignos, aunque ellos no se determina en el momento del diagnóstico. Muchas veces, la malignidad se puede evidenciar hasta el momento de su recurrencia luego de su resección total. [3]

La NF-1 fue descrita por Smith en 1849 y por Von Recklinghausen en 1882. Afecta aproximadamente 1 de cada 3,500 personas a nivel mundial, su herencia es autosómica dominante y se caracteriza por la formación de neurofibromas [tumores que involucran los nervios tisulares] en piel, tejido subcutáneo, nervios craneales y espinales; su diagnóstico es generalmente con el examen físico. Presenta una variada expresión clínica, con manifestaciones que van desde manchas tipo café con leche en piel hasta neurofibromas que producen severas complicaciones estéticas y funcionales afectando diferentes tejidos entre ellos nervioso y óseo. Alrededor del 50 % de los pacientes no tienen historia familiar de la enfermedad y no hay preferencia por sexo o raza. Los signos y los síntomas de ésta condición varían ampliamente entre las personas afectadas. El signo más común en piel son neurofibromas múltiples que pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo. Otra presentación característica son la presencia de manchas en piel ‘café au lait’ [café con leche], presentes en más del 90 % de los casos. En casi todos los sujetos afectados, se puede encontrar nódulos de Lisch [hamartomas pigmentados del iris],

y puntos de pigmentación café traslucidos en el iris. Entre las anomalías neurológicas se puede mencionar tumores del SNC, macrocefalia, déficit mental, convulsiones, escoliosis y corta estatura. [3,4,5,6]

El feocromocitoma se puede presentar hasta en el 5.7 % de pacientes con NF-1. La clínica de presentación es variable, el cuadro clínico suele estar relacionado con la HTA, además de otros síntomas clásicos como palpitaciones, cefalea, ansiedad y diaforesis, que pueden presentarse de forma episódica, debido a que las concentraciones de catecolaminas en los tejidos de feocromocitoma se pueden secretar en cantidades variables, sea o no de forma continua. Alrededor del 10% de los pacientes no presentan HTA o es leve, lo que hace a la confirmación analítica imprescindible, determinando los niveles de catecolaminas y sus metabolitos en orina y sangre, que se encontrarán elevados en el 95-99% de los pacientes. En primer lugar se deben determinar las catecolaminas [totales y fraccionadas] y metanefrinas en orina de 24h previa acidificación de la orina durante la recogida con el fin de mantener un pH inferior a 3, y conservarla en frío. En caso de no ser diagnósticas, se medirán metanefrinas en plasma. Es casos controvertidos disponemos de prueba de supresión con fentolamina, el test de clonidina o el test de glucagón. [3,7,8,9]

El estudio de elección para el diagnóstico del feocromocitoma es la cuantificación de metanefrinas fraccionadas libres en el plasma: normetanefrina y metanefrina, que pueden encontrarse normales hasta en un 20% de los casos. Los estudios de localización implican cuatro modalidades, dos estudios anatómicos: Tomografía axial computada [TAC] y resonancia magnética (RM) y dos funcionales: Tomografía de emisión de positrones con fluoro18 desoxiglucosa ([¹⁸FDG]-PET y gammagrafía con meta yodo benzil guanidina marcada con yodo123 ([¹²³I] – MIBG) [1,9].

En pacientes con feocromocitoma, norepinefrina y epinefrina se comportan como hormonas liberándose a la circulación sanguínea. De ésta forma, la epinefrina actúa potentemente sobre los

receptores β 2-adrenérgicos de la vasculatura, causando vasodilatación, y así hipotensión. En contraste la norepinefrina liberada localmente estimula los receptores α 2-adrenérgicos, resultando en vasoconstricción e hipertensión. Ambas catecolaminas en mayores concentraciones, estimulan los receptores β 1-adrenérgicos, incrementando la frecuencia cardíaca. La epinefrina estimula la lipólisis, cetogénesis, termogénesis y glicólisis, incrementa la glucemia al estimular la glicogénesis y gluconeogénesis. Todos estos efectos sirven de base para un manejo perioperatorio con bloqueo adrenérgico.

Para las taquiarritmias, los bloqueadores de canales de calcio o de receptores α -adrenérgicos han sido recomendados. Si se utiliza beta bloqueadores, se debe dar un tratamiento previo adecuado [usualmente por 48 horas] con α -bloqueadores para evitar las crisis hipertensivas resultantes de la sobre estimulación de receptores α -adrenérgicos. La meta principal del manejo preoperatorio es normalizar la presión arterial, la frecuencia cardíaca, mantener la euglucemia, restaurar la depleción de volumen, y evitar crisis de catecolaminas inducidas por la cirugía con sus consecuencias cardiovasculares. No se tiene consenso del tiempo ideal para poder realizar el procedimiento quirúrgico, pero la mayoría de instituciones recomiendan de 7 a 14 días para normalizar adecuadamente la presión arterial, la frecuencia cardíaca y expandir volumen sanguíneo. [9]

La fenoxibenzamina ha sido el fármaco de elección para inducir α -bloqueo, sin embargo puede provocar hipotensión ortostática y por su vida media de 24 horas no es fácil revertir sus efectos; algunas alternativas para evitar la vasoconstricción inducida por catecolaminas incluyen antagonistas de los canales de calcio, y alfa bloqueadores de menor vida media como terazosina, prazosina y doxazosina que pueden disminuir los efectos no deseados de la fenoxibenzamina. [10,11,12]

Durante el período intraoperatorio, los incrementos en la presión arterial se asocian a la liberación de norepinefrina y epinefrina que pueden presentarse en las siguientes ocasiones:

I) al movilizar al paciente en la cama quirúrgica; II) durante la inducción de anestesia e intubación orotraqueal, debido a los cambios de presión intraabdominal [por reflejo tusígeno o sedación-relajación insuficiente]; III) cuando cambia la presión intraabdominal debido a la ventilación mecánica; IV) al realizar el pneumoperitoneo; y V) cuando se manipula directamente el tumor. [12]

En cuanto a sedación, se recomienda la anestesia general, realizando inducción con propofol, tiopental y etomidato. Durante el intraoperatorio, se debe evitar ketamina, pancuronio, gallamina y tubocurarina, ya que estimulan la liberación de catecolaminas además de tener efectos histamínicos y anticolinérgicos. [12]

Se recomienda el monitoreo continuo de presión arterial, preferenteente mediante catéter intraarterial, además de colocación de catéter venoso central para manejo de líquidos y debido a la posible necesidad del uso de vasopresores luego de la resección del tumor.[12]

Para el manejo de la hipertensión arterial durante el procedimiento quirúrgico, se ha utilizado la anestesia profunda y la relajación muscular, infusión continua de fentolamina, nitropusiato de sodio, nitroglicerina, nicardipina, sobre los cuales se prefiere los betabloqueadores como esmolol, labetalol como primera elección y propranolol como segunda elección. [12]

Durante el posoperatorio se puede presentar hipotensión que debe manejarse con líquidos o con vasopresores si fuera necesario [generalmente por 48 horas]. La glucemia se debe monitorear por al menos 24 horas, debido al descenso de catecolaminas. [12]

Los resultados del tratamiento pueden variar según las mutaciones genéticas de base subyacentes, por lo que actualmente no existen protocolos de manejo específico para cada presentación de los feocromocitomas y quizá en un futuro, el facilitar el estudio genético en estos pacientes ayude a establecer protocolos de manejo que puedan ajustarse a cada tipo de paciente. [10]

Imágenes

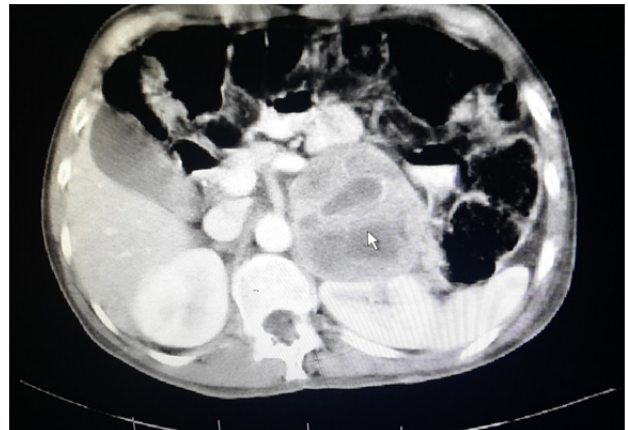


Imagen No 1. TAC de suprarrenales mostrando masa suprarrenal izquierda de aproximadamente 10 x 8 cm con bordes bien delimitados, de contenido heterogéneo con probables áreas de necrosis.



Imagen No 2. Tumor resecado, de aproximadamente 12 cm de diámetro, de superficie pardo amarillenta, muy vascularizado.

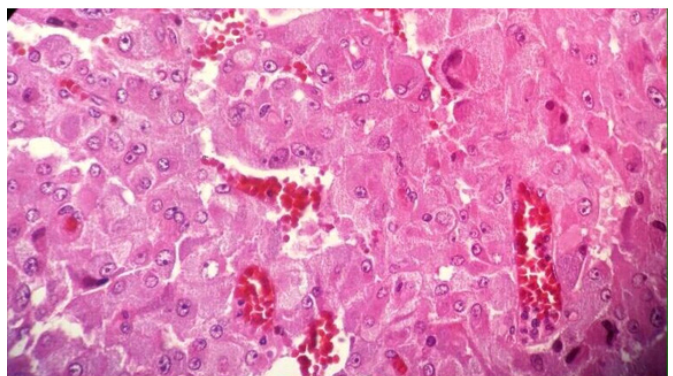


Imagen No. 3. Corte histológico de tumor resecado. Tinción hematoxilina-eosina en vista 40X. Se observan células con núcleos irregulares, cromatina en grumos, nucleólo prominente, citoplasma eosinófilo granular, en moderada cantidad; con áreas de hemorragia y congestión vascular. Hay presencia de ocasionales figuras de mitosis sin invasión vascular, ni cápsula.

Referencias Bibliográficas

1. Feocromocitoma: Diagnóstico y tratamiento. Reinaldo Alberto Sánchez Turcios. Rev Mex Cardiol 2010; 21 (3): 124-137
2. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. Amelia Oleaga y fernando goñi Endocrinol Nutr. España 2008 ;55(5):202-16.
3. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis type 1: concepts and current trends. George N. Zografos, George K Vasiliadis, Flora Zagouri, et al., World Journal of Surgical Oncology 2010; 8:14
4. Feocromocitoma asociado a neurofibromatosis de von recklinghausen. Ramon N. Herrera, Julio A. Miotti, Claudio M. Fuentes, Silvia P. Robles, et al., Medicina (Buenos Aires) 2007; 67: 475-477
5. Neurofibromatosis tipo 1 -Enfermedad de Von Recklinghausen-. Carlomagno R Sanabria, Gustavo A Mora. Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica lxxi, 2014, (610) 249 – 252.
6. Recklinghausen's Disease - Diagnosis from Oral Lesion. de Andrade E, Lopes C, de Souza E, Stuchi B, Sanches E, Sant'Ana E, Fischer I. Von Int. J. Odontostomat, 2010, 4(2):179-183.
7. Feocromocitoma: más de una década de experiencia. Revisión de la literatura. J.A. Virseda, J. Martínez, P. Carrión, C. Martínez, M.J. Donate, et al., ACTA S UROL ESP. 2010;34(10):888–892.
8. Perioperative management of combined surgery for pheochromocytoma and double outlet right ventricle: A rare combination. S. Das, S. Kumar, M. HYPERLINK
9. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. Approach to the patient. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007, 92(11):4069–4079
10. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma & Medullary Thyroid Cancer. H. Chen, R. HYPERLINK
11. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. A. Oleaga Y F. Goñi. Endocrinol Nutr. 2008;55(5):202-16
12. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal—time for a reappraisal?. C. Lentschener , S. Gaujoux , A. Tesniere and B. Dousset. European Journal of Endocrinology