

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS CASOS DE FEOCROMOCITOMA INTERVENIDOS EN EL INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA. 1986–2005.

Y. J. Guerrero-U¹, P. Peña¹, S. Briceño², L. R. Uzcátegui³, C. R. Somoza³, G. Vilchez⁴, R. Gómez-P³.

¹Ambulatorio Urbano III César Augusto Ruíz, Ejido, Mérida. ²Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ³Unidad de Endocrinología. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes e Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. ⁴Departamento de Anatomía Patológica Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

E-mail: uzcateguilr@hotmail.com Teléfono: 04166741599 – 02742715290

Resumen

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino raro, con presentación variable, que requiere consideración ante el alto costo económico. Es importante saber diagnosticarlo y tratarlo, pues es una patología que compromete la vida del paciente y cuyo diagnóstico temprano puede ser tratado con mínima morbilidad. Constituye una de las pocas causas curables de hipertensión arterial, lo que se logra mediante la resección quirúrgica del tumor. Este estudio involucra el análisis retrospectivo de cuatro casos de feocromocitoma operados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela, entre 1986 y 2005, describiendo su presentación clínica, características demográficas, perfil bioquímico, estudios de imágenes (USA y TAC), localización anatómica y estudios histopatológicos, así como la recidiva de uno de ellos y la asociación a otras entidades endocrinas. Nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura en lo referente a presentación clínica, evolución y resolución; sin embargo, las pruebas bioquímicas no fueron concluyentes, a pesar de tener una alta especificidad. Un paciente presentó recidiva y otro paciente criterios histológicos sugestivos de malignidad.

Palabras claves: Feocromocitoma, perfil bioquímico, hallazgos histopatológicos.

Abstract

Clinical report of the cases of pheochromocytoma surgically intervened at the University Hospital of the Andes. Mérida. Venezuela. 1986-2005.

Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumor, with variable presentation that require consideration in large number of patients with high economical cost. It's important to diagnose and treat it, since it is a potential life-threatening disease that if recognized early by the physician can be managed with minimal morbidity. It constitutes one of the few curable causes of arterial hypertension, by performing surgical resection of the tumor. This is a retrospective analysis of data from four patients with confirmed pheochromocytoma with resection of the tumor in Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela, 1986-2005. We described the clinical features, demographic characteristics, biochemical profile and imaging studies (US; TC), tumor location and histopathology findings and occurrence of multiple endocrine neoplasia. Our observations are similar to those reported in the literature about clinical features, management and evolution. However biochemical tests were not conclusive. Only one case reported recurrent tumors and one case signs of malignant growth.

Key Words: Pheochromocytoma, biochemical profile, histopathology finding.

INTRODUCCIÓN.

Los feocromocitomas son tumores poco comunes derivados del tejido cromafín. Este grupo de tumores es una causa rara de hipertensión arterial (0.05 % de los pacientes con hipertensión). El 80% a 90% se comporta como tumores benignos. El feocromocitoma ocurre a cualquier edad pero es más común entre los 30 y los 50 años. Más del 40 % de los pacientes con este diagnóstico se descubre en forma incidental por hallazgo quirúrgico, estudio de imágenes o autopsia. Se localiza en su mayoría en la glándula suprarrenal derecha (Harris y Fawcett 2002). Los pacientes que tienen signos sugestivos (taquicardia, presión arterial elevada) y síntomas (cefalea, palpitaciones y excesiva e inapropiada transpiración) deberían ser evaluados en busca del

tumor. Se presentan como masas retroperitoneales sintomáticas o causantes de alguna disfunción endocrina debido a la secreción de catecolaminas, generalmente hipertensión arterial refractaria al tratamiento convencional. Algunos autores concluyen que tanto los feocromocitomas adrenales como extraadrenales tienen el mismo riesgo de malignidad. El presente estudio analiza la presentación, localización, diagnóstico y tratamiento quirúrgico de cuatro pacientes con feocromocitoma operados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA) desde 1986 al 2005. Los objetivos del presente trabajo fueron conocer las principales características en la presentación clínica, métodos diagnósticos, complicaciones trans y postoperatorias, así como la frecuencia de recidiva y

criterios de malignidad de los pacientes con feocromocitoma que se intervinieron en el IAHULA en el período 1986 - 2005.

METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio descriptivo, revisando los archivos de historias médicas del IAHULA del período 1986-2005. Se seleccionaron los casos de feocromocitoma operados en el IAHULA. Se recopilaron los datos demográficos, antecedentes personales y familiares, métodos diagnósticos, localización anatómica del tumor por estudio de imágenes, tratamiento médico, y quirúrgico y hallazgos histopatológicos. Se revisaron cuatro casos en total, los que fueron intervenidos quirúrgicamente.

RESULTADOS.

Los síntomas manifiestos en los pacientes sujetos de este estudio se presentan en la tabla 1.

Tabla 1.- Manifestaciones clínicas de los casos de feocromocitoma operados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

SINTOMAS	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
HTA PAROXISTICA	X	X	X	X
PALPITACIONES	X	X	X	X
SUDORACIÓN	X	-	X	X
CEFALEA	X	-	X	X
DOLOR ABDOMINAL	X	X	-	X
PERDIDA DE PESO	-	X	-	X
ASTENIA	-	X	-	-
EPISTAXIS	X	-	-	-

Fuente.- Archivos de Historias Médicas del IAHULA.

Caso clínico 1.- Paciente femenina de 33 años de edad, quien consulta por presentar palpitations, cefalea, cifras tensionales elevadas, sudoración profusa; sin comorbilidad asociada. Durante la hospitalización (1986) se realiza: AVM y norepinefrina los cuales reportaron valores normales. El ultrasonido abdominal (USA), igualmente, reportó normal. Se plantea el diagnóstico de feocromocitoma y se solicita metayodobenzilguanidina (I-131MIBG). Posterior a compensación cardiovascular, se realiza adrenalectomía derecha; presentando complicaciones post-operatorias dadas por hipotensión e hipertensión arterial. Durante 4 años de seguimiento reaparecen los síntomas y se agrega pérdida de peso y dolor en ambos hipocondrios, planteándose recidiva tumoral. Se realizó un nuevo USA que fue normal y la TAC mostró aumento del volumen de la glándula suprarrenal izquierda; El AVM permaneció normal.

Se realizó adrenalectomía izquierda, sin complicaciones trans-operatorias; en el post-operatorio inmediato se manejó en UCI y presentó hipertensión tratada con nitropusiato de sodio. Los hallazgos anátomo-patológicos corroboran la presencia del feocromocitoma en la glándula izquierda. Se mantiene en seguimiento por los servicios de Endocrinología y Cardiología.

Caso clínico 2.- Paciente masculino de 58 años de edad, consultó por presentar palpitations, sudoración, elevación de cifras tensionales de manera paroxística y cefalea. Con comorbilidad asociada de diabetes mellitas tipo 2 (DM2) manejada con insulinoterapia. Los estudios analíticos de ácido vanidilmandélico (AVM), epinefrina, norepinefrina, cortisol, calcio reportaron resultados dentro de la normalidad. USA, TAC y resonancia magnética nuclear (RMN) mostraron hallazgos de LOE (lenon ocup espa) suprarrenal izquierda. Se realizó supradrenalectomía izquierda, presentando durante la cirugía, crisis hipertensiva manejada con nitropusiato de sodio y, posteriormente, hipotensión arterial que se controló con dopamina y fluidoterapia. El manejo inmediato del post-operatorio se realizó en la UCI durante 2 días. Los hallazgos anátomo-patológicos muestran tumor de células cromafines. En el seguimiento por consulta se solicitaron niveles del calcio sérico (valores reportados en la historia), y paratohormona los cuales se encontraron elevados en dos oportunidades (146 y 130 pg/ml, respectivamente, con rango de 20 – 50 pg/ml), también se solicitó calcitonina y SESTAMIBI para descartar de Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) tipo IIa.

Caso clínico 3.- Paciente masculino de 50 años de edad, quien consultó por dolor abdominal tipo cólico en mesogastrio e hipocondrio derecho irradiado a región dorsolumbar derecha, en forma concomitantemente presenta palpitations, cifras tensionales elevadas, sensación de debilidad y pérdida de peso de 18 kg en un año. Comorbilidad asociada DM-2 tratada con insulina. Los valores de AVM, epinefrina, calcio, fósforo resultaron normales, La norepinefrina se encontró elevada (872 pg/ml), y se evidenció hemoconcentración. En los estudios de imágenes USA y TAC, se apreció tumor arriba del polo suprarrenal derecho; se realizó excéresis del tumor, presentado durante la intervención crisis hipertensiva e hiperglicemia que se trataron con nitropusiato de sodio y solución polarizante más insulina cristalina, respectivamente. El manejo post-operatorio se hizo en UCI durante 5 días presentando episodios de hipotensión que cedieron con dopamina

y fluidoterapia, los hallazgos anatomopatológicos se muestran en tabla 2 y figuras 1 y 2.

Tabla 2.-Hallazgos anatomopatológicos de los casos de feocromocitoma operados en el I.A.H.U.L.A.

común en jóvenes y adultos de edad media (Rodríguez 1999). La triada clínica clásica consta de episodios de cefalea, sudoración profusa y taquicardia, con hipertensión en el 90% de los casos,

	MACROCOSCÓPICO	MICROSCÓPICO
CASO 2	Pieza de 9x7, 5x3 cm., encapsulado, blando, homogéneo, áreas amarillentas, pardo rojizas y necrosis focal.	Lesión sólida encapsulada, secundaria a proliferación de células grandes, bordes bien definidos, abundante citoplasma, anfófilo, núcleo ovoide con nucleolo central prominente, células dispuestas en pequeñas cestas separadas por vasos sanguíneos típicos.
CASO 3	13cm liso, pardo amarillento, homogéneo, blando.	Patrón monomórfico células poligonales y fusiformes abundante citoplasma basófilo separado por finas trabéculas. Ligero pleomorfismo nuclear con cromatina uniformemente distribuida sin nucleolos prominentes ni actividad mitótica atípica. Lesión circunscrita en cápsula de tejido fibrocolágeno denso, escasas células remanentes pertenecientes a estrato glomerular cortical.
CASO 4	Lesión de aspecto tumoral que mide 8,5x7, 5x6 cm., superficie externa lisa pardo amarillento, puntuosos al tacto, numerosos tractos adherenciales pardo negruscas, se observa conformación de nódulos de la pieza que miden en promedio 5 cm. diámetro mayor.	Lesiones neoplásicas constituidas por nidos celulares circunscritos por bandas de tejido fibrocolágeno denso, regular y vasos sanguíneos de pequeño calibre congestivos. Las células se caracterizan por pleomorfismo nuclear marcado por citoplasma abundante eosinofílico, nucleolos prominentes y figuras de mitosis típicas aisladas. En algunos espacios vasculares se evidencia presencia de células tumorales. La cápsula está conformada por tejido fibrocolágeno denso sin invasión neoplásica.

Caso clínico 4.- Paciente femenina de 35 años de edad, con clínica de dolor en hipocondrio y flanco izquierdo, de leve a moderada intensidad, irradiado hacia región lumbar ipsilateral, palpitations, sudoración, hipertensión arterial paroxística, cefalea y epistaxis. Sin comorbilidad asociada. Como exámenes paraclínicos de importancia durante la hospitalización se realizaron AVM, Metanefrinas, Calcio TSH, T4L que resultaron normales, fósforo con cifras ligeramente elevadas. El USA, TAC y RMN mostraron LOE en polo superior izquierdo de riñón. Se realizó adrenalectomía izquierda, presentándose complicaciones trans-operatorias dadas HTA e hiperglicemia tratadas con nitropusiato de sodio y solución polarizante, respectivamente. Revirtió la sintomatología posterior a la intervención quirúrgica. Los hallazgos de la biopsia muestran signos sugestivos de malignidad por los criterios de PASS. (Figs. 3, 4, 5).

DISCUSIÓN.

Los feocromocitomas son tumores que siempre han generado controversia. Este tipo de tumor es más

siendo sostenida, severa y lábil; y en el 40% a 50 % de los pacientes se presenta como crisis, lo cual coincide con los hallazgos clínicos reportados en el presente estudio, encontrando la hipertensión paroxística como el signo más frecuente. Otros síntomas que suelen presentar son el dolor torácico o abdominal, náusea, vómito, palidez, ansiedad y hasta trastornos psiquiátricos mayores. Hay una tasa metabólica aumentada, por lo que es frecuente la pérdida de peso. La hipotensión ortostática por disminución del volumen plasmático y por bloqueo del reflejo simpático, al igual que la labilidad de la tensión arterial durante trauma, anestesia o cirugía, deben hacer pensar en feocromocitoma (Rodríguez et al. 1999). Se presenta intolerancia a los carbohidratos en más de la mitad de los casos y es debida a la supresión de la insulina y estimulación de la gluconeogénesis hepática (Rodríguez et al. 1999, Farreras y Rozman 2000). En nuestra serie dos pacientes presentaron tal anormalidad. El hematocrito se eleva secundariamente a la disminución del volumen plasmático. Hay hipercalcemia secundaria a la secreción ectopía de la pseudo-paratohormona, sin embargo, en pacientes con feocromocitoma como

parte de una neoplasia endocrina múltiple la hipercalcemia puede obedecer la hipersecreción de paratohormona inherente a un tumor de la glándula paratiroides (MEN IIa) (Howe et al 1993) uno de nuestros pacientes presento elevación de la calcemia y hallazgos de niveles séricos de PTH elevados en dos oportunidades por lo cual se solicito estudio isotópico (sesta-MIBI).

También se describe fiebre y elevación de la eritrosedimentación globular (VSG) por aumento de la producción de interleuquina (IL6) (Rodríguez et al. 1999). Las manifestaciones cardiacas encontradas con mayor frecuencia son la taquicardia y la bradicardia sinusales, arritmias supraventriculares y contracciones ventriculares prematuras, además, angina e infarto agudo de miocardio en ausencia de enfermedad coronaria, algunas veces falla cardiaca y cardiomiopatía dilatada. Los tumores malignos no se diferencian ni histológica ni bioquímicamente de los benignos (Thompson 2002).

Las determinaciones más comunes para evidenciar la presencia de un feocromocitoma son: la cuantificación de catecolaminas (noradrenalina, NA y A en sangre u orina) y sus metabolitos, ácido vanidilmandélico (AVM) y (metanefrinas [normetanefrina (NMN) y metanefrina (MN)]) (Eisenhofer et al 2005). Las metanefrinas urinarias son la mejor prueba para establecer la presencia de la enfermedad, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85%; la combinación de las metanefrinas urinarias con el ácido vanidilmandélico alcanza una sensibilidad diagnóstica del 98%. Las catecolaminas plasmáticas tienen una limitada aplicación en el diagnóstico, ya que son fácilmente alteradas por los alfa y beta bloqueadores que se utilizan en el manejo sintomático y en pacientes con sintomatología paroxística estudiados fuera de las crisis (Harrison et al. 2002). La concentración plasmática elevada de cromogranina A tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% (Rodríguez et al. 1999). Sin embargo, en nuestra serie los estudios bioquímicos fueron normales, esto quizás obedece a que desde el punto de vista de laboratorio, en nuestro medio debe mejorarse la técnica de realización de este tipo de pruebas. En los casos en los que hay una alta sospecha pero no se encuentran resultados de laboratorio concluyentes, se pueden utilizar pruebas farmacológicas diagnósticas como la supresión con clonidina y la estimulación con glucagón (Grossman et al. 1991). La localización del feocromocitoma involucra el uso de técnicas de imágenes, se ha empleado el ultrasonido abdominal (USA) con baja sensibilidad y especificidad, la tomografía de abdomen (TAC) que tiene un 100 % de sensibilidad con solo 50 % de especificidad, en

comparación con la gammagrafia con I-131 metayodobenzilguanidina (I-131 MIBG) que tiene 88% de sensibilidad y 89 % de especificidad. Se recomienda realizar la TAC y RMN de abdomen y adrenal, en el caso de que estos sean negativos y persista la clínica con pruebas bioquímicas positivas, entonces se impone realizar el MIBG. La TAC abdominal y el USA aportaron en nuestra serie la localización anatómica del tumor adrenal y en una de ellas por persistir los síntomas y plantearse la recidiva tumoral se realizo el I-131 MIBG corroborando un nuevo tumor en la glándula contra lateral. La bilateralidad del tumor es reportada en la literatura en un bajo porcentaje (10-20%) lo cual se semeja a lo hallado en este estudio uno de los casos fue bilateral (25%).

Una de las mayores controversias en el tratamiento y evolución de estos tumores es el diagnóstico de malignidad o benignidad. Los datos que pueden hacer sospechar un comportamiento agresivo del tumor se describen en la escala para feocromocitoma de glándula adrenal PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score). Si el análisis histopatológico revela la presencia de cuatro o más de estos criterios, el tumor es considerado de comportamiento agresivo (Gonzales et al. 2005). De los pacientes estudiados solamente 1 caso presentó características sugerentes de malignidad según la escala PASS. De igual manera, sólo en un caso se ha planteado asociación con NEM tipo IIa.

REFERENCIAS.

- Copo-L JA, Savío-L AM, Soliva-DR et al. 2002. Feocromocitoma: diagnóstico y resultados del tratamiento quirúrgico. *Rev Cubana Cir.* 41:98-103
- Eisenhofer G, Lenders J, Goldstein D et al. 2005. Pheochromocytoma Catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clinical Chemistry.* 51:735-744
- Farreras and Rozman. 2002. Medicina Interna. Edición en CD-ROM. Editorial Mosby-Doyma. Madrid. pp. 2138-2143.
- Gonzales JI, Angoso M, García JA et al. 2005. Feocromocitoma extraadrenal: actualización de los aspectos más controvertidos. A propósito de dos casos. *Cirug. Esp.* 77: 166-169.
- Grossman E, Goldstein DS, Hoffman A et al. 1991. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma hypertension, *J Am Heart Assoc.* 17: 733-741.
- Harrison et al. 2002. Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. Madrid. 2463-2467.
- Howe JR, Norton JA, Wells SJ. 1993. Prevalence of pheochromocytoma and hiperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIA: results of

long-term follow-up. Surg. 114:1070.

Ilias I, Pacak K. 2004. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. J Clin End Metab. 89: 479-491.

Laursen K, Damgaard-P K. 1980. CT for pheochromocytoma diagnosis. AJR. 134:

O'Riordain DS, Young WFJr, Grant CS et al. 1996. Clinical spectrum and outcome of funtional extradrenal paraganglioma. World J Surg. 20: 916-922.

Pacak K, Goldstein DS, Doppman JL et al. 2004. A "Pheo" Lurks: Novel approaches for locating occult pheochromocytoma. J Clin Endoc Metab. 89: 479-491.

Rodríguez-S CA, Pedroso-P JC, Ojeda-L P et al. 1999. Feocromocitoma de mediastino posterior (Paraganglioma Paraaórtico) informe de un caso y revisión de la literatura. Rev. Colomb. Neumol.12: 41-46.

Rodríguez JM, Parrilla P, Piñero A. 1999. Feocromocitoma. Cirugía endocrina. Sitges-Serra A, Sancho Jusenser J (Eds.). Asociación Española de Cirujanos. Madrid: 143-150.

Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ et al. 2002. A Comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin End & Metab. 88: 553-558.

Singh RJ. 2004. Advances in metanephrine testing for the diagnosis of pheochromocytoma. Clin Lab Med. 24: 85-103.

Thompson, L. 2002. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol. 26: 551-566

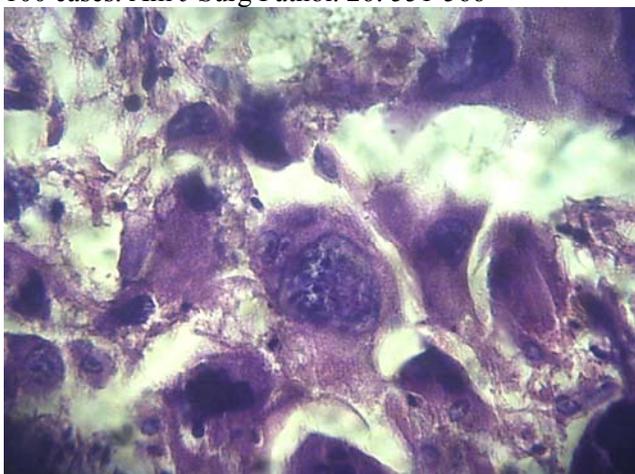


Fig. 1.- Célula Pleomòrfica: Nótese el aumento de la relación núcleo-citoplasma y la hiper cromasia nuclear (H-E 400X)

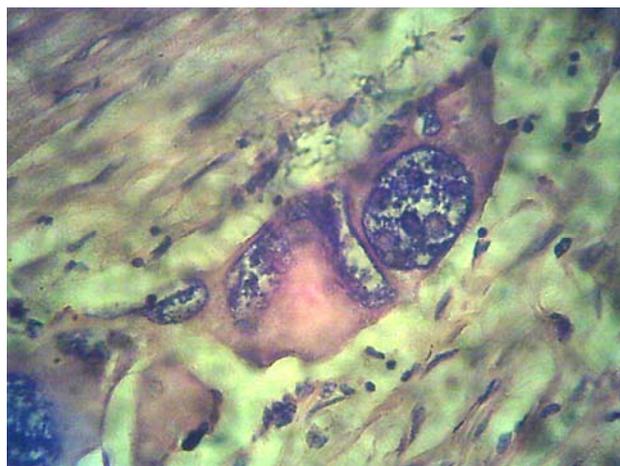


Fig. 2.- Célula multinucleada con vacuolización nuclear y cromatina gruesa e hiper cromática. Estroma fibrocolágeno laxo (H-E 400X)

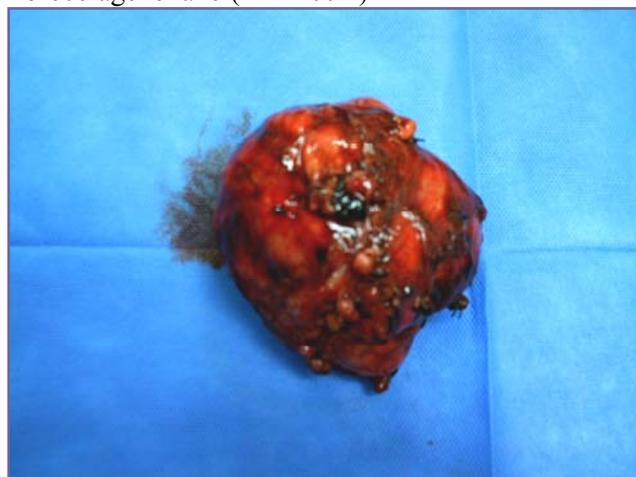


FIG.Nº. 3. - Espécimen Quirúrgico: Superficie externa lisa, de aspecto multinodular, pardo-rojiza, con zonas de necrosis y hemorragia

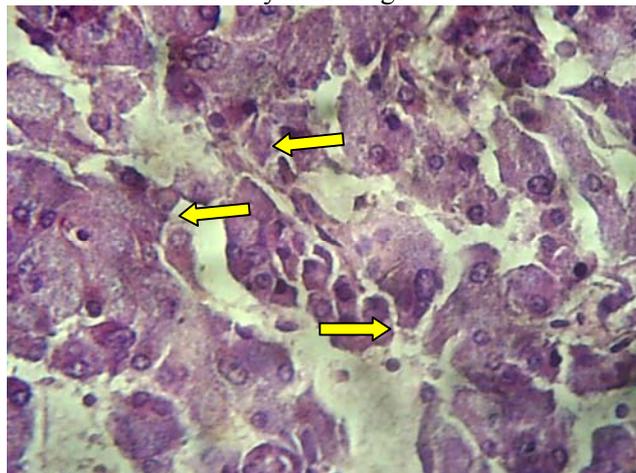


Fig. 4.- Actividad Mitótica (H-E 100 X).

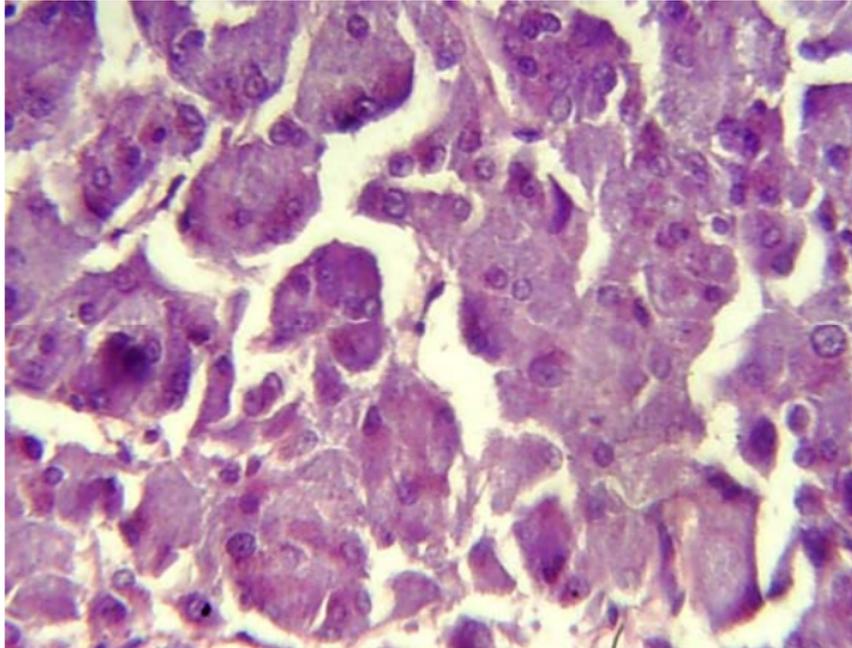


Fig. 5. - Imagen histológica que muestra células con citoplasma eosinofílico y finamente granular, hipercromasia y pleomorfismo nuclear (H-E 100X).

Recibido: 15 nov 2006.

Aceptado: 5 feb 2007