

Feocromocitoma. Experiencia de 15 años en una institución mexicana

Juan Gabriel Posadas Calleja,* Alejandra Ugarte Torres,** Guillermo Domínguez Cherit***

RESUMEN

Introducción: el feocromocitoma es un tumor secretor de catecolaminas derivado del tejido cromafín. Es una de las causas de hipertensión secundaria y se calcula que representa menos del 0.2% de los enfermos con hipertensión.

Objetivo: describir las características de un grupo de enfermos con feocromocitoma.

Material y método: se revisaron los expedientes de enfermos con feocromocitoma admitidos de 1987 al 2002 en una institución mexicana. Se obtuvieron datos de: manifestación clínica, localización, tipo de tratamiento quirúrgico y complicaciones.

Resultados: se incluyeron 23 pacientes, de los cuales 73.9% fueron mujeres. La edad promedio del grupo fue de 38.3 ± 15.4 años. Hubo 20 (86.9%) casos esporádicos, 2 (8.7%) se asociaron con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple II y 1 (4.3%) se asoció con la enfermedad de Von Hippel-Lindau. A 22 pacientes se les realizó tomografía axial computada de abdomen. Se realizaron cuatro estudios de resonancia magnética nuclear, cuatro con metayodobencilguanidina y tres ultrasonidos. A 14 (60.9%) pacientes se les hizo cirugía abierta, con abordaje abdominal, y a 9 (39.1%) con cirugía laparoscópica.

Conclusiones: los enfermos con hipertensión de menos de un año de evolución tienen 5.6 veces más posibilidades de curarse después de la cirugía que quienes cursan con síntomas de más de un año de evolución (RM 5.6, IC 95%: 1.4-21.7; $p = 0.003$).

Palabras clave: feocromocitoma, hipertensión secundaria, tumor adrenal.

ABSTRACT

Introduction: Pheochromocytoma is a catecholamine secreting tumor derived from chromaffin tissue. It is characterized by severe hypertension, arrhythmias and hyperglycemia, and represents less than 0.2% of hypertensive patients.

Objective: To describe the characteristics of a group of patients with pheochromocytoma.

Material and method: We reviewed all the records from patients with pheochromocytoma admitted from 1987 to 2002 in a Mexican institution. We obtained data from medical history, location, medical and surgical treatment and complications.

Results: 23 patients were included; 73.9% were women. Mean age was 38.3 ± 15.4 years old. There were 20 (86.9%) sporadic cases, 2 (8.7%) associated with multiple endocrine neoplasia II syndrome and 1 associated with (4.3%) Von Hippel-Lindau disease. Abdomen scan was made in 22 patients, with sensitivity and specificity of 95 and 100%, respectively. Four nuclear magnetic resonance, and four meta-iodo-benzilguanidine studies were made, with sensitivity and specificity of 100%. Likewise, ultrasonography was made in three patients, with sensitivity of 66%. Open surgery was made in 14 (60.9%) patients and laparoscopy in 9 (39.1%) of them.

Conclusion: People with one year or less of hypertension evolution have 5.6 times more possibilities of getting cured after surgery than people with symptoms of more than one year of evolution (OR 5.6, CI 95%: 1.4-21.7; $p = 0.003$).

Key words: pheochromocytoma, secondary hypertension, adrenal tumor.

El feocromocitoma es un tumor secretor de catecolaminas, derivado del tejido cromafín, adrenal o extraadrenal. Se distingue por hipertensión grave, arritmias e hiperglucemias^{1,2} y se manifiesta en menos del 0.2% de los enfermos con hipertensión.³ Se sospecha en enfermos con hipertensión de reciente inicio, con avance rápido

hacia complicaciones asociadas o en enfermos con antecedente familiar de neoplasia endocrina múltiple II (NEM II), tumores neuroectodérmicos o feocromocitoma.^{4,5} En un tercio de los casos, el tumor se descubre de manera incidental al realizar una tomografía axial computada o una resonancia magnética nuclear de abdomen, debido a síntomas no relacionados, o, bien,

* Médico adscrito al servicio de terapia intensiva.

** Residente de infectología.

*** Jefe del servicio de terapia intensiva.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Juan Gabriel Posadas Calleja. Departamento de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga número 15, colonia

Sección XVI, CP 14000, México, DF.

E-mail: juangposadas@yahoo.com,

Tel.: (55) 5573-1200 ext. 5020.

Recibido: abril, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

durante la resección de la glándula suprarrenal por un tumor no identificado previo al episodio quirúrgico. En buena proporción de los enfermos el tumor se encuentra sólo durante la realización del estudio post mortem.^{6,7}

La tríada clínica clásica del feocromocitoma consiste en: cefalea episódica, diaforesis y taquicardia.^{1,2} Los síntomas se atribuyen al aumento de las concentraciones séricas de epinefrina y norepinefrina, aunque es posible que el aumento del tono simpático también contribuya.^{8,9,10}

Cerca del 10% de los tumores son extraadrenales.¹¹ La tomografía axial computada y la imagen por resonancia magnética nuclear detectan casi todos los tumores esporádicos. Alrededor del 10% son tumores múltiples. El tratamiento quirúrgico es el único definitivo.

Con la finalidad de describir las características de un grupo de enfermos con feocromocitoma se comunica la revisión de la serie de casos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en los últimos 15 años.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los expedientes de enfermos con feocromocitoma admitidos de 1987 al 2002 en una institución mexicana. Se obtuvieron los datos demográficos relacionados con las condiciones basales de los enfermos, con el diagnóstico (incluidas las características clínicas), los estudios de imagen y de laboratorio, los datos del tratamiento médico, incluidos el tipo de medicamentos y el tiempo de uso de los mismos, además del tratamiento quirúrgico, la técnica y las complicaciones del mismo.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 10.0.1. Se utilizó estadística descriptiva para expresar los resultados como promedio ± desviación estándar de las variables continuas con distribución normal, y se usó mediana, con máximo y mínimo, para las variables continuas con distribución no normal. Las variables nominales se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

Para las variables de interés se realizó un análisis bivariado. Mediante tablas de contingencia se comparó la variable dependiente: curación de la hipertensión

después de la cirugía (dicotómica). Se calculó: razón de momios (RM), intervalo de confianza del 95% y prueba de hipótesis mediante la prueba de la ji al cuadrado a dos colas, con significado de 0.05.

RESULTADOS

Demográficos

Durante el periodo comprendido entre 1987 y el 2002 se incluyeron 23 pacientes: 17 (73.9%) mujeres. La edad promedio del grupo fue de 38.3 ± 15.4 años, mientras que la edad promedio de las mujeres fue de 39 ± 16.9 y la de los hombres de 36.2 ± 11.3 .

Hubo 20 (86.9%) casos esporádicos y 2 (8.7%) se asociaron con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo II. En ambos casos, la hipertensión y el diagnóstico de feocromocitoma fueron los datos pivote en el diagnóstico del síndrome. En un enfermo (4.3%) el feocromocitoma se relacionó con enfermedad de Von Hippel-Lindau.

Antecedentes familiares y personales

Al revisar la historia clínica logró documentarse el antecedente familiar de hipertensión en 7 (30.4%) de los 23 pacientes. Las enfermedades concomitantes se describen en la figura 1, la más frecuente fue diabetes mellitus tipo 2 en 4 (17.4%) pacientes.

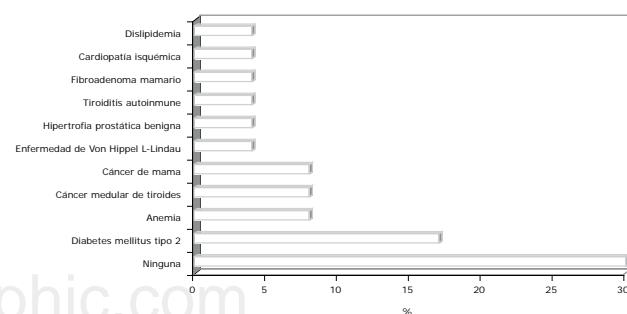
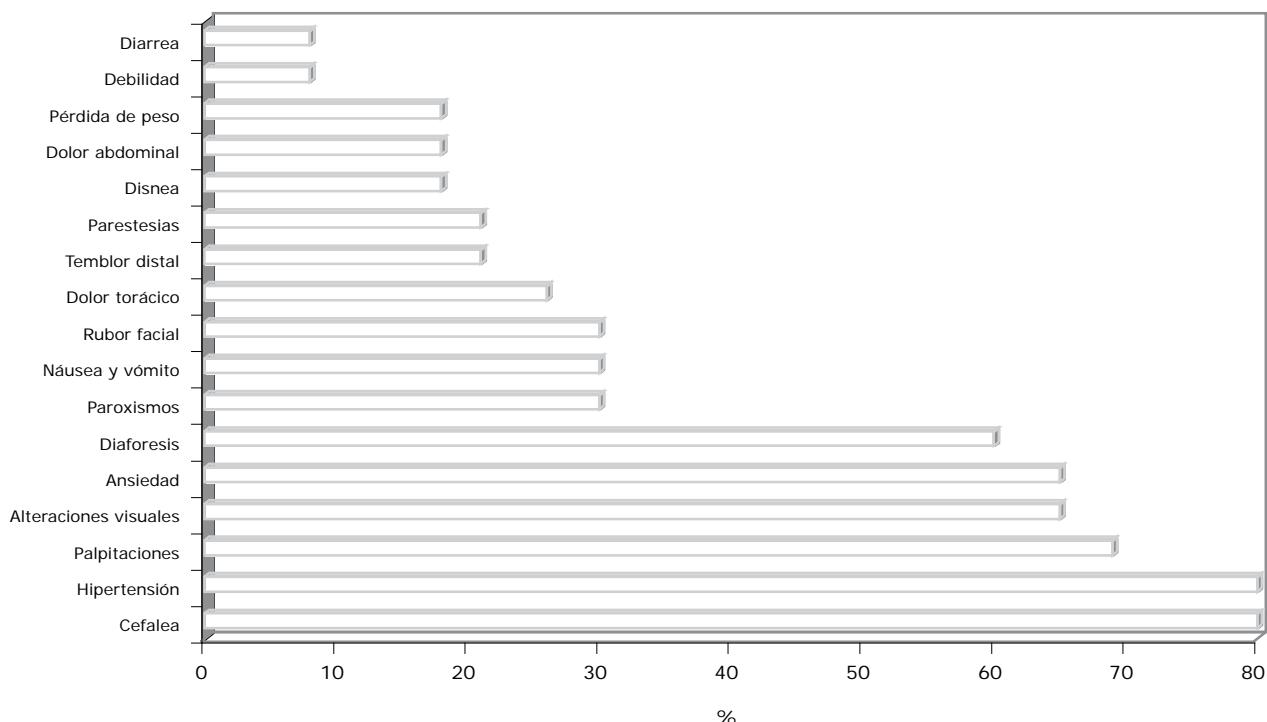


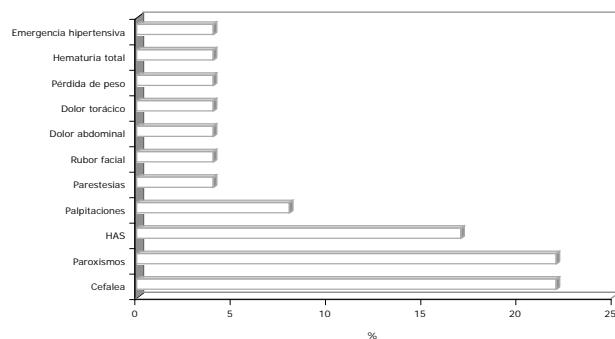
Figura 1. Enfermedades concomitantes.

Signos y síntomas al momento del diagnóstico

Los signos y síntomas al momento del diagnóstico se describen en la figura 2. Los datos más frecuentes fueron: cefalea 18 (78.3%), hipertensión 18 (78.3%), alteraciones visuales 15 (65.2%) y palpitaciones 16 (69.6%). El número de enfermos no hipertensos fue de 5 (21.7%).

**Figura 2.** Signos y síntomas al momento del diagnóstico.

Los datos clínicos iniciales más frecuentes fueron: cefalea (21.7%), paroxismos (21.7%) e hipertensión (17.4%). El resto se describe en la figura 3. La tensión arterial media promedio al momento del ingreso fue de 120.7 ± 30.4 mmHg y la frecuencia cardiaca promedio fue de 92 ± 19 latidos por minuto.

**Figura 3.** Datos clínicos iniciales.

Estudios diagnósticos de laboratorio y gabinete

A 22 pacientes se les realizó una tomografía axial computada de abdomen; se reportó un resultado falso negativo, con sensibilidad y especificidad del 95 y

100%, respectivamente. Se realizaron cuatro estudios de resonancia magnética nuclear y cuatro con metayodobencilguanidina, con sensibilidad y especificidad del 100%. Se hicieron tres ultrasonidos, con sensibilidad del 66%. Se consideró patrón de referencia al resultado de patología (cuadro 1).

Cuadro 1. Estudios de gabinete

Estudio	N.º de estudios	Falsos negativos	Sensibilidad (%)
TAC	22	1	95
RMN	4	0	100
MIBG	4	0	100
USG	3	1	66

TAC: tomografía axial computada; RMN: resonancia magnética nuclear; MIBG: metayodobencilguanidina; USG: ultrasonido.

En 18 enfermos se determinaron las catecolaminas y sus derivados para el diagnóstico; en 17 de ellos el resultado fue positivo, con sensibilidad y especificidad del 94 y 100%, respectivamente. La sensibilidad de cada prueba se resume en el cuadro 2.

Cuadro 2. Determinación de catecolaminas y metabolitos

	Número muestras	Falsos negativos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Epinefrina en sangre	5	4	20	100
Epinefrina urinaria	17	7	58	100
Metanefrina urinaria	2	0	100	100
Dopamina en sangre	5	4	20	100
Dopamina urinaria	15	13	13	100
Norepinefrina en sangre	5	1	80	100
Norepinefrina urinaria	16	5	68	100
Ácido vanilmandélico urinario	7	3	57	100
Catecolaminas totales en sangre	10	2	80	100
Catecolaminas totales en orina	9	6	60	100

Tratamiento médico

De los 23 pacientes, 18 (78.2%) recibieron tratamiento médico previo a la cirugía, 14 (60.9%) tuvieron tratamiento combinado con alfa y beta bloqueo, uno recibió únicamente alfa bloqueo y otro sólo beta bloqueo, otros 2 (8.7%) pacientes recibieron alfa y beta bloqueo más otro antihipertensivo. La mediana de los días de tratamiento médico fue de 21, con rango de 0 a 360. No se especificó la razón por la que no se indicó tratamiento a quienes no lo recibieron. No se observó asociación entre el tipo de tratamiento médico y las complicaciones durante el transoperatorio.

Tratamiento quirúrgico y complicaciones

A los 23 pacientes se les intervino quirúrgicamente; a 14 (60.9%) se les hizo cirugía abierta, con abordaje abdominal, y a 9 (39.1%) cirugía laparoscópica.

De los 23 pacientes, 9 (39.1%) tuvieron alguna complicación relacionada con la cirugía. Las diferentes complicaciones y su frecuencia se describen en el cuadro 3. No hubo diferencias significativas entre el tipo de cirugía y el número de complicaciones. Las más frecuentes fueron: crisis hipertensivas durante el transoperatorio en 3 (13%) pacientes e inestabilidad hemodinámica en otros 3 (13%).

Cuadro 3. Complicaciones de la cirugía

Complicación	Núm. de pacientes	%
Crisis hipertensiva	3	13
Inestabilidad hemodinámica	3	13
Sangrado	2	8.7
Taquicardia supraventricular estable	1	4.3

Localización y tamaño del tumor

La localización más frecuente fue en la glándula adrenal derecha en 9 (39.1%) sujetos; los tumores adrenales bilaterales fueron 3 (13%). El promedio del diámetro mayor del tumor fue de 5.81 ± 3.07 cm; no hubo diferencias significativas en el tamaño del tumor entre las diferentes localizaciones. La distribución se describe en el cuadro 4.

Cuadro 4. Localización tumoral

	Núm. de pacientes	%
Adrenal izquierdo	7	30.4
Adrenal derecho	9	39.1
Adrenal bilateral	3	13
Vejiga	2	8.7
Paraganglioma, otro lugar que no sea la vejiga	2	8.7

Análisis bivariado

Las variables independientes dicotómicas se compararon con la variable dependiente complicaciones (dicotómica) mediante tablas de contingencia. Se calculó: razón de momios (RM), intervalo de confianza del 95% y prueba de hipótesis mediante la prueba de la ji al cuadrado a dos colas, con significado de 0.05.

Con esta técnica se apreció que los enfermos con hipertensión de menos de un año de evolución tienen 5.6 veces más posibilidades de curarse después de la cirugía que quienes cursan con síntomas de más de un año de evolución (RM 5.6, IC 95%: 1.4-21.7, $p = 0.003$).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio comparten muchas de las características demográficas observadas en lo reportado por la bibliografía. Aunque son pocos enfermos, existe la misma tendencia en la distribución de las frecuencias relativas en cuanto a las diferentes variables reportadas.

Llama la atención la diferencia en cuanto al sexo, ya que en la bibliografía se reporta una razón entre mujeres y hombres con discreta tendencia hacia las primeras; en esta serie fue de 2.8:1, es decir, mayor a la reportada.

La medición de catecolaminas y sus metabolitos es diagnóstica en 95% de los casos con síntomas; aunque todavía no existe un patrón de referencia para el diagnóstico. La mayoría de los enfermos con hallazgos clínicos claros de feocromocitoma tiene valores de laboratorio anormales; sin embargo, en algunos casos, la elevación es solamente leve o moderada y en esos pacientes existe el mayor número de controversias acerca del mejor abordaje diagnóstico. En general, los tumores grandes secretan mayor cantidad de metabolitos de catecolaminas porque éstas se metabolizan dentro del tumor antes de ser liberadas.² La excreción urinaria de metanefrina es la prueba más útil, ya que es la menos afectada por medicamentos o alimentos. En la actualidad es la prueba más sensible.⁶

En esta serie, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas de gabinete fue cercana a la reportada por las grandes series (aproximadamente 95%). Las pruebas de laboratorio tienen distribución individual con pobre sensibilidad, pero en conjunto es del 95%. Algunos pacientes tenían valores normales de una buena proporción de las mediciones y, sin embargo, alguna de ellas resultaba positiva, sin existir una en particular que se repitiera. La prueba más sensible y específica es la determinación urinaria de metanefrinas, debido a la poca interferencia que tiene con fármacos o alimentos. En esta serie sólo a 2 (8%) enfermos se les realizó la prueba y en ambos casos resultó diagnóstica.

Una vez diagnosticado, a los pacientes con feocromocitoma debe preparárseles farmacológicamente antes de intervenirlos. No existe un esquema aprobado al 100%; sin embargo, se recomienda utilizar alfa y beta bloqueo por lo menos dos semanas antes de la operación. Está descrito el uso de un esquema que incluye un calcio antagonista, si hay necesidad de controlar la presión. En un estudio de 113 pacientes, en quienes se realizó resección del feocromocitoma, se observaron pocas complicaciones perioperatorias en quienes no contaban con bloqueo alfa-adrenérgico.¹¹ Dieciocho pacientes de este estudio recibieron preparación farmacológica para la operación; en el resto

no se administró, quizá, porque estaban expuestos a evaluación de incidentalomas (aunque no está referido en los expedientes), los cuales se manifiestan incluso hasta en 30% de los casos según algunas series. En esta serie se apreciaron en 21.7% de los casos; sin embargo, no se reportaron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones y al uso previo de tratamiento médico.^{12,13,14}

La mayoría de los cirujanos prefiere el abordaje abdominal para asegurar la visualización adecuada de las glándulas adrenales; sin embargo, con las técnicas actuales de imagen se prefieren abordajes menos invasores, como la incisión en flanco y la laparoscopia. En los pacientes de este estudio la técnica quirúrgica predominante fue la cirugía abierta. Esto puede deberse a que la incorporación del método laparoscópico al hospital se realizó apenas en los últimos 10 años de la serie,¹⁵ lo que favorece a los abordajes anteriores. No se reportaron diferencias significativas en cuanto a la existencia de complicaciones entre una técnica y otra.

Poco se sabe de las complicaciones relacionadas con la resección del feocromocitoma. En una revisión se reportó un índice de mortalidad del 0 al 6.7% y de morbilidad del 3.3 al 36.1%. Los resultados principales de ese estudio reportaron que los enfermos con secreción aumentada de catecolaminas y los que tenían cirugías repetidas tienen alto riesgo de sufrir complicaciones.¹⁶

Lo relevante de los datos de esta serie fue la asociación entre el tiempo de evolución de la hipertensión y la curación de la misma después de la cirugía. Esto lleva a pensar que el diagnóstico temprano ofrece mejor pronóstico funcional para los enfermos, sobre todo en el primer año de los síntomas.

REFERENCIAS

1. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment in pheochromocytoma. Endocr Rev 1994;15:356.
2. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization and management. Med Clin North Am 1995;79:131.
3. Stein PP, Black HR. A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. Medicine (Baltimore) 1991;70:46.
4. Neumann HPH, Reincke M, Sigmund D, et al. Phaeochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med 1993;329:1531.

5. Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of the von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991;337:1052.
6. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991;40:544.
7. Fogarty J, Engel C, Russo J, et al. Hypertension and pheochromocytoma testing: the association with anxiety disorders. *Arch Fam Med* 1994;3:55.
8. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1480.
9. Baxter MA, Hunter P, Thompson GR, et al. Phaeochromocytoma as a cause of hypotension. *Clin Endocrinol* 1992;37:304.
10. Ganguly A, Grim CE, Weinberger MH, et al. Rapid cyclic fluctuations of blood pressure associated with an adrenal pheochromocytoma. *Hypertension* 1984;6:281.
11. Kudva YC, Young WF, Thompson GB, et al. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *Endocrinologist* 1999;9:77.
12. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999;229:755.
13. Pattarino F, Bouloux PM. The diagnosis of malignancy in phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1996;44:239.
14. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, et al. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension* 1997;29:1133.
15. Herrera M, Torres G, Gamino R, et al. Laparoscopic adrenalectomy in a Mexican institution. *Rev Invest Clin* 1998;50:399-404.
16. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol* 1999;161:764.

medigraphic.com