

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

"FRECUENCIA DE FEOCROMOCITOMA MALIGNO EN UNA MUESTRA DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE FEOCROMOCITOMA ESPORADICO O FAMILIAR, EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ DE 1995-2005"



INCMNSZ INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "DR. SALVADOR ZUBIRAN" DIRECCION DE ENSEÑANZA México, D.F.

T E S I S PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO INTERNISTA REPRESENTA DR. GUSTAVO N. DAMIAN ABREGO

J. Herrera *Netalwaalcayotl*

ASESOR DE TESIS: DR. HIRAM TERRAZAS SOLIS

TUTORES: DR. ALFONSO GULIAS HERRERO DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ

[Handwritten signatures]

MEXICO, D.F.

2005



0350885



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Gustavo Netzahualcoyotl
Damián Abrego

FECHA: 17-Oct-05

FIRMA: Gustavo N. Damián A

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son tumores cromoafines que se presentan frecuentemente en la médula suprarrenal y de manera menos frecuente a lo largo de las cadenas ganglionares simpáticas de abdomen, tórax, cuello y raramente en tejido simpático de la pared de la vejiga urinaria.

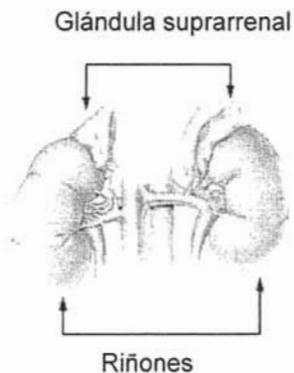
Los feocromocitomas tienen una gran importancia debido a que 1) a pesar de ser raros y ocurrir con una frecuencia menor del 1% de todos los desórdenes hipertensivos, casi siempre se presentan con un síndrome distintivo clínicamente; 2) los feocromocitomas se pueden tratar y por el contrario, en caso de no recibir tratamiento, son letales para el paciente;

Más del 90% de los tumores son esporádicos y localizados en la glándula suprarrenal, unilaterales y benignos. Los feocromocitomas familiares se presentan más frecuentemente en glándula suprarrenal, de forma bilateral y son malignos. Los tumores extradrenales se localizan principalmente en abdomen. Menos del 1% de los feocromocitomas se localizan en tórax o cuello. Los feocromocitomas generalmente secretan tanto epinefrina como norepinefrina. Los tumores secretores de epinefrina generalmente están localizados en médula adrenal ó en el órgano de Zuckerkandl. Este tipo de tumores pueden secretar catecolaminas en forma episódica o persistente. La secreción de dopamina ocurre más frecuentemente en tumores de naturaleza maligna.

HISTOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La médula suprarrenal está compuesta por células especializadas de la cresta neural (neuroendocrinas) y está envuelta en la corteza suprarrenal. Es la fuente principal de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) del organismo. Las células neurosecretoras son redondas u ovaladas, tiene gránulos prominentes de almacenamiento de catecolaminas unidos a la membrana citoplasmática, y están soportadas por un estroma escaso, ricamente vascularizado, de células fusiformes y sustentaculares. Debido a que las células secretoras forman parte del sistema neuroendocrino, también son capaces de sintetizar una gran variedad de aminas y péptidos bioactivos, (histamina, serotonina, renina, y cromogranina A y hormonas neuropeptídicas. Cuando se fijan en soluciones de dicromato, los gránulos citoplasmáticos tienen un color pardo, como resultado de la oxidación y polimerización de las catecolaminas almacenadas (reacción cromafin). Existe también un sistema extrasuprarrenal ampliamente disperso de grupos de nódulos de células neuroendocrinas similares, que junto con la médula suprarrenal constituye un sistema paraganglionar. Estos paraganglios extrasuprarrenales están íntimamente asociados con el sistema nervioso autónomo y puede dividirse en tres grupos según su distribución anatómica 1) branquiomérico; 2) intravagal, y 3) aortosimpático. Los paraganglios branquioméricos e intravagales asociados con el sistema parasimpático se localizan cerca de las arterias principales y los nervios craneales de la cabeza y cuello, y comprenden los cuerpos carotídeos. Los paragangliomas intravagales,

como el término implica, se distribuyen a lo largo del nervio vago, la cadena aórtico simpática se encuentra asociada a los ganglios segmentarios del sistema simpático y por tanto se distribuye principalmente a lo largo de la aorta abdominal. El órgano de Zuckerlandl, próximos a la bifurcación aórtica pertenece a este grupo. Los paragangliomas viscerales, como el término indica, se encuentra en el interior de la vejiga urinaria. Histológicamente, todos los paraganglios están compuestos por células que parecen mucho a la médula suprarrenal, aunque muchos son funcionales, algunos no lo son, y existe un escasa correspondencia entre la reacción cromafin y el nivel de liberación de catecolaminas. Algunos de los paraganglios branquiméricos, en particular los cuerpos carotídeos, son quimiorreceptores capaces de monitorizar los niveles de oxígeno y dióxido de carbono en sangre.



La noradrenalina actúa como neurotransmisor local, principalmente de las neuronas postganglionares simpáticas. Solo pequeñas cantidades alcanzan la circulación, la adrenalina (epinefrina) se secreta en el sistema vascular. Interacciona con las células efectoras alfa-adrenérgicas y beta-adrenérgicas, y con los receptores específicos unidos a la membrana, que posteriormente activan segundos mensajeros y una cascada de reacciones enzimáticas que median las acciones sistémicas de la adrenalina, por ejemplo, aumentando la fuerza y la frecuencia de las concentraciones miocárdicas y causando vasoconstricción de la mayor parte de los lechos vasculares. Los metabolitos principales de las catecolaminas son metanefrinas el ácido vanililmandélico AVM y ácido homovanílico (AVH).

DEFINICIÓN

El feocromocitoma es un tumor de origen neuroectodérmico que se desarrolla a partir de las células cromafines y son productores de catecolaminas. Su nombre proviene del color oscuro en las tinciones debido a la oxidación de los depósitos intracelulares de catecolaminas cuando se exponen a sales dicromato (*phios*:oscuro; *chroma*:color; *cytoma*:tumor), Son tumores raros con una incidencia

anual de 2 a 8 casos por millón de habitantes, que afectan entre 0.01 y el 0.1% de la población hipertensa, predomina entre la cuarta y quinta década de la vida.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Cerca del 90% de los feocromocitomas son tumores solitarios, unilaterales y encapsulados de la médula suprarrenal, alrededor del 10% afectan a ambos lados, mas frecuente en los tipos familiares, en donde se llega a presentar entre el 40 y 70%. Las masas son vasculares y grandes contienen zonas hemorrágicas o quísticas. El tamaño de la neoplasia va desde 1 gr. Hasta varios kilogramos; el promedio es de unos 40 g. Alrededor del 10% de los tumores están fuera de la glándula suprarrenal (paragangliomas) y 90% de ellos son intraabdominales; por común surgen de células cromafines, cerca de la bifurcación aórtica, en el órgano de Zuckerkandl cerca del riñón. Otros sitios son los ganglios simpáticos paravertebrales, la vejiga, otros ganglios del sistema autónomo (celiaco, mesentérico superior e inferior); el tórax, (que comprende el mediastino posterior, el corazón y regiones pericárdicas) y el cuello (ganglios simpáticos, cuerpo carotídeo, pares craneales o glomo yugular). Los tumores bilaterales y extrasuprarrenales son más frecuentes en niños. En su parte histológica se advierten grupos ovoides de células en acumulaciones o nidos que se tiñen con cromafina A; con un colorante que se utiliza con menor frecuencia, se identifica la enolasa específica de neuronas. Menos del 10% de los tumores son malignos y la caracterización se advierte con mayor frecuencia en los que están fuera de la suprarrenal y se manifiestan con invasión local o metástasis distantes, afectan hueso, pulmones, ganglios linfáticos e hígado. En portadores de grupos fraternos de neoplasia endocrina múltiple del tipo 2 (neoplasia endocrina múltiple tipo II, NEM-2) se han señalado casos de hiperplasia bilateral de médula suprarrenal, que quizá sea precursora de feocromocitoma.

La "regla de 10" se ha utilizado para recordar la frecuencia de feocromocitoma: 10% de casos bilateral, 10% extrasuprarrenal, 10% extraabdominal, 10% malignos, 10% familiares, 10% en niños, 10% asintomático.

ETIOPATOGENIA

Los feocromocitomas familiares comprenden el 5 a 10% del total y con mayor frecuencia son bilaterales y extrasuprarrenales, aunque con menor frecuencia son malignos.

Feocromocitoma familiar

La forma familiar se hereda de forma autosómica dominante o en asociación con otros síndromes familiares, el feocromocitoma hereditario se presenta en el contexto de 5 síndromes: la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2A, NEM tipo 2B, neurofibromatosis tipo 1(NF1), enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) y síndrome de paraganglioma familiar. (tabla 1)

Tabla 1. Síndromes familiares asociados a feocromocitoma

SÍNDROME	RIESGO DE FEOCROMOCITOMA	GEN MUTADO
MEN 2A	50%	RET
MEN 2B	50%	RET
VON HIPPEL LINDAU	10-20%	VHL
PARAGANGLIOMA FAMILIAR	20%	SDHD, SDHB
NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1	1%	NF1

El síndrome de Von Hippel-Lindau es un cuadro autosómico dominante que resulta de mutaciones en el gen *VHL* localizado en el cromosoma 3p25-p26; sus manifestaciones comprenden feocromocitoma (en cerca del 14% de los portadores del gen), hemangioma retiniano, hemangioma cerebeloso, quistes y carcinoma de células claras renales, quistes en páncreas y cistadenoma en epidídimo.

Los síndromes NEM de tipo 2A y 2B (síndrome de Sipple) son cuadros autosómicos dominantes que provienen de mutaciones en el cromosoma 10q11.2 en la región del protooncogen. Los trastornos incluidos en el tipo 2A de la NEM comprenden feocromocitoma (en el 40%, alrededor de los portadores del gen), carcinoma de la médula de tiroides e hiperparatiroidismo primario (adenoma o hiperplasia).

Los componentes del síndrome NEM tipo 2B, son feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides, neuromas mucosos múltiples (de labios, lengua, mucosa vestibular, párpados, conjuntivas, córneas y vías gastrointestinales) y complexión corporal marfanoide (pero sin anomalías en cristalino ni en la aorta).

La neurofibromatosis hereditaria (enfermedad de von reckling-hausen), que es un trastorno dominante autosómico, resulta de mutaciones en el locus NF1 (neurofibromin 1, NF1) (neurofibroma) en el cromosoma 17q11.2: tiene como cuadro inicial la aparición de fibromas y manchas café con leche, cerca del 1% de los sujetos con neurofibromatosis presentan feocromocitoma. Pueden surgir de forma aislada los feocromocitomas de índole familiar; no se sabe si las familias con el problema representan procesos patológicos etimológicamente deferentes del síndrome de Von hippel-lindau o síndrome de neoplasia endocrina múltiple.

DIAGNOSTICO

El feocromocitoma constituye una causa potencialmente curable de hipertensión, considerando la hipertensión arterial en adultos se presenta en el 20 a 25%, la incidencia es muy baja de feocromocitoma que va del 0.1 a 0.2% los pacientes hipertensos, la evaluación de los estudios de laboratorio debe ser selectiva y guiada por el grado de suspicacia clínica.

Signos y síntomas

Los síntomas clásicos de feocromocitoma son de tipo paroxístico, existe una triada que consiste en palpitaciones, diaforesis y cefalea de forma esporádica. Estos ataques paroxísticos comienzan de modo característico en forma repentina y duran de minutos a horas, después de lo cual ceden paulatinamente y su frecuencia varía desde varias veces al día hasta uno o más por semana o incluso uno en varios meses. Entre los síntomas menos comunes están aprensión o ansiedad, estado trémulo, dolor en plano retroesternal o en abdomen, debilidad o pérdida de peso. En algunas series más del 90% de los pacientes muestran uno o más síntomas paroxísticos. Las series de necropsia indican que incluso el 50 a 75% de los feocromocitomas pasan inadvertidos durante la vida, es decir no son diagnosticados, lo cual sugiere muchas de estas masas no generan manifestaciones clásicas. Los pacientes mayores de 60 años con feocromocitoma tienen la posibilidad particular de no mostrar síntomas o tenerlos en grado leve.

Los sujetos afectados tal vez señalen un incremento de la presión arterial después de recibir algún antihipertensivo, en particular antagonistas adrenérgicos beta y guanetidina, o pueden mostrar una disminución extraordinaria en ella después de recibir antagonistas adrenérgicos alfa1 como prazosina. La hipertensión en tales enfermos es relativamente refractaria a medidas médicas. El antecedente de labilidad extraordinaria en la presión arterial durante la intubación, cirugía o inducción a la anestesia general. También sugiere la posibilidad de feocromocitoma. El antecedente familiar de feocromocitoma, con síndrome de von Hippel-Lindau o NEM, debe obligar a evaluación en busca de dicha neoplasia. Los síntomas paroxísticos en la micción o la distensión vesical o la hematuria macroscópica e indolora, puede sugerir feocromocitoma de la vejiga, y el diagnóstico se confirma por cistoscopia.

La hipertensión que a menudo es intensa y resistente a antihipertensivos es el signo principal de feocromocitoma, aunque es inespecífico y tal vez insensible. En cerca del 50% de los paciente, la hipertensión es sostenida y hay incremento intermitente; en el 40% de los pacientes, la hipertensión es paroxística, y entre uno y varios paroxismos las cifras tensionales son relativamente normales. Los paroxismos hipertensivos pueden ser desencadenados por manipulación abdominal, pero por lo común no se identifican antecedentes de este tipo. La frecuencia cardiaca suelen aumentar durante los paroxismos tensionales, pero pueden disminuir por una bradicardia refleja fisiológica. A veces se advierte hipotensión ortostática e incluso el 15 a 20% de los pacientes presentan cálculos vesicales de colesterol.

LABORATORIO

La hipertensión es tan común y el feocromocitoma es tan raro, que la evaluación bioquímica más detallada en busca de feocromocitoma en hipertensos debe ser selectiva y limitarse a sujetos que muestran alguna manifestación importante de dicha neoplasia en la anamnesis, en la exploración física o en los estudios de detección inicial de laboratorio. Si la interpretación de las cifras en orina no es clara, la evaluación incluirá medición en plasma, lo que necesita una

evaluación más cuidadosa de muestreo. El número y diversidad de métodos bioquímicos debe ser congruente con el grado de sospecha clínica, es decir si la sospecha es pequeña, puede bastar una sola prueba de detección sistemática, por lo común la excreción de metanefrinas en orina de 24 horas. Si la sospecha del clínico es grande, conviene realizar múltiples estudios en orina y plasma. Los estudios anatómicos o imagenológicos pueden detectar anomalías suprarrenales inespecíficas incluso en el 2% de la población, razón por la cual no debe emprenderse, salvo que haya pruebas confirmatorias de los métodos bioquímicos.

Pruebas ordinarias de los resultados de estudios de detección sistemática hecho con otros fines pueden aportar datos orientadores al respecto. La hiperglucemia es frecuente y, en promedio, el 50% de los enfermos de feocromocitoma muestran intolerancia a carbohidratos; es poco común la diabetes franca que requiere insulina, en raras ocasiones aparece acidosis láctica en suero puede aumentar por la isoenzima tres suprarrenal. En contadas ocasiones el feocromocitoma puede detectarse accidentalmente en estudios de tomografía computarizada o resonancia magnética del abdomen de manera incidental.

Los estudios en orina permiten medir catecolaminas libres (no conjugadas) y sus metabolitos en orina; metanefrinas y ácido vanililmandélico (AVM). Se obtiene orina de 24 horas en la cual se mide creatinina como índice del carácter suficiente y completo de la muestra. De los métodos disponibles, el incremento de metanefrinas en orina ofrece la máxima sensibilidad y especificidad para diagnóstico de feocromocitomas. La excreción de metanefrinas y de ácido vanililmandélico en orina sigue siendo normal hasta la etapa terminal de la nefropatía, de tal manera que concentraciones mayores diagnostican en forma válida la presencia de feocromocitoma.

En años recientes se han llevado al mínimo los resultados positivos falsos, con la introducción de métodos de cuantificación más específicos basados en la separación de catecolaminas y metabolitos en orina por cromatografía de líquido de alta presión. Los incrementos positivos falsos en las cifras de catecolaminas libres pueden ser consecuencia de factores exógenos como la administración de catecolaminas, metildopa alfa, aunque en este caso es característica la excreción normal de AVM, L-DOPA, labetalol, aminas simpaticomiméticas, que liberan catecolaminas endógenas de sus sitios de almacenamiento, y fármacos fluorescentes, como tetraciclina, los incrementos desorientadores de catecolaminas endógenas a veces son consecuencia de las respuestas simpáticosuprarrenales al choque, a la hipoglucemia, el ejercicio físico, la hipertensión intracraneal o la abstinencia en el uso de agonistas adrenérgicos alfa₂ centrales como clonidina. Los incrementos positivos falsos de las metanefrinas pueden surgir también del exceso de catecolaminas (exógenas y endógenas) o del uso de inhibidores de monoaminoxidasa o propranolol (que interfiere en la cuantificación espectrofotométrica). Puede haber incremento positivo falso de AVM después de la ingestión de carbi-dopa (inhibidor de la descarboxilasa de DOPA periférica) o de inhibidores de la monoaminoxidasa.

En las pruebas en sangre el análisis bioquímico de muestras de sangre ofrece la ventaja de ser cómodo para el enfermo, pero la desventaja de que incluso cualquier estrés físico o psíquico por insignificante que sea, puede ocasionar elevaciones positivas falsas. Para obtener las muestras en que se medirán las catecolaminas plasmáticas es mejor que el paciente este en reposo, en decúbito dorsal después de tener colocada durante un mínimo de 15 minutos una cánula a permanencia en una vena del codo. Los métodos de cuantificación plasmática generan resultados fiables en términos generales; en el sujeto en reposo los límites normales de noradrenalina son de 200 a 400 pg/ml y los de adrenalina, de 20 a 60 pg/mL. En casi todos los sujetos con feocromocitoma se advierte un incremento extraordinario (>2000 pg/mL) en las catecolaminas plasmáticas del sujeto en reposo (noradrenalina y adrenalina); las concentraciones plasmáticas que rebasan tal cifra limite sugieren frecuentemente feocromocitoma. El limite superior de lo normal. (noradrenalina y adrenalina) es menos de 1000 pg/mL; cifras de 1000-2000 pg/mL son equivocadas y puede representar feocromocitoma o activación simpático suprarrenal por estrés psíquico o físico. En estos sujetos es de utilidad en particular la prueba con supresión por clonidina.

Los incrementos positivos falsos en las catecolaminas plasmáticas pueden provenir de los mismos factores que originan incrementos positivos falsos en orina, pero constituyen un problema mas grave por que las mediciones se hacen solo en un punto cronológico; los factores en cuestión comprenden estrés físico, traumatismo, cirugía, postura erecta, punción venosa aguda, hipoglucemia, hipovolemia, hipotensión, frío, depleción de sodio o estrés psíquico, como angustia o dolor. Los fármacos que incrementan la concentración de catecolaminas plasmáticas comprenden aminas simpaticomiméticas, que liberan dichas sustancias de su sitio de deposito, la cocaína que bloquea la recaptación de catecolaminas y la abstinencia repentina del consumo de clonidina. Entre las enfermedades que aumentan las catecolaminas plasmáticas están cuadros agudos, como infarto del miocardio, cetoacidosis diabética o sepsis o padecimientos crónicos como insuficiencia cardiaca congestiva, anemia, insuficiencia respiratoria o hipotiroidismo. Entre los factores que disminuyen la concentración plasmática de la catecolaminas están fármacos (clonidina, reserpina y metilparatirosina alfa) neuropatía del sistema autónomo y deficiencia congénita de la actividad de hidroxilasa beta de dopamina.

Como ocurre en los métodos bioquímicos en orina, es útil la extracción de muestras plasmáticas para medir catecolaminas durante un ataque paroxístico de hipertensión. Detectar un nivel normal de catecolaminas plasmáticas durante los incrementos tensionales suele constituir un resultado negativo útil. Dado que solo las elevaciones extremas de noradrenalina plasmática perturban la presión arterial, la detección de un nivel normal de catecolaminas en tanto hay hipertensión arterial es un argumento en contra de la presencia de feocromocitoma como factor causal.

En la corriente sanguínea los feocromocitomas liberan otros componentes del núcleo de la vesícula de almacenamiento de catecolaminas. La concentración de cromogranina A en plasma aumenta en sujetos con feocromocitoma, y tal variable tiene una sensibilidad diagnóstica de 83% y especificidad de 96%; no aumenta en grado extraordinario en la punción venosa aguda, ni es modificada por fármacos utilizados en el tratamiento o en el diagnóstico de feocromocitoma. La cromogranina A es liberada por diversas vesículas secretoras neuroendocrinas razón por la cual aumenta también su concentración en plasma en otras neoplasias neuroendocrinas. Las cifras de cromogranina A también aumentan en la insuficiencia renal por los fragmentos retenidos que son inmunoreactivos.

PRUEBAS FARMACOLÓGICAS DE DIAGNÓSTICO

Supresores y estimulantes. Por lo común no se necesitan métodos farmacológicos para detectar feocromocitoma, porque el diagnóstico suele ser confirmado por las mediciones bioquímicas de orina y plasma en el sujeto en reposo o durante paroxismos espontáneos e hipertensión arterial.

Las pruebas de supresión con clonidina es útil si los incrementos de las catecolaminas plasmáticas en un paciente en quien se sospecha feocromocitoma son equívocos, es decir, van de 1000 a 2000 pg/mL. La prueba se basa en el hecho de que las células cromafines del feocromocitoma, a diferencia de las cromafines normales de la médula suprarrenal, no reciben inervación, razón por la cual la liberación de catecolaminas de las células cromafines del feocromocitoma es autónoma y no susceptible de la manipulación por fármacos que disminuyen la corriente simpática eferente, como la clonidina, agonista central adrenérgico alfa₂. Se obtiene sangre para medir catecolaminas plasmáticas antes de administrar una sola dosis oral de 0.3 mg de clonidina y 3 hrs, después de ella. En un sujeto sin feocromocitoma, la noradrenalina plasmática debe disminuir a menos de 500 pg/mL después del consumo de clonidina. Una prueba positiva (las catecolaminas no disminuyen después del consumo de clonidina) es sensible, aunque no totalmente específica de feocromocitoma. A pesar de que las catecolaminas no disminuyen después de usar clonidina en casos de feocromocitoma, la disminución de la presión arterial es similar a la observada en hipertensos esenciales. Para evitar disminuciones extraordinarias en la presión arterial durante la prueba, es importante evitar la depleción volumétrica previa; el estudio se hace con mayor seguridad en sujetos cuya presión diastólica antes de usar clonidina es de 100 mmHg o mayor. Los bloqueadores adrenérgicos beta, como el propranolol disminuye la eliminación de la noradrenalina circulante (y con ello la respuesta de la noradrenalina plasmática a la clonidina), razón por la cual hay que interrumpir su empleo 48 hrs. Antes de la prueba y durante esta. La prueba sigue siendo válida mientras dure el bloqueo.

Los estudios de estimulación de catecolaminas (como el que utiliza glucagon) se emplean solo en unos cuantos centros, por el peligro que constituye la liberación de autacoides.

Para localizar y planear la vía quirúrgica es necesario conocer la localización del tumor. El 95 % de los feocromocitomas están en el abdomen y en su mayor parte se pueden observar por tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) o por gammagrafía con metayodobenilguanidina (GMIB). Los dos primeros métodos son muy sensibles aunque inespecíficos, porque revelan cualquier lesión o tumefacción y no solo los feocromocitomas. El método de GMIB para detección inicial es altamente específico del tejido cromafín, aunque menos sensible que la TC o la RM.

La GMIB, que es un análogo marcado isotópicamente de la guanetidina, es transportado al interior de las células cromafines por el portador, para recaptación de catecolaminas por la membrana celular. Al acumularse en las células mencionadas, cualquier anomalía en su recaptación es extraordinariamente específica (98% en promedio), de feocromocitoma aunque un poco menos sensible que otros métodos (85 – 90%). El estudio de GMIB es de enorme utilidad en casos de tumores metastáticos, recurrentes o extradrenales. La ultrasonografía de abdomen es un método inocuo pero menos sensible que TC o RM.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Diversos cuadros semejan diagnóstico de feocromocitoma, razón por la que incluso el 90% de los individuos que tienen inicialmente algún signo de tumores, son sometidos a otros estudios de diagnóstico; los ejemplos incluyen fármacos como adrenalina o isoproterenol autoadministrado en forma subrepticia. La interrupción repentina del consumo de clonidina desencadena una descarga simpáticosuprarrenal, con hipertensión arterial de rebote. Los sujetos tratados de depresión con inhibidores de la monoaminoxidasa, pueden presentar crisis hipertensivas si inadvertidamente consumen alimentos con abundante tiramina.

Los cuadros patológicos que semejan exceso de catecolaminas e hipertensión comprenden tirotoxicosis y perturbaciones intracraneales agudas, como hemorragia subaracnoidea o masas en la fosa posterior; crisis hipertensivas de la paraplejía, que pueden ser desencadenadas por manipulación visceral o distensión de vejiga o hipoglucemia, mas aun en presencia de bloqueo adrenérgico beta. El daño a los baroreceptores del seno carotídeo por cirugía o tumor puede ocasionar deficiencia de los barorreflejos, con incrementos paroxísticos de la presión arterial y del a concentración de catecolaminas en plasma; la clonidina es el fármaco más indicado, se han descrito paroxismos episódicos en las cifras de dopamina en plasma en algunos sujetos con incrementos episódicos del a presión arterial pero sin feocromocitoma, no se han identificado los mecanismos que dan origen a tal cuadro.

FISIOPATOLOGIA Y COMPLICACIONES

El exceso de catecolaminas circulantes es la causa última de la hipertensión en el feocromocitoma, pero es débil la correlación entre la presión arterial y la concentración de dichas sustancias en plasmas. La desensibilización a

los efectos de las catecolaminas puede determinar que el tumor no se diagnostique con la frecuencia debida en el anciano (subdiagnóstico). Los feocromocitomas también liberan diversas sustancias que pueden ser vasoactivas, además de las catecolaminas, que pueden modificar la presión arterial los estudios hemodinámicos sugieren que los incrementos de la resistencia vascular sistémica y no el gasto cardíaco son los que explican los aumentos en la presión arterial.

El goteo de una solución de noradrenalina a muy breve plazo ocasiona contracción del volumen plasmático un elemento clave que se utilizaba para corregir los efectos de feocromocitoma eran los intentos de redilatar el volumen plasmático en forma espontánea después del bloqueo adrenérgico alfa terapéutico o con venoclisis a base de soluciones salinas en el preoperatorio. Sin embargo las evaluaciones cuidadosas recientes del volumen plasmático indican que en promedio, no sufre una contracción tan intensa como se pensó alguna vez. La hipotensión ortostática se observa en forma variable en el feocromocitoma y no se puede atribuir con claridad a la contracción del volumen plasmático y quizá refleje desensibilización a catecolaminas, los efectos de péptidos y catecolaminas vasodilatadores, o el estado de disautonomía (disfunción del sistema nervioso autónomo)

La catecolamina principal secretada por casi todos los cromocitomas es la noradrenalina. Los pequeños tumores intrasuprarrenales (en particular en los inicios de la evolución NEM de tipo II) pueden secretar predominantemente adrenalina. Es raro que un feocromocitoma secrete adrenalina pura. La miocardiopatía (miocarditis) se observa en una minoría de enfermos de feocromocitoma, tal vez por el exceso de catecolaminas. Tal proceso suele ser reversible una vez extirpado el tumor, y la insuficiencia cardíaca congestiva mejora con el bloqueo adrenérgico alfa preoperatorio. Sin embargo en casi todos los pacientes el grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma no difiere del que se observa en hipertensión esencial.

TRATAMIENTO

Preparación preoperatoria y farmacoterapia. Una vez diagnosticado el feocromocitoma, se prepara al enfermo para cirugía por medio de bloqueo adrenérgico en un lapso de una a cuatro semanas. En el bloqueo adrenérgico permite la corrección espontánea de cualquier contracción volumétrica del plasma inducido por catecolaminas. El bloqueo alfa por lo común se logra con fenoxibenzamina por vía oral, un antagonista no competitivo e irreversible que actúa más bien a nivel de los receptores adrenérgicos alfa₁. La posología comienza con 5 mg de fármaco dos veces al día y la dosis se aumenta poco a poco a razón de 10 mg cada uno a 4 días hasta llegar a un máximo de 50 a 100 mg dos veces al día. Los límites usuales de la dosis necesaria van de 30 a 80 mg/día. Los objetivos de la terapéutica incluyen normalizar la presión arterial ($\leq 160/\leq 90$ mmHg), evitar la hipertensión paroxística y anular las taquiarritmias

(extrasístoles ventriculares de menos de 1 a 5 minutos) sin inducir hipertensión ortostática intolerable (es decir un decremento de $>85/>45$ mmHg en ortostatismo), entre los efectos adversos de las dosis adecuadas de fenoxibenzamina estas hipotensión ortostática, taquicardia, congestión nasal, xerostomía, diplopía y disfunción eyaculatoria. En individuos que no toleran la fenoxibenzamina hay que utilizar prazosina, antagonista adrenérgico alfa1 selectivo, en dosis de 0.5 a 16 mg/día por vía oral, dos a cuatro veces al día.

Si el bloqueo adrenérgico alfa no permite controlar del todo la presión arterial o las taquiarritmias, incluida la taquicardia sinusal, se emprende el bloqueo adrenérgico beta con propranolol a razón de 10 mg a 40 mg vía oral cuatro veces al día. Es importante no iniciar dicho bloqueo sin antes haber usado el bloqueo adrenérgico alfa; después del bloqueo de los receptores adrenérgicos beta2 vasodilatadores, el acceso ininterrumpido de las catecolaminas a los receptores alfa1 vasoconstrictores puede inducir vasoconstricción no contrarrestada y exacerbación de la hipertensión. El bloqueo adrenérgico beta puede ser más útil aún en caso de tumores que secretan predominantemente adrenalina. En vez de propranolol cabe recurrir a metoprolol o labetalol. En sujetos con contraindicaciones para bloqueo adrenérgico beta cabe utilizar contra las taquiarritmias, lidocaina o amiodarona.

Si no se logra eficacia completa con la combinación de antagonistas adrenérgicos alfa y beta se agregan el inhibidor de la hidroxilasa de tirosina, metilparatirosina alfa, en dosis de 0.25 a 1 gramo por vía oral 4 veces al día. Su uso puede ser complicado por sedación, fatiga, ansiedad, diarrea o reacciones extrapiramidales.

En el tratamiento inmediato de crisis hipertensivas graves resulta eficaz el nitropusiatro intravenoso. También es útil la administración intravenosa de bloqueadores no selectivo adrenérgico alfa1 o alfa2 como la fentolamina (1mg en inyección intravenosa directa, a la que seguirá conteo continuo) cabe recurrir a bloqueadores de canales de calcio.

Es importante no usar opiáceos como narcóticos, antagonistas de narcóticos como naloxona, histamina, hormona adrenocorticotrópica, saralasin, glucagon, ni aminas simpaticomiméticas indirectas como fenilpropanolamina o la tiramina, todos los cuales pueden desencadenar paroxismos de hipertensión al liberar catecolaminas desde el tumor. Los fármacos que bloquean la recaptación de catecolaminas, como los antidepressivos tricíclicos, cocaína o guanetidina pueden empeorar la hipertensión. Los antagonistas adrenérgicos beta, al bloquear los receptores adrenérgicos beta2 vasodilatadores pueden ocasionar vasoconstricción no antagonizada, mediada por mecanismos adrenérgicos alfa, por acción de las catecolaminas circulantes, con lo cual aparecerá hipertensión intensa, salvo que se emprenda en primer término bloqueo adrenérgico alfa. Los antagonistas dopaminérgicos como la metoclopramida o la sulpirida puede ocasionar hipertensión, y es mejor no utilizarlos por ningún concepto.

La asistencia trans y perioperatoria. Las series de necropsia de feocromocitoma indican que incluso los casos clínicamente no manifiestos pueden ser letales. Por lo menos el 90% de los feocromocitomas son benignos y la ablación quirúrgica permite la curación, aunque el 25% de los pacientes pueden mostrar un grado de hipertensión residual menor. El tumor residual puede diagnosticarse por medición de catecolaminas en orina, una a dos semanas después de la operación, la mortalidad quirúrgica de la ablación del feocromocitoma no excede del 2 al 3%, en casos de feocromocitoma maligno, el curso individual es muy variable, pero la supervivencia del 50% a largo plazo no rebasa los cinco años.

Es posible utilizar varias vías quirúrgicas de acceso, con base al cuadro inicial del feocromocitoma particular, y en este sentido la experiencia del cirujano es crucial, por lo común se extirpa toda la glándula suprarrenal en que asienta el feocromocitoma, la asistencia anestésica es guiada por la selección de agentes que no liberan catecolaminas ni potencian los efectos disrítmicos de estos compuestos. Es importante la reposición de glucosa intravenosa, para evitar hipoglucemia que es el cuadro frecuente después de la extirpación. Entre las situaciones en que pueden sugerir paroxismos hipertensivos están la inducción de la anestesia, la intubación, la palpación del tumor y la ligadura de las venas que de él reciben sangre. Si durante la operación aparece hipotensión, el tratamiento inicial debe incluir solución salina por venoclisis para aumentar volumen intravascular, solo después de la expansión volumétrica hasta llegar a la euvolemia, conviene administrar adrenalina por venoclisis.

En caso de paroxismos transoperatorio de hipertensión suele utilizarse nitroprusiato intravenoso, otra opción es el bloqueo adrenérgico alfa con fentolamina intravenosa (antagonista de los receptores alfa1 y alfa2), que se inicia con dosis de 1 mg para seguir con su administración por venoclisis, también se ha utilizado la nicardipina, un antagonista de los canales de calcio.

En el período postoperatorio surgen algunos problemas con cierta frecuencia:

- 1.Hipotensión. suele ser consecuencia de hipovolemia y mejora con la administración intravenosa de solución salina, con apoyo de la presión venosa central, después de la repleción volumétrica, es posible el inicio de noradrenalina.
- 2.Hipertensión. Las catecolaminas plasmáticas permanecen altas durante varios días después de la extirpación completa del feocromocitoma. Incluso dos semanas después de la operación se sabe que el 25% de los pacientes muestran hipertensión residual. Para esa fecha el diagnóstico diferencial incluye restos de tumor no extirpado, hipertensión esencial o secundaria a daño renal causada por hipertensión previa. La medición de catecolaminas en orina. Hecha por los menos una a dos semanas después de la ablación del tumor. Esclarecerá el punto.
- 3.Hipoglucemia. Después de corregir el exceso de catecolaminas, puede aumentar la liberación de insulina y también la reactividad de los órganos terminales y ocasionar hipoglucemia. Esta última puede quedar disimulada en

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

forma de hipotensión refractaria. Es útil la administración intravenosa de solución glucosada al 5% durante la operación o durante el post operatorio inmediato.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Casi todos los feocromocitomas son neoplasias encapsuladas y focales. Pero el 5 al 10% son malignos. Su carácter maligno se determina por el comportamiento biológico del tumor, por invasión de tejidos vecinos o diseminación metastáticas a distancia. Hay mayor probabilidad de que los tumores extrasuprarrenales envíen metástasis, en comparación con los primarios de suprarrenal, la biosíntesis de catecolaminas tiende a mostrar perturbación particular en los tumores cancerosos, con secreción de cantidades de DOPA y dopamina metabolizados hasta la etapa de AVM, que se detecta en orina. El incremento de la concentración plasmática de DOPA en el feocromocitoma sugiere malignidad. En individuos con feocromocitoma maligno, la base del tratamiento de las manifestaciones del exceso de las catecolaminas sigue siendo el bloqueo adrenérgico alfa y beta con fenoxibenzamina y propranolol. Si no se controlan los efectos de catecolaminas, cabe obtener buenos resultados con la metilparatrosina alfa, que es un inhibidor de la hidroxilasa de tirosina, a razón de 0.25 a 1 gr cuatro veces al día.

Las metástasis tienden a crecer con lentitud y el curso natural del feocromocitoma maligno es variable. El feocromocitoma maligno se presenta en el 10% de los casos, e implica una supervivencia a 5 años del 23% al 44% frente al 97% de los feocromocitomas benignos. Entre los sitios frecuentes de metástasis esta el plano retroperitoneal, el hueso, ganglios linfáticos e hígado. La citorreducción quirúrgica periódica es útil a veces para controlar los síntomas. La utilización de la quimioterapia ha sido desalentadora en términos generales, pero en algunos pacientes puede obtenerse provecho con combinación de vincristina, ciclofosfamida y dacarbacina; las metástasis a hueso presentan una respuesta moderada a radiación, aunque la neoplasia no es particularmente susceptible a ese método.

Se han sugerido como factores pronóstico de un curso clínico maligno el tamaño y la invasión local, mientras que la edad avanzada, la ausencia de afección familiar u otras enfermedades endocrinas y el ADN diploide favorecen la benignidad.

JUSTIFICACIÓN

El interés del presente trabajo es conocer la frecuencia de feocromocitoma maligno en una muestra de población Mexicana, Así como también identificar las características del feocromocitoma, haciendo hincapié en el aspecto clínico y con ello obtener un conocimiento acerca de su comportamiento en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante determinar la frecuencia de feocromocitoma maligno y conocer los factores que rodean malignidad en nuestra población Mexicana ya que no se tiene ningún registro. Se estima que el feocromocitoma maligno tiene una supervivencia a 5 años del 23% al 44% frente al 97% de feocromocitoma benigno. En este contexto es importante además de determinar la frecuencia, definir factores que rodean a esta neoplasia con mayor morbimortalidad. Para ello analizaremos una muestra de pacientes de nuestro instituto en los últimos 10 años.

HIPOTESIS

"La frecuencia de feocromocitoma maligno es mayor en pacientes con diagnóstico de feocromocitoma familiar comparado con aquellos pacientes con diagnóstico de feocromocitoma esporádico".

OBJETIVOS

GENERAL:

1. Identificar pacientes con diagnóstico de feocromocitoma esporádico y familiar en los pacientes atendidos en el INCMNSZ en el periodo comprendido de Enero de 1995-Junio del 2005 y determinar en éstos la frecuencia de feocromocitoma maligno

ESPECÍFICOS:

1. Describir las características clínicas de los pacientes diagnosticados con feocromocitoma.
2. Describir las características anatómo-clínicas de los feocromocitomas

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Es un estudio observacional, transversal y retrolectivo.

MUESTRA: La muestra estará integrada por aquellos pacientes que son atendidos en el INCMNSZ y que cuentan con el diagnóstico de feocromocitoma.

Criterios de inclusión:

- 1) Paciente masculino o femenino con diagnóstico de feocromocitoma (CIE 1940, 2270) por uno o mas de los siguientes métodos:
 - a. Niveles de catecolaminas en sangre u orina (VER APÉNDICE 1)
 - b. Diagnóstico por patología.
- 2) Individuo de edad comprendida de 18 años en adelante

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de tumores suprarrenales productores de cortisol o andrógenos.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Feocromocitoma: tumor que produce, almacena y secreta catecolaminas, suele localizarse en glándula suprarrenal o a partir de células cromafines situadas en ganglios simpáticos

Feocromocitoma maligno: Su carácter maligno se determina por el comportamiento biológico del tumor, por invasión de tejidos vecinos o diseminación metastáticas a distancia

Paraganglioma: feocromocitoma extrasuprarrenal.

Incidentaloma: es un tumor encontrado de forma casual (incidental) en ausencia de sintomatología específica al realizar una exploración radiológica por otras patologías.

Feocromocitoma familiar: El feocromocitoma que se hereda de forma autosómico dominante, ya sea aisladamente o en combinación con otra anomalía

Neoplasia endocrina múltiple 2A: Carcinoma medular de tiroides e hiperplasia de células C, feocromocitomas, hiperplasia medular suprarrenal e hiperplasia de paratiroides

Neoplasia endocrina múltiple 12: Carcinoma medular de tiroides e hiperplasia de células C, Feocromocitoma e hiperplasia medular suprarrenal, neuromas mucosos, rasgos marfanoides.

Von Hippel Lindau: Quistes renales, hepáticos, pancreáticos, y epididimales, carcinoma de células renales, neuromas mucosos, rasgos marfanoides.

Neurofibromatosis tipo 1: neurofibromatosis, manchas cutáneas café con leche, Scwanomas, meningiomas, gliomas, feocromocitoma

Apéndice 1. Niveles diagnósticos de catecolaminas para feocromocitoma en plasma y sangre

Plasma	Orina
Epinefrina <100 pg/ml	Metanefrinas totales <900 mcg/24 hr
Norepinefrina <750 pg/ml	Normetanefrinas <60 mcg/24 hr
Dopamina <30 pg/ml	Metanefrina 300 mcg 300 mcg/24 hr
Catecolaminas totales <880 pg/ml	Relación creatinina/metanefrina <600
	Ácido vanililmandélico 0.5-12.5 mg/24 hr
	Dopamina 200-500 mcg/24 hr
	Adrenalina 5-18 mcg/24 hr
	Noradrenalina 15-80 mcg/24 hr
	Catecolaminas totales 20-90 mcg/hr

VARIABLES A ANALIZAR: Edad del paciente, edad del diagnóstico, lugar de residencia, otros familiares con diagnóstico de feocromocitoma, sintomatología, comorbilidades y estudios de laboratorio y gabinete diagnósticos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizarán las frecuencias de las variables ya señaladas en los grupos feocromocitoma benigno y maligno, se empleará estadística descriptiva para las variables no gaussianas, emplearemos frecuencias absolutas, relativas, promedios y rangos y emplearemos la prueba exacta de Fisher o chi-cuadrada para establecer la significancia estadística de nuestras comparaciones con una confianza del 95% y valores de $p \leq 0.05$. Utilizaremos el programa computacional SABER (Statistical Analysis Battery for Epidemiological Research).

RESULTADOS

De los 24 feocromocitomas analizados 18 de ellos fueron esporádicos y 6 de ellos familiares (Tabla 2)

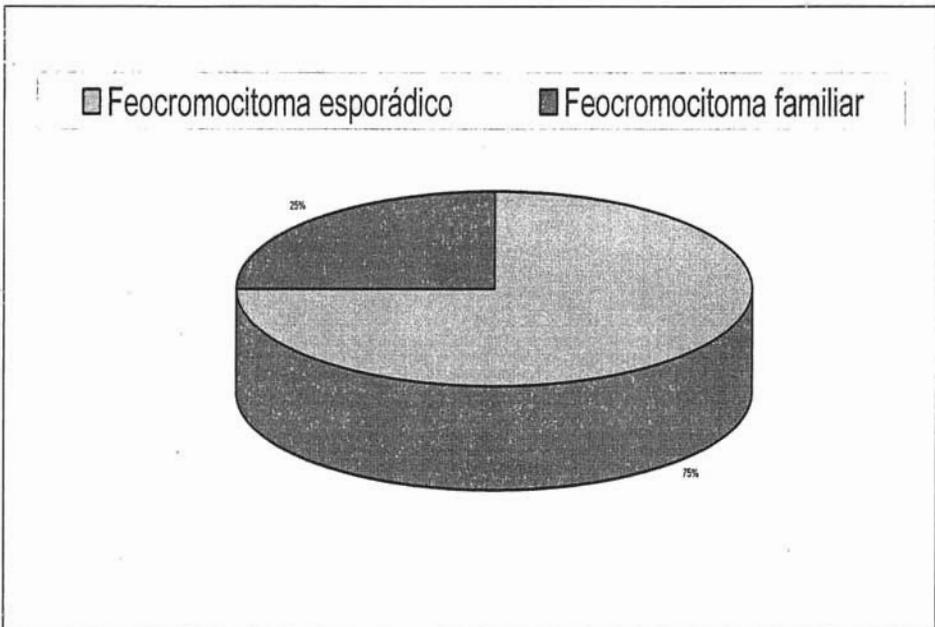


Tabla 2. Frecuencia de feocromocitoma esporádico y feocromocitoma familiar

Del total de feocromocitomas, el 83% (20) correspondió a mujeres y un 17% (4) a hombres. La edad promedio del diagnóstico del feocromocitoma fue a los 41.4 años siendo el paciente de menor edad de 18 años y el de mayor edad 71 años (tabla 3).

El género femenino predomina en frecuencia tanto en el grupo de incidentalomas como en el grupo de no incidentalomas, observándose una frecuencia de 86.7% de mujeres en el primer grupo y del 77.8% en el segundo grupo, diferencias que no fueron estadísticamente significativa, $p=0.86$, $OR=1.86$ e $IC\ 0.16$.

La frecuencia por género femenino o masculino, no demostró diferencia entre los casos familiares o esporádicos, $OR= 0.0$, $P= 0.54$ e $IC:0.0-3.4$.

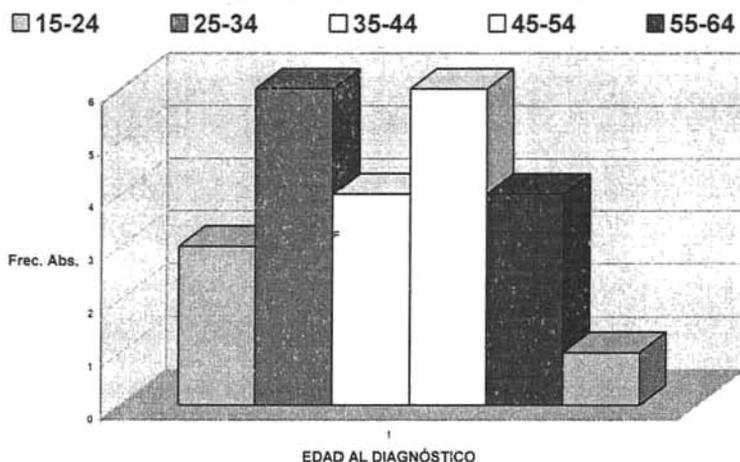


tabla 3: Edad de diagnóstico de feocromocitoma

Se demostró que de los 24 pacientes con feocromocitoma 9 de ellos correspondieron a incidentalomas y de éstos en 4 de ellos el diagnóstico se realizó por medio de TAC, 4 por RM y 1 de ellos por gammagrafía. De los 24 feocromocitomas 18 (75%) de ellos son esporádicos y 6 (25%) familiares, 2 correspondieron a NEM 2 A, 3 a paragangliomas y 1 a VHL.

En cuanto a la localización anatómica del feocromocitoma, 6(25%) fueron derechos, 12(50%) izquierdos, 2(8%) bilaterales y extraadrenales 4(17%). (tabla 4)

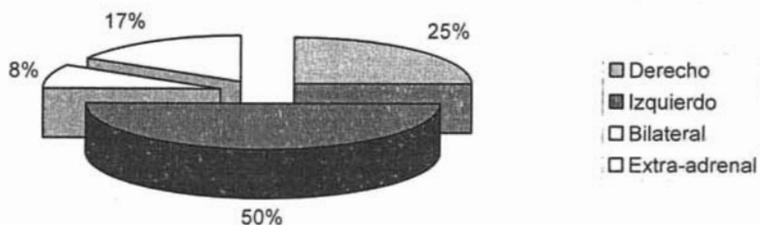
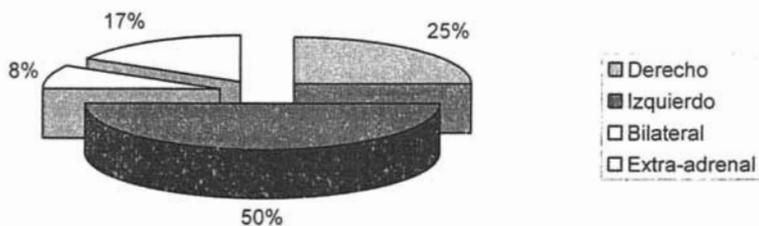


tabla 4: localización anatómica del feocromocitoma



En los casos familiares, la localización fue bilateral en ambos NEM 2 A, en un paraganglioma fue de localización izquierda y en dos de ellos extra-adrenal. En el caso de VHL su localización fue derecha. (tabla 5)

FEOCROMOCITOMA		LOCALIZACIÓN	
ESPORÁDICO		Derecho	7
		Izquierdo	11
FAMILIAR			
Paragangliomas	3		
MEN2A	2	Izquierdo	1
VHL	1	Derecho	1
		Bilaterales	2
		Extra-adrenal	2

Tabla 5: Localización de feocromocitoma esporádico y familiar.

Del total de los feocromocitomas 4 correspondieron a un comportamiento maligno y 20 de ellos benignos. (tabla 6)

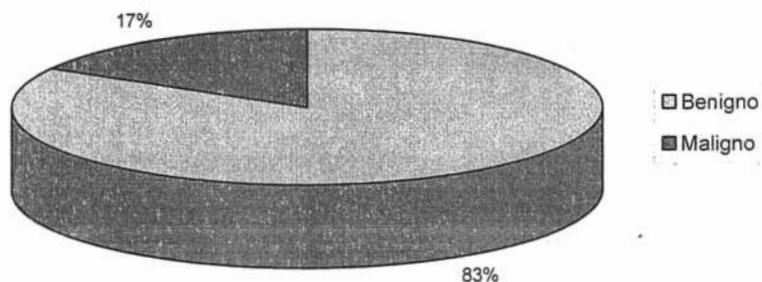


Tabla 6: frecuencia de feocromocitoma benigno y maligno.

De los feocromocitomas benignos 70% fueron unilaterales, comparado con el 100% de unilateralidad en los malignos, aunque al realizarse el análisis estadístico las diferencias no fueron estadísticamente significativas, OR=0.0, IC: 0,0-3.4 y p=0.54

Se observaron diferencias con tendencias a la significancia para la frecuencia de feocromocitoma derecho (unilateralidad) entre los feocromocitomas

benignos y malignos, siendo para el primer grupo una frecuencia el 21.4% contra una frecuencia del 75% en los feocromocitomas malignos. Con una $p=0.08$, OR: 0.09 e IC: 0.0-1.9.

La frecuencia de feocromocitomas bilaterales fue mayor en los casos de feocromocitoma familiar en contra de los esporádicos con 33% y 0% respectivamente, siendo esta diferencia significativa con un $OR=\infty$, por el pequeño tamaño de la muestra, $P=0.05$, e IC: 1.5- ∞ ,

Se encontró que en 4(17%) pacientes el feocromocitoma fue de comportamiento maligno. De los cuales 2 se detectaron de forma incidental y dos de forma intencionada (tabla 7)

FEOCROMOCITOMA BENIGNO N=20		FEOCROMOCITOMA MALIGNO N=4	
Incidentaloma	7	Incidentaloma	2
No incidentaloma	13	No incidentaloma	2

Tabla 7: presentación de incidentaloma en feocromocitoma benigno y maligno.

Sintomatología

En los 24 pacientes con feocromocitoma. la hipertensión arterial sistémica se presentó en el 100%, las palpitaciones en el 62.5%, cefalea en el 54% y sudoración en el 29.1%. (tabla 8 y 11)

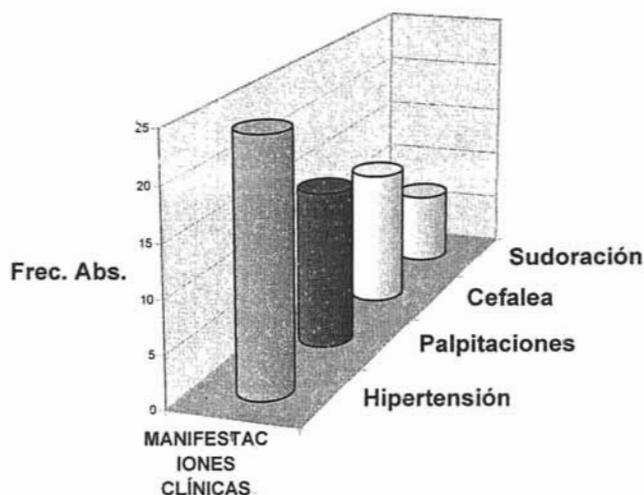


Tabla 8: manifestaciones clínicas en el total de pacientes analizados

En el caso de feocromocitoma maligno que correspondió a 4 casos, en el 100% se presentó hipertensión arterial, en el 75% palpitaciones, en el 50% cefalea y en el 25% sudoración. (tabla 9 y 11)

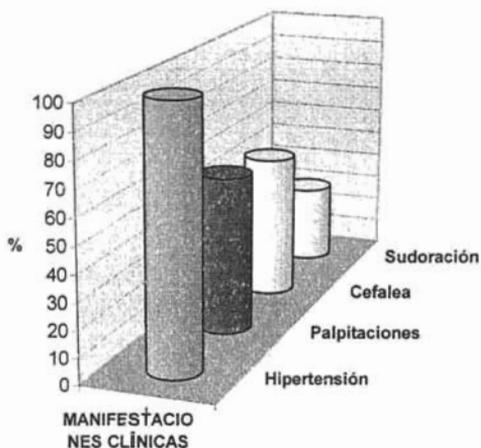


Tabla 9. Manifestaciones clínicas en feocromocitoma maligno

En el caso de feocromocitoma benigno que correspondió a 20 casos en el 100% se presentó hipertensión arterial, en el 60% palpitaciones, en el 55% cefalea y en el 30% sudoración. (tabla 10 y 11)

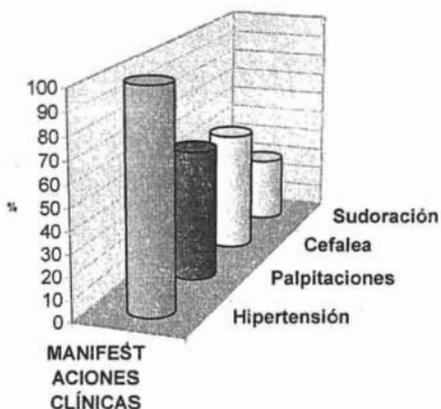


Tabla 10. Manifestaciones clínicas de feocromocitoma benigno.

Tabla 11. Comparación de las frecuencias manifestaciones clínicas de feocromocitoma. FB: feocromocitoma benigno; FM: feocromocitoma maligno

	No de casos FB	No de casos FM	OR	IC	p
HAS	20	4	1.0	0.2-6.2	1.0
PALPITACIONES	12	3	0.5	0.0-7.8	1.0
CEFALEA	11	2	1.2	0.1-19.9	1.0
SUDORACION	6	1	1.3	0.1-78.6	1.0

En todos los feocromocitomas se utilizó estudios de gabinete, TC en 14 casos, RM en 7 casos y en 3 de ellos gammagrafía. (tabla 12)

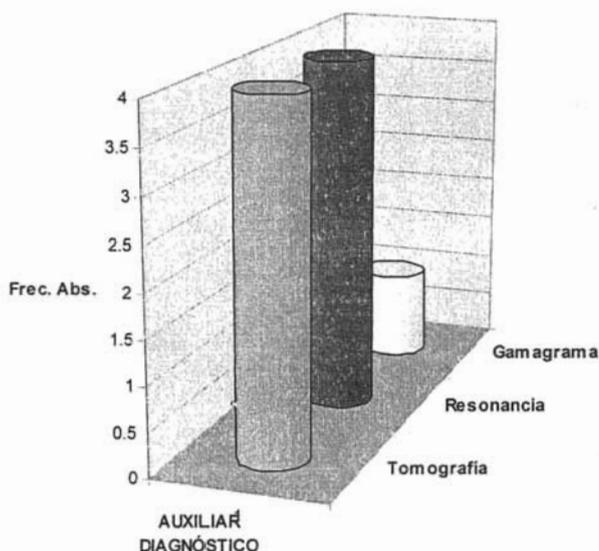


Tabla 12: Auxiliares diagnósticos

En 22 pacientes de los 24 se llevaron a cabo determinación de catecolaminas en orina y/o en plasma, en todos ellos con parámetros elevados de los mismos, en dos pacientes se realizó diagnóstico por patología.

Se observaron frecuencias idénticas de síndromes hereditarios, tanto en el grupo de feocromocitoma maligno como en el grupo de feocromocitoma benigno con una $p=1.0$, $OR:1$ e $IC: 0.02-16.31$

CONCLUSIONES

Durante el periodo comprendido de enero de 1995 a enero de 2005 se diagnosticaron 24 casos de feocromocitomas, 83% correspondieron al género femenino, observándose una razón de 5:1 mujeres:hombres.

La edad promedio del diagnóstico fue de 41.4 años, con un rango de 53 años, edad promedio que coincide con la reportada en la literatura cuya edad de presentación es generalmente la quinta década de la vida.

Del total de los feocromocitomas analizados, el diagnóstico se realizó incidentalmente en el 37.7% de los casos, los auxiliares de diagnóstico empleados fueron RMN y tomografía en el 44.4% de los casos y 11.11% para gammagrafía. De los casos con sospecha diagnóstica previa el diagnóstico se confirmó mediante niveles de catecolaminas en orina y/o plasma (86.7%) y por estudio patológico post-quirúrgico en el 13.3% restante. En el 100% de estos casos se encontró el antecedente de realización de imagenología.

La localización más frecuente de los feocromocitomas fue unilateral izquierdo (50%) seguido del derecho (25%), bilateral (8%) y extra-adrenal (17%).

La frecuencia de síndromes genéticos asociados con feocromocitomas fue del 25%, mucho mayor a la reportada en otras series en las que la frecuencia es del 10%. Se identificaron 3 paragangliomas, un síndrome de Von-Hippel Lindau y dos neoplasia endócrinas múltiples. Los dos casos de feocromocitoma bilateral se observaron en estos últimos.

En relación al comportamiento de los feocromocitomas el 17% fue considerado maligno, no existiendo diferencias por género ni en cuanto a casos esporádicos o familiares. También se encontró elevada la frecuencia de feocromocitomas malignos ya que en la literatura se reporta un 10%.

Dentro de la sintomatología el 100% de los casos presentó hipertensión arterial sistémica, 62.5% palpitaciones, 54.16% cefalea y 29.2% sudoración. El comportamiento clínico fue similar al separar los feocromocitomas benignos y malignos.

BIBLIOGRAFIA

1. New genetic causes of pheochromocytoma: current concepts and the clinical relevance. Keio J. Med. 2005 Mar; 54(1):15-21.
2. Pheochromocytoma, in challenging cases in Endocrinology, M Molich. Gillan MP, landsberg. Humana press 9:155-183, 2002
3. Germ-line mutation in nonsyndromic pheochromocytoma. Hartmut PH et al. N England Med 346:1459,2002
4. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Lenders JWM et al: JAMA 287:1427, 2002
5. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Kercher KW. Surg Endosc. 16:100, 2002
6. Malignancy in pheochromocytoma. Salmenkivi K, Heikkila P,APMIS. 2004 Sep; 112 (9):551-9
7. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. Linwah Yip et al. J Am coll surg 2004 ;198 :525-535.
8. Familial Malignant catecholamina-secreting paraganglioma with prolonged associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene. Abbiel. Et al: J clin Endocrinol Metab, sep 20002, 87(9):4101-4105
9. tumores de la médula suprarrenal. Feocromocitoma. E. Montanya. Medicine 2004; 9(15): 937-945
10. comparison of sporadic and familial pheochromocytoma. Bissada, N. Et al. Duplement BJU. Supplement 2 oct (94) :291
11. plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease and MEN type 2. Graeme E. Et al. N England Med 340:1872,1999
12. genetic and epigenetic profile of sporadic pheochromocytoma. Cascon A. J Med Genet; 2004, e 30.
13. international consortium of familial Pheochromocytoma. Endocr Rev; 21(1) 527; Feb 2000.
14. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. Pacak, K. J of int med 2005;257 60-68.
15. pheochromocytoma: 25 years of experience. Servais A. Arch Mal Coeur Vaiss -oct 2003 ;96(10) :963-6.
16. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma : The Mayo Clinic Experience. Yogish C. Et al. J Clin Endo Met. 88(10):oct, 2003.
17. Bilateral pheochromocytoma and congenital anomalies associated with a de novo germline mutation in the von hippel-lindau gene. Frrahnak A. A J Kidney Diseases 41(1); Jan 2003.
18. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. Laurence A. Et al. Endocrine care 90(4);2110 Apr 2005.
19. Pheochromocytoma: State-of-the-Art and future prospects. Emmanuel L. Et al. Endoc Rev 24(4): 539-553, Aug 2003.