

Feocromocitoma

Jesús Pozo Román

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. - Universidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son raros tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y, rara vez, dopamina) que derivan de las células cromafines y que asientan habitualmente en la médula suprarrenal y, con menor frecuencia, en los paraganglios simpáticos, denominándose entonces "paragangliomas funcionantes" o "feocromocitomas extra-adrenales" (1). Las células cromafines, llamadas así por su característica tinción con sales de cromo (oxidación de adrenalina y noradrenalina con las sales de cromo), derivan embriológicamente de la cresta neural, desde donde colonizan la médula adrenal y los ganglios simpáticos, localizándose estos a lo largo de la cadena simpática, principalmente en retroperitoneo y tórax.

Los feocromocitomas son tumores habitualmente esporádicos, pero pueden ser familiares, formando parte de determinados síndromes neoplásicos, como son, entre otros: la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), la neurofibromatosis (NF) tipo 1 y los paragangliomas familiares (2). Sus manifestaciones clínicas y bioquímicas son, en su mayor parte, el resultado del exceso de catecolaminas producido por el tumor. Pese a su escasa frecuencia, su importancia radica en que representan una de las escasas causas de hipertensión arterial curable y en que la falta de un diagnóstico precoz conlleva un alto riesgo de morbimortalidad.

En los últimos años, se ha producido un considerable desarrollo en el manejo de estos tumores, especialmente en lo referente a las metodologías diagnósticas

(bioquímicas y de localización) y al conocimiento de sus bases moleculares (3-6).

EPIDEMIOLOGÍA

Los feocromocitomas son tumores muy infrecuentes, aunque su incidencia real no está claramente establecida (7). Se estima en aproximadamente 1:100.000 pacientes y año; de los cuales, sólo un 10-20 % se producirían en niños (1-2 casos 10⁶). Al contrario que en la edad adulta, donde existe una ligera preponderancia del sexo femenino, en niños es más frecuente en el sexo masculino (2:1), con un pico de incidencia entre los 9 y los 12 años (8-11).

Clásicamente, el feocromocitoma ha sido descrito como el tumor del 10 %; ya que, aproximadamente: un 10 % son familiares, un 10 % son bilaterales, un 10 % son extra-adrenales y un 10 % son malignos (12). No obstante, la mayoría de estos datos proceden de series de pacientes con escasa representación pediátrica; de hecho, en la infancia, el porcentaje de feocromocitomas familiares, bilaterales y de localización extraadrenal parece ser substancialmente mayor (20-40 %) (8, 13).

ETIOPATOGENIA Y BASES GENÉTICAS

La mayoría de los feocromocitomas se presentan aisladamente y de forma esporádica (2); no obstante, un porcentaje relativamente importante, al menos en la infancia, se asocia a determinados síndromes, como es el caso de: MEN 2, enfermedad de VHL, esclerosis tuberosa, NF tipo 1, síndrome del paraganglioma familiar, síndrome de Carney y síndrome de Sturge-Weber, entre otros (6, 14).

Correspondencia: Dr. Jesús Pozo Román
Servicio de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús
Avenida Menéndez Pelayo 65. 28009, Madrid
Teléfono/Fax: 91-5035915
Correo electrónico: jpozor@wanadoo.es

Feocromocitoma familiar

La susceptibilidad familiar para el desarrollo de feocromocitoma ha sido claramente demostrada por el hallazgo de mutaciones germinales en el caso del MEN-2, de la enfermedad de VHL, de la NF tipo 1 y, más recientemente, en el caso de los genes que codifican para las subunidades B y D de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa, implicados en el desarrollo del paraganglioma familiar (6, 15).

La *neoplasia endocrina múltiple tipo 2* (OMIM no. 171400) es una enfermedad autosómica dominante (1:40.000 individuos), causada por mutaciones germinales en el proto-oncogen *RET* (10q11.2) que codifica un receptor transmembrana tirosín-quinasa (16). El MEN 2 se clasifica, desde el punto de vista clínico, en tres subtipos: MEN 2A (75 % de los casos), MEN 2B y carcinoma medular de tiroides (CMT) familiar; este último subtipo, por definición, no desarrolla feocromocitoma. El MEN 2A se caracteriza por presentar: CMT, feocromocitoma y adenoma/hiperplasia de paratiroides. El MEN 2B se caracteriza por presentar: CMT, feocromocitoma, hábito marfanoide y ganglioneuromatosis mucosa e intestinal. En el MEN 2, la prevalencia de feocromocitoma se sitúa alrededor del 30-50 % y, cuando se produce, tiende a presentarse tardíamente (5ª-6ª década de la vida) y habitualmente, aunque no de forma constante, después del CMT (17). En la mayoría de los casos, son multifocales, extradrenales, secretores de una mezcla de adrenalina y noradrenalina (1) y rara vez malignos (menos del 5 %). Aunque la correlación genotipo-fenotipo está lejos de ser perfecta, determinadas mutaciones (codon 634, 883 y 918) en el *RET* parecen conllevar un mayor riesgo de feocromocitoma (3, 15).

La *neurofibromatosis tipo 1* (OMIM no. 162200) es una enfermedad autosómica dominante con alta prevalencia (1: 3.000-5.000 individuos) causada por mutaciones en el gen *NFI* (17q11.2) que codifica una proteína, la neurofibromina, que se cree que actúa, en condiciones normales, como un supresor tumoral (15). Las familias con NF han sido divididas clínicamente en dos subtipos, en función de la ausencia (NF tipo 1) o presencia de neurinoma acústico (NF tipo 2). Sólo la NF tipo 1, que representa más del 90 % de los casos de NF, se asocia a feocromocitoma, aunque con escasa frecuencia (0,1-5,7 %). La edad media de presentación del feocromocitoma en la NF tipo 1 se sitúa alrededor de los 40 años; si bien, se ha descrito algún caso en la edad pediátrica. Cuando se presenta, suele ser benigno (alrededor del 90 %), unilateral (más del 75 %), de localización adrenal y secretar preferentemente noradrenalina (17).

La *enfermedad de von Hippel-Lindau* (OMIM no. 193300) es una entidad infrecuente (2-3/100.000 individuos), heredada con un patrón autosómico dominante, debida a mutaciones en el gen *VHL*, que predisponen a una serie de neoplasias malignas y benignas. El gen

VHL (3p25-26), considerado un gen supresor tumoral, codifica dos proteínas (pVHL₁₉ y pVHL₃₀) implicadas en el control del ciclo celular, en la estabilidad del ARNm y en la angiogénesis (regulación de la expresión de genes inducibles por la hipoxia) (15). La enfermedad de VHL ha sido dividida en dos subtipos: VHL tipo 1 (sin asociación a feocromocitoma) y VHL tipo 2 (asociada a feocromocitoma). La VHL tipo 2 ha sido, a su vez, subdividida en: tipo 2A (feocromocitoma, hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central), tipo 2B (feocromocitoma, hemangioblastomas retinianos y del sistema nervioso central y carcinoma renal) y tipo 2C (feocromocitoma aislado). Se ha descrito la existencia de una cierta correlación genotipo-fenotipo y la asociación a determinadas mutaciones de un mayor o menor riesgo de feocromocitoma o de carcinoma renal (19, 20); en cualquier caso, la heterogeneidad genotipo-fenotipo es muy marcada. El porcentaje de pacientes con enfermedad de VHL que desarrollan feocromocitoma se sitúa alrededor del 20-30 %, con una edad media de presentación de 30 años y con un porcentaje elevado de bilateralidad o multifocalidad (más del 50 %). La incidencia de malignidad es escasa (por debajo del 5 %) y suelen secretar noradrenalina; no obstante, alrededor del 30 % no secretan un exceso de catecolaminas; por lo que, en este grupo la sintomatología característica del feocromocitoma puede estar ausente (21).

La contribución a la etiopatogenia del feocromocitoma familiar de los genes que codifican las diferentes subunidades de la enzima *succinato deshidrogenasa* (*SDH*) sólo ha sido reconocida muy recientemente. En el año 2000, se demostró la relación existente entre el paraganglioma hereditario y mutaciones germinales en el gen de la subunidad D de la SDH (*SDHD*), un gen que forma parte del complejo II mitocondrial implicado en el ciclo de Krebs y en la cadena de transporte de electrones (22). Debido a la relación entre paragangliomas y feocromocitomas, la investigación se extendió al posible papel del gen *SDHD* y de los otros tres genes que codifican el resto de subunidades de la SDH (*SDHA*, *SDHB* y *SDHC*); si bien, sólo se han identificado mutaciones germinales, responsables de feocromocitoma y paraganglioma familiar, en *SDHD* (OMIM no. 602690; 11q23) y en *SDHB* (OMIM no. 185470; 1p36-1p35). Las mutaciones en *SDHD* presentan un *imprinting* materno; de forma que sólo los pacientes en los que la mutación ha sido heredada del padre desarrollan la enfermedad (23).

Feocromocitoma esporádico

La etiopatogenia del feocromocitoma esporádico, no familiar, es desconocida; no obstante, estudios recientes indican que un porcentaje no desdeñable de los feocromocitomas esporádicos, sin historia familiar, pueden ser de causa genética. Neuman et al (13), en un grupo

de 271 pacientes, de 4 a 81 años, con feocromocitoma esporádico y sin historia familiar, encontraron que un 24 %, la mayoría de ellos solitarios (68 %), presentaban mutaciones germinales en algunos de los genes asociados a feocromocitoma familiar (45 % en *VHL*, 20 % en *RET*, 17 % en *SDHD* y 18 % en *SDHB*). La menor edad, la multifocalidad (incluyendo tumores adrenales bilaterales) y la localización extradrenal se asociaron significativamente con la presencia de mutaciones. De especial interés, desde el punto de vista pediátrico, es que el 74 % de los pacientes portadores de una mutación se presentaron antes de los 20 años y que de los 57 pacientes incluidos en este grupo de edad, 31 (54 %) eran portadores de una mutación (74 % en *VHL*, 16 % en *SDHB* y 10 % en *SDHD*). En el grupo de edad igual o inferior a los 10 años, aunque el número de pacientes era sólo de diez, la tendencia a presentar una mayor frecuencia de mutaciones (70 %) y a localizarse en el gen *VHL* (86 %) se acentuaba.

El hallazgo de alteraciones moleculares en el tejido tumoral es relativamente frecuente en los feocromocitomas esporádicos (2); si bien, el hallazgo de mutaciones somáticas en los genes implicados en el feocromocitoma familiar es escasa: 10 % en el *RET*, menos del 5 % en *VHL*, desconocida en el *NF1* y excepcional en *SDHD* y *SDHB*. Por el contrario, sí es frecuente la presencia de mutaciones somáticas en el gen supresor tumoral *p53*, especialmente en feocromocitomas malignos y múltiples, y el hallazgo de pérdida de heterocigosidad en determinados cromosomas: 1p, 3p y 22q.

Forma de presentación

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma dependen, en su mayoría, del exceso de catecolaminas, con síntomas y signos de sobreactividad del sistema simpático, entre los que el más constante es la hipertensión arterial; si bien, sólo un 0,5-1 % de los casos de hipertensión arterial secundaria en los niños es debida a un feocromocitoma (8, 10). No existe correlación entre

la concentración de catecolaminas plasmáticas y el grado de hipertensión; de forma que, pacientes con altos niveles séricos de catecolaminas pueden mantener una tensión arterial normal y, por el contrario, un estímulo simpático, puede inducir una crisis hipertensiva sin apenas modificación en los niveles séricos de catecolaminas (24).

Aunque las manifestaciones clínicas del feocromocitoma pueden ser muy variadas (tabla D), la mayoría de los pacientes se presentan con la clásica tríada, asociada a los episodios de hipertensión arterial: cefalea, sudoración profusa y palpitaciones. En los niños, aunque con episodios de exacerbación, la hipertensión arterial suele ser mantenida (70-90 %), al contrario que en los adultos, donde en el 50 % de los casos es sólo episódica, con niveles de tensión arterial normal intercrisis (8). Algunos síntomas son, también, más frecuentes en niños que en adultos: sudoración, alteraciones visuales, náuseas, vómitos y pérdida de peso. Alrededor del 20 % de los feocromocitoma no presentan hipertensión (8) y son diagnosticados como consecuencia del hallazgo casual, en pruebas de imagen realizadas por otro motivo, de una masa suprarrenal (incidentaloma suprarrenal), retroperitoneal o, menos frecuentemente, torácica. La incidencia de feocromocitoma en los incidentalomas suprarrenales suele ser inferior a un 10 % (entre 1,5-23 %) (25), pero en todos ellos debería estudiarse una posible hipersecreción de catecolaminas.

El feocromocitoma puede presentar, además, manifestaciones clínicas inusuales, como es el caso de episodios de hipotensión o de alternancia rápida de hipohipertensión (tumores que secretan sólo adrenalina) o manifestaciones clínicas derivadas de la secreción por el tumor de otros péptidos, como son: ACTH (síndrome de Cushing), PTH o rPTH (hipercalcemia), histamina (hipotensión), interleucina 6 (fiebre), opioides (estreñimiento) o péptido intestinal vasoactivo (diarrea), entre otros (24).

TABLA 1. Principales manifestaciones clínicas y complicaciones del feocromocitoma

Manifestaciones clínicas	Complicaciones cardiovasculares
Hipertensión arterial con/sin crisis paroxísticas	Infarto miocárdico
Cefalea	Miocarditis
Sudoración profusa	Infarto cerebral
Taquicardia y palpitaciones	Infarto renal
Visión borrosa	Espasmo vascular periférico (Raynaud, gangrena)
Palidez cutánea y sudoración acra	Edema pulmonar
Náuseas y vómitos	
Temblor	Complicaciones metabólicas
Crisis de ansiedad	Acidosis láctica
Malestar general	Intolerancia a la glucosa
Dolor epigástrico o precordial	Hipercalcemia
Pérdida de peso o falta de ganancia de peso	Elevación de hematocrito
Intolerancia al calor	Síndrome de Cushing (ACTH ectópica)
Convulsiones	

TABLA 2. Sensibilidad y especificidad de los test bioquímicos en el diagnóstico de feocromocitoma hereditario y esporádico*

	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
	Hereditario	Esporádico	Hereditario	Esporádico
<i>Plasma</i>				
Metanefrinas libres	97	99	96	82
Catecolaminas	69	92	89	72
<i>Orina de 24 horas</i>				
Metanefrinas fraccionadas	96	97	82	45
Catecolaminas	79	91	96	75
Metanefrinas totales	60	88	97	89
Ácido vanililmandélico	46	77	99	86

* Tomado de referencia²⁷

En plasma: las muestras fueron analizadas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y metanefrinas libres (metanefrina y normetanefrina). En orina: Las metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina) fueron analizadas mediante HPLC tras deconjugación ácida y la concentración total de metanefrinas mediante espectrofotometría tras deconjugación ácida. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en orina fueron determinadas mediante HPLC y el ácido vanililmandélico por espectrofotometría

DIAGNÓSTICO

Una vez establecido la sospecha de feocromocitoma, el diagnóstico pasa por la demostración bioquímica del exceso de catecolaminas, por la localización del tumor, mediante la realización de pruebas de imagen, y, en la actualidad, por el diagnóstico molecular.

Diagnóstico bioquímico

La demostración bioquímica de una excesiva producción de catecolaminas es el paso crucial en el diagnóstico del feocromocitoma (26). Este paso requiere la medida de catecolaminas o sus metabolitos en plasma u orina (tabla II). Estas determinaciones tienen una serie de limitaciones (falsos negativos y positivos), pero dada la rareza y gravedad potencial del tumor, lo más importante sería disponer un test cuya normalidad excluyera la presencia de un feocromocitoma (sensibilidad del 100 %). En el año 2002, un amplio estudio multicéntrico, llevado a cabo por Lenders et al. (27) demostró que la determinación, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de los niveles plasmáticos de metanefrinas libres era capaz de detectar la presencia de feocromocitoma con una sensibilidad del 99 %. En caso de no disponer de esta prueba, la *determinación fraccionada de metanefrinas en orina de 24 horas* aportaría rangos de sensibilidad similares (26), aunque con una especificidad menor (tabla II). La ventaja de medir metanefrinas respecto a la de catecolaminas radicaría en que las primeras son producidas de forma continua por las células tumorales, independientemente de la secreción de catecolaminas; mientras que, la elevación de catecolaminas en plasma puede ser episódica y, en otros casos, inespecífica como consecuencia de una activación casual simpático-adrenal. La alta sensibilidad de los dos tests antes mencionados ha sido confirmada por otros trabajos y existe un consenso, cada vez mayor, según el cual, la negatividad de cualquiera de estas prue-

bas, especialmente de la realizada en plasma, sería suficiente para excluir la presencia de un feocromocitoma. No obstante, algunos tumores muy pequeños en pacientes normotensos y asintomáticos, estudiados en el contexto de un historia familiar positiva, o con enfermedad recurrente microscópica, podrían escapar al diagnóstico.

El mayor problema diagnóstico se plantea debido a la existencia de un número importante de falsos positivos; de ahí, la importancia de eliminar sus posibles causas: condiciones de obtención y almacenamiento de las muestras, influencia de determinados alimentos (ácidos cafeico y dihidrocafeico, cereales, quesos, plátano...), estimulantes (caféina, nicotina) y actividad física, así como la presencia de enfermedades (alteración de la función renal, hipertensión arterial) y medicaciones previas (paracetamol, antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos...). Una vez corregidas estas posibles interacciones, la repetición de los estudios, la determinación simultánea de catecolaminas y metanefrinas en sangre y orina o la realización de un test de supresión con clonidina (disminución, en ausencia de tumor, de catecolaminas o metanefrinas plasmáticas tras la administración de clonidina) puede en algunos casos, ayudar a clarificar el diagnóstico (26).

Un aspecto muy importante a la hora de interpretar los resultados es la disponibilidad de rangos de referencia de normalidad adecuados a la edad, especialmente en niños, donde las diferencias con los adultos son especialmente manifiestas (27).

Diagnóstico de localización

Una vez establecida la evidencia bioquímica de la existencia de un feocromocitoma, el tumor debe ser localizado. Alrededor del 98 % de los feocromocitomas se localizan en abdomen o pelvis y la localización más frecuente es la suprarrenal (90 %); no obstante, sobre todo

en niños, el porcentaje de tumores extradrenales, bilaterales o multifocales puede ser muy superior. Varios estudios de imagen pueden ser utilizados para la localización del tumor (29, 30):

Ecografía. Con frecuencia, por su rapidez e inocuidad, la ultrasonografía es el primer estudio de imagen que se realiza en la búsqueda de un feocromocitoma, especialmente en niños y mujeres gestantes; no obstante, su sensibilidad para tumores extradrenales es escasa, lo que la hace poco útil en la búsqueda de tumores en estas localizaciones.

TAC y RNM. La sensibilidad y especificidad de ambas pruebas es similar, detectando tumores de un tamaño igual o superior a 0,5-1 cm. En el caso de tumores adrenales, la sensibilidad de ambas pruebas es del 93-100 %, pero disminuye al 90 % en el caso de tumores extradrenales, metastásicos o recurrentes (29). Ambos métodos tienen una baja especificidad (70-80 %, aunque de sólo el 50% en algunos estudios), un problema importante dada la alta frecuencia de incidentalomas suprarrenales que no son feocromocitomas. En cualquier caso, la RNM presenta algunas ventajas (1), como son: una mayor sensibilidad en tumores extra-adrenales, no requerir contraste y la ausencia de radiación, de especial importancia en niños y gestantes.

Escintigrafía. Los métodos de escintigrafía corporal total disponibles habitualmente utilizan como radiotrazador la metaiodobencilguanidina (MIBG), un análogo aromático radioiodado de norepinefrina que es captado y acumulado en las vesículas adrenérgicas y, por tanto, tiene una gran afinidad por la médula adrenal y por el tejido nervioso adrenérgico, incluidas las células del feocromocitoma. La captación de MIBG es sodio-dependiente y puede ser influenciada por distintas medicaciones (antihipertensivos, digoxina, antidepresivos, antipsicóticos, fármacos simpaticomiméticos, narcóticos...) que deben ser suspendidas antes del examen. La MIBG es marcada habitualmente con I^{131} o I^{123} y administrada por vía intravenosa, con similares resultados en cuanto a especificidad (95-100 %) y sensibilidad (77-90 %) en la localización del feocromocitoma (29). Antes de la prueba, es obligado bloquear la acumulación tiroidea del radioiodo producido por la deiodinación de la MIBG mediante la administración, 24 horas antes y durante 4-7 días después de la prueba, de una solución de yodo o de perclorato potásico (pacientes alérgicos al yodo). El marcado con I^{123} tiene algunas ventajas sobre el realizado con I^{131} y es el radiofármaco de elección, especialmente, en niños. Estas ventajas incluyen: una vida media corta, bajo nivel de emisión gamma y mejor calidad de imagen; además, puede ser usado con la técnica de tomografía por emisión de fotón único, SPECT (*single photon emission computerized tomography*), que mejora la sensibilidad de la escintigrafía planar (29).

Las limitaciones de la escintigrafía convencional con MIBG ha determinado la evaluación, en la última década, de otros radiotrazadores y métodos en el diagnóstico de localización del feocromocitoma, como es el caso de la escintigrafía para el receptor de somatostatina (SRS) (31), que utiliza como radiotrazador el octreótido marcado con $[In^{111}]$ -DTPA (diamino-triamino-pentacetato) o I^{123} , que parece ser útil en la localización de algunas lesiones metastásicas, negativas para la escintigrafía con MIBG, o la tomografía por emisión de positrones (PET) (32). La PET es una nueva modalidad fisiológica de escintigrafía que presenta algunas ventajas sobre la escintigrafía convencional, como son: la baja exposición a radiación, la no necesidad de bloqueo tiroideo previo y la rapidez en la obtención de imágenes. Éstas se obtienen en minutos u horas tras la administración del trazador y no a las 24-48 horas como ocurre con la escintigrafía con MIBG. La PET con $[F^{18}]$ -fluorodesoxiglucosa (FDG) no es especialmente recomendada, ya que la FDG no es un trazador específico para feocromocitoma, sino que es captado ávidamente por cualquier célula de rápido metabolismo. Trazadores más específicos, como: $[C^{11}]$ -hidroxiefedrina, $[C^{11}]$ -epinefrina, $[F^{18}]$ -DOPA o 6- $[F^{18}]$ -Fluor-dopamina, han sido utilizados en la evaluación de pacientes con feocromocitoma; si bien, la experiencia es todavía muy escasa y limitada, en la mayoría de los casos, a determinados centros de investigación.

En conclusión, ante la sospecha de feocromocitoma con resultados bioquímicos positivos, debe realizarse inicialmente una TAC/RNM, seguida de la obtención de imágenes funcionales con $[I^{123}]$ -MIBG antes de planificar la cirugía. En los centros que dispongan de PET con trazadores específicos, éstas técnicas podrían ser utilizadas en vez de la $[I^{123}]$ -MIBG. En caso de que las escintigrafías con trazadores específicos fallen en la localización del feocromocitoma y/o se deba excluir la presencia de metástasis antes de la cirugía, podría realizarse PET con $[F^{18}]$ -FDG o SRS (29, 30).

Diagnóstico molecular

La necesidad de un estudio molecular (1) es especialmente importante en los pacientes en edad pediátrica, así como en el caso de feocromocitomas adrenales bilaterales, extraadrenales o multifocales, donde la incidencia de alteraciones genéticas se ha demostrado considerablemente superior. Dada la frecuencia de afectación de los diferentes genes implicados, el estudio debería iniciarse en los feocromocitomas de localización adrenal en el gen *VHL*, seguido del *RET*. En el caso de feocromocitomas extradrenales, sería más útil la búsqueda de mutaciones en *VHL*, seguido de *SDHD* y *SDHB* (15).

TRATAMIENTO

El tratamiento del feocromocitoma es básicamente quirúrgico (3). La extirpación del tumor permite la cu-

ración completa en más del 90 % de los casos. La cirugía en el feocromocitoma presenta una serie de peculiaridades, como son: a) el alto riesgo cardiovascular (crisis hipertensiva, hemorragia cerebral, arritmia o infarto miocárdico) secundario a la posible liberación masiva de catecolaminas por la inducción anestésica, la intubación, las maniobras quirúrgicas o la manipulación del tumor; y b) El riesgo de hipotensión y shock, secundario a la hipovolemia previa y a la caída brusca de catecolaminas tras el aislamiento (clampaje vascular) y extirpación del tumor (33).

Tratamiento preoperatorio

El principal objetivo del tratamiento preoperatorio en la cirugía del feocromocitoma ha sido prevenir las complicaciones vasculares asociadas a la cirugía, mediante el bloqueo de la síntesis o de los efectos del exceso de catecolaminas. También es importante descartar, mediante ecografía, la presencia de una miocardiopatía, habitualmente dilatada, secundaria al exceso crónico de catecolaminas que podría complicar el tratamiento quirúrgico.

Desde la introducción rutinaria del bloqueo alfa preoperatorio, la mortalidad operatoria del feocromocitoma ha disminuido desde, aproximadamente un 50 % a menos de un 3 %. El fármaco más utilizado y con el que se dispone de mayor experiencia, especialmente en niños (34), es la fenoxibenzamina, un antagonista no competitivo y no selectivo de los receptores alfa-adrenérgicos (alfa-1-postsinápticos y alfa-2-presinápticos), que los inhibe de forma irreversible y con un efecto dosis dependiente. El tratamiento se inicia con dosis bajas, 0,2 mg/kg/día, que se van incrementando a razón de 0,2 mg/kg cada 4 días (repartido en 4 dosis diarias) hasta que la hipertensión es controlada (dosis máxima: 4 mg/kg/día y 10 mg/dosis), lo que puede llevar desde varios días a semanas. El incremento de la dosis de fenoxibenzamina puede verse limitado por sus frecuentes efectos secundarios: taquicardia refleja, hipotensión ortostática, congestión nasal y sedación. La inhibición de los receptores alfa-1-postsinápticos produce vasodilatación, lo que determina la disminución de la tensión arterial y favorece la recuperación de la volemia (se recomienda aportar abundantes líquidos y dieta rica en sal durante los días o semanas previos a la intervención). La inhibición de los receptores alfa-2-presinápticos produce, a menudo, taquicardia refleja, que suele requerir tratamiento con beta bloqueantes (propranolol); si bien, deben emplearse con precaución, especialmente en niños con miocardiopatía. En cualquier caso, nunca deben utilizarse beta-bloqueantes antes de haber conseguido un bloqueo alfa suficiente; ya que, podrían desencadenar una crisis hipertensiva debido al aumento, no contrarrestado, del efecto alfa.

Tratamiento médico durante el acto quirúrgico

El bloqueo alfa-adrenérgico preoperatorio, pese a controlar la tensión arterial, no evita el riesgo de una liberación masiva de catecolaminas durante la cirugía, en cantidades que pueden exceder en más de 1000 veces los valores normales (33), particularmente durante la incisión abdominal y la manipulación directa del tumor, pero también, en el caso de cirugía laparoscópica, durante el neumoperitoneo. Una estricta monitorización directa de la presión arterial y de la presión venosa central es obligada durante la intervención. En la mayoría de los casos y series pediátricas, el control intraoperatorio de la hipertensión arterial se realiza con una perfusión continua de nitroprusiato sódico (34). La presencia de arritmias intraoperatorias puede ser controlada con lidocaína, propranolol o esmolol.

Después del clampaje vascular del tumor, puede producirse una profunda hipotensión que suele responder a una expansión rápida de la volemia con los fluidos apropiados. En casos de disfunción miocárdica, el aporte de fluidos debe ser cuidadosamente controlado a partir de la presión venosa central. Rara vez es necesario el uso de drogas vasopresoras (dopamina, fenilefrina o noerpinefrina) para mantener la tensión arterial.

Tratamiento quirúrgico

En la última década, la cirugía suprarrenal ha cambiado dramáticamente con la introducción de técnicas mínimamente invasivas (laparoscopia y retroperitoneoscopia), que se han unido a las clásicas operaciones abiertas por vía transabdominal o lumbar (3). Es objeto de discusión cuál debe ser la actitud quirúrgica en el caso de que el feocromocitoma sea esporádico o familiar y la conveniencia en el caso de tumores bilaterales o familiares (alto riesgo de recidiva) de preservar o no la función adrenal cortical, mediante adrenalectomía subtotal o autotrasplante adrenocortical (3, 33).

La mayoría de los feocromocitomas adrenales esporádicos serán unilaterales y la glándula no afectada estará libre de predisposición para desarrollar un nuevo tumor. En estos casos, la tendencia más extendida es a realizar una adrenalectomía total. En pacientes con tumores de menos de 5 cm (menor riesgo de malignidad), aunque es controvertido, por el mayor riesgo de recurrencia, podría contemplarse la posibilidad de una adrenalectomía subtotal.

En los casos familiares, durante la década de los setenta, la actitud habitual en los casos de feocromocitoma familiar, incluso unilateral, era realizar una adrenalectomía total bilateral. En los últimos años, la morbimortalidad dependiente de la insuficiencia suprarrenal resultante y el conocimiento de que sólo, alrededor, del 50 % de los pacientes con MEN-2 o enfermedad de VHL desarrollarán un feocromocitoma contralateral, ha hecho que, en la actualidad se tienda en estos casos

a realizar una adrenalectomía unilateral total o preferentemente subtotal.

En el caso de feocromocitomas adrenales bilaterales (familiares o esporádicos), la tendencia es a realizar una adrenalectomía bilateral subtotal o una adrenalectomía subtotal unilateral con adrenalectomía total contralateral.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Se acepta generalmente que entre el 10-20 % de los feocromocitomas son malignos, aunque ciertos subgrupos de pacientes o características del tumor parecen conllevar un mayor riesgo de malignidad, como sería el caso de: tumores esporádicos, tumores grandes (más de 5 cm), sexo femenino, tumores extrarrenales y tumores por mutaciones en el gen *SHDB*; no obstante, los resultados de las series no son homogéneos (1, 35). El pronóstico vital en estos tumores es muy variable y aunque algunos pacientes pueden vivir décadas, la supervivencia media a los 5 años es del 36-74 %, tanto en niños como adultos (36).

La diferenciación histológica entre feocromocitoma maligno y benigno plantea numerosos problemas, ni siquiera la invasión local y vascular es una prueba fehaciente de malignidad. La única prueba inequívoca de malignidad es el hallazgo de metástasis en tejidos no cromafines, habitualmente en: esqueleto, ganglios linfáticos, hígado, pulmón y cerebro (1). Estudios en el tejido tumoral de marcadores moleculares o histoquímicos que indiquen un mayor riesgo de malignidad han mostrado resultados ambiguos.

El tratamiento requiere una aproximación multilateral, utilizando la cirugía para reducir el volumen tisular del tumor, radioterapia, quimioterapia y bloqueo de la actividad endocrina del tejido tumoral residual (fenoxibenzamina o alfa-metiltirosina) (35). El principal tratamiento, en aquellos tumores que demuestran una buena captación del trazador, es la administración de I^{131} -MIBG que consigue una mejoría de los síntomas en alrededor del 50 %, con remisión parcial o completa en aproximadamente el 20 % (37, 38). En aquellos tumores en la captación de MIBG es escasa o ausente, la única opción terapéutica es la quimioterapia que, además puede asociarse al tratamiento con I^{131} -MIBG en aquellos casos en los que no se consigue, al menos una remisión parcial. Aunque la quimioterapia, habitualmente con múltiples agentes, puede obtener respuestas positivas en alrededor del 50 % de los pacientes y prolongar la supervivencia algunos años, no es curativa. Nuevas terapias están siendo evaluadas en la actualidad, como es el caso de: la utilización de octreótido para disminuir la sintomatología o la utilización de isótopos emisores de radiación β o quimioterapia acoplada a análogos de somatostatina.

RESUMEN

Los feocromocitomas son tumores raros, en su mayoría benignos, pero con un alto riesgo de morbimortalidad derivado de su capacidad de secretar grandes cantidades de catecolaminas. En la mayoría de los casos, su patogenia es desconocida, asientan en la médula suprarrenal y se presentan de forma aislada y esporádica; no obstante, un porcentaje relativamente importante de feocromocitomas, sobre todo en la infancia, se asocia a determinados síndromes familiares genéticos (MEN 2, enfermedad de VHL, NF tipo 1 y síndrome del paraganglioma familiar), donde es más frecuente la presencia de feocromocitomas bilaterales, múltiples o de localización extrarrenal. Su diagnóstico requiere la constatación de una secreción patológicamente aumentada de catecolaminas o de sus metabolitos, su localización mediante distintas pruebas de imagen (fundamentalmente TAC/RNM y escintigrafía con I^{123} -MIBG) y, en la actualidad, la realización de un estudio molecular que descarte la presencia de mutaciones germinales en los genes implicados en su patogenia, especialmente por su frecuencia en la infancia en el *VHL*. El tratamiento es quirúrgico, pero requiere de un adecuado tratamiento médico preoperatorio (alfa-bloqueo) que permita reducir los riesgos cardiovasculares asociados al procedimiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-675.
- Isobe K, Takekoshi K, Kawakami Y, Nakai T. Patogénesis of pheochromocytoma. En Lehnert H editor. Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 26-43.
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315-329.
- Eisenhofer G. Editorial: biochemical diagnosis of pheochromocytoma-is it time to switch to plasma-free metanephrines? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 550-552.
- Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 479-491.
- Neumann HP, Cybulla M, Shibata H, Oya M, Naruse M, Higashihara E, et al. New genetic causes of pheochromocytoma: current concepts and the clinical relevance. *Keio J Med* 2005; 54: 15-21.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24: 539-553.
- Ross JH. Pheochromocytoma. Special considerations in children. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 393-402.
- Pozo J, Muñoz MT, Martos G, Argente J. Sporadic pheochromocytoma in childhood: Clinical and molecular variability. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 527-532.
- Ciftci AO, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Pheochromocytoma in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 447-452.

- Ein SH, Pullerits J, Creighton R, Balfe JW. Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. *Pediatr Surg Int* 1997; 12: 595-598.
- Alderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Learoyd DL, et al. Phaeochromocytoma: current concepts. *Med J Aust* 2005; 183: 201-204.
- Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. (Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group). Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459-1466.
- Grossman AB, Kaltsas GA. Adrenal medulla and pathology. Inesser GM, Thorner MO editors. *Comprehensive Clinical Endocrinology* (3ª edición). Philadelphia: Elsevier Science 2002; p.223-237.
- Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HPH. The genetic basis of pheochromocytoma. En Lehnert H editor. *Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management* (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 45-60.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-5671.
- Chernauek SD. Pheochromocytoma and the multiple endocrine neoplasia syndromes. En Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology* (2ª edición). Philadelphia: Saunders, 2002; 439-453.
- Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 1999; 162: 1582-1586.
- Hes FJ, Höppener JWM, Lips CJM. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 969-974.
- Friedrich CA. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau syndrome. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 763-767.
- Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1999-2008.
- Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848-851.
- Baysal BE. Genomic imprinting and environment in hereditary paraganglioma. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 129: 85-90.
- Kaltsas GA, Papadogias D, Grossman AB. The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromafin cells tumours (phaeochromocytomas and paragangliomas). En Lehnert H editor. *Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management* (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 61-75.
- Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 309-340.
- Eisenhofer G, Lenders JWM, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. En Lehnert H editor. *Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management* (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 76-106.
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427-1434.
- Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1955-1960.
- Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnostic imaging of pheochromocytoma. En Lehnert H editor. *Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management* (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 107-120.
- Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 479-491.
- van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:685-693.
- Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Goldstein DS. Diagnostic localization of pheochromocytoma: the coming of age of positron emission tomography *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 170-176.
- Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Preoperative and surgical therapy in sporadic and familial pheochromocytoma. En Lehnert H editor. *Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management* (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 121-144.
- Hack HA. The perioperative management of children with pheochromocytoma. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 463-473.
- Lehnert H, Mundschenk J, Hahn K. Malignant Pheochromocytoma. En Lehnert H editor. *Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management* (Frontiers of hormone research; vol 31). Basel: Karger 2004; p. 155-162.
- Coutant R, Pein F, Adamsbaum C, Oberlin O, Dubouset J, Guinebretière JM, et al. Prognosis of children with malignant pheochromocytoma. Report of 2 cases and review of the literature. *Horm Res* 1999; 52: 145-149.
- Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 561-581.
- Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997;20:648-658.