

Feocromocitoma. Alternativas diagnósticas

Sandra I. Rodríguez Carranza, Hospital General "Manuel Gea González" SS.

Los feocromocitomas son tumores que se originan en las células cromafines; células así denominadas por su afinidad por las sales de cromo que las tiñen de un color pardo neguzco al reaccionar con las catecolaminas almacenadas en sus gránulos. Aun cuando la mayoría de estos tumores se ubican en la glándula suprarrenal, también se les puede localizar en la región paravertebral, desde el cuello hasta la base de la pelvis, a lo largo de la aorta, formando parte de los ganglios nerviosos, especialmente en la cavidad abdominal¹. La mayoría de los feocromocitomas son benignos y tienen en común su capacidad de producir cantidades excesivas de catecolaminas. Se trata de tumores poco frecuentes; su incidencia en la población general, con manifestaciones clínicas detectables es sólo de 1.55 a 2.5 casos por millón de personas por año⁷. En la mayor parte de los casos sólo se diagnostican durante la autopsia, en donde la incidencia aumenta considerablemente (0.5 a 0.81%); a este nivel es más frecuente en la mujer¹¹.

Las manifestaciones clínicas de los feocromocitomas están estrechamente vinculadas con los efectos biológicos de las catecolaminas que liberan. Así, sus signos y sínto-

mas clínicos más característicos son, en orden de frecuencia: hipertensión arterial (90% de los casos), dolor de cabeza, sudoración, palpitaciones, palidez, náuseas, temblor, debilidad, ansiedad, y dolor epigástrico o torácico⁶. En un 50% de los pacientes estas manifestaciones se presentan en forma abrupta, especialmente la hipertensión arterial, la cefalea, la sudoración, la palidez facial, las palpitaciones y la angustia. Cabe mencionar que este tipo de tumores suele estar presente en aproximadamente 1% de la población hipertensiva. Asimismo, que se han reportado algunos casos de feocromocitomas no funcionales; es decir que no liberan catecolaminas²².

a. Substancias endógenas producidas por los feocromocitomas. Las células cromafines de las suprarrenales sintetizan y liberan catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) por mecanismos semejantes a los descritos para la transmisión adrenérgica¹⁶. Usualmente, los tumores funcionales de estas células producen cantidades considerables de adrenalina y, en menor proporción, de noradrenalina. En contraste, los tumores de tejido cromafín fuera de la suprarrenal secretan, proporcional-

mente, más noradrenalina que adrenalina; ello depende del tipo celular predominante. Algunos de ellos también secretan dopamina. La liberación de estas sustancias eleva sus concentraciones plasmáticas y la eliminación urinaria de sus principales metabolitos: ácido valinilmandélico, metanefrina y normetanefrina.

Con la ayuda de técnicas histoquímicas y de inmunoanálisis, se ha demostrado que los feocromocitomas también producen y liberan cantidades variables de diversos péptidos: hormona adrenocorticotropa, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, calcitonina, factor liberador de corticotrofina, encefalinas y factor liberador de hormona de crecimiento²⁰. Otros estudios han revelado que, durante el estado crónico del feocromocitoma, se produce una disminución significativa de la actividad de ciertas enzimas, particularmente de la Cu-Zn-superóxido desmutasa y Mn-superóxido desmutasa¹⁷. Asimismo, una elevación temporal de la amilasa pancreática; esta elevación parece secundaria a una mayor concentración plasmática de catecolaminas o a una presión arterial más elevada²⁵.

b. Diagnóstico. Durante algunos años las pruebas indirectas basadas en la administración de bloqueadores adrenérgicos alfa, fueron ampliamente utilizadas en el diagnóstico de los tumores de este tipo⁹. La administración intravenosa de sustancias como la fentolamina provoca en los pacientes con feocromocitoma funcional una caída inmediata de la presión arterial. Si esta caída, en el lapso de 2 min, es igual o superior a 25-35 mm de Hg la prueba es positiva y se fundamenta el diagnóstico de tumor secretor de catecolaminas. Sin embargo, se pueden encontrar un número elevado de falsos positivos y de falsos negativos. Por su inespecificidad y riesgos para el paciente, el uso de este tipo de pruebas ha sido prácticamente abandonado.

Actualmente se acepta que el diagnóstico inequívoco de feocromocitoma depende en la demostración de cantidades excesivas de catecolaminas (epinefrinas, norepinefrina, dopamina) en el plasma y en la orina o de sus metabolitos (ácido valinilmandélico, metanefrinas) en la orina¹². Es posible cuantificar la concentración de catecolaminas totales, libres o conjugadas, o bien las concentraciones de cada una de ellas. En relación a sus valores normales y a los observados en paciente con feocromocitoma se ha encontrado que habitualmente sufren oscilaciones considerables y que dichos valores pueden ser afectados por diversos factores: dieta, ejercicio, medicamentos, etcétera¹⁴. Por ello, la certeza diagnóstica sólo es

aceptable cuando las determinaciones plasmáticas señalan valores por encima ($>$ que el límite superior del intervalo de confianza 95 obtenido en sujetos normales) de los valores normales en dos de tres determinaciones sucesivas. Además, en algunos casos de feocromocitomas y en un pequeño porcentaje de pacientes con hipertensión arterial esencial, se pueden presentar niveles de catecolaminas elevados sólo ligeramente por arriba de los límites esperados; esto representa dificultades adicionales en el diagnóstico del padecimiento. Para distinguir la presencia o ausencia de feocromocitoma en este tipo de situaciones, se han utilizado pruebas de "supresión" como la de sueño o la de clonidina¹⁵, un agonista-antagonista alfa adrenérgico. De hecho, la prueba de supresión con clonidina ha sido propuesta como un procedimiento diagnóstico alternativo relativamente eficaz³. Dicho antihipertensivo, administrado en dosis oral única (300 μ g), disminuye la presión arterial y los niveles plasmáticos de catecolaminas en pacientes sin tumor adrenal. En contraste, la presión arterial y los valores de catecolaminas no son disminuidos en los casos de feocromocitoma. También con esta prueba se han reportado un número considerable de falsos positivos y de falsos negativos²³.

Para algunos autores la medición de catecolaminas urinarias bajo la prueba combinada de clonidina-sueño tiene la ventaja de ser más consistente y económica; además de que se evitan las dificultades prácticas asociadas con la medición de catecolaminas plasmáticas¹⁵. Sin embargo, en trabajos recientes se han demostrado fallas de la prueba de supresión con clonidina, especialmente cuando el paciente está bajo tratamiento con diuréticos o cuando el nivel de catecolaminas plasmáticas está dentro de los límites considerados como normales^{10 23}. En estos casos, la prueba diagnóstica útil es la de estimulación con glucagon. Desde los años 60 se propuso esta prueba como procedimiento alternativo, especialmente en el caso de pacientes con elevaciones paroxísticas de la presión arterial¹³. La administración de glucagon (0.5-1.0 mg) provoca, en los pacientes con feocromocitoma, una elevación inmediata e importante de la presión sistólica y de los niveles plasmáticos de norepinefrina; efectos que no se presentan en los pacientes sin tumor. Por los riesgos que implica el aumento brusco de la presión arterial, riesgo que se puede disminuir con la administración previa de un bloqueador alfa adrenérgico⁵, sólo se le utiliza, como arriba se indica, en casos especiales.

Otros autores consideran que la determinación de los metabolitos de las catecolaminas, especialmente de la metanefrina en la orina colectada en 24 hs, es el procedi-

miento más sencillo y confiable para el diagnóstico de feocromocitoma. Se ha observado que sus valores son relativamente estables y que el número de falsos negativos es inferior al obtenido con otro tipo de mediciones¹⁹. Además, se trata de una prueba relativamente segura⁷. Sin embargo, al igual que las catecolaminas plasmáticas, los valores de ácido valinilmandélico y de metanefrinas pueden ser afectados por diversos factores¹⁴.

Recientemente se encontró que la concentración de norepinefrina libre en la orina de 24 hs es, comparativamente, el índice más preciso para el diagnóstico de feocromocitoma⁴. Con el empleo combinado de cromatografía de gases y análisis espectrométrico de masas, se pudo demostrar que la determinación de norepinefrina urinaria es más específica y confiable que la determinación plasmática única de la misma catecolamina, ya que sus valores presentan menos oscilaciones. Este hallazgo, producto del estudio de una población de 1086 pacientes con hipertensión arterial, 25 de los cuales tenían diagnóstico confirmado de feocromocitoma, dan fundamento a la propuesta de que es el estudio de la concentración urinaria de norepinefrina libre el paso inicial más prudente en la confirmación del diagnóstico clínico de feocromocitoma^{4 18 24}.

En vista de que la administración de naloxona, un antagonista de narcóticos, induce un aumento de la concentración plasmática de catecolaminas en los pacientes con feocromocitoma, algunos autores señalan que esta podría ser una alternativa diagnóstica². Sin embargo, la verdadera eficacia y seguridad de esta prueba no ha sido confirmada.

Por otro lado, ya se había mencionado que la mayoría de los feocromocitomas son benignos y solamente producen manifestaciones por la sobreproducción de catecolaminas. Los feocromocitomas malignos, además de producir cantidades excesivas de tales sustancias, son capaces de generar metástasis. Al respecto se han hecho esfuerzos para identificar las alteraciones que señalen su malignidad antes de que metastaticen. Algunos autores han observado diferencias en la expresión del RNAm del

neuropéptido Y entre los feocromocitomas benignos y malignos, así como en tejido adrenal normal⁸. Este hallazgo sugirió la posibilidad de que las diferencias encontradas pudieran asociarse con diferencias en el comportamiento biológico de estos tumores, ya que la correlación entre feocromocitomas malignos y la ausencia de este péptido fue estadísticamente significativa. Al contrario, en el tejido adrenal normal se obtuvo una alta expresión del mismo, al igual que en los feocromocitomas benignos. Es posible que en el futuro una prueba de esta naturaleza permita identificar oportunamente un estado de malignidad.

La resonancia magnética nuclear (RMN) también ha sido un recurso útil en el diagnóstico del feocromocitoma, ya que sus imágenes permiten, aun en estadios preliminares de desarrollo, la visualización de lesiones primarias y metastásicas²¹. Se le considera el método más preciso para la localización de tumores ectópicos y recurrentes, y la información que proporciona es más precisa y segura que la obtenida a través de la tomografía axial computarizada, ya que se trata de un método no invasivo que tiene una mejor resolución y contraste de imagen. Por otro lado, el feocromocitoma asociado a embarazo es particularmente peligroso, especialmente cuando no se ha diagnosticado el tumor, ya que las crisis hipertensivas malignas aumentan importantemente la mortalidad materna. En estos casos el método de elección para el diagnóstico por imagen es la RMN, ya que permite visualizar tumores localizados en la bifurcación de la aorta y en la región posterior al útero; además de que no utiliza exposición a radiaciones ionizantes⁶.

En resumen, el diagnóstico de feocromocitoma tiene como fundamento la demostración de cantidades anormalmente elevadas de catecolaminas en el plasma y en la orina, o de sus metabolitos en la orina. De las diversas pruebas desarrolladas, la determinación de las concentraciones de norepinefrina libre en la orina de 24 hs constituye, actualmente, el índice más estable, preciso y confiable para el diagnóstico de este tipo de tumores.

Referencias

1. Ansari, A.N.: Familial extra-adrenal pheochromocytoma. *Arch. Int. Med.* 145: 228-229, 1985.
2. Bouloux, D.M., Grossman, A. and Besser, G.M.: Naloxone provokes catecholamine release in pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin. Endocrinol.* 24: 319-325, 1986.
3. Bravo, E.L., Tarazi, R.C., Fouad, F.M. y cols.: Clonidine suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N. Eng J. Med.* 305: 623-626, 1981.
4. Duncan, M.W., Compton, P., Lazarus, L. and Smythe, G.A.: Measurement of norepinephrine and 3, 4-dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnosis of pheochromocytoma. *N. Eng J. Med.* 319: 136-142, 1988.
5. Elliot, W.J., Murphy, M.B., Straus, F.H. and Jarabak, J.: Improved safety of glucagon testing for pheochromocytoma by prior alpha-receptor blockade. *Arch. Intern. Med.* 149: 214-216, 1989.
6. Greenberg, M., Moawad, A. H., Weities, B.M. y Cols.: Extraadrenal pheochromocytoma: detection during pregnancy using MR imaging. *Radiology.* 161: 475-476, 1986.
7. Greene, J.P. and Guay, A.T.: New perspectives in pheochromocytoma. *Urol. Clin. North. Am.* 16 (3): 487-503, 1989.
8. Helman, L.J., Cohen, P.S., Auerbuch, S.D., Cooper, M.J., Keiser, H.R. and Israel, M.A.: Neuropeptide y expression distinguished malignant from benign pheochromocytoma. *J. Clin. Oncol.* 7 (11): 1720-1725, 1989.
9. Helps, E.P.W.: Phentolamine in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Lancet.* 2: 273-276, 1955.
10. Hui, T.P., Krakoff, L.R., Felton, K. y Cols.: Diuretic treatment alters clonidine suppression of plasma norepinephrine. *Hypertension.* 8: 272-276, 1986.
11. Krane, N.K.: Clinically unsuspected pheochromocytoma: experience at Henry Ford Hospital and a review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 146: 54-57, 1986.
12. Landsbury, L. and Young, J.B.: Pheochromocytoma. Eds. Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Wilson, J. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 11a. ed., New York, McGraw-Hill, 1775-1778, 1987.
13. Lawrence, A.M.: Glucagon provocative test for pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 66: 1091-1096, 1967.
14. Levine, S.N. and McDonald, J.C.: The evaluation and management of pheochromocytomas. *Adv. Surg.* 18: 281-313, 1984.
15. MacDougall, C., Isles, C.G., Stewart, E. y Cols.: Overnight clonidine suppression test in the diagnosis and exclusion of pheochromocytoma. *Am. Med. J.* 84: 993-999, 1988.
16. Mayer, S.E.: Neurohumoral transmission and the autonomic nervous system. Eds. Goodman Gilman, A., Goodman, L., Gilman, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 6a. ed., New York, MacMillan Publishing Co., 56-90, 1980.
17. Nakada, T., Koike, H. and Katayama, T.: Low level of superoxide dismutase activity in pheochromocytoma. *J. Urol.* 138: 9-13, 1987.
18. Plouin, P.F., Duclos, J.M., Monard, J., Comoy, E., Bohoun, C. and Alexandre, J.M.: Biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus plasmatic determinations. *Br. Med. J.* 282: 853-854, 1981.
19. Remine, W.H., Chong, G.C., van Heerden J.V., Sheps, S.G. and Harrison, E.H.: Current management of pheochromocytoma. *Ann. Surg.* 179: 740-748, 1974.
20. Sano, T., Saito, H., Yamasaki, R. y Cols.: Production and secretion of immunoreactive growth hormone-releasing factor by pheochromocytomas. *Cancer.* 57 (9): 1788-1792, 1986.
21. Schmedtje, J.F., Sox, S., Pool, J.L., Goldfarb, R.A. and Nelson, E.B.: Localization of ectopic pheochromocytomas by magnetizing resonance imaging. *Am. J. Med.* 83: 770-772, 1987.
22. Simpson, E.T., Marszalek, W.W. and Ransaroop, R.: Non-functioning pheochromocytoma. *Urology* 25: 632-633, 1985.
23. Taylor, H.C., Mayes, D. and Anton, A.H.: Clonidine suppression test for pheochromocytoma: examples of misleading results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63: 238-242, 1986.
24. van Heerden, J.A., Sheps, S.G., Hamberger, B., Sheedy, P.F., Poston, J.G. and Remine, W.H.: Pheochromocytoma: current status and changing trends. *Surgery* 91: 367-373, 1982.
25. Yamanishi, J., Nishikawa, M., Ohomori, Y., Furuta, Y. and Fukuzaki, H.: Pheochromocytoma with transient hyperamylasaemia during hypertensive crisis. *Br. Med. J.* 291: 1171, 1985.