

Manejo clínico y quirúrgico de los feocromocitomas y paragangliomas

Valeria de Miguel, Paula Cuffaro, Juan Medici y Demetrio Cavadas

RESUMEN

Los feocromocitomas y paragangliomas (Feo/PGL) son tumores neuroendocrinos raros con diferentes presentaciones clínicas, asociados a alta morbimortalidad. Reconocer los signos y síntomas es el paso diagnóstico inicial. Las metanefrinas fraccionadas urinarias tienen una excelente sensibilidad y especificidad. La tomografía computarizada (TC) es el método de elección para su localización. La tomografía por emisión de positrones (PET) con F18-fluorodeoxiglucosa (F18-FDG) es el método funcional recomendado para detectar metástasis. La resección quirúrgica constituye la única opción curativa en estos pacientes. La adrenalectomía laparoscópica es la vía de abordaje para la mayoría los Feo/PGL. El tratamiento farmacológico, 7 a 14 días previos con alfabloqueantes y betabloqueantes, tiene como objetivo normalizar la presión arterial y prevenir complicaciones cardiovasculares periquirúrgicas. Se conoce que al menos un tercio de los pacientes presentan una mutación genética germinal. El estudio genético debe estar orientado a las características sindrómicas, formas de presentación, localización y fenotipo bioquímico del tumor. Se recomienda el abordaje interdisciplinario en centros especializados con experiencia en esta patología poco frecuente.

Palabras clave: feocromocitoma, paraganglioma, tumores neuroendocrinos, hipertensión, incidentaloma, catecolaminas, metanefrinas, adrenalectomía, malignidad, genética.

CLINICAL AND SURGICAL MANAGEMENT OF PHEOCHROMOCYTOMAS AND PARAGANGLIOMAS

ABSTRACT

Pheochromocytomas and paragangliomas are rare neuroendocrine tumors with different clinical manifestation associated with high morbidity and mortality. Recognize signs and symptoms is the first step in diagnosis. Urinary fractionated metanephrines have an excellent specificity and sensitivity. Computed Tomography (CT) is the first-choice imaging modality for location. F18-DG positron tomography (PET)/CT scanning is the functional modality of choice for metastatic disease. Surgery is the only curative treatment. Minimally invasive adrenalectomy is the surgical approach for most adrenal pheochromocytomas. Perioperative alpha and beta blockade for 7 to 14 days normalize blood pressure and prevent perioperative cardiovascular complications. It is recognized that at least one-third of the patients have disease-causing germline mutations. Genetic testing must be orientated to syndromic features, presentation, localization and biochemical profile of these tumors. Multidisciplinary teams at centers with appropriate expertise are recommended to ensure a favorable outcome.

Key words: pheochromocytoma, paraganglioma, neuroendocrine tumors, hypertension, incidentaloma, catecholamines, metanephrines, adrenalectomy, malignancy, genetics.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2015; 35(3): 76-85.

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas y paragangliomas (Feo/PGL) son tumores neuroendocrinos que derivan de las células cromafines de la médula suprarrenal y de los ganglios simpáticos que sintetizan, almacenan, metabolizan y secretan catecolaminas. Los feocromocitomas (Feo) se originan en la médula suprarrenal, representan el 85% de los casos y producen adrenalina y noradrenalina (Fig. 1A). Los paragangliomas simpáticos representan el 15%, se localizan en el tejido cromafín extraadrenal (tejido

neuroendocrino, simétricamente distribuidos a lo largo del eje paravertebral desde la base del cráneo hasta la pelvis) y producen noradrenalina o dopamina o ambas (Fig. 1B). Los paragangliomas parasimpáticos se localizan en la base del cráneo y en el cuello, a lo largo de los nervios glossofaríngeo y vago, y en su mayoría son no secretores (95%) (Fig. 1C)¹⁻².

Los Feo/PGL comparten las mismas características clínicas y su enfoque diagnóstico es similar. Sin embargo, la distinción entre ambos es importante al momento de determinar el estudio genético y establecer el riesgo de malignidad. Se estima que la incidencia es de 2 a 5 por millón de personas por año, corresponde a una prevalencia de 1,5-4 por 100.000. Varias series de autopsias demostraron un 0,05 a 0,1% de Feo/PGL no diagnosticados, de los cuales –en el 50% de los casos– el tumor estuvo relacionado con la causa de muerte. La prevalencia en pacientes adultos hipertensos

Recibido: 6/11/15

Acceptado: 14/12/15

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear (V.M.); Sección Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica (P.C.); Sección de Esófago, Estómago y Duodeno (J. M., D.C.), Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Correspondencia: valeria.demiguel@hospitalitaliano.org.ar

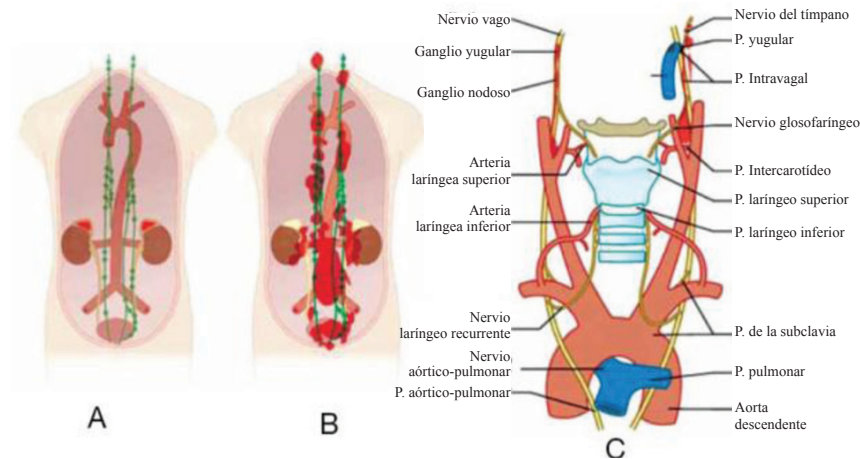


Figura 1. Sistema paraganglionar y sitios topográficos de los Feo/PGL (en rojo). **A.** Feocromocitoma. **B.** Paragangliomas simpáticos. **C.** Paragangliomas parasimpáticos

ambulatorios es del 0,2 al 0,6%. La prevalencia de Feo en incidentalomas suprarrenales (IS) es del 5 al 7%³⁻⁴.

Aproximadamente el 4-10% de los Feo se presentan como IS, aunque hay series que informaron hasta un 57%⁵⁻⁶.

Es importante *sospechar, confirmar, localizar y extirpar* estos tumores dada su alta morbimortalidad por el riesgo de crisis hipertensiva, por la posibilidad de ser malignos en al menos un 10% y por su origen familiar, que alcanza un 35%⁷.

DESARROLLO

Presentación clínica

La *sospecha* clínica de Feo/PGL debe considerarse en pacientes sintomáticos, en pacientes asintomáticos portadores de un IS y en aquellos con predisposición genética a desarrollar estos tumores³.

Existe un gran número de signos y síntomas asociados que reflejan las acciones metabólicas de las catecolaminas y su interacción en los diferentes tejidos⁷.

La presentación clínica es muy variable y depende de la cantidad, tipo y patrón de catecolaminas secretadas. La tríada de cefalea, palpitaciones y sudoración asociada a hipertensión arterial (HTA) es altamente sugestiva. La HTA sostenida o paroxística constituye el signo más frecuente (85-90%). Un 15% de los pacientes son normotensos, la frecuencia es mayor en pacientes con incidentalomas suprarrenales y en aquellos que realizan control periódico por Feo/PGL familiares. Otros síntomas descriptos, menos específicos son: ansiedad, temblores, náuseas, vómitos, dolor torácico o abdominal, debilidad y fatiga, mareos, disnea, constipación, palidez o *flushing*, parestesias y convulsiones⁸.

Estos signos y síntomas paroxísticos pueden ser espontáneos o desencadenados por distintas causas. La crisis por catecolaminas puede ser precipitada por palpación del tumor, esfuerzo, traumatismo, dolor, micción (tumores de

vejiga), fármacos (histamina, glucagón, metoclorpramida, fenotiazina, corticoides, opiáceos, simpaticomiméticos), intubación-inducción anestésica, cateterismo, endoscopias y quimioterapia. Los síntomas son sensibles, pero poco específicos y pueden imitar muchas otras *condiciones clínicas*⁹ (Cuadro 1).

La crisis por exceso de catecolaminas puede incluir: crisis hipertensiva, hipotensión profunda o shock, cardiomiopa-

Cuadro 1.

Diagnósticos diferenciales

- HTA lábil, hiperdinamia
- Taquicardia paroxística, incluyendo taquicardia postural
- Edema agudo de pulmón
- Eclampsia
- Crisis hipertensiva, hipotensión ortostática idiopática
- Prolapso mitral
- Angina de pecho o IAM
- Supresión: clonidina o alfa metildopa
- Vasodilatadores: hidralazina, minoxidil
- Ansiedad con hiperventilación
- Ataque de pánico, cefaleas, migrañas
- Tumores cerebrales, ACV, epilepsia, porfiria intermitente
- Intoxicación por plomo, mercurio, disautonomía familiar
- Menopausia, tirotoxicosis, diabetes, hipoglucemia
- Carcinoide, mastocitosis
- Ingestión de simpaticomiméticos, fenilpropanolamina, cocaína, ciclosporina, IMAO, anfetaminas

Adaptado de Pacak K. Pheochromocytoma: Diagnosis, Localization, and Treatment. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2007

tía, isquemia de miembros superiores/inferiores, accidente cerebrovascular, obstrucción vascular mesentérica, íleo paralítico, megacolon, enterocolitis severa y peritonitis; pancreatitis, colecistitis, insuficiencia renal agudas, hasta fallo multiorgánico y muerte⁸.

Las siguientes condiciones clínicas abren la sospecha de Feo/PGL: *síntomas hiperadrenérgicos (episodios autolimitados de palpitaciones, diaforesis, cefalea, temblor o palidez), HTA sintomática, crisis hipertensiva durante la anestesia-cirugía, comienzo de HTA antes de los 20 años, cardiopatía dilatada idiopática; enfermedad familiar con predisposición a feocromocitoma (MEN 2, VHL) o antecedentes familiares de feocromocitoma, el incidentaloma suprarrenal y presentación atípica de diabetes mellitus*¹⁰.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Resulta fundamental garantizar el diagnóstico bioquímico para *confirmar* o descartar el exceso de catecolaminas y sus metabolitos.

Los estudios bioquímicos tradicionales incluyen catecolaminas, metanefrinas (plasmáticas y urinarias) y ácido vainillín mandélico (AVM) en orina de 24 horas.

Las catecolaminas tienen una vida media corta en plasma y la producción integral en 24 horas es filtrada por los glomérulos. El AVM es el metabolito final común de las catecolaminas. Estos tumores pueden tener niveles fluctuantes de liberación de catecolaminas, que pueden conducir a falsos negativos en los períodos de baja liberación. En la actualidad, la prueba diagnóstica de elección es la medición de las metanefrinas plasmáticas o urinarias o de ambas, las cuales son altamente sensibles (Cuadro 2). La alta sensibilidad de las metanefrinas se fundamenta en el hecho de que hay un metabolismo intratumoral de catecolaminas (noradrenalina a normetanefrina y adrenalina a metanefrina), de secreción continua a la circulación, independientemente de la liberación intermitente de catecolaminas^{3,9}.

Los consensos internacionales actuales recomiendan realizar metanefrinas libres en plasma o metanefrinas

fraccionadas en orina de 24 horas para la evaluación bioquímica del Feo/PGL (Cuadro 3). En nuestro país solo están disponibles las metanefrinas fraccionadas urinarias. Las concentraciones en orina pueden medirse con precisión por las técnicas de laboratorio disponibles como la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)⁷.

La medición de metanefrinas fraccionadas en orina tiene una excelente sensibilidad (97%) y especificidad (91%). Los valores normales descartan un tumor productor de catecolaminas con alta fiabilidad, excepto en tumores pequeños (< 1 cm), pacientes asintomáticos (fase prebioquímica), tumores productores de dopamina (extraadrenales) o tumores asociados a la mutación de succinato deshidrogenasa -SDHx- (defecto en la síntesis de catecolaminas)³. El incremento de normetanefrinas y metanefrinas 3,5-4 veces por encima del límite superior indica una alta probabilidad, con aproximadamente un 100% especificidad. Sin embargo, existen causas de falsos positivos que deben tenerse en cuenta. Los fármacos que interfieren en las determinaciones de las catecolaminas son los *antidepresivos tricíclicos, IMAO, los antipsicóticos, agonistas dopaminérgicos, levodopa, simpaticomiméticos, cocaína y drogas ilícitas*. Por lo tanto, se recomienda suspenderlos dos semanas previas a la determinación, siempre y cuando la condición clínica lo permita. Entre los fármacos antihipertensivos, la fenoxibenzamina y el alfametildopa son la principal fuente de falsos positivos, mientras que los bloqueantes alfa selectivos, los betabloqueantes, los bloqueantes cálcicos y otros antihipertensivos parecerían tener menor influencia^{3,9}.

ESTUDIOS POR IMÁGENES

Una vez demostrada la elevación de los niveles de catecolaminas se procede a los estudios de *localización*.

• Imágenes anatómicas

La tomografía computarizada (TC) es el método de elección propuesto. La posibilidad de encontrar un Feo/PGL en una TC abdominopélvica es del 95%, dado que la mayoría tiene su origen en la glándula suprarrenal (85%). La TC

Cuadro 2

	Sensibilidad %	Especificidad %
Metanefrinas libres en plasma	99	90
Metanefrinas fraccionadas urinarias	97	90
Catecolaminas urinarias	85-90	80-90
AVM	64	95

Lenders J, et al. Biochemical diagnosis of Pheochromocytoma. Which test is best? JAMA. 2002; 287:11; Lenders J, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM. 2014; 99(6):1015-942.

Cuadro 3. Feocromocitomas y paragangliomas familiares

Síndrome clínico	Gen/Locus	Fenotipo clínico	Fenotipo bioquímico	Localización del primario	Potencial metastásico
MEN	<i>RET</i>	Carcinoma medular tiroides	Adrenalina/adrenalina y noradrenalina	Adrenal (bilateral)	Bajo
MEN 2A	<i>10q11.2</i>	Hiperparatiroidismo			
MEN 2B		Feocromocitomas (50%) +Neuromas mucosos, gangli-neuroma intestinal, megacolon y hábito marfanoide			
Neurofibromatosis 1	<i>NF1</i> <i>17q11.2</i>	Neurofibromas periféricos Manchas café con leche, gliomas Feocromocitomas (5%)	Adrenalina/adrenalina y noradrenalina	Adrenal	Bajo
Von Hippel Lindau	<i>VHL</i> <i>3p25-26</i>	Angiomas retina Hemangioblastomas de cerebelo y médula espinal, carcinoma renal, quistes en páncreas, renales, epidídimo, tumor de saco endolinfático Feocromocitomas (20%)	Noradrenalina/noradrenalina y dopamina	Adrenal (bilateral)	Bajo
PGL Familiar 4 Succinato	<i>SDHB</i> <i>1p35</i>	PGL parasimpáticos PGL simpáticos	Noradrenalina/noradrenalina y dopamina	PGL parasimpático simpático	Alto
Deshidrogenasa B	<i>1p36</i>	Feocromocitomas. Metástasis Carcinoma renal		Adrenal	
PGL Familiar 3 Succinato	<i>SDHC</i> <i>1q23.3</i>	PGL parasimpático	No secretor	PGL cabeza y cuello	Bajo
Deshidrogenasa C					
PGL Familiar 1 Succinato	<i>SDHD</i> <i>11q23</i>	PGL parasimpático PGL simpático	Noradrenalina/noradrenalina y dopamina	PGL cabeza y cuello PGL simpático	Bajo
Deshidrogenasa D		Feocromocitoma		Adrenal	
PGL Familiar 2	<i>SDHAF2</i> <i>11q12.2</i>	PGL parasimpático	No secretor	Cabeza y cuello	Bajo
Feocromocitoma Familiar 2q	<i>TMEN127</i> <i>2q11.2</i>	Feocromocitoma	Adrenalina	Adrenal (bilateral)	Bajo
Feocromocitoma Familiar 14q	<i>MAX</i> <i>14q23</i>	Feocromocitoma	Adrenalina y noradrenalina	Adrenal (bilateral)	Moderado
	<i>HIF2Alfa</i> <i>2p21-p16</i>	PGL simpático Policitemia Somatostinoma	Noradrenalina	Extraadrenal	Bajo

Adaptado de Kantorovich V, Koch CA, Pacak K. Endotext. Pheochromocytoma and Paraganglioma (2015); King K, Pacak K. Familial Pheochromocytomas and Paragangliomas. Mol Cell Endocrinol. 2014 Apr 5; 386(1-2):92-100.

de abdomen y pelvis con contraste endovenoso tiene una sensibilidad del 88-100%^{7,9}.

Los PGL pueden ser identificados en cualquier sitio a lo largo del eje paravertebral de la base del cráneo hasta la pelvis, incluyendo la cadena simpática paraaórtica. Los sitios comunes están cerca de los vasos renales y del órgano de Zuckerkindl (tejido cromafín cerca del origen de la arteria mesentérica inferior y la bifurcación aórtica). Un sitio menos frecuente es la pared de la vejiga urinaria². La administración de contrastes no iónicos es segura y puede utilizarse sin bloqueo alfa previo; los informes de crisis hipertensivas datan de viejos trabajos de las décadas del 60 y 70 cuando se usaban contrastes iónicos hiperosmolares¹¹. La resonancia magnética nuclear (RMN) es superior (mayor sensibilidad) para detectar PGL. Es el estudio de elección cuando la exposición a radiación debe ser limitada, como en los casos de embarazo, niños y pacientes con mutaciones germinales conocidas que requieren controles periódicos².

Los Feo se caracterizan por presentar alta atenuación en TC sin contraste >10 UH, aumento de vascularización, retardo en el lavado del medio de contraste < 50%, alta señal de intensidad en T2 (RMN) en relación con el hígado (aunque componentes quísticos y necróticos pueden afectar esta característica clásica), cambios quísticos y hemorrágicos, forma redonda y cuando los márgenes son claros⁶.

• Imágenes funcionales

Centellograma con MIBG (meta-iodobenzilguanidina): el MIBG (análogo de la noradrenalina y la guanetidina) se concentra en los gránulos de almacenamiento. Requiere bloqueo tiroideo previo con lugol y se obtienen imágenes a las 24 y 48 horas luego de la inyección. El MIBG puede ser marcado con yodo 123 o yodo 131; el primero tiene más sensibilidad (pero no está disponible en nuestro país) y permite el uso del SPECT con imágenes de mayor resolución¹².

Es un estudio específico para evaluar tumores > 1-2 cm; se considera normal la captación asimétrica en suprarrenales normales (mayor captación en la izquierda). El I123-MIBG tiene una sensibilidad de 77 a 90% y una especificidad de 95 al 100% en la detección del FEO; su sensibilidad es menor para los paragangliomas, especialmente los hereditarios^{7,12}.

Varios fármacos como los simpaticomiméticos, bloqueantes cálcicos, labetalol, antidepresivos tricíclicos y cocaína disminuyen la captación del MIBG. La mayor utilidad del MIBG sería para aquellos pacientes con enfermedad irreseccable, diseminada y sintomática, donde la positividad de la captación permitiría una opción terapéutica^{7,9,12}.

La PET 18 F-fluorodeoxiglucosa (F18-FDG) posee mayor sensibilidad que el MIBG (88%) para la detección de enfermedad metastásica. En un reciente consenso, los expertos la consideran como método de elección para evaluar

enfermedad metastásica, particularmente en pacientes con mutación en SDHB^{7,12}.

Otros radiofármacos utilizados en la PET/TC son la 18F-FDOPA, útil en PGL de cabeza y cuello, abdominales y asociados a SDHx no metastásicos. La PET con agonistas de los receptores de somatostatina acoplados con 68 Galio ha demostrado recientemente su superioridad en comparación con la PET-FDG para evaluar metástasis¹³.

Tratamiento médico y preparación prequirúrgica

El tratamiento óptimo de los Feo/PGL es la pronta resección quirúrgica, ya que estos tumores tienen potencial riesgo de crisis hipertensiva letal. La resección quirúrgica segura requiere el esfuerzo de un equipo médico integrado por clínicos, endocrinólogos, anestesiólogos y cirujanos. Iniciar inmediatamente el tratamiento antihipertensivo para controlar los síntomas y reducir el riesgo de crisis hipertensivas.

Los objetivos principales del manejo preoperatorio en los pacientes con Feo/PGL son normalizar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la función de otros órganos; evitar el efecto de la eventual liberación de catecolaminas durante la cirugía (manipulación del tumor) y sus consecuencias sobre el sistema cardiovascular (crisis hipertensivas, arritmias, infartos de miocardio, accidente cerebrovascular, entre otras), y restaurar la depleción de volumen¹⁴.

Actualmente, las guías internacionales recomiendan iniciar el tratamiento médico 7 a 14 días antes de la cirugía, tiempo suficiente para normalizar los parámetros hemodinámicos⁷ (Fig. 2).

Luego del diagnóstico, los pacientes deben recibir inmediatamente tratamiento con antihipertensivos. El bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos siempre debe indicarse primero, seguido del bloqueo betaadrenérgico, de ser necesario. Si se utilizan inicialmente betabloqueantes, se produce una estimulación alfaadrenérgica (sin oposición vasodilatadora betaadrenérgica), que puede derivar en una crisis hipertensiva grave¹⁵.

El fármaco utilizado tradicionalmente en los pacientes con Feo/PGL es la fenoxibenzamina, un bloqueante alfa1 y alfa2 adrenérgico de acción prolongada, no competitivo e irreversible. Este fármaco no está disponible en nuestro país.

Los alfabloqueantes de acción que están indicados y disponibles en nuestro medio son: prazosín, terazosina y doxazosina. Debe iniciarse el tratamiento administrando el comprimido antes de acostarse, ya que pueden causar hipotensión ortostática después de la primera dosis.

La doxazosina es un antagonista de los receptores alfa1 adrenérgicos, competitivo y de relativamente corta acción, que presenta algunas ventajas sobre la fenoxibenzamina: menor taquicardia e hipotensión posoperatoria y no produce sedación ni edemas. Se inicia el tratamiento con 1-2 mg (dosis nocturna) hasta un máximo de 16 mg/día. Sin

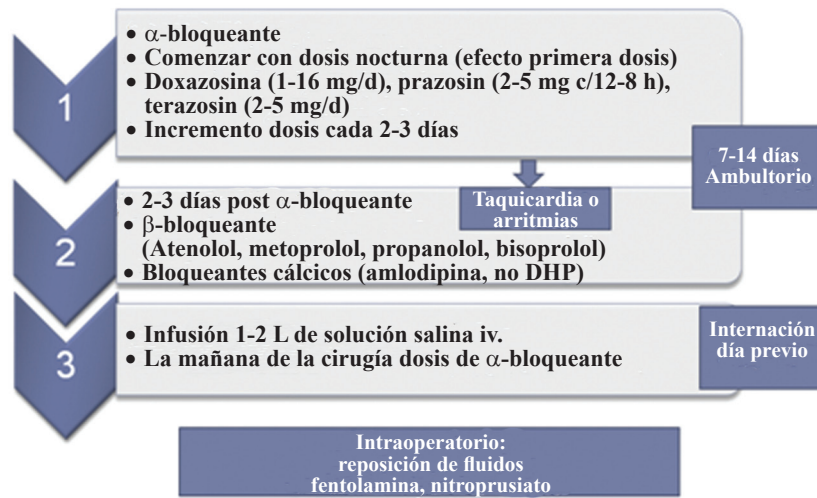


Figura 2. Algoritmo propuesto para el tratamiento preoperatorio de pacientes con feocromocitoma/paraganglioma. Adaptado de Pacak K. Preoperative Management of the Pheochromocytoma Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:4069-79.

embargo, dadas sus propiedades competitivas, el bloqueo puede ser ineficaz ante una masiva descarga adrenérgica¹⁶. Luego de establecido el bloqueo alfa, puede ser necesario agregar betabloqueantes, especialmente ante la presencia de taquiarritmias o para el control de la frecuencia cardíaca secundaria al bloqueo alfa. Los betabloqueantes preferidos en el manejo de estos pacientes son el metoprolol, el atenolol y el propranolol. Si bien el labetalol, por su antagonismo alfa-beta adrenérgico combinado, parecería ideal en estos casos, su uso como tratamiento único no está recomendado por su mayor efecto betaadrenérgico (relación alfa/beta 1:7) que podría desencadenar una crisis hipertensiva; por su menor eficacia en el control de la presión arterial (se requiere relación alfa/beta 1:4 para efecto antihipertensivo) y, además, por interferir en la captación del centellograma con MIBG^{7,14}.

Los bloqueantes cálcicos (amlodipina, nicardapina, nifedipina y verapamilo) pueden agregarse en los pacientes con hipertensión persistente a pesar del bloqueo alfaadrenérgico, en lugar de un aumento de dosis. La monoterapia con estos fármacos no se recomienda, a menos que los pacientes tengan niveles leves de hipertensión preoperatoria o presenten hipotensión ortostática grave con el bloqueo alfa. Son especialmente útiles en pacientes con hipertensión paroxística o cuando se produce vasoespasmo coronario¹⁷. El nivel objetivo de presión arterial por alcanzar con el tratamiento no ha sido consensuado. Un grupo de expertos propone alcanzar niveles preoperatorios de PA en posición sentado de $\leq 130/80$ mm Hg y valores de PAS de pie de alrededor 100 mm Hg (no menor de 80/45 mm Hg) con una frecuencia cardíaca promedio de 60-70 Lpm sentado y 70-80 Lpm de pie^{7,14}.

Estos niveles objetivos de PA deben contextualizarse en el paciente individual teniendo en cuenta su edad y la presencia de daño de órgano blanco o enfermedad cardiovascular previa.

Desde el punto de vista hemodinámico, los pacientes con Feo/PGL e hipertensión sostenida no difieren sustancialmente de los pacientes con hipertensión esencial, excepto por la presencia de taquicardia. Se caracterizan por aumento de las resistencias periféricas e índice cardíaco bajo, pero la vasoconstricción periférica prolongada secundaria a los altos niveles de catecolaminas lleva a una depleción de volumen (natriuresis por presión) que es necesario reponer para evitar la inestabilidad hemodinámica intraoperatoria^{15,18-19}.

El tratamiento con alfabloqueantes restaura la volemia solo en aproximadamente 60%; por este motivo el tratamiento también debe incluir una dieta alta en sodio y con ingesta adecuada de líquidos (luego de 3 días de iniciado el bloqueo alfa y una vez controlada la presión arterial) para revertir la contracción del volumen inducida por las catecolaminas y evitar la hipotensión grave después de la extirpación del tumor. Actualmente en nuestro medio es posible evaluar con hemodinamia no invasiva en forma ambulatoria, incruenta y fácil de realizar a través de cardiografía por impedancia. Los cambios en la impedancia del tórax permiten estimar la descarga sistólica, el volumen minuto cardíaco y las resistencias periféricas. Un estudio reciente mostró que la cardiografía por impedancia es un método que permite evaluar de manera secuencial y con precisión los cambios hemodinámicos en pacientes con feocromocitoma tratados con alfabloqueantes o carga de volumen en la preparación quirúrgica, y que puede constituir una herramienta útil para el seguimiento clínico²⁰.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La resección quirúrgica es la única opción curativa en estos pacientes y el manejo interdisciplinario resulta indispensable para un mejor resultado y para disminuir las complicaciones.

La cirugía miniinvasiva ha representado un gran avance en la cirugía de la glándula suprarrenal y evita la necesidad de realizar grandes incisiones, dada la situación anatómica retroperitoneal. En 1992, M. Gagner y E. Higashihara informan las primeras adrenalectomías laparoscópicas y desde entonces este abordaje es la técnica de elección. Disminuye la morbilidad y el dolor posoperatorio, produce una más rápida recuperación del tránsito intestinal, disminución de la estadía hospitalaria y mejor resultado cosmético. Esto quedó demostrado en numerosos trabajos prospectivos y retrospectivos, en los que se observó, además, una menor tasa de sangrado intraoperatorio y de necesidad de transfusiones. Recientemente, el American College of Surgeons publicó un análisis retrospectivo de 3100 adrenalectomías (2456 laparoscópicas y 644 convencionales) efectuadas en los Estados Unidos entre 2005 y 2010 donde la laparoscopia, si bien no demostró diferencia en la mortalidad, disminuyó de manera significativa la morbilidad a 30 días y el promedio de días de internación²¹. El abordaje laparoscópico más frecuentemente utilizado es el transabdominal lateral^{22,23}. El paciente se ubica en decúbito contralateral al lado enfermo, flexionando el tronco hasta formar un ángulo de 60° entre la cresta ilíaca y la 12.ª costilla. El acceso laparoscópico de la suprarrenal izquierda es más complejo porque se debe movilizar el bazo-páncreas hacia medial y descender el ángulo esplénico del colon para que se exponga la glándula suprarrenal, pero la disección de la suprarrenal izquierda resulta más simple y con menores riesgos de sangrado. En el lado derecho, en cambio, la exposición de la glándula es directa con la movilización del hígado una vez que se seccionan el ligamento coronario y el triangular, pero la relación estrecha de la glándula con la vena cava inferior y la disección de la vena capsular media –que en general es corta y desemboca en la propia vena cava– exponen a un mayor riesgo de accidentes hemorrágicos graves. La glándula siempre debe ser extraída en una bolsa plástica a través de una de las incisiones de los trocares.

Las principales complicaciones intraoperatorias de la adrenalectomía laparoscópica son el sangrado y la lesiones viscerales²⁴⁻²⁵.

Se informan complicaciones vasculares entre 0,7 y 5,4% en la mayoría de las series. También representan la mayor causa de conversión a cirugía abierta. Las hemorragias mayores provienen tanto de vasos venosos (venas suprarrenales, renales o vena cava inferior), como de vasos arteriales (arterias capsulares o renales). Pueden ocurrir también sangrados menores o “en napa”, por pérdida del plano de disección o crisis hipertensivas. Los avances

tecnológicos, que permiten contar actualmente con instrumentos “selladores”, clips muy seguros y otros recursos hemostáticos, han disminuido marcadamente las complicaciones hemorrágicas intraoperatorias y posoperatorias. La lesión de órganos sólidos y huecos es infrecuente. El hígado es el órgano más afectado (desgarros capsulares), seguido por el bazo y el intestino delgado.

La apertura de la pleura no es un evento infrecuente, pero rara vez ocasiona problemas serios.

El abordaje laparoscópico retroperitoneal queda reservado para los tumores pequeños, debido a que la exposición de la glándula y sus pedículos vasculares es más limitada, y por ende el eventual control de un sangrado. La principal ventaja se relaciona con la adrenalectomía bilateral porque se pueden abordar ambas glándulas sin cambiar la posición del paciente^{22,23}.

La adrenalectomía robótica no ha demostrado claras ventajas sobre la laparoscópica. La utilidad de la visión tridimensional, la rotación en los movimientos que permiten los instrumentos y la mejor ergonomía para el cirujano se contrarrestan con un mayor tiempo operatorio, más prolongada curva de aprendizaje y mayores costos, sin haberse demostrado beneficios en los resultados²³.

La resección de los feocromocitomas es más demandante técnicamente que la de otras patologías suprarrenales por el proceso inflamatorio periglandular y el aumento de la vascularización de la glándula, lo que sumado a las crisis hipertensivas intraoperatorias explica el mayor riesgo de sangrado y la inestabilidad hemodinámica²³.

Esto se asocia con mayor cantidad de transfusiones, complicaciones posoperatorias, internaciones más prolongadas y reinternaciones por complicaciones. Además, los feocromocitomas son en general tumores de mayor tamaño que en otras enfermedades funcionantes y no funcionantes, lo que genera mayor contacto con órganos vecinos, pedículos renales y vena cava inferior. Se ha discutido cuál es el límite de tamaño para realizar un abordaje laparoscópico: inicialmente se fijó en 6 cm, pero ese límite se ha ido modificando a medida que se ganó en experiencia. Debe plantearse la conversión a cirugía abierta si la resección no puede realizarse en forma segura, en forma completa o sin traumatizar la glándula. La lesión de la cápsula puede provocar siembra e implante de células. Por otra parte, resulta muy difícil predecir la posibilidad de malignidad. La biopsia por congelación no es fiable; son criterios de sospecha el tamaño tumoral (mayor de 6 cm) y la invasión periglandular y de estructuras vecinas. El abordaje laparoscópico “mano asistido” puede ser una opción interesante porque disminuye los riesgos de ruptura del tumor y sangrado, mientras mantiene las ventajas de la miniinvasividad.

El cirujano cuenta con algunas estrategias para minimizar las graves fluctuaciones de la tensión arterial que se observan durante la resección de estos tumores:

1. Evitar la manipulación del tumor, que es el estímulo más importante para la liberación de catecolaminas. Se ha demostrado que la adrenalina plasmática puede aumentar 34 veces por la manipulación de la glándula. Se debe intentar disecar por fuera de la glándula, utilizando la grasa perirrenal y no la cápsula para traccionar, y evitando comprimir el tumor^{23,26-28}.

2. Disminuir la presión de insuflación del neumoperitoneo, ya que el aumento de la presión intraabdominal provoca estimulación directa sobre el tumor, y porque el propio CO₂ favorece la hipercarbia y la acidosis estimulando también la liberación de catecolaminas. En este sentido se ha sugerido utilizar Helio en lugar de CO₂ para el neumoperitoneo, pero la experiencia con este gas es muy limitada.

3. Ligadura temprana de la vena suprarrenal principal para disminuir el flujo de catecolaminas al torrente sanguíneo. Este es un concepto clásico que seguramente tiene más impacto en la cirugía convencional. En cirugía laparoscópica no se encontró evidencia para sostener tal recomendación, no hay diferencia en los resultados si se liga antes o después, por lo que el cirujano debe realizarlo en el momento que considere más apropiado técnicamente en función del tamaño del tumor y las características anatómicas del drenaje venoso de cada paciente. Por otro lado, estos tumores presentan numerosas pequeñas arterias y venas y solo se consigue controlar la hipertensión y el sangrado cuando se ligan en su totalidad^{23,29}.

La monitorización perioperatoria del estado hemodinámico es crítica en estos pacientes. Aun a pesar de una adecuada preparación preoperatoria, suelen presentarse crisis hipertensivas tempranamente en respuesta a los estímulos iniciales (colocación de vías, intubación, incisiones, neumoperitoneo), y en una segunda etapa cuando se manipula el tumor. De suceder una crisis, el anestesiólogo debe avisar al cirujano para detener o minimizar las maniobras quirúrgicas, y debe comprobar que el paciente esté en un adecuado plano anestésico. Para el control de la HTA se utiliza fentolamina, nitroprusiato o nitroglicerina. Si se producen taquiarritmias puede ser necesario administrar betabloqueantes o lidocaína. La anestesia epidural (administrando clonidina) asociada a la anestesia general es utilizada por algunos grupos para favorecer la estabilidad hemodinámica. Luego de la ligadura de las venas suprarrenales y la resección del tumor es frecuente que se produzca grave hipotensión, que suele corregirse con reposición de volumen y cristaloides, y alfa agonistas^{23,26-27}.

En el posoperatorio inmediato son frecuentes la hipotensión y las hipoglucemias, y en esas circunstancias es recomendable mantener una estricta monitorización hemodinámica en unidades intensivas las primeras 24 horas. La hipotensión posoperatoria suele ser causada por depresión de volumen, efecto residual de los fármacos preoperatorios o insuficiencia suprarrenal. La hipotensión es más frecuente cuando se utiliza fenoxibenzamina y metirozina²⁶⁻²⁸.

La adrenalectomía parcial con conservación de la cortical (*cortical sparing adrenalectomy*) fue descrita por Van Heerden en 1985 para el tratamiento de los feocromocitomas hereditarios bilaterales, con el objeto de evitar la medicación supletoria con corticoides de por vida y las crisis addisonianas. Se sustenta además en la muy baja posibilidad de malignidad en casos de MEN 2A y VHL (alrededor del 3%) y en la baja tasa de feocromocitoma recurrente (<10%). No se recomienda en pacientes con SDH subunidad B porque es un fenotipo asociado con feocromocitomas y paragangliomas agresivos con elevada posibilidad de malignidad^{23,30-32}.

Técnicamente, la cirugía conservadora es factible en lesiones pequeñas (hasta 3 cm), ubicadas en cara anterior y bordes. Puede ser suficiente conservar un tercio de la cortical de la glándula con un margen de resección de 1 cm, extirpando toda la medular. Si la radicalidad de la resección no está asegurada, debe realizarse la adrenalectomía total³⁰⁻³³.

Para la resección de los paragangliomas rigen los mismos conceptos del pre-, intra- y posoperatorio de las adrenalectomías por feocromocitomas. Su ubicación abdominal más frecuente es la periaórtica, aunque pueden encontrarse desde la base del cráneo hasta el piso de la pelvis³⁴.

ASPECTOS GENÉTICOS

En la actualidad se estima que el 35 al 40% de los Feo/PGL tienen una causa hereditaria. La investigación genética en los últimos 10 años ha llevado a la comprensión de estos tumores asociados actualmente a 20 genes susceptibles (mutaciones de *líneas* germinales y somáticas). La mayoría de los genes están bien caracterizados y se asocian a presentaciones clínicas características, entre ellas el fenotipo bioquímico, la localización del tumor y su comportamiento³⁵⁻³⁶ (Cuadro 1).

Cinco genes de mayor susceptibilidad representan el 90% de los FPGL hereditarios, síndromes familiares con carácter autosómico dominante: la neoplasia endocrina múltiple (NEM) 2 A y B (protooncogén RET), enfermedad de Von Hippel-Lindau (gen VHL), síndromes FPGL hereditarios asociados a mutaciones de la enzima succinato deshidrogenasa (SDHx) y la neurofibromatosis tipo 1 (gen NF1)⁷. En ausencia de patrón sindromático o antecedentes familiares, la selección de genes para investigar dependerá en gran parte del patrón bioquímico y de la localización anatómica. En la NEM 2 predomina la adrenalina, mientras que en la mutación de VHL o SDHx hay aumento de noradrenalina^{7,35-36}.

Se recomienda realizar el estudio genético a todo paciente menor de 45 años, en todos los paragangliomas, en pacientes con los antecedentes familiares o fenotipo característico de síndromes hereditarios, en el feocromocitoma bilateral y en la enfermedad multifocal o maligna².

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

No hay criterios histológicos definitivos que puedan ser utilizados para el diagnóstico de Feo/PGL maligno. La malignidad se define por la presencia de metástasis a distancia en tejido no cromafín. Los sitios más frecuentes incluyen los ganglios linfáticos (80%), hueso (71%), hígado (50%) y pulmón (50%). Se estima entre un 10 y 15% de los FPGL; el porcentaje mayor corresponde los asociados a mutación de la SDHB para todos los PGL.^{9,37,20}

Predomina la secreción de noradrenalina-normetanefrina (fenotipo noradrenérgico). La metoxitiramina es un marcador sensible³.

Solo la resección quirúrgica es curativa. La estrategia de "esperar y observar" se basa en la ausencia de opciones terapéuticas, la supervivencia mayor de 10 años en este subgrupo de pacientes y la toxicidad asociada a las terapias para la enfermedad. En otras palabras, el inicio de la terapia activa debe estar justificada. Tres factores principales justifican la intervención terapéutica: la hipersecreción hormonal no controlada, los síntomas relacionados con el tumor, la alta carga tumoral (siete o más lesiones óseas, sustitución del 50% del parénquima hepático y múltiples nódulos pulmonares mayores de 2 cm) y la progresión radiográfica significativa. La terapia con MIBG I131 es una opción para aquellos pacientes que muestran captación de MIBG en el centellograma. Otras opciones de radioterapia dirigida posible son con ⁹⁰Y-DOTATOC y ¹⁷⁷Lu-DOTATOC, dos agentes radiomarcados dirigidos a los receptores de somatostatina (la

experiencia es limitada en estos pacientes). Los esquemas quimioterápicos incluyen ciclofosfamida, dacarbazina y vincristina (CDV). Una alternativa al régimen de CDD-V puede ser la temozolamida. La terapia antihipertensiva es similar a la utilizada para los pacientes que se preparan para la cirugía^{2,20,37}.

DISCUSIÓN/CONCLUSIONES

Los Feos/PGL son tumores raros que se presentan con una gran variedad de síntomas no específicos que pueden imitar muchas otras condiciones clínicas. Resulta muy importante contar con estudios bioquímicos altamente sensibles, como las metanefrinas urinarias o plasmáticas, o ambas, que permitan diagnosticar o descartar estos tumores. Como muchas de estas complicaciones pueden ser potencialmente mortales, la única prevención es el diagnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico en centros especializados.

En los últimos 15 años, numerosos logros importantes en investigación genética han impactado profundamente en el conocimiento y abordaje clínico del Feo/PGL. Estos tumores pueden dejar de considerarse como una entidad patológica uniforme, sino más bien como un grupo heterogéneo de neoplasias de células cromafines con diferentes localizaciones, perfiles de secreción y potencial de malignidad de acuerdo con las mutaciones genéticas subyacentes.

El abordaje interdisciplinario es fundamental para el éxito en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Pacak K, JDR. Pheochromocytoma and Paraganglioma [Internet]. Available from: <http://www.endotext.org/chapter/pheochromocytoma>
- Kirmani S, Young WF. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. Seattle: University of Washington; 2014.
- van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):R109-19.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):637-44.
- Mannelli M, Lenders JW, Pacak K, et al. Subclinical pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(4):507-15.
- Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, et al. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185(3):684-8.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
- Fuxe K, Manger P, Genedani S, et al. The nigrostriatal DA pathway and Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(70):71-83.
- Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma Diagnosis, Localization, and Treatment. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2007. (<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1405149507.html>)
- Young WF, NM K. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. UpToDate. 2015. (esto es lo que encuentre: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma>)
- Baid SK, Lai EW, Wesley RA, et al. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med*. 2009;150(1):27-32. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2009 Feb 17;150(4):292.
- Taieb D, Varoquaux A, Chen CC, et al. Current and future trends in the anatomical and functional imaging of head and neck paragangliomas. *Semin Nucl Med*. 2013;43(6):462-73.
- Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, et al. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Imaging and imaging-based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(4):T135-45.
- Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4069-79.
- Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011;29(11):2049-60.
- Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):295-311, vii.
- Lebuffe G, Dossèh ED, Tek G, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia*. 2005;60(5):439-44.

18. Bravo E, Fouad-Tarazi F, Rossi G, et al. A reevaluation of the hemodynamics of pheochromocytoma. *Hypertension*. 1990;15(2 Suppl):1128-31.
19. Levenson JA, Safar ME, London GM, et al. Haemodynamics in patients with phaeochromocytoma. *Clin Sci (Lond)*. 1980;58(5):349-56.
20. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(1):7-41.
21. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, et al.; Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surg Endosc*. 2013;27(11):3960-80.
22. Ramacciato G, Nigri GR, Petruccianni N, et al. Minimally invasive adrenalectomy: a multicenter comparison of transperitoneal and retroperitoneal approaches. *Am Surg*. 2011;77(4):409-16.
23. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD. Guidelines for the Minimally Invasive Treatment of Adrenal Pathology. 2011;1-27. (esto es lo que encontré en la web: <http://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-the-surgical-treatment-of-esophageal-achalasia/>)
24. Elfénbein DM, Scarborough JE, Speicher PJ, et al. Comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy: results from American College of Surgeons-National Surgery Quality Improvement Project. *J Surg Res*. 2013;184(1):216-20.
25. Henry JF, Defechereux T, Raffaelli M, et al. Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutive procedures. *World J Surg*. 2000;24(11):1342-6.
26. Fernández-Cruz L, Taurá P, Sáenz A, et al. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: hemodynamic changes and catecholamine secretion. *World J Surg*. 1996;20(7):762-8; discussion 768.
27. Marty J, Desmots JM, Chalaux G, et al. Hypertensive responses during operation for phaeochromocytoma: a study of plasma catecholamine and haemodynamic changes. *Eur J Anaesthesiol*. 1985;2(3):257-64.
28. Newell KA, Prinz RA, Brooks MH, et al. Plasma catecholamine changes during excision of pheochromocytoma. *Surgery*. 1988;104(6):1064-73.
29. Vassiliou MC, Laycock WS. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: take the vein last? *Surg Endosc*. 2009;23(5):965-8.
30. Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, et al. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery*. 2003;134(6):1020-7; discussion 1027-8.
31. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, et al. Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery*. 1996;120(6):1064-70; discussion 1070-1.
32. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2004;198(4):525-34; discussion 534-5.
33. Grubbs EG, Rich TA, Ng C, et al. Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2013;216(2):280-9.
34. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5210-6.
35. King KS, Pacak K. Familial pheochromocytomas and paragangliomas. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;5;386(1-2):92-100.
36. Jochmanová I, Zhuang Z, Pacak K. Pheochromocytoma: Gasping for Air. *Horm Cancer*. 2015;6(5-6):191-205.
37. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, et al. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):R111-22.