

ANGIOLOGÍA

VOL. XVII

MARZO-ABRIL 1965

N.º 2

PROBLEMAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL FEOCROMOCITOMA

MANUEL NAVA
Prof. Endocrinología

ALBERTO ALCOCER A.
Jefe del Deptº Cirugía

TOMAS VELÁZQUEZ
Jefe del Deptº Anatomía Patológica

Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis de Potosí (México)

INTRODUCCIÓN

La identificación clínica del feocromocitoma sigue siendo difícil. El enfermo que cursa con el cuadro clínico clásico es relativamente fácil de diagnosticar, pero en unas ocasiones el tumor está enmascarado por otros procesos patológicos y en otras la sintomatología es muy pobre. El objetivo del presente trabajo es ilustrar el problema con tres casos estudiados por nosotros en el Hospital Central de San Luis Potosí, México.

PRIMER CASO: enfermo masculino de 42 años. Ingresó en insuficiencia cardíaca. Su padecimiento, de dos meses de evolución aparente, se había caracterizado por dolor en la región lumbar derecha, disnea ligada al esfuerzo, rápidamente progresiva, que llegó a ser continua en 48 horas y crisis de disnea paroxística nocturna.

En la exploración física se le encontró polipneico y con cianosis labial, las yugulares estaban ingurgitadas y el latido de la punta se localizó en el Vº espacio intercostal izquierdo a 10 cm de la línea media esternal. En el segundo espacio intercostal izquierdo había latido con choque de cierre valvular y una zona de macidez como de 3 cm. Las revoluciones cardíacas eran rítmicas, su frecuencia de 120 por minuto, con franco ritmo de galope en el ápex y el mesocardio. Se auscultó reforzamiento muy importante del segundo ruido pulmonar. El borde inferior del hígado se palpó a 8 cm bajo el borde costal. Se observó edema moderado en los miembros inferiores. La tensión arterial osciló entre 160/110 y 148/80. El examen del fondo del ojo reveló retinopatía hipertensiva muy avanzada con edema papilar bilateral.

En la telerradiografía del tórax se encontraron numerosas zonas de condensación en ambos pulmones, que eran confluentes en el lado izquierdo. Había probable atelectasia del lóbulo medio. El arco de la arteria pulmonar estaba muy abombado y el del ventrículo izquierdo se encontró alargado. El electrocardiograma fue interpretado como compatible con crecimiento de las cavidades izquierdas; existían trastornos de la repolarización subepicárdica anteroseptal.

A pesar del tratamiento el paciente fue agravándose y falleció catorce días después de su ingreso. El diagnóstico clínico fue de hipertensión arterial nefrótica, insufi-

ciencia cardíaca y neumopatía por probable diseminación hematógena de un tumor maligno.

Datos de la autopsia: en el sitio de la cápsula suprarrenal izquierda se encontró un tumor irregularmente esférico que midió 85 por 70 por 50 mm y pesó 168 g, su superficie era lisa, blanquecina, cubierta por una cápsula fibrosa densa; al corte se notó duro, blanquecino, brillante, denso, homogéneo, con zonas de color amarillo rojizo, sobre todo en el centro, y pequeñas hemorragias. El tumor substituía el tercio superior del riñón correspondiente, pero existía una línea clara de demarcación entre los dos tejidos. Al microscopio se encontró el tejido tumoral formado por células grandes, de citoplasma denso, con morfología irregular: la gran mayoría eran fusiformes, otras poligonales o esféricas y el citoplasma era granuloso, a veces vacuolado y algunas veces contenía granulaciones de color café oscuro. Los núcleos eran vesiculosos, con nucléolo muy crecido y cromatina abundante (fig. 1). Se encontraron mitosis atípicas. El tejido tumoral estaba dividido por bandas fibrosas densas, conteniendo abundantes capilares, de espesor desigual, y en el centro de los cordones tumorales había necrosis frecuentes. Las células tumorales fueron positivas a la reacción de Henle del dicromato. En el hígado, que pesó 2460 g, y estaba muy aumentado de volumen, se encontraron 12 nódulos metastásicos cuyo diámetro varió de 30 a 75 mm y sus caracteres macro y microscópicos eran iguales a los del tumor primario. Otras lesiones encontradas fueron metástasis tumorales pulmonares microscópicas, arteriolosclerosis renal, hipertrofia de ambos ventrículos, especialmente del izquierdo, insuficiencia cardíaca global, edema pulmonar subagudo, trombosis de la vena cava inferior y bocio adenomatoso.

Comentario: el caso presente corresponde a feocromocitoma maligno, voluminoso, con metástasis múltiples, que se manifestó por hipertensión sostenida; al principio la hipertensión arterial pudo haber sido paroxística, pero después se hizo continua. Nuestro ejemplo corresponde al número 61 reportado en la literatura mundial, pues hasta diciembre de 1963 se habían comunicado 60 casos, aunque se aceptan en rigor únicamente 36¹. Al contrario de lo que ocurre comunmente, este tumor se desarrolló en el lado izquierdo².

Respecto a la malignidad intrínseca del feocromocitoma, se sabe que su pleomorfismo celular no indica invariablemente malignidad. Aunque se insiste en la presencia de invasión intravascular para considerar a este tumor como maligno, se acepta que el único dato seguro de malignidad es la presencia de metástasis, tal como ocurrió en el caso presente. Con esta idea se acepta que puedan existir células en el interior de los vasos, pero probablemente son destruidas en el interior de los capilares. Por el contrario, otros tumores diagnosticados como benignos por su parecido a las células tumorales, matan al enfermo por metástasis generalizadas. En el caso presente hubo correlación entre la irregularidad de la imagen tumoral, y la presencia de mitosis con las metástasis encontradas en el hígado y en los pulmones. Uno de los sitios a donde van más frecuentemente las metástasis es el hígado³. Se han descrito tres tipos celulares básicos que siempre tienen como fondo las células basófilas granulosa voluminosas. Ellos son: elementos pequeños que tienen gránulos citoplásmicos finos, casi incoloros; células granulosa basófilas, y el tipo celular parecido al oncócito, de gran tamaño, con citoplasma eosinófilo finamente granuloso, núcleo voluminoso, con la cromatina fragmentada o conglomerada. En los casos malignos, tal como lo describimos en el caso presente, la célula predominante es la fusiforme.

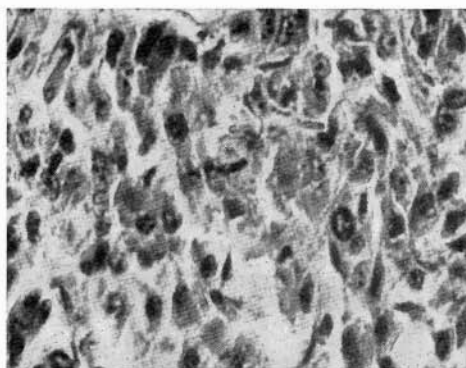
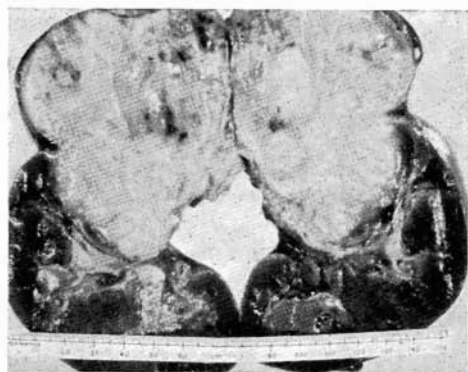


FIG. 1. Feocromocitoma maligno. A la izquierda se ve la neoplasia que ocupa parte del riñón; a la derecha, la imagen histológica del tumor.

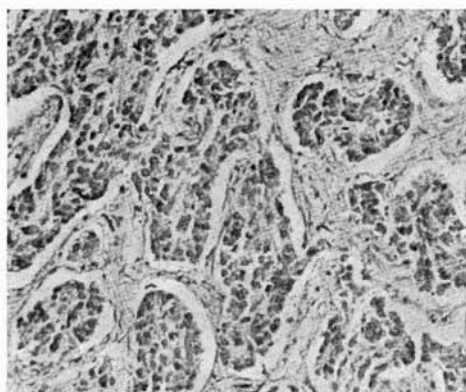


FIG. 2. Microfotografía del feocromocitoma encontrado en el Caso n.º 2. Los grupos de células tumorales están separados por tractos conectivos delgados.

SEGUNDO CASO: paciente del sexo femenino de 41 años de edad. Ingresó con una metrorragia abundante. Había tenido seis embarazos a término, con partos eutócicos, y cuatro abortos. Tuvo su último parto un año antes, y la última menstruación se presentó tres meses antes de ser estudiada.

Diez días antes de su admisión presentó metrorragia profusa acompañada de síntomas de anemia aguda, cedió espontáneamente y la enferma no volvió a sangrar hasta un día antes de su ingreso, esta vez en forma importante, con expulsión de coágulos grandes. La paciente cayó en choque y en ese estado fue traída al hospital.

A la exploración física se encontró la mujer con palidez acentuada y polipneica. Las revoluciones cardíacas eran rítmicas, con frecuencia de 160 por minuto, y tensión arterial de 130/100. El útero estaba crecido y su cuello dilatado.

Durante las 12 horas que la enferma estuvo internada presentó varias crisis caracterizadas por escalofrío, taquicardia e hipertensión arterial; las cifras máximas registradas fueron de 200/130. No salió del estado de choque y falleció doce horas después de su ingreso. La cifra de hemoglobina fue de 5.85 g por 100 c.c. y el hematocrito de 19 mm. Había leucocitosis de 36,500 con neutrofilia de 94 por ciento.

Datos de la autopsia: en la cápsula suprarrenal derecha se encontró un tumor que midió 50 por 45 por 30 mm, de consistencia firme, ligeramente elástica, casi totalmente rodeado por una cápsula delgada, quedando únicamente la mitad de la cápsula suprarrenal sin transformación tumoral. En la superficie externa del tumor se observaron algunas fisuras, y en la superficie de corte tenía color café rojizo, era denso, brillante, con manchas hemorrágicas extensas, antiguas y recientes. Bajo el microscopio el tumor se vio dividido en grupos pequeños de células tumorales por tractos conectivos laxos que contenían numerosos vasos finos. Las células tumorales eran poligonales, relativamente pequeñas, con abundante citoplasma acidófilo y granuloso (fig. 2). En ocasiones contenía pigmento de color café oscuro. Los núcleos, esféricos u ovoides, eran uniformes y la cromatina estaba distribuida regularmente. Los nucléolos eran pequeños. No se observaron mitosis. El útero se encontró aumentado de volumen, midiendo 13 por 10 por 6 cm; en la superficie interna se encontraron grandes masas fibrinosas y coágulos recientes que le daban aspecto burdamente arrugado. En el ovario izquierdo se encontró un cuerpo amarillo verdadero. En el ventrículo izquierdo se observó hipertrofia importante; en los riñones existía arteriolosclerosis con hiperplasia de la íntima; y en las arterias cerebrales se vio engrosamiento de la media. En la cápsula suprarrenal izquierda se encontró necrosis hemorrágica difusa con trombosis recientes de los senos venosos. En los riñones se identificó necrosis tubular aguda y en la aorta aterosclerosis grado II.

Comentario: la asociación del feocromocitoma y el embarazo es muy rara. En 1953 sólo se conocían 7 casos ⁴, dos años después el número informado era de 13 ⁵, en 1959 se habían estudiado 37 ⁶ y en el último reporte de 1963 se mencionaron 52 casos ⁷. La influencia del embarazo sobre el desarrollo del tumor es discutible; en cambio la influencia del tumor sobre la mujer embarazada es bien manifiesta ya que la mortalidad materna ha sido de 45 por ciento y la fetal de 40 por ciento ⁶.

El diagnóstico del feocromocitoma durante el embarazo es muy difícil porque casi nunca se piensa en esa asociación. El cuadro clínico puede simular el de la eclampsia, la hipertensión arterial esencial o de origen renal. Solamente cuando las manifestaciones son en forma de crisis hipertensivas, se puede tener una base para la sospecha diagnóstica. Las pruebas indirectas de laboratorio ayudan poco, pues la elevación del metabolismo basal es normal durante el embarazo, y la presencia de glucosuria o curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético pueden ser explicadas por otras causas. Los estudios radiográficos tales como placa simple del abdomen, urografía excretora o retroneumoperitoneo pueden ser útiles, pero siempre queda el temor de exponer al producto a una radiación innecesaria y el retroneumoperitoneo puede provocar el aborto.

En caso de llevar a cabo pruebas farmacológicas como la estimulación con histamina o el bloqueo de catecolaminas con el uso de fentolamina, es necesario extremar las precauciones. Eso se debe a que al provocar una crisis hipertensiva con histamina, podemos desencadenar el aborto o el parto prematuro y se ha informado de un caso cuando menos en que al inyectar 5 mg de fentolamina se produjo colapso súbito y muerte de la madre y el producto ⁸. Creemos que la determinación de los niveles de catecolaminas o sus metabolitos, sobre todo durante los períodos de crisis, es la prueba de mayor utilidad en estos casos.

Si se tiene la suerte de llegar al diagnóstico de feocromocitoma, la extirpación quirúrgica se impone de inmediato, pues no obstante que el riesgo de la operación es

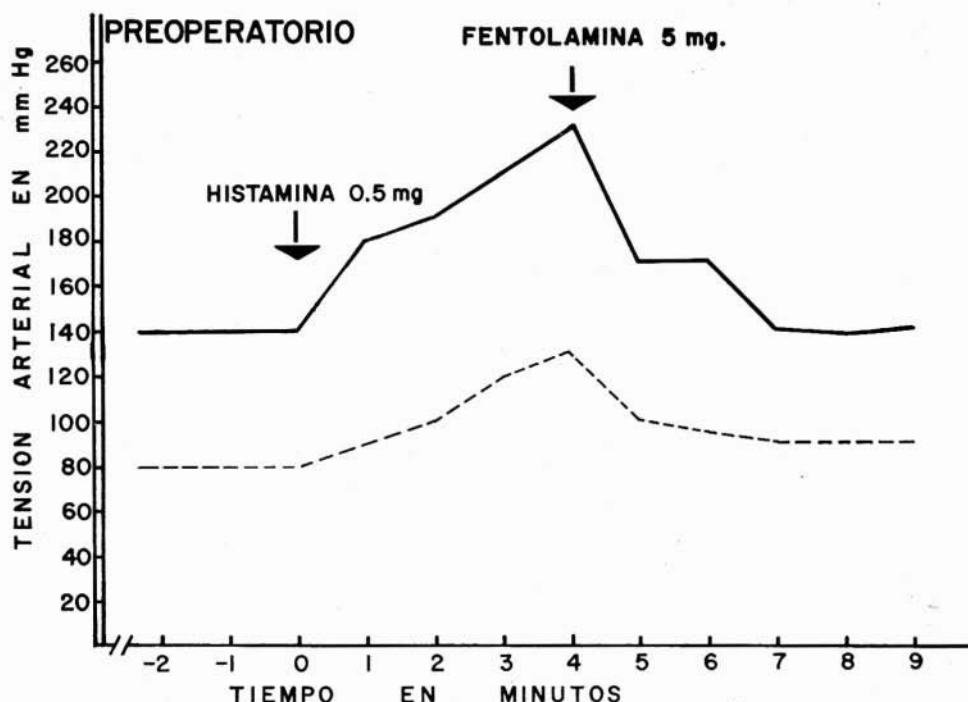


FIG. 3. Gráfica que representa la prueba de histamina-fentolamina realizada en el Caso n.º 3. La presión arterial se elevó con la aplicación de la histamina y descendió con la fentolamina.

elevado no se compara a la alta mortalidad cuando se le deja evolucionar sin tratamiento. Hasta el presente son pocos los casos en los cuales se ha practicado la extracción del tumor durante el embarazo ⁷ y ⁹.

En nuestra paciente la presencia del crecimiento ventricular izquierdo y de retinopatía hipertensiva avanzada nos hace suponer que el tumor se había manifestado como hipertensión arterial sostenida y que fueron el aborto y la anemia aguda las causas productoras de las crisis hipertensivas severas que presentó durante la vida. La necrosis tubular es un hallazgo frecuente en casos de feocromocitoma estudiados en autopsia ¹⁰. La causa de la muerte, casi con seguridad, fue la anemia aguda y el choque concomitante. Sin embargo caben dos posibilidades más para explicarla: la primera, una súbita descarga de adrenalina que experimentalmente se ha visto que produce hipotensión y taquicardia, y que clínicamente se ha observado en feocromocitomas que secretan casi exclusivamente adrenalina ¹¹. La segunda, el desarrollo de una arritmia severa, especialmente con fibrilación ventricular, también favorecida por los altos niveles de adrenalina ¹².

TERCER CASO: paciente masculino de 67 años de edad. Al ingresar relató un padecimiento de cerca de un año de evolución, caracterizado por crisis frecuentes de cefalea, lipotimia, diaforesis y gran ansiedad; se presentaban diariamente con duración de 15 a 20 minutos. Al mismo tiempo aparecieron polidipsia y poliuria y se hizo

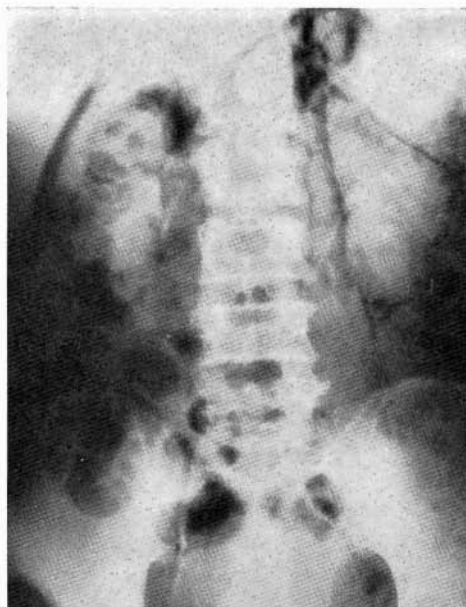


FIG. 4. Imagen obtenida con el retroneumoperitoneo y la urografía excretora. Se nota el riñón izquierdo descendido y con una deformidad del polo y sistema calicular superiores, lo que sugiere la existencia de un proceso compresivo.

diagnóstico de diabetes mellitus fuera del hospital. Dos semanas antes de su ingreso notó ulceración del segundo dedo y edema del pie izquierdo.

La tensión arterial fue de 130/70; pero se notó al explorar el abdomen que estas cifras variaban, ya que hubo ascensos que en ocasiones llegaron a 160/110. Estas variaciones en las cifras tensionales se observaron en los días siguientes a su ingreso. El control de la diabetes fue difícil, y los requerimientos insulínicos del paciente elevados. No se obtuvieron modificaciones en la tensión arterial con la prueba presora al frío. La prueba de histamina-fentolamina fue francamente positiva, ya que se reprodujo una crisis y la tensión arterial ascendió hasta 230/130 con la aplicación de histamina, y se obtuvo la desaparición de la crisis y el descenso de la tensión con la aplicación de fentolamina (fig 3). La determinación del ácido 3 metoxi, 4 hidroximandélico en la orina por el método de Gitlow y colaboradores¹³ fue de 1.2 (relación entre la lectura de dos longitudes de onda diferentes), que indicó que el paciente

excretaba más de 3 microgramos del compuesto por litro de creatinina, cifra máxima normal. La urografía excretora y el retroneumoperitoneo mostraron al riñón izquierdo descendido, y una deformidad de su polo superior, sugestiva de una compresión del mismo (fig. 4).

Dos semanas después de su ingreso fue intervenido quirúrgicamente, y durante la inducción anestésica se observaron modificaciones de la tensión arterial. Por vía toracoabdominal, con resección de la décima costilla, se exploró la glándula suprarrenal izquierda que se encontró de tamaño normal, y con su manipulación y la compresión de la vena no se obtuvieron cambios en la tensión arterial. Enseguida se abrió la cavidad peritoneal y se encontró que el bazo crecido era el órgano que comprimía el polo superior del riñón. Además, por palpación no se encontró tumor en la zona preaórtica ni en la cápsula suprarrenal derecha. Se hizo esplenectomía y se tomó un fragmento de cápsula suprarrenal para estudio histopatológico.

El bazo midió 14 por 9 por 4.5 cm y pesó 358 g; la superficie externa era finamente granulosa y la de corte de consistencia dura, color rojo vinoso; en cortes seriados no se identificó ninguna tumoración. Se buscaron al microscopio en numerosas zonas datos de tejido tumoral y no se encontraron. En el tejido esplénico se observaron los sinusoides muy amplios, pero sin proliferación fibrosa en los cordones. En el fragmento de cápsula suprarrenal la cortical estaba ligeramente adelgazada y en la medula no había lesiones.

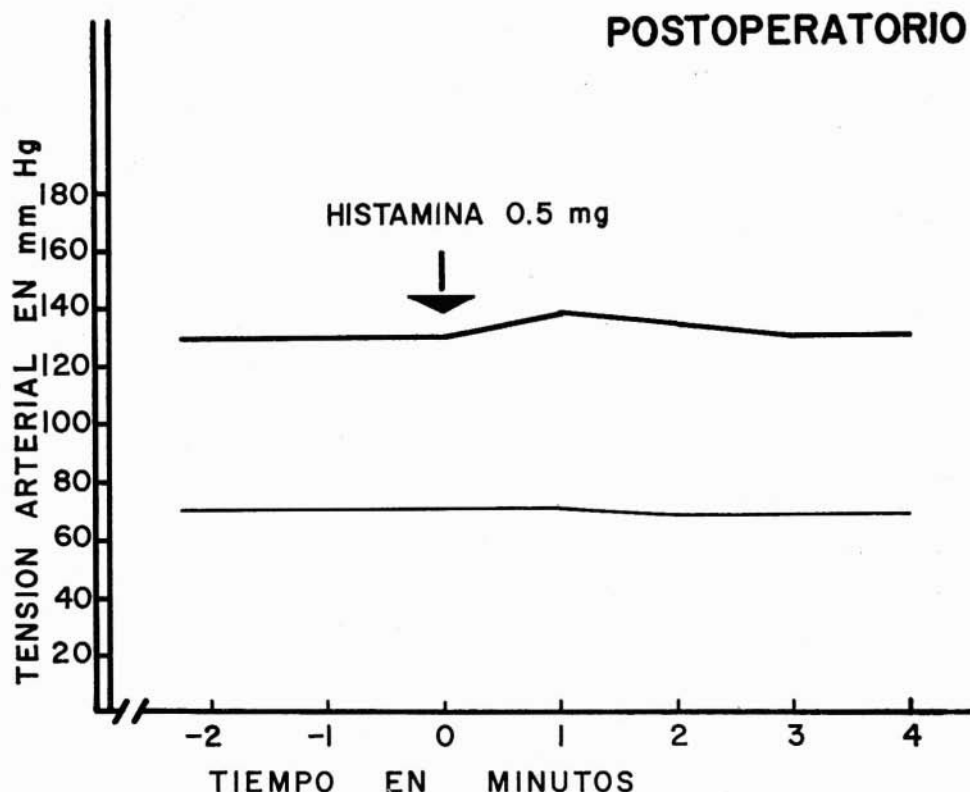


FIG. 5. Gráfica de la prueba de la histamina realizada en el postoperatorio del Caso nº 3. El resultado fue negativo.

En el postoperatorio la tensión arterial del enfermo se estabilizó y los requerimientos de insulina disminuyeron notablemente; también la úlcera del dedo cicatrizó. Tres semanas después de la intervención se repitió la prueba de la histamina, que en esta ocasión fue engativa (fig. 5). Dos meses más tarde el enfermo fue dado de baja con hipoglucemiantes orales como única terapéutica.

Un año después el enfermo reingresó por intoxicación alimenticia. En esta ocasión la prueba de la histamina resultó de nuevo negativa y en los cinco días que estuvo en el hospital la tensión arterial no sufrió oscilaciones.

Comentario: en este paciente el cuadro clínico, las pruebas farmacológicas, la determinación del ácido vinilmandélico y la presencia de diabetes eran muy sugestivas del diagnóstico de feocromocitoma. Los estudios radiográficos nos hicieron pensar que el tumor estaba situado en la glándula suprarrenal izquierda¹⁴. No practicamos aortografía, por el temor de desencadenar una crisis mortal¹⁵, ni cavografía, por suponer que el tumor estaba en el lado izquierdo¹⁶. De esta manera el estudio del enfermo estaba integrado, y por lo tanto se procedió a la exploración quirúrgica. Durante ella y en el estudio histopatológico no se demostró la existencia de feocromo-

citoma. Sin embargo, después de la esplenectomía la evolución del paciente y la negatividad reiterada de las pruebas farmacológicas nos hacen considerarlo como curado. Dado que la comprensión ejercida por el bazo sobre el riñón era directamente en el parénquima, pensamos que la única explicación del caso es que la presión sobre la cápsula suprarrenal y su vena determinaron las manifestaciones del enfermo.

Creemos que este cuadro clínico puede ser designado como pseudofeocromocitoma, término que usó GÖPEL en 1960 al analizar cinco enfermos con crisis hipertensivas¹⁷. Sin embargo, pensamos que sólo dos de ellos (con quiste renal) justifican esa designación, ya que en los otros tres se encontraron lesiones renales responsables de la hipertensión. En nuestro paciente no pudimos determinar la causa de la alteración circulatoria venosa que produjo la esplenomegalia.

RESUMEN

Se presentan tres casos clínicos para ilustrar las dificultades en el diagnóstico del feocromocitoma. En dos de ellos el tumor se encontró como hallazgo de autopsia: el primero se trató de un feocromocitoma maligno con metástasis; el segundo fue la rara asociación de esta neoplasia y el embarazo. En ambos casos se encontraron manifestaciones clínicas graves producidas por el tumor y sus complicaciones. Debido a ellas el diagnóstico clínico no se hizo.

En el tercer caso las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio fueron muy sugestivas de feocromocitoma, pero en la exploración quirúrgica no se encontró el tumor. La sintomatología desapareció, y las pruebas se volvieron negativas después de extraer el bazo, que se encontró crecido y comprimía la suprarrenal y el polo superior del riñón izquierdo. Por esos datos creemos que se trató de un pseudofeocromocitoma.

SUMMARY

The authors present 3 cases in which diagnosis of pheochromocytoma was made. In two of them this diagnosis was verified at post-mortem examination. In the third case the clinical picture of pheochromocytoma was simulated by a splenomegaly. Emphasis is put in the difficulties of diagnosis when the process is masked by other diseases.

BIBLIOGRAFIA

1. ROUJEAU, J., y colaboradores: *Phaeochromocytome malin bilaterale une structure histologique mixte*. «Presse Méd.», 55: 2716, 1963.
2. VELÁZQUEZ, T.: *Anatomía patológica*, «La Prensa Médica Mexicana», México, pág. 741; 1963.
3. BARTELS, E. C.: *Malignant pheochromocytoma*. «S. Clin. North America», 39: 805, 1959.
4. HUNT, A. B., y MC CONAHEY, W. M.: *Pregnancy associated with diseases of the adrenal glands*. «Am. J. Obst. & Gynec.», 66:970, 1953.
5. WALLACE, L., y MC CARY, J. D.: *Pheochromocytoma masquerading as preeclampsia*. «J. A. M. A.», 157: 1404, 1955.

6. CALVY, G. L., y colaboradores: *Hypertension, pregnancy and pheochromocytoma*. «J.A.M.A.», 171: 151, 1959.
7. BLAIR, R. G.: *Pheochromocytoma and pregnancy*. «J. Obst. Gynaec. Brit. Emp.», 70: 110, 1963.
8. ROLAND, CH. B.: *Pheochromocytoma in pregnancy*. «J. A. M. A.», 171: 1806, 1959.
9. SHELL, F. M., y NEWTON M.: *Pheochromocytoma diagnosed at cesarian section for labor obstructed y pelvic neurofibroma*. «Am. J. Obst. & Gynec», 78: 434, 1959.
10. CARPENTER, A. A., y KUNIN, A. S.: *Pheochromocytoma with acute tubular necrosis*. «New England J. Med.», 265: 986, 1961.
11. HAMRIN, B.: *Sustained hypotension and shock due to an adrenalinesecreting pheochromocytoma*. «Lancet», 2: 123, 1962.
12. DURANT, J., y SOLOFF, L. A.: *Arrhythmic crisis of pheochromocytoma*. «Lancet», 2: 124, 1962.
13. GITLOW, S. E., y colaboradores: *A simple colorimetric urine test for pheochromocytoma*. «Am. J. Med», 28: 921, 1960.
14. FLINT, LL. D. y BARTELS, C. C.: *Ten years' experience with 15 operated cases of pheochromocytoma*. «S. Clin. North America», 42: 721, 1962.
15. HARDY, J. D.: *Tumors of the adrenal glands*. «S. Clin. North America», 42: 545, 1962.
16. LUND, R. R., y colaboradores: *Inferior vena cavography in preoperative localization of pheochromocytoma*. «J. Urol.», 83: 768, 1960.
17. GÖPEL, H.: *Das pseudophaeochromocytom*. «Chirurg», 31: 185, 1960.