

# Hipertensión maligna por feocromocitoma en un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen

J. L. Rocha, J. J. Castilla, A. Martínez-Martín, R. Delgado, L. Gil, M. J. Marco y A. Guerrero.

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 29 años de edad, previamente diagnosticado de neurofibromatosis de Von Recklinghausen, que ingresó en nuestro hospital con un cuadro de trastornos visuales por edema de papila bilateral debido a hipertensión maligna. La ecografía abdominal demostró la existencia de una masa sólida de gran tamaño a nivel de suprarrenal derecha, que se confirmó por TAC. El ácido vanil-mandélico y las catecolaminas urinarias y plasmáticas estaban elevadas de 6 a 100 veces su valor de referencia y la gammagrafía con  $^{131}\text{I}$ -meta-iodobencilguanidina mostró depósito intenso sobre suprarrenal derecha sin captaciones patológicas en ninguna otra localización. Previo adecuado bloqueo farmacológico y reposición de volumen se realizó suprarrenalectomía derecha, extirpándose una masa de 6 cm de diámetro cuyo diagnóstico histológico fue compatible con feocromocitoma, tras lo que se normalizó la tensión arterial y desapareció la sintomatología. Dieciocho meses después, el paciente continúa asintomático, normotenso sin fármacos y con determinaciones seriadas de catecolaminas y metabolitos dentro de la normalidad.

Palabras clave: **Feocromocitoma. Neurofibromatosis.**

## MALIGNANT HYPERTENSION SECONDARY TO PHEOCHROMOCYTOMA IN A MAN WITH VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE

### SUMMARY

We present the case of a 29-year-old man with Von Recklinghausen's disease who developed malignant hypertension. The patient was admitted to our hospital because of visual disturbances caused by bilateral papilledema. Physical examination revealed a blood pressure of 210/140 mmHg. Abdominal echography showed a large solid, hyperechoic suprarenal mass on the right side. An abdominal CT scan also revealed a right suprarenal mass measuring about 6,5 cm diameter. Vanilmandelic acid and urinary and plasma catecholamines were 6 to 100-times their reference values. Scintigram with  $^{131}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine showed intense concentration of radioactivity in the right suprarenal gland

Recibido: 3-VII-92.  
En versión definitiva: 1-IV-93.  
Aceptado: 2-IV-93.

Correspondencia: Dr. J. L. Rocha Castilla.  
Residencial Géminis, 67.  
41700 Dos Hermanas (Sevilla).

*without any extra-adrenal abnormal deposit. Prior to a right adrenalectomy, pharmacologic blockade and volume repletion were performed. A 6 cm diameter mass was excised; its histologic diagnosis was consistent with pheochromocytoma. After this, blood pressure became normal and the symptomatology disappeared. 18 months later, the patient remains asymptomatic, normotensive without drugs and with normal serial results for catecholamines and their metabolites.*

**Key words:** *Pheochromocytoma. Neurofibromatosis.*

## Introducción

La neurofibromatosis, descrita en 1882 por Von Recklinghausen, es una enfermedad hamartomatosa hereditaria transmitida de forma autosómica dominante, que afecta por igual a ambos sexos y cuya incidencia se estima en 1 por 3.000<sup>1</sup>. Recientes avances en genética molecular han confirmado la existencia de varias enfermedades distintas bajo el término de neurofibromatosis<sup>2,3</sup>. La forma clásica, caracterizada por la presencia de manchas café con leche sobre la piel, neurofibromas, schwannomas, gliomas del quiasma óptico y hamartomas pigmentados del iris, se conoce actualmente como neurofibromatosis de Von Recklinghausen (NFVR), neurofibromatosis generalizada o NF-1, y su gen se ha localizado en el cromosoma 17. La variedad con neuromas acústicos bilaterales se conoce como NF-2, y su locus se ha hallado en el cromosoma 22.

El feocromocitoma, tumor de células cromafines habitualmente derivado de la médula suprarrenal y de histología benigna en más del 90 % de los casos, produce, almacena y secreta catecolaminas, y se manifiesta con frecuencia como hipertensión arterial, generalmente en paroxismos. En un 5 a 10 % de casos se hereda como rasgo autosómico dominante, bien aislado o junto con alteraciones como el síndrome de Sipple (MEN II), el síndrome de neuromas de mucosas (MEN III), la enfermedad de Von Hippel Lindau y otros<sup>4</sup>.

La rara concurrencia de enfermedad de Von Recklinghausen y feocromocitoma<sup>5-8</sup> es el objeto del caso que presentamos.

## Caso clínico

Paciente varón de 29 años de edad, agricultor, diagnosticado previamente, al igual que su padre y una hermana, de enfermedad de Von Recklinghausen, y sin otros antecedentes patológicos de interés.

Desde dos meses antes de su ingreso venía presentando de forma episódica astenia importante y sudoración profusa. Posteriormente notó déficit visual parcial en el ojo izquierdo, por lo que acudió al Servicio de Urgencias de nuestro hospital. En el examen inicial se halló una tensión arterial de 210/140 mmHg, taquicardia sinusal con HBRDHH en el EKG, edema de papila bilateral y TAC craneal normal. Se remitió a nuestro Servicio con el diagnóstico de hipertensión maligna. A la exploración destacaba palidez intensa, cifoscoliosis y la presencia de

múltiples manchas café con leche en plano anterior de tórax y espalda, alguna de ellas de hasta 8 cm de diámetro. Se palpaban numerosos neurofibromas de distribución universal. La analítica mostró hiperglucemia y hemoconcentración moderadas. En las primeras horas fueron precisos varios hipotensores por el difícil control de la crisis hipertensiva. Con la sospecha clínica de feocromocitoma, se practicó ecografía abdominal, donde se observó una masa sólida redondeada de 5,6 × 6,1 cm a nivel de suprarrenal derecha, que se confirmó mediante TAC (fig. 1).

Las catecolaminas urinarias y plasmáticas estaban muy elevadas respecto a los valores de referencia: orina: noradrenalina, 1,815 mcg/mg creat. (N: hasta 0,200); adrenalina, 0,981 mcg/mg creat. (N: hasta 0,035), y ácido vanil-mandélico, 58,5 mcg/mg creat. (N: hasta 9,5). Sangre: noradrenalina, 8.791 pg/ml (normal, 100 a 600); adrenalina, 8.158 pg/ml (normal 10 a 80).

La gammagrafía suprarrenal con <sup>131</sup>I-meta-iodobencilguanidina (<sup>131</sup>I-MIBG) mostraba a las 24 horas un depósito intenso y bien delimitado por encima del polo superior del riñón derecho, sin otras captaciones patológicas.

La introducción de fenoxibenzamina controló fácilmente la TA. Tras reposición hidrosalina y bloqueo alfa y betaadrenérgico durante dos semanas, se realizó suprenalectomía derecha, extirpándose una masa de 6 cm de diámetro (fig. 2). Durante la manipulación intraoperatoria de la glándula se produjo una crisis hipertensiva severa (300/140 mmHg), a pesar de la ligadura cuidadosa previa de las venas suprarrenales. El postoperatorio inmediato cursó con tendencia a hipoglucemia e hipovolemia que exigió gran aporte de volumen. El estudio histopatológico (figu-

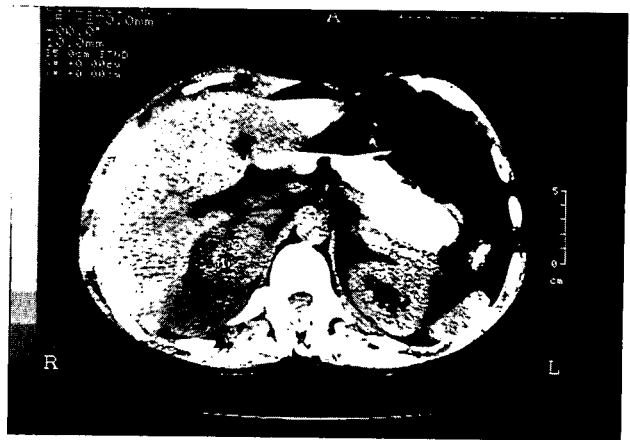


Fig. 1.—TAC abdominal. Glándula suprarrenal derecha muy aumentada de tamaño, redondeada, de 6 a 7 centímetros de diámetro y con aspecto adenomatoso, que se extiende desde el polo superior renal a cara anterointerna, rechazando cava hacia adelante y riñón derecho hacia atrás sin invadirlo.

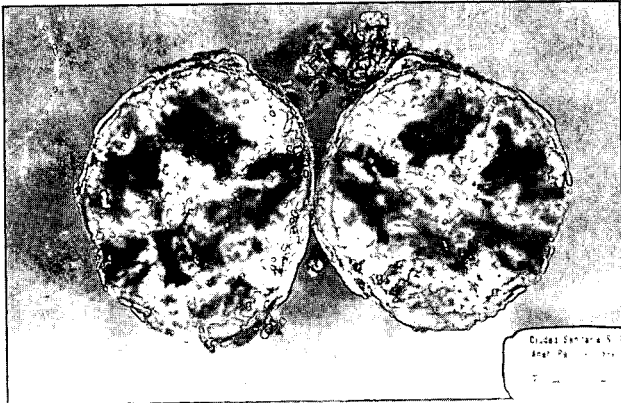


Fig. 2.—Pieza de suprarrenalectomía.

ra 3) confirmó el diagnóstico de feocromocitoma, demostrando por técnicas inmunohistoquímicas la presencia de cromogranina en los citoplasmas de las células tumorales.

Dieciocho meses tras la intervención, el paciente está asintomático, normotenso sin fármacos y con determinaciones seriadas de catecolaminas y metabolitos normales.

### Discusión

Aunque el cuadro clínico del feocromocitoma es sumamente variable, en la mayoría de las ocasiones existe hipertensión arterial<sup>9,10</sup>, que es paroxística en una cuarta parte de los casos, si bien el síntoma aislado más frecuente es la cefalea<sup>4</sup>. Sudación excesiva, palpitaciones, ansiedad, pérdida de peso, temblor, astenia, intolerancia al calor, estreñimiento y trastornos visuales son algunos de los síntomas descritos atribuidos a la secreción excesiva de catecolaminas<sup>9,11</sup>. En los pacientes con neurofibromatosis se estima la prevalencia de feocromocitoma en un 1%, mientras que un 5% de los feocromocitomas aparecen

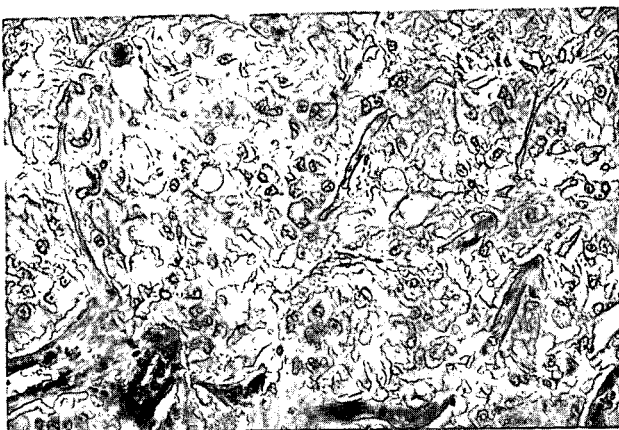


Fig. 3.—Detalle de la tumoración a medio aumento. (Hematoxilina-eosina.)

en enfermos con NFVR<sup>4</sup>. En niños con NFVR, sin embargo, la hipertensión suele ser de origen renovascular<sup>12</sup>. Debe sospecharse la presencia de un feocromocitoma en cualquier paciente con hipertensión arterial y alguno de los síntomas citados, especialmente cuando la hipertensión sea maligna o paroxística, o si existe algún antecedente familiar o una de las enfermedades asociadas. Otros datos bien conocidos que exigen su despistaje son: hiperglucemia, fiebre inexplicada, hipermetabolismo con normofunción tiroidea, resistencia al tratamiento hipotensor habitual y presencia de miocardiopatía o hipertensión ortostática sin hipotensores. Una respuesta presora severa o un shock circulatorio inexplicado en maniobras quirúrgicas, inducción anestésica o parto deben igualmente hacer pensar en este tumor. Debido a la diversidad de manifestaciones clínicas del feocromocitoma, el diagnóstico diferencial incluye una larga lista de procesos<sup>4</sup>, algunos de los cuales causan una excreción urinaria elevada en catecolaminas o sus metabolitos. Hipertensión arterial de otro origen, hipertiroidismo, migraña, taquicardias paroxísticas, estados de ansiedad, lesiones intracraneales, menopausia, síndrome carcinoide, consumo de cocaína o anfetaminas, eclampsia y otros muchos cuadros deben barajarse en estos casos.

La determinación en orina de 24 horas de catecolaminas y ácido vanil-mandélico es un método adecuado para establecer la hiperproducción de catecolaminas en la mayoría de las ocasiones, aunque la cuantificación de catecolaminas plasmáticas parece aportar mayor sensibilidad<sup>10</sup>. En casos con clínica compatible y elevación sugestiva, pero no diagnóstica, de catecolaminas o sus metabolitos pueden ser útiles la determinación de catecolaminas plaquetarias<sup>13</sup> o de cromogranina A<sup>14</sup>. También se ha sugerido que el cociente noradrenalina urinaria/3,4 dihidroxifenilglicol podría tener mayor especificidad<sup>15</sup>. Varias pruebas farmacológicas pueden contribuir al diagnóstico. Con síntomas indicativos, pero catecolaminas plasmáticas inferiores a 1.000 pg/ml y TA sólo levemente elevada, pueden emplearse tests de provocación como el del glucagón<sup>16</sup>. Por el contrario, ante elevaciones moderadas de catecolaminas plasmáticas, es preferible un test de supresión como el de la clonidina<sup>17</sup>.

En la localización del tumor son muy útiles la TAC y los ultrasonidos, si bien la gammagrafía con <sup>131</sup>I-MIBG, además de proporcionar información anatómica y funcional, permite la localización de metástasis en su caso<sup>18</sup>, por lo que algunos autores la consideran de elección<sup>19</sup>. La RMN es aún más sensible que la TAC y resulta la técnica más adecuada en embarazadas y otras situaciones<sup>9</sup>.

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección una vez obtenida la estabilidad cardiocirculatoria, controlada la hipertensión y con especiales medidas peroperatorias. Se recomienda fenoxibenzamina asociada o no a betabloqueantes al menos durante 4 semanas previamente a la cirugía, aunque se han empleado otros fármacos con resultados comparables<sup>20</sup>. Puesto que el tumor es benigno en el 90% de los casos, su exéresis consigue la cu-

ración de signos y síntomas y proporciona una expectativa de vida similar a la población normal.

En el paciente que describimos, la concurrencia de hipertensión paroxística, varios síntomas y signos sugestivos y, sobre todo, el antecedente de neurofibromatosis orientaron inicialmente el diagnóstico hacia un feocromocitoma, lo que se confirmó por los exámenes sucesivos. La crisis hipertensiva intraoperatoria pudo deberse a una manipulación excesiva de la glándula o a un período de estabilización cardiocirculatoria insuficiente. Nos parece recomendable, dada la clínica proteiforme del feocromocitoma y la relativamente alta asociación con la enfermedad de Von Recklinghausen, realizar un screening periódico en todos los pacientes portadores de este desorden familiar.

### Bibliografía

- Riccardi VM: Von Recklinghausen Neurofibromatosis. *N Engl J Med*, 305:1617-1627, 1981.
- Gómez MR: Neurocutaneous Diseases. En Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds.). *Neurology in clinical practice: the neurological disorders*. Butterworth-Heinemann, Stoneham, 1323-1342, 1991.
- Gold AP: Neurofibromatosis. En Rowland LP (ed.). *Merritt's textbook of neurology* (8th ed.). Lea & Febiger, Malvern, 577-582, 1989.
- Manger WM, Gifford RW: Pheochromocytoma. En Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Raven Press, Nueva York, 1639-1657, 1990.
- Shapiro B, Lloyd R, Sisson JC, Holland K, Nakajo M, Beier-Waltes MH: The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. *Arch Intern Med*, 142:2092-2098, 1982.
- López-García E, Ramírez-Guedes J, Garrido M, Oliva H: Feocromocitoma y neurofibromatosis. *Rev Clin Esp*, 82:406-410, 1961.
- Calderín FM, Pereda JM, Pérez-Barba C, Caballero A, Pérez-Villacastín J, Fernández-Navarro JM: Asociación de feocromocitoma y enfermedad de Recklinghausen. *Bol Fund Jiménez Díaz*, 11(1):29-32, 1984.
- Martín E, Andrés R, Díaz F y Villanueva T: Neurofibromatosis, glioma de nervio óptico y tumoraciones endocrinas múltiples. Presentación de un caso. *Med Clin (Barc)*, 90:433-434, 1988.
- Bravo EL: Pheochromocytoma: New concepts and future trends. *Kidney Int*, 40:544-556, 1991.
- Bravo EL, Gifford RW: Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. *N Engl J Med*, 311:1298-1303, 1984.
- Scully RE, Mark EJ, McNeely BU, (eds.): Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 9-1985. *N Engl J Med*, 312:568-575, 1985.
- Felipe C, Orte L, Gallego N, Rivera M, Quereda C, Ortuño J: Neurofibromatosis e hipertensión renovascular en la infancia. *Nefrología*, X(1):94-98, 1990.
- Zweifler AJ, Julius S: Increased platelet catecholamine content in pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 306:890-894, 1982.
- O'Connor DT, Deftos LJ: Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasm. *N Engl J Med*, 314:1145-1151, 1986.
- Duncan MW, Compton P, Lazarus L, Smythe GA: Measurement of norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 319:136-142, 1988.
- Lawrence AM: Glucagon provocative test for pheochromocytoma. *Ann Intern Med*, 66:1091-1096, 1967.
- Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Vidt DG, Gifford RW: Clonidine-suppression test. A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 305:623-626, 1981.
- Sisson JC, Frager MD, Valk TW y cols.: Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Engl J Med*, 305:12-17, 1981.
- Rey-Joly C: Feocromocitoma. En *Medicine* (5.ª ed.). IDEPSA, Barcelona, 1741-1747, 1989.
- Proye C, Thevenin D, Cecat P y cols.: Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: Hemodynamics and free catecholamines assays in ten consecutive patients. *Surgery*, 106:1149-1154, 1989.