



Actualización en feocromocitoma

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Conflictos de interés

- Conferencista: Astra Zeneca, Abbott Nutrición, Novartis Oncology, Novo Nordisk, Merck Sharp & Dohme, Roche, Glaxo SmithKline, Sanofi Aventis, Genzyme
- Advisory Board: Novartis Oncology, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk
- Investigación clínica: Astra Zeneca, Novartis Pharma Logistics Inc., Merck Sharp & Dohme, Glaxo SmithKline, Organon, Boehringer Ingelheim, Roche

EndoDrChen.com

Caso Clínico

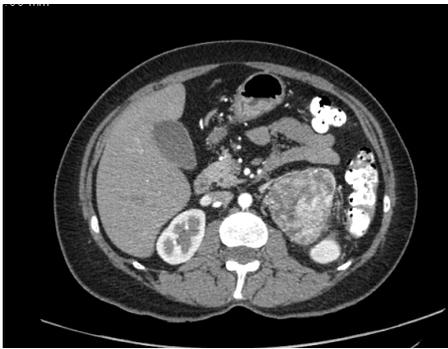
- Femenina de 47 años
- Referida por historia de ITU a repetición, con dolor lumbar izquierdo asociado. Se le realizó un ultrasonido que mostró masa adrenal
- HTA (sostenida) diagnosticada hace 16 años, cuando inició se le realizaron estudios incluyendo ultrasonido y un pielograma que salieron normales
- Palpitaciones leves hace varios meses

EndoDrChen.com

Caso clínico

- HTA tratamiento con amlodipina 5 mg por día, irbesartan 150 mg por día
- Menopausia con TRH usando oestrogel. Tuvo histerectomía por miomatosis.
- EF: Peso 60 kg. Talla 159 cm. PA 120/80. FC 74 por minuto. Abdomen negativo. No estigmas de Cushing. No soplo fosa renal.

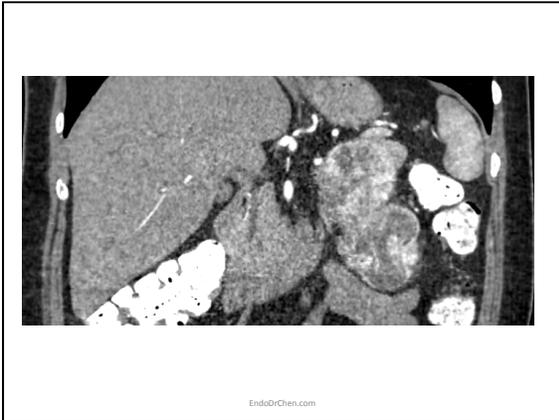
EndoDrChen.com



EndoDrChen.com



EndoDrChen.com



Laboratorios

- Orina 24 horas
 - Volumen 2550 ml
 - Creatinina 1.27 g/24 horas
 - Epinefrina <8 mcg/24 horas (2-24)
 - Norepinefrina 542 mcg/24 horas (15-100)
 - Dopamina 283 mcg/24 horas (52-480)

EndoDrChen.com

Evolución

- Manejo preoperatorio con doxazosin 4 mg, a los 4 días se agregó propranolol 40 mg bid. Se suspendió irbesartan y se mantuvo amlodipina
- Se llevó a SOP 3 semanas después, adrenalectomía laparoscópica
- Postoperatorio sin complicaciones
- En estos momentos sin antihipertensivos, estudios de imágenes y catecolaminas son negativos.

EndoDrChen.com

Agenda

- Cómo diagnosticarlo?
- Cuándo hacer tamizaje genético?
- Esquemas actuales de manejo perioperatorio
- Riesgo de complicaciones postoperatorias
- Experiencia en Costa Rica 2004-2012

EndoDrChen.com

Paragangliomas

- Derivados de células cromafines extra adrenal
- Ganglios simpáticos paravertebrales de tórax, abdomen o pelvis
- Ganglios parasimpáticos de del nervio glossofaríngeo, vago o base de cráneo
 - No producen síntomas

EndoDrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

Epidemiología

- Incidencia anual 2-8 casos por millón
- Prevalencia: 1 en 2500 a 1:6500
- 0.05-0.10% de pacientes con hipertensión
- 4-8% de los incidentalomas
- 3ra-5ta década
- 10-49% son diagnosticados de forma incidental

EndoDrChen.com
Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119

“Regla de los 10”

- 15-25% son extraadrenales
- Bilateralidad
 - 8% de esporádicos
 - 20-75% de formas familiares
- Malignidad
 - 5% adrenales
 - 33% extra adrenales
- 24% tienen base genética

EndoOrChen.com
Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119

Indicaciones para tamizaje

- En presencia de paroxismos
- Síntomas asociados al uso de algunos fármacos
- Incidentaloma adrenal con o sin hipertensión
- Predisposición genética o síndromes hereditarios
- Historia previa de feocromocitoma/ paraganglioma

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

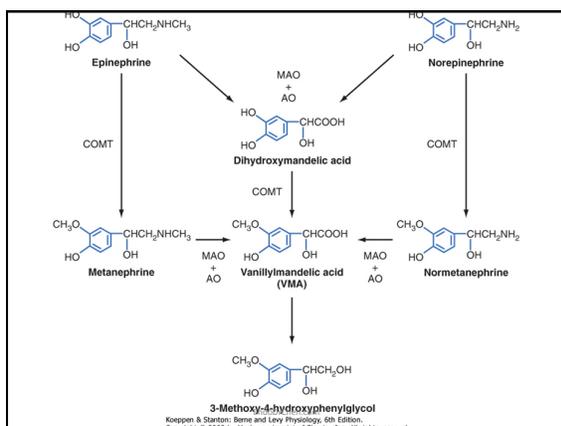
Class of Drugs	Examples
Dopamine D2 receptor antagonists (including some antiemetic agents and antipsychotics)	Metoclopramide, sulpiride, amisulpride, tiapride, chlorpromazine, prochlorperazine, droperidol
β-Adrenergic receptor blockers*	Propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labetalol
Sympathomimetics	Epinephrine, pseudoephedrine, fenfluramine, methylphenidate, phentermine, dexanfetamina
Opioid analgesics	Morphine, pethidine, tramadol
Norepinephrine reuptake inhibitors (including tricyclic antidepressants)	Amiriptrilina, imipramine,
Serotonin reuptake inhibitors (rarely reported)	Paroxetine, fluoxetine
Monoamine oxidase inhibitors	Tranylcypromine, moclobemide, phenelzine
Corticosteroids	Dexamethasone, prednisone, hydrocortisone, betamethasone
Peptides	ACTH, glucagon
Neuromuscular blocking agents	Succinylcholine, tubocurarine, atracurium

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

Diagnóstico

- Metanefrinas libres plasmáticas o metanefrinas urinarias
 - Las células cromafines adrenales (y sus tumores) expresan COMT que producen metanefrinas
 - Nervios simpáticos no poseen COMT
 - La producción de metanefrinas en los tumores es constante e independiente de la liberación exocítica de catecolaminas

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915



Algunas consideraciones

- Método de laboratorio
 - Cromatografía líquida/espectometría de masas es superior a inmunoensayos
- Si se va a medir en plasma, tomarlo en posición supina (al menos 30 minutos) y usar estos rangos de referencia
 - Tomar la muestra en posición sentada aumenta 2.8 x falsos positivos

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

Falsos positivos

- Alrededor del 20% de los resultados positivos de metanefrinas son falsos positivos
- Cómo diferenciarlo?
 - Elevación tanto de metanefrina como normetanefrina es sugestivo de feocromocitoma
 - Elevaciones de más de 3x LSN de cualquiera de los 2 es poco probable falso positivo
- Sin embargo, 25% de feocromocitoma o paraganglioma tiene elevaciones limítrofes
 - Repetir muestra
 - Test supresión con clonidina
 - Combinar la interpretación con CgA

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

Imágenes

- TAC
 - Homogéneo o heterogéneo
 - Sólido o quístico
 - Necrótico con algunas calcificaciones
 - >10 UH sin contraste
 - A veces con más del 60% lavado post contraste en los primeros 15 minutos
 - Primero abdomen y pelvis
- MRI para cuello y base cráneo



EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

Cuándo hacer MIBG?

- Metastásico
- Cuando se planea tratar con 131I-MIBG
- Pacientes con mayor riesgo de lesiones metastásicas o recurrencia

- Para pacientes con enfermedad metastásica la recomendación más bien es hacer PET/CT

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

CUÁNDO HACER TAMIZAJE GENÉTICO?

EndoDrChen.com

Tamizaje genético

- Síndrome clínico
- Historia familiar
- Perfil bioquímico
- Metástasis
- Edad de presentación (<45 años 5x)
- Tumor extra adrenal (5x)
- Múltiples tumores (8x)

EndoDrChen.com
Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119

Neurofibromatosis tipo 1



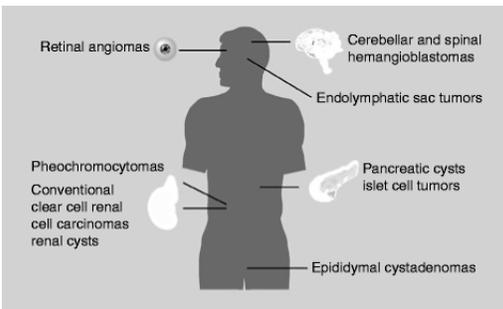
Nódulos Lisch
(hamartomas iris)

Neurofibromatosis tipo 1



EndoDrChen.com

Von Hippel Lindau



EndoDrChen.com



EyeRounds.org EndoDrChen.com

MEN 2

- Por mutaciones del RET
- Presencia de historia familiar
- Síndrome clínico clásico

EndoOrChen.com

Leiomiomatosis y CA células renales

- Mutación de FH
- Síndrome de Reed
 - Leiomiomatosis múltiple cutáneo y uterino
 - Excepcionalmente feocromocitomas
 - Tipo 2 con CA células renales

EndoOrChen.com

Tamizaje genético

- Para la Endocrine Society, debería hacerse a todos los pacientes
 - Un tercio de todas las lesiones lo presentan
 - Mutaciones de SDHB llevan a metástasis en 40% de casos
 - Si se diagnostica, lleva a diagnóstico más temprano y tratamiento en familiares

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

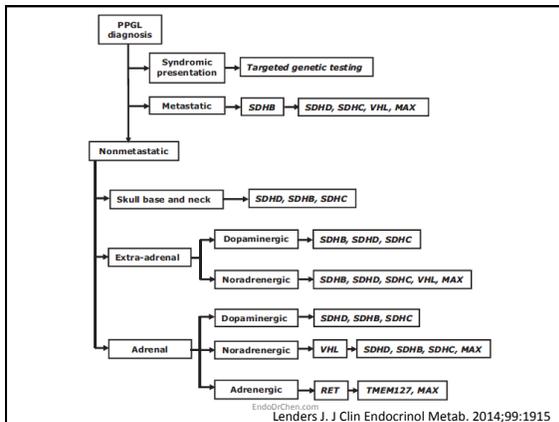
Tamizaje genético

- Pacientes sin historia familiar, características sindrómicas, enfermedad bilateral o metástasis, 11.6% tienen mutaciones
- Sin embargo, también reconoce que esto no es factible realizarlo en todos los pacientes

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

Clinical Presentation/Biochemical Profile	Gene(s) to Be Analyzed
Syndromic presentation/family history	
VHL	VHL
MEN2	RET
NF1	NF1
Metastatic disease	SDHB if SDHB negative: SDHD, SDHC, VHL, MAX, FH
Extra-adrenal	
Dopaminergic	SDHB, SDHD
Normetanephrine	VHL, SDHB, SDHC, SDHD
Adrenal	
Dopaminergic	SDHB, SDHD
Normetanephrine	VHL, SDHD, SDHB
Metanephrine	RET, NF1
Bilateral or age <45	VHL, RET

EndoOrChen.com
Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119



EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

Optimizando la selección de pacientes

	Adrenaline production	No adrenaline production	P value
<i>n</i>	23	182	
Male gender	8 (35%)	106 (58%)	0.0329
<i>SDHB</i> mutation	0 (0%)	93 (51%)	<0.0001
Adrenal primary tumour ^a	22 (96%)	51 (28%)	<0.0001
Primary tumour volume (ml) ^b	178 ± 56	132 ± 20	0.1812
Age at first diagnosis (years) ^c	39 ± 12	35 ± 16	0.2316
Age at metastasis (years) ^c	48 ± 13	41 ± 16	0.0664
Plasma MN (nmol/l) ^b	5.3 ± 1.1	0.2 ± 0.1	<0.0001
Plasma NMN (nmol/l) ^b	14.0 ± 3.7	11.3 ± 1.6	0.0079
Location of metastases			
Bone	14 (61%)	139 (77%)	0.1074
Liver	12 (52%)	70 (38%)	0.2059
Lungs	6 (26%)	67 (37%)	0.3114
Lymph nodes	12 (52%)	102 (56%)	0.7249

EndoDrChen.com
Sue IM. Eur J Endocrinol. 2015;172:89

MANEJO PREOPERATORIO

EndoDrChen.com

Alfa bloqueo

- Fenoxibenzamina: bloqueador no selectivo, no competitivo e irreversible
 - No disponible en nuestro medio
- Doxazosin, terazosin, prazosin
 - Igual de efectivos comparado con fenoxibenzamina

EndoDrChen.com
Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119

RCT en China

	Doxazosin (n = 85)	Phenoxybenzamine (n = 70)
male/female	50/35	70/30
average age (years)	38	40
left/right	55/30	39/31
hypertesion/paroxysmal dizzy	61/24	49/21
VMA abnormal/normal	70/15	51/19
1.5 CM ≤ D ≤ 3 CM	65	60
3 CM < D ≤ 5 CM	9	6
5 CM < D ≤ 7 CM	6	4
laparoscopic/open surgery	80/5	66/4

D: diameter of tumor.

EndoDrChen.com

Li J. Int J Clin Exp Med. 2014;7:5541

Dosis de fármacos

	Doxazosin (n = 85)		Phenoxybenzamine (n = 70)		
	4 mg Qd	8 mg Qd	5 mg Qd	5 mg Bid	5 mg Tid
Number	80	5	5	27	38
Proportion	94%	6%	7%	39%	54%

EndoDrChen.com

Li J. Int J Clin Exp Med. 2014;7:5541

Presión intraoperatoria

	≥ 200 or ≤ 100	160-200	100-160
Doxazosin (n = 85)	2/85 (2%)	4/85 (5%)	79/85 (93%)
Phenoxybenzamine (n = 70)	10/70 (14%)	8/70 (11%)	52/70 (74%)

EndoDrChen.com

Li J. Int J Clin Exp Med. 2014;7:5541

Presión postoperatoria

	120-140/80-90	140-150/90-100	150-160/100-110
Doxazosin (n = 85)	70/85 (82%)	11/85 (13%)	4/85 (5%)
Phenoxybenzamine (n = 70)	59/70 (84%)	7/70 (10%)	4/70 (6%)

EndoDrChen.com Li J. Int J Clin Exp Med. 2014;7:5541

Efectos adversos

	Doxazosin (n = 85)		Phenoxybenzamine (n = 70)		
	4 mg Qd	8 mg Qd	5 mg Qd	5 mg Bid	5 mg Tid
orthostatic hypotension	0	2	2	2	3
dizzy	2	1	1	3	6
palpitation	2	0	1	2	4
tachycardia	3	1	1	2	5
thirst	0	1	0	3	3
rhinobyon	0	0	0	3	4
gastrointestinal discomfort	1	0	0	2	2
total cases	10 (11.8%)		49 (70%)		

EndoDrChen.com Li J. Int J Clin Exp Med. 2014;7:5541

- ### otros
- **Beta bloqueo**
 - Nunca usarlo sin oposición alfa
 - secuencia
 - **Calcio antagonistas**
 - Como alternativa o adyuvante al alfa bloqueo
 - **Metirosina**
 - Inhibe tirosina hidroxilasa
 - Alcanza efecto máximo a los 3 días
- EndoDrChen.com Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119

Drug	Starting Time	Starting Dose	Final Dose ^a
Preparation 1 Phenoxybenzamine or Doxazosine	10–14 d before surgery 10–14 d before surgery	10 mg b.i.d. 2 mg/d	1 mg/kg/d 32 mg/d
Preparation 2 Nifedipine ^b or Amlodipine ^b	As add-on to preparation 1 when needed As add-on to preparation 1 when needed	30 mg/d 5 mg/d	60 mg/d 10 mg/d
Preparation 3 Propranolol or Atenolol	After at least 3–4 d of preparation 1 After at least 3–4 d of preparation 1	20 mg t.i.d. 25 mg/d	40 mg t.i.d. 50 mg/d

Abbreviations: b.i.d., twice daily; t.i.d., three times daily.
^aAdd when blood pressure cannot be controlled by α -adrenocceptor blockade (preparation 1).
^bHigher doses usually unnecessary.

EndoOrChen.com
Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

Metas

- PAS <130 mm Hg sentado
- PAS >90 mm Hg de pie
- FC 60-70 por minuto
- Usualmente requiere tratamiento preoperatorio por 7-14 días

EndoOrChen.com
Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119

Fluidos

- Aumento de aporte de fluidos preoperatorio
- No necesariamente tiene que ser intravenoso
- Puede darse por vía oral y aumentar aporte de sal
- Tradicionalmente se ha hecho con solución salina 0.9% desde la noche anterior a la cirugía pero no hay RCT que hayan demostrado su eficacia

EndoOrChen.com
Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119

Qué hacer si están normotensos?

Characteristic	Group 1 (n=38)	Group 2 (n=21)	P value
Anesthesia duration (min)	196 ± 66	178 ± 63	0.185
Vasoactive drugs [cases (%)]			
Nitroprusside	1 (2.6)	0 (0.0)	1.000
Nitrogly			<0.001*
β-Block [†]			0.518
α/β-Block			0.132
Calcium			1.000
Dopam			0.077
Epineph			0.150
Norepinephrine	1 (2.6)	1 (4.8)	<0.001*
α ₁ -Blocker (phentolamine)	27 (71.1)	4 (19.1)	<0.001*
α-Agonist (metaraminol)	2 (5.3)	0 (0)	0.534
α/β-Agonist (ephedrine)	1 (2.6)	3 (14.3)	0.124
Aminone	2 (5.3)	0 (0)	0.534

Estudio abierto, donde el paciente es el que tomaba la decisión de premedicación o no

Data presented as mean ± SD or numbers, with percentages in parentheses.
*P < 0.01.

EndoDrChen.com Shao Y. J Hypert. 2011;29:2429

Consideraciones

- No todos están de acuerdo con premedicación
- Algunos cirujanos consideran que un manipuleo con mucho cuidado de la lesión puede minimizar el riesgo de crisis hipertensivas
- Manejar con fármacos de inicio rápido en trans y postoperatorio

EndoDrChen.com

cirugía

- Adrenalectomía laparoscópica para la mayoría de los casos
- Laparotomía
 - Lesiones >6 cm
 - Feocromocitomas invasivos
 - Paragangliomas, a menos que sean pequeños en localizaciones quirúrgicamente favorables

EndoDrChen.com Lenders J. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:1915

MANEJO POSTOPERATORIO

EndoDrChen.com

Postoperatorio

- 4-17% hacen hipoglicemia
 - Usualmente en las primeras 4 horas
- Hipotensión
- Bradicardia
- Insuficiencia adrenal
 - Adrenalectomía bilateral
 - Adrenalectomía con preservación de corteza en paciente previamente adrenalectomizado

EndoDrChen.com
Kiernan C. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25:119

Complicaciones postoperatorias

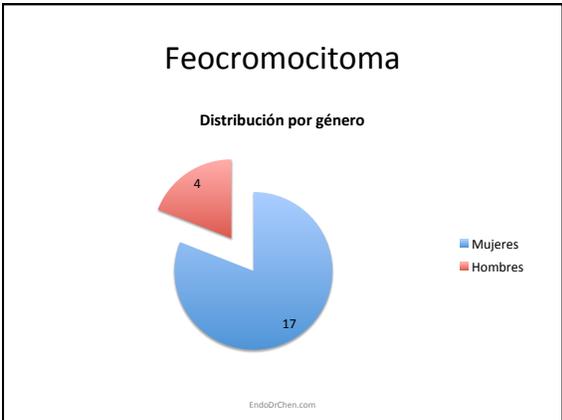
- Estudio multicéntrico de 255 pacientes con adrenalectomía laparoscópica por feocromocitoma
- Tasa total complicaciones: 16%
- Cardiovascular: 4.8% (11: 3 hipertensión, 3 stunning miocardio, 2 transfusión, 2 hipotensión, 1 necrosis colónica)

EndoDrChen.com
Brunaud L. Surg Endosc. 2015; junio.

EXPERIENCIA EN COSTA RICA

EndoDrChen.com

- ### Experiencia en Costa Rica
- Trabajo de graduación del Dr. Victor Quirós
 - Revisión de las adrenalectomías realizadas en los 3 hospitales centrales de Costa Rica entre 2004-2012
 - 89 adrenalectomías en total
 - 21 feocromocitomas
 - 2 paragangliomas
 - Esto da una incidencia de 0.6 casos por millón
- EndoDrChen.com

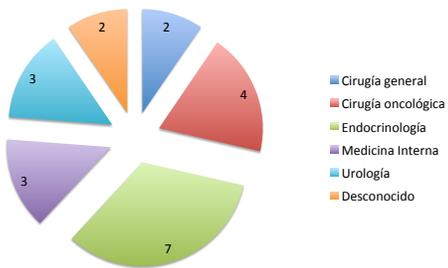


Síntomas

- 1 (4.8%) cefalea
- 6 (28.6%) palpitaciones
- 4 (19%) sudoración

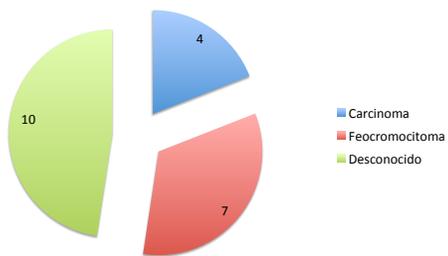
EndoDrChen.com

Especialidad Tratante



EndoDrChen.com

Diagnóstico radiológico preoperatorio

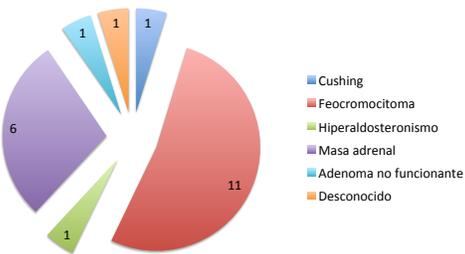


EndoDrChen.com

Feocromocitoma

	N	Media	Desv. tip.
Edad (años)	21	48.62	16.451
PAS Inicial (mmHg)	20	139.75	20.948
PAS Final (mmHg)	16	129.6875	18.83868
PAD Inicial (mmHg)	20	82.30	13.342
PAD Final (mmHg)	16	78.2500	12.26105
Norepinefrina prequirúrgica (mcg/24hrs)	17	447.6118	641.95438
Norepinefrina postquirúrgica (mcg/24hrs)	11	46.0364	22.55834
Epinefrina prequirúrgica (mcg/24hrs)	16	102.6031	251.37851
Epinefrina postquirúrgica (mcg/24hrs)	11	7.5318	11.85998
Dopamina prequirúrgica (mcg/24hrs)	17	303.1353	320.68877
Dopamina postquirúrgica (mcg/24hrs)	11	165.7273	47.78722
Normetanefrina prequirúrgica (mcg/24hrs)	0		
Normetanefrina postquirúrgica (mcg/24hrs)	2	170.0000	83.43860
Metanefrina prequirúrgica (mcg/24hrs)	0		
Metanefrina postquirúrgica (mcg/24hrs)	2	20.4000	6.22254
3Metoxitiramina prequirúrgica (mcg/24hrs)	0		
3Metoxitiramina postquirúrgica (mcg/24hrs)	EndoDrChen.com	14.6667	50.67774

Diagnóstico clínico preoperatorio



Manejo preoperatorio

	N	%
Hipertensión arterial	15	71.4
HTA resistente	4	19%
Alfa bloqueo preoperatorio	10	47.6
Beta bloqueo preoperatorio	10	47.6

Complicaciones postoperatorias

Tipo complicación	N	%
Crisis hipertensiva	7	33.3%
Hipotensión	9	42.9%
Sangrado	5	23.8%

De los 11 casos que tuvieron alguna complicación postoperatoria, 5 no fueron tratados preoperatoriamente con alfa y beta bloqueo. De estos 5 pacientes, 4 no fueron diagnosticados preoperatoriamente como feocromocitoma y se llevaron a SOP como "masa adrenal"

EndoDrChen.com

Paragangliomas

- 2 casos
 - 1 con crisis hipertensiva e hipotensión en el postoperatorio, a pesar de tratamiento con alfa y beta bloqueo preoperatorio
 - 1 caso sin bloqueo preoperatorio y sin complicaciones postoperatorias

EndoDrChen.com

Conclusiones

- La mayoría hoy en día se diagnostican como hallazgo incidental
- El método de evaluación de elección es medición de metanefrinas
- Esquema de bloqueo con doxazosin + beta bloqueador
- Tamizaje genético
- Subdiagnóstico importante en Costa Rica

EndoDrChen.com

Preguntas...
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

EndoDrChen.com
