

CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS «A»
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE VALENCIA
(Director: Prof. M. VALDES RUIZ)

FEOCROMOCITOMA: PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION PARCIAL DE LA LITERATURA

Dres. M. VALDES, V. ALBEROLA, M. LABIOS, J. MARIN, C. O'CONNOR,
A. PASCUAL-LEONE y J. A. LOSADA

INTRODUCCION

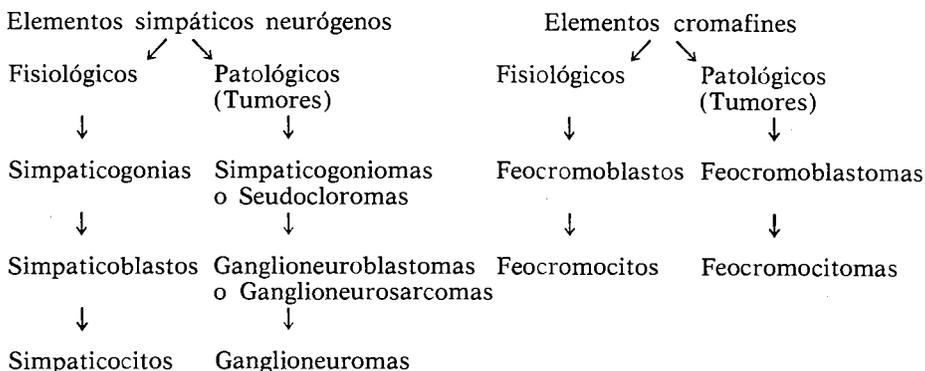
La palabra feocromocitoma significa etimológicamente (de $\epsilon\alpha\lambda\omicron\varsigma$ = = oscuro) células que se colorean de color castaño por las sales de cromo; aquí cromo se refiere a esas sales y no al color. Fue HENLE en el año 1865 quien las empleó para teñir las células de la médula suprarrenal y los paraganglios, creyéndose que las células de estos órganos tenían una afinidad especial al cromo por lo que se las llamó cromafines. Esta concepción es falsa, pues lo que en realidad sucede es que las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) son oxidadas por la mezcla cromatobicromato y se forman compuestos de estructura parecida a la del adenocromo, de ese color castaño.

La misma coloración se obtiene con el yodato potásico. Claro es que al oxidarse por otros compuestos

pueden presentarse coloraciones si los cuerpos reducidos la tienen, por ejemplo, al tratarlas por ácido ósmico, procedimiento que se utiliza para la microscopía electrónica, o por las sales de plata, con lo que obtenemos la coloración oscura de la plata reducida. Por la formación de derivados amínicos glicocólicos con el ácido periódico pueden dar las catecolaminas la reacción de PAS positiva.

El tejido cromafín se forma embriológicamente a partir de las células ectodérmicas de la cresta o pliegue neural, una parte de las cuales emigra alrededor de la séptima semana para penetrar dentro del mesodermo celómico que constituye el esbozo de la corteza suprarrenal. Del Blastema Simpático Primitivo constituido por ese pliegue neural derivan tanto los elementos cromafines dichos como los simpáticos neurógenos del modo siguiente:

BLASTEMA SIMPATICO



Los paraganglios se encuentran en donde quiera que haya tejido nervioso simpático, sobre todo en los ganglios y plexos y en el órgano de Zuckerkandl en el extremo inferior de la aorta. Ordinariamente retroceden estos paraganglios en el desarrollo embriológico y desaparecen casi por completo debajo del diafragma, pero a expensas de sus residuos pueden originarse feocromocitomas en todo el trayecto del simpático por lo que comprendemos que alrededor del 15 % de los casos registrados en la literatura (pasan ya de un millar) sean extrasuprarrenales (1). De ello se ha referido un único caso dentro del cráneo, pero en cambio son más frecuentes en la nuca, tórax (situados en el ángulo costovertebral) en donde los puso de manifiesto MILLER por primera vez en 1924, y sobre todo en el abdomen, encontrándose en este último lugar dos localizaciones principales: una por encima del pedículo renal y otra, la más frecuente, en la región paraórtica inferior donde

asienta el órgano de Zuckerkandl (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Hay también localizaciones pélvicas como la vejiga urinaria, localización descrita por primera vez por SCOTT (8) y posteriormente por numerosos autores (9, 10, 11, 12) así como los retroanales (13).

Los más frecuentes son desde luego los suprarrenales desarrollados a expensas de la médula. Esta localización constituye casi el 70 % de todos los feocromocitomas. Se presenta en estas glándulas como un tumor bien individualizado con su cápsula de color amarillo provista de grandes venas. El aspecto del tumor al corte es unas veces carnoso y encefaloide, firme pero no indurado, con un piqueteado hemorrágico; en ocasiones llega a verdaderas sábanas sanguíneas que han debido ser producidas en épocas distintas a juzgar por el color de las mismas. Hay casos con hemorragias intratumorales (14).

Es algo más frecuente en el lado



NOBECUTAN®

Apósito plástico estéril indicado en CIRUGIA/DERMATOLOGIA/PEDIATRIA

La película de NOBECUTAN, ofrece grandes ventajas:

Es incolora y transparente.

Se adhiere perfectamente a la piel.

No produce irritaciones ni sensibilización

No impide la normal transpiración de la piel.

Ofrece una barrera infranqueable a los microorganismos.

Es lavable con agua y jabón.

No impide la libertad de movimientos.

Es flexible elástica y duradera.

NOBECUTAN SE PRESENTA EN ENVASE AEROSOL de 320 GRS. P. V. P. 222,40 Ptas.



Laboratorios INIBSA - Productos Farmacéuticos
Loreto, 8 - Barcelona-15

ANALGESIA INMEDIATA

PARA EL DOLOR INTENSO

NUEVO

Tiltrate

Solución

20 gotas, 3-4 veces al día, mantenidas en la boca, sin diluir, el mayor tiempo posible o incorporándolas a un terrón de azúcar.

P.V.P. 197,40 ptas.

Supositorios

1 supositorio 4 veces al día.

P.V.P. 135,10 ptas.

Injectable

1 inyectable (1 ml.) 4 veces al día por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa.

P.V.P. 128,60 ptas.

NOTA: La dosis inicial puede aumentarse hasta el doble en caso de dolores muy intensos.
20 gotas o 1-2 supositorios o 1 inyectable, según el caso del paciente.

Tiltrate

Analgésico potente

SIN RECETA DE ESTUPEFACIENTES
devuelve el bienestar
a sus pacientes



LABORATORIO
SUBSTANCIA

derecho que en el izquierdo pudiendo ser bilateral (20 %). El peso suele oscilar entre los 20 y 40 g pero los hay más voluminosos como el caso que aportamos que pesó 320 g y el caso extremo de MINNO que pasó de 3 kg (16).

Se han comunicado más de 30 casos de feocromocitomas familiares a partir del primer estudio de LOHMAN (17). El 33,3 % de los descendientes estarían afectados lo que hace afirmar a SMITS y HUIZINGA su carácter dominante (no llegan al 50 % porque un número importante de niños mueren sin haber padecido la enfermedad). Estos casos familiares son prácticamente siempre múltiples (1, 18, 19, 20).

Muy importante es la asociación anatomopatológica que los feocromocitomas tienen con la neurofibromatosis. Hallada esta asociación por SUZIKI en 1910, su compatriota japonés KAWASHIMA pensó que no se trataba de una coincidencia dado el origen común de las células cromafines y las de la vaina de Schwann a partir del tubo neural primitivo, hecho que confirmó SCHLEGEL al revisar los casos de la literatura y encontrar que esta asociación tenía significado estadístico (21). En 1953 GLUSHEIM amplió a todas las neurodermatosis la asociación con el feocromocitoma basándose en el caso de WOLFF y WILENS en el que se asociaba al feocromocitoma una angiomas retiniana de Hippel Lindau y posteriores casos con hemangiomas de cerebelo y médula

(22, 23, 24, 25). Con la neurofibromatosis coexisten múltiples deformaciones por lo que puede darse la coincidencia triple de feocromocitoma, neurofibroma y cáncer tiroideo o de un tumor de la granulosa u otro origen, así como megacolon congénito, malformaciones renales, estenosis aórtica, etc. (26, 27). LIMA describe por primera vez en 1971 la asociación con un cáncer de mama (28) y WARNER en 1970 con un tumor carcinoide (29). BECKER en 1969 refiere un caso de tumor suprarrenal medular con anomalías múltiples somáticas sugestivas de síndrome de Turner y falta de respuesta a la tirotrófina (30).

La asociación de feocromocitoma con tumores endocrinos ha sido repetidas veces señalada en la literatura y SIPPLE señala que la presencia de un cáncer tiroideo en estos pacientes es diez veces mayor que en la población general (20, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35). En los niños se ha señalado la coexistencia con trastornos de la esfera sexual y del desarrollo (36).

ANATOMIA PATOLOGICA

Veamos antes de hacer unas consideraciones de tipo general el aspecto anatomopatológico del tumor suprarrenal extirpado a nuestra paciente:

Macroscópicamente se trata de una tumoración de consistencia carnosa, color rojizo, hemorrágica y bien encapsulada, del tamaño de una naranja grande.

La imagen histológica muestra una

neoformación de elementos que se organizan en alveolos o rosetas constituyendo pequeñas cavidades o acinis tabicados por finos septos conjuntivos. Las células que aparecen en su interior recuerdan los elementos cromafines de la médula suprarrenal poseyendo núcleos que aunque irregulares y anaplásicos tienen una cromatina reticular laxa y uno o dos nucleolos. El citoplasma es abundante, granujiento y acidófilo. A veces contiene diferenciación vacuolada de apariencia secretora.

El crecimiento tumoral viene acompañado de una fuerte desdiferenciación de tales elementos, aumentando el polimorfismo y la agresividad morfológica de sus células que llegan a adquirir un carácter de carcinoma anaplásico. Por el contrario, en otras zonas la tumoración persiste con carácter trabecular o tubular o pseudoalveolar. Hay una gran vascularización hallándose fenómenos de edema intersticial relacionados posiblemente con la secreción de esta célula (fig. 1).

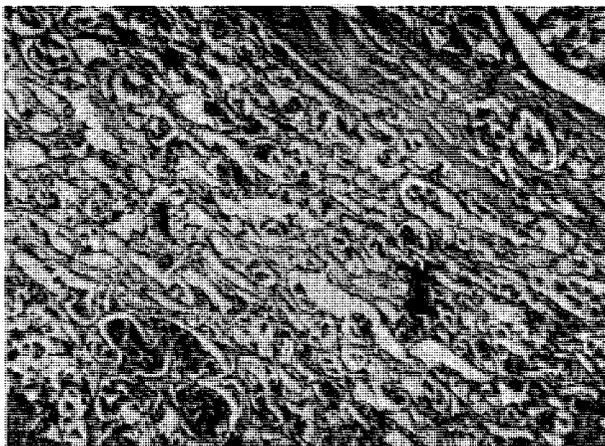


Fig. 1. — Imagen histológica del tumor.

Histológicamente al teñir el tumor por los métodos antes citados, a los que se puede añadir por ser muy bello el del azán de Gomori, observamos la suprarrenal normal formada por células poliédricas anastomosadas en forma de plexo; entre las células cromafines hay neurocitos libres, redondos u oblongos, cuyas últimas prolongaciones terminan formando una cresta con varicosidades alrededor de los cromatocitos. Las fibras preganglionares de los nervios simpáticos establecen sinapsis con esas células nerviosas. En los tumores cromafínicos es un he-

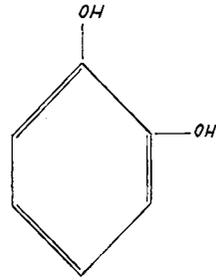
cho fundamental el que faltan los nervios, por lo que la masa tumoral tiene autonomía de secreción y así se explica el que las pruebas de secreción nerviosa den resultados muy irregulares en el paso de las hormonas tumorales a la sangre. La histología describe atipias celulares en los feocromocitomas. Las células se disponen en forma de lóbulos o pseudoglandulas. En unos tumores son redondas; en otros angulosas, estiradas, en raqueta, estrella o en empalizada. Las hay claras y oscuras, unas con citoplasma cargado de granules y otras con numerosas

vacuolas. A veces alrededor de los vasos son cromóforas y solamente en la periferia de los lóbulos o rosetas están coloreadas. Las células que sólo contienen noradrenalina no se tiñen por el cromato - bicromato pero sí por el yodato potásico. El criterio citológico no permite afirmar si un feocromocitoma es benigno o maligno (5, 37, 38). Ya es de más valor la invasión de los vasos o la existencia de metástasis, aunque en la literatura se cita un caso con invasión pleural que evolucionó durante 12 años (38).

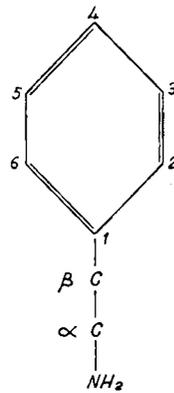
FISIOPATOLOGIA

No se puede comprender la clínica especialmente en lo que se refiere al diagnóstico diferencial sin estudiar el metabolismo de las catecolaminas en la médula suprarrenal normal y en las células de los feocromocitomas.

A finales del siglo pasado y principios de este, ABEL, VON FÜRTH, ALDRICH y TAKAMINE aislaron la adrenalina de las suprarrenales (39, 40, 41, 42). Su sencilla fórmula química (fig. 2) hizo que pronto fuera sintetizada por STOLZ en 1904, quien también obtuvo la noradrenalina, pero el papel fisiológico de este último cuerpo no se conoció hasta 1946-48 cuando VON EULER demostró que el mediador químico llamado simpatina por CANNON era dicha noradrenalina (43). Fueron HOLTZ, SHUMAN y EULER quienes descubrie-



PIROCATEQUINA



CATECOLAMINA

Fig. 2. — Fórmula simple de las catecolaminas.

ron la noradrenalina en la médula suprarrenal.

ORTH en 1914 y RABIN en 1929 (44) aislaron adrenalina de los feocromocitomas, pero hasta 1949 no se demostró en ellos la noradrenalina (HOLTON (45)). Mientras que en la suprarrenal normal del hombre aproximadamente el 80 % de las catecolaminas es adrenalina y el 20 % noradrenalina, en los tumores cromafínicos se invierte la proporción y hay incluso tumores en que toda la cantidad de hormonas es noradrenalina, o todo adrenalina, aunque esto último es muy raro.

En los feocromocitomas extrasuprarrenales casi siempre, como establecieron VON EULER y STRÖM en 1957 (46), las catecolaminas están formadas exclusivamente por noradrenalina. Hay excepciones y así MANNIX por un lado y SOFONYA por otro aportan sendos casos de tumores localizados en cadena simpática que sólo segregaban epinefrina (6, 7).

La sustancia madre de las catecolaminas es la tirosina que llega a las células por un transportador activo y en las mitocondrias se hidroxila por la acción de la tirosin-hidroxilasa con lo que se forma la

DOPA (3-4 dihidroxifenilalanina). La enzima tirosin-hidroxilasa de los tumores es idéntica a la de la médula suprarrenal (47).

La DOPA sale de las mitocondrias al citoplasma donde existe la dopadecarboxilasa que la transforma en DOPAMINA. Este cuerpo pasa a las partículas subcelulares que constituyen las vesículas de las terminaciones nerviosas simpáticas o de los gránulos cromafines de las suprarrenales. Allí, bajo el influjo de la Dopamín-beta-hidroxilasa se verifica una hidroxilación del carbono beta con lo que se transforma en NORADRENALINA (fig. 3).

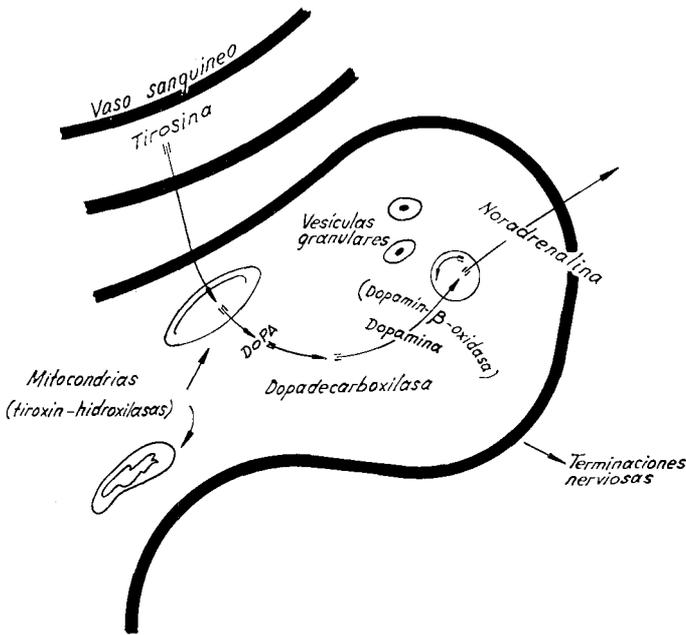


Fig. 3. — Esquema de la síntesis de noradrenalina en la célula nerviosa.

Esta noradrenalina libre o acumulada en las vesículas constituye el punto final de la síntesis de las

catecolaminas en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Por el contrario, en la médula de

las suprarrenales, parte de la noradrenalina sale de los gránulos cromafines y al cegar al citoplasma bajo la acción de la Feniletanol-N-metiltransferasa se transforma en adrenalina siendo la Adenosilmetionina el donante del metilo.

En las suprarrenales hay una pequeñísima cantidad de DOPAMINA, lo cual es debido a la gran actividad de la monoaminooxidasa que rápidamente las descompone. En los ganglios simpáticos hay 1-3 microgramos de noradrenalina por gramo de peso mientras que en las suprarrenales hay 160 mcgr de noradrenalina y 220-800 mcgr de adrenalina por gramo. En el hombre normal hay en el plasma 0,35 mcgr de noradrenalina y 0,07 mcgr de adrenalina por litro.

Las catecolaminas que circulan en la sangre son tomadas por los órganos ricos en inervación simpática (miocardio, bazo) y son retenidas en forma fisiológica inactiva. Otra parte llega al riñón y es eliminada. En las 24 horas se eliminan por la orina 10-15 mcgr de adrenalina o 25-50 de noradrenalina; se ha demostrado que cuando se administran catecolaminas radiomarcadas por vía parenteral el 4% se elimina en forma inalterada y en cambio se excreta toda la radioactividad administrada por lo que ha de concluirse que una parte considerable de las catecolaminas tiene que sufrir una transformación. Las transformaciones que sufren las catecolaminas han sido aclaradas entre otros

por ARMSTRONG, AELROT y LA BROSE (citados por KÄSERJ (48):

1. Bajo la acción de la catecol-O-metiltransferasa, fermento que se halla en gran cantidad en el hígado y riñón, se metila el grupo OH (el 3) y se originan así la normetanefrina y la metanefrina (respectivamente a partir de la noradrenalina y adrenalina).
2. Una parte de estos metoxi-derivados se eliminan por el riñón en forma libre o conjugados con el ácido glucorónico, pero la mayor parte se oxidan por la monoaminooxidasa (con la demetilación previa de la cadena lateral en el caso de la metanefrina) y se origina así el ACIDO VANILIN-MANDELICO (3 metoxi 4 hidroximandélico) y en esa forma se elimina por la orina.
3. Pueden formarse otros metabolitos, por ejemplo: si la monoaminooxidasa actúa antes que la metiltransferasa se formaría el ácido 3-4 dihidroximandélico o el 3-4 dihidroxifenilglicol (en caso de que el aldehído fuese hidrogenado en vez de oxidado). La hidrogenación del aldehído podría también presentarse después de la acción de la metiltransferasa y se formaría entonces el 3 metoxi 4 hidroxifenilglicol (figura 4).

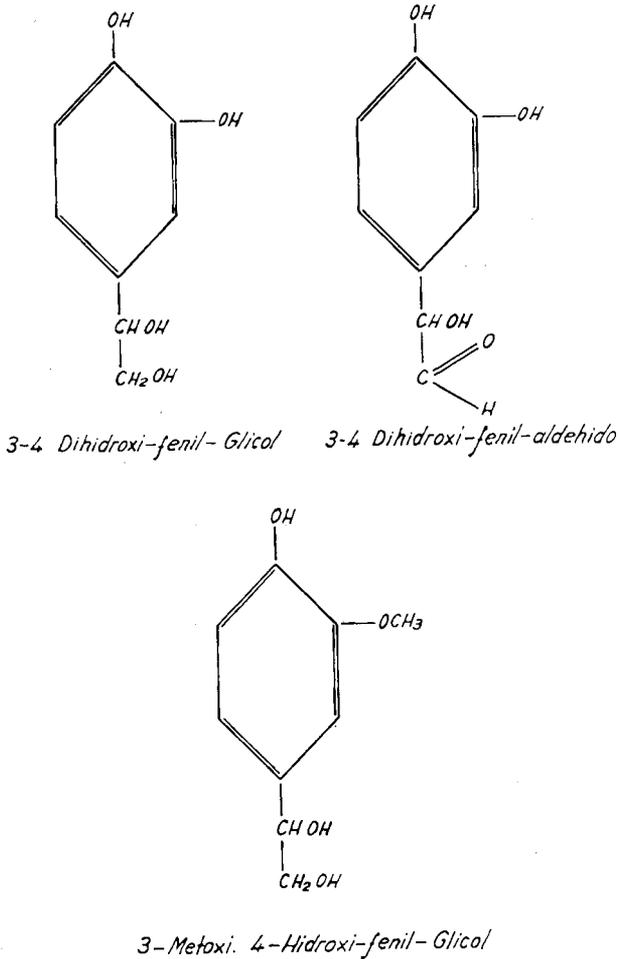
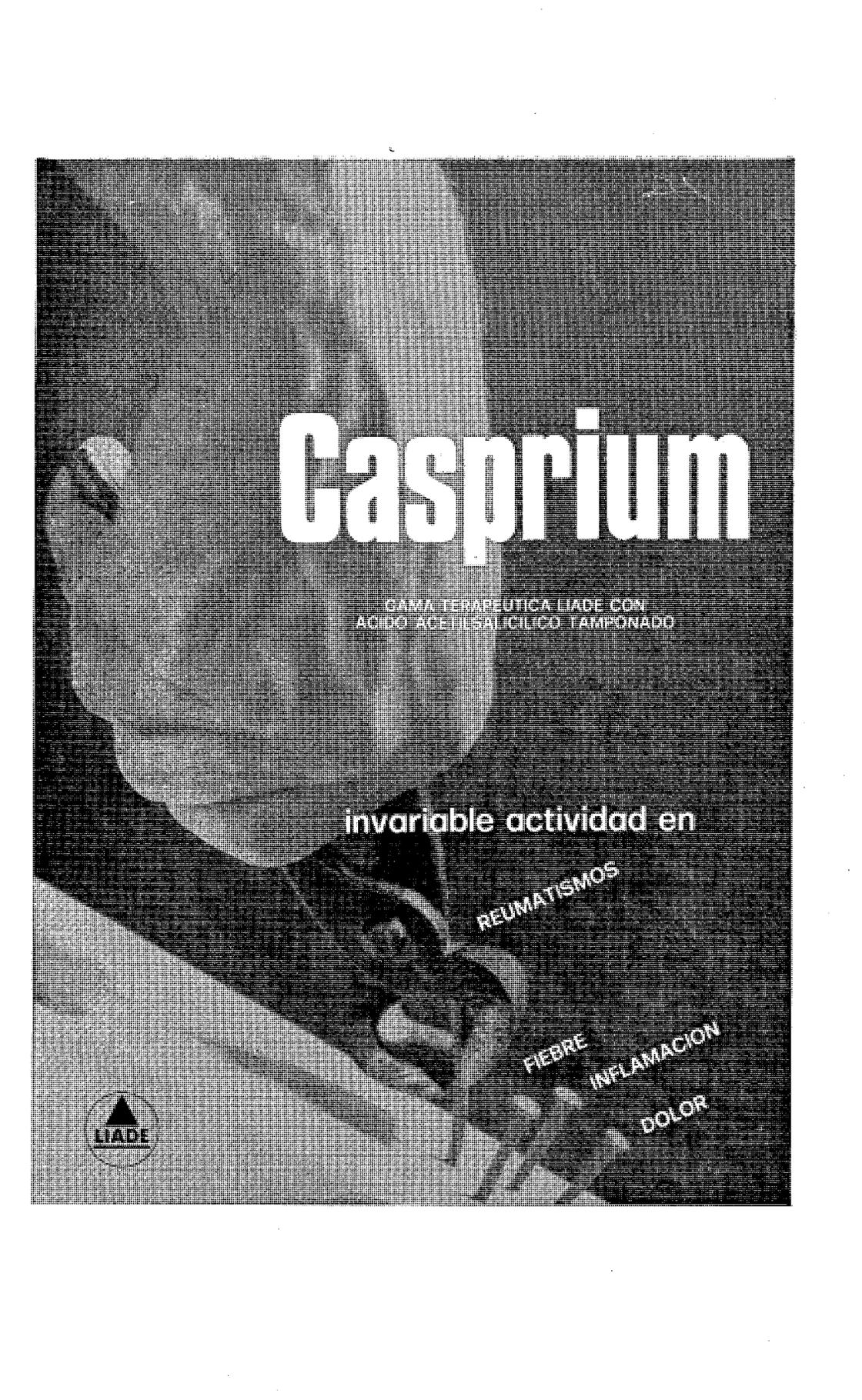


Fig. 4. — Vía metabólica de las catecolaminas distinta a la del vanilín-mandélico.

De cualquier manera el ácido vanilín mandélico es el principal producto del catabolismo de las catecolaminas como lo pone bien de manifiesto que por la orina se eliminan de 1 a 5 mg de este cuerpo, es decir, 10 ó más veces la cantidad de las catecolaminas inalteradas.

Los tumores pueden contener gran cantidad de catecolaminas (hasta 75

mg por g de peso), pudiendo ser vertidas diariamente enormes cantidades a la sangre pero la rápida inactivación por la metiltransferasa existente en todos los tejidos así como su fácil difusión del plasma al interior de los hematíes explican su rápida desaparición. La monoaminooxidasa clásicamente conocida es relativamente lenta en su acción.



Casprium

GAMA TERAPEUTICA LIADE CON
ACIDO ACETILSALICILICO TAMPONADO

invariable actividad en

REUMATISMOS

FIEBRE

INFLAMACION

DOLOR

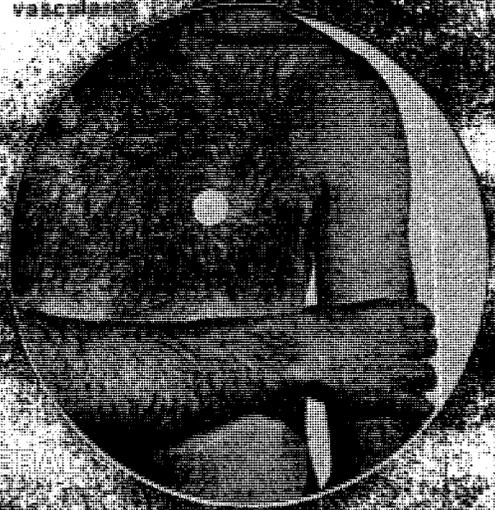


Turkadon-csa

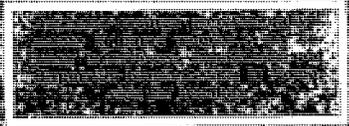
medicament cardiovascular básica

ANTIINVOLUTIVO ANTIERMI

medicament cardiovascular



ANTITROMBOTICO GENERAL



POSOLOGIA

INDICACION

CONTRAINDICACION

PRESENTACION



QUINOLINA

LABORATORIO

CLINICA Y DIAGNOSTICO

La clínica de estos enfermos puede presentar síntomas diversos pero hay un núcleo central que reproduce las acciones farmacológicas de las catecolaminas aunque por la rápida destrucción de éstas y los mecanismos compensadores de nuestro organismo son numerosos los casos que no se presentan con suficiente expresividad ante el clínico para ser diagnosticados o por lo menos se necesita esperar a que el cuadro se haga más manifiesto. Nuestra paciente cuya historia pasamos a referir presentaba desde tiempo manifestaciones lógicamente atribuibles a su tumor suprarrenal.

Historia clínica

Se trata de una enferma de 38 años que desde hace 5 viene padeciendo unas crisis de aparición brusca constituidas por una sensación nauseosa, a veces con vómitos, sudoración profusa con frialdad de miembros y sentimiento indefinido de ahogo que la obliga a salir al aire libre si se encuentra en lugares cerrados; se acompaña de palpitations y opresión precordial, boca seca con intensa sed y al final cefalea pulsátil como mazazos. Observaba como una niebla delante de los ojos. Este cuadro aparecía a cualquier hora del día y con bastante frecuencia por la noche al poco rato de acostarse. Duraba alrededor de media hora, aunque a veces se prolongaba más. Solía ceder bruscamente con la emisión de una orina abundante y clara. En alguna ocasión al final del episodio tuvo fuertes mareos con pérdida de conocimiento.

Al principio estas crisis eran muy distanciadas. Empezó a perder peso, por lo que acudió al médico, quien le en-

contró la tensión alta. Hace dos años, durante un embarazo presentó la T.A. elevada los nueve meses. No le encontraron albúmina ni glucosa en la orina. Ultimamente las crisis vegetativas se han hecho prácticamente diarias.

Fuera de los accesos, orina en cantidad normal. Por la noche lo hace dos veces. Tiene poco apetito. Astenia matutina. Pesadez en las piernas. Ha perdido unos 15 kg. en dos años. En alguna ocasión aqueja náuseas y vómitos post-prandiales. Flatulencia. Intolerancia para fritos y grasas. Estreñimiento habitual. Es bastante nerviosa y le cuesta conciliar el sueño. Palpitations en decúbito. Tendencia a la depresión.

Exploración física:

Enferma de tipo leptosómico. Peso 58 kg., talla 1,61. Mirada viva y brillante con discreto exoftalmos que dan a la facies aspecto distiroideo. Discreta midriasis con reflejos normales a la luz y acomodación.

Caries dental. Se palpan pequeñas adenopatías submandibulares desplazables, no dolorosas. Faringe normal. No hay relieve tiroideo.

Eretismo cardíaco. Pulso: 76 p/min., amplias, rítmicas y tensas. T.A. 145/95. En hemiabdomen derecho se palpa una tumoración, con evidente peloteo en fosa lumbar y que parece corresponder a riñón. Los puntos ureterales derechos son débilmente positivos.

Rumple-Leede positivo. Resto de exploración sin interés.

Datos complementarios:

Sangre: Hematíes 4.100.000, leucocitos 7.200, plaquetas 265.000, Hb 12,7 gr. %.

Fórmula hemática: B/0, E/1, C/2, S/64, L/28, M/5. V.S.: 34/66.

Colesterina 256 mg %, Urea 32 mg %, Glucemia basal 90 mg %. Tiempo de hemorragia 1 min. 30 seg. Tiempo de coagulación 5 min. 30 seg. Índice de protrombina 92 %.

Electroforesis de proteínas normal. Lipidograma normal.

Orina: albúmina negativa. Glucosa 1,6 gr. por mil. Sedimenti: 70.000 leucocitos/h. Urincultivo negativo. Test de la prednisolona negativo.

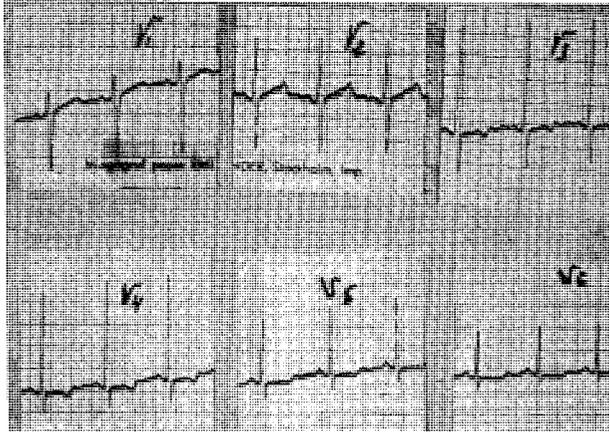


Fig. 5. — E.C.G. tomado durante una crisis hipertensiva. Precordiales.

Metabolismo basal: practicado en dos ocasiones dio los resultados de -7% y $-2,6\%$. Radiografía de tórax normal. Fondo de ojo: arteria algo estrechada de calibre (fondo angiospástico). Tensión diastólica de arteria central de retina: 80 g.B. E.C.G.: tomado durante una fase hipertensiva se observa

un registro patológico con horizontalización del eje QRS a -30° , eje derecho de P con características de onda pulmonar y signos de sobrecarga sistólica (fig. 5). En otro momento con tensiones basales normales el registro electrocardiográfico no presentó ninguna modificación (fig. 6).

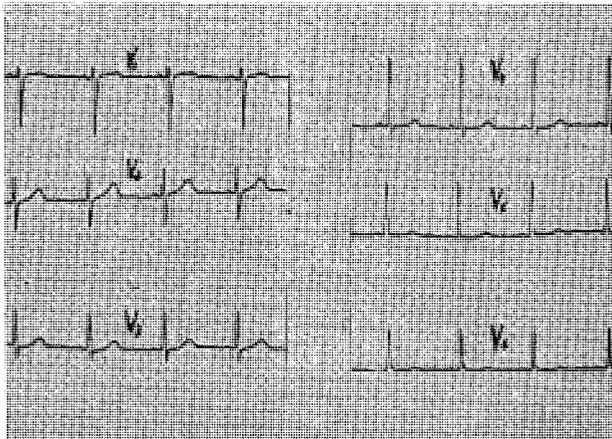


Fig. 6. — E.C.G. con tensiones basales normales. Precordiales.

Colecistografía venosa: vesícula excluida.

Pielografías descendentes: desplazamiento del riñón derecho por la masa tumoral.

Renograma isotópico: silueta renal desplazada. Las curvas de eliminación son normales (fig. 7).

Retroneumoperitoneo con tomografía: demuestra claramente la existencia de una masa suprarrenal enorme que desplaza el riñón derecho (fig. 8).

Test funcionales:

Determinación de vanilin-mandélico en orina por electroforesis sobre papel:

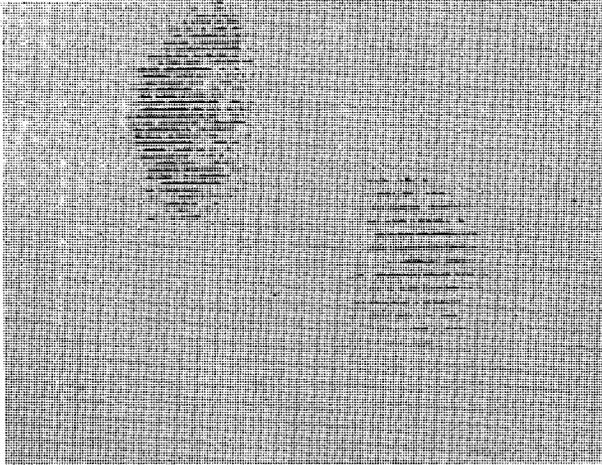


Fig. 7. — Renograma isotópico. Desplazamiento del riñón derecho.

eliminación de 81 mg en 24 horas (normal hasta 4 mg).

Test de la regitina: se practicó durante las crisis hipertensivas espontá-

molestias similares a las crisis referidas en su historia. Los resultados claramente positivos del test pueden observarse en las gráficas (figs. 9 y 10).

Los test de provocación con masaje de las suprarrenales e hiperpnea fueron también positivos (figs. 11 y 12).

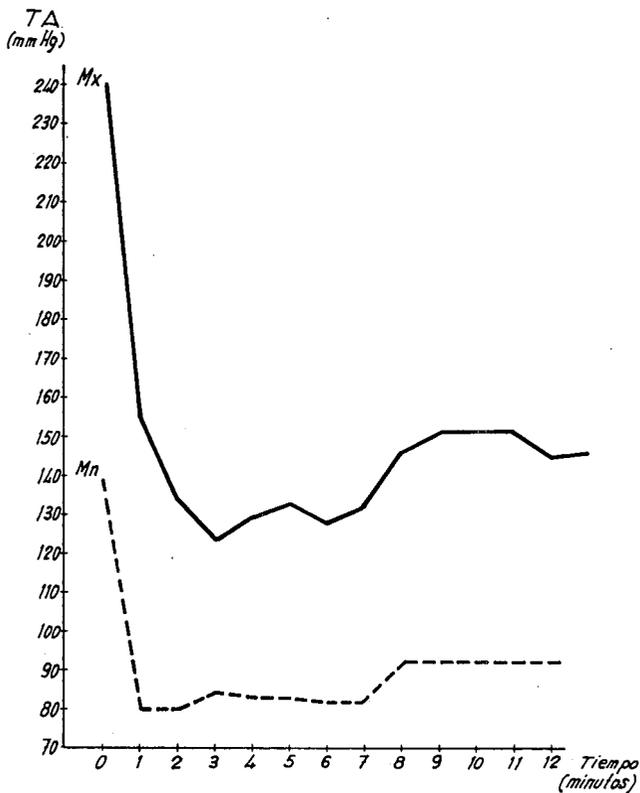


Fig. 8. — Retroneumoperitoneo con tomografía. Enorme masa tumoral suprarrenal derecha.

neas que presentaba la paciente prácticamente a diario y que fueron fáciles de descubrir cuando con la sospecha diagnóstica hicimos tomas cuando la paciente presentaba alguna de las

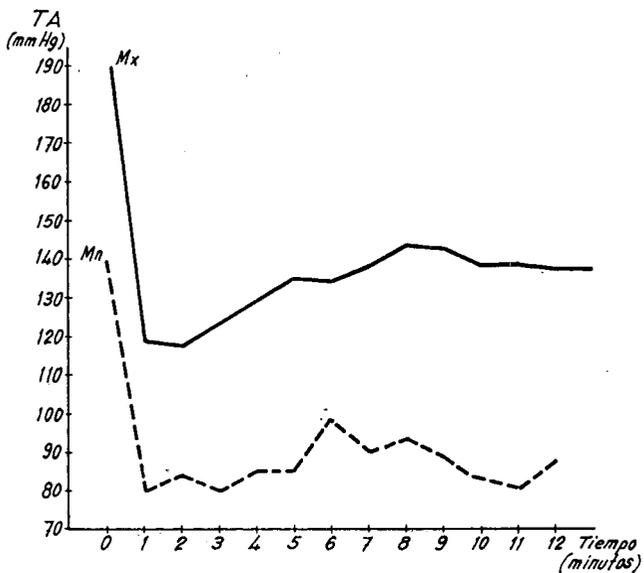
El síntoma más característico del feocromocitoma, la hipertensión, suele ser en los casos más típicos como el princeps de Labbe-Tinel y Doumer (49) en forma de crisis paroxística matizada por la respuesta vascular a esa hipertensión en los distintos órganos de la economía, lo que ocasiona un cuadro sintomático variable de unos sujetos a otros pero estereotipado en el mismo enfermo, existiendo también una cierta uniformidad semiológica entre los diversos miembros de una familia cuando se trata de feocromocitomas familiares a los que antes nos hemos referido.

Ahora bien, los casos con manifestación de hipertensión exclusiva-



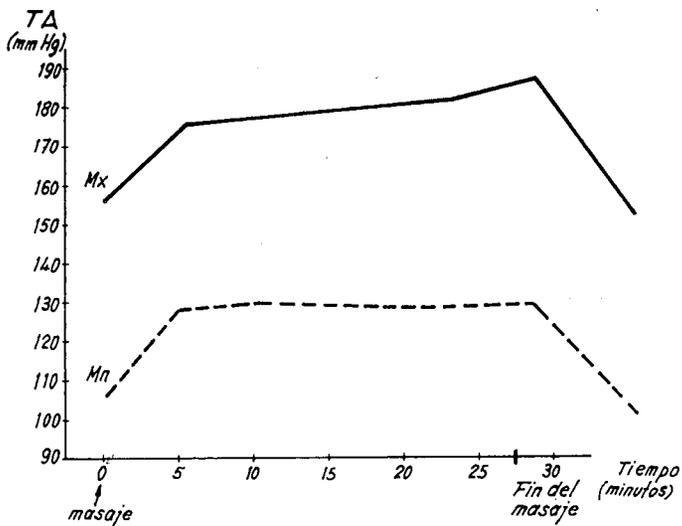
Test de la retina

Fig. 9. — Test de la retina realizado durante un acceso tensional de 24/14.



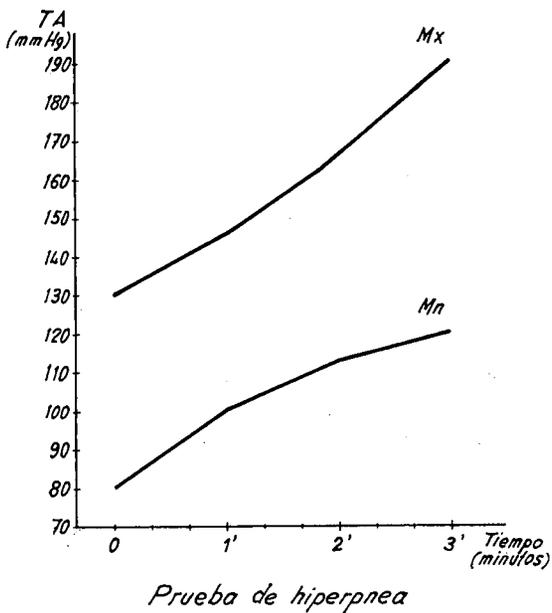
Test de la retina

Fig. 10. — Test de la retina partiendo de tensiones basales de 19/14.



Masaje manual de los suprarenales

Fig. 11. — Ascenso tensional provocado por masaje manual de las suprarenales.



Prueba de hiperpnea

Fig. 12. — Ascenso tensional producido por la hiperpnea.

mente paroxística son sólo el 20 % (5), habiendo llamado la atención por primera vez KREMER y PALMER sobre la existencia de enfermos que cursan con hipertensión permanente (50, 51); son éstos el 50 % aunque es bien cierto que de ellos una mitad presentan sobre la base de hipertensión permanente crisis paroxísticas hipertensivas. Aun existiendo enfermos que cursan sin hipertensión vemos que ésta es en la mayoría el síntoma guía y ante el hipertenso, sobretudo si es joven, es obligado pensar en este diagnóstico; de su importancia habla bien el hecho de que SMITWICK en sus intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de la hipertensión encuentra el 0,5 % de los casos un feocromocitoma (52).

Como la duración de las crisis paroxísticas es variable desde un par de minutos hasta unas dos horas e incluso excepcionalmente días, puede suceder y así sucedió en nuestra enferma que al tomarle la tensión fuera de las crisis se encontrase normal por lo que se explica que a pesar de arrastrar la enfermedad desde hacía ya cinco años sólo en dos ocasiones le habían encontrado hipertensión, una esporádicamente y otra con el embarazo en el cual, cosa bastante típica en el feocromocitoma, la hipertensión se hizo permanente (53, 54, 55, 56, 57).

Es de todos bien conocida la gran influenciabilidad que la tensión tiene por toda irritación síquica y no nos extraña por eso el que con fre-

cuencia son tomados estos enfermos con crisis de corta duración como neurósicos. Por ello tiene gran importancia clínica la matización de esas crisis hipertensivas. Es carácter importante el que muchas veces se desencadenen de modo que HERMAN y MORNEX (1) califican con toda razón de casi mecánico, como por ejemplo al hacer una torsión del tronco, al flexionar el cuerpo hacia delante, adoptar el decúbito lateral, elevar un objeto pesado, toser, recibir un ruido intenso, orinar, defecar o realiar el acto sexual y todavía con más frecuencia después de la ingestión de una comida abundante. Incluso parece tener influencia el calor excesivo. En otros casos es una emoción o choque afectivo el que actúa como desencadenante.

Son más frecuentes las crisis durante el período menstrual y en los días que le anteceden. Los accesos pueden en ocasiones ser impedidos de un modo mecánico como por ejemplo con un estornudo o cambiando el decúbito. A menudo el horario es constante hecho que se ha tratado de explicar por la ritmicidad del sistema nervioso vegetativo. Sin embargo el dato de que el tumor carezca de fibras nerviosas y que las crisis estén desencadenadas por factores mecánicos entre los que se cuenta como muy importante la respiración profunda en la cual el diafragma ejerce una especie de masaje sobre el tumor, hacen poco plausible la explicación de que el sistema nervioso vegetativo tenga

un papel principal en la producción de las crisis.

Ordinariamente los accesos hipertensivos se anuncian por disestesias en los dedos en forma de hormigueos, calambres, crisis de Raynaud y hasta contracciones musculares seudotetánicas (58, 59). Pueden presentarse trastornos sensitivos mayores que se traducen por dolores torácicos difusos, dolor medio-esternal constrictivo simulando una angina de pecho y otros síntomas subjetivos dolorosos como violentas epigastralgias acompañadas de aorta hiperpulsátil y cefaleas que traducen la distensibilidad de los vasos cerebrales ante el aumento de la tensión.

Otras manifestaciones subjetivas no propiamente dolorosas de las crisis son la angustia (que crece con la repetición de los ataques por el miedo del enfermo), náuseas acompañadas a veces de vómitos, sialorrea, polipnea con inspiraciones profundas, hiperacusia, vértigos, temblor y agitación, síntomas todos ellos debidos a la irritación que las catecolaminas (especialmente la adrenalina) ejercen sobre la corteza cerebral y sobre el sistema reticular activador ascendente, así como sobre los reflejos simpáticos espinales (1). La adrenalina actúa sobre el temblor del enfermo de Parkinson y su acción sobre la corteza valorada con el E.E.G. es mucho mayor que la de la noradrenalina. Se comprende por lo tanto la distinta intensidad de estos síntomas de unos enfermos a

otros según sea la distinta composición de las catecolaminas vertidas por el tumor a la sangre.

Como trastornos subjetivos cabe también citar las fotopsias, fosfenos y ambliopía debidos a los espasmos de los vasos retinianos y las palpitations cardíacas que acompañan a una taquicardia ordinariamente superior a 130 pulsaciones, o lo que es más raro a una bradicardia con fuerte impulsión apexiana. Es sabido que así como la adrenalina es taquicardizante, la noradrenalina lo es mucho menos y puede obrar como bradicardizante al dominar el efecto enlentecedor que la hipertensión lleva consigo por su acción sobre las regiones carótideas conocidas como las de los frenos del corazón.

La taquicardia junto con la cefalea y una intensa sudoración suele marcar el acmé de la crisis y el comienzo de la declinación. Esta crisis sudoral que es muy típica y rara vez falla ha planteado muchas discusiones de interpretación. Se atribuyó por EVANS y STEWART (60) a un efecto termolítico para expulsar el calor producido por el exceso de metabolismo que las catecolaminas determinan. En este sentido se advierte su aparición después de la rubefacción dependiente de la fase dilatadora vascular. Sin embargo, esto no siempre es así, y en la opinión de los autores anglosajones esta explicación no es cierta. La dificultad de interpretación fisiopatológica nace especialmente del hecho de que las fibras nerviosas su-

doríparas son colinérgicas como ya demostró DALE y como enseña la estimulación por pilocarpina. Sin embargo, no es menos cierto que en el caballo y también en el hombre la adrenalina produce una sudoración como evidenciaron los trabajos de HAIMOVICI, BACQ y LANGLEY (61, 62, 63). Si bien se carece de una explicación satisfactoria parece que las crisis sudorales del feocromocitoma no estarían en relación con la acción directa de las catecolaminas sobre las glándulas, sino más bien podrían atribuirse a una excitación del sistema de termorregulación por las catecolaminas (64).

Al final de las crisis puede existir una poliuria crítica sobre todo si son nocturnas, pero otras veces es la disuria o la retención de orina y hasta la anuria que se prolonga muchas horas el síntoma predominante en el aparato urinario de estos enfermos. La disminución de la producción de orina durante las crisis se puede comprender por un espasmo de los vasos renales, aunque ha de ser muy intenso para que el aumento de la presión de filtración no compense la disminución del flujo. Mayor dificultad entraña la explicación de la crisis poliúrica que por lo demás se encuentra frecuentemente en la clínica de los parorismos vasculares. Se ha atribuido por NICKEL a la disminución de la adiu-retina, mientras que otros autores como EVANKO, DEALORN y CHAMORRO (66, 67, 68) encuentran por el contrario un aumento de la misma.

Las valoraciones de esta hormona son difíciles y pueden explicar la diversidad de resultados. Pudiera suceder que la constricción intensa de los vasos glomerulares al dar lugar a una isquemia tubular motivase que durante cierto tiempo no funcione bien el mecanismo de reabsorción tubular de 99 % del filtrado tal como se hace normalmente. Esta explicación nuestra parece la más lógica atendiendo al carácter de orina clara e hipodensa que tienen las poliurias paroxísticas.

Al final de las crisis el enfermo presenta en unos casos astenia intensa y en otros sensación de bienestar. La astenia podría estar en relación con una hipotensión que en ocasiones ha llegado al colapso postcrítico. ¿Cómo se produce esta hipotensión? Es sabido que la noradrenalina es mucho más hipertensora que la adrenalina y que esta última aunque contrae los vasos de la piel dilata los musculares hasta tal punto que en dosis fisiológicas tendría más bien acción vasodilatadora según demostró CANNON; pero aquí en los tumores la dosis es grande y además suele predominar la cantidad de noradrenalina. Experimentalmente se necesita inyectar en el hombre de 0,2 a 0,5 mcg por kg/min de catecolaminas para obtener una hipertensión duradera, pero la experimentación nos ha enseñado más y es que en el perro aún con esas dosis la tensión no permanece estable sino que después de una meseta hay una caída progresiva de mo-

A.C.T.H.



LIOFILIZADA



RETARDADA

INCLUIDO S. O.
RECETA LIB.

A.C.T.H. HUBBER

LIOFILIZADA

RETARDADA

ESTIMULO FISIOLÓGICO HIPOFISIARIO DE LAS SUPRARRENALES

A. C. T. H. HUBBER

LIOFILIZADA

RETARDADA

MAXIMO ESTIMULO SUPRARRENAL CON MINIMAS DOSIS DE CORTICOTROPINA

TODAS DE LIBRE PRESCRIPCION EN S. O. E.

La ACTH al igual que las demás hormonas llamadas por Selye antiinflamatorias, tiene su aplicación fundamental en el amplio campo de las inflamaciones hiperérgicas del tejido conectivo. En relación a las hormonas corticoesteroides de las que se dispone en la actualidad de una variada gama, con acciones selectivas glucocorticoides, posee la estimable ventaja de representar el estímulo fisiológico hipofisario de las suprarrenales evitándose así la inhibición de la glándula.

INDICACIONES

En las inflamaciones hiperérgicas del tejido conectivo; reumatismo poliarticular agudo, endocarditis reumática, artritis reumatoidea. En las enfermedades del colágeno; lupus eritematoso, dermatomiositis. En las enfermedades alérgicas; asma bronquial. En la artritis gotosa y en las manifestaciones articulares agudas del psoriasis. En algunas enfermedades hematológicas como la púrpura trombocitopénica y agranulocitosis. En las nefrosis lipoideas, etc.

PRESENTACION Y P. V. P.

LIOFILIZADA

Frasco de 10 U. - 24'20 Ptas.

Frasco de 25 U. - 43'90 Ptas.

RETARDADA

Frasco de 25 U - 63'80 Ptas.

Frasco de 50 U - 116'90 »

Frasco de 100 U. - 210'20 »

LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorios: Berlin, 38, 40 y 42 - BARCELONA-15 - Teléfonos 230 72 00 - 230 72 08 - 230 72 09

do que la tensión vuelve a la cifra primitiva a pesar de seguir la perfusión y si se requiere mantener estable la hipertensión hay que aumentar constantemente la dosis inyectada. Si se detiene súbitamente la perfusión se instaura una hipotensión secundaria de duración e intensidad variable. Esto es lo que ocurre en enfermos con feocromocitoma al final de las crisis paroxísticas. Los trabajos de MAZRS (69) demuestran incluso que hay caída brusca de tensión a pesar de seguir haciendo inyección continua de una dosis constante. Sea como fuere se han referido casos en la literatura en que los enfermos han presentado de entrada un colapso aún con exceso de catecolaminas circulantes (6, 70).

En ciertos enfermos se presentan crisis en forma de taquicardia, sudores, dolores jaquecosos, torácicos o abdominales, náuseas y vómitos, pero la tensión no se eleva a pesar de que las catecolaminas aumentan considerablemente en el plasma; solamente puede explicarse este hecho por la menor respuesta de los adrenoreceptores o por los mecanismos compensadores apuntados que evitarían la elevación de la tensión.

Al explorar al enfermo puede encontrarse una expresión de angustia y palidez que en ocasiones contrasta con la presencia de manchas rojas o amarillo azuladas que dan a la piel el aspecto de aguas de mármol. Existe midriasis en algunos casos en los que el tumor es fundamental-

mente secretante de adrenalina. Algunos autores (HOWARD, BAUER, BELT) observaron en sus casos una turgencia de las venas del cuello que a veces confundía con una hipertrofia pasajera del tiroides.

La auscultación del corazón, aparte de los soplos funcionales, puede mostrarnos un aumento de los segundos ruidos en la base ya sea por hipertensión del círculo mayor o menor o por lesiones esclerosas que irán acompañadas del timpanismo de esos ruidos. La taquicardia suele exceder de 130 pulsaciones y la tensión elevada ha llegado en ocasiones hasta 38 cm de máxima y 18 de mínima. Pueden percibirse en los vasos soplos funcionales y diferentes pulsos arrítmicos que se precisan más con el electrocardiograma y adoptan los tipos de taquicardia ventricular, heterotopias sinusales, ritmo nodal, extrasístoles múltiples, períodos de Luciani-Wenckebach, síndrome de preexcitación auricular, etc. (73, 74). Se han señalado alteraciones del segmento ST y de la onda T así como signos de hipertrofia ventricular izquierda (75, 76, 77). Estos trastornos los hemos observado en nuestra paciente así como la existencia de una P de tipo pulmonar que se explicaría por la hipertensión que la adrenalina produce en el círculo menor. Hoy se sabe que muchas de las manifestaciones cardíacas de los feocromocitomas son atribuibles no sólo a la hipertensión, sino a una miocardiopatía producida por las catecolaminas (70, 75, 79, 80, 81, 82).

En el fondo de ojo se ha observado constricción de las arterias y hasta edema papilar y hemorragias en algunos casos. Cuando la presión sanguínea se eleva por encima de 17 cm de Hg hay obliteración del «sulcus matricis unguis».

De extraordinaria importancia es la palpación del tumor que según GRAHAM podría hacerse hasta en el 15 % de los casos (78). Incluso se pueden palpar pequeños tumores y se recomienda hacerlo muy detenidamente en la pelvis para percibir las posibles localizaciones en la vejiga urinaria. La palpación del cuello ha sido positiva en feocromocitomas de esta región. Con la palpación y el masaje de los tumores suprarrenales se desencadena una crisis hipertensiva que tiene valor diagnóstico. No obstante se ha descrito que en casos de supuración perinefrítica el masaje ha desencadenado crisis hipertensivas en ausencia de feocromocitoma (1).

Durante las crisis hay leucocitosis con o sin poliglobulia que se explica por la acción de las catecolaminas sobre el bazo, hígado y médula ósea (83, 84). Se ha descrito fibrinólisis aguda e hiperagregación plaquetar (85).

En la orina se halla albuminuria con o sin cilindruria, lo que traduce el padecimiento anóxico de la membrana basal del glomérulo a consecuencia del vasoespasmo.

La elevación del metabolismo basal en las crisis tiene poco valor por la polipnea que presentan los en-

fermos. Fuera de las crisis no hay trastornos funcionales y el individuo puede desarrollar todas sus actividades; únicamente hay una irritabilidad nerviosa bien comprensible ante la amenaza de nuevos paroxismos.

La frecuencia de las crisis es muy variable desde los enfermos en que se presentan excepcionalmente hasta aquellos otros en los cuales se producen todas las noches al dar la vuelta en la cama o aquellos otros en que se repiten 10, 20 y hasta 30 veces al día (1).

Frente a los casos que cursan a modo de crisis y cuya fenomenología hemos repasado, hay aquellos otros en los que la hipertensión es permanente. Particularmente los niños y las embarazadas presentan esta forma en mayor proporción, por lo cual se explica el que en la literatura antigua se hiciese notar que durante el embarazo a diferencia de la menopausia las crisis no solían presentarse.

En la mitad de los casos la hipertensión permanente discurre con accesos paroxísticos superpuestos. En ella la repercusión cardíaca y cerebral con las complicaciones de edema cerebral, ictus apoplético, lesiones retinianas avanzadas, uremia, etcétera, son más frecuentes. De igual modo en esta forma de hipertensión las acciones metabólicas de las catecolaminas son mucho más marcadas.

El aumento del metabolismo basal se encuentra en el 26 % de todos

los feocromocitomas y sobre dicha elevación llamó ya la atención BELAWENEZ en 1909 (86). Parece que se realiza por intermedio de la glándula tiroides aunque el estudio del funcionamiento de la misma en enfermos con feocromocitoma da resultados dispares (87, 88, 89, 90). Para ACKEMAN y ARONS la inyección de adrenalina produce la salida de hormonas tiroideas desde la glándula a la sangre (90).

Por el aumento del metabolismo se explicaría que muchos de estos sujetos estén delgados y hasta se ha afirmado que la obesidad excluye el tumor. Sin embargo, LEE y ROUSSEAU se han encargado de demostrar que estas afirmaciones no son ciertas. En sus 22 casos revisados, más de una tercera parte tenían un peso superior al 10 % del que debían tener y una sexta parte eran manifiestamente obesos. Con una sola excepción todos los que tenían sobrepeso eran normotensos con crisis hipertensivas. Es muy instructiva al respecto nuestra enferma. Si bien últimamente había adelgazado, en los cuatro años anteriores el peso fue excesivo. Aun con ese adelgazamiento su metabolismo basal estaba por debajo de lo normal, lo que hace pensar que la pérdida de peso pudiera estar más en relación con la anorexia y las náuseas y vómitos. No se excluye naturalmente el poder calorígeno de la adrenalina, pero aparte de la respuesta del tiroides, la falta de apetito quizá motivada por la elevación de los ácidos grasos

no esterificados (NEFA) que la adrenalina produce, debe de ser más importante en muchos casos, como sucedió en nuestra paciente.

No menos interesantes son las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los enfermos con feocromocitoma. En 1922 señaló HERDE por primera vez la relación entre el trastorno de la glicorregulación y el tumor suprarrenal, lo que se confirmó en años anteriores al descubrir tumores adreosecretantes en la autopsia de los diabéticos. En la revisión de los 507 casos de HERMAN y MORNEX (1) se encuentra hiperglucemia en el 24 %, pero sólo en 17 casos la glucosuria era permanente. Los estudios recientes sobre la hiperglucemia del feocromocitoma parecen demostrar que se debe a un déficit de la síntesis y secreción de insulina (91, 92). Las catecolaminas deprimen esta secreción estimulando los receptores alfa adrenérgicos de las células beta del páncreas. Sin embargo DE LEEUW describe un caso con hiperinsulinismo (93, 94).

La diuresis suele estar aumentada alcanzando cifras de 2-4 litros y esto sin alteración renal vasculoesclerosa. Se ha dado como explicación el aumento de la presión de filtración o la acción directa de las catecolaminas sobre el túbulo renal. Más plausible parece la primera explicación ya que la adenil-ciclasa estimulada por la adrenalina más bien aumentaría la permeabilidad

del túbulo y obraría por tanto en sentido antidiurético.

El cuadro clínico de los feocromocitomas se completa con las complicaciones cardiovasculares consecuencia de la arteriosclerosis y de la hipertensión. La hemorragia cerebral representa uno de los más terribles accidentes de la hipertensión de origen adrenalínico. Es interesante el que casi nunca se presenta en las formas paroxísticas aisladas, sino en las formas con hipertensión permanente. Ya hace muchos años que JOSUÉ demostró que las inyecciones de adrenalina producen necrosis y aposiciones calcáreas en las capas vasculares medias. DAVIS, OESTER y FRIEDMAN consiguieron producir lesiones de tipo ateromatoso con dieta lipoidea añadida a las inyecciones de adrenalina.

La lesión vascular puede determinar hemorragias e incluso perforaciones intestinales por lesión de la mucosa. Experimentalmente se producen por las perfusiones con nora-drenalina y pueden explicarse por el espasmo enérgico consecutivo a la hipertensión o por acción directa sobre los vasos y en favor de esto último habla el hecho de que HÄCKEL lo observó tratando un choque hemorrágico experimental con catecolaminas sin que se produjese hipertensión arterial. Se comprende también que el feocromocitoma pueda favorecer las complicaciones hemorrágicas y perforativas de la úlcera péptica. MANDL recoge un caso

en el que la úlcera gástrica curó al extirpar el tumor (98).

Es importante resaltar que esos accidentes se desencadenan en circunstancias que demuestran la gran fragilidad vascular de estos enfermos, por ejemplo, durante la anestesia, aortografía, electroshock si han sido falsamente diagnosticados de enfermos mentales, e incluso con inyecciones tan simples como la de largactil y sobre todo cuando se hacen sin precaución pruebas exploratorias como las de histamina y regitina.

Los feocromocitomas de los niños presentan trastornos funcionales muy intensos. No es raro en ellos el estado seudomeníngeo por las cefaleas vivas y permanentes que se exacerban momentáneamente y las convulsiones y rigidez de nuca que puedan acompañarles. Otras veces es un cuadro seudotumoral cerebral con disminución de agudeza visual e instauración rápida de lesiones vasculares retinianas.

El adelgazamiento, repercusión cardíaca y crisis sudorales intensas son también muy acusados en los niños. Es interesante señalar que hay en ellos un retardo en la aparición de los puntos de osificación independientemente de que exista o no precocidad sexual.

Las formas múltiples son más frecuentes en los niños que en los adultos hasta el punto de constituir la tercera parte de los casos. Asimismo en todo tumor infantil se

investigará detenidamente si hay antecedentes familiares.

La exploración clínica se complementa con las pruebas de laboratorio, químicas o biológicas que valoran las catecolaminas y con los test farmacológicos actuando sobre estas sustancias.

La clínica proporciona ya algunos datos que son indicio de un nivel alto de catecolaminas. Nos referimos a los resultados que suministran las pruebas postural y la del frío. Las elevaciones tensionales que se producen en ambos test son menores en los enfermos con feocromocitoma porque estando ya altas las cifras de catecolaminas la descarga de adrenalina que puede producir la médula suprarrenal no tumoral (que es la única que tiene nervios) representa un tanto por ciento de la cantidad basal anterior mucho menor que en el sujeto sano.

De las pruebas farmacológicas hay dos grupos fundamentales:

- a) Tests provocadores: actúan facilitando la aparición de las crisis hipertensivas.
- b) Tests inhibidores o frenadores: utilizan sustancia adrenolíticas.

De los tests provocadores todos los que se basan en excitación nerviosa como la acetil - b - metil - colina, el tetraetilamonio, etc., son poco seguros y se comprende fácilmente, pues las células tumorales carecen de nervios. Quizá sin embargo pu-

dieran influir indirectamente a través de las modificaciones vasculares. Pero es que además los tests provocadores se encuentran con que la rapidez de liberación de las catecolaminas del complejo ATP - proteínas que forman en las células cromafines puede ser muy variable. De cualquier modo sólo dos tests de este tipo han resistido la prueba del tiempo: 1) el test de la tiramina que tiene la ventaja de ser inocuo y en la opinión de ONO da una positividad del 100 % en casos de hipertensión permanente; sin embargo da falsos negativos en la hipertensión paroxística (100, 101), y 2) el test de la histamina de ROTH y KVALE basada en el aumento de la permeabilidad capilar que el fármaco produce, lo que lleva consigo una facilitación del paso de las catecolaminas tumorales a la sangre. Es quizá el test de provocación más aceptado por lo que describimos su técnica:

- a) Se comienza por realizar el test del agua fría de HINES y BROWN con objeto de establecer la labilidad tensional del individuo.
- b) A continuación se inyectan en vena de 25 - 50 mcg de histamina y se toma la tensión cada 30 segundos durante 15 minutos.

Después de una caída tensional durante el primer minuto debe elevarse cuando menos 60 mm Hg la

máxima y 40 la mínima y al mismo tiempo para que tenga valor estas elevaciones deben ser superiores a las observadas en el test de HINES y BROWN. Si la tensión se eleva mucho se pueden inyectar hasta 50 mg de regitina para yugular el acceso. La prueba proporciona alrededor del 20 % de resultados falsamente positivos o negativos especialmente si el enfermo ha estado sometido a medicación anterior sedante o hipotensora.

Para la práctica tanto de los tests adrenolíticos como los que acabamos de referir conviene que esté el enfermo 15 días sin haber tomado anteriormente alfa-metil-dopa, guanetidina o simpaticolíticos; un mes sin haber tomado rauwolfia y una semana sin haber ingerido antihistamínicos o antidepressores (tales como imipramina, amitriptilina y gangliopléjicos). Aun mayor cuidado habrá que tener cuando se han empleado inhibidores de la monoaminooxidasa como la iproniazida o las anfetaminas debiendo como mínimo dejar pasar un mes para la realización de las pruebas.

A los tests de provocación clásicos de la tiramina e histamina hay que añadir una prueba provocadora de reciente adquisición: el test de glucagón. Consiste en la inyección de 0,5-1 mg de esta sustancia valorando a continuación la respuesta presora y la eliminación urinaria de catecolaminas. Es útil en los casos de feocromocitoma con determinaciones basales normales (102, 103).

De las sustancias del segundo grupo o adrenolíticas se han deshechado por muy poco seguras las pruebas de la dibenamida, priscolina, cloropromazina y dihidroergocriptina. Actualmente se emplean las del benzodioxano y la regitina y casi podríamos decir que sólo esta última.

En 1933 MOURNEAUX y BONET observaron la acción inversora del efecto vascular de la adrenalina que tiene el benzodioxano y ése fue el fundamento de la introducción como test farmacológico por GOLDEMBERG en 1947 (104, 105). El benzodioxano y sus derivados tienen el inconveniente de producir vasoconstricción cuando no hay hormonas adrenales que los contrarresten. Por ello su empleo en la hipertensión esencial puede producir accidentes graves y como el diagnóstico diferencial de los feocromocitomas se plantea fundamentalmente con dicha hipertensión, no es muy de aconsejar el benzodioxano como método exploratorio. Por lo demás los falsos resultados en los enfermos renales no son nada raros.

El test de la fentolamina o regitina de Grimson y Longino es el más seguro, inocuo y extensamente usado. Se realiza del modo siguiente:

- a) Se pincha la vena y se deja transcurrir el tiempo necesario para que la presión vuelva a lo normal.
- b) Se inyectan rápidamente en

vena 5 mg de fentolamina en el adulto o 1 mg en el niño.

- c) Se registra posteriormente la presión cada 30 segundos durante 3 minutos y luego cada minuto durante otros siete o hasta que se recuperen los valores normales.
- d) La respuesta es positiva cuando el descenso es de 35/25 mm Hg, pero debe advertirse que la caída durante el primero y segundo minutos no es valorable.

A pesar de ser esta prueba bastante inocua se han referido accidentes fatales en la literatura (14). Se registra un 10 % de casos falsamente positivos casi todos debidos a la administración anterior de fármacos hipotensores o vasoconstrictores nasales. Conviene repetir el test cuando los resultados sean dudosos.

La valoración de las catecolaminas segregadas y sobre todo sus metabolitos (en especial el ácido vanilín-mandélico) tiene hoy gran importancia y esta última determinación por su sencillez se ha instituido en método de rutina.

Aunque ya BRANDT en 1933 demostrara que existen sustancias hipertensoras en la sangre de estos enfermos con aumento tensional (106) fueron fundamentalmente los trabajos de HOLTZ en 1947-1950 (cit. por 1) los que nos enseñaron que esas sustancias eran las catecolaminas y que existían en mayor cantidad en la orina. VON EULER en 1951 (107) de-

mostró que existía además en la orina una tercera sustancia: la DOPAMINA. Pero fueron los trabajos de ARMSTRONG en 1957 demostrando la presencia en la orina de 3-metoxi-4-hidroximandélico (ácido vanilín-mandélico) (108) y de AXELROD (109) sobre los metabolitos de las catecolaminas la mayor contribución al diagnóstico del feocromocitoma puesto que estas sustancias se eliminan en mucha mayor cantidad que las catecolaminas sin transformar. De estas últimas los enfermos con tumor suprarrenal suelen eliminar más de 150 gamas mientras que para el vanilín-mandélico se consideran valores patológicos en orina las cifras superiores a 6 mg.

De la determinación de las catecolaminas y sus derivados se han podido establecer las siguientes conclusiones de gran importancia semiológica:

- a) En los hipertensos esenciales la cantidad urinaria de catecolaminas está próxima a lo normal.
- b) Con el esfuerzo, la emoción y todas las llamadas por CANNON situaciones críticas (infarto de miocardio, ictus apoplético...) aumentan las catecolaminas.
- c) En los ganglioneuroblastomas puede existir una gran eliminación de catecolaminas y de ácido vanilín-mandélico. En cambio los simpaticogoniomas no dan esa elevación y tam-

poco suelen darla los ganglioneuromas.

- d) La insuficiencia renal puede conducir a la retención en sangre de aminos presoras.
- e) La aplicación de sustancias vasoconstrictoras en la nariz puede determinar un aumento considerable de catecolaminas en sangre.

De todas las determinaciones químicas la mayoría de autores están de acuerdo en reconocer que la más útil y menos sujeto a error es la del vanilín-mandélico en orina de 24 horas (55, 114) siempre que previamente se excluya de la alimentación el café, plátanos, galletas y ácido acetil salicílico. Las determinaciones de catecolaminas en plasma son solamente útiles cuando se toman muestras de sangre en un ataque de hipertensión, después de los tests provocadores (110, 111, 112) o bien en sangre obtenida por cateterismo de la cava a distintos niveles cuando se trate de la búsqueda de tumores ocultas (46, 116, 117). La determinación urinaria en cambio permite el diagnóstico del feocromocitoma en el 90 % de los casos pudiendo fallar en los casos de hipertensión paroxística si no se recoge orina después de la crisis (113, 114, 115).

En nuestro recorrido por los métodos diagnósticos nos quedan por revisar los métodos radiológicos. Podemos concretar de una manera esquemática que las exploraciones que

nos son de utilidad y sus enseñanzas son las siguientes:

- a) Radiografía simple que puede poner de manifiesto calcificaciones en las zonas necróticas del tumor como HOWARD y BARKER pusieron por primera vez de manifiesto (71).
- b) Retroneumoperitoneo siguiendo la técnica de RUIZ RIVAS u otra análoga. Es conveniente obtener planos tomográficos.
- c) Urografía intravenosa. Puede evidenciar signos indirectos de compresión y descartar tumoraciones renales.
- d) La aortografía es peligrosa, pues puede producir un grave acceso hipertensivo. Con técnica de SELDINGER con cateterismo selectivo la arteriografía no parece tan peligrosa. No obstante es necesario tomar medidas preventivas y algunos autores la desaconsejan.
- e) La flebografía retrógrada con cavografía o cateterismo más o menos selectivo de las venas suprarrenales puede tener interés en casos difíciles cuando los hallazgos clínicos y bioquímicos no coinciden (116, 118, 119). Aunque esta técnica se considera exenta de riesgo GOLD describe por primera vez en 1972 una complicación hipertensiva por lo que recomienda tomar las mismas

precauciones que en la arteriografía (120).

- f) Ultimamente se ha logrado la visualización de las glándulas suprarrenales con contrastes radioactivos (131-I-19-iodocolésterol, DDD) (121, 122).

Podemos concluir que de todas las pruebas radiológicas el retroneumoperitoneo es la más importante y ella sola permite el diagnóstico del feocromocitoma en el 60 % de los casos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El síntoma más importante del que tenemos que partir es la hipertensión, aunque haya el 30 % de los casos que no la presentan o que no se ha encontrado por ser los paroxismos de muy corta duración.

Es de observación clínica diaria que cualquier enfermo hipertenso presenta ascensos tensionales cuando acude a la consulta y esta labilidad tensional no debe confundirse con crisis paroxísticas. Por otro lado las llamadas crisis de Pal no son siempre por feocromocitomas como han pretendido ROWNTREE, KALK y NORDMANN, sino que se pueden desencadenar por el plomo, nicotina, lobelina, efedrina, cólicos hepáticos y nefríticos, tumores del vago, hemorragias cerebrales, embolias y tumores endocraneales, crisis tabáquica y alérgica y muy típicamente en la distensión vesical de los parapléjicos.

Las crisis paroxísticas hipertensivas por feocromocitomas a diferencia de las anteriormente reseñadas suelen desencadenarse por factores mecánicos y se acompañan de intensa sudoración pero es obvio que estos signos clínicos no sirven más que de orientación y la verdadera diferenciación sólo se obtiene con la determinación de catecolaminas y metabolitos en orina y con la demostración del tumor. El estudio de la función renal mediante los clearances, examen citobacteriológico de orina y biopsia renal servirá para descartar las hipertensiones de origen renal.

En los niños el cuadro de pseudotumor cerebral o el meningítico puede llevar a errores que se evitarán con el estudio de las catecolaminas y los exámenes radiológicos. El estudio anamnésico familiar es aquí muy conveniente. En el adulto la confusión con cuadros hipertiroideos es fácil. Nuestra paciente tenía ligero exoftalmos; había sido tomada por nerviosa durante mucho tiempo.

Hay que tener mucho cuidado con la confusión con un diagnóstico de enfermedad mental lo que podría exponer al enfermo a un tratamiento con electroshock que, dada su fragilidad, ha resultado fatal en más de una ocasión.

Las bases del diagnóstico del feocromocitoma se podrían esquematizar del siguiente modo:

1. El hallazgo de hipertensión

(sea o no paroxística) y el tumor da gran probabilidad de diagnóstico pero no de seguridad, ya que los quistes de riñón y los tumores de suprarrenales inflamatorios (tuberculosis) o parasitarios (quiste hidatídico) pueden al comprimir los vasos renales originar la existencia de esos dos signos fundamentales, hipertensión y tumor.

2. Si hay datos clínicos positivos y también es afirmativo el aumento de catecolaminas o sus metabolitos en orina, pero los resultados radiográficos de la región lumbar son negativos, habrá que hacer un estudio profundo que comprenderá:

- a) Estudio radiológico de tórax.
- b) Estudio de vejiga con cistografía y cistoscopia.
- c) Sondaje de vena cava a distintos niveles.
- d) Estudio de la región retroaxial con palpación detenida de la misma.
- e) Palpación minuciosa del cuello y restantes regiones del cuerpo.

Los tumores del simpático de tipo neuroblastomatoso y algunos ganglioneuromas que cursan con diarrea pueden dar aumento de ácido vanilín-mandélico. El análisis cromatográfico de los catecoles así como el fluorimétrico al permitir establecer diferencias entre la DOPA y

sus derivados metabólicos con los de la adrenalina y noradrenalina hará factible el establecer el diagnóstico de estas tumoraciones de naturaleza tan semejante, fundándose en las siguientes conclusiones:

1. En el feocromocitoma se eliminan solamente la noradrenalina, adrenalina, sus metoxiderivados y el ácido vanilín-mandélico.
2. Por el contrario en los tumores del simpático, en especial en los neuroblastomas, se elimina además la DOPAMINA y sus productos de transformación metabólica (especialmente el ácido homovanilínico ya sea a partir del ácido 3-4 dihidroxifenil-acético o de la 3-metoxi-tiramina), encontrándose también en esos tumores cantidades considerables de DOPA y de sus productos metabólicos (como son el ácido 3-dihidroxi-fenil-pirúvico que puede pasar a 3-4 dihidroxi-fenil-acético o la 3-metoxi-4-hidroxi-fenil-alanina que puede pasar a ácido vanilín-pirúvico). Cabe señalar no obstante que se han descrito casos de feocromocitoma benigno en niños con eliminación de ácido homovanilínico (123) (fig. 13).

En los raros tumores del glomus no cromafínicos, los llamados chemodectomas, está aumentada la eli-

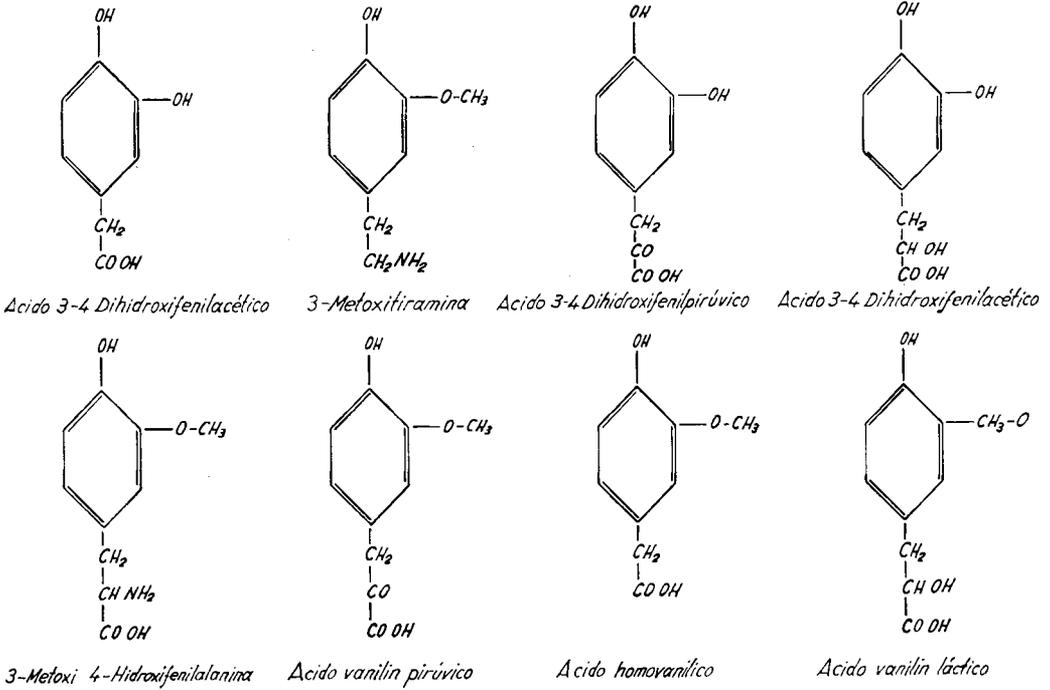


Fig. 13. — Metabolitos de las catecolaminas y sus precursores DOPA y DOPAMINA.

minación urinaria de noradrenalina y ácido vanilín-mandélico. En los melanomas hay gran formación de DOPA por lo que se encuentra elevada en la orina así como su derivado al ácido homovanílico.

En los casos infantiles habría que pensar en dos enfermedades cuya sintomatología por estar profundamente alterado el funcionamiento del sistema nervioso vegetativo se parecen extraordinariamente a los feocromocitomas. Nos referimos a la ACRODINIA y la DISAUTONOMIA FAMILIAR o ENFERMEDAD DE RILEY.

La acrodinia o enfermedad de Swift (1819) o Feer (1922) es una alteración del sistema nervioso vege-

tativo que se traduce desde el punto de vista bioquímico por un aumento de la eliminación de noradrenalina y ocasionalmente de su metabolito el ácido vanilín-mandélico. Este aumento parece estar en relación con una irritación del sistema nervioso vegetativo habiéndose pensado en una causa infecciosa vírica, de un germen similar al virus de la Sudamina, o en una intoxicación. Ninguna de las dos etiologías ha podido ser demostrada. En 1948 WARKANY y HULSBAND han sugerido que podría tratarse de una hipersensibilidad frente a sales mercurícas. La fuente de contacto mercurial es el calomelano usado como polvo dental o el sublimado utilizado para la-

var pañales. En la orina el mercurio es eliminado en cantidades superiores a 100 mcg diarios por estos enfermos.

En la **DISAUTONOMIA FAMILIAR** hay un bloqueo en la transformación de la dopamina en noradrenalina, lo que conduce a una disminución de la eliminación de vanilmandélico y a un aumento del homovanilínico. El cuadro clínico similar al de la acrodinia traduce un desarreglo del sistema nervioso vegetativo. La enfermedad es infantil, aguda y caracterizada por lacrimación defectuosa con lesiones corneales, hipertensión transitoria, hipotensión postural, hiperhidrosis, salivación excesiva, hiporreflexia, disfagia, crisis apnéicas, incoordinación motriz, manchas cutáneas y disrritmias térmicas. El carácter familiar se pone de manifiesto por afectarse varios hermanos. HUTCHINSON y HAMILTON lo describieron en dos hermanos escoceses, aunque siempre se había pensado que era privativa de la raza judía.

TRATAMIENTO

Como medicación fisiopatológica puede utilizarse la alfa-metil-tirosina que es inhibidora de la tirosinhidroxilasa, con lo que se disminuye la formación de DOPA y, consecuentemente, de las hormonas cromafínicas. Se dará en dosis crecientes de 300 a 3500 mg repartidos en cuatro tomas. Con esta medicación la secreción catecolamínica se reduce

a más de la mitad y también desciende la presión arterial. Sin embargo, como tratamiento preoperatorio no previene de las crisis (126, 126).

La alfa-metil-dopa a dosis de 500-2000 mg ha sido también utilizada basándose en la inhibición que ejerce sobre la dopadecarboxilasa. La regitina es de gran valor para yugular los accesos hipertensivos, evitando así que se produzcan accidentes vasculares que pudieran ser mortales. Se debe dar en solución salina gota a gota y en cantidad que se regulará por las cifras tensionales tanteando al comenzar con la dosis de 10 mg en una hora, pero pudiendo llegar a 20 y aún más.

De todos modos demostrada la tumoración el tratamiento ha de ser quirúrgico. Únicamente cuando se descubre el feocromocitoma en una embarazada parece que lo más correcto es hacer un tratamiento médico en la primera parte del embarazo y provocar una cesárea cuando el feto es viable (55, 124).

La preparación preoperatoria es discutida. La mayor parte de los cirujanos siguiendo a GRIMSON emplean la regitina doce horas antes de la intervención administrando 20 ó 25 mg por vía oral cada 3 horas y añadiendo al comenzar la intervención, 0,08 mg/kg de peso en varias veces por vía intravenosa. Se sugiere asociar los Beta-bloqueantes y la cortisona. En caso de desfallecimiento cardíaco se dará estrofantina o cedilanid (1, 15).

Como medicación preanestésica la morfina y el largactil son peligrosos en estos enfermos, tolerándose mejor la dolantina. Los anestésicos más inocuos parecen ser el óxido nitroso y los hidrocarburos halogenados. No obstante, con cilopropano se han descrito casos de colapso (128, 129).

En nuestra paciente la tarde y noche anterior a la intervención se administraron 50 mg de fentolamina por os cada cuatro horas hasta cinco horas antes de la intervención. Como medicación preanestésica se dio fenergán (25 mg), dolantina (50 mg) y atropina (0,5 mg) y como anestésico se utilizó el óxido nitroso, no registrándose ninguna complicación.

Es muy frecuente que durante la intervención se produzcan con las manipulaciones ascensos tensionales que se yugularán si son importantes con perfusión de regitina. Al quitar el tumor puede sobrevenir, por el contrario, un colapso que se evitará con 50-100 mg de hidrocortisona o el equivalente de otro corticoide soluble disuelto en 500 ml de suero glucosado al que se añaden 8 o más mg de noradrenalina. Si no desciende la tensión después de la ablación del tumor hay que sospechar la existencia de otro feocromocitoma, asegurándose más el diagnóstico si desciende con la inyección rápida intravenosa de 5 mg de fentolamina. La perfusión de noradrenalina suele ser indispensable en las 10-12 horas siguientes, debiendo vigilar constantemente la tensión.

Después la cantidad de noradrenalina necesaria suele disminuir al alcanzar la tensión su valor normal a las 36 horas en los mejores casos. En las 24 horas del postoperatorio se administran también 50 mg de hidrocortisona. La normalización total de la tensión después de la intervención suele tardar unos cinco días, aunque en ocasiones ello no se consiga hasta el mes.

Durante la intervención de nuestra paciente se produjeron ascensos tensionales de 26/14 que remitieron con la administración endovenosa de regitina. Tras la extirpación del tumor la tensión cae a 12/8, poniéndose en marcha una perfusión de noradrenalina y soludacortin que consiguen mantener las cifras tensionales alrededor de 17/8. Durante el postoperatorio se sigue esta misma medicación hasta las 40 horas en que se suspenden las perfusiones y la tensión se mantiene estable alrededor de 15/8.

EVOLUCION Y PRONOSTICO

Nuestra paciente durante un mes en que controlamos sistemáticamente la tensión ésta permaneció invariable alrededor de 13/8. Se normalizó la curva de glucemia y el ácido vanilin-mandélico. Practicamos un test de la histamina que dio resultado negativo. Hasta el momento y seis años después de la intervención la paciente se encuentra perfectamente.

Respecto al pronóstico cabe señalar que las anormalidades metabólicas se corrigen juntamente con la hipertensión en el 50 % de los casos, pero en otro 50 % queda un ascenso tensional residual debido a alteraciones secundarias del sistema vascular (130). Cabe señalar, sin embargo, que casos de hipertensión maligna han remitido tras extirpar el tumor (127).

Nunca se recalcará bastante que la mayoría de desenlaces fatales se producen al hacer la resección del tumor por no tener en cuenta que pueden ser necesarias cantidades enormes de agentes presores para conseguir mantener la presión sanguínea.

No se ha publicado nunca un caso en el que habiéndose quitado todos los feocromocitomas existentes sigan evolucionando las alteraciones vasculares; si hay recidivas son, por tanto, debidas a un tumor suprarrenal del otro lado o a uno ectópico.

En caso de feocromocitoma maligno

con metástasis, y aquí volvemos a insistir en que éstas son el verdadero signo de malignidad y no la diferenciación histológica, se aconseja extirparlas siempre que se pueda o hacer la mayor resección posible, acompañándola de tratamiento radioterápico.

RESUMEN

Se presenta un caso de feocromocitoma que había evolucionado durante tiempo con crisis paroxísticas de hipertensión que habían pasado desapercibidas. El tumor extirpado pesó más de 300 gr y su imagen histológica presentaba una gran desdiferenciación y pleomorfismo celular adquiriendo el carácter de carcinoma anaplásico. No obstante, la evolución de la enferma a los seis años de la intervención ha sido completamente favorable. Con ocasión de este caso se hace una revisión de la literatura mundial.

BIBLIOGRAFIA

1. HERMANN, H. and MORNEX, R.: Les Pheochromocytomes. Gauthier-Villars. Paris, 1964, pág. 55.
2. OFSTAD, E.: Phaeochromocytom et tilfelle ned ektopisk beliggenhet. *T. Norske Laegeforen*, 1972, 92, 6, 428-455.
3. CONDE, P., TORRES, J. A., AGUIRRE, M. et al.: Feocromocitoma de localización poco frecuente y con diabetes. *Rev. Clin. Esp.* 1970, 118, 171-174.
4. THOROUGHAM, J. C., SMITH, R. B., SKORAPA, Jr. V. and FRANCO JOVE, D.: An unusual case of pheochromocytoma. *J. Med. Ass. Georgia*, 1970, 59, 143-146.
5. ROSS, E. J.: Clinical aspects of phaeochromocytoma. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1972, 65, 792-793.
6. SOBONYA, R. E., WEAVER, S. P. and ANTON, A. H.: Extra adrenal epinephrine producing pheochromocytoma with fatal shock. *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.* 1973, 5, 241-251.
7. MANNIX, Jr. H., O'GRADY, W. P. and GITLOW, S. I.: Extra adrenal pheochromocytoma producing epinephrine. Its physiologic significance. *Arch. Surg.* 1972, 104, 216.
8. SCOTT, W. W. and EVERSOLE, S. S.: Pheochromocytoma of the urinary bladder. *J. Urol.* 83, 656, 1960.
9. SIVAK, G.: Pheochromocytoma of bladder. *J. Urol.* 86, 568, 1961.
10. ZIMMERMANN, I. J., BIROU, R. E. and McMAHON, H. S.: Pheochromocytoma of the urinary bladder. *New England J. Med.* 1953, 249, 25-26.
11. DOCTOR V. M., PHADKE, A. G. and SIRSAT, M. V.: Pheochromocytoma of the urinary bladder. *Brit. J. Urol.* 1972, 44, 351-355.
12. BOGART, M. G. and VERMENLEN, A.: Pheochromocytoma of the urinary bladder with inconclusive chemical and pharmacologic test. *Amer. J. Med.* 1972, 53, 797.
13. BERNSTEIN, D. E. and ROSEMBERG, M. L.: False positive regitine test. *Stanford Med. Bull.* 1954, 12, 124.
14. DELANEY, J. P. and PARITZKY, A. Z.: Necrosis of a pheochromocytoma with shock. *New England J. Med.* 1969, 280, 1393.
15. NIIMUR, K., IZAWA, A., MURUI, M. et al.: Bilateral adrenal pheochromocytoma with shock. *New England J. Med.* 1969, 280, 1393.
16. MINNO, A. M., BENNET, W. A. and KVALE, W. E.: Pheochromocytoma, a study of 15 cases diagnosed at autopsy. *New England J. Med.* 1954, 251, 959-965.
17. LOHMAN, V. VON: Ueber diabetus mellitus bei nebennieren marktumor. *Deutsch. Med. Wschr.* 1950, 75, 138.
18. MELVIN, K. E., THASJIAN, Jr. H. B. and MILLER, H. H.: Studies in familial thyroid cancer. *Trans. Ass. Amer. Physns.* 1971, 84, 144.
19. SWINTON, Jr. N. W., CLERKIN, E. P. and FLINT, L. D.: Hypercalcemia and familial pheochromocytoma. Correction after adrenalectomy. *Ann. Intern. Med.* 1972, 76, 455-457.
20. POLOYAN, E., SCANNU, A. and STRAUS, F. M.: Familial pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, and parathyroid adenomas. *J. Amer. Med. Ass.* 1970, 214, 1443-1447.
21. SCHLEGEL, C. G.: Neurofibromatose Recklinghausen und Phäochromozytom. *Schweiz. Med. Wschr.* 1960, 90, 31-39.
22. GLUSHEIN, A. S., MANSUY, M. M. and LITMANN, D. S.: Pheochromocytoma. Its relation to the neurocutaneous syndromes. *Amer. J. Med.* 1953, 14, 318-327.
23. BENNET, M. and MATHER, G.: Pheochromocytoma in pregnancy. *Lancet.* 1959, 276, 811-812.

24. ATTIA, A., GOLDEN, R. L. and ZIFFER, H.: Non chromaffin staining functional tumor of the organ of Zuckerkandl. *New. England J. Med.* 1961, 264, 1130-1133.
25. COIGNET, J., PASSERON, P., DELPUI, P.: Pheochromocytome et angiomatose familiale. A propos d'un cas. *Pediatric.* 1969, 24, 610-611.
26. GOODAL, M. and STONE, G.: Adrenaline and noradrenaline producing of the adrenal medulla and sympathetic nerves. *Ann. Surg.* 1960, 151, 391-298.
27. MCKENSIE, D. W. and MCEACHERN, D.: Tumor of the medulla of adrenal. *J. Urol.* 1938, 40, 467-476.
28. LIMA, J. B. and SMITH, P. D.: Sipple's syndrome (pheochromocytoma and thyroid carcinoma) with bilateral breast carcinoma. *Amer. J. Surg.* 1971, 121, 732.
29. WARNER, R. R. P. and BLANSTEIN, A. S.: Coexistence of pheochromocytoma and carcinoid syndrome produced by metastatic carcinoid of the ileum. *M.T. Sinai J. Med.* 1970, 37, 536-548.
30. BECKER(C. E., ROSEU, S. W. and ENGELMAN, K.: Pheochromocytoma and hyporesponsiveness to thyrotrophin a 46 XY male with features of the Turner phenotype. *Ann. Intern. Med.* 1969, 70, 325-333.
31. WALF, L. M., DUBUISSON, M., SCRUB, J. C. et al.: Syndrome de Sipple associé a des adenomes hypophysaires et parathyroïdiens. *Ann. Endocr. (Paris)* 1972, 33, 455-463.
32. HANNON, R., VAN DER SLUYS VEER, J. and SMEENK, D.: Het medullair schildklier carcinoom literatuuroverzicht naar aanleiding van een eigen observatie. *T. Geneesk.* 1971, 27, 27-36.
33. KEYNES, W. H. and TILL, A. S.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Quart. J. Med.* 1971, 40, 443-456.
34. SIEGELMAN, S. S., ZAVOD, R. and HASSON, J.: Hypernephroma, pheochromocytoma and thyroid carcinoma. *J. Urol. (Baltimore).* 1969, 102, 402-405.
35. SAMAAAN, N. A., HILL, Jr. C. S. and BECEIRO, J. R.: Medullary carcinoma of the thyroid and calcitonin. *S. Afr. Cancer Bull.* 1972, 16, 51-55.
36. SAXENA, K. M.: Endocrine manifestations of neurofibromatosis in children. *Amer. J. Dis. Child.* 1970, 120, 265-271.
37. BLESSING, M. H.: Pathologie und Histologie des Phaochromocytoms. *Diagnostic.* 1973, 6, 61-63.
38. TRAUB, Y. M. and ROSENFELD, J. B.: Malignant pheochromocytoma with pleural metastasis of unusually long duration. *Chest (Philad.).* 1970, 58, 546-550.
39. ABEL, J. J.: On the blood-pressure-raising constituent of the suprarenal capsule. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.* 1897, 8, 151-157.
40. ALDRICH, T. B.: Is the adrenaline the active principle of suprarenal gland? *Amer J. Physiol.* 1902, 359-368.
41. FURTH, O. VON: Zur Kenntniss der brenzcatechinähnlichen substanz der nebennieren. *Hoppe-Seyley's Z. Physiol. Chem.* 1900, 29, 105-123.
42. TAKAMINE, J.: The blodd pressure raising principle of suprarenal gland. *JAMA.* 1902, 38, 153-155.
43. EULER, U. S. VON, HAMBERG, U. and PURKHOLD: Noradrenaline and adrenaline in the suprarenals of the guinea pig. *Experientia.* 1949, 5, 451.
44. RABIN, C. B.: Chromaffin cell tumor suprarenal medulla. *AMA. Arch. Phat.* 1929, 7, 228-243.
45. HOLTON, P.: Noradrenaline in tumour of adrenal medulla. *J. Physiol (London).* 1949, 108, 525-529.
46. EULER, U. S. and STRÖM, G.: Present status of diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Circulation.* 1957, 15, 5-13.
47. WAYMIRE, J. C., WEINER, N., SCHNEIDER, F. M. et al.: Tyrosina sydroxylase in human adrenal and pheochromocytoma. Localisations, kinetics and catecholamine inhibition. *J. Clin. Invest.* 1972, 51, 1798-1804.
48. KÄSER, H.: Die diagnostische bedeutung der bestimmung der Katechamine und ihrer metaboliten. *Schwer. Medz. Wochr.* 1966, 96, 258.
49. LABBE, M., TINEL, J. and DOUMER: Crises solaires et hypertension paroxysmique en rapport avec une tumeur surrénale. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris.* 1922, 46, 982-990.

50. KREMER, D. N.: Medullary tumour of the adrenal gland with hypertension and juvenil arteriosclerosis. *AMA Arch Intern. Med.* 1936, 57, 999-1007.
51. PALMER, R. S. and CASTELMAN, B.: Paraganglioma of the adrenal gland simulating malignant hypertension. *New England J. Med.* 1938, 219, 793-796.
52. SMITHWICK, R. H.: Surgical treatment of hypertension. *Amer. J. Med.* 1948, 4, 744-759.
53. SCRAGNE, A. D., THELM, T. J. and DILTS, Jr. P. V.: Pheochromocytoma associated with pregnancy. *Obstet. Gynec.* (N. Y.). 1972, 39, 887-891.
54. LENA, A., COIGNET, J., ORFANOS, J. and ISMAN, H.: Pheochromocytoma bilaterale successif associé a une maladie de von Hippel-Lindau. *Nouv. Press. Med.* 1973, 2, 81-86.
55. HILLESTAD, L. and BRODWALL, E.: Pheochromocytoma. A review of clinical findings in ten cases. *Acta Med. Scand.* 1970, 187, 313-316.
56. WEINTRAMB, M. I., MANNING, E. J. and KINKEL, W. R.: Neurological complications in pheochromocytoma of pregnancy. Report of a case and review of the literature. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 1970, 107, 423-428.
57. SCHENDER, J. G. and LUTTWAK, E.: Pregnancy and delivery after bilateral adrenalectomy for pheochromocytoma. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 1970, 77, 1031-1035.
58. BROWNE, E. F. and MEYER, J. S.: Pheochromocytoma with rupture of an intracranial aneurysm. *New England J. Med.* 1952, 247, 671-672.
59. MAIER, H. C. and HUMPHREYS, G. H.: Intrathoracic pheochromocytoma; including a case of multiple paraganglioma of the functional and non functional type. *J. Thor. Cardio. Surg.* 1958, 36, 635-641.
60. EVANS, W. F. and STEWARD, H. G.: The peripheral blood flow in case of adrenal pheochromocytoma before and after operation. *Amer. Heart J.* 1942, 24, 835.
61. HALMOVICI, H.: Evidence for adrenergic sweating in man. *J. Appl. Physiol.* 1950, 2, 512-521.
62. BACQ, Z. M.: Sécrétion sudoripare chez le cheval après injection intradermique de sérum adrénaliné. *C.R. Soc. Biol.* 1932, 110, 568-570.
63. LANGLEY, J. N. and BENNET, S.: Action of pilocarpine, acecoline and adrenaline on sweating in the horse. *J. Physiol* (Lond.). 1923, 57, 71.
64. PROUT, B. J. and WARDELL, W. M.: Sweating and peripheral blood flow in patients with pheochromocytoma. *Clin. Sci.* 1969, 36, 109-117.
65. NICKEL, J. F., SMYTHE, C. M., PAPPER, E. M. and BRADLEY, S. E.: Study of mode of action of adrenal medullary hormones on sodium potassium and water excretion in man. *J. Clin. Invest.* 1954, 33, 1687-1699.
66. ERANKÖ, O., KARVONEN, M. J., LAAMANEN, A. and PITKANEN, M. E.: The anti-diuretic action of adrenaline and noradrenaline in the water loaded dog. *Acta Pharmacol.* 1953, 9, 345-351.
67. DEABORN, E. H. and LASAGNA, L.: The antidiuretic action for epinephrine and norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1952, 106, 122-128.
68. CHAMORRO, A.: Action antidiurétique d'applications d'adrénaline sur l'écorce cérébrale du lapin. *C.R. Acad. Sci.* 1957, 244, 1069-1071.
69. MAZARS, P.: La lyse des effets tensionnels au cours des injections intraveineuses continues d'adrénaline. *Thèse Medecine Lyon.* 1955.
70. PASSA, P., GOURGON, R., MOTTE, G. et al.: Pheochromocytome avec diabete sucre revelé par une insuffisance circulatoire aigué. *Nouv. Press. Med.* 1972, 1, 245-248.
71. HOWARD, J. E. and BARKER, W. H.: Paroxysmal hypertension and other clinical manifestations associated with benign chromaffin cells tumor. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.* 1937, 61, 371-410.
72. BAUER, J. and BELT, E.: Paroxysmal hypertension with concomitant swelling of thyroid due to pheochromocytoma of the right adrenal gland, cure by surgical removal of the pheochromocytoma. *J. Clin. Endocr.* 1947, 7, 30-46.
73. BIGORNE, J. C., BOUMARD, B., RIBERI, P. and FRESSINAUD, L.: Troubles cardiovasculaires et pheochromocytomes. Applications therapeutiques. *Arch. Med. Ouest.* 1970, 2, 207-220.
74. HEYMANS, C. and VLEESCHOUWER, C.: Mechanism of bradycardia by nora-drénaline. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1950, 84, 401-408.

75. KNACIK, Z., WŁODURCZYKOWA, J. and NIEWIADOMSKA: Eektrokardiograficzny w Przebiegn Guza Chromochlonnego nadnerczy. *Pol. Tyg. Lek.* 1968, 23, 1936- 73.
76. TENZER, C.: Quelques aspects electrocardiographiques d'un Phéochromocytome. *Acta Cardiol.* 1954, 9, 532-541.
77. SAYER, W. J., MOSER, M. and MATTINGLY, T. W.: Pheochromocytoma and the anormal electrocardiogram. *Amer. Heart. J.* 1954, 48, 42-53.
78. GRAHAM, J. B.: Pheochromocytoma and hypertension. An analysis of 207 cases. *Surg. Gynec. Obstet.* 1951, 92, 105-121.
79. ALPERT, L. I., LOO HWAN PAI, ZAK, F. G. and WERTHAMER, S.: Cardiomyopatý asociated with a pheochromocytoma. Report of a case with ultrastructural examination of the miocardial lesions. *Arch. Path.* 1972, 93, 545.
80. GARCÍA, R. and JENNING, J. M.: Pheochromocytoma masquerading as a cardiomyopathy. *Amer. J. Cardiol.* 1972, 29, 568-571.
81. BAKER, G., ZELLER, N. H., WITZNER, S. and LEACH, J. K.: Pheochromocytoma without hypertension presdenting as cardiomyopathy. *Amer. Heart. J.* 1972, 83, 688.
82. JEPSON, R. P., SLAVOTINEK, A. H. and GILLIGAN, J. E.: Myocarditis and Phaeochromocytoma. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1969, 38, 324-28.
83. ERB, W. Jr.: Ueber den Einfluss Blutdruck wankungen auf die Konzentration des arteriellen und venösen Blutes. *Deutsch. Rrch. Klin. Med.* 1906, 88, 36.
84. FEYTER, F. von: Uber die Entartung des braunene Fettgewebes beim Pháochromozytom. *Wien. Med. Wschr.* 111, 648, 1961.
85. ALBEROLA, V., MARÍN, J. and AZNAR, J.: Estudio de la agregación de las plaquetas durante las crisis hipertensivas provocadas por un feocromocitoma. *Rev. Clin. Esp.* 1970, 118, 137-140.
86. BELAWENEZ, P.: Zur Frage von der Wirkung des Adrenalins auf den tierischen Organismus biochez. 1909, 15, 431-433.
87. NAKAYAMA, K.: Beiträge zur Physiologie der Drüsen. *Biochem. Z.* 1925, 155, 387.
88. SCHAEFFER, G. and THIBAUT, O.: Recherches sur les facteurs hormonaux de la régulation termique. Effets de l'adrénaline sur les échanges en fonction de l'activité thiroidienne. *CR. Soc. Biol.* 1945, 139, 855.
89. KALLMANN, B. and STARR, P.: The effect of ephinephrine on thyroxine metabolism: iodine scretion after various thyroxine derivates. *Endocrinology.* 1959, 64, 703.
90. ACKERMAN, N. B. and ARONS, V. L.: The effect of epinephrine and norepinephrine on the acute thyroide release of thyroid hormones. *Endocrinology.* 1958, 62, 723-737.
91. BROOKS, M. H., GUHA, A. and DANFORTH, Jr.: Pheochromocytoma: observations on mechanism of carbohydrate intolerance and abnormalities associated with development of Goldblatt kidney following removal of tumor. *Metabolism.* 1969, 18, 445-459.
92. VANCE, J. E., BUCHANAN, K. D. and O'HARA, D.: Insulin and glucagon responses in subjects blockade. *J. Clin. Endocr.* 1969, 29, 911-916.
93. DE LEEUW, I. and SIX, R.: Feochromocitoom met Hyperinsulinisme. *T. Geneesk.* 1972, 28, 1468-1473.
94. COLWELL, J. A.: Inhibition of insulin secretion by catecholamines in pheocromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 1969, 71, 251.
95. KARWOWSKA STAUBER, L., SENIOW, S. and KUZNIK, Z.: Diabetes occurring in the course of pheochromocytoma. *Bull. Pol. Med. Sci. Hist.* 1970, 13, 47.
96. DUNCAN, L. E., SEMANS, J. H. and HOWARD, J. E.: Adrenal Medullary tumor (Phéochromocytoma) and diabetes mellitus; disappearance of diabetes after removal of tumor. *Ann. Int. Med.* 1944, 20, 815-821.
97. RUBEY, F.: Fundusveränderungen bei phaochromocytom. *Klin. BML. Augenheilk.* 1969, 155, 860.
98. MANDL, M.: Zur Diagnose maskierter Phaochromocytome. *Wien. Med. Wschr.* 1955, 105, 516.
99. SCHUEMANN, H. J.: Hormone and ATP content of human adrenal medulla and pheochromocytoma tissue. *Clin. Wschr.* 1960, 38, 11-13.

100. ONO, I.: Evaluation of tyramine test for the diagnosis of pheochromocytoma. *Jap. Circulat. J.* 1972, 36/3, 289-290.
101. SCHMID, E. and KRANTHEIM, J.: Diagnostische bei hormonal aktiven sympathicustumores. *Med. Welt* (Stuttg.). 1969, 15, 859.
102. SHEPS, S. G. and MAHER, F. T.: Histamine and glucagon tests in diagnosis of pheochromocytoma. *J. Amer. Med. Ass.* 1968, 205, 895.
103. FEDERSPIEL, G., LAZZARINI, H., MASTROGIACOMO, I. and TRISOTTO, A.: Il test al glucagone nella diagnosis del feocromocitoma. *Metabolismo.* 1968, 4, 101-105.
104. GOLDEMBERG, M., SNYDER, G. H. and ARANOW, H.: New test for hypertension due to circulating ephinephrine. *J.A.M.A.* 1947, 135, 971.
105. GOLDEMBERG, M. and ARANOW Jr., H.: Diagnosis of pheochromocytoma by the adrenergic blocking action of benzodioxan. *J.A.M.A.* 1950, 143, 1139-1143.
106. BRANDT, F. and KATZ, G.: Uber den Nachweis von Adrenalinsekretion beim Menschen I. die Insulin hypoglycaemia. *Z. Klin. Med.* 1933, 123, 23-29.
107. EULER, U. S. von and HELLNER, S.: Excretion of adrenaline, noradrenaline and hydroxytyramine in urine. *Acta Physiol. Scand.* 1951, 22, 161.
108. ARMSTRONG, M. D., McMILLAN, A. and SKAW, K. N.: 3methoxy 4hydroxy & mandelic acid a urinary metabolite of norepinephrine. *Biochim. Biophys. Acta.* 1957, 25, 422-423.
109. AXELROD, J., LABROSSE, E. H. and KETTY, S. S.: O-methylation, the principal route of metabolism of epinephrine in man. *Science.* 1958, 128, 593.
110. SIANG, N. S., STOFFER, S. S., PIKLER, G. H. et al.: Laboratory and clinical observations with a two column plasma catecholamine assay. *Mayo. Clin. Proc.* 1973, 48, 47-56.
111. SATO, T., ONO, I., MIURA, Y. and YOSHINAGA, K.: Increased catcholamine excretion during normotensive phase in paroxysmal type of pheochromocytoma. *Jap. Heart. J.* 1971, 12, 214-220.
112. WOLL, R. L.: Norepinephrine and aldosterone metabolism in hypertension. *Bull. Postgrad. Comm. Med. Univ. Sydney.* 1971, 26, 56-59.
113. SULMONI, A. and MINALE, C.: Sulla diagnosi e terapia dei tumori delle surrenali. *Minerva Med.* 1972, 73, 3939.
114. SAGUIER, E.: Mesure biochemique de la fonction de la medulla surrenale et du systeme sympathique en clinique. *Schweiz. Med. Wschr.* 1970, 100, 532.
115. WILLIAMS, R. H.: Tratado de Endocrinologia. Pág. 392-403. Salvat Edit. Barcelona 1969.
116. MIOTTI, R., PRETER, B. and WIRTH, W.: Retrograde adrenal phlebography. *Urol. Int.* 1972, 27, 161.
117. SAATELA, A.: Plasma catecholamines in the diagnosis and localisation of pheochromocytoma. *Ann. Clin. Res.* (Helsinki). 1972, 4, 78.
118. BRET, P., ANJOU, A., CHOLAT, L. et al.: Etude radiologiques des tumeurs surrenaliennes. A propos de 43 observations. *Ann. Radiol.* 1971, 14, 521.
119. REUTER, S. A.: Arteriography versus phlebography in the evaluation of adrenal diseases. *J. Belge Radiol.* 1971, 54, 575-581.
120. GOLD, R. S., WISINGER, B. H., GERACI, A. R. and HEINZ, L. M.: Hypertensive crisis as a result of adrenal venography in a patient with pheochromocytoma. *Radiology.* 1972, 102, 579-580.
121. LIEBERMAN, L. M., BEIERWALTES, W. H., CONN, J. W. et al.: Diagnosis of adrenal disease by visualisation of human adrenal glands with 131-I-19 iodocholesterol. *New. Engl. J. Med.* 1971, 285, 1387.
122. SKROMME KUDLDBI, K. G., ALVAREZ CERVERA, J. and CORTES MARMOLEJO, F.: Studies of suprarenal scintigraphy in humans using 131-I. DDD. *J. Nucl. Med.* 1972, 13, 282-284.
123. GITLOW, S. E., BERTANI, L. M. and GREENWOOD, S. M.: Benign pheochromocytoma associated with elevated excretion of homovanillic acid. *J. Pediat.* 1972, 81, 1112-1116.
124. RIBERI, B., FRESSINAND, L., GROLLIEUX, P. et al.: Pheochromocytomes et gravido puerperalité. A propos d'une observation. *Arch. Med. Anest.* 1970, 214, 227.
125. JONES, N. F., WALKER, G., RUTHVEN, C. R. J. and SANDLER, M.: Alfa methyl -p- tyro-in the management of pheochromocytoma. *Lancet.* 1968, 7578, 1105.
126. PARRA, A., PORCAYO, F. and SANTOS, D.: Pheochromocytoma: urinary cate-

- cholamine excretion and insulin secretion after alfa methyl p tyrosine treatment. *Helv. Paediat. Acta.* 1972, 27, 309.
127. SINGH VERMA, N. P., SEN, S. B., LAXMAN MALLYA, V. et al.: Reversible malignant hypertension due to pheochromocytoma. A case report. *Indian J. Med. Sci.* 1969, 23, 311-313.
 128. SLEINWAL, Jr. O. P., DOOLAS, A. and SOUTHWICK, H. W.: Pheochromocytoma. *Surg. Clin. N. Amer.* 1969, 49/1 (87-98).
 129. DYKES, M. H. M.: Adrenalectomy for Cushig's syndrome, paroxysmal tachycardia and a unique tumor. *Anesthesiology.* 1969, 30/5 (574-576).
 130. YLLIG, R. and ZIEGLER, W. H.: Glucose tolerance and immunoreactive insulin in patients with pheochromocytoma: the effect of alfa-receptor blocking agents. *Acta Endocr. (Kbh).* 1971, 66, 362-378.