

# Casos clínicos

## Insuficiencia autonómica en un caso de feocromocitoma con hipotensión postural

L. A. GIROTTI<sup>Δ</sup>, S. M. GUINJOAN<sup>\*</sup>, G. NAVARRANE, O. IANOVSKY, J. CARBAJALES<sup>\*</sup>,  
S. N. LUPPI, M. A. POLLINA, M. V. ELIZARI<sup>°</sup>, L. C. NICOLA SIRI<sup>\*\*</sup>

Servicios de Cardiología, Endocrinología y Anatomía Patológica, Hospital Municipal J. M. Ramos Mejía. <sup>\*</sup> Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina, UBA. <sup>\*\*</sup> Facultad de Ingeniería-Bioingeniería, UNER, Buenos Aires

<sup>\*</sup> Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 11/95 Aceptado: 5/96

Dirección para separatas: Dr. Luis A. Girotti, Servicio de Cardiología, Hospital J. M. Ramos Mejía, Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

<sup>°</sup> FACC

En el feocromocitoma se produce una liberación masiva de catecolaminas en el torrente sanguíneo, lo que brinda la oportunidad de estudiar y comprender algunos de los fenómenos resultantes de la acción que tienen los niveles altos de agonistas adrenérgicos sobre diferentes receptores.

Se analizó la actividad del sistema nervioso autónomo sobre el corazón mediante el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca antes y después de la extirpación quirúrgica de un feocromocitoma y su implicación en la hipotensión postural.

Un varón de 41 años sin antecedentes patológicos destacables fue internado por presentar desde hacía 2 años ataques frecuentes de dolor abdominal, cefaleas intensas, sudoración e hipertensión arterial, a los que se había agregado en los últimos meses hipotensión ortostática con caída al suelo en varias oportunidades. Durante la internación presentó incrementos súbitos y espontáneos de la presión arterial que pasaba de 100/60 a 280/140 mmHg y descensos de la misma hasta valores no registrables, inducidos por el pasaje del decúbito supino a la posición de pie. El examen físico fuera de las crisis fue normal y el laboratorio mostró que las catecolaminas urinarias en 24 horas estaban elevadas: adrenalina 696  $\mu$ g (normal: 0-85  $\mu$ g); noradrenalina 245  $\mu$ g (normal: 18,5-100  $\mu$ g); ácido vainillilmandélico 58 mg (normal: 1,8-8,5 mg); relación adrenalina/noradrenalina  $\pm$  2,8 (valor normal aproximado: 0,8).

El electrocardiograma mostró un intervalo PR corto y alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular en la región anterolateral. En el ecocardiograma bidimensional el espesor parietal del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular

fue de 14 mm, con diámetros y motilidad parietal normales. Una tomografía computada de abdomen (Figura 1) mostró una glándula suprarrenal derecha aumentada de tamaño con un diámetro mayor de 5 cm y una imagen hipodensa en su centro, no visualizándose el riñón del mismo lado. Un radiorenograma detectó ausencia funcional del riñón derecho, con curva isotópica del riñón izquierdo normal. Con el diagnóstico de hipertensión arterial secundaria, causada por un tumor secretante de catecolaminas, el tratamiento en el período prequirúrgico estuvo orientado a: 1) controlar las crisis hipertensivas con nitroglicerina intravenosa; 2) evitar la hipotensión postural y elevar la presión arterial basal para permitir la administración de drogas bloqueantes adrenérgicas, para lo cual se administró un plan amplio de soluciones parenterales y una dieta hipersódica, los cuales, al reponer el volumen plasmático, incrementaron la presión arterial en condiciones estables a 130/70 mmHg y evitaron la hipotensión severa generada por la bipedestación; y 3) prevenir los paroxismos de hipertensión arterial a través del bloqueo alfa 1 adrenérgico con prazosín, lo cual no fue logrado a pesar de alcanzarse gradualmente una dosis de 40 mg diarios. Finalmente, el paciente fue intervenido, controlándose las crisis hipertensivas provocadas por las maniobras de extirpación del tumor con una asociación de nitroglicerina, nitroprusiato de sodio y fenoxibenzamina intravenosa.

El estudio anatomopatológico mostró una formación tumoral de 6,5 x 4 cm con una superficie externa lisa y brillante, visualizándose al corte un parénquima de tono amarillento con extensas áreas hemorrágicas y de consistencia blanda. Previa coloración con hematoxilina y eosina, los cortes histológicos (Figu-



Fig. 1. Tomografía computada de abdomen. Las flechas señalan el tumor a nivel de la glándula suprarrenal derecha.

ra 2) identificaron una proliferación neoplásica constituida por células de forma y tamaño variables con abundante citoplasma finamente granular, núcleos redondos regulares con nucleolos evidentes, sin actividad mitótica. El tumor presentaba escaso estroma fibroconectivo, con vasos congestivos y dilatados y extensas zonas de hemorragias recientes. En la periferia del mismo se halló una glándula adrenal remanente de caracteres típicos, correspondiente a la zona cortical, con lípidos conservados.

Durante el seguimiento, hasta los 4 meses, el paciente permaneció asintomático y con una presión estable de 120/70 mmHg.

En los períodos pre y posquirúrgico se efectuaron al paciente estudios seriados de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, obteniéndose registros de 512 intervalos RR sinusales en reposo supino y en bipedestación.

Sobre cada registro se realizó un análisis espectral, y los componentes de cada frecuencia se presentaron en un periodograma [ $A_2$  ( $ms^2$ ) versus  $f$  (Hz)]. En cada periodograma se calculó la suma de dichas amplitudes en dos bandas de frecuencia: AAF ( $ms^2$ ) en la banda de alta frecuencia (0,15-0,50 Hz) y ABF ( $ms^2$ ) en la banda de baja frecuencia (0,03-0,15 Hz). ABF es resultado de oscilaciones de la frecuencia cardíaca que dependen de cambios intrínsecos de la actividad barorrefleja y por lo tanto indica la actividad simpática en el corazón. AAF refleja oscilaciones de la frecuencia cardíaca que dependen de la frecuencia respiratoria y es indicadora específica de la actividad vagal. (1)

En la Figura 3 se muestran dos periodogramas obtenidos en condiciones de reposo supino antes y después de la extirpación del tumor. En el período prequirúrgico es muy evidente la contribución escasa o nula de ambas bandas de frecuencia a la modulación autonómica de la variabilidad de la frecuen-

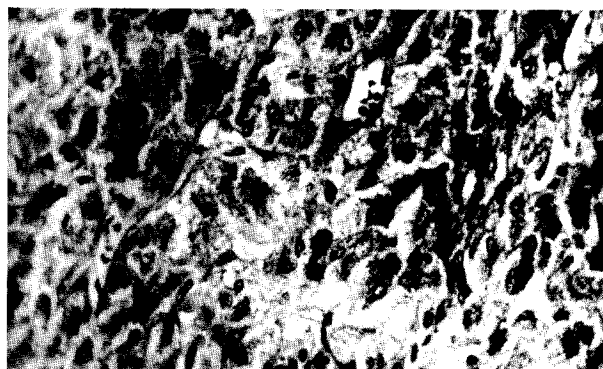


Fig. 2. Imagen microscópica (40 x). Feocromocitoma con células con abundante citoplasma granular, núcleos redondos y ausencia de mitosis.

cia cardíaca. Estas mismas bandas aparecen ampliamente recuperadas poco después de la operación. La modulación autonómica media en reposo aparece muy disminuida antes de la operación (AAF = 13  $ms^2$ , ABF = 21  $ms^2$ ), pero muestra valores próximos a los normales luego de la extirpación del tumor (AAF = 127  $ms^2$ , ABF = 138  $ms^2$ ).

La Tabla 1 resume los estudios realizados pre y poscirugía, en reposo supino y en bipedestación.

Debido a la hipotensión en bipedestación, lo cual tornaba muy irregulares los registros, esta prueba sólo se pudo realizar una vez antes de la operación. En esta única observación, ambas bandas de frecuencia aparecen con una amplitud disminuida respecto del reposo. Por el contrario, luego de la intervención, la prueba de bipedestación pudo realizarse sin

Tabla 1  
Valores de los estudios seriados de variabilidad de la frecuencia cardíaca

Fecha	Precirugía (7 al 20/4/94)		Bipedestación	
	Reposo			
	AAF ( $ms^2$ )	ABF ( $ms^2$ )	AAF ( $ms^2$ )	ABF ( $ms^2$ )
7/4	29,03	15,25	—	—
11/4	14,89	26,48	9,6	6
14/4	4,58	21,51	—	—
20/4	4,54	19,19	—	—
Media	13,26	20,60		
Poscirugía (2/5 al 19/5/94)				
Fecha	Reposo		Bipedestación	
	AAF ( $ms^2$ )	ABF ( $ms^2$ )	AAF ( $ms^2$ )	ABF ( $ms^2$ )
2/5	69,70	196,60	17,37	264,30
4/5	73,28	112,70	19,98	216,90
19/5	239,40	104,50	45,92	409,60
Media	127,46	137,93	27,75	296,93

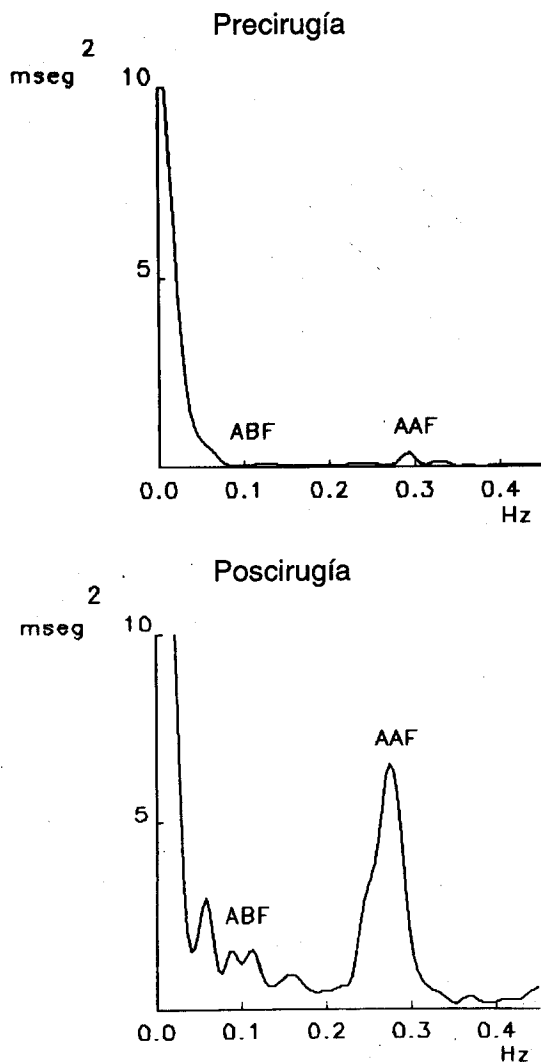


Fig. 3. Periodogramas obtenidos en reposo antes y después de la cirugía. Obsérvese, en el periodo prequirúrgico, la variabilidad de la frecuencia cardíaca reducida, tanto de alta (actividad vagal, AAF), como de baja (actividad simpática, ABF) frecuencia. Luego de la cirugía, se produce un marcado incremento de ambas áreas de actividad autonómica.

inconvenientes y muestra el retiro vagal esperado (AAF = 28 ms<sup>2</sup>) y el aumento de la contribución del barorreflejo (ABF = 297 ms<sup>2</sup>), si se las compara con los valores de reposo.

## DISCUSION

La hipotensión postural en el curso de un feocromocitoma es una característica de los tumores que segregan predominantemente adrenalina, hecho confirmado en nuestro caso al hallarse una relación adrenalina/noradrenalina 3 veces mayor que los valores normales.

Una reducción en el volumen plasmático y en la vasoconstricción refleja simpática ha sido invocada como la responsable de la caída acentuada de la pre-

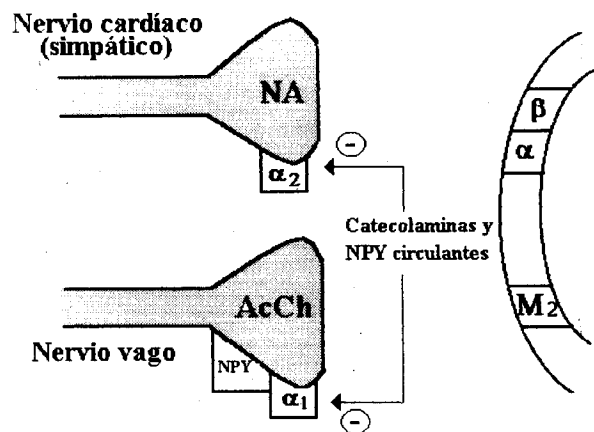


Fig. 4. Posibles mecanismos de la insuficiencia autonómica en el feocromocitoma. Ver explicación en el texto. NA: noradrenalina. AcCh: acetilcolina. NPY: neuropéptido Y. (-): efecto inhibitorio.

sión arterial con la bipedestación. (2) En efecto, experimentos en animales han demostrado que la administración intravenosa de adrenalina produce un incremento de la densidad plasmática con disminución del volumen sanguíneo total por filtración de fluido a los tejidos. (3) En nuestro paciente esto fue corroborado por la mejoría del cuadro con la reposición abundante de líquidos y sal.

En cambio, las alteraciones del control autonómico sobre el corazón han sido menos estudiadas en el feocromocitoma. En nuestro conocimiento, éste es el primer informe sobre la aplicación del análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en esta patología.

La especificidad de la modulación por el barorreflejo en la banda de baja frecuencia y por la arritmia sinusal respiratoria en la banda de alta frecuencia, (1) permiten inferir una notable disminución del control autonómico sobre el corazón en presencia del tumor; situación que rápidamente se revirtió tras su extirpación, al observarse a las 48 horas valores normales en las amplitudes de cada banda.

No resulta sencillo dar una respuesta segura sobre las posibles causas determinantes de esta verdadera insuficiencia autonómica global. Sin embargo, estudios previos sugieren que la misma puede deberse a la acción inhibitoria que las sustancias segregadas por el feocromocitoma ejercen sobre la liberación de neurotransmisores (Figura 4). Un alto tenor de catecolaminas circulantes, a través de los receptores adrenérgicos alfa 2 y alfa 1 presinápticos, puede reducir la descarga de noradrenalina y acetilcolina en las terminales nerviosas y vagues, respectivamente. (4, 5) A su vez, estos tumores producen y liberan a la circulación grandes cantidades de neuropéptido Y que inhibe la liberación de acetilcolina a nivel presináptico. (6)

En conclusión, mediante el empleo del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dominio de la frecuencia, pudo establecerse en este caso una incompetencia severa en el sistema nervioso autónomo, determinante en parte del cuadro de hipotensión postural marcada que afectaba al paciente.

#### BIBLIOGRAFIA

1. van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollè LA, Hopman JCW, Stoelinga GBA, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Int Med* 1993; 118: 436-447.
2. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. *En: Braunwald E (ed). Heart Disease. Philadelphia, 1992; 817-851.*
3. Anderson SM, Rich GF, Roos C, Lee LP, Lee JS. Fluid restitution and volume redistribution in anesthetized rabbits in response to vasoactive drugs. *Circulation* 1994; 90: 509-514.
4. Shepherd JT, Vanhoutte PM. Local modulation of adrenergic neurotransmission. *Circulation* 1981; 64: 655-666.
5. Wetzel JT, Braun JH. Presynaptic modulation of acetylcholine release from cardiac parasympathetic neurons. *Am J Physiol* 1985; 248: H33-H37.
6. Levy MN, Warner MR. Autonomic interactions in cardiac control: role of neuropeptides. *En: Zipes D, Jalife J (eds). Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside. Philadelphia, 1990; 305-311.*