

SÍNDROME DEL DEDO AZUL COMO MANIFESTACIÓN DE FEOCROMOCITOMA

VICENTE MOSQUERA REY¹, CARMEN PALOMO ANTEQUERA², CARMEN CIENFUEGOS BASANTA², AMER ZANABILI AL-SIBBAI¹, ALBA FIDALGO NAVARRO², MANUEL ALONSO PÉREZ¹¹Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, España

Resumen Los feocromocitomas son tumores que proceden de las células cromafines del sistema nervioso simpático y actúan sintetizando y liberando catecolaminas. Suelen presentarse entre la cuarta y quinta década de la vida y tienen presentaciones clínicas muy diversas. Ocurren solamente en 0.1-0.2% de la población hipertensa, constituyen una causa tratable y curable de hipertensión arterial, así como de otras manifestaciones derivadas de la liberación incontrolada de catecolaminas. La isquemia arterial periférica secundaria a la liberación masiva de aminas por un feocromocitoma es muy infrecuente. Aquí se presenta un caso clínico de feocromocitoma manifestado como síndrome del dedo azul en un paciente con pulsos distales conservados y el antecedente de mal control tensional a pesar de tratamiento con dos fármacos.

Palabras clave: síndrome del dedo azul, feocromocitoma, crisis hipertensiva, catecolaminas, necrosis digital

Abstract *Blue toe syndrome as a clinical finding of pheochromocytoma.* Pheochromocytomas are tumors that arise from chromaffin cells of the sympathetic nervous system and act by synthesizing and releasing catecholamines. They usually occur between the fourth and fifth decade of life and have a very wide clinical presentation. They occur only in 0.1-0.2% of the hypertensive population and represent a treatable and curable cause of arterial hypertension, as well as other symptoms derived from the uncontrolled secretion of catecholamines. Peripheral arterial ischemia secondary to massive amines release by a pheochromocytoma is a very uncommon condition. Here we report a case of pheochromocytoma manifested as blue finger syndrome in a patient with palpable distal pulses and history of poor blood pressure control despite treatment with two drugs.

Key words: blue toe syndrome, pheochromocytoma, hypertensive crises, catecholamines, digital necrosis

Los pacientes con lesiones tróficas en miembros inferiores en forma de necrosis, úlceras o cambios de coloración suelen presentarse comúnmente con ausencia de los pulsos periféricos, antecedentes de claudicación intermitente y múltiples factores de riesgo cardiovascular asociados. El síndrome del dedo azul consiste en el hallazgo de cianosis de uno o más dedos, sin estar relacionado con un antecedente traumático o exposición al frío, y riesgo de evolución hacia la necrosis establecida si no se corrige la causa subyacente. Se caracteriza por una correcta perfusión del miembro afecto con pulsos distales conservados¹, pero con compromiso de la microcirculación. El descubrimiento de un feocromocitoma a partir de un síndrome del dedo azul es un hallazgo raro y se han descrito menos de diez casos en la literatura desde 1968³.

Presentamos un caso clínico de feocromocitoma con afectación cutánea distal de ambos miembros inferiores en forma de síndrome del dedo azul con pulsos distales conservados y el antecedente de mal control tensional a pesar de tratamiento con dos fármacos.

Caso clínico

Varón de 57 años, sin antecedentes familiares de interés, que acudió por lesiones digitales en ambos miembros inferiores, de seis meses de evolución. Las lesiones eran dolorosas y fueron evolucionando desde un tinte cianótico hacia la necrosis (Fig. 1A y 1B). Era fumador y tenía antecedentes personales de diabetes mellitus tipo II, cardiopatía hipertensiva e hipertensión arterial mal controlada con atenolol 100 mg y candesartán 8 mg. Su médico de atención primaria había registrado episodios catalogados como crisis de ansiedad en el contexto de palpitaciones, crisis hipertensiva, taquicardia, dolor torácico, sudoración y cefalea.

Al ingreso, presentaba pulsos conservados a todos los niveles en las cuatro extremidades, una analítica anodina y un electrocardiograma que registró R altas en V5-V6 con desviación del eje cardíaco hacia la izquierda. Fue ingresado con diagnóstico de síndrome del dedo azul y se inició tratamiento con alprostadilo 40 mcg en perfusión cada 12 horas y ácido acetilsalicílico 100 mg/día.

Recibido: 21-III-2018

Aceptado: 3-VII-2018

Dirección postal: Dr. Vicente Mosquera Rey, Servicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Avda. Roma s/n, 33011 Oviedo, Principado de Asturias, España
e-mail: vimosre@gmail.com

Un ecocardiograma mostró hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con fracción de eyección conservada, descartando valvulopatías u otra cardiopatía embolígena. Las pruebas de autoinmunidad fueron negativas y se descartó etiología vasculítica o embolismo por cristales de colesterol. Una angiografía computarizada (angio TC) descartó lesiones significativas en cono aórtico, arterias ilíacas y sectores fémoro-poplíteos, con permeabilidad de los tres troncos distales en ambas piernas, lo que permitió descartar un embolismo arterio-arterial como origen del cuadro. Sin embargo, puso de manifiesto una masa sólida en glándula suprarrenal izquierda de 4x3.1x2.7 cm, de densidad heterogénea e hipervascularizada (Fig. 2A), siendo posteriormente confirmada por una resonancia magnética nuclear (RMN).

Ante la sospecha de feocromocitoma, se solicitaron catecolaminas y metanefrinas. En plasma se registraron valores de metanefrinas, adrenalina y dopamina no significativos (< 20 pg/ml, 10 pg/ml y 46 pg/ml respectivamente), con normetanefrinas de 1486 pg/ml y noradrenalina > 2671 pg/ml. Los valores en orina de 24 horas fueron de 0 microgramos para metanefrina y adrenalina, dopamina de 109 µg, noradrenalina de 471 µg y normetanefrinas de 4815 y 7031 µg en sucesivos controles. En cuanto al metabolismo fosfo-cálcico se obtuvieron cifras de 9.32 mg/dl en relación a calcio corregido por albúmina, fosfato de 1.22 mmol/l, hormona paratiroidea intacta (PTHi) de 82 pg/ml y calcidiol < 3 ng/ml.

En el estudio gammagráfico con metayodobenzilguanidina (MIBG) se identificó un foco patológico de captación



Fig. 1.- Necrosis establecida de varios dedos en ambos pies con pulso pedio y tibial posterior bilateral conservados.

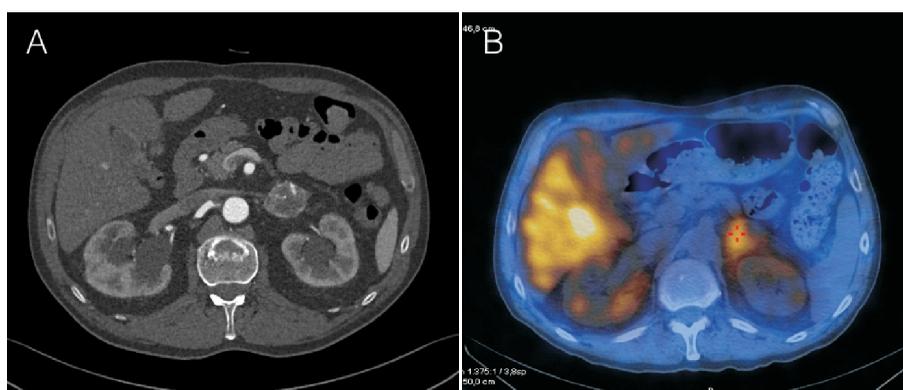


Fig. 2.- (A) Corte transversal de angioTC en el que se observa masa suprarrenal izquierda muy vascularizada de 4 cm de diámetro máximo. (B) Gammagrafía con MIBG fusionada con tomografía computarizada que demuestra hipercaptación patológica en la masa suprarrenal.

intensa correlacionado anatómicamente con área tumoral descrita en angioTC y RMN, sin apreciarse otros acúmulos patológicos del radiotrazador (Fig. 2B).

Se instauró alfa-bloqueo con fenoxibenzamina durante doce días y posteriormente se añadió beta-bloqueo con propanolol, consiguiendo un aceptable control tensional, e interviniéndose quirúrgicamente mediante adrenalectomía laparoscópica izquierda transperitoneal.

Tras la intervención, se normalizaron los valores de glucemia, prescindiendo del tratamiento antidiabético (metformina y saxagliptina), y la tensión arterial se mantuvo por debajo de 130/85 mmHg con amlodipino 5 mg/día. Las lesiones digitales del pie derecho cicatrizaron completamente mientras que en el pie izquierdo permaneció necrosis seca de la falange distal de tercer dedo, requiriendo amputación transfalángica de manera diferida con cicatrización satisfactoria. No volvió a presentar más cuadros de taquicardia, crisis hipertensiva o molestias torácicas. Los valores de normetanefrinas en orina de 24 horas se normalizaron, siendo respectivamente de 395 y 377 microgramos a los tres y cuatro meses de la adrenalectomía (rango de referencia 162-528 microgramos).

El estudio histológico del remanente de glándula suprarrenal apreció células cromafines, con citoplasma amplio y tinción positiva para cromogranina, agrupadas con células sustentaculares en pequeños nidos o alvéolos, clásicamente conocidos como "zellballen", formando la imagen histológica típica de los feocromocitomas³. La inmunohistoquímica también resultó positiva para sinaptofisina en las células principales o cromafines, mientras que las células sustentaculares periféricas se marcaron con S100.

Los resultados obtenidos del estudio molecular en la línea germinal de los genes VHL, SDHB, SDHC y SDHD a partir de sangre periférica mediante amplificación con PCR con oligonucleótidos específicos más secuenciación, y la técnica MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), fueron negativos para una mutación que pudiera considerarse patogénica.

Discusión

La forma de manifestarse clínicamente un feocromocitoma es muy variada y se basa en síntomas adrenérgicos derivados de la acción sistémica de las aminas segregadas por el tumor, siendo la tríada clásica cefalea, sudoración y taquicardia asociada a hipertensión arterial⁴, síntomas a veces inespecíficos. El diagnóstico suele ser tardío y puede pasar desapercibido hasta en el 50% de los casos⁵, considerándose un tumor infradiagnosticado⁶ y conocido con el sobrenombre de "el gran imitador"⁵. No es raro que el hallazgo de una masa suprarrenal hipervascularizada sea incidental dentro del estudio de extensión ante un cuadro clínico abigarrado⁷.

El mecanismo fisiopatológico de la isquemia se debe a un vasoespasmio de arterias de pequeño calibre debido a los efectos de las catecolaminas sobre la circulación periférica y las arterias coronarias. Puede producir cardiopatía hipertensiva, como en el caso presentado, o cardiopatía isquémica manifestada por cuadros de tipo *angor* por aumento de la demanda de oxígeno secundario al incremento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Los cuadros paroxísticos anginosos con coronariografías normales asociados a aquinesia del ventrículo izquierdo pueden suponer un reto en el diagnóstico diferencial con el síndrome de Tako-tsubo⁹.

La presencia de pulsos distales conservados en un paciente con lesiones tróficas en miembros inferiores plantea el diagnóstico diferencial con otras condiciones con afectación vascular periférica y cambios dérmicos⁸ como vasculitis, alteraciones hematológicas, síndrome de Raynaud, enfermedad ateroembólica por cristales de colesterol, embolismos sistémicos o síndromes paraneoplásicos⁹.

La tomografía computarizada es la modalidad diagnóstica más aceptada y extendida para la localización anatómica, mientras que la gammagrafía aporta información tanto anatómica como funcional¹⁰. La demostración del aumento de la excreción urinaria de metanefrinas confirma el diagnóstico, aunque está descrito que los niveles pueden ser normales entre las crisis adrenérgicas en la fase temprana de la enfermedad, por lo que los valores normales de catecolaminas no siempre descartan feocromocitoma¹¹.

El tratamiento de los feocromocitomas benignos consiste en su extirpación quirúrgica previo bloqueo adrenérgico, siendo generalmente curativa, con resolución de la condición subyacente secundaria a la liberación de catecolaminas¹².

Algunos estudios han evaluado la utilidad de la prostaglandina E1 (alprostadilo) en el tratamiento del síndrome del dedo azul, con cambios significativos en la microcirculación y mejora de las manifestaciones clínicas¹³.

El feocromocitoma debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico diferencial del síndrome del dedo azul o en casos de necrosis digitales con pulsos distales conservados.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Hirschmann JV, Raugi GJ. Blue (or purple) toe syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1-20.
2. Engelman K, Horwitz D, Jéquier E, Sjoerdsma A. Biochemical and pharmacologic effects of alpha-methyltyrosine in man. *J Clin Invest* 1968; 47: 577-94.
3. Battimelli A, Polito MV, Di Maio M, et al. Stress related cardiomyopathy, ventricular dysfunction, artery thrombosis: a hidden pheochromocytoma. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 286.e5-9.
4. Kanjaa N, Khatouf M, Elhijri A, et al. Phéochromocytomes.

- Formes graves et inhabituelles. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999; 1: 458-64.
5. Brouwers FM, Lenders JW, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 121-8.
 6. Balbir-Gurman A, Menahem Nahir A, Rozin A, Markovits D, Braun-Moscovici Y. Toe necrosis and acute myocardial infarction precipitated by a pheochromocytoma in a patient with systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 331-3.
 7. Bandawar MS, Ansari MS, Behera A, Bhadada SK. An unusual cause of toe necrosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17:160-2.
 8. Scharf Y, Nahir M, Plavnic Y, Ben-Arieh J, Lichtig C, Gellei B. Intermittent claudication with pheochromocytoma. *Eur Radiol* 2008; 18: 639-42.
 9. O'Keeffe ST, Woods BO, Breslin DJ, Tsapatsaris NP. Blue toe syndrome. Causes and management. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2197-202.
 10. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and trends. *Kidney Int* 1991; 40: 544-56.
 11. Muehrcke DD, Brian PB. Early presentation of pheochromocytoma as acute arterial disease. *Br J Hosp Med* 1988; 39: 534-5.
 12. Wiesner TD, Blüher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3632-6.
 13. Xi HL, Li R, Tian ZL, Feng S, Jia GL. A controlled study of alprostadil liposomal preparation in the treatment of blue toe syndrome. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 265-8.

114. *Nunca competir. Toda pretensión con oposición daña el crédito. La competencia tira luego a desdorar, por deslucir. Son pocos los que hacen buena guerra, descubre la emulación los defectos que olvidó la cortesía. Vivieron muchos acreditados mientras no tuvieron émulo. El calor de la contrariedad aviva o resucita las infamias muertas, desentierra hediondeces pasadas y antepasadas. Comiénzase la competencia con manifiesto de desdoras, ayudándose de cuanto puede y no debe; y aunque a veces, y las más, no sean armas de provecho las ofensas, hace de ellas vil satisfacción a su venganza, y sacude esta con tal aire, que hace saltar a los desaires el polvo del olvido. Siempre fue pacífica la benevolencia y benévola la reputación.*

[Baltasar] Lorenzo Gracián (1601-1658)

Oráculo Manual y Arte de Prudencia (1647). Impresión facsimilar de la edición príncipe (Huesca), por Jorge M. Furt. Buenos Aires: Coni, 1958. Con ligeras modificaciones ortográficas.