

Feocromocitoma: actualizações no diagnóstico e tratamento

Jacinta Santos¹, Isabel Paiva², Manuela Carvalheiro³

¹ Interna Complementar de Endocrinologia

² Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia

³ Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE

RESUMO

O feocromocitoma é uma neoplasia rara, com origem nas células cromafins. Pode apresentar características de benignidade ou malignidade. A principal localização é na medula suprarrenal, designando-se por paraganglioma quando tem origem nos gânglios do sistema nervoso simpático ou parassimpático. Em cerca de 25% dos casos aparentemente esporádicos, existem mutações que predis põem ao desenvolvimento de síndromas genéticas específicas (Neurofibromatose tipo 1, doença de von Hippel-Lindau, Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 1 e 2 e Paraganglioma Familiar). A principal manifestação clínica é a hipertensão arterial. O diagnóstico bioquímico baseia-se na determinação das catecolaminas e metanefrinas plasmáticas e urinárias. Os principais exames imagiológicos destinados à localização do tumor são a TAC, RM, cintigrama com MIBG e PET. A supra-renalectomia é o único tratamento definitivo. É fundamental proceder à preparação médica pré-operatória através do bloqueio α e β e à estabilização hemodinâmica do doente. O feocromocitoma maligno tem um prognóstico variável, indolente ou rapidamente progressivo. Neste caso, as estratégias terapêuticas incluem a cirurgia citorreductora, o recurso ao MIBG e a quimioterapia, todos com eficácia limitada.

PALAVRAS-CHAVE

Feocromocitoma; Catecolaminas; Mutação; Hipertensão arterial; Rastreio; Suprarrenalectomia; Metastização.

ABSTRACT

Pheochromocytoma is a rare neoplasm, originated from chromaffin cells. It can present characteristics of benignity or malignity. The main location is on the adrenal medulla, being designated as a paraganglioma when it's origin is in on the sympathetic or parasympathetic ganglia of the nervous system. In about 25% of apparently sporadic cases, there are mutations that predispose to the development of specific genetic syndromes (Neurofibromatosis type 1, von Hippel-Lindau disease, Multiple Endocrine Neoplasia type 1 and 2 and Familiar Paraganglioma). The main clinical manifestation is arterial hypertension. Biochemical diagnosis is based on determination of plasmatic and urinary catecholamines and metanephrines. The most important imaging studies destined to localize the tumour are CT, MRI, MIBG scan and PET. Adrenalectomy is the only definitive treatment. It is highly important to perform medical preoperative preparation through α and β blockade and patient's hemodynamic stabilization. Malignant pheochromocytoma has a variable prognosis, being indolent or rapidly progressive. In this case, therapeutic strategies include surgical debulking, MIBG therapy and chemotherapy, all with limited efficacy.

KEYWORDS

Pheochromocytoma; Catecholamines; Mutation; Arterial hypertension; Screening; Adrenalectomy; Metastization.

INTRODUÇÃO

Durante a fase de desenvolvimento embrionário, a medula supra-renal e os gânglios do sistema nervoso simpático têm uma origem comum, a partir da crista neural. As células endócrinas do sistema simpático-adrenal têm a capacidade de sintetizar e segregar catecolaminas. Estas células têm a designação de células cromafins, pelo facto de apresentarem uma reacção histológica característica, após contacto com agentes oxidantes.¹

Segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde, publicada em 2004, os feocromocitomas são tumores raros, com origem nas células produtoras de catecolaminas da medula supra-renal.¹ Por outro lado, os paragangliomas são feocromocitomas de localização extra-supra-renal, que se desenvolvem a partir dos gânglios do sistema nervoso simpático.

O diagnóstico do feocromocitoma é fundamental, pois embora constitua uma causa rara de hipertensão arterial, a cirurgia torna possível o seu tratamento definitivo. Em segundo lugar, cerca de 10 a 15% destes tumores são malignos, estando o diagnóstico e tratamento precoce associados a um melhor prognóstico. Paralelamente, o feocromocitoma pode constituir a primeira manifestação clínica de uma síndrome genética. Por último, as crises adrenérgicas características desta patologia estão associadas a elevada morbidade cardiovascular.²

PREVALÊNCIA

A prevalência dos feocromocitomas não se encontra bem estabelecida, estando no entanto disponíveis os resultados de alguns estudos epidemiológicos efectuados em diferentes regiões geográficas. Num estudo publicado pela Clínica Mayo, em 1983, a prevalência anual desta patologia, no estado do Minnesota, EUA, é de 1 a 2 casos em

cada 100.000 adultos. Os dados obtidos do Registo Oncológico Nacional da Suécia apontam para uma incidência anual de 2 casos por milhão de pessoas. No entanto, dados obtidos a partir de autópsias realizadas em indivíduos da população geral sugerem que, na realidade, esta incidência é superior. Consequentemente, um número significativo de feocromocitomas não é diagnosticado em vida, pelo facto de os doentes serem assintomáticos, ou porque a hipertensão arterial não foi estudada.²

O tumor ocorre em todas as faixas etárias, embora seja mais frequente na idade adulta, sobretudo na 3ª e 4ª décadas de vida. No entanto, nos casos diagnosticados no decurso do estudo de incidentalomas da supra renal, o diagnóstico é realizado em idades mais avançadas.³ A incidência é semelhante em ambos os sexos.^{2,3}

CLASSIFICAÇÃO

A maioria dos feocromocitomas são esporádicos, com origem na medula supra-renal. No entanto, entre 9 e 23% dos casos, o tumor desenvolve-se a partir de tecido cromafim extra-supra-renal.^{3,4}

Embora a maioria destes tumores apresente características de benignidade, 26 a 35% dos casos são malignos. Na realidade, cerca de 10% dos doentes apresentam metastização na altura do diagnóstico.^{1,5}

ETIOLOGIA – ASPECTOS GENÉTICOS

O feocromocitoma pode ser esporádico, ou surgir no contexto de uma síndrome genética específica. Estima-se que cerca de 25% dos doentes com feocromocitomas aparentemente esporádicos, sem história familiar da doença, sejam portadores de mutações germinativas que predispoem ao desenvolvimento de uma dessas síndromas. Nestas circunstâncias, este tumor pode ser

considerado "a ponta do iceberg", sugerindo a existência de um quadro clínico subjacente mais vasto, a aguardar investigação diagnóstica.¹

Neste contexto, as síndromas genéticas a considerar são a Neurofibromatose tipo 1, a Doença de von Hippel-Lindau, as Neoplasias Endócrinas Múltiplas (tipo 1 e tipo 2) e as Síndromas Feocromocitoma / Paraganglioma.

1. NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 OU DOENÇA DE VON RECKLINGHAUSEN

O diagnóstico da neurofibromatose tipo 1 (NF-1) ocorre habitualmente na infância e adolescência. Esta é uma patologia de transmissão autossómica dominante, causada por mutações inativadoras do gene NF-1, localizado no braço longo do cromossoma 17. Trata-se de um gene supressor tumoral, que codifica a neurofibromina, uma proteína envolvida na inibição do gene Ras, que controla o crescimento e diferenciação celular.

O diagnóstico clínico requer a presença de dois dos seguintes critérios:

- Seis ou mais manchas cutâneas tipo "café com leite";
- Pelo menos dois neurofibromas cutâneos;
- Um neurofibroma plexiforme;
- Dois ou mais hamartomas benignos da íris;
- Um glioma do nervo óptico;
- Displasia ou pseudoartrose do osso esfenóide;
- Familiar do primeiro grau com neurofibromatose.¹

Nos portadores desta patologia, o feocromocitoma surge em 0,1 a 5,7% dos casos.² No entanto, tratando-se de doentes com neurofibromatose e hipertensão arterial, a prevalência é bastante superior (20 a 50%).

Relativamente à apresentação clínica, em 90% dos casos o feocromocitoma é benigno, em 84% trata-se de um tumor

único e 6% correspondem a paragangliomas. Estes tumores segregam essencialmente noradrenalina, sendo frequentemente assintomáticos, o que justifica o facto de poderem atingir elevadas dimensões.¹

2. DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

Trata-se de uma patologia rara, de transmissão autossómica dominante, com uma incidência de um caso em cada 36.000 recém-nascidos. É condicionada por mutações no gene supressor tumoral VHL, localizado no braço curto do cromossoma 3. Este gene codifica a proteína VHL, envolvida na formação dos vasos sanguíneos, através da regulação do Factor Induzido pela Hipóxia (HIF-1 α).

Os portadores da mutação do gene VHL têm elevada predisposição para o desenvolvimento de tumores benignos e malignos em múltiplos órgãos. Os tumores característicos da doença de von Hippel-Lindau são os seguintes:

- Hemangioblastomas da retina;
- Hemangioblastomas do cerebelo e espinhal medula;
- Feocromocitoma;
- Carcinoma de células renais;
- Tumores dos ilhéus pancreáticos;
- Quistos e cistadenomas do rim, pâncreas e epidídimo.¹

Relativamente ao feocromocitoma, é diagnosticado em cerca de 20% dos doentes portadores desta síndrome, sobretudo na segunda década de vida, podendo constituir a primeira manifestação clínica da doença. Habitualmente são benignos, segregando sobretudo noradrenalina. A localização preferencial é a glândula supra-renal, podendo ser bilaterais em 50% dos casos.^{1,2}

De acordo com a sua expressão clínica, a Doença de von Hippel-Lindau pode ser classificada em quatro subtipos, destacando-se o feocromocitoma como elemento essencial na determinação desta classificação.

- VHL tipo 1: diagnóstico de hemangioblastomas da retina e do sistema nervoso central e de carcinoma renal, mas sem risco de feocromocitoma.
- VHL tipo 2A: presença de hemangioblastomas e de feocromocitoma, associado a baixo risco de carcinoma renal.
- VHL tipo 2B: presença de hemangioblastomas e de feocromocitoma, associado a elevado risco de carcinoma renal.
- VHL tipo 2C: apenas desenvolvem feocromocitoma.^{1,2}

3. NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS TIPO 1 (MEN 1)

Esta síndrome é causada por uma mutação inactivadora do gene MEN-1, localizado no braço longo do cromossoma 11, que codifica a proteína menina.

Transmite-se de modo autossómico dominante, caracterizando-se clinicamente pela presença de: hiperparatiroidismo primário, tumores dos ilhéus pancreáticos e adenomas hipofisários. Os feocromocitomas surgem raramente, tratando-se nesses casos de tumores únicos e benignos, produtores sobretudo de noradrenalina.^{1,8}

4. NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS TIPO 2 (MEN 2)

Trata-se também de uma síndrome de transmissão autossómica dominante, causada por uma mutação activadora do protooncogene RET, localizado no braço longo do cromossoma 11, que codifica um receptor tirosina-cinase, envolvido na regulação da proliferação celular e apoptose.^{1,2}

De acordo com a expressão clínica, podemos estar perante uma Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2A ou tipo 2B. No primeiro caso, verifica-se a presença de carcinoma medular da tiróide em mais de 95% dos casos, hiperparatiroidismo em cerca de 35% e feocromocitoma em cerca de 50%.

No MEN 2B, para além do carcinoma medular da tiróide e do feocromocitoma, verifica-se tendência para o desenvolvimento de ganglioneuromas mucosos.¹

Relativamente ao feocromocitoma, este desenvolve-se em cerca de 50% dos portadores da mutação, tratando-se habitualmente de um tumor benigno localizado na glândula supra-renal. Cerca de 50% dos doentes desenvolvem feocromocitomas bilaterais, de forma assíncrona, isto é, diferidos no tempo. Contrariamente ao que acontece nas outras síndromas genéticas, estes tumores segregam adrenalina em grande quantidade, condicionando manifestações clínicas mais precocemente.

Por último, há a salientar o facto de as probabilidades de desenvolvimento de feocromocitoma serem diferentes, consoante a mutação específica do gene RET. Deste modo, destacam-se as mutações do codão 634 no MEN 2A e as mutações do codão 918 no MEN 2B, altamente predisponentes.

5. SÍNDROMAS FEOCROMOCITOMA / PARAGANGLIOMA

Os paragangliomas são tumores raros. De acordo com a sua origem, são classificados em dois tipos: simpáticos e parassimpáticos.

Os paragangliomas simpáticos são tumores derivados da cadeia simpática, localizados no tórax, abdómen ou pélvis, frequentemente malignos. O quadro clínico resulta do padrão de secreção de catecolaminas e das dimensões do tumor, com o consequente efeito de massa.¹

Os paragangliomas parassimpáticos desenvolvem-se sobretudo nos gânglios parassimpáticos localizados na cabeça e pescoço, adjacentes aos grandes vasos sanguíneos. Esta é a localização preferencial, tratando-se habitualmente de tumores benignos, silenciosos do ponto de vista bio-

químico, diagnosticados devido às consequências do efeito de massa, tais como nódulo cervical palpável ou paralisia de nervos craneanos.

A nível torácico e abdominal, podem ter qualquer tipo de localização (peri-aórtica, peri-cava, peri-renal, mediastínica, intra-cardíaca, pulmonar, medular, duodenal, vesical,...). A clínica resulta essencialmente da secreção de catecolaminas.

Por último, quando a localização é retroperitoneal são diagnosticados pela presença de dor e massa palpável. São essencialmente malignos, podendo metastizar para os pulmões, gânglios linfáticos e ossos.

A **Síndrome Paraganglioma Familiar** resulta de mutações em genes que codificam subunidades da succinato desidrogenase (SDH) do complexo mitocondrial II, essencial no ciclo de Krebs e na cadeia respiratória mitocondrial.² A transmissão processa-se de modo autossómico dominante em todos os casos. Esta síndrome pode ser classificada em três tipos, de acordo com o gene que sofreu mutação.

- **SDHB:** gene localizado no braço curto do cromossoma 1, cuja mutação condiciona o desenvolvimento de paragangliomas simpáticos, sobretudo malignos.
- **SDHC:** gene localizado no braço longo do cromossoma 1, cuja mutação condiciona o desenvolvimento de paragangliomas parassimpáticos da cabeça e do pescoço, essencialmente benignos.
- **SDHD:** gene localizado no braço longo do cromossoma 11, cuja mutação condiciona o desenvolvimento de paragangliomas parassimpáticos familiares isolados da cabeça e pescoço, raramente malignos. A sua transmissão apresenta uma particularidade, o "imprinting genómico materno", isto é, apenas os doentes do sexo masculino transmitem a patologia aos descendentes.^{1,9}

Como previamente referido, cerca de 25% dos feocromocitomas e paragangliomas são hereditários, causados por mutações germinativas conhecidas. Actualmente, encontra-se disponível a pesquisa dos quatro principais genes envolvidos na sua patogénese: protooncogene RET, gene VHL, NF-1 e SDH. Deste modo, torna-se necessário estabelecer quais os indivíduos que deverão efectuar estudo genético. Estas indicações variam, de acordo com os autores, sendo recomendado pela maioria nas seguintes situações: diagnóstico do feocromocitoma em idade precoce; presença de tumores bilaterais; tumores de localização extra-supra-renal; tumores múltiplos; feocromocitomas malignos; história familiar de síndromas genéticas predisponentes.¹

No quadro seguinte (Quadro 1) apresentam-se, resumidamente as Síndromas genéticas associadas a feocromocitoma.

QUADRO 1

Síndrome	Mutação	Risco de feocromocitoma
MEN 2A	RET	50%
MEN 2B	RET	50%
VHL	VHL	10 a 30%
Paraganglioma familiar	SDHD, SDHB, SDHC	20%
NEF 1	NF-1	1 a 5%

FISIOPATOLOGIA

O feocromocitoma apresenta uma elevada taxa de produção de catecolaminas, podendo atingir um nível de secreção cerca de vinte vezes superior ao da glândula supra-renal normal.¹ Esta hipersecreção persistente e autónoma, associa-se à ausência do mecanismo de inibição da tirosina hidroxilase por retrocontrolo negativo. Assim, as catecolaminas são produzidas em quantidades que excedem a capacidade de armazenamento pelas vesículas, acumulando-se no citoplasma, onde são submetidas a um processo de metabolização intracelular. Quer as catecolaminas em excesso, quer os

seus metabolitos sofrem difusão para a circulação sanguínea, atingindo os diferentes órgãos alvo, onde desencadeiam os seus efeitos. Há a destacar o predomínio de nora-drenalina no interior das células tumorais, contrariamente ao que acontece nas células normais da medula supra-renal.

Tradicionalmente, a hipertensão arterial induzida pelo feocromocitoma era interpretada como resultando apenas da acção das catecolaminas circulantes sobre os receptores do sistema cardiovascular, estando a actividade do sistema nervoso simpático (SNS) normal ou deprimida. Posteriormente, estudos clínicos e experimentais, mostraram que a actividade do SNS permanece intacta, podendo até ser potenciada, o que constitui um factor de manutenção da hipertensão arterial. Desta forma, a estimulação do sistema nervoso pelo stress, dor ou anestesia, poderá induzir uma libertação de catecolaminas nas fendas sinápticas, desencadeando uma crise hipertensiva.¹

Os feocromocitomas têm a capacidade de segregar outros peptídeos, alguns dos quais podem contribuir para o quadro clínico. Destacam-se a PTHrP (hipercalcémia), a ACTH (síndrome de Cushing), a eritropoietina (eritrocitose), a IL-6 (febre) e o neuro-peptídeo Y. Este último tem acção vasoconstrictora, através do aumento da resistência vascular periférica e coronária, por actuação em receptores acoplados à proteína G. A cromogranina A, não produzindo manifestações clínicas, tem sido encarada como um marcador tumoral potencial. Por último, em situações de feocromocitoma maligno, é frequente a existência de níveis elevados de Enolase Neurónio Específica (NSE).^{1,2}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os feocromocitomas apresentam manifestações clínicas muito variáveis, o que

implica considerar um conjunto de patologias ao estabelecer o diagnóstico diferencial. As principais patologias a ter em conta são: hipertensão arterial essencial, hipertensão renovascular por estenose da artéria renal, patologia psiquiátrica (nomeadamente ansiedade e distúrbio de pânico), hipertireoidismo, síndrome carcinóide, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, lesões intracranianas, epilepsia, pré-eclampsia e eclampsia, hipoglicemia, ingestão de drogas (cocaína, anfetaminas, efedrina,...), infecções agudas, apneia obstrutiva do sono e mastocitose.^{1,2}

DIAGNÓSTICO

1. CLÍNICO

O quadro clínico é caracterizado por manifestações diversas, dependendo da variação da secreção hormonal, do padrão de libertação, e das diferenças individuais na sensibilidade às catecolaminas. Na prática, as manifestações resultam dos efeitos cardiovasculares, viscerais e metabólicos das catecolaminas, sendo semelhantes nos casos esporádicos e familiares. A principal diferença reside na idade de apresentação, mais precoce no segundo caso.

A principal manifestação clínica é a hipertensão arterial, podendo ser paroxística (48%) ou persistente (29%), ligeira ou severa, frequentemente resistente à terapêutica antihipertensiva instituída. Um aspecto a salientar é a ausência de correlação entre os níveis de catecolaminas circulantes e o grau de hipertensão arterial, o que pode ser justificado pelos seguintes factos:

- diferenças individuais na sensibilidade dos vasos às catecolaminas;
- mecanismo de "down regulation" (a libertação constante de catecolaminas condiciona redução da sensibilidade dos receptores adrenérgicos);

- resposta adaptativa com redução da volémia, secundária à vasoconstrição mantida;
- secreção de substâncias vasodilatadoras pelo tumor, que modificam a resposta dos vasos às catecolaminas.¹

Uma crise hipertensiva típica caracteriza-se pela elevação súbita da tensão arterial, de forma espontânea ou induzida por uma cirurgia, drogas, palpação abdominal ou algaliação. Os doentes referem cefaleias (80%), sudorese (70%) e palpitações (60%). A duração da crise é variável, desde minutos a horas. A periodicidade é também extremamente variável, desde vários episódios diários até intervalos de meses sem crises. No entanto, a tendência é para o aumento progressivo da frequência e da gravidade das crises.^{1,2,3}

No que diz respeito a outras manifestações clínicas, destacam-se: ansiedade, taquicardia, arritmia, sensação de morte eminente, parestesias, tremor das extremidades, toracalgia, palidez ou rubor facial, tonturas, síncope, náuseas e dor abdominal.

Cerca de 8% dos doentes encontram-se perfeitamente assintomáticos, habitualmente aqueles que têm formas familiares da doença, ou grandes tumores quísticos, no interior dos quais as catecolaminas são metabolizadas e fracamente libertadas. Os casos assintomáticos são diagnosticados, sobretudo, durante o estudo de incidentomas da supra-renal.^{1,10} Destes, cerca de 5% revelam tratar-se de feocromocitomas.

Relativamente aos tumores malignos, a sua apresentação clínica é semelhante à dos benignos, com excepção da existência de sintomas iniciais relacionados com a malignidade: dores ósseas, massas palpáveis, alterações neurológicas ou dispneia.³

Os episódios agudos cardiovasculares (arritmias, choque, miocardite, miocardiopatia dilatada, insuficiência cardíaca e edema agudo do pulmão) e neurológicos (convul-

sões ou efeitos neurológicos focais) podem ser o quadro clínico de apresentação e inclusivamente constituir a causa de morte. Deste modo, estima-se que cerca de um terço dos feocromocitomas sejam diagnosticados apenas após a morte do doente.¹

2. BIOQUÍMICO

O objectivo da avaliação laboratorial, em doentes com clínica sugestiva de feocromocitoma, é demonstrar a produção excessiva de catecolaminas, principalmente noradrenalina e adrenalina. Na maioria dos casos, o diagnóstico é possível através do doseamento destas e dos seus metabolitos no plasma e na urina. Dada a heterogeneidade destes tumores, têm diferentes padrões qualitativos de secreção, assim como variação temporal na sua actividade. Apenas a combinação de vários testes permite aumentar a sensibilidade e especificidade.¹

Catecolaminas livres urinárias e seus metabolitos

Para detectar a presença de feocromocitoma, o doseamento da adrenalina, noradrenalina e seus metabolitos (metanefrina, normetanefrina e ácido vanilmandélico) são frequentemente necessários. A demonstração de um nível de noradrenalina urinária superior a 170 µg/24 horas, adrenalina superior a 35 µg/24 horas, metanefrinas totais superiores a 1,8 mg/24 horas e ácido vanilmandélico superior a 11 mg/24 horas tornam o diagnóstico de feocromocitoma altamente provável.^{1,4}

Um aspecto a destacar é a interferência de fármacos, nomeadamente antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, buspirona, descongestionantes nasais, levodopa e diuréticos nestes doseamentos, pelo que deverão ser interrompidos pelo menos duas semanas antes das colheitas. Para além disso, alguns alimentos, tais como o café,

chá, chocolate e baunilha podem também interferir.¹

Há ainda a referir a possibilidade de elevação dos níveis de catecolaminas em situações de stresse e ansiedade, sendo as metanefrinas muito menos afectadas.¹

Catecolaminas plasmáticas

A maioria dos doentes com feocromocitomas hormonalmente activos apresentam elevação da adrenalina e da noradrenalina, alguns exclusivamente da noradrenalina e outros apenas da adrenalina. Estas diferenças reflectem variações na expressão da enzima responsável pela conversão da noradrenalina em adrenalina.¹

A colheita de sangue deve ser efectuada em repouso, cerca de 20 minutos após a colocação do catéter numa veia periférica, devendo-se proceder à determinação da tensão arterial antes da colheita. Ainda assim, é impossível excluir um feocromocitoma se a colheita for realizada num período em que o doente está normotenso e assintomático. Paralelamente, catecolaminas plasmáticas normais num doente hipertenso e sintomático tornam pouco provável o diagnóstico de feocromocitoma.¹

Metanefrinas plasmáticas fraccionadas

As metanefrinas plasmáticas são continuamente produzidas e libertadas pelo tumor, em contraste com as catecolaminas plasmáticas, que são libertadas de modo intermitente.

As técnicas recentes de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) permitem o doseamento das várias fracções das metanefrinas (metanefrina, normetanefrina e metoxitiramina, o metabolito da dopamina), separadamente. O valor diagnóstico da determinação fraccionada destes metabolitos é superior ao das metanefrinas totais, uma vez que permite uma melhor detecção de tumores que produzem predominate-

mente um dos três metabolitos. Apresenta elevada sensibilidade, funcionando como um excelente método de rastreio de feocromocitoma.

Deverão efectuar o rastreio bioquímico desta patologia todos hipertensos jovens e os doentes com manifestações clínicas sugestivas, principalmente: paroxismos de palpitações, cefaleias e sudorese, hipertensão arterial lábil, história familiar de feocromocitoma, manifestações das síndromas genéticas associadas ao feocromocitoma, incidentaloma da supra-renal e crises de hipertensão ou arritmias desencadeadas por fármacos, pela anestesia, cirurgia ou parto. O principal problema destes doseamentos é a sua disponibilidade limitada.

Perante um doseamento de metanefrina superior a 236 pg/mL ou normetanefrina superior a 400 pg/mL, a probabilidade de feocromocitoma é muito elevada, o que implica a imediata realização de exames complementares para estabelecer a sua localização.^{1,12}

Cromogranina A sérica

A cromogranina A tem sido sugerida como um doseamento alternativo, útil para o diagnóstico de feocromocitoma, uma vez que a sua secreção e determinação não são influenciadas pelos antihipertensores habitualmente utilizados. É considerado um marcador com elevada sensibilidade, porém com baixa especificidade. A sua eliminação ocorre por via renal, daí que em doentes insuficientes renais crónicos, um valor elevado possa constituir um falso positivo. Os níveis séricos deste marcador são directamente proporcionais à massa tumoral, e particularmente elevados em caso de malignidade. É sobretudo um marcador tumoral útil no seguimento destes doentes, uma vez que os seus níveis sofrem elevação no contexto de uma recidiva ou metastização.^{1,3}

Testes farmacológicos

A indicação para realização de testes farmacológicos tem lugar em doentes que apresentem valores intermédios nos doseamentos de catecolaminas, habitualmente entre 500 e 2000pg/mL.

Os testes de estimulação, com administração de histamina ou glucagon, são raramente utilizados. O glucagon estimula a produção de catecolaminas, sendo o teste positivo se ocorrer uma elevação três vezes superior ao valor inicial, ou se as catecolaminas se elevarem acima de 2000 pg/mL. Este teste apresenta elevada especificidade, mas baixa sensibilidade, sendo fundamental monitorizar a tensão arterial do doente durante a sua realização e ter disponível fentolamina para o tratamento de uma eventual crise hipertensiva que o teste possa desencadear.

Os testes supressivos são considerados mais fisiológicos e seguros do que os de estimulação, sendo o teste da clonidina o mais utilizado. A clonidina é um agonista dos receptores α_2 adrenérgicos localizados no cérebro e sistema nervoso simpático, com a capacidade de bloquear o tônus simpático, por inibição da libertação da noradrenalina. Através do teste da clonidina, pretende-se detectar produção autónoma de catecolaminas. O teste é realizado com o doente em jejum, em decúbito dorsal, procedendo-se à determinação das catecolaminas e metanefrinas plasmáticas antes e 3 horas após a administração da clonidina oral numa dose de 0,3 mg por cada 70 Kg de peso corporal. Numa situação de normalidade, observa-se uma redução das catecolaminas plasmáticas superior a 50% do valor inicial e para níveis inferiores a 500 pg/mL. No caso da presença de feocromocitoma, não se verifica uma redução significativa destes valores, embora a tensão arterial possa diminuir.¹

3. TOPOGRÁFICO

Somente após a confirmação bioquímica do feocromocitoma se deve partir para os exames imagiológicos destinados à sua localização. Habitualmente, recorre-se à combinação de dois exames imagiológicos e funcionais para uma localização precisa.^{2,3}

TAC e RM

A Tomografia Axial Computorizada (TAC) e a Ressonância Magnética (RM) são os exames de primeira linha, devendo-se proceder inicialmente ao estudo abdominal, uma vez que a localização mais frequente destes tumores é na medula supra-renal.

Na TAC, os pequenos feocromocitomas medindo 1 a 2 cm, apresentam um aspecto homogéneo, com densidade de tecidos moles (40 a 50 UH) e captação uniforme do contraste. Os tumores maiores podem ser heterogéneos, com áreas de baixa densidade, nomeadamente por presença de zonas de necrose tumoral ou hemorragia.^{1,13} Na RM, os feocromocitomas são isointensos relativamente ao músculo e fígado em T1 e hiperintensos em T2.²

No caso de ausência de tumor intra-abdominal, procede-se ao estudo das regiões cervical e torácica.

Embora a TAC apresente uma elevada sensibilidade, a RM é superior, constituindo o método de eleição em crianças e grávidas, pela menor exposição à radiação. As suas principais desvantagens são o custo e as contra-indicações gerais da técnica (próteses metálicas, pacemaker, claustrofobia,...).³

Um aspecto a destacar é a presença de massas na supra-renal (incidentalomas) em 5 a 9% da população geral, 90% dos quais são benignos e 85% não funcionantes. No entanto, a sua identificação implica a realização de um estudo com o objectivo de excluir a existência de hipersecreção e de

malignidade (tumores primitivos ou metastização para a supra-renal).¹

Cintigrama com I ¹³¹-MIBG e I ¹²³-MIBG

A meta-iodo-benzil-guanidina tem semelhança estrutural com a noradrenalina, sendo captada e concentrada nos grânulos de secreção. Este composto não é metabolizado, garantindo uma avaliação funcional do nódulo suspeito de feocromocitoma, após administração do composto marcado. Apresenta uma elevada sensibilidade (83 a 100%) e especificidade superior a 95%, o que permite confirmar a presença do feocromocitoma, detectar tumores pequenos e multifocais, por vezes não diagnosticados pela TAC e RM e pesquisar metástases. Os falsos positivos são raros, mas pode haver falsos negativos, resultantes da interacção com fármacos, nomeadamente o haloperidol e o labetalol.²

Tomografia com Emissão de Positrões (PET)

A PET utiliza como marcador o 18 F-fluorodeoxiglicose, um composto absorvido pelos tecidos metabolicamente activos. Este método tem menor especificidade que o cintigrama com MIBG, porque se verifica fixação em todos os tecidos com elevada taxa metabólica, nomeadamente na presença de infecção ou inflamação. Além disso, trata-se de um método dispendioso.

Cintigrama de pesquisa de receptores da somatostatina

Cerca de 70% dos feocromocitomas expressam receptores da somatostatina, particularmente dos subtipos 2 e 4, daí que a utilização do octreótido, um análogo da somatostatina, possa permitir a identificação destes tumores. No entanto, esta técnica tem uma baixa sensibilidade (25%).³

TERAPÊUTICA:

Após a localização precisa do tumor, a etapa seguinte consiste na sua remoção cirúrgica, com o objectivo de estabelecer a cura definitiva nos casos benignos e de evitar a disseminação metastática nos malignos.

PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

A preparação pré-operatória tem como objectivos controlar a hipertensão arterial, evitar a ocorrência de paroxismos e corrigir uma eventual hipovolémia, estabilizando o doente do ponto de vista hemodinâmico, antes de qualquer procedimento cirúrgico. Caso contrário, os doentes correm o risco de desenvolver hipotensão grave e mesmo choque hipovolémico, após a remoção do tumor, dado o conseqüente desaparecimento da vasoconstrição.

1. BLOQUEIO ALFA

Tem como objectivo principal evitar a libertação súbita de catecolaminas durante a cirurgia. O fármaco de eleição é a fenoxibenzamina, um bloqueador α_1 e α_2 adrenérgico, não competitivo e de acção prolongada. A dose diária inicial é 10mg, devendo ser aumentada progressivamente, em cada três a cinco dias, até que a tensão arterial seja inferior a 140/90 mmHg. Os principais efeitos adversos são habitualmente bem tolerados, incluindo cefaleias, congestão nasal e taquicardia reflexa. Este fármaco deve ser suspenso 48 horas antes da cirurgia, devido à sua longa semi-vida. Durante a preparação do doente, a tensão arterial e a frequência cardíaca devem ser avaliadas diariamente.

Os fármacos alternativos são a prazosina e a doxazosina, bloqueadores α_1 específicos, competitivos e com menor duração de acção. Estes devem ser suspensos apenas 8 horas antes da cirurgia.

Em alternativa, pode-se recorrer aos bloqueadores dos canais de cálcio, nomeadamente nifedipina, habitualmente bem tolerada.^{2,3}

2. BLOQUEIO BETA

O bloqueio dos receptores β está indicado no caso de se verificar o aparecimento ou persistência de taquicardia e arritmias. Deverá ser iniciado somente após o início do bloqueio β , uma vez que isoladamente pode desencadear uma crise hipertensiva. O fármaco de eleição é o propranolol.

Cirurgia

A supra-renalectomia é a única terapêutica definitiva, ao remover todos os focos de tecido tumoral. A cirurgia pode ser realizada por via aberta ou laparoscópica, esta última cada vez mais utilizada.

Nas últimas décadas, verificou-se uma redução progressiva da mortalidade cirúrgica, que actualmente é de cerca de 2,4%. Para esta melhoria contribuiu o treino e diferenciação das equipas cirúrgicas, o uso adequado de hipotensores e o controlo hemodinâmico rigoroso intra e pós-operatório.¹

Durante a cirurgia, é fundamental manter uma vigilância apertada dos parâmetros vitais, pela possibilidade de ocorrência de eventos potencialmente fatais:

- Crise hipertensiva, como consequência do pneumoperitónio, na laparoscopia, ou por manipulação directa do tumor. O tratamento tem de ser imediato, sendo o nitroprussiato de sódio o fármaco de eleição;
- Hipotensão e choque, por redução brusca da volémia, previamente compensada pela vasoconstrição extrema;
- Arritmias ventriculares e supra-ventriculares;
- Hipoglicemias, resultantes da libertação súbita de catecolaminas no pós-

operatório, com aumento da secreção de insulina.³

Avaliação pós-operatória

Após a remoção da massa tumoral, as crises adrenérgicas devem cessar de imediato. No entanto, o doente pode manter uma hipertensão transitória, no pós-operatório precoce, pelo facto de ocorrer a libertação de reservas de catecolaminas a partir das terminações adrenérgicas. Se a hipertensão se mantiver para além desse período, a justificação pode ser a existência de um resíduo tumoral ou a eventual ocorrência de uma lesão da artéria renal durante a cirurgia, com indução de hipertensão renovascular.

A normalização das catecolaminas e metanefrinas plasmáticas e urinárias apenas deverá ser avaliada, em média, dez dias após a intervenção cirúrgica. Se permanecerem elevadas, há que ponderar a hipótese de realização de um cintigrama com MIBG, para detecção de eventuais metástases.³

Tratamento do feocromocitoma maligno

O tratamento do feocromocitoma maligno inclui a cirurgia citorreductora, o controlo farmacológico da sintomatologia, a radioterapia e a terapêutica sistémica antineoplásica.

A cirurgia citorreductora ("debulking") é considerada paliativa, mas permite reduzir a exposição aos elevados níveis de catecolaminas circulantes e pode, eventualmente, melhorar a resposta a outras terapêuticas.

Os fármacos bloqueadores α adrenérgicos, os bloqueadores dos canais de cálcio e o α -metiltirosina permitem apenas uma melhoria clínica, através da redução da síntese de catecolaminas.

A utilização da radioterapia convencional e dos outros métodos de acção local, nomeadamente a crioblação, tem como

objectivo aliviar as complicações locais, sobretudo as metástases ósseas, pois o feocromocitoma apresenta elevada resistência à radioterapia.

Em contraste, a terapêutica com MIBG, um método introduzido em 1983, induz reduções tumorais, sobretudo parciais, em 24 a 45% dos casos. Deste modo, pode permitir alcançar a estabilização da doença e alívio da sintomatologia. Pode ser utilizada isoladamente ou associada à quimioterapia, apresentando uma ligeira toxicidade, particularmente trombocitopenia, náuseas e disfunção tiroideia.

Em 1985, foi proposto um protocolo de quimioterapia que inclui ciclos de ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina. Apesar da sua toxicidade, sobretudo a nível neurológico e medular, permite uma remissão parcial ou completa em 57% dos casos. No entanto, este benefício tem curta duração, com períodos de remissão inferiores a dois anos. Existem relatos esporádicos de outros protocolos, nomeadamente utilizando cisplatina, 5-fluoruracilo e talidomida, com eficácia limitada.

Por último, os análogos da somatostatina (octreótido e lanreótido) têm sido experimentados, também com eficácia limitada.

Em resumo, não existe uma terapêutica eficaz para o feocromocitoma maligno, embora alguns doentes respondam favoravelmente à quimioterapia ou à radioterapia com MIBG. Uma vez que a história natural da doença é extremamente variável, nos casos de doença rapidamente progressiva, a abordagem de primeira linha deverá ser a quimioterapia e nos casos lentamente progressivos a terapêutica com MIBG. No caso de falência desta, poder-se-á então recorrer à quimioterapia. Os análogos da somatostatina são fármacos de última linha, com indicação caso falhem as outras terapêuticas.^{1,11}

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

O feocromocitoma é, em geral, um tumor benigno. Os factores associados ao bom prognóstico são o diagnóstico precoce, a excisão total do tumor primário e a excisão agressiva de tumores recidivantes e de metástases.

O diagnóstico de doença maligna é estabelecido pela presença de metástases em locais onde normalmente não existe tecido cromafim. Os dados da literatura apontam para que 10 a 15% sejam malignos, sendo os órgãos preferenciais de metastização os gânglios linfáticos, fígado, ossos e pulmões.

Os principais factores sugestivos de malignidade são os seguintes: elevadas dimensões do tumor (superior a 6 cm), invasão das estruturas locais verificada durante a cirurgia, localização extra-supra-renal, aneuploidia ou tetraploidia do DNA das células, reduzida expressão da subunidade inibina/activina β B e expressão do neuropeptídeo Y.¹

Os tumores benignos têm um excelente prognóstico, com sobrevida de 96% ao 5 anos.² No que diz respeito aos malignos, a sobrevida média é bastante inferior, cerca de 44% aos 5 anos. O doente pode ter intervalos livres de sintomas de duração muito variável, desde meses a anos. Por outro lado, pode surgir metastização vários anos após a remoção cirúrgica de um tumor aparentemente benigno, o que demonstra a incapacidade de previsão de quais os tumores que evoluem para a malignidade.¹¹

No caso do feocromocitoma maligno, a evolução da doença também é muito diversa, existindo doentes nos quais a progressão é extremamente rápida e progressiva, culminando com a morte, enquanto que em outros doentes é bastante indolente, ocorrendo lentamente ao longo de vários anos.^{2,5,16}

SEGUIMENTO

Dada a probabilidade de recorrência do feocromocitoma, o seguimento é para toda a vida do doente, particularmente quando se trata de formas hereditárias, ou de localização extra-supra-renal. O seguimento é clínico, bioquímico e imagiológico, devendo ser trimestral no primeiro ano, e anual nos primeiros cinco a dez anos.¹

BIBLIOGRAFIA

1. Karagiannis A, Mikhaidilis DP, Athyros VG, Harsoulis F. 2007 Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocrinol Related Cancer* 14: 935-956.
2. Gardner DG, Shoback D. 2007 Adrenal medulla & Paraganglia. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8th edition 12: 421-469.
3. Pereira MAA, Souza BF, Freire DS, Lucon AM. 2004 Feocromocitoma. *Arq Bras Endocrinol Metab* 48 (5): 751-775.
4. Bravo EL, Tagle R. 2003. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocrine Reviews* 24: 539-553.
5. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, Morgan WM et al. 1999 Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Annals of Surgery* 229: 755-764.
6. Maher ER, Webster AR, Richards FM, Green JS et al. 1996 Phenotypic expression in von Hippel-Lindau disease: correlations with germline VHL gene mutations. *Journal Medical Genetics* 33: 328-332.
7. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF et al. 2001 Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 12: 173-178.
8. Recasens M, Oriola J, Fernandez-Real JM, Roig J, Rodriguez-Hermosa JJ et al. 2007 Asymptomatic bilateral adrenal pheochromocytoma in a patient with a germline V804M mutation in the RET proto-oncogene. *Clinical Endocrinol* 67: 29-33.
9. Baysal BE, Willett-Brozick JF, Lawrence EC, Drovdic CM et al. 2002 Prevalence of SDHB, SDHC and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Medical Genetics* 39: 178-183.
10. Kudva YC, Young WF, Grant CS and van Heerden JA. 1999 Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic pheochromocytoma. *Endocrinologist* 9: 77-80.
11. Sutton MG, Sheps SG and Lie JT. 1981 Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clinic Proceedings* 56: 354-360.
12. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P et al. 2003 Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true from false positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2656-2666.
13. Dacie JF and White FE. 1993 Radiology of endocrine disease. *Atlas of Endocrine imaging*, pp 1-78.
14. Schnollz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H and Lehnert H. 2007 Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (4): 1217-1225.