

Feocromocitoma: uma causa curável de hipertensão arterial na infância

Ana Cristina Simões e Silva, Patrícia Guimarães Paturle

O feocromocitoma é um tumor raro da crista neural, produtor de catecolaminas, sendo responsável por aproximadamente 0,05% dos casos de hipertensão arterial em Pediatria^{1,2}. A produção aumentada e desordenada de catecolaminas pelas células cromafins é a característica mais marcante do quadro clínico associado a essa neoplasia^{2,3,4,5}.

O tumor foi descrito pela primeira vez em 1886 pelo Dr. Felix Frankel na Alemanha, através de dados de necropsia feita em adolescente, do sexo feminino, de 18 anos de idade que faleceu após nove dias de hospitalização com crises intermitentes de ansiedade, palpitações e cefaléia. Somente em 1904, Marchetti relatou o primeiro caso de feocromocitoma em criança e, em 1927, foi realizada, com sucesso, a primeira ressecção cirúrgica do tumor⁶.

No que se refere à população pediátrica, observa-se que 20% dos casos de feocromocitoma ocorrem na infância e, em mais de um terço das vezes, são

detectados tumores múltiplos^{2,7}. Quando comparados com a população adulta, em crianças, tais tumores são mais comumente bilaterais, podendo apresentar uma maior incidência de acometimento familiar, atingindo uma frequência de aproximadamente 30% a 60% em algumas séries⁶ e caracterizando, algumas vezes, um quadro sindrômico de neoplasia endócrina múltipla (NEM IIA e NEM IIB)⁴. Adicionalmente, observa-se com mais frequência em Pediatria a localização extra-adrenal e uma menor incidência de malignidade¹.

A suspeita diagnóstica e o reconhecimento do feocromocitoma são de fundamental importância devido ao seu alto grau de letalidade quando não tratado^{2,4}. Além disso, a remoção cirúrgica pode ser bem-sucedida em 90% das vezes^{2,4}, obtendo-se cura nos casos que não apresentem recidivas e/ou metástases².

O objetivo desse artigo é chamar a atenção para a importância de pensar na possibilidade de feocromocitoma

diante de uma criança com quadro clínico sugestivo de liberação anômala de catecolaminas, sobretudo quando associado à hipertensão arterial.

Relato de caso

Trata-se de criança do sexo masculino, com sete anos de idade, previamente hígida, relatando quadro de oito meses de evolução, caracterizado por sudorese profusa, principalmente noturna, irritabilidade e ansiedade progressivas, intolerância ao calor, constipação, exantema difuso maculopapular pruriginoso, fadiga e emagrecimento de 9 kg. Apresentava também crises paroxísticas de cefaléia, palpitações, dor abdominal e rubor facial, geralmente associados à sudorese.

Foi avaliada por várias especialidades médicas, aventando-se diversas hipóteses diagnósticas e, em nenhum momento, cogitou-se a possibilidade de feocromocitoma.

Correspondência:

Ana Cristina Simões e Silva
Rua Valparaíso, 327/ 101 – Bairro Sion
CEP 30315-518 – Belo Horizonte, MG
E-mail: acssilva@hotmail.com

Inicialmente, em consulta com pediatra geral, foi solicitada uma glicemia de jejum devido à queixa de poliúria e, ao se detectar o valor de 126 mg/dl, o paciente foi encaminhado ao endocrinologista, que solicitou curva de tolerância à glicose e dosagens de TSH, T4 livre, testosterona e LH. Como todos esses exames encontravam-se dentro dos limites da normalidade, o paciente foi encaminhado ao cardiologista para investigar melhor a taquicardia e a palpitação. Realizou ECG que revelou apenas uma taquicardia sinusal, recebendo alta. Devido à persistência de cefaléia, a família procurou um oftalmologista, e não foi constatada nenhuma alteração ao exame. Como o menino estava cada vez mais irritado, ansioso e com crises de cefaléia muito frequentes, a família o levou a um neurologista, que novamente não detectou alterações ao exame clínico e eletroencefalográfico. Além disso, devido a uma mudança no comportamento da criança associada ao fato de sua mãe estar grávida, foi encaminhado para acompanhamento psicológico, realizando quatro meses de psicoterapia sem melhora do quadro. Vale ressaltar ainda que em um dos episódios de exacerbação do quadro paroxístico de cefaléia e dor abdominal foi mantido em observação hospitalar por cerca de 24 horas, não sendo submetido à nenhuma prope-dêutica e recebendo apenas hidratação venosa. Finalmente, devido ao aparecimento de exantema maculopapular pruriginoso, foi consultar alergologista que o encaminhou ao Pronto Atendimento do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) para prope-dêutica. É interessante enfatizar que, até o encaminhamento para o HC, a pressão arterial não havia sido medida em nenhuma das consultas médicas.

Ao exame de admissão no HC encontrava-se pálido, emagrecido, com

rubor facial e exantema maculopapular difuso, sendo também detectadas hipertensão arterial grave (200 x 170 mmHg), taquicardia (FC = 140 bpm) e terceira bulha. Foi realizada prope-dêutica inicial, incluindo exame de urina rotineiro, dosagem sérica de escórias e eletrólitos e hemograma, que se encontravam sem alterações. Foi, então, realizado ultra-som (US) abdominal com *doppler* que revelou a presença de tumor em topografia de adrenal esquerda. Tal achado foi confirmado pela tomografia computadorizada (TC) de abdômen, que mostrou tratar-se de tumor bem localizado, pouco vascularizado, sem acometimento de linfonodos (Figura 1A). A partir dos dados clínicos e dos exames de imagem foi levantada a hipótese de feocromocitoma.

No intuito de avaliar a repercussão da hipertensão arterial sobre os órgãos-alvo, assim como confirmar a suspeita clínica e afastar a possibilidade de síndromes clínicas associadas ao feocromocitoma, estendeu-se a prope-dêutica. O ecocardiograma mostrou hipertrofia leve de ventrículo esquerdo, com função contrátil preservada, e a fundoscopia não evidenciou retinopatia hipertensiva. As dosagens hormonais mostraram TSH 1,9 (0,4-5,0 µU/ml), T4 livre 1,1 (0,8-2,0 ng/dl), T3 91,5 (80-200 ng/dl), cortisol 18,5 (5-25 µg/dl), PTH 77,2 (12-72 pg/ml). A determinação das catecolaminas confirmou o diagnóstico de feocromocitoma com os seguintes níveis séricos: adrenalina 162 (< 140 pg/ml), noradrenalina 2.500 (< 1.400 pg/ml) e dopamina 75 (< 30 pg/ml). As dosagens urinárias mostraram: adrenalina 51,4 (0,2-10 mg/24 horas), noradrenalina 222 (8-65 mg/24 horas), dopamina 14,3 (65-400 mg/24 horas) e ácido vanilmandélico (VMA) 20,2 (5,8-17,6 mmol/24 horas). A cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG I-131) demonstrou acúmulo anômalo do radiofármaco em proje-

ção da adrenal esquerda compatível com feocromocitoma, além de ausência de acúmulo do contraste em outras regiões (Figura 1B).

Concomitantemente à prope-dêutica e diante da história clínica muito característica e dos exames de imagem sugestivos de feocromocitoma foi iniciado esquema de hipotensores visando a produzir um bloqueio aos efeitos da liberação excessiva de catecolaminas. Tal esquema consistiu no uso inicial de α -bloqueador (prazosina) e, após melhora dos níveis pressóricos, foi associado um β -bloqueador (propranolol) para controle da taquicardia. Houve melhora significativa dos níveis pressóricos e dos demais sinais e sintomas da doença, após duas semanas de tratamento, sendo encaminhado para cirurgia.

Durante a exérese tumoral houve aumento dos níveis pressóricos (220 x 160 mmHg), principalmente durante a manipulação do tumor, usando-se fentolamina em *bolus* de 10 µg/kg, com boa resposta. Não houve arritmia cardíaca. Após ligadura da drenagem venosa do tumor, ocorreu queda abrupta da pressão arterial (78 x 44 mmHg), sendo necessária a infusão contínua de noradrenalina. Recebeu também expansão volumétrica com 2.000 ml de soro fisiológico 0,9% e 200 ml de plasma fresco congelado. O aspecto macroscópico do tumor durante o ato operatório está mostrado na figura 2A. A peça foi encaminhada para estudo anatomopatológico, confirmando a hipótese de feocromocitoma. Os aspectos microscópicos podem ser vistos na figura 2B.

O paciente permaneceu em Unidade de Tratamento Intensivo por 48 horas, evoluindo com estabilidade clínica, respiratória e hemodinâmica. Foi extubado após 24 horas de pós-operatório. A noradrenalina foi reduzida progressivamente e suspensa após 40 horas, com boa tolerância. A pressão

arterial manteve-se estável sem medicamentos, oscilando entre 110 x 70 mmHg e 130 x 80 mmHg. Recebeu alta hospitalar no quarto dia após a cirurgia. A evolução dos níveis pressóricos durante a internação encontra-se resumida na figura 3. Atualmente o paciente está em acompanhamento ambulatorial, mantendo-se assintomático e normotenso, sem uso de qualquer medicamento.

Discussão

A suspeita clínica de feocromocitoma não é difícil quando estão presentes os sinais e sintomas comuns da liberação excessiva de catecolaminas na circulação sanguínea, principalmente quando associado à hipertensão arterial. Diante do quadro clínico apresentado pelo paciente em questão, a hipótese de feocromocitoma torna-se bastante sugestiva, pois, além da hipertensão arterial, foram observados sinais e sintomas de liberação anômala de catecolaminas, tais como sudorese profusa, irritabilidade, ansiedade, intolerância ao calor, constipação, fadiga, emagrecimento, e crises paroxísticas de cefaléia, palpitações, dor abdominal e rubor facial. Nesse sentido, considera-se que a presença da tríade clássica do feocromocitoma caracterizada por sudorese, cefaléia e palpitações, quando associada à elevação dos níveis pressóricos, pode ser observada em cerca de 90% dos casos⁸. A detecção desse quadro clínico possui uma especificidade de 93,8% e uma sensibilidade de 90,9% para o diagnóstico de feocromocitoma⁸.

Como já mencionado, a presença de hipertensão arterial é freqüente no feocromocitoma^{1,2,4,8}. Do ponto de vista fisiopatológico, a elevação dos níveis pressóricos é conseqüente à hiperatividade simpática que determina aumento da resistência vascular periférica e do débito cardíaco, além

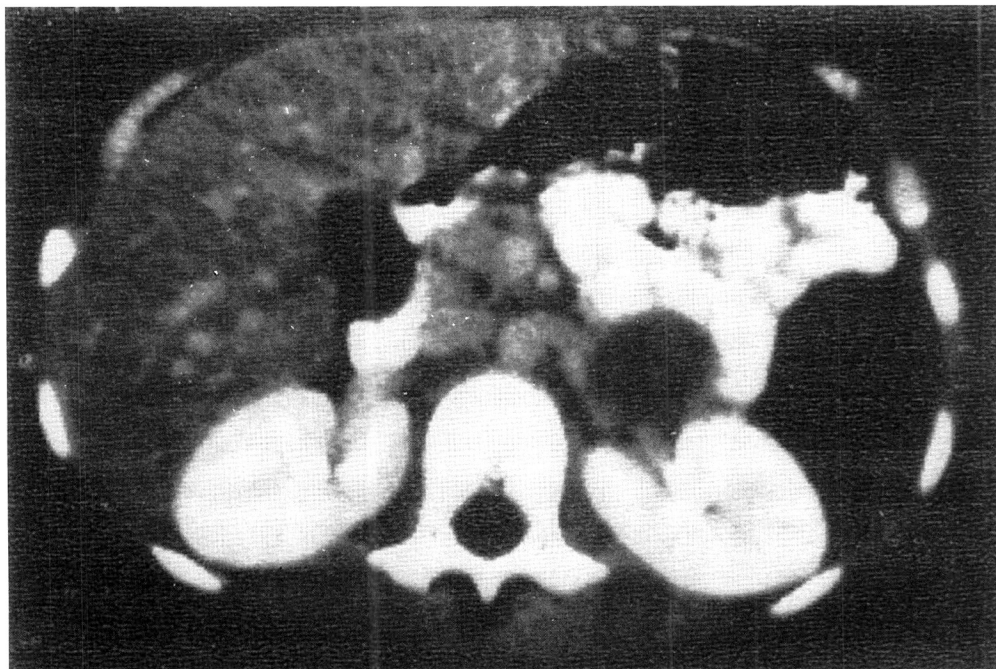


Figura 1A – Tomografia computadorizada mostrando tumor em topografia de adrenal esquerda.

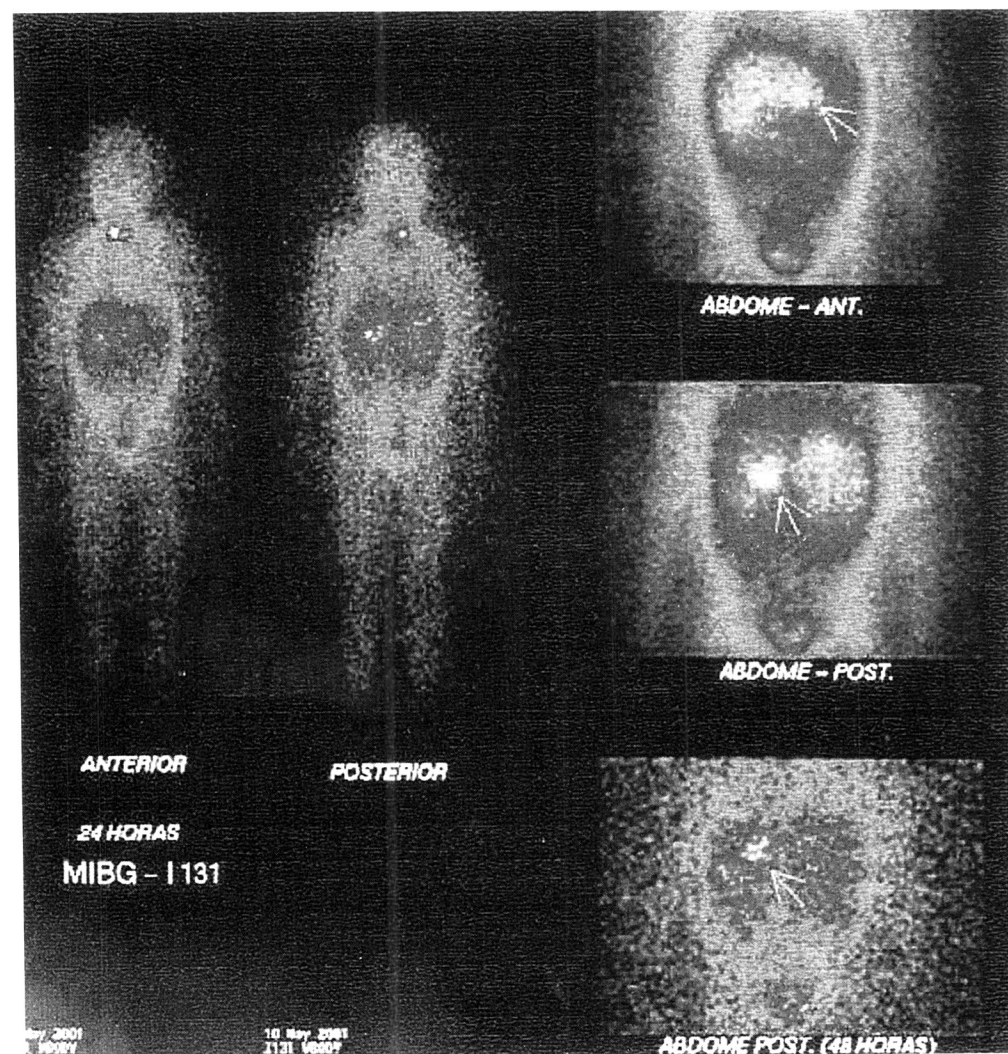


Figura 1B – Cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG I-131) mostrando acúmulo anômalo e isolado do radiofármaco em topografia de adrenal esquerda.

de ativação do sistema renina-angiotensina². A hipertensão arterial pode ser paroxística ou sustentada, sendo esta última a forma de apresentação mais comum em crianças (80% dos casos), em comparação com os adultos (50% dos casos)^{4,6}. É interessante ressaltar que, no caso relatado, a ausência de qualquer aferição dos níveis pressóricos provavelmente contribuiu para retardar o diagnóstico e o tratamento.

A liberação anômala de catecolaminas produz sintomatologia bastante variada. Além dos achados clássicos já mencionados, foram observados no paciente constipação intestinal e hiperglicemia, certamente associadas à exacerbação do tônus simpático^{2,4}. Entretanto, um aspecto bastante peculiar desse caso foi o fato de que, entre os sinais e sintomas da doença, o único achado pouco característico apresentado pelo paciente foi o que possibilitou o diagnóstico, pois foi a presença de exantema pruriginoso que determinou seu encaminhamento para propedêutica. Tal exantema pode ser atribuído à liberação de histamina em resposta ao estímulo adrenérgico.

Para a confirmação diagnóstica do feocromocitoma, é necessária a demonstração da produção exagerada das catecolaminas ou de seus metabólitos, no sangue ou na urina^{4,8}. Devido ao fato de as células tumorais liberarem catecolaminas de forma intermitente e heterogênea, observa-se uma variabilidade nos achados laboratoriais. Essas diferenças no metabolismo das catecolaminas (vide Figura 4) podem ser explicadas por variações na quantidade e/ou na atividade das enzimas catecol-O-metil-transferase e monoaminoxidase⁸. Dessa forma, em algumas ocasiões podem não ser detectadas alterações nos níveis de catecolaminas no momento do exame, produzindo resultados falso-negativos. A dosagem urinária de metanefrinas tem sido descrita como o melhor exame



Figura 2A – Aspecto macroscópico do tumor durante a ressecção cirúrgica. Massa sólida, esférica, bem delimitada, localizada em adrenal esquerda, medindo 4,5 x 3,5 x 3,5 cm.

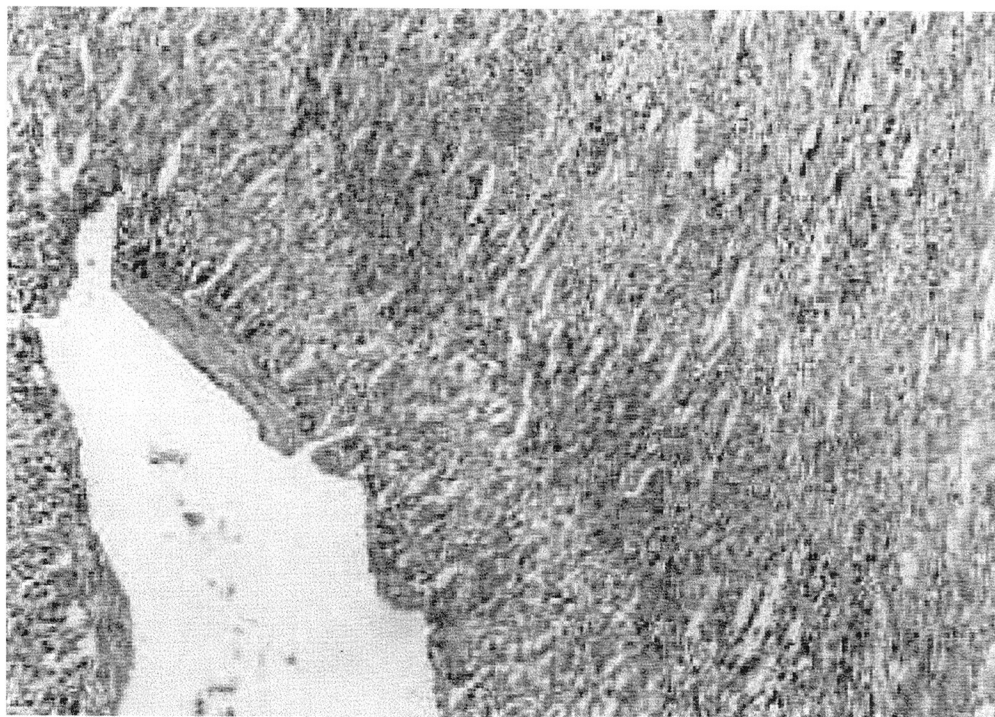


Figura 2B – Aspecto microscópico do tumor. Nota-se neoplasia constituída por células de citoplasma vacuolado e nucléolos moderadamente pleomórficos, compatível com feocromocitoma.

para rastreamento, com uma sensibilidade de 97%³. No entanto, tal exame não é facilmente disponível em nosso meio e outras determinações tais como os níveis de noradrenalina na urina e no plasma e a dosagem de ácido vanilmandélico urinário também exibem sensibilidade superior a 90%³. No caso aqui relatado foi detectada elevação

significativa dos níveis séricos e urinários de adrenalina, noradrenalina e dopamina, além de um discreto aumento do VMA em urina de 24 horas.

Uma vez confirmado o diagnóstico, a localização anatômica do tumor é fundamental. O diagnóstico por imagem era inicialmente realizado por

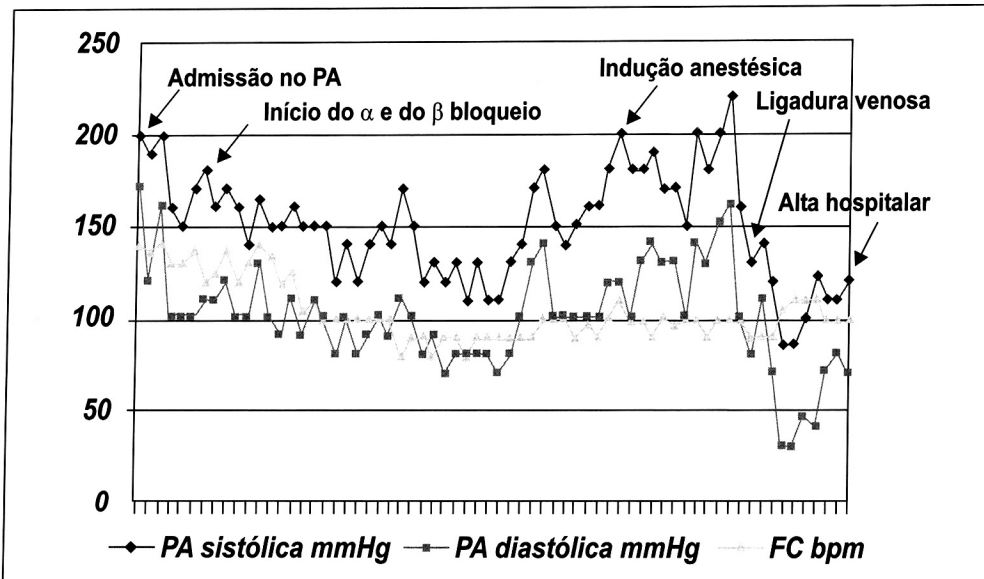


Figura 3 – Níveis pressóricos e frequência cardíaca durante a internação hospitalar.

pielografia intravenosa e angiografia. Como esses exames apresentavam risco de complicações e baixa sensibilidade, foram suplantados pela TC (sensibilidade de 94% a 100%), que pode detectar tumores de até 2 cm de diâmetro⁶. Por outro lado, a cintilografia com MIBG I-131 é o método de maior acurácia para a detecção de feocromocitomas adrenais e extra-adrenais de dimensões muito reduzidas, assim como para localização de metástases, sobretudo em crianças⁶. Quanto ao US, tal exame apresenta uma sensibilidade de 89%, sendo útil para o rastreamento inicial do tumor³. A cintilografia com MIBG I-131 tem uma sensibilidade comparável à do US, mas com a vantagem de 100% de especificidade comparada a de 70% da TC³. No presente caso ficou evidente pelos três métodos de imagem a localização do tumor em adrenal esquerda (Figura 1A). Além disso, a cintilografia com MIBG I-131 afastou a possibilidade de metástases (Figura 1B).

Outro aspecto relevante na propedêutica do feocromocitoma diz respeito à pesquisa da possibilidade de algumas síndromes onde tal tumor pode estar associado como a síndrome de Von Hippel-Lindau, esclerose tuberosa, doença de Von Recklinghausen e

neoplasia endócrina múltipla (NEM-2 A e NEM-2 B)^{2,6}. Na maioria dos casos, no entanto, os feocromocitomas são esporádicos, não sendo detectadas outras alterações hormonais, como observado no caso relatado.

O tratamento definitivo do feocromocitoma constitui-se na exérese cirúrgica do tumor³. No entanto, é imprescindível um controle prévio das manifestações decorrentes da liberação anômala de catecolaminas, sobretudo da hipertensão arterial^{2,4,6}. Nesse sentido, as drogas bloqueadoras

adrenérgicas constituem-se em terapêutica de primeira linha nesses pacientes³. A mortalidade cirúrgica do feocromocitoma é menor nos casos em que há diagnóstico prévio do tumor e quando é realizado o uso de drogas bloqueadoras adrenérgicas, permitindo adequado controle pressórico no pré-operatório⁴. O tempo necessário de controle pré-operatório é ainda controverso, variando em média de uma a duas semanas⁴. O uso de α -bloqueadores, tais como a fenoxibenzamina ou a prazosina, diminui a frequência e a intensidade das crises adrenérgicas. A comparação desses dois agentes tem mostrado que a prazosina apresenta a vantagem de determinar um α -bloqueio de curta duração, não agravando a hipotensão esperada após a exérese do tumor, ao contrário do que pode ocorrer com o uso da fenoxibenzamina⁹. Além disso, a prazosina é uma droga mais barata e disponível em nosso meio, constituindo-se numa boa opção terapêutica para o tratamento da hipertensão arterial durante o período pré-operatório. Dessa forma, a prazosina pode ser usada isoladamente ou em combinação com β -bloqueadores^{4,9}. Os β -bloqueadores têm sido recomendados

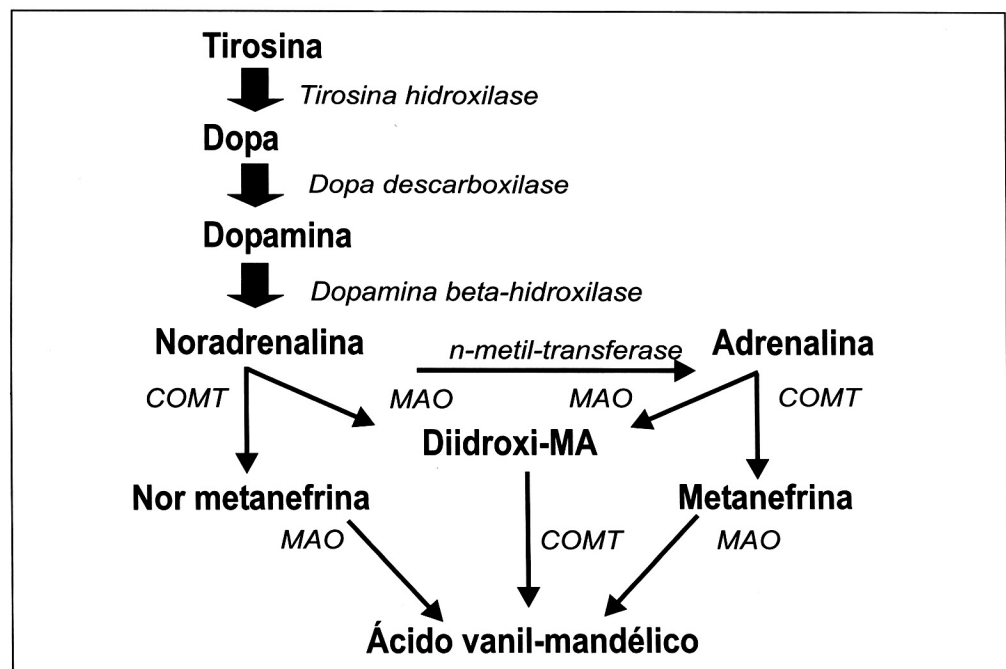


Figura 4 – Metabolismo das catecolaminas.

como coadjuvantes no controle pressórico, determinando também uma menor incidência de arritmias cardíacas⁴. Vale ressaltar, entretanto, que o β -bloqueio só deve ser realizado em pacientes previamente α -bloqueados devido ao risco de crise hipertensiva^{2,4}. Como era esperado, o paciente em questão apresentou boa resposta à associação de α e β - bloqueadores. Durante o ato operatório recomenda-se o uso de α -bloqueadores por via endovenosa, tais como a fenoxibenzamina ou a fento-

lamina, tendo esta última a vantagem de apresentar menor tempo de ação, possibilitando controle agudo das descargas adrenérgicas, como foi observado no presente caso. Durante a cirurgia, pode ser também necessário o uso de drogas β -bloqueadoras para o controle de arritmias cardíacas⁴.

Outro aspecto característico da remoção cirúrgica do tumor é o fato de a pressão arterial sofrer queda abrupta e acentuada após a ligadura venosa. Isso ocorreu no paciente em questão e

é um dado que reforça a possibilidade de tratar-se de tumor único e de não haver metástases¹⁰. Tal fato é importante pois a malignidade ou não do feocromocitoma não se correlaciona bem com a histopatologia do tumor¹⁰.

Finalmente, o presente relato ilustra claramente a importância de medir a pressão arterial rotineiramente em crianças, pois, muitas vezes, esse dado pode ser a pista inicial para o diagnóstico de doenças curáveis, tais como o feocromocitoma.

Referências

1. Londe S. Causes of hypertension in the young. *Pediatr Clin North Am* 25: 55-65, 1978.
2. Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma: A clinical overview. In: Laragh JH, Brenner BM editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press. p. 2225-44, 1995.
3. Lucon AM, Pereira MAA, Mendonça BB, Halpern A, Wajchenbeg BL, Arap S. Pheochromocytoma: study of 50 cases. *J Urol* 1997; 157: 1208-12.
4. Hack HA. The perioperative management of children with phaeochromocytoma. Review article. *Paed Anaesth* 2000; 10: 463-76.
5. Hull CJ. Phaeochromocytoma: diagnosis, preoperative preparation and anaesthetic management. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1453-68.
6. Caty MG, Coran AG, Geagen M, Thompson NW. Current diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Arch Surg* 1990; 125: 978-81.
7. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM. Recurrent pheochromocytomas in children. *JPediatr Surg* 1990; 25: 1063-65.
8. Bravo EL, Gifford RWJ. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 1984; 311: 1298-303.
9. Nicholson JP, Vaughn ED, Pickering TG, Resnick LM, Artusio J, Kleinert HD et al. Pheochromocytoma and prazosin. *Ann Intern Med* 1983; 99: 477-9.
10. Ein SH, Pullerits J, Creighton R, Balfe JW. Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. *Pediatr Surg Int* 1997; 12: 595-8.