

Feocromocitoma – diagnóstico e tratamento

Marcus Vinícius Bolívar Malachias

Resumo

Os feocromocitomas são a causa de 0,1% a 0,5% dos casos de hipertensão arterial, apresentando contudo incidência significativamente maior em centros de referência. A importância de tais tumores está na possibilidade de desencadear crises hipertensivas potencialmente fatais, principalmente durante induções anestésicas, procedimentos propeleíticos invasivos, cirurgias de diferentes modalidades ou demais situações de estresse. Além da hipertensão arterial, os sinto-

mas e sinais mais frequentemente encontrados são: cefaléia, sudorese, palpitações, hipotensão ortostática, palidez, ansiedade, náuseas e perda de peso. A avaliação diagnóstica funcional inclui dosagem de metanefrinas e ácido vanilmandélico urinários e catecolaminas plasmáticas, e o diagnóstico por imagem é feito através de tomografia, ressonância magnética e cintilografia com metaiodobenzilguanidina. O diagnóstico precoce e o tratamento cirúrgico podem, na maioria dos casos, levar à cura definitiva.

Palavras-chave: Feocromocitoma; Hipertensão secundária; Adrenal.

Recebido: 09/02/03 – Aceito: 17/05/02

Rev Bras Hipertens 9: 160-164, 2002

Feocromocitomas representam uma causa incomum de hipertensão arterial, porém seu diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes que apresentem hipertensão intermitente, resistente, assim como sintomas ou sinais sugestivos¹. São tumores das células cromafins do eixo simpático-adrenomedular, produtores de catecolaminas, que, em geral, desenvolvem grave hipertensão arterial sustentada ou paroxística^{2,3}. O pico de exacerbação clínica situa-se entre a terceira e a quarta décadas de vida, porém, em 10% dos casos, manifestam-se na infância, acometendo os dois sexos de igual forma⁴.

A maioria dos feocromocitomas (90%) localiza-se na adrenal. Geralmente são unilaterais, apresentando ligeiro predomínio na adrenal direita⁵. Aproximadamente 10% dos casos esporádicos e 50% dos feocromocitomas familiares são bilaterais ou múltiplos. Localizações fora das adrenais são encontradas em 10% dos tumores⁶. Destes, cerca de 90% são intra-abdominais⁷. A frequência de malignidade dessas neoplasias é de 10%⁸, porém em localizações fora das adrenais pode estar entre 20% e 40%⁹. Cerca de 10% dos feocromocitomas estão associados a síndromes familiares neurocristopáticas⁸: neoplasia endócrina múltipla

2A e 2B, doença de Von Hippel-Lindau e neurofibromatose. A hipertensão arterial é a principal manifestação da doença, podendo acompanhar-se de uma grande variedade de sinais e sintomas clínicos.

Diagnóstico

Exame clínico – As manifestações clínicas dos feocromocitomas são variadas, sendo a hipertensão arterial o distúrbio principal, que está presente em mais de 90% dos casos⁷. A hipertensão pode se apresentar de forma intermitente ou sustentada. Os clássicos paroxismos hipertensivos

Correspondência:

Marcus Vinícius Bolívar Malachias
Instituto de Hipertensão Arterial de Minas Gerais
Av. Contorno, 3860 e 3915
CEP 30110-060 – Belo Horizonte, MG
Tel.: (31) 3241-6000
Fax: (31) 3241-4811
Email: mbolivar@cardiol.br

ocorrem em 50% dos casos, podendo ser precipitados por exercícios, estresse, defecação, micção, indução anestésica, exames radiológicos contrastados, palpação do abdome, dilatação uterina durante a evolução da gravidez, entre outras situações¹⁰.

Algumas substâncias também podem precipitar os paroxismos, tais como antidepressivos tricíclicos, nicotina, betabloqueadores (usados sem o anterior alfabloqueio, em pacientes com secreção predominante de epinefrina), ACTH, histamina, opiáceos e droperidol (antagonista da dopamina)¹¹.

As crises hipertensivas podem se apresentar com características variadas. Às vezes, ocorrem com hipertensão severa, podendo levar a acidente vascular encefálico, angina, infarto do miocárdio, edema agudo pulmonar, taquiarritmias graves, insuficiência cardíaca ou renal agudas e até morte súbita⁸. Em outras situações, o quadro clínico apresenta-se com hipertensão intermitente ou alternância de hiper e hipotensão e até normotensão¹³. Também podem manifestar-se com uma plêiade de sintomas descritos como “crises”, geralmente composta de cefaléia, sudorese, palidez, rubor facial, dores, ansiedade, náuseas, vômitos, tremores ou palpitações¹².

Além da hipertensão arterial, os sintomas e sinais mais freqüentemente encontrados são: cefaléia (40% a 80%), sudorese (40% a 70%), palpitações e taquicardia (45% a 70%), hipotensão ortostática (50% a 70%), palidez (40% a 50%), ansiedade (35% a 40%), náuseas e vômitos (10% a 50%) e perda de peso (80%)⁸.

Menos comumente, podem ocorrer tremores, dor abdominal, dor torácica, polidipsia, poliúria, acrocianose, rubor facial, dispnéia, tonturas, convulsões, bradicardia e febre¹⁰.

A tríade clássica, composta de cefaléia, sudorese profusa e palpitações, apresenta sensibilidade de 89% e

especificidade de 67% no diagnóstico de feocromocitoma¹⁰.

Alterações no exame de fundo de olho podem estar presentes em 80% dos pacientes.

Cerca de 6% a 10% dos feocromocitomas são familiares, podendo ocorrer de forma isolada ou em associação às seguintes síndromes^{1,2}: neoplasia endócrina múltipla tipo 2A ou síndrome de Sipple (carcinoma medular da tiróide, hiperparatiroidismo por adenoma ou hiperplasia, feocromocitoma e, ocasionalmente, síndrome de Cushing por hiperplasia adrenocortical), neoplasia endócrina múltipla tipo 2B (carcinoma medular da tiróide, ganglioneuromatose, hipertrofia dos nervos cranianos e feocromocitoma), doença de Von Hippel-Lindau (hemangiomas retinianos, hemangioblastoma, cerebelar, feocromocitoma e outras neoplasias, incluindo hipernefoma) e neurofibromatose ou doença de Von Recklinghausen (manchas café-com-leite, pigmentação axilar, neurofibromatose múltipla e, ocasionalmente, feocromocitoma). Nos distúrbios familiares, sobretudo nas neoplasias endócrinas múltiplas 2A e 2B, os tumores são mais freqüentemente bilaterais. Nestes casos, a catecolamina predominantemente secretada é a epinefrina e os paroxismos hipertensivos são freqüentes. Outras afecções que podem estar associadas são: colelitíase, diabetes, hipercalcemia, policitemia e rabdomiólise⁸.

Feocromocitomas malignos são mais comuns em localizações extra-adrenais⁹. As metástases ocorrem geralmente para os ossos, principalmente no esqueleto axial, nódulos linfáticos, fígado e pulmões. Muitos dos casos malignos secretam dopamina que pode ser detectada por métodos laboratoriais.

Em raros casos os feocromocitomas são assintomáticos¹³, sendo descobertos a partir da identificação acidental de uma massa na supra-renal

ou outras localizações, à ultra-sonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou durante uma exploração cirúrgica. Tais massas, fortuitamente descobertas em procedimentos realizados para outras finalidades, são chamadas de “incidentalomas” e requerem avaliação laboratorial de sua funcionalidade¹⁴.

Exames laboratoriais – Os exames laboratoriais, na suspeita de feocromocitoma, procuram comprovar a hipersecreção de catecolaminas e devem preceder a propedêutica por imagens. A pesquisa deve ser iniciada pelas dosagens basais de catecolaminas e seus metabólitos na urina e no sangue. Os métodos disponíveis no nosso meio são: as dosagens de epinefrina, norepinefrina e dopamina urinárias e plasmáticas, metanefrinas e normetanefrinas urinárias e o ácido vanil mandélico urinário¹¹. Em casos selecionados são utilizados os testes funcionais de supressão com clonidina ou de estímulo com glucagon.

Todas as dosagens podem sofrer influência de diversas substâncias, sobretudo das medicações anti-hipertensivas. Para a realização dos testes bioquímicos o paciente deve abster-se, por 48 horas, de tabaco, chá, café, chocolate, frutas, gelatina, iogurte de frutas, refrigerantes, conservas ou alimentos que as contenham. Devem ser também evitados medicamentos como alfa e betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio (estes apenas se em uso crônico), clonidina, metildopa, guanabenz, reserpina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, triantereno, diazóxido, nitroprussiato de sódio, guanetidina, labetalol, sotalol, quinidina, nitroglicerina, bromocriptina, clorpromazina, inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, levodopa, aspirina, acetaminofen, tetraciclina, eritromicina, ácido nalidíxico, broncodilatadores, isoproterenol, descongestionantes nasais ou sistêmicos, anorexígenos,

contrastes radiológicos, cafeína e nicotina¹¹.

O quadro 1 mostra a sensibilidade e especificidade dos principais métodos bioquímicos utilizados na pesquisa de feocromocitomas. Como se vê, as dosagens de metanefrinas e normetanefrinas na urina de 24 horas associadas às catecolaminas plasmáticas, pela HPLC (cromatografia líquida de alta *performance*), são os exames que reúnem melhor sensibilidade e maior especificidade.

Epinefrina e normetanefrina, e se possível dopamina, em urina de 24 horas, podem ser utilizados como métodos de propedêutica inicial. Entretanto, a tradicional pesquisa de ácido vanil mandélico urinário, embora possua boa especificidade, apresenta a menor sensibilidade entre todos os métodos, só devendo ser preferido na impossibilidade de realização dos demais.

Os testes de supressão e estímulo podem ser utilizados quando as determinações urinárias e plasmáticas não tenham sido elucidativas. A supressão com clonidina é reservada aos hipertensos, enquanto o estímulo com glucagon é indicado para os normotensos¹². Recentemente, foi descrita a dosagem de cromogranina A plasmática, que sofre menor influência de medicamentos, apresentando sensibilidade de 83% e especificidade de 96%, no diagnóstico de feocromocitoma⁸.

Ressonância magnética – A avaliação por métodos de imagem possibilita localizar o tumor e programar a intervenção cirúrgica¹. A ressonância magnética também tem sido atualmente usada como método de escolha para identificação dos feocromocitomas, com as vantagens de não utilizar radiação ionizante e contrastes iodados, além de excelente caracterização e resolução teciduais, particularmente na avaliação do comprometimento de grandes vasos e nas localizações extra-adrenais³. Os feocromocitomas de lo-

calização adrenal, vistos pela ressonância magnética, exibem sinal de elevada intensidade em T2 (hiperintenso em relação ao fígado) típico.

Tomografia computadorizada – Esse método também tem sido frequentemente utilizado para identificação de feocromocitomas. Deve ser realizada com cortes de, no máximo, 5 mm para melhor caracterização das adrenais. Em geral, os feocromocitomas aí localizados exibem centro hipodenso e bordas bem delimitadas, podendo, entretanto, apresentarem-se como uma massa sólida e, nos casos malignos, com bordas irregulares.

Ultra-sonografia abdominal – A ampla disponibilidade e a praticidade da ultra-sonografia abdominal têm corroborado para sua utilização como método propedêutico na impossibilidade de realização dos outros exames de imagem anteriormente descritos¹⁵.

Cintilografia – A cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG)

marcada com iodo 131, que é captado pelos receptores de catecolaminas, é especialmente útil nos feocromocitomas extra-adrenais, múltiplos, metastáticos e nas recidivas tumorais¹⁶.

O quadro 2 mostra a sensibilidade e especificidade dos métodos de diagnóstico por imagem.

Eletrocardiograma – O eletrocardiograma pode apresentar-se dentro da normalidade ou demonstrar alterações inespecíficas sugestivas de isquemia, sobrecarga ventricular esquerda e arritmias diversas¹⁷. Muitas das alterações eletrocardiográficas podem desaparecer após o tratamento cirúrgico.

MAPA – A monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA) pode registrar os picos hipertensivos, as quedas pressóricas, ausência ou atenuação do descenso pressórico fisiológico do sono e uma relação negativa entre frequência cardíaca e pressão arterial¹⁸.

Quadro 1 – Sensibilidade e especificidade dos testes bioquímicos utilizados no diagnóstico de feocromocitoma

Teste	Sensibilidade	Especificidade
NE + E plasmáticos	85%	97%
NE + E urinários (24 h)	85-100%	72-99,5%
NMN + MN urinários (24 h)	97-100%	84-98%
VMA urinário (24 h)	64-90%	87-98%

Fonte: Werbel SS, Ober KP, 1995⁵

NE = norepinefrina; E = epinefrina; NMN = normetanefrina; MN metanefrina; VMA = ácido vanil mandélico. Para todos os testes acima, foi utilizada a técnica de HPLC (cromatografia líquida de alta *performance*).

Quadro 2 – Sensibilidade e especificidade dos principais métodos de imagem para localização do feocromocitoma

Parâmetro	TC (%)	RM (%)	MIBG (%)
Sensibilidade	98	100	78
Especificidade	70	67	100
VP (+)	69	83	100
VP (-)	98	100	87

Fonte: Bravo EL, 1991 16.

TC = tomografia computadorizada; RM = ressonância magnética; MIBG = cintilografia com metaiodobenzilguanidina; VP (+) = valor preditivo positivo; VP (-) = valor preditivo negativo.

Diagnóstico diferencial

As principais condições clínicas que podem simular o feocromocitoma e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial são: hipertensão arterial lábil hiperdinâmica, taquiarritmias paroxísticas, angina, edema agudo pulmonar, ansiedade, síndrome do pânico, enxaqueca, tumores e traumas cerebrais, porfiria, disautonomia, tireotoxicose, síndrome do climatério, eclâmpsia, hipoglicemia, diabetes melito, síndrome carcinóide, hipertensão arterial pós-cirúrgica e crise hipertensiva associada a medicamentos (inibidores da monoaminoxidase, suspensão abrupta de clonidina e outros anti-hipertensivos)^{1,8}.

Tratamento

Feocromocitomas não tratados determinam mortalidade precoce por complicações renais, cardíacas, cerebrais e vasculares provocadas pela grave hipertensão, podendo ocorrer, inclusive, morte súbita durante um paroxismo^{2,3}.

O tratamento cirúrgico é a conduta terapêutica definitiva. Nos casos em que o tratamento cirúrgico curativo não é possível, o tratamento clínico pode reduzir o número de paroxismos e as lesões de órgãos-alvo com relativa melhora da expectativa de vida. Nos tumores múltiplos a cintilografia com metaiodobenzilguanidina pode identificar as localizações tumorais fornecendo condições para a abordagem cirúrgica. Nos feocromocitomas malignos com metástases irressecáveis, além do controle anti-hipertensivo, impõem-se medidas como quimioterapia, embolização de tumores, radioterapia e analgesia (em casos de dor). Nestes, casos malignos é utilizada a combinação de ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina, com redução do tumor em 57% e boa resposta bioquímica em 79% dos casos. A telerradioterapia pode ser paliativa nas metástases ósseas e no

controle da dor. Também é utilizada a ablação com altas doses repetidas de metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 131¹².

A utilização de um inibidor da síntese de catecolaminas, alfa-metil-p-tirosina, pode reduzir em 80% o nível de catecolaminas circulantes e aliviar algumas manifestações clínicas da doença. Essa nova medicação pode estar indicada, principalmente, nos casos inoperáveis em associação aos alfabloqueadores. Os efeitos adversos do medicamento, tais como sedação, diarreia e sinais extrapiramidais, não são incomuns⁸.

O preparo clínico é de fundamental importância para o sucesso do tratamento cirúrgico. O uso de bloqueadores alfa-1-adrenérgicos deve preceder em pelo menos duas semanas a realização da cirurgia, para promover uma redução na vasoconstrição sistêmica e reduzir os riscos e a hipotensão após a remoção da neoplasia. Em nosso meio, utilizamos mais frequentemente o prazosin. A dose inicial é de 1 mg, administrado à noite, ou com o paciente em repouso, podendo-se chegar até 20 mg/dia, em duas ou mais tomadas. Novos alfa-1-bloqueadores, como doxazosin e terazosin, também podem ser utilizados.

Outros anti-hipertensivos podem ser usados como auxiliares no controle pressórico. Os betabloqueadores (que só devem ser iniciados após o alfabloqueio), os inibidores da ECA, os antagonistas dos canais de cálcio e os simpaticolíticos centrais são geralmente úteis após a realização das provas bioquímicas e na estabilização pressórica pré-cirúrgica.

Os paroxismos devem ser tratados com nitroprussiato de sódio endovenoso em infusão contínua, na dose de 0,5 a 10 microgramas/minuto, dependendo da resposta.

Betabloqueadores endovenosos podem ser necessários em caso de taquiarritmias supraventriculares, enquanto a lidocaína deve ser utilizada nos casos de taquicardia ventricular.

Tratamento cirúrgico – A remoção cirúrgica total do tumor é o tratamento ideal. Entretanto, tanto a anestesia quanto a própria cirurgia têm um grande potencial de complicações, exigindo preparação pré-operatória, assim como intensivos cuidados pré e pós-cirúrgicos¹⁹.

O preparo anestésico-cirúrgico deve incluir monitorização das pressões intra-arterial e venosa central, de temperatura, eletrocardiográfica, oxicapnografia e sondagem vesical de rotina.

A equipe de anestesia deve escolher cuidadosamente os medicamentos a serem empregados^{1,2}. A incisão transperitoneal de Chevron tem sido classicamente utilizada para a abordagem dos feocromocitomas adrenais. Contudo, já há alguns anos, tem aumentado a experiência da cirurgia laparoscópica, inclusive em nosso meio^{19,20}. As principais complicações anestésico-cirúrgicas são: hipertensão arterial grave (por indução anestésica, estresse cirúrgico ou manipulação do tumor), arritmias, hipotensão pré e pós-operatória e hipoglicemia (muitas vezes grave, exigindo observação dos níveis glicêmicos)¹⁹.

Os pacientes submetidos à remoção total e precoce da neoplasia apresentam, em geral, remissão total dos sintomas e controle da hipertensão arterial. Muitos pacientes, entretanto, podem manter-se hipertensos em consequência da hipertrofia vascular remanescente ou alterações funcionais renais, necessitando de controle clínico¹. A presença de hipertensão pode também ser causada pela presença de restos tumorais não removidos ou metástases⁶. Se o exame anatomopatológico e a exploração cirúrgica sugerirem malignidade, o mapeamento cintilográfico com metaiodobenzilguanidina pode ser útil na localização desses tumores remanescentes.

Feocromocitomas não operados têm uma mortalidade em 5 anos de aproximadamente 44%⁸.

Abstract

Pheochromocytoma – diagnostic and treatment

Pheochromocytomas are the cause in 0.1% to 0.5% of the patients with arterial hypertension. These tumors may provoke fatal hypertensive crisis during anesthesia induction, invasive tests, surgical procedures and other stress situations. Besides arterial hypertension, the most frequent

symptoms and signs are: cephalgia, sudoresis, palpitations, orthostatic hypotension, pallor, anxiety, nausea and weight lost. Functional diagnostic evaluation include analysis of urinary metanephrines and vanilmandelic acid, and plasma catecholamines and the localization of the tumor is performed by computed tomography, magnetic resonance and MIBG-scintigraphy. The correct diagnosis and surgical treatment can solve the problem in the majority of the cases.

Keywords: Pheochromocytoma; Secondary hypertension; Adrenal gland.

Rev Bras Hipertens 9: 160-164, 2002

Referências

1. Malachias MVB, Victória IMN. Atualização em Feocromocitoma. *Rev Bras Cardiol* 2001; 2: 52-60.
2. Malachias MVB, Victória IMN, Nascimento-Neto RM, Hipertensão no Feocromocitoma. In: Porto CC. *Doenças do Coração*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998; pp. 501-4.
3. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G et al. Rt advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Int Med* 2001: 315-29.
4. Shapiro B, Fig LM. The management of pheochromocytoma. In: Barkan A (ed.). *Medical therapy of endocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 18: 443-81.
5. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma: Update on diagnosis, localization and management. In: Ober KP (ed.). *Endocrine emergencies. Med Clin North Am* 1995; 79: 131-53.
6. Shapiro B, Gross MD. Pheochromocytoma. In: Zaloga GP (ed.). *Endocrine emergencies. Crit Care Clin* 1991; 1: 1-21.
7. Sheps SG, Jiany N, Klee GG et al. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 88-95.
8. Kaplan NM. Pheochromocytoma (with a preface about incidental masses). In: Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; pp. 367-87.
9. Whalen RK, Althansen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147, 1-10.
10. Gifford Jr RJ, Manger WM, Bravo EL. Pheochromocytoma. In: Bravo EL (ed.). *Endocrine hypertension. Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 387-404.
11. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine and the dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 1992; 16: 759-64.
12. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356-68.
13. Smircic TS, Ferencic Z. Pheochromocytoma without hypertension. *J Intern Med* 1994; 235: 373-4.
14. Victória IMN, Araújo LR, Purish S et al. cols.: Incidentaloma adrenal com elevação de normetanefrinas urinárias. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1996; 40: 209-12.
15. Façal S, Shiota D. Aspectos clínicos diagnósticos e terapêuticos do feocromocitoma. *Hiperativo* 1994; 2: 15-20.
16. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40: 544.
17. Strenstöm G, Swedberg K. QRS amplitudes, QTc intervals and ECG abnormalities in pheochromocytoma patients before, during and after treatment. *Acta Med Scand* 1988; 224: 231-5.
18. Gallen IW, Taylor RS, Salzmann MB et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure and heart in a patient with a predominant adrenaline secreting pheochromocytoma. *Postgrad Med J* 1994; 70: 589-91.
19. Terachi t, Yoshida O, Matsuda T et al. Complications of laparoscopic and retroperitoneoscopic adrenalectomies in 370 cases in Japan: a multi-institutional study. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 suppl (S 1): 211s-214Ss.
20. Castilho LN, Medeiros PJ, Mitre AI, Denes FT, Lucon AM, Arap S. *Rev Hosp Clin Fac São Paulo* 2000; 55 (3): 93-100.