

# *Captção Diferenciada de Meta-Iodobenzilguanidina em Paciente com Feocromocitoma Bilateral e Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2A*

## *apresentação de caso*

### RESUMO

O feocromocitoma que ocorre na síndrome de Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A (NEM-2A), também conhecida como síndrome de Sipple, é muitas vezes bilateral e multicêntrico. O uso da cintilografia com meta-iodobenzilguanidina (M-IBG) é um método seguro e eficaz para o diagnóstico de localização do feocromocitoma, particularmente nos casos de sítio extra-adrenal, recorrência pós-operatória ou doença metastática maligna. Apresentamos o caso de uma paciente feminina de 26 anos com NEM-2A e feocromocitoma adrenal bilateral (visualizado na Ressonância Nuclear Magnética e confirmado pelo exame histopatológico), cuja cintilografia com  $^{131}\text{I}$  M-IBG revelou marcada diferença de captação entre as adrenais (mínima à direita e mais intensa à esquerda). Relevante no caso, foi o fato do tumor à direita ser muito maior (5,5 cm de diâmetro) do que à esquerda (3,0 cm de diâmetro), funcionalmente iguais (caracterizado por complicações pré-operatórias quando da manipulação cirúrgica) e histopatologicamente similares. Concluímos que nos casos de NEM-2A, a captação negativa ou discreta de M-IBG não exclui a necessidade de exploração cirúrgica bilateral das adrenais. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43/2: 125-8).

**Unitermos:** Feocromocitoma; Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A; Meta-iodobenzilguanidina; Síndrome de Sipple

### ABSTRACT

The pheochromocytoma that occurs in Multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN-2A), also known as Sipple's syndrome, is often bilateral and multicentric. The use of Meta-iodobenzylguanidine (M-IBG) scintigraphy is a safe and efficacious technique for the location of suspected pheochromocytoma, especially for the cases of nonadrenal sites, recurrence post-operative and malignant metastatic disease. We present the case of a 26-years-old female patient with MEN-2A and bilateral adrenal pheochromocytoma (visualized by Magnetic Nuclear Resonance and confirmed by histopathological exam), whose MIBG scintigraphy showed marked differentiated uptake of the adrenals (minimal on the right and more intense on the left). Relevant is the fact that the right tumor is much larger (5.5 cm of diameter) than the left (3.0 cm), functionally equal and with similar histology. We concluded that in the cases of MEN-2A, a minimal or negative M-IBG uptake does not exclude the need of bilateral surgical exploration of the adrenals. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43/2: 125-8).

**Keywords:** Pheochromocytoma; Multiple endocrine neoplasia type 2A; Meta-iodobenzylguanidine; Sipple's syndrome

**A**NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA do tipo 2A (NEM 2A), também conhecida como síndrome de Sipple, consiste de carcinoma medular da tireóide bilateral e multicêntrico, feocromocitoma unilateral ou bilateral e, menos comumente, hiperplasia ou adenoma das paratireóides (1). Os

*Marcus M.S. Oliveira*  
*Débora V. Soares*  
*Alice H.D. Violante*  
*Mônica R. Gadelha*  
*Rossana Corbo*  
*Dione C.A. Dock*  
*Mário Vaisman*

*Serviço de Endocrinologia, Hospital  
Universitário Clementino Fraga  
Filho, Universidade Federal do Rio de  
Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 09/01/98*  
*Revisado em 08/10/98*  
*Aceito em 12/11/98*

pacientes com esta síndrome podem se apresentar com manifestações de feocromocitoma, um nódulo tireoidiano, hipercalcemia ou alguma combinação dos três, mas com o rastreamento de rotina de famílias afetadas, a hiperplasia das células C da tireóide é a apresentação inicial mais comum. Feocromocitoma é identificado em aproximadamente 50% dos pacientes e a anormalidade da paratireóide ocorrem em 19 a 35%.

Feocromocitomas são tumores funcionantes da medula adrenal. Em torno de 90% estão localizados nas glândulas adrenais e 10% extra adrenais em adultos; são bilaterais em 10% dos adultos afetados e em torno de 30% são malignos. Há um aumento da incidência de feocromocitoma, em particular bilateral, na NEM 2A (2).

O diagnóstico laboratorial da doença adrenal medular é feito através das dosagens urinárias elevadas de metanefrina, catecolaminas e frações e ácido vanil mandélico. O diagnóstico de localização pode ser feito através de Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM) que tem uma interessante capacidade discriminatória entre as massas adrenais (3), com o típico hipersinal em T<sub>2</sub> que é altamente específico de feocromocitoma (4). A cintilografia com Meta-iodobenzilguanidina (M-IBG) é um método complementar seguro, não invasivo e eficaz para localização (3,5), tratando-se de uma técnica tanto sensível (88%) quanto específica (99%) (3,5-7).

Apresentamos o caso de uma paciente com feocromocitoma adrenal bilateral (NEM-2A) cuja cintilografia com I<sup>131</sup>M-IBG mostrou marcada diferença na intensidade da captação entre os dois tumores.

## RELATO DE CASO

Paciente branca, 26 anos, casada, natural do Rio de Janeiro, foi internada no Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Faculdade de Medicina da UFRJ, com história de quatro anos com palpitações associado à cefaléia. Há três anos descoberto nódulo tireoidiano, cuja punção aspirativa por agulha fina revelou padrão folicular. No pré-operatório constatou-se hipertensão arterial sistêmica e durante o ato cirúrgico apresentou picos hipertensivos. Submetida à tireoidectomia total subcapsular, com diagnóstico histopatológico de carcinoma medular da tireóide.

Desde então vem apresentando crises hipertensivas frequentes associadas à cefaléia e palpitação. Em uso de levotiroxina 125 mcg/dia, nifedipina 30 mg/dia e hidroclorotiazida 50mg/dia.

Refere história familiar de doença tireoidiana. Mãe hipertensa e tireoidectomizada, com diagnóstico

de carcinoma papilífero (confirmado por revisão de lâmina). Avó materna, tio materno e prima com tireoideopatia (SIC). Não relata história familiar de litíase renal. Apresenta ciclos menstruais regulares, faz uso de contraceptivo oral e nunca engravidou.

Ao exame físico apresentava-se com cicatriz hipertrófica em região cervical anterior, ausência de linfonodomegalias cervicais e tireóide impalpável. PA (deitada e em pé): 150x100 mmHg; FC: 80 bpm. Durante o exame apresentou súbita aceleração para 100 bpm. Ritmo cardíaco regular em 2 tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros. Abdome plano, peristáltico, indolor, sem visceromegalias e/ou massas palpáveis. O restante do exame não apresentava alterações.

Em função do quadro clínico, a investigação complementar foi orientada no sentido de provável NEM 2A. Os exames laboratoriais revelaram aumento de norepinefrina e epinefrina urinárias, confirmando o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma e também sugeriram hiperparatireoidismo (PTH inapropriadamente alto) (tabela 1). A ultra-sonografia de pescoço visualizou apenas istmo e não identificou linfonodomegalia. A RNM de abdome evidenciou massas localizadas em topografia de adrenais direita e esquerda medindo, respectivamente, 4,5 x 5,5 cm e 3 cm de diâmetro, com o característico sinal hiperintenso em T<sub>2</sub>. (figuras 1A e 1B).

Foi então realizada cintilografia com I<sup>131</sup>M-IBG. Não foi necessário preparo com solução de Lugol por se tratar de uma paciente já tireoidectomizada. Foram administrados 6,0 mCi do radio-

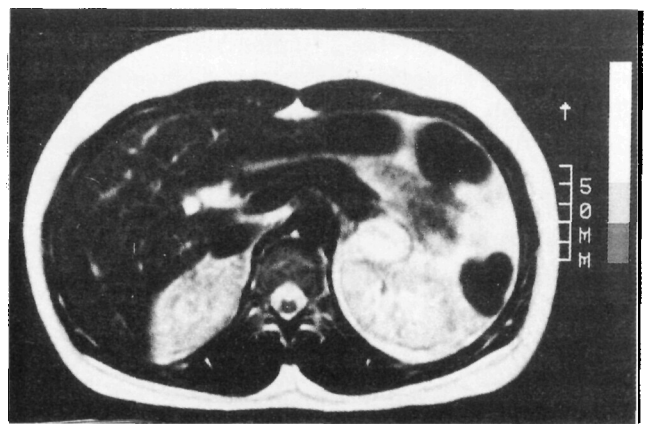
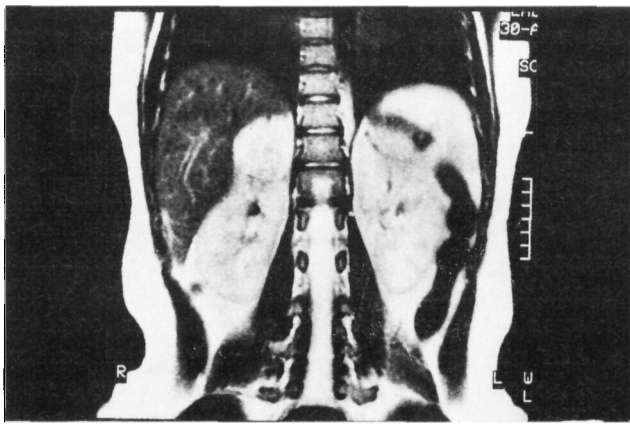
**Tabela 1** - Resultados dos exames laboratoriais realizados na paciente (em uso de LT<sub>4</sub> 125 mcg/dia)

|                                    | Resultado | Valor de Referência |
|------------------------------------|-----------|---------------------|
| Norepinefrina plasmática* (pg/ml)  | 745,7     | até 1400            |
| Epinefrina plasmática* (pg/ml)     | 145,0     | até 140             |
| Dopamina plasmática* (pg/ml)       | 33,0      | até 30              |
| T <sub>4</sub> livre (ng/dl)       | 1,5       | 0,8-2,0             |
| TSH (mU/ml)                        | 1,6       | 0,45-4,5            |
| Fósforo (mg/dl)                    | 3,6       | 2,5-5,0             |
| Cálcio difusível (ng/dl)           | 5         | 4,5-5,2             |
| calcitonina (pg/ml)                | 11        | até 50              |
| PTH intacto (pg/ml)                | 75        | 12-72               |
| Urina 24h:                         |           |                     |
| VMA** (mg/24h)                     | 5,2       | até 7,0             |
| Norepinefrina*** (mcg/24h)         | 135,6     | 15-80               |
| Epinefrina*** (mcg/24h)            | 62,5      | até 20              |
| Dopamina*** (mcg/24h)              | 10,0      | 60-350              |
| Metanefrina*** (mcg/mg creatinina) | 0,83      | até 1,0             |

\* Método H. P. L. C.

\*\* Método PISANO (oxidação após extração ácida).

\*\*\*Método: Cromatografia de alta resolução.



**Figura 1** - Ressonância Nuclear Magnética do abdome (A) imagem em corte coronal, ponderada em T<sub>2</sub>, após a administração de contraste, apresentando formação expansiva em adrenal direita com sinal hiperintenso (B) em plano axial; nota-se lesão na adrenal esquerda também com hipersinal em T<sub>2</sub>.



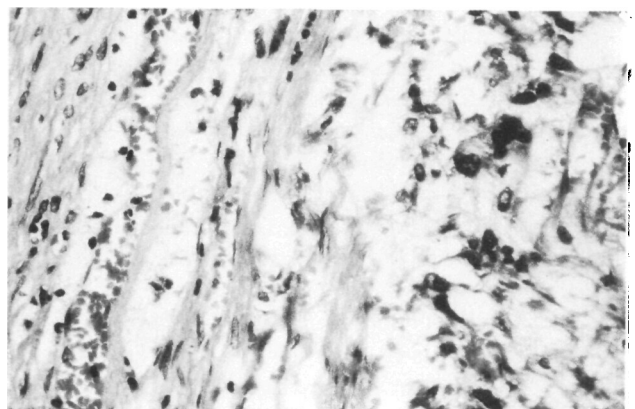
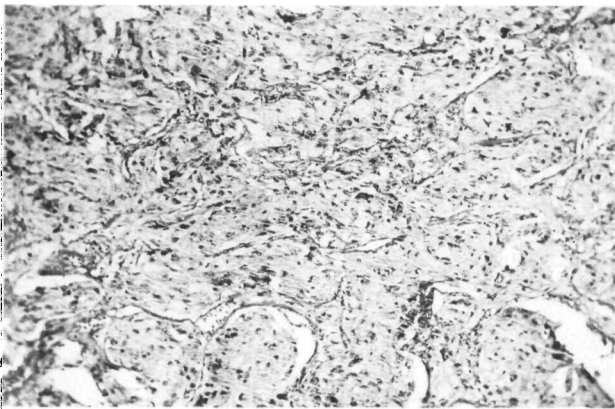
**Figura 2** - Cintilografia com M-IBG mostrando captação intensa em topografia de supra-renal esquerda e discreta captação em supra-renal direita com 72 horas.

traçador e feita a captação com 24, 48 e 72 horas em um aparelho Gamacâmera-Ohio nuclear modelo sigma 410. Observou-se intensa captação em adrenal esquerda com 48 e 72 horas e apenas mínima captação em adrenal direita (figura 2).

Uma vez confirmado o diagnóstico de feocromocitoma, foi iniciado preparo pré-operatório com prazosin 1 mg/dia, com aumento progressivo da dose até 8 mg/dia, quando obteve  $\pm$  bloqueio. Submetida à laparotomia com incisão mediana. Durante a adrenalectomia bilateral, houve picos hipertensivos à manipulação de ambas as massas.

Após a cirurgia manteve-se normotensa recebendo alta hospitalar em uso de levotiroxina 125 mcg/dia e prednisona 7,5 mg/dia.

O exame histopatológico das peças cirúrgicas revelou padrão semelhante entre as supra-renais. Macroscopicamente as glândulas apresentavam-se bem delimitadas, com as superfícies de corte amareladas, com áreas vinhosas medindo à esquerda 3,5 cm e à direita 5,5 cm nos maiores diâmetros. Microscopicamente observou-se os achados característicos (figuras 3A e 3B) confirmando o diagnóstico de feocromocitoma.



**Figura 3** - Feocromocitoma (A) padrão lobular de crescimento (B) células com citoplasma granular e presença de glóbulos hialinos.

Em relação ao hiperparatireoidismo o diagnóstico se confirma através da dosagem elevada de cálcio difusível com PTH inapropriadamente alto, apesar de estar com valores absolutos apenas discretamente acima dos limites da normalidade. Após a completa recuperação da cirurgia abdominal, deverá ser submetida à exploração cervical.

## DISCUSSÃO

Trata-se de um caso típico de MEN 2A, cujo aspecto mais relevante prende-se ao fato de a paciente apresentar feocromocitoma bilateral, sendo que a maior massa que se localizava na adrenal direita mostrou mínima captação do radiotraçador ( $I^{131}$ MIBG), enquanto que à esquerda houve intensa captação.

Uma vez que o diagnóstico bioquímico é estabelecido, a localização do tumor é fundamental direcionar a abordagem para remoção cirúrgica.

A TC e RNM são excelentes métodos de localização, com alta sensibilidade para detecção de feocromocitoma uma vez que 90% se localiza nas supra-renais. No entanto, não definem a natureza funcional das desordens adrenais (8). Além disto, lesões adrenais menores que 2 cm de diâmetro e algumas lesões extra-adrenais maiores que 2 cm são freqüentemente não visualizadas pela TC (5). A cintigrafia com M-IBG é um método morfofuncional, eficaz para localização de feocromocitoma, especialmente nos casos de sites extra-adrenais, recorrência pós-operatória e doença metastática maligna (3,5,8).

Pattou FN realizou a cintigrafia com M-IBG em 73 pacientes com uma acurácia diagnóstica de 77%, que se eleva para 96% quando associado à TC e para 93% com a RNM. Em 12 pacientes (16%) o resultado foi falso negativo e em 5 (7%) falso positivo. Ainda em relação a este estudo, em 10 pacientes com feocromocitoma bilateral, uma das lesões não acumulou MIBG em dois casos (um esporádico e um NEM 2A) (4).

Desta forma, o M-IBG parece ser um valioso método complementar principalmente quando associado a um outro método de imagem (TC ou RNM) na localização do tumor. Entre as vantagens deste método estão a sua alta especificidade e o fato de permitir estudo do corpo inteiro (2,6,9). Existem também limitações devido à ampla variação de avidéz da adrenal normal pelo M-IBG. Raramente a captação em um tumor pode ser tão discreta que se sobrepõe àquela vista na adrenal normal ou pode estar totalmente ausente (2).

Os pacientes com cintigrafia falso-negativas têm lesões mais freqüentemente extra-adrenais abdominais, mas não diferem significativamente em características bio-

químicas e histológicas de lesões demonstradas à cintigrafia (5). Shapiro B. encontrou nos tumores que captaram  $I^{131}$ M-IBG imunohistoquímica positiva para cromogranina A. A presença deste material é um marcador da natureza neuroendócrina dos tumores e a relação dos níveis plasmáticos de cromogranina A e a captação do feocromocitoma precisa ainda ser explorada (5).

Concluimos que a cintigrafia com M-IBG e os métodos de imagem (TC ou RNM) têm papéis complementares e que, nos casos de NEM 2A, a captação negativa ou discreta do radiotraçador não exclui a necessidade de exploração cirúrgica bilateral das adrenais.

## REFERÊNCIAS

1. Gagel RF. Multiple endocrine neoplasia. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. **Williams Textbook of Endocrinology**. Philadelphia: Saunders, 1998;1627-49.
2. Francis IR, Glazer GM, Shapiro B, Sisson JC, Grossy BH. Complementary roles of CT and  $I^{131}$ M-IBG scintigraphy in diagnosing pheochromocytoma. **AJR** 1983;141:719-25.
3. Troncione L. Radiolabelled metaiodobenzylguanidine in the diagnosis of neural crest tumours. In: Murray IPC, Ell PJ, editors. **Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment**. London: Churchill Livingstone - Edinburgh, 1994;745-56.
4. Pattou FN, Combemale FP, Poirrette JF, Carnaille B, Wemeau JL, Huglo D et al. Questionability of the benefits of routine laparotomy as the surgical approach for pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. **Surgery** 1996;120:1006-12.
5. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. **J Nucl Med** 1985;26:576-85.
6. Shulkin BL, Wieland DM, Schwaiger M, Thompson NW, Francis IR, Haka MS et al. Pet scanning with hydroxyephedrine: an approach to the localization of pheochromocytoma. **J Nucl Med** 1992;33:1125-31.
7. Shoulkin BL, Koeppe RA, Francis IR, Deeb GM, Lloyd RV, Thompson NW. Pheochromocytomas that do not accumulate metaiodobenzylguanidine: localization with pet and administration of FDG. **Radiology** 1993;186:711-5.
8. Nielsen JT, Nielsen BV, Rehling M. Location of adrenal medullary pheochromocytoma by I-123 metaiodobenzylguanidine aspect. **Clinical Nuclear Medicine** 1996;21:695-9.
9. Reuland P, Overkamp D, Aicher PK, Bien S, Müller-Schauenburg W, Feine U. Catecholamine secreting glomus tumor detected by iodine-123 - MIBG scintigraphy. **J Nucl Med** 1996;37:463-5.

### Endereço para correspondência:

Mário Vaisman  
Rua General Venâncio Flores 368/302  
22441-090 Rio de Janeiro, RJ