

*Maria Adelaide A. Pereira
Bruno Ferraz de Souza
Daniel Soares Freire
Antonio Marmo Lucon*

*Disciplina de Endocrinologia e
Metabologia, Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo,
São Paulo, SP.*

*Recebido em 25/09/04
Aceito em 30/09/04*

RESUMO

Apresentamos a experiência do Hospital das Clínicas da FMUSP, com o diagnóstico clínico, laboratorial e topográfico e com o tratamento do feocromocitoma. Embora novos testes bioquímicos, como as determinações de metanefrinas plasmáticas, tenham maior sensibilidade no diagnóstico desse tumor, testes mais disponíveis, como as determinações de metanefrinas urinárias e catecolaminas plasmáticas e urinárias ainda demonstram grande valor no diagnóstico. Eventuais falso-negativos e falso-positivos podem ser identificados com os testes de estímulo e depressão e com a exclusão do uso de droga. A ressonância magnética é o método mais sensível na identificação topográfica do tumor. O tratamento do tumor, exceto quando houver contra-indicações, é sempre cirúrgico e deve ser precedido pelo tratamento clínico. A identificação desse tumor é de fundamental importância no sentido de se prevenir a ocorrência de eventos com alta morbidade e mortalidade, bem como na identificação de outras síndromes neoplásicas que podem estar associadas a ele. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/5:751-775)**

Descritores: Feocromocitoma; NEM-2; Síndrome de von Hippel-Lindau; Catecolaminas; Metanefrinas

ABSTRACT

Pheochromocytoma.

We present the experience of Hospital das Clínicas, FMUSP, with the clinical, biochemical and topographic diagnosis of pheochromocytoma, as well as the therapeutic approaches. Although new biochemical tests, as plasma metanephrines determination, have greater sensibility in the diagnosis of this tumor, more feasible tests, such as urinary metanephrines and urinary and plasma catecholamines, still have important diagnostic value. Eventual false-negative and false-positive results can be identified with stimulation and suppression tests and drug withdrawal. Magnetic resonance imaging has the greatest sensibility for the topographic diagnosis. In the absence of absolute contraindications, treatment is always surgical, and should be preceded by clinical therapy. Precise diagnosis of this tumor is important to prevent cardiovascular events that imply high morbidity and mortality, as well as to identify other neoplastic syndromes that may be associated. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/5:751-775)**

Keywords: Pheochromocytoma; MEN-2; von Hippel-Lindau syndrome; Catecholamines; Metanephrines

DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

FEOCROMOCITOMA É UM TUMOR RARO, originário das células cromafins, e sua manifestação clínica mais comum é elevação da pressão arterial (1,2). Estimava-se que cerca de 1 em cada 1000 pacientes hipertensos fosse portador de feocromocitoma, mas avaliações de populações de hipertensos, de material de autópsia e de pacientes portadores de incidentaloma adrenal têm demonstrado uma prevalência um pouco maior dessa patologia (3-7). Particularmente, os estudos referentes aos incidentalomas adrenais têm demonstrado que uma porcentagem significativa desses tumores são feocromocitomas (8-12). Desta forma, muitos tumores não diagnosticados durante a vida porque eram assintomáticos ou porque não foram devidamente investigados podem ter sido responsáveis pelo óbito do paciente, como demonstram vários estudos de autópsia (4,13).

De qualquer forma, embora o feocromocitoma seja uma causa rara de hipertensão, o seu diagnóstico é de fundamental importância porque: 1) Oferece oportunidade para que a hipertensão possa ser curada através da cirurgia; 2) Cerca de 10 a 15% desses tumores são malignos e seu diagnóstico precoce é importante no sentido de se evitar evolução metastática; 3) O feocromocitoma, como veremos posteriormente, pode ser o indicador da presença de síndromes genéticas e, dessa forma, ser a primeira pista para a descoberta de outros tumores que também podem ser fatais, como o carcinoma medular de tireóide na síndrome NEM 2A e 2B ou como tumores cerebrais e renais na síndrome de von Hippel-Lindau; 4) Finalmente, o feocromocitoma pode provocar crises adrenérgicas associadas com grande morbidade e mortalidade cardiovasculares, de tal forma que a não identificação do tumor pode ser fatal para o paciente. O risco do não diagnóstico foi demonstrado com clareza num estudo da Mayo Clinic que, ao analisar 54 pacientes portadores de feocromocitoma nos quais o diagnóstico foi feito na autópsia, revelou que a existência do tumor contribuiu para o óbito em 55% dos casos, e ele não era suspeito em 75% deles (4).

O Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP fez estudo retrospectivo dos casos de feocromocitomas atendidos nesse hospital nos últimos 27 anos. Esse estudo permitiu a análise dos dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e evolutivos de 91 pacientes. A natureza do levantamento não permitiu a análise de incidência e prevalência dessa patologia, mas ficou sugerida a sua raridade, também no nosso meio, já que foram atendidos cerca de três casos por ano

HCFMUSP, que é um dos principais centros de referência médica do país. Vamos apresentar os dados do nosso estudo e, sempre que necessário, incluiremos os da literatura.

QUADRO CLÍNICO

O tumor ocorre em todas as faixas etárias, embora seja uma doença mais freqüente na vida adulta, preferencialmente entre a 3ª e 4ª década de vida. É interessante notarmos que estudos relativos a feocromocitomas detectados na investigação de incidentalomas adrenais têm demonstrado que esses tumores ocorrem numa faixa etária mais avançada. Não parece haver predomínio nítido de um sexo sobre o outro (14). Na nossa casuística, a idade dos pacientes foi de 37 ± 14 anos (9 a 72 anos) e não observamos predomínio de um sexo sobre o outro, sendo 56% pacientes do sexo feminino e 44% do sexo masculino (figura 1). A quase totalidade (86%) dos nossos pacientes era da raça branca, com apenas 11% da raça negra e 4% da raça amarela. A história clínica teve duração variável de 6 dias a 24 anos, com uma média de 5 anos. Portanto, duração prolongada da história clínica não deve afastar a possibilidade do diagnóstico desse tumor.

A maioria dos sintomas e sinais encontrados em pacientes portadores de feocromocitoma é consequência direta dos efeitos cardiovasculares, metabólicos e viscerais das catecolaminas, embora nem sempre seja possível correlacionar o quadro clínico com os níveis destas aminas. Essa falta de correlação foi muito bem demonstrada em trabalho de Bravo e col., no qual os autores observaram pacientes com o mesmo nível de pressão arterial e níveis bastante diferentes de catecolaminas, bem como pacientes com o mesmo nível de catecolaminas e com pressão arterial bastante diferentes, desde normal até muito elevada (15). Vários

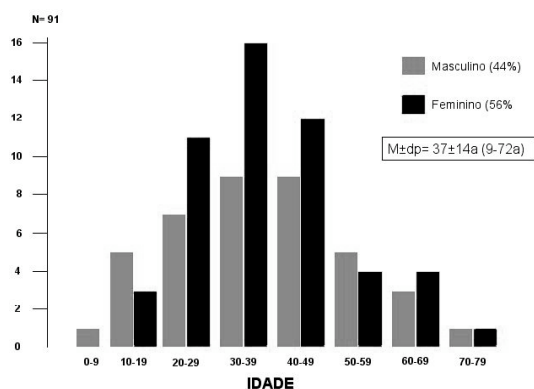


Figura 1. Feocromocitoma: Distribuição Sexo e Idade (HCFMUSP).

fatores podem explicar a inexistência dessa relação, que nós esperaríamos ser direta, entre os níveis de catecolaminas circulantes e da pressão arterial. Em primeiro lugar, poderiam haver diferenças individuais na sensibilidade dos vasos periféricos às catecolaminas. Em segundo, sabemos que a liberação constante de catecolaminas leva a uma diminuição da sensibilidade dos receptores adrenérgicos às catecolaminas, fenômeno esse descrito como *down regulation*, e que poderia explicar a ocorrência de níveis elevados de catecolaminas e pressão arterial normal. Este fenômeno também poderia explicar a hipotensão arterial que pode ocorrer nos pacientes com feocromocitoma. Em terceiro lugar, a vasoconstrição mantida poderia levar a uma resposta adaptativa de diminuição da volemia, que tenderia a baixar a pressão arterial, mesmo frente a níveis elevados de catecolaminas. Embora essa hipovolemia não tenha sido documentada em todos os pacientes portadores de feocromocitoma (16), ela poderia explicar tanto a falta de correlação entre os níveis de catecolaminas e os da pressão arterial, bem como a ocorrência de hipotensão postural. Em quarto lugar, o feocromocitoma poderia produzir substâncias vasodilatadoras e as suas ações se somariam às das catecolaminas, modificando a resposta dos vasos e, portanto, o efeito final sobre a pressão arterial. Os tumores também podem produzir outras substâncias vasoconstritoras, além das catecolaminas, sendo uma delas o neuropeptídeo Y, e isto, também, poderia explicar a falta de correlação entre pressão arterial e o nível de catecolaminas. Finalmente, sabemos que o sistema nervoso simpático contribui para a hipertensão arterial dos pacientes com feocromocitoma, fenômeno esse claramente demonstrado pela resposta de queda de pressão arterial após a administração de agonista α_2 de ação central (clonidina), que atua inibindo o tônus simpático. Esta participação ativa do sistema simpático se deve, provavelmente, ao fato de que as catecolaminas liberadas pelo tumor, além de serem metabolizadas, também são estocadas no neurônio pós-ganglionar simpático, como vimos anteriormente. Portanto, qualquer fator que ative o sistema simpático poderá provocar crises hipertensivas importantes sem aumentar proporcionalmente o nível de catecolaminas circulantes, porque a NA liberada na placa efetora tem grande eficácia biológica. Este fenômeno, de ativação do SNS, pode explicar a dissociação existente entre os níveis de catecolaminas circulantes e da pressão arterial e porquê fatores que atuam no sistema nervoso central (hipoglicemia, estresse, anestesia etc.) podem provocar crises de hipertensão arterial em pacientes com feocromocitoma (14).

A apresentação clínica em 74 dos nossos pacientes (81%) foi de síndrome hiperadrenérgica, ou seja, hipertensão arterial associada ou não a outros sintomas dependentes da produção tumoral de catecolaminas. Desses, 74% se apresentava com hipertensão arterial mantida, à qual se somavam crises adrenérgicas, 14% tinha hipertensão mantida sem crises e 12% manifestava paroxismos adrenérgicos, mas com valores de pressão arterial normais nos períodos intercrises. O confronto desses dados clínicos com os da literatura revela apenas uma diferença digna de menção. Se comparados aos de outras casuísticas, os nossos pacientes apresentaram menor frequência de hipertensão arterial paroxística com normotensão entre as crises, e também menor frequência de elevação mantida da pressão arterial sem crises adrenérgicas (17,18). Um dado clínico característico do feocromocitoma é a labilidade da hipertensão arterial, mesmo nos pacientes portadores de hipertensão mantida.

Os principais sintomas durante as crises foram palpitação (77%), cefaléia (73%) e sudorese (70%). Todos os nossos pacientes com crises adrenérgicas apresentavam um ou mais desses sintomas: 41% tinha os três, 31% dois deles e 28% um. Portanto, a ocorrência de paroxismos de hipertensão arterial associados à sudorese, cefaléia e/ou palpitação é um dado bastante sugestivo de feocromocitoma e, portanto, tem valor preditivo positivo para este diagnóstico. Outros sintomas e/ou sinais, em ordem decrescente de frequência, foram palidez, náusea, dor abdominal, dispnéia, tontura, vômitos, tremores, dor torácica (tipo angina), embaçamento visual, poliúria pós-crise, convulsão, rubor facial, dor nugal, urticária, acidente vascular cerebral hemorrágico, *flushing*, calafrios e dor óssea (figura 2). Sintomas como nervosismo e ansiedade foram frequentemente relatados durante os paroxismos. Um dos pacientes se apresentou com quadro de acidente vascular cerebral hemorrágico e exemplificou

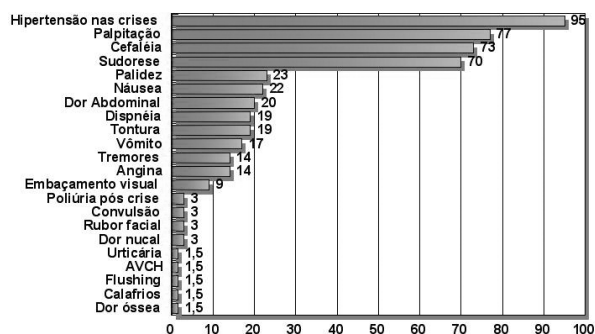


Figura 2. Sintomas adrenérgicos em 74 pacientes (HCF-MUSP).

a grande morbi-mortalidade dos paroxismos adrenérgicos. É interessante notar que tivemos rubor facial em um caso e reação urticariforme em outro. As reações do tipo *flushing* (vermelhidão com afogamento) são consideradas raras na presença de feocromocitoma, sendo que, na maioria das vezes, o que ocorre é palidez e, ocasionalmente, cianose, decorrentes da vasoconstrição periférica. Entretanto, em algumas circunstâncias, pode haver aumento de fluxo sanguíneo em pele devido à liberação de substâncias vasodilatadoras (tipo histamina) pelo tumor ou à vasodilatação reativa que se segue à vasoconstrição prévia (19,20). Além dessa sintomatologia, obstipação intestinal e perda de peso foram dados freqüentemente relatados na história clínica. Os paroxismos adrenérgicos ocorreram com uma freqüência variável, de esporádicos a várias vezes por dia; a duração de cada episódio também variou de minutos a horas, sendo, em geral, menor que 15 minutos. Essas crises podem ser desencadeadas por inúmeros fatores como palpação abdominal, aumento da pressão abdominal durante evacuação, micção (nos feocromocitomas vesicais), uso de drogas (metoclopramida, quimioterápicos, glucagon) e problemas emocionais. Embora não tenha sido possível a identificação de um fator desencadeante na maioria dos nossos pacientes, em alguns deles as crises foram, claramente, desencadeadas por problemas emocionais. Em um paciente portador de feocromocitoma vesical, os paroxismos eram provocados pela micção, e em outro com feocromocitoma associado a linfoma, crises adrenérgicas graves foram desencadeadas durante a quimioterapia.

Os outros 17 pacientes (19%) não apresentavam síndrome hiperadrenérgica, e nestes, o diagnóstico de feocromocitoma foi feito durante os seguintes procedimentos: rastreamento de síndromes genéticas familiares (5 pacientes), investigação de incidentaloma adrenal (5 pacientes), investigação de síndrome de Cushing (2 pacientes), rastreamento de metástases adrenais (2 pacientes), investigação de tumor abdominal e emagrecimento (1 paciente), investigação de inapetência e emagrecimento (1 paciente) e investigação de nódulo cervical, que se revelou feocromocitoma (1 paciente).

Do ponto de vista de exame físico, além da hipertensão arterial e dos sinais presentes nas crises adrenérgicas, observou-se hipotensão arterial postural em 39% dos pacientes nos quais esse dado foi pesquisado. As explicações para a ocorrência deste fenômeno são: a) diminuição da volemia decorrente da vasoconstrição mantida e da sudorese persistente; b) diminuição da sensibilidade e do número dos receptores adrenérgicos devido à produção elevada de catecolaminas (dessensibilização adrenérgica); c) produção

de substâncias vasodilatadoras; e d) presença de falsos transmissores. Como já foi referido, praticamente todos os nossos pacientes eram hipertensos, mesmo aqueles com hipotensão postural importante. Apenas 3 pacientes apresentavam paroxismos adrenérgicos com pressão arterial diastólica normal ou diminuída; essa condição tem sido descrita nos raros tumores que produzem apenas ou predominantemente adrenalina (21,22). Apenas 2 pacientes apresentavam sinais de insuficiência cardíaca congestiva e cardiomegalia ao exame radiológico. Entretanto, anormalidades eletrocardiográficas, como alterações da repolarização e sobrecarga ventricular esquerda ocorreram, com freqüência, nos nossos pacientes. O comprometimento cardíaco no feocromocitoma se deve ao aumento da pós-carga (miocardiopatia hipertensiva), à injúria miocárdica devido ao efeito lesivo direto das catecolaminas na musculatura cardíaca e à isquemia decorrente da vasoconstrição. Os dados da literatura mostram que 30% dos pacientes com feocromocitoma apresentam miocardite, que se manifesta por arritmias, insuficiência cardíaca ou alterações eletrocardiográficas inespecíficas e, na maioria das vezes, assintomáticas (23). Dois dos nossos pacientes apresentavam massa tumoral palpável no abdome e ambos eram portadores de feocromocitoma maligno. O exame do fundo de olho revelou anormalidades (aumento do reflexo dorsal, estreitamento arteriolar etc.) em 55% dos pacientes nos quais esse exame foi realizado; apenas um paciente, cujo quadro clínico era de acidente vascular cerebral hemorrágico, apresentava edema de papila bilateral. Um sinal, referido com relativa freqüência na literatura e que não foi observado nos nossos pacientes, é a presença de febre; esse sinal merece destaque porque pode ser acompanhado de neutrofilia, também decorrente da produção excessiva de catecolaminas, principalmente adrenalina, e, nesses casos, a hipótese de infecção é quase sempre aventada desviando-se a atenção do diagnóstico de feocromocitoma (24-26).

Como já foi discutido, os feocromocitomas podem produzir outros peptídeos e aminas, incluindo somatostatina, calcitonina, vasopressina, ACTH, histamina e serotonina, dentre outras (27-29). Embora algumas dessas substâncias possam modular ou mesmo neutralizar o efeito das catecolaminas, a sua produção, em geral, não tem tradução clínica, revelando-se apenas em estudos imuno-histoquímicos do tumor. Por outro lado, a produção dessas substâncias pode predominar na determinação do quadro clínico, introduzindo um sinal ou sintoma não muito usual. Exemplos disso são feocromocitomas produtores de outras aminas vasoativas que provocam quadros do tipo alérgico e tendência

à hipotensão postural, de ACTH que leva à síndrome de Cushing, de fatores eritropoiéticos com conseqüente policitemia e de PTH com hipercalcemia (30-33). Quatro dos nossos pacientes apresentaram quadro clínico de síndrome de Cushing; dois deles eram portadores de tumores produtores de catecolaminas e ACTH e dois tinham tumores produtores apenas de ACTH.

É importante lembrar a associação existente, embora ainda não totalmente explicada, entre feocromocitoma e calculose biliar; esse diagnóstico deve ser feito preferencialmente antes da retirada do tumor, já que a correção dos dois problemas pode ser realizada no mesmo tempo cirúrgico. Dos nossos 91 pacientes, 8 (9%) apresentavam calculose biliar.

Tivemos 3 pacientes com feocromocitoma unilateral e adenoma do cortex adrenal contralateral. Em um dos pacientes, o tumor cortical era produtor de andrógenos, e nos outros dois o tumor não era funcional. Associações desse tipo, embora já tenham sido relatadas na literatura, são raramente descritas (34-36).

FEOCROMOCITOMA ASSOCIADO A SÍNDROMES GENÉTICAS

Na maioria das vezes, o feocromocitoma é um tumor esporádico, não familiar. Entretanto, ele pode apresentar-se como uma patologia genética, com herança autossômica dominante de alta penetrância, ocorrendo isoladamente ou associado a outras patologias (18,37). As causas genéticas de feocromocitoma incluem as neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2 (NEM2),

doença de von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatose tipo 1 (NF1), síndrome de paraganglioma familiar e feocromocitoma isolado (tabela 1).

As síndromes das neoplasias endócrinas múltiplas são, tradicionalmente, divididas em neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM1) e tipo 2 (NEM2), esta última subdividida em neoplasia endócrina múltipla subtipo 2A (NEM 2A), subtipo 2B (NEM 2B) e carcinoma medular de tireóide (CMT) isolado familiar; os feocromocitomas, em geral, não fazem parte da NEM1 (neoplasias de hipófise, paratireóides e pâncreas), mas são componentes da NEM2A e 2B. A NEM2A inclui CMT, adenomas de paratireóides e feocromocitoma, e a NEM2B, CMT, ganglioneuromatose intestinal e de mucosa, feocromocitoma e hábito marfanóide (38-46). Tanto em uma como em outra síndrome, o feocromocitoma está presente em 50% dos casos e o CMT em virtualmente 100% dos casos. A síndrome NEM2 está associada a mutações germinativas do protooncogene RET, situado no cromossoma 10q11 (46,47). Na NEM2A, as mutações responsáveis por 80% a 85% de todos os feocromocitomas estão situadas no codon 634, enquanto mutações no codon 620 são menos freqüentes, mas também podem estar associadas ao aparecimento de feocromocitoma. Muito raramente, mutações nos códons 609, 611, 618 e 631 se associam ao feocromocitoma. Nos pacientes com NEM2B, mutações no codon 918 são as mais freqüentemente associadas ao feocromocitoma (48-51). Na síndrome de VHL, o feocromocitoma ocorre em 10% a 30% dos pacientes e pode estar associado a hemangioblastoma de SNC,

Tabela 1: Síndromes hereditárias associadas ao feocromocitoma

Síndrome	Clínica	Mutação	Risco de FEO
NEM2A	CMT FEO	RET	50%
NEM2B	Hiperparatireoidismo CMT FEO	RET	50%
VHL	Ganglioneuromatose de mucosa e intestino + hábito marfanóide Hemangioblastoma SNC, Angiomas retina, carcinoma e cistos renais, cistos e tumores pancreáticos	VHL	10 a 30%
Síndrome paraganglioma familiar	Paragangliomas cervicais	SDHD SDHB	20%?
NEF 1	Neurofibromas de nervos periféricos e manchas café com leite	NF1	1 a 5%

FEO= feocromocitoma, NEM2A e NEM2B = neoplasia endócrina múltipla tipos 2A e 2B, SNC = sistema nervoso central
VHL = von Hippel-Lindau, SDHD e SDHB = genes das subunidades D e B da succinil desidrogenase, NF1 = neurofibromatose tipo 1

angiomas de retina, carcinoma/cistos renais, cistos/tumores neuroendócrinos de pâncreas e cistoadenoma de epidídimo (52,53). Essa síndrome pode ser dividida em tipo 1, a mais comum e na qual não ocorre feocromocitoma, e tipo 2, na qual esse tumor pode ocorrer. O VHL tipo 2 pode ser subdividido em tres tipos: 2A (feocromocitoma + hemangioblastomas de retina e SNC e baixo risco para carcinoma de rim), 2B (feocromocitoma + hemangioblastomas de retina e SNC + tumores de rim + tumores de pâncreas) e 2C (apenas feocromocitoma) (54). Esta síndrome está associada a mutações germinativas no gene VHL, que é um gene supressor de tumor localizado no cromossoma 3p25 (55).

Recentemente, mutações do gene da sub-unidade D da succinato desidrogenase (SDHD) foram identificadas em pacientes com paragangliomas cervicais familiares (tumores do glomus), uma doença neuroendócrina relacionada ao feocromocitoma (56). Posteriormente, verificou-se que esses pacientes podem ser portadores de feocromocitoma, e que pacientes com mutações na sub-unidade B dessa enzima também podem ter paragangliomas e/ou feocromocitoma (57,58).

Feocromocitoma pode se associar mais raramente (1 a 5% dos casos) à neurofibromatose do tipo 1 (NF1), cujo diagnóstico é clínico e, em geral, não oferece problemas (59). Ao contrário do que ocorre nas outras síndrome hereditárias, como veremos posteriormente, o feocromocitoma na NF1 ocorre, à semelhança do tumor esporádico, em pacientes com idade mais avançada e é, com menor frequência, bilateral ou extradrenal (60).

Estabelecer que um paciente com feocromocitoma tem uma dessas síndromes (VHL, NEM2, paraganglioma) é importante, tanto para o paciente como para a sua família. A identificação da NEM2 é fundamental, já que o CMT é um tumor maligno com potencial metastático, sendo responsável pelo óbito dos portadores de NEM2 em uma porcentagem significativa dos pacientes, principalmente aqueles portadores de NEM2B, nos quais o CMT tem um comportamento mais agressivo; a identificação do hiperparatireoidismo também tem interesse porque, embora raramente seja causa de óbito, ele contribui para maior morbidade devido à doença óssea e calculose renal. A identificação da síndrome de VHL é de fundamental importância, porque o angioma de retina pode levar à amaurose, os tumores do SNC podem levar a transtornos motores importantes e hipertensão intracraniana, os carcinomas de rim podem ser tumores malignos altamente agressivos e os tumores neuroendócrinos de pâncreas tam-

bém possuem potencial metastático; portanto, o diagnóstico precoce de qualquer uma dessas doenças pode prevenir a morbi-mortalidade associada a elas. Pacientes com feocromocitoma e com mutações nos genes SDHD ou SDHB podem ser portadores de paragangliomas cervicais (tumores do glomus carotídeo) e, como esses tumores são dificilmente tratados quando diagnosticados tardiamente, a identificação precoce dessa neoplasia também é importante.

Qual a frequência das síndromes genéticas em pacientes com feocromocitoma? Estudo publicado em 1993 já demonstrava que, em 82 pacientes com feocromocitoma aparentemente isolado, existiam mutações nos genes VHL (16 pacientes) e RET (3 pacientes) (61). Trabalho mais recente revela que 24% (66/271) dos pacientes com feocromocitoma aparentemente esporádico é portador de mutações: 30 VHL, 13 RET, 11 SDHD e 12 SDHB. Verificou-se que a idade de apresentação do tumor nos pacientes com a doença genética era inferior (24,9 anos) à daqueles com feocromocitoma esporádico (43,9 anos), sendo que 98% dos pacientes com mutações tinham idade < 50 anos versus 60% dos pacientes sem mutações; no primeiro grupo de pacientes, os tumores eram, com maior frequência, multifocais e extra-adrenais, sendo que esta última eventualidade só não ocorreu nos pacientes com mutação no RET. Os autores concluíram que 84% dos pacientes com tumores multifocais (incluindo os adrenais bilaterais) e 59% daqueles com idade inferior a 18 anos tinham doença hereditária. As mutações mais frequentes foram do gene VHL, seguidas do gene da succinil-desidrogenase e finalmente do RET. Concluiu-se que todo paciente com feocromocitoma, mesmo sem outros tumores associados e sem história familiar, deve ser pesquisado no sentido de se identificar essas mutações e, dessa forma, fazer o diagnóstico dessas síndromes (62).

Da mesma forma, também é imprescindível que em um paciente com algum dos componentes de uma dessas duas síndromes seja excluída a presença de feocromocitoma, porque, como já discutimos, este é um tumor com alta morbi-mortalidade. Trabalho que avaliou a mortalidade em 300 pacientes com NEM2 verificou 39 óbitos (13%); em 25 pacientes (64,1%), o óbito foi atribuído ao feocromocitoma, em 9 pacientes (23,1%) ao CMT e em 5 pacientes (12,8%) a outras causas. Dos óbitos relacionados ao feocromocitoma, 10 ocorreram em pacientes com feo não diagnosticado, principalmente em familiares de pacientes que tiveram crise hipertensiva durante indução de anestesia ou durante o parto (63). Portanto, o diagnóstico de feocromocitoma em indivíduos assintomáticos é de

fundamental importância no sentido de se evitar situações agudas graves e, principalmente, imprevisíveis.

Por esses motivos, todos os pacientes com feocromocitoma devem ser rastreados para NEM2, VHL, NF1 e paraganglioma cervical, e todos os pacientes com algum dos componentes dessas síndromes devem ser rastreados para feocromocitoma.

Com relação à cronologia de aparecimento dos diversos tumores, verificou-se que na NEM2, a maioria dos pacientes tem o diagnóstico das duas patologias mais prevalentes (CMT e feocromocitoma) feitos simultaneamente ou o diagnóstico do CMT feito anteriormente; menos frequentemente, o diagnóstico de feocromocitoma é inicial e determina a exploração dessa síndrome genética. Quando o diagnóstico não é simultâneo, o tempo de aparecimento do segundo tumor varia bastante: desde dois até mais de 10 anos. Isto demonstra que, uma vez diagnosticado um dos tumores da síndrome, o outro deve ser investigado por tempo prolongado. Esse rastreamento deve ser feito anualmente ou a cada dois anos, por um tempo mínimo de 20 anos (64). Não existem estudos semelhantes a esses na síndrome de VHL. Entretanto, uma afirmação corrente na literatura é a de que famílias com feocromocitoma frequentemente desenvolvem esse tumor antes das outras manifestações. Trabalho citado anteriormente, que demonstrou VHL em 16 de 82 pacientes com feocromocitoma supostamente esporádico, demonstrou que o feocromocitoma foi a única manifestação da síndrome em 53% dos pacientes; dos restantes, 47% apresentava angiomas de retina assintomáticos, descobertos pelo exame ocular, e 17% tinha hemangioma do SNC (61). Portanto, nas duas síndromes, mas principalmente no VHL, o feocromocitoma pode se apresentar isoladamente.

A apresentação clínica do feocromocitoma hereditário é a mesma do feocromocitoma esporádico. Chamamos a atenção apenas para a idade média de apresentação do feocromocitoma, que é menor nos pacientes com VHL e com paragangliomas ou mutações no gene da succinil-desidrogenase, intermediária nos pacientes com NEM2 e maior nos pacientes com feocromocitomas não síndrômicos ou esporádicos (VHL= 18,3 anos, SDHB= 25,6 anos, SDHD= 28,7 anos, NEM2= 36,4 anos e feocromocitoma esporádico= 43,9 anos) (62).

Na nossa casuística tivemos 7 pacientes, pertencentes a 6 famílias, com NEM2A. Todos tinham carcinoma medular de tireóide e 2 tinham hiperparatireoidismo associado. Todos, exceto um paciente, eram portadores de feocromocitoma bilateral. Um deles apresentava feocromocitoma com produção

ectópica de ACTH e síndrome de Cushing, e os outros tinham tumores produtores de catecolaminas. Cinco pacientes, pertencentes a 3 famílias, eram portadores de VHL; três eram portadores de tumores adrenais bilaterais, 2 de tumores adrenais unilaterais e nenhum tinha feocromocitoma extra-adrenal. Cinco pacientes, pertencentes a uma mesma família, tinham feocromocitomas adrenais unilaterais, sem outras características da síndrome VHL. Dois pacientes eram portadores de neurofibromatose tipo 1. É interessante notar que a bilateralidade do tumor é a regra nos feocromocitomas familiares (39) e que, nesses casos, uma fase de hiperplasia da medula adrenal parece preceder o desenvolvimento da neoplasia, assim como ocorre com o carcinoma medular de tireóide (65,66).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de feocromocitoma pode ser dividido em três etapas: 1) Diagnóstico Clínico; 2) Diagnóstico Bioquímico; 3) Diagnóstico Topográfico.

A suspeita clínica de feocromocitoma, embora seja facilmente levantada nos pacientes com quadro clínico característico, pode não ser cogitada nos casos atípicos ou assintomáticos, e o tumor pode não ser detectado, com conseqüências por vezes letais para o paciente. Para evitarmos esta ocorrência, a principal atitude do médico na investigação de um paciente com a possibilidade, mesmo que remota, de ser portador de feocromocitoma é a de proceder às investigações necessárias, que excluam ou confirmem a existência desse tumor.

No diagnóstico diferencial de feocromocitoma, devemos considerar várias condições clínicas: hipertensão arterial essencial, ansiedade, síndrome do pânico, hiperplasia adrenomedular primária, hipertireoidismo, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, lesão intra-craniana, epilepsia diencefálica, eclampsia ou pré-eclampsia, hipertensão por inibidores da MAO, hipoglicemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, infecções agudas, falência barorreflexa, ingestão de drogas (anfetamina, cocaína, ácido lisérgico, efedrina, fenilpropanolamina), suspensão de clonidina, insônia familiar fatal etc. Uma entidade clínico-patológica, descrita raramente na literatura, é a hiperplasia adrenomedular primária isolada, que se apresenta com quadro clínico e laboratorial de feocromocitoma em pacientes sem síndrome hereditária, na qual a hiperplasia precede o desenvolvimento do tumor mas não se traduz do ponto de vista clínico (67-72). Outra condição com quadro clínico e laboratorial muito

semelhante ao do feocromocitoma é a falência barorreflexa. Nessa situação, temos alteração na função dos barorreceptores, presentes em vasos da região cervical, provocada, em geral, por cirurgia e/ou radioterapia prévias, mas podendo ser idiopática. Em decorrência dessa anormalidade, um estímulo central do sistema nervoso simpático (SNS), que normalmente seria bloqueado por arco reflexo iniciado nos barorreceptores, não é bloqueado, e o organismo fica exposto à ativação simpática que não pode ser contida adequadamente (73,74). Uma estimulação constante do SNS pode levar à hiperplasia secundária da medula adrenal, que nada mais é do que um conglomerado de corpos celulares de neurônios pós-ganglionares simpáticos. O diagnóstico dessa entidade só pode ser feito com certeza quando se exclui a possibilidade de feocromocitoma extra-adrenal. Tivemos a oportunidade de acompanhar dois pacientes com falência barorreflexa, um deles com falência idiopática que foi submetido, equivocadamente, a adrenalectomia bilateral e o outro cuja falência era secundária à cirurgia e radioterapia cervical, e no qual o diagnóstico preciso evitou a adrenalectomia. O sistema simpático está hiperativo em todos os pacientes portadores de feocromocitoma e, conseqüentemente, também pode haver hiperplasia medular em casos de tumores extra-adrenais. Portanto, pacientes com deficiência de barorreflexo ou com feocromocitomas extra-adrenais podem apresentar hiperplasia medular secundária à estimulação constante do SNS. Na nossa casuística, tivemos dois casos de hiperplasia medular bilateral representativos dessas duas entidades: os dois pacientes tinham diagnóstico bioquímico de feocromocitoma, não identificação radiológica do tumor e foram submetidos a adrenalectomia bilateral com a suposição diagnóstica inicial de hiperplasia medular primária. A falta de correção do quadro clínico após o procedimento levou à identificação posterior de feocromocitoma intra-cardíaco em um paciente e ao diagnóstico, por exclusão, de falência barorreflexa no outro. Portanto, é interessante lembrarmos dessas duas possibilidades diagnósticas naqueles casos no qual não foi possível a identificação topográfica do tumor e naqueles que consideramos o diagnóstico de hiperplasia medular primária, uma doença extremamente rara.

Deve ser selecionado para o rastreamento bioquímico de feocromocitoma qualquer paciente que tenha manifestações sugestivas de feocromocitoma, mesmo que remotamente. Alguns grupos de pacientes requerem certamente a investigação bioquímica pela determinação das metanefrinas plasmáticas ou pelas determinações de catecolaminas plasmáticas e metane-

frinas urinárias, como veremos a seguir. Esses grupos incluem pacientes: 1) Com paroxismos de palpitações, cefaléia e sudorese com ou sem hipertensão arterial; 2) Com história familiar de feocromocitoma, com manifestações das síndromes genéticas ou com familiares portadores dessas síndromes (NEM2A, VHL, NF1 e paragangliomas); 3) Com incidentaloma adrenal; 4) Com crises de hipertensão ou arritmias motivadas por intubação, cirurgia, anestesia ou parto ou com hipotensão arterial inexplicável após cirurgia; 5) Com crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados por coito, micção, exercícios, mudança de posição; 6) Com crises de hipertensão arterial ou paroxismos adrenérgicos desencadeados pelo uso de β -bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, fenotiazídicos, histamina, glucagon, tiramina, TRH, ACTH, quimioterápicos (14).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O objetivo da avaliação laboratorial, em pacientes com feocromocitoma, é demonstrar a produção excessiva de catecolaminas, principalmente noradrenalina (NA) e adrenalina (A). Na grande maioria das vezes, isso é possível por meio da determinação das catecolaminas e dos seus metabólitos no plasma ou na urina (21,75,76).

Para entendermos melhor a avaliação laboratorial realizada para o diagnóstico de feocromocitoma, é conveniente fazermos uma breve revisão sobre o metabolismo das catecolaminas. Esses compostos são sintetizados no interior das células adrenérgicas a partir do aminoácido tirosina por meio de processos seqüenciais de hidroxilação e descarboxilação, sendo a enzima limitante dessa cadeia a tirosina hidroxilase (TH) (77,78). Nos neurônios pós-ganglionares simpáticos, a NA é o produto final da biossíntese das catecolaminas, e na medula da adrenal existe uma outra enzima, a feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), que transforma NA em A. Essa enzima é localizada no citoplasma e, ao contrário das outras da cadeia biossintética em pauta, existe na medula adrenal, e em quantidades mínimas no coração e no cérebro. Em função disso, podemos entender porque os tumores que produzem apenas adrenalina são geralmente localizados na adrenal e raramente são extra-adrenais. Em condições basais, a A representa 80% a 85% das catecolaminas produzidas pela glândula, o restante sendo NA; somente em situações de estresse importante a adrenal produz quantidades maiores de NA (79). Salientamos que, no feocromocitoma, ao contrário, a produção de NA é, em geral, superior à de

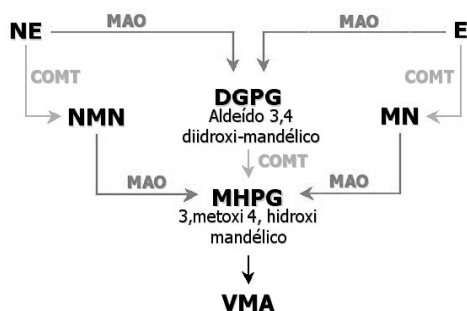


Figura 3. Metabolismo das Catecolaminas. MAO= monoaminoxidase; COMT= catecol-O-metiltransferase.

A. As catecolaminas são metabolizadas até produtos biologicamente inativos por processos de oxidação e metilação, sendo o primeiro catalisado pela monoaminoxidase, e o segundo pela catecol-O-metiltransferase (figura 3) (77,78). A monoaminoxidase é uma enzima mitocondrial amplamente distribuída em vários tecidos do organismo, mas particularmente abundante no cérebro, fígado, rins e terminações nervosas adrenérgicas (80). A catecol-O-metiltransferase, embora também possua distribuição universal com concentrações elevadas em fígado e rins, não é encontrada nas terminações nervosas adrenérgicas (81). Existem duas possibilidades para o metabolismo das catecolaminas: inicialmente podem ser O-metiladas e convertidas em normetanefrina ou metanefrina pela ação de catecol-O-metiltransferase, e a seguir oxidadas, dando origem ao ácido vanilmandélico, ou podem ser, em um primeiro passo, oxidadas pela monoaminoxidase e dar origem a um composto intermediário (3-4-diidroximandélico) que, a seguir, por ação de catecol-O-metiltransferase, é convertido em ácido vanilmandélico. Esse composto é, portanto, o produto final do catabolismo das catecolaminas, independentemente da via utilizada (82).

A sensibilidade diagnóstica dos vários métodos disponíveis varia dependendo da metodologia empregada nas dosagens e se estas se referem às catecolaminas ou a seus metabólitos. A experiência de vários autores com as catecolaminas plasmáticas revela que existe cruzamento importante entre os valores de pacientes portadores de feocromocitoma e indivíduos normais; esse problema de baixa especificidade poderia ser contornado elevando-se o limite superior da normalidade, mas, quando isso é feito, a sensibilidade do método cai de forma considerável (75,76).

Como as catecolaminas são produzidas pelos nervos simpáticos e pela medula adrenal, níveis altos de catecolaminas não são indício específico de

feocromocitoma e podem indicar, apenas, atividade aumentada do SNS.

Além disso, alguns fatos devem ser lembrados quando fazemos a avaliação laboratorial do feocromocitoma:

1) Os tumores são heterogêneos e têm padrões qualitativos variáveis de secreção. Embora a maioria dos tumores secretem preferencialmente NA, alguns podem secretar apenas A; alguns tumores não secretam o hormônio ativo, mas apenas as metanefrinas, derivadas do metabolismo intratumoral de catecolaminas, enquanto outros não metabolizam as catecolaminas no tumor e secretam os hormônios ativos e não seus metabólitos. Portanto, é interessante que se faça a determinação de, pelo menos, um metabólito e de uma catecolamina.

2) Os tumores apresentam variações temporais na sua secreção. Assim, se fizermos a determinação das catecolaminas em um período de normotensão e ausência de sintomas, podemos não detectar a hiperprodução de catecolaminas; é o caso daqueles tumores raros, com produção verdadeiramente episódica de catecolaminas, nos quais o diagnóstico só pode ser feito durante ou após uma crise adrenérgica. Entretanto, a maioria dos tumores produz quantidades excessivas de catecolaminas mesmo nos intervalos assintomáticos, e a utilização de amostras de urina coletadas durante intervalos de tempo menores e a determinação de catecolaminas plasmáticas em períodos assintomáticos ou de normotensão não aumenta de maneira significativa os falsos-negativos; nos poucos casos de secreção hormonal episódica, a determinação das catecolaminas em amostras de urina ou sangue coletadas após a crise adrenérgica pode ser de grande valor diagnóstico.

3) Medicamentos podem interferir com os níveis plasmáticos e urinários das catecolaminas. Os principais medicamentos que interferem, aumentando os níveis de catecolaminas e seus metabólitos, são os antidepressivos tricíclicos e outros agentes psicoativos, tipo anfetaminas, buspirona (aumenta metanefrinas urinárias) e benzodiazepínicos (75,76). Os inibidores da MAO elevam as catecolaminas e metanefrinas e diminuem VMA, enquanto a fenoxibenzamina e os β -bloqueadores aumentam as catecolaminas e metanefrinas. Esses medicamentos devem ser interrompidos pelo menos 2 semanas antes da avaliação. Medicamentos alternativos para tratamento da hipertensão são bloqueadores de canais de cálcio e bloqueadores específicos alfa 1. Outros agentes como levodopa, diuréticos, descongestionantes nasais e metildopa também devem ser interrompidos. O acetaminofen eleva falsamente as

metanefrinas plasmáticas, e esta droga deve se interrompida por um período mínimo de 5 dias antes da coleta da amostra. Alguns compostos radiopacos usados em meio de contraste, como a metil-glucamina, podem diminuir os níveis de metanefrinas urinárias.

4) As catecolaminas plasmáticas devem ser colhidas em repouso, após 20 minutos da colocação da cânula venosa. As determinações urinárias de NA, A, metanefrinas e ácido vanilmandélico são feitas, em geral, em amostras de urina coletada durante 24h. Para se checar a adequação da coleta, é necessário que o valor da creatinina urinária seja determinado concomitantemente.

5) Muitas condições estressantes (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, hipoglicemia, hipotensão, hipertensão craniana, hipóxia, acidose etc.) podem elevar as catecolaminas séricas para níveis semelhantes àqueles observados no feocromocitoma, o que torna bastante problemático o diagnóstico do tumor nessas condições.

6) Finalmente, embora o feocromocitoma seja um tumor na maioria das vezes produtor de catecolaminas, ele pode produzir outros hormônios, aminas e peptídeos. Em função de todos esses fatos, nenhum teste bioquímico tem acurácia de 100% no diagnóstico de feocromocitoma.

As determinações mais disponíveis são catecolaminas plasmáticas (NA + A), metanefrinas plasmáticas totais ou fracionadas (normetanefrinas e metanefrinas), metanefrinas urinárias totais ou fracionadas e VMA urinário. Os métodos mais disponíveis são os ensaios em que se utiliza a espectrofotometria para as determinações de VMA e metanefrinas totais urinárias e HPLC para determinação de catecolaminas plasmáti-

cas e urinárias. A determinação, por HPLC, das metanefrinas plasmáticas e urinárias é possível, mas não é disponível no nosso serviço.

Para melhor acurácia no diagnóstico bioquímico do feocromocitoma, recomenda-se a combinação de dois dos métodos disponíveis e que cada um deles seja repetido pelo menos duas vezes. A determinação da dopamina ou do seu metabólito traz pouca informação adicional, exceto nos raros pacientes com secreção excessiva e predominante dessa catecolamina (75,76).

O diagnóstico bioquímico foi feito nos nossos 91 pacientes pelas determinações urinárias (urina 24 horas) de VMA (n= 69), metanefrinas totais (n= 62), NA (n= 38), A (n= 36) e dopamina (n= 38), e pelas determinações plasmáticas de NA (n= 36), A (n= 35) e dopamina (n= 30). Tivemos os seguintes resultados, que estão expressos na tabela 2 e nas figuras 4 e 5: 1) VMA= $28,5 \pm 20,3$ mg/24h (1,4 a 74,6mg/24h, mediana= 22,5mg/24h, valor normal= 2 a 12mg/24h); 65% dos pacientes com valores diagnósticos tinha valores acima de duas vezes o valor máximo normal; 2) metanefrinas urinárias= $6,17 \pm 6,85$ µg/mgcr/24h (0,02 a 38,2µg/mgcr/24h, mediana= 3,4µg/mgcr/24h, valor normal= 0,05 a 1,2µg/mgcr/24h); 80% dos pacientes com valores diagnósticos tinha valores acima de duas vezes o valor máximo normal; 3) noradrenalina urinária= 976 ± 1464 µg/24h (14 a 6706µg/24h, mediana= 318,5µg/24h, valor normal= 14 a 80mg/24h); 93% dos pacientes com valores diagnósticos tinha valores acima de duas vezes o valor máximo normal; 4) adrenalina urinária= $81,1 \pm 168,9$ µg/24h (indetectável a 816µg/24h, mediana= 13,5µg/24h, valor normal= 0,5 a 20µg/24h); 73% dos pacientes com valores diag-

Tabela 2: Feocromocitoma: Diagnóstico Bioquímico (HCFMUSP)

Composto	Feocromocitomas	Normais	Falso negativo (%)	Sensibilidade (%)
VMA urinário (mg/24 horas)	$28,5 \pm 20,3$ (1,4 a 74,6)	2 a 12	25	74
Metanefrinas urinárias (µg/mgcr/24 horas)	$6,17 \pm 6,85$ (0,02 a 38,2)	a 1,2	19	81
Noadrenalina urinária (µg/24 horas)	976 ± 1464 (14 a 6706)	14 a 80	26	74
Adrenalina urinária (µg/24 horas)	$81,1 \pm 168,9$ (indeta 816)	0,5 a 20	58	42
Dopamina urinária (µg/24 horas)	$314,5 \pm 357$ (10 a 1747)	65 a 400	79	21
Noadrenalina plasmática (pg/ml)	5995 ± 10243 (55 a 50421)	40 a 268	14	86
Adrenalina plasmática (pg/ml)	$406 \pm 815,7$ (indeta 3324)	0 a 75	49	51
Dopamina plasmática (pg/ml)	261 ± 847 (indeta 4645)	0 a 85	67	33

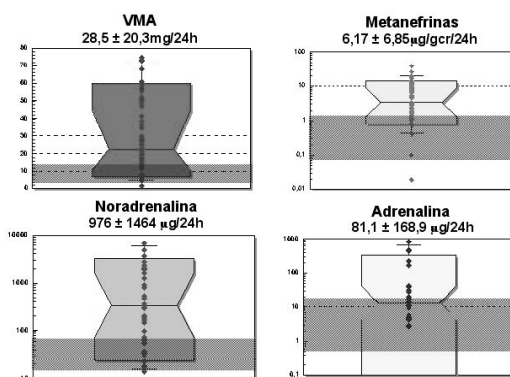


Figura 4. VMA, Metanefrinas e Catecolaminas urinárias (HCFMUSP). Faixa cinza: valores normais.

nósticos tinha valores acima de duas vezes o valor máximo normal; 5) dopamina urinária= $314,5 \pm 357 \mu\text{g}/24\text{h}$ (10 a $1747 \mu\text{g}/24\text{h}$, mediana= $229 \mu\text{g}/24\text{h}$, valor normal= 65 a $400 \mu\text{g}/24\text{h}$); 37% dos pacientes com valores diagnósticos tinha valores acima de duas vezes o valor máximo normal; 6) noradrenalina plasmática= $5995 \pm 10243 \text{pg}/\text{ml}$ (55 a $50421 \text{pg}/\text{ml}$, mediana= $1554 \text{pg}/\text{ml}$, valor normal= 40 a $268 \text{pg}/\text{ml}$); 90% dos pacientes com valores diagnósticos tinha valores acima de duas vezes o valor máximo normal; 7) adrenalina plasmática= $406 \pm 815,7 \text{pg}/\text{ml}$ (indetectável a $3324 \text{pg}/\text{ml}$, mediana= $90,4 \text{pg}/\text{ml}$; valor normal= 0 a $75 \text{pg}/\text{ml}$); 78% dos pacientes com valores diagnósticos tinha valores acima de duas vezes o valor máximo normal; 8) dopamina plasmática= $261 \pm 847 \text{pg}/\text{ml}$ (indetectável a $4645 \text{pg}/\text{ml}$, mediana= $26 \text{pg}/\text{ml}$, valor normal= 0 a $83 \text{pg}/\text{ml}$); 60% dos pacientes com valores diagnósticos tinha valores acima de duas vezes o valor máximo normal.

A análise da tabela 2 nos permite verificar que temos uma maior sensibilidade para noradrenalina plasmática e metanefrinas urinárias, menor sensibilidade para dopamina plasmática e urinária, uma baixa sensibilidade para adrenalina plasmática e urinária e sensibilidades intermediárias para VMA e noradrenalina urinária. Esses valores são semelhantes aos da literatura, mas menores, o que pode ser explicado pela utilização de ensaios mais sensíveis por outros grupos (76,83,84). Portanto, todos os testes têm falso-negativos e, mesmo considerando apenas as determinações de metanefrinas urinárias e noradrenalina plasmática, os valores de 19% e 14% de falso-negativos, respectivamente, certamente não permitem excluir a presença de feocromocitoma se um desses testes for negativo. Se dispusermos apenas dessas determinações, é necessário que sejam efetuados outros testes, como os de depressão ou

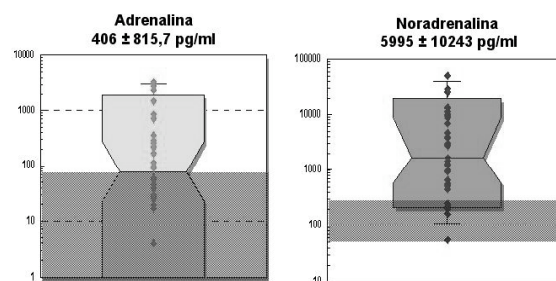


Figura 5. Catecolaminas Plasmáticas (HCFMUSP). Faixa cinza: valores normais.

estímulo como veremos posteriormente, ou que seja tentada a localização topográfica do tumor, nos casos com alta probabilidade de feocromocitoma e valores não diagnósticos.

Mais recentemente, têm sido realizadas determinações por HPLC de metanefrinas fracionadas livres no plasma, e este parece ser o método mais sensível no diagnóstico de feocromocitoma (85). Para entendermos a maior sensibilidade da determinação de metanefrina e normetanefrina plasmática no diagnóstico de feocromocitoma, é necessário lembrarmos que as catecolaminas liberadas na circulação são metabolizadas em localizações extraneuronais pela COMT nos compostos intermediários metanefrinas e normetanefrinas e, devido a isto, esses compostos são melhores marcadores da liberação de catecolaminas (86). Por outro lado, sabemos que a maior parte desses metabólitos são formados dentro do próprio tumor e que mesmo os tumores quiescentes, não liberadores de catecolaminas, podem ativamente produzir e liberar esses compostos (87,88). Desde 1995, vários grupos têm estudado a sensibilidade e especificidade das determinações plasmáticas de metanefrinas e normetanefrinas, chamadas genericamente de metanefrinas, e concluíram que valores normais de metanefrinas plasmáticas excluem o diagnóstico de feocromocitoma, mas que valores elevados não o confirmam, demonstrando que o teste, embora tenha sensibilidade muito elevada – próxima de 100% – não tem especificidade comparável (84,89-91). Investigadores da Mayo Clinic concluem que o teste, embora altamente sensível, tem especificidade menor quando comparado com as determinações de catecolaminas e metanefrinas urinárias e sugerem que ele seja utilizado nos pacientes com alto risco para feocromocitoma (paroxismos adrenérgicos típicos, portadores de síndromes genéticas, história familiar de feocromocitoma ou incidentaloma adrenal com carac-

terísticas radiológicas de feocromocitoma), já que nessas condições um teste de alta sensibilidade está plenamente justificável; entretanto, no cenário clínico mais comumente observado, de pacientes com baixa probabilidade de feocromocitoma (hipertensão de difícil controle, paroxismos não típicos, incidentaloma adrenal sem características radiológicas de feocromocitoma), as determinações urinárias de catecolaminas e metanefrinas são suficientes e conduzem a um número menor de falso-positivos, porque são mais específicas (89,91). Eisenhofer e col. chamam a atenção para o fato de que alguns medicamentos como fenoxibenzamina, antidepressivos tricíclicos e bloqueadores β -adrenérgicos podem provocar falso-positivos e devem ser suspensos antes de nova determinação das metanefrinas plasmáticas; se o uso dessas medicações foi excluído como determinante de falso-positivo, deve ser realizado o teste da clonidina com determinação de metanefrinas plasmáticas para a confirmação diagnóstica (90).

Na quase totalidade dos casos, as dosagens basais das catecolaminas e dos seus metabólitos são suficientes para o diagnóstico. Em raras situações, é necessário recorrer-se aos testes de supressão ou provocativos (14). O teste de supressão mais indicado é o da clonidina, que tem o objetivo de detectar produção autônoma, tumoral, de catecolaminas. Está indicado em pacientes hipertensos, com catecolaminas pouco elevadas e com diagnóstico clínico duvidoso; nesse teste determinamos as catecolaminas plasmáticas antes, 1 e 2 horas após a administração oral de 0,3mg de clonidina. A droga é um agonista α_2 -adrenérgico, que atua no sistema nervoso central, bloqueando o tônus simpático e conseqüentemente diminuindo a liberação de catecolaminas pelo SNS e a pressão arterial. No indivíduo sem feocromocitoma, observamos diminuição das catecolaminas plasmáticas (para níveis inferiores a 500pg/ml) acompanhada de queda da pressão arterial. No paciente com feocromocitoma, a produção tumoral de catecolaminas é autônoma e não sofre a ação do sistema nervoso central; nesses indivíduos, a administração de clonidina não provoca diminuição significativa nos níveis de NA plasmática, embora possa diminuir a pressão arterial (75,76,92). Outro teste, ocasionalmente indicado, é o teste de estímulo com glucagon; esse hormônio estimula a produção tumoral de catecolaminas, mas não atua de forma significativa na liberação normal de catecolaminas e, portanto, provoca aumento importante desses compostos apenas nos indivíduos portadores de feocromocitoma. Nesse teste, determinamos as catecolaminas plasmáticas antes e após 1, 2 e 3 minutos da administração de 1mg de glucagon IV. Nos pacientes com feocromocitoma,

observamos elevação acentuada nos níveis de catecolaminas para valores acima de 2000pg/ml (19). Esse teste deve ser realizado preferencialmente nos pacientes com pressão arterial normal, níveis não diagnósticos de catecolaminas, mas com quadro clínico muito sugestivo de feocromocitoma. Deve-se monitorar a pressão arterial durante o teste provocativo e, caso haja aumento excessivo sintomático da pressão, ela pode ser tratada pela administração endovenosa de nitroprussiato de sódio; de outra forma, pode-se prevenir o aumento da pressão durante o teste através da administração prévia de bloqueadores de canais de cálcio.

A orientação para o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma, proposta por Bravo e col. à partir da análise dos valores das catecolaminas plasmáticas e metanefrinas urinárias, é a seguinte: 1) catecolaminas plasmáticas ≥ 2000 pg/ml e metanefrinas urinárias $\geq 1,8\mu\text{g}/\text{mgCr}/24\text{h}$ confirmam o diagnóstico de feocromocitoma; 2) catecolaminas plasmáticas entre 1000 e 2000pg/ml e metanefrinas urinárias entre 1,3 e 1,8 $\mu\text{g}/\text{mgCr}/24\text{h}$ devem motivar o teste da clonidina para confirmação ou exclusão diagnóstica; 3) catecolaminas plasmáticas < 1000 pg/ml e metanefrinas $< 1,3\mu\text{g}/\text{mgCr}/24\text{h}$ devem motivar o teste do glucagon para confirmação ou exclusão diagnóstica. Os autores chamam a atenção para o fato de que níveis normais de catecolaminas na vigência de sintomas sugestivos ou hipertensão arterial excluem o diagnóstico de feocromocitoma, mas que níveis basais normais em pacientes assintomáticos não excluem esse diagnóstico (14,93).

Alguns compostos como a cromogranina e o neuropeptídeo Y são co-secretados com as catecolaminas e também podem ser determinados na avaliação laboratorial do feocromocitoma. A determinação de cromogranina A no soro tem boa sensibilidade (86%) para o diagnóstico de feocromocitoma, mas é pouco específica e muito influenciada pela função renal; a grande vantagem desta determinação é que ela não é influenciada pelo uso de drogas (14,94).

Recentemente, estudo que avaliou a produção de catecolaminas e de seus metabólitos e a expressão tumoral do mRNA das enzimas envolvidas na síntese de catecolaminas (TH e PNMT) nos pacientes com NEM2 e VHL demonstrou que os feocromocitomas na NEM2 expressam muito bem a TH e a PNMT, enquanto aqueles de pacientes com VHL expressam em menor proporção a TH e não expressam a PNMT. Isto confere um fenótipo bioquímico misto para o feocromocitoma do NEM2 (noradrenérgico e adrenérgico) e um fenótipo bioquímico noradrenérgico.

co para o feocromocitoma do VHL. A determinação desses compostos no sangue mostra um nível maior de NA circulante nos pacientes com VHL e um nível menor de catecolaminas circulantes nos pacientes com NEM, indicando que nesses últimos pacientes a liberação de catecolaminas pelo tumor é provavelmente diferente. A determinação de metanefrinas plasmáticas indica que no VHL temos aumento de normetanefrina e que no NEM2 temos aumento de normetanefrinas e metanefrinas (95). A importância prática dessas informações é que elas podem dirigir a pesquisa genética. Como sabemos, muitas vezes é difícil identificarmos a síndrome genética baseados apenas nos dados clínicos dos pacientes. Em particular, algumas famílias com VHL só têm feocromocitoma, com manifestações ocultas ou ainda inexistentes de outros envolvimento, como tumores de retina e do SNC. Na NEM2, a penetrância do CMT é muito alta e, como na maioria dos pacientes ele aparece mais precocemente do que o feocromocitoma, é muito menos problemático identificar esta síndrome clinicamente e laboratorialmente, já que temos disponível a determinação de calcitonina. Nos casos de feocromocitoma isolado, um aumento das metanefrinas sem aumento da normetanefrina torna a possibilidade de VHL improvável e sugere que se pesquise, em primeiro lugar, uma mutação no RET, enquanto um aumento na normetanefrina pode sugerir mutação no gene VHL. Portanto, o laboratório pode ser um guia adicional na pesquisa das mutações.

DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO

A decisão quanto à abordagem cirúrgica do feocromocitoma depende da localização do tumor e não deve ser tomada antes de se obter uma evidência radiológica do tumor, já que este pode ser múltiplo ou estar localizado em posições extra-adrenais. Como os feocromocitomas são em geral tumores grandes, a sua identificação, com a utilização dos métodos radiológicos atuais, não é problemática, exceto nos casos de tumores situados em localizações incomuns.

Os métodos mais frequentemente utilizados na identificação topográfica do feocromocitoma são tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e mapeamento de corpo inteiro com ¹³¹I-meta-iodo-benzil-guanidina (¹³¹I-MIBG). Os dois primeiros são exames extremamente sensíveis na detecção dos tumores adrenais, mas a RM é superior na localização dos extra-adrenais, principalmente os intra-cardíacos (96,97). O problema dos dois exames

é a especificidade, que não é de 100%, embora seja superior na RM. A presença de tumor adrenal em paciente com diagnóstico bioquímico positivo não identifica necessariamente o feocromocitoma, já que poderíamos estar diante de um incidentaloma. O exame de RM tem uma especificidade maior do que a TC, porque o tumor tipicamente exibe um brilho intenso nas imagens em T2, embora isto nem sempre ocorra; outra vantagem da RM sobre a TC, além da especificidade, é a de que ela é mais sensível na identificação de tumores extra-adrenais e é um exame que pode ser realizado em gestantes (75,76). A meta-iodo-benzil-guanidina, pela sua semelhança estrutural com a NA, é captada e concentrada nas vesículas adrenérgicas e, após a administração do composto marcado (¹³¹I-MIBG), o mapeamento demonstra imagens em áreas onde houver grande concentração de vesículas adrenérgicas (75,76,98,99). A vantagem do mapeamento sobre a TC e a RM é a de que o primeiro exame fornece um dado funcional, além do anatômico, e, portanto, é um método mais específico; ocasionalmente, o método se mostra mais sensível na detecção de tumores pequenos (< 2cm) e multifocais, nem sempre revelados pela TC. Dessa forma, o mapeamento de corpo inteiro com ¹³¹I-MIBG pode facilitar o diagnóstico de feocromocitomas extra-adrenais e de lesões metastáticas (75,76,98,100-102). Estudos com ¹²³I-MIBG têm revelado superioridade deste material na identificação do tumor, principalmente daqueles em localizações não comuns, recorrentes ou metastáticos, mas atualmente apenas o composto ¹³¹I-MIBG é disponível comercialmente (103,104). Outros agentes que já foram utilizados em imagens de tomografia com emissão de positron (PET) são ¹⁸F-fluorodeoxiglicose (FDG-PET) e ¹¹C-hidroxi-fedrina, e a experiência com esses compostos tem sido promissora (105-107). Mais recentemente, a literatura tem sugerido o uso da PET com 6-[¹⁸F]-fluordopamina para identificação de metástase de feocromocitoma (108). Embora o FDG-PET possa ser usado rotineiramente em vários serviços, o PET com ¹¹C-hidroxi-fedrina ou 6-[¹⁸F]-fluordopamina só é disponível em alguns centros especializados.

Na identificação topográfica do tumor, devemos lembrar que, embora o feocromocitoma seja um tumor adrenal em 90% dos pacientes, ele pode se apresentar em localizações extra-adrenais desde a base do crânio até a pelve (109-111). Estudo recente que relata a experiência da Mayo Clinic com 236 pacientes portadores de 297 paragangliomas benignos revela que 69% está localizado na cabeça e pescoço, 21,5% está localizado no abdomen (a maioria em regiões

periaórticas, pericavais, perirrenais e no órgão de Zuckerkandl) e 9,5% está no tórax (mediastino, intracardíaco e no parênquima pulmonar). A maioria dos tumores funcionantes está localizada no abdome, uma fração menor no mediastino ou coração, e os tumores da cabeça e pescoço são raramente (4%) produtores de catecolaminas. A RM foi o método mais sensível no diagnóstico, e a MIBG, embora seja o método menos sensível, é altamente específico e pode ser a única imagem positiva em alguns casos de paragangliomas. Esses tumores podem ser múltiplos, sincrônicos ou assincrônicos, e, em função disso, o seguimento dos pacientes deve ser feito a longo prazo (112).

Outro ponto que devemos ter em mente é que os tumores adrenais podem ser bilaterais, principalmente nos pacientes com síndromes genéticas. Esses tumores não são necessariamente sincrônicos, isto é, um pode preceder o outro e pacientes com essas síndromes e feocromocitoma unilateral devem ser acompanhados durante toda a vida com o objetivo de se detectar o aparecimento de tumor contralateral.

A observação geral demonstra que os tumores esporádicos são, na maioria das vezes, únicos e situados nas adrenais direita ou esquerda; muito raramente eles são múltiplos ou bilaterais, e em 10 a 15% dos pacientes eles são extra-adrenais. Na NEM2, os tumores frequentemente são bilaterais, mas podem ser unilaterais e excepcionalmente esses pacientes possuem tumores extra-adrenais. Na síndrome VHL, os tumores são em geral bilaterais, mas é interessante chamar a atenção para maior chance de tumores extra-adrenais. Nos pacientes com paraganglioma familiar, a multiplicidade do tumor também é mais frequente, e na NF1, tumores adrenais bilaterais são frequentes.

A detecção de tumores múltiplos pode ser problemática, já que, após identificação de um tumor, o médico pode considerar que o diagnóstico foi completo e não identificar um segundo tumor. Alguns autores recomendam que, mesmo após a RM ter identificado um tumor, o mapeamento com ^{131}I -MIBG deve ser feito, tanto por ser mais específico, como para a eventual identificação de um segundo ou terceiro tumor ou para a detecção de metástases (84).

É consenso na literatura, e também a experiência do nosso serviço, que o método mais sensível para a localização do tumor (ou tumores) é a RM. Na nossa casuística, além dos exames já citados, também foi utilizada a ultrassonografia (USG), principalmente no início da década de 70, quando o uso da TC não era sempre disponível e não existia a RM. Esse exame, feito em 54 pacientes, revelou o tumor em 87% dos casos e foi negativo em 7 pacientes, 5 com tumores

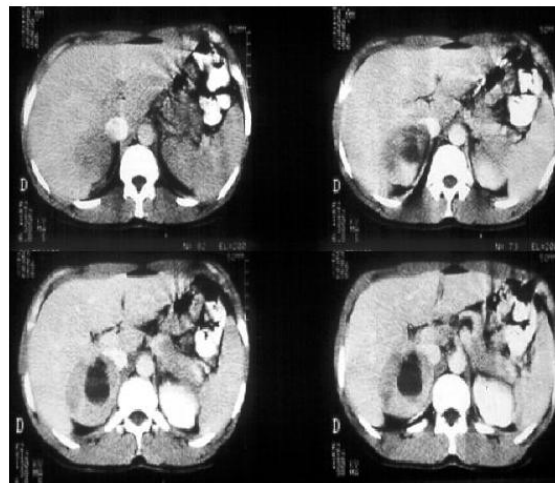


Figura 6. Tomografia Computadorizada de Abdome: Feocromocitoma Adrenal Direita. Tumor heterogêneo com áreas de necrose.

adrenais e 2 com tumores intra-cardíacos (ecocardiograma transtorácico); em um dos pacientes com tumor intracardíaco, o ecocardiograma transesofágico foi positivo. Portanto, a USG teve um resultado falso-negativo de 13%. A TC, realizada em 66 pacientes, foi negativa em 2 pacientes portadores de tumores intracardíacos. Esse exame foi positivo em 97% dos pacientes, 8 deles com tumores extradrenais abdominais, um com tumor no mediastino posterior, um com paraganglioma cervical e o restante com tumores adrenais. Tivemos um falso-negativo de 3%, representado por tumores intra-cardíacos. Frequentemente observamos tumor de densidade tomográfica heterogênea devido à presença de necrose intratumoral (figura 6). A RM, realizada em 50 pacientes, foi positiva em 100% dos casos. Havia hipersinal nas imagens em T2 em 83%, esse dado era duvidoso em 7% e o sinal não se alterava em 10% dos pacientes (figuras 7 e 8). Portanto, a RM se mostrou superior à TC na identificação topográfica dos tumores, e salientamos a sua positividade nos dois casos de tumores intra-cardíacos. O mapeamento de corpo inteiro com ^{131}I -MIBG, realizado em 40 pacientes, foi positivo em 36 pacientes (90%), resultando num falso-negativo de 10%. O exame foi negativo em dois pacientes com tumores adrenais, em um com tumor abdominal extra-adrenal e em 1 com tumor intracardíaco, e todos eles tinham RM positiva (figura 9). Segundo a literatura, a ocorrência de falsos-positivos no mapeamento é uma eventualidade rara (75,102). Realizamos FDG em apenas dois pacientes com tumores adrenais não metastáticos e este exame foi francamente positivo em um caso e duvidoso em outro. Os nossos dados de sensibilidade dos vários métodos utilizados, TC, RM e ^{131}I -MIBG,

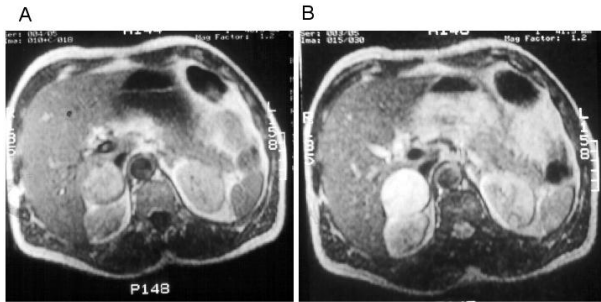


Figura 7. Ressonância Magnética: Feocromocitoma Adrenal Direita com isosinal em T1 (A) e hipersinal em T2 (B).

são semelhantes aos da literatura (76) (tabela 3).

Na nossa casuística, 87% dos tumores era de localização adrenal e 13% era extra-adrenal. Feocromocitomas múltiplos ocorreram em 11 pacientes, 10 tinham tumores adrenais bilaterais e um paciente, com idade de 16 anos, tinha um tumor adrenal e um pararenal. Dos pacientes com tumores bilaterais, 5 tinham NEM2A, 3 VHL, 1 NEF1 e apenas 1 tinha feocromocitoma, aparentemente isolado. Nesse último paciente, apenas o estudo das mutações comprovará se realmente se trata de tumor esporádico. De acordo com a literatura, a maioria dos tumores extra-adrenais era abdominal e localizada, principalmente, em regiões peri-renais e no órgão de Zuckerkandl; tivemos 1 feo de bexiga, 3 torácicos (dois intra-cardíacos e 1 retro cardíaco) e 1 paraganglioma cervical.

O tamanho dos tumores, considerando o valor do seu maior diâmetro, foi de $6,5 \pm 4,2\text{cm}$ (1 a 27cm) e o peso foi de $269 \pm 716\text{g}$ (5 a 4000g). O tamanho dos tumores benignos foi de $5,6 \pm 2,86\text{cm}$ e o dos malignos de $10 \pm 4,6\text{cm}$. O maior tumor da nossa



Figura 9. Mapeamento com ^{131}I - MIBG: tumor no mediastino posterior.

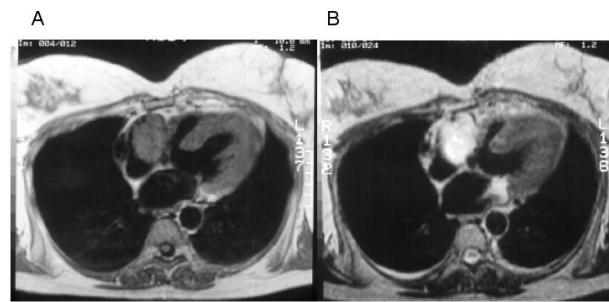


Figura 8. Ressonância Magnética Coração: Feocromocitoma átrio D com isosinal em T1 (A) e hipersinal em T2 (B).

casuística tinha 27cm e pesava 4kg e se apresentou como um tumor extra-adrenal abdominal sem evidências de metástases; não foi considerado benigno ou maligno porque o tempo de seguimento do paciente após a cirurgia foi muito curto. Os menores tumores eram de pacientes nos quais o diagnóstico de feocromocitoma foi feito no rastreamento das síndromes familiares. Embora os tumores malignos tendam a ser maiores, existiu cruzamento importante no tamanho desses dois tipos de tumores. Verificamos que 75% dos tumores malignos e 30% dos benignos tinham diâmetro $\geq 8\text{cm}$, que apenas tumores benignos tinham diâmetro $\leq 4\text{cm}$ e que 90% dos tumores com diâmetros entre 4,5 e 8cm eram benignos.

TRATAMENTO

Tratamento Clínico

O preparo pré-operatório dos pacientes com feocromocitoma é realizado com os objetivos de tratar a hipertensão arterial, evitar a ocorrência de paroxismos e de corrigir uma eventual hipovolemia. Se isto não for feito, os pacientes correm o risco de desenvolver hipotensão importante e mesmo choque hipovolêmico após a retirada do tumor e conseqüente desaparecimento da vasoconstrição. Alguns autores recomendam a administração profilática de líquido parenteral no pré-operatório, embora isto não seja praticado por todos (14,84,113). Acreditamos que a vasodilatação provocada pelo tratamento clínico, durante período mínimo de 15 dias antes da cirurgia, seja suficiente para corrigir a volemia, de forma mais fisiológica. A nossa opinião é a de que a administração rotineira e indiscriminada de volume pode levar à sobrecarga hídrica com conseqüências potencialmente letais para o paciente. Entretanto, volume deve ser dado para os pacientes que permanecerem com hipotensão postural

Tabela 3: Feocromocitoma: Avaliação Radiológica

MÉTODOS (n) % positivo	Adrenal		Abdominal		Torácico	
	Positivo (%)	Negativo (%)	Positivo (%)	Negativo (%)	Positivo (%)	Negativo (%)
USG (53) 87%	90	10	-	-	-	100
TC (65) 97%	100	0	100	0	33	67
RNM (49) 100%	100	0	100	0	100	0
MIBG (40) 90%	94	6	67	33	67	33

HCFMUSP

e mantiverem hematócrito elevado a despeito do tratamento clínico. Todos os pacientes devem receber dieta rica em sal no período pré-operatório, com o objetivo de auxiliar na correção da volemia.

A droga tradicionalmente recomendada na literatura é a fenoxibenzamina, bloqueador α -adrenérgico não específico (α_1 e α_2), não competitivo e de ação prolongada (19,83,99,114,115). Mais recentemente, tem sido utilizado o prazosin ou o doxazosin, que são bloqueadores α_1 específicos, competitivos e com tempo de ação mais breve; devido a essas características, em relação à fenoxibenzamina o prazosin produz menos taquicardia reflexa, permite ajuste mais rápido da dose e é associado com menor frequência à hipotensão no pós-operatório imediato (116,117); além disso, é um medicamento mais disponível e com custo mais baixo. Para se reduzir o problema de hipotensão arterial após a retirada do tumor devido ao efeito residual da droga, a fenoxibenzamina deve ser suspensa 48 horas antes do ato cirúrgico e o prazosin, 8 horas.

Um tópico que já foi bastante debatido na literatura é se outras drogas, além dos bloqueadores α -adrenérgicos, podem ser utilizadas no manuseio clínico e no preparo pré-operatório dos pacientes com feocromocitoma. Atualmente, esta não é uma questão, já que drogas como os bloqueadores de canais de cálcio e os inibidores da enzima de conversão têm se mostrado igualmente eficazes nesse controle e podem ser utilizadas junto ou substituindo os bloqueadores α -adrenérgicos (75,99,118-120). Os bloqueadores de canais de cálcio têm a vantagem de não produzir hipotensão grave e hipotensão postural e, portanto, podem ser usados com segurança nos pacientes com paroxismos adrenérgicos e pressão arterial normal nos períodos inter-crise (14).

No nosso serviço, os pacientes foram tratados com fenoxibenzamina 20 a 60mg/dia ou com prazosin 3 a 12mg/dia, dependendo da disponibilidade das medicações. Todos os pacientes responderam à

fenoxibenzamina. Apenas um paciente não respondeu ao prazosin (8mg) e, nesse caso, a introdução de fenoxibenzamina controlou a pressão arterial. A administração de β -bloqueadores é contra-indicada como terapêutica inicial da hipertensão em pacientes portadores de feocromocitoma. O bloqueio do receptor β magnifica a resposta α -adrenérgica, com conseqüente piora da hipertensão e de outros sintomas dependentes do estímulo α -adrenérgico. As indicações para o uso de β -bloqueadores são persistência ou aparecimento de taquicardia ou arritmias cardíacas, e essas drogas devem ser associadas aos bloqueadores α -adrenérgicos; nesses casos, associa-se ao α -bloqueador, uma droga do tipo propranolol (99). Em poucos pacientes da nossa casuística foi necessária a administração de β -bloqueador para correção de taquicardia; a droga utilizada foi o propranolol nas doses de 40 a 80mg/dia. Outra droga que pode ser utilizada no preparo pré-operatório e no tratamento clínico do feocromocitoma é a metirosina (Demser), um inibidor da síntese das catecolaminas que atua inibindo a enzima tirosina-hidroxilase (121).

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico, com retirada total de todos os focos de tecido tumoral, constitui o único tratamento definitivo do feocromocitoma (19,75,76,83,99,115). Até 1980, a mortalidade cirúrgica era de aproximadamente 15%, mas o relato da experiência da Mayo Clinic com 77 pacientes portadores de feocromocitoma, operados no período de 1980 a 1986, já revelava uma mortalidade intra-operatória de 1,3% (75,76). Esta importante redução do risco cirúrgico está ligada ao reconhecimento de que o uso adequado de drogas hipotensoras, tanto no pré como no intra-operatório, e o controle hemodinâmico rigoroso do paciente são fundamentais para um bom prognóstico cirúrgico (122-124).

Uma vez tratado, por um período mínimo de 15 dias, com drogas α -bloqueadoras e/ou bloqueadores de canais de cálcio, e estando submetido a uma dieta com ingestão livre de sal para favorecer a reposição volêmica, o paciente portador de feocromocitoma pode ser encaminhado para a cirurgia. Esta deve ser realizada por equipe altamente treinada e familiarizada com a técnica cirúrgica e com o tratamento das complicações intra e pós-operatórias que, com frequência, ocorrem. Durante o procedimento cirúrgico, seja ele aberto ou laparoscópico, a pressão arterial média, a pressão venosa central, o ritmo e a frequência cardíaca devem ser continuamente monitorizados. As reações hipertensivas que ocorrem, inevitavelmente, durante o manuseio cirúrgico do tumor devem ser tratadas com a infusão endovenosa de drogas de ação imediata, como o α -bloqueador adrenérgico fentolamina (Regitina) ou o vasodilatador de ação direta, nitroprussiato de sódio (19,99). A ocorrência de taquicardia e arritmias deve ser tratada com a administração endovenosa de propranolol. A administração de volume, principalmente após a retirada do tumor, deve ser efetuada quando os níveis de pressão arterial média e de pressão venosa central indicarem a presença de hipovolemia (14,19,83,114,115). A maioria dos pacientes com hipotensão no pós-operatório responde bem à administração de volume, sendo raramente necessárias drogas vasoativas. Outra ocorrência possível, mas menos provável, nas primeiras 24 a 48 horas do pós-operatório é a hipoglicemia, decorrente, provavelmente, de uma liberação maior de insulina, que antes da cirurgia estava bloqueada pelo efeito das catecolaminas sobre o pâncreas. Para se prevenir esta eventualidade, é recomendado controle de glicemia capilar nas primeiras 48 horas do pós-operatório.

Existe tratamento cirúrgico diferencial para os feocromocitomas não esporádicos, que fazem parte das síndromes genéticas? Nesses casos, é interessante lembrarmos que a hiperplasia medular difusa precede o desenvolvimento do tumor, que apenas quando ele ocorre o paciente se torna sintomático, e que os tumores com frequência são bilaterais, embora não necessariamente sincrônicos. Qual o tratamento ideal do feocromocitoma em portadores de síndromes genéticas: adrenalectomia bilateral ou unilateral? Nos casos de pacientes sintomáticos com tumores bilaterais, não existe muita divergência quanto à indicação de adrenalectomia bilateral. Nos casos de tumores unilaterais é que esta pergunta é colocada com maior propriedade. Os argumentos a favor da adrenalectomia bilateral são que a doença medular é difusa e bilateral, o desenvolvimento posterior de tumor contralateral é

bastante provável, o feocromocitoma é um tumor com alta morbi-mortalidade e, portanto, deve ser retirado o mais precocemente possível e, de preferência, profilaticamente, e a insuficiência adrenal primária (IAP), decorrente da adrenalectomia bilateral, é uma condição de baixa morbi-mortalidade. Os autores que advogam uma conduta mais conservadora, propondo adrenalectomia unilateral em casos de tumores unilaterais, consideram que o risco do desenvolvimento de um tumor contralateral deve ser pesado contra o risco da IAP. Estudo realizado no NIH avaliou o resultado da adrenalectomia bilateral e unilateral em 58 pacientes portadores de NEM, nos quais foram feitas inicialmente 32 adrenalectomias bilaterais e 26 unilaterais. Foram avaliadas a morbi-mortalidade dos dois tipos de intervenções e a frequência do desenvolvimento do tumor contralateral nos pacientes que foram submetidos à cirurgia unilateral. Verificou-se que a mortalidade foi zero e a morbidade foi semelhante nos dois tipos de cirurgia e que, embora 52% dos pacientes com adrenalectomia unilateral desenvolveu tumor contralateral num período de seguimento de 11 anos, 48% não desenvolveu tumor num período de seguimento mais curto, de 5 anos. Por outro lado, 23% dos pacientes com adrenalectomia bilateral apresentou, pelo menos, um episódio de insuficiência adrenal aguda e todos requereram hospitalização e administração endovenosa de hidrocortisona e solução salina; um desses pacientes faleceu em decorrência de insuficiência adrenal não diagnosticada, desencadeada por influenza. A partir desses dados, concluiu-se que, quando existe o envolvimento de apenas uma glândula, deve-se proceder à adrenalectomia unilateral, e adotar conduta expectante, com a realização periódica de testes bioquímicos e radiológicos, para se detectar o desenvolvimento de tumor contralateral. O racional para se adotar esta conduta se baseia em três pontos fundamentais: 1) Muitos pacientes não desenvolvem o segundo tumor durante tempo de seguimento prolongado; 2) Não existe complicação cardiovascular se não existe doença macroscópica; 3) Existe morbi-mortalidade associada à IAP (125).

Até recentemente, a cirurgia para retirada do tumor adrenal era feita, apenas, por via aberta (trans-abdominal, lombotomia – preferencial – ou toracofrenolaparotomia). A introdução da técnica laparoscópica para o tratamento cirúrgico do feocromocitoma introduziu um método cirúrgico seguro e menos invasivo para o tratamento desse tumor (14,126,127).

Dos nossos 91 pacientes, apenas 2 não foram operados, 1 porque faleceu em decorrência de episódio de acidente vascular cerebral hemorrágico e o diag-

nóstico de feocromocitoma foi realizado na autópsia, e outro porque se apresentou com feocromocitoma metastático agressivo. Apenas 8 pacientes foram operados por via laparoscópica. Tivemos uma mortalidade perioperatória de 3,3%: um dos pacientes era portador de feocromocitoma intra-cardíaco e faleceu devido a complicações da cirurgia extra-corpórea, outro de tumor adrenal que faleceu em decorrência de complicações anestésicas e o terceiro, que teve correção concomitante de estenose de artéria renal, faleceu devido a sangramento e distúrbios da coagulação.

FEOCROMOCITOMA: BENIGNIDADE E MALIGNIDADE

O feocromocitoma é, em geral, um tumor benigno. O diagnóstico de doença maligna deve ser feito apenas na presença de metástases em locais onde normalmente não existe tecido cromafin. Os dados da literatura indicam que 10% a 15% dos tumores são malignos, sendo que os locais preferenciais de metástases são linfonodos regionais, osso, fígado e pulmões (1,2,128,129). Os nossos pacientes com doença maligna tinham metástases nas seguintes localizações: 50% em gânglios regionais, 33% em pulmões, 33% em osso, 8% em fígado e 25% apresentaram recorrência local do tumor. Verificamos que 25% dos pacientes tinham trombose de veia cava inferior (TVCI).

Os tumores malignos não diferem dos benignos na apresentação clínica, exceto quando os sintomas de apresentação estão relacionados à malignidade, como dor abdominal ou dor óssea e deficiência neurológica secundárias ao acometimento metastático. Em relação ao comportamento bioquímico, salientamos que os tumores malignos, por serem maiores, metabolizam as catecolaminas no seu interior e possuem níveis mais elevados de metanefrinas e que a produção de dopamina pode ser maior, devido à perda da atividade da dopamina-β-hidroxilase, conseqüente à menor diferenciação do tumor. Esta desdiferenciação tumoral também pode fazer com que esses tumores captem menos ¹³¹I-MIBG. Os tumores extra-adrenais têm um potencial maior de malignização, alcançando cerca de 38% (130), e os feocromocitomas de pacientes com síndromes familiares raramente são malignos.

Do ponto de vista macroscópico, os tumores malignos tendem a ser maiores que os benignos, embora, como relatamos anteriormente, exista um cruzamento muito grande nos valores do diâmetro tumoral de pacientes com tumores benignos e malignos. Entretanto, devemos estar atentos para o diagnós-

tico de doença maligna, principalmente nos pacientes com tumores cujo maior diâmetro seja 8 cm.

Podemos identificar dois grupos de pacientes com doença maligna: um deles tem progressão mais rápida e agressiva da doença e o outro tem progressão lenta e arrastada. Ocasionalmente, o diagnóstico de doença maligna só é feito alguns anos após a cirurgia do tumor primário, quando ocorrem metástases ou recorrência local. Pelo comportamento menos agressivo desses tumores, Bravo sugere que todo paciente com feocromocitoma deva fazer ¹³¹I-MIBG ou preferencialmente ¹²³I-MIBG para se descartar doença metastática; a realização do exame após a cirurgia do tumor primário pode maximizar a detecção de doença metastática (131). Consideramos que pelo menos aqueles pacientes com tumores maiores que 8cm devem ser submetidos, de preferência após a cirurgia do tumor primário, a mapeamento de corpo inteiro com ¹³¹I-MIBG, no sentido de se identificar doença maligna.

O tratamento da doença maligna, com metástases à distância, é problemático. A terapêutica da hipertensão e das crises adrenérgicas deve ser a mesma recomendada anteriormente no preparo pré-cirúrgico dos pacientes. O uso de quimioterápicos, como a ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina, tem conduzido a resultados duvidosos (99,132). Vários centros têm reportado o uso, com relativo sucesso, do ¹³¹I-MIBG em doses mais elevadas do que aquelas utilizadas na exploração topográfica do tumor no tratamento do feocromocitoma metastático (99,133). A experiência clínica com o uso de análogos da somatostatina ainda é muito limitada; o uso dos análogos não radioativos, de curta e longa ação, não tem se mostrado eficaz no tratamento, mas o uso da somatostatina marcada com ¹¹¹In ou ⁹⁰Yttrium, pode ser benéfico. A radioterapia também tem sido proposta para o tratamento do feocromocitoma maligno, embora a sua eficácia seja relativa, e a ablação com radiofrequência tem se mostrado mais eficaz em alguns pacientes com metástases ósseas e hepáticas (134).

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

A hipertensão arterial e as crises adrenérgicas devem cessar imediatamente após a retirada do tumor. Entretanto, persistência de hipertensão no pós-operatório pode ser transitória, devido ao estoque excessivo de catecolaminas presentes nas terminações adrenérgicas simpáticas (99). Este fato deve ser levado em consideração na interpretação da hipertensão e de valores persistentemente elevados de metanefrinas no pós-

operatório imediato. Portanto, o controle laboratorial deve ser realizado, pelo menos duas semanas após a retirada do tumor. Decorrido esse prazo, a manutenção da hipertensão, acompanhada de valores elevados de catecolaminas e/ou de seus metabólitos, sugere persistência de focos de tumor, que devem ser explorados de preferência com mapeamento de corpo inteiro com ¹³¹I-MIBG. Em alguns casos, a hipertensão persiste sem evidência bioquímica ou topográfica de feocromocitoma residual; essa eventualidade pode ocorrer, à semelhança do que ocorre em qualquer caso de hipertensão secundária, após a eliminação da sua causa.

Devido à natureza indolente de muitos tumores malignos, recomenda-se que os pacientes sejam acompanhados tanto do ponto de vista clínico como laboratorial (determinação de catecolaminas e/ou metabólitos) pelo menos uma vez ao ano durante os primeiros 5 a 10 anos do pós-operatório; posteriormente, esse controle pode ser mais espaçado ou ser feito quando houver alguma indicação clínica. Nos pacientes com síndromes genéticas, o acompanhamento deve ser feito durante toda a vida devido à maior incidência de multiplicidade tumoral e maior possibilidade de recorrência, que ocorre em cerca de 20% a 33% dos pacientes, embora em nenhum desses casos tenha ocorrido doença metastática (84,135,136).

Dos 89 pacientes operados, 78 tinham feocromocitoma benigno. Desses, 6 perderam o seguimento pós-operatório, 3 faleceram no peri-operatório e 69 pacientes foram acompanhados por um período que variou de 6 dias a 16, sendo que 60% foi seguido por um período superior a 2 anos, 13% por um período entre 1 e 2 anos e 27% por um período inferior a 1 ano. Dos pacientes com seguimento, 79% ficou com pressão arterial normal após a cirurgia e 21% manteve hipertensão arterial, porém com bioquímica normal e maior facilidade no controle medicamentoso.

Dos 12 pacientes com feocromocitoma maligno (10 com tumor adrenal e 2 com tumores extra-adrenais), apenas 1 não foi operado porque tinha doença metastática avançada por ocasião do diagnóstico. Dos 11 operados, 1 paciente perdeu o seguimento e os outros 10 foram seguidos por períodos variáveis de 1 a 10 anos. Dois pacientes foram a óbito em decorrência de doença metastática 2 e 6 anos após a cirurgia; um destes apresentava metástases hepáticas e ósseas e o outro tinha um tumor extra-adrenal recorrente, altamente invasivo. Os 8 pacientes restantes tinham metástases ganglionares e/ou TVCI por ocasião do diagnóstico ou desenvolveram doença metastática no seguimento. Cinco desses pacientes, que tiveram metástases ganglionares e/ou TCVI reti-

radas por ocasião da cirurgia, estão bem e sem sinais de recidiva da doença num período de seguimento de 1, 1,5, 3, 4 e 10 anos. Três pacientes desenvolveram metástases à distância (pulmonares e ósseas), com ou sem recidiva local do tumor, num período de seguimento de 2 a 5 anos após a cirurgia, sendo que um deles tinha metástases ganglionares por ocasião da cirurgia e os outros dois não. Uma paciente com metástases pulmonares vem sendo acompanhada há quase 7 anos, com doença de progressão lenta, o outro paciente, com metástases ósseas e pulmonares que se desenvolveram 2 anos após a retirada do tumor primário, fez quimioterapia e permanece vivo, com doença metastática, 8 anos após a cirurgia. O terceiro paciente teve recidiva local do tumor e metástases ósseas, 5 e 7 anos após a cirurgia inicial, respectivamente, e está sendo submetido a quimioterapia.

A evolução clínica desses pacientes atesta que nem todos com doença metastática têm evolução catastrófica inexorável, embora os pacientes com doença maligna, como relata a literatura e como testemunha a nossa experiência, tenham um prognóstico mais reservado (75,99). Podemos verificar, após análise da evolução dos nossos pacientes que foram submetidos à exérese do tumor primário e gânglios peritumorais acometidos, que a presença de metástases ganglionares regionais não é um dado que compromete necessariamente o prognóstico. Em função desses dados, recomendamos a exploração cuidadosa de metástases ganglionares regionais por ocasião da retirada do tumor primário, com o objetivo de se retirar todos os possíveis focos de tumor.

CONCLUSÕES

Podemos concluir, à partir da revisão de nossa casuística e dos dados da literatura, que o diagnóstico de feocromocitoma é de fundamental importância no sentido de se prevenir a ocorrência de eventos com alta morbidade e mortalidade. Ressaltamos que novos testes bioquímicos, como as determinações de metanefrinas plasmáticas, têm sensibilidade muito alta no diagnóstico desse tumor, mas que testes mais disponíveis, como as determinações de metanefrinas urinárias e catecolaminas plasmáticas e urinárias ainda demonstram grande valor no diagnóstico. De qualquer forma, falso-negativos e falso-positivos podem ser identificados com os testes de estímulo e depressão e com a exclusão do uso de droga. Reafirmamos que a RM é o método mais sensível na identificação topográfica do tumor. Como dispomos apenas das determi-

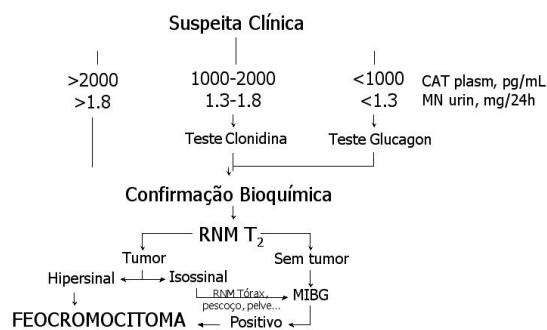


Figura 10. Feocromocitoma - Abordagem Diagnóstica (Bravo EL, 2002)

nações de catecolaminas plasmáticas e metanefrinas urinárias, representando os testes de maior sensibilidade diagnóstica, seguimos a orientação proposta por Bravo e col. para o diagnóstico do feocromocitoma (figura 10). Nos pacientes com feocromocitoma, é imprescindível que sejam afastadas as síndromes hereditárias, pela pesquisa clínica e pelo estudo das mutações (RET, VHL, SDHD e SDHB). O tratamento do tumor, exceto quando houver contra-indicações, é sempre cirúrgico e deve ser precedido pelo tratamento clínico. Os pacientes com doença esporádica devem ser acompanhados por período de tempo prolongado, no sentido de se detectar um outro tumor ou doença maligna, e aqueles com doença hereditária devem ser acompanhados por toda a vida, devido à maior possibilidade da ocorrência dos tumores múltiplos.

REFERÊNCIAS

- Manger WM, Gifford Jr RW. Hypertension secondary to pheochromocytoma. *Bull NY Acad Med* 1982;58:139-58.
- Melicow MM. One hundred cases of pheochromocytoma (107 tumors) at the Columbia-Presbyterian Medical Center. *Cancer* 1977;40:1987-2004.
- Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma, in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58:802-4.
- Sutton MGS, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981;56:354-60.
- Smythe GA, Edwards G, Graham P, Lazarus L. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urinary excretion of epinephrine and norepinephrine. *Clin Chem* 1992;38:486-92.
- McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Pheochromocytomas discovered during coronal

autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust NZ J Med* 2000;30:648-52.

- Kudva YC, Young Jr WF, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *Endocrinologist* 1999;9:77-88.
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C, Boscaro M. Incidentally discovered adrenal tumors. Endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55-62.
- Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Szednicka J, Migdalska B, Jeske W, Makowska A, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol* 1997;46:29-37.
- Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:159-85.
- Mantero F, Arnaldi G. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view Ancona, Italy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:107-25.
- Bülow B, Ahrén B, Swedish Research Council Study Group of Endocrine Abdominal Tumours. Adrenal Incidentaloma - experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 2002;252:239-46.
- Krane NK. Clinically unsuspected pheochromocytomas. Experience at Henry Ford Hospital and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1986;146:54-7.
- Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospects. *Endocrine Reviews* 2003;24:539-53.
- Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW Jr, Steward BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med* 1979;301:682-6.
- Bravo EL, Fouad-Tarazi FM, Rossi G, Imamura M, Lin WW, Madkour MA, et al. A reevaluation of the hemodynamics of pheochromocytoma. *Hypertension* 1990;15:1128-31.
- Gifford RW Jr, Kvale WF, Maher FT, Roth GM, Priestley JT. Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: a review of 76 cases. *Mayo Clin Proc* 1964;39:281-302.
- Hermann H, Mornex R. *Human tumours secreting catecholamines*. New York: Macmillan, 1964. p. 1.
- Bravo EL, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 1984;311:1298-303.
- Smithwick RH, Greer WER, Robertson CW, Wilkins RW. Pheochromocytoma: a discussion of symptoms, signs and procedures of diagnostic value. *N Engl J Med* 1950;242:252-7.

21. Aronoff SL, Passamani E, Borowsky BA, Weiss AN, Roberts R, Cryer PE. Norepinephrine and epinephrine secretion from a clinically epinephrine-secreting pheochromocytoma. **Am J Med** 1980;69:321-4.
22. Page LB, Raker JW, Bberich FR. Pheochromocytoma with predominant epinephrine secretion. **Am J Med** 1969;47:648-52.
23. Kline IK. Myocardial alterations associated with pheochromocytoma. **Am J Pathol** 1961;38:539-51.
24. Fred HL, Allred DP, Garberg HE, Retiene K, Lipscomb H. Pheochromocytoma masquerading as overwhelming infection. **Am Heart J** 1967;73:149-54.
25. French C, Campagna FA. Pheochromocytoma with shock, marked leucocytosis and unusual electrocardiograms: case reports and review of the literature. **Ann Intern Med** 1961;55:127-34.
26. Leather HM, Shaw DB, Cates JE, Walker RM. Six cases of pheochromocytoma with unusual clinical manifestations. **Br Med J** 1962;19:1373-8.
27. Berelowitz M, Szabo M, Barowsky HW, Arbel ER, Frohman LA. Somatostatin-like immunoreactivity and biological activity is present in a human pheochromocytoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;56:134-8.
28. Weinstein RS, Ide LF. Immunoreactive calcitonin in pheochromocytomas. **Proc Soc Exp Biol Med** 1980;165:215-7.
29. Yoshimasa T, Nakao K, Li S, Ikeda Y, Suda M, Sakamoto M, et al. Plasma methionine-enkephalin and leucine-enkephalin in normal subjects and patients with pheochromocytoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:706-12.
30. Spark RF, Connolly PB, Gluckin DS, et al. ACTH secretion from a functioning pheochromocytoma. **N Engl J Med** 1979;301:416-8.
31. Mendonça BB, Arnhold IJP, Nicolau W, Avancini VAF, Bloise W. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion by bilateral pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2A. **N Engl J Med** 1988;319:1610-1.
32. Bradley JE, Yong JD Jr, Lentz G. Polycythemia secondary to pheochromocytoma. **J Urol** 1961;86:1-6.
33. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-1986. A 34-year-old man with hypertension and episodes of flushing, nausea, and vomiting. **N Engl J Med** 1986;314:431-9.
34. Sparagana M, Feldman JM, Molnar Z. An unusual pheochromocytoma associated with an androgen secreting adrenocortical adenoma. Evaluation of its polypeptide hormone, catecholamine, and enzyme characteristics. **Cancer** 1987;60:223-31.
35. Aiba M, Hirayama A, Ito Y, Fujimoto Y, Nakagami Y, Demura H, et al. A compound adrenal medullary tumor (pheochromocytoma and ganglioneuroma) and a cortical adenoma in the ipsilateral adrenal gland. A case report with enzyme histochemical and immunohistochemical studies. **Am J Surg Pathol** 1988;12:559-66.
36. Morimoto S, Sasaki S, Moriguchi J, Miki S, Kawa T, Nakamura K, et al. Unique Association of pheochromocytoma with contralateral nonfunctioning adrenal cortical adenoma. **Am J Hypertens** 1998;11:117-21.
37. Carman CT, Brashear RE. Pheochromocytoma as an inherited abnormality. **N Engl J Med** 1960;263:419-23.
38. Bernier J, Rambaud J, Cattani D, Prost A. Diarrhea associated with medullary carcinoma of the thyroid. **Gut** 1969;10:980-5.
39. Lips KJM, Veer JVDS, Struyvenberg A, et al. Bilateral occurrence of pheochromocytoma in patients with the multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A (Sipple's syndrome). **Am J Med** 1981;70:1051-60.
40. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. **Am J Med** 1961;31:163-6.
41. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. **Medicine** 1968;47:371-409.
42. Williams E, Pollack D. Multiple mucosal neuromata with endocrine tumours: a syndrome allied to von Recklinghausen's disease. **J Pathol Bacteriol** 1966;91:71-80.
43. Gorlin RJ, Sedano HO, Vickers RA, Cervenka J. Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of thyroid-a syndrome. **Cancer** 1968;22:293-9.
44. Khairi MR, Dexter RN, Burzynski NJ, Johnston Jr CC. Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: multiple endocrine neoplasia type 3. **Medicine** 1975;54:89-112.
45. Mulholland SG, Atuk NO, Walzak MP. Familial pheochromocytoma associated with cerebellar hemangioblastoma: a case history and a review of the literature. **JAMA** 1969;207:1709-11.
46. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Pecoz P, Bordi C, et al. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:5658-71.
47. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. **Nature** 1993;363:458-60.
48. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. **Nat Genet** 1994;6:70-4.

49. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutations consortium analysis. **JAMA** **1996**;276:1575-9.
50. Ponder BA. The phenotypes associated with ret mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. **Cancer Res** **1999**;59:1736s-42s.
51. Frank-Raue K, Hoppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Haase R, et al. Mutations of the ret protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group. **J Clin Endocrinol Metab** **1996**;81:1780-3.
52. Maher ER, Kaelin Jr WG. Von Hippel-Lindau disease. **Medicine (Baltimore)** **1997**;76:381-91.
53. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. **Am J Med** **1964**;36:595-617.
54. Hes FJ, Höppener JW, Lips CJ. Pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:969-74.
55. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. **Science** **1993**;260:1317-20.
56. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozic JE, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. **Science** **2000**;287:848-51.
57. Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HP, Eng C. Somatic and occult germ-line mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. **Cancer Res** **2000**;60:6822-5.
58. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. **Am J Hum Genet** **2001**;69:49-54.
59. Gutmann DF, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz R, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2. **JAMA** **1977**;278:51-7.
60. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. **J Urol** **1999**;162:1582-6.
61. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, et al. Pheochromocytomas, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and von Hippel-Lindau disease. **N Engl J Med** **1993**;329:1531-8.
62. Neumann HP, Bausch BS, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al and the Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. **N Engl J Med** **2002**;346:1459-66.
63. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. **J Intern Med** **1995**;238:363-7.
64. Casanova S, Rosenberg-Bourgin M, Farkas D, Calmettes C, Feingold N, Heshmati HM, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A: survey of 100 cases. **Clin Endocrinol** **1993**;38:531-7.
65. Carney JA, Sizemore GW, Sheps SG. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2: pheochromocytoma and its precursors. **Am J Clin Pathol** **1976**;66:279-90.
66. Wolfe HJ, Melvin KE, Cervi-Skinner SJ, Saad AA, Juliar JF, Jackson CE. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. **N Engl J Med** **1972**;289:437-41.
67. Visser JW, Axt R. Bilateral adrenal medullary hyperplasia: a clinicopathological entity. **J Clin Pathol** **1975**;28:298-304.
68. Yung BC, Loke TK, Tse TW, Tsang MW, Chan JC. Sporadic bilateral adrenal medullary hyperplasia: apparent false positive MIBG scan and expected MRI findings. **Eur J Radiol** **2000**;36:28-31.
69. Bailey J, van Herle AJ, Giuliano A, Schröder S. Unilateral adrenal medullary hyperplasia: another form of curable hypertension? **IJCP** **1999**;53:149-51.
70. Qupty G, Ishay A, Peretz H, Dharan M, Kaufman N, Luboshitzky. Pheochromocytoma due to unilateral adrenal medullary hyperplasia. **Clin Endocrinol** **1997**;47:613-7.
71. Carney JA, Sizemore GW, Tyce GM. Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia, type 2: the precursor of bilateral pheochromocytoma. **Mayo Clin Proc** **1975**;50:3-10.
72. Kurihara K, Mizuseki K, Kondo T, Ohoka H, Mannami M, Kawai K. Adrenal medullary hyperplasia. Hyperplasia-pheochromocytoma sequence. **Acta Pathol Jpn** **1990**;40:683-6.
73. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netteville JL, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. **N Engl J Med** **1993**;329:1449-55.
74. Sharabi Y, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Baroreflex failure as a late sequel of neck irradiation. **Hypertension** **2003**;42:110-6.
75. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG. Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. **Endocrinol Metab Clin North Am** **1988**;17:397-414.
76. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG, van Heerden JA. Recent developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. **Mayo Clin Proc** **1990**;65:88-95.
77. Mussachio JM. Enzymes involved in the biosynthesis and degradation of catecholamines. In: Iversen LL, Iversen SD, Snyder SH. **Handbook of Psychopharmacology**. New York: Plenum, **1975**. p. 1

78. Nagatsu T. **Biochemistry of the catecholamines**. Baltimore: University Park Press, **1973**.
79. Cryer PE. Isotope-derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. **Diabetes** **1976**;25:1071-82.
80. Tipton KF. Biochemical aspects of monoamine oxidase. **Br J Med Bull** **1973**;29:116.
81. Jarrot B. The cellular localization and physiological role of catechol-O-methyl transferase in the body. In: Usdin E & Snyder S. **Frontiers in catecholamine research**. New York: Pergamon Press, **1973**. p. 113.
82. Sharman DF. The catabolism of catecholamines: recent studies. **Br Med Bull** **1973**;29:110-5.
83. van Heerden JA, Sheps SG, Hamberger B, Sheedy PF 2nd, Poston JG, Remine WH. Pheochromocytoma: current status and changing trends. **Surgery** **1982**;91:367-73.
84. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. **Ann Intern Med** **2001**;134:315-29.
85. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemssen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. **Ann Intern Med** **1995**;123:101-9.
86. Eisenhofer G, Pecorella W, Pacak K, Hooper D, Kopin IJ, Goldstein DS. The neuronal and extraneuronal origins of plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in rats. **J Auton Nerv Syst** **1994**;50:93-107.
87. Eisenhofer G, Friberg P, Pacak K, Goldstein DS, Murphy DL, Tsigos C, et al. Plasma metadrenalines: do they provide useful information about sympatho-adrenal function and catecholamine metabolism? **Clin Sci** **1995**;88:533-42.
88. Eisenhofer G, Rundquist B, Aneman A, Friberg P, Dakak N, Kopin IJ, et al. Regional release and removal of catecholamines and extraneuronal metabolism to metanephrines. **J Clin Endocrinol Metab** **1995**;80:3009-17.
89. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:553-8.
90. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true from false-positive test results. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:2656-66.
91. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The Mayo Clinic experience. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:4533-9.
92. Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, Vidt DG, Gifford RW Jr. Clonidine-suppression test: a useful and in the diagnosis of pheochromocytoma. **N Engl J Med** **1981**;305:623-6.
93. Bravo EL. Pheochromocytoma. **Cardiol Rev** **2002**;10:44-50.
94. O'Connor DT, Bernstein KN. Radioimmunoassay of chromogranin A in plasma as a measure of exocytotic sympathoadrenal activity in normal subjects and patients with pheochromocytoma. **N Engl J Med** **1984**;311:764-70.
95. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. **J Clin Endocrinol Metab** **2001**;86:1999-2008.
96. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. **Ann Surg** **1999**;229:755-66.
97. Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. **Rad Clin North Am** **1996**;34:1101-12.
98. 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.
99. Shapiro B, Fig LM. Management of pheochromocytoma. **Endocrinol Metab Clin North Am** **1989**;18:443-81.
100. Swensen SJ, Brown ML, Sheps SG, Sizemore GW, Gharib H, Grant CS, et al. Use of 131I-MIBG scintigraphy in the evaluation of suspected pheochromocytoma. **Mayo Clin Proc** **1985**;60:299-304.
101. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumei SS, Begley MG, Linehan WM, et al. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. **J Nucl Med** **1993**;34:173-9.
102. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Neumann RD, Salvatore M. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. **Q J Nucl Med** **1996**;40:365-371.
103. Tsuchimochi S, Nakajo M, Nakabeppu Y, Tani A. Metastatic pulmonary pheochromocytomas: positive I-123MIBG SPECT with negative I-131 MIBG and equivocal I-123 MIBG planar imaging. **Clin Nucl Med** **1997**;22:687-90.
104. Shulkin BL, Shapiro B, Francis IR, Dorr R, Shen SW, Sisson JC. Primary extra-adrenal pheochromocytoma: positive I-123 MIBG imaging with negative I-131MIBG imaging. **Clin Nucl Med** **1986**;11:851-4.

105. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas: imaging with 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. **Radiology** **1999**;212:35-41.
106. Shulkin BI, 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.
107. Musholt TJ, Musholt PB, Dehdashti F, Moley JF. Evaluation of fluoro-deoxyglucose-positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a clinical and molecular study. **Surgery** **1997**;122:1049-60.
108. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whalley M, et al. Superiority of 6-(¹⁸F)-fluorodopamine positron emission tomography versus (¹³¹I)-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:4083-7.
109. Glenner G, Grimbley P. Tumors of the extra adrenal paragangliom system. **Ann Tumor Pathol** **1974**;2/9.
110. Hens L, Plets C, Dom R, Velghe L. Catecholamine secreting tumor of the glomus jugulare. **Klin Wochenschr** **1979**;57:741-6.
111. Raper AJ, Jessee EF, Texter Jr JH, Giffler RF, Hietala TS. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a broad clinical spectrum. **Am J Cardiol** **1977**;40:820-4.
112. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: Clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. **J Clin Endocrinol Metab** **2001**;86:5210-6.
113. Bravo EL, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma. **Endocrinol Metab Clin North Am** **1993**;22:329-41.
114. Gitlow SE, Pertsemliadis D, Bertani LM. Management of patients with pheochromocytoma. **Am Heart J** **1971**;82:557-67.
115. Modlin IM, Fardon JR, Shepherd A, Johnston ID, Kennedy TL, Montgomery DA, et al. Pheochromocytomas in 72 patients: clinical and diagnostic features, treatment and long-term results. **Br J Surg** **1979**;66:456-65.
116. Halpern A, Marcus WEF, Martins Jr R, Pereira MAA, Nussenzeig DR, Lucon, AM, et al. Feocromocitoma - apresentação de quatro casos preparados para a cirurgia com Prazosin e revisão da literatura. **Arq Bras Endocrinol Metabol** **1985**;29:94-8.
117. Wallace JM, Gill DP. Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. **JAMA** **1978**;240:2752-3.
118. Israeli A, Gotmhrer N, Gavish D, Melmed RN. Captopril and pheochromocytoma. **Lancet** **1981**;2:278.
119. Fabre L, Valloton MB. Nifedipine in pheochromocytomas. **Ann Inter Med** **1986**;104:125 (letter).
120. Lehmann HU, Hochrein H, Witt E, Mies HW. Hemodynamic effects of calcium antagonists. **Hypertension** **1983**;5:1166-73.
121. Sjoerdsma A, Engelman K, Spector S, Udenfriend S. Inhibition of catecholamine synthesis in man with α -methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine hydroxylase. **Lancet** **1965**;2:1092-4.
122. Desmots JM, Marty J. Anaesthetic management of patients with pheochromocytoma. **Br J Anaesth** **1984**;56:781-9.
123. Newell KA, Prinz RA, Brooks MH, Glisson SN, Barbato AL, Freeark RJ. Plasma catecholamines chances during excision of pheochromocytoma. **Surgery** **1998**;104:1064-73.
124. Boutros AR, Bravo EI, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. **Cleve Clin J Med** **1990**;57:613-7.
125. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA Jr. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. **Ann Surg** **1993**;217:595-601 (discussion 601-603).
126. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Schlinkert RT, Young WF Jr, Farley DR, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. **Surgery** **1997**;122:1132-6.
127. Sprung J, O'Hara Jr JF, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy from pheochromocytoma. **Urology** **2000**;55:339-43.
128. Karsner HT. Tumors of the adrenal. In: **Atlas to Tumor Pathology**, Section VII, Fascicle 29, Washington DC Armed Forces Institute of Pathology, **1950**. p. 41.
129. Shapiro B, Sisson JC, Lloyd R, Nakajo M, Satterlee W, Beierwaltes WH. Malignant pheochromocytoma: clinical, biochemical and scintigraphic characterization. **Clin Endocrinol** **1984**;20:189-203.
130. Remine WH, Chong GC, van Heerden JA, Sheps SG, Harrison EG Jr. Current management of pheochromocytoma. **Ann Surg** **1974**;179:740-8.
131. Bravo EL. **V COPEM - Congresso paulista de endocrinologia e metabolia**. Resumo de conferências e simpósios LXIII-LXVIII.
132. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. **Ann Intern Med** **1988**;109:267-73.
133. Shapiro B, Sisson JC, Wieland DM, Mangner TJ, Zempel SM, Mudgett E, et al. Radiopharmaceutical therapy of malignant pheochromocytoma with (¹³¹I)

metaiodobenzylguanidine: results from ten years of experience. **J Nucl Biol Med** 1991;35:269-76.

134.Pacak K, Fojo T, Goldstein DS, Eisenhofer G, Walther MM, Linehan WM, et al. Radiofrequency ablation: a novel approach for treatment of metastatic pheochromocytoma. **J Natl Cancer Inst** 2001;93:648-9.

135.Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. **J Urol** 2000;164:14-7.

136.Albanese CT, Wiener ES. Routine and total bilateral adrenalectomy is not warranted in childhood familial pheochromocytoma. **J Pediatr Surg** 1993;28:1248-52.

Endereço para correspondência:

Maria Adelaide Albergaria Pereira
Hospital das Clínicas
Prédio dos Ambulatórios
Av. Dr. Enéas de Carvalho 155, 2º andar, Bloco 6
05403-900 São Paulo, SP