

Relato de Caso

Feocromocitoma em Criança

Pheochromocytoma in Childhood

Gesmar Volga Haddad Herdy, Maria Cecília Olivaes, Vânia Glória Silami Lopes, Carlos Adriano Gazanego Pontes, João Batista Ormond Filho, Eliene C. Fonseca
Niterói, RJ

Feocromocitoma é uma neoplasia de células cromafins que causa sintomas e sinais decorrentes da liberação de catecolaminas e é muito rara em crianças. Relatamos um caso feocromocitoma em criança, com difícil manejo clínico, confirmado também pela anatomia-patológica e curado após a ressecção cirúrgica.

Pheochromocytoma is a neoplasia of chromaffin cells that is very rare in children. Its signs and symptoms result from the release of catecholamines. We report the case of a child with pheochromocytoma of difficult clinical management, confirmed on the anatomicopathological study, and cured after surgical resection.

Feocromocitoma é uma neoplasia de células cromafins, que causa sinais e sintomas decorrentes da liberação de catecolaminas. Geralmente é tumor solitário, unilateral, encapsulado, que em 90% dos casos se localiza na medula da supra-renal. É uma causa rara de hipertensão (0,1%). O relato de feocromocitoma em crianças é pouco freqüente, pois apenas 10% deles ocorre na primeira década de vida e, usualmente, no sexo masculino^{1,2}. Pode ser hereditário com transmissão autossômica dominante e nestes casos é comum a existência de múltiplos tumores. Pode ser associado a outras doenças, como a de Von Hippel-Lindau (desordem autossômica dominante caracterizada por angiomas de retina, hemangioblastoma do sistema nervoso central, cistos renais, carcinomas renais, cistos pancreáticos e feocromocitoma em 10 a 20% dos pacientes), neoplasias endócrinas múltiplas, esclerose tuberosa e síndrome de Sturge-Weber (ou hemangiomatose encéfalo-facial que decorre de uma provável desordem na migração e diferenciação de tecidos originários da crista neural. Compreende ectasias de leptomeninge e coróide; envolvimento ocular: glaucoma, hemangiomas em episclera e coróide; hemangioma plano em distribuição trigeminal; comprometimento neurológico que pode se manifestar como a epilepsia, retardo mental, hemiplegia e hidrocefalia)³. O quadro clínico predominante resulta da excessiva produção de epinefrina e nor-epinefrina, que leva a crises de hipertensão, cefaléia, palpitações, dor abdominal, palidez, vômitos, sudorese e perda de peso². Para se ter o diagnóstico é preciso se suspeitar da doença e depende da evidência de produção de catecolaminas pelo tumor, devendo entrar no diagnóstico diferencial de outras neoplasias, hipertireoidismo e diabetes mellitus e insipidus². A cura baseia-se na ressecção do tumor⁴.

Relato do Caso

Criança de 6 anos e 8 meses do sexo masculino, procurou atendimento ambulatorial com queixa de emagrecimento e suores noturnos há seis meses, com anorexia, sudorese profusa noturna e emagrecimento de 4Kg. Referia episódios de cansaço, vômitos, exantema e febre. Ao exame, na internação, chamava a atenção: emagrecimento, poliadenomegalia cervical e axilar, hepatomegalia e massa palpável no hipocôndrio esquerdo, compatível com esplenomegalia. A primeira hipótese diagnóstica foi linfoma. Alimentação e desenvolvimento eram adequados. No exame físico: peso 18.800 g (percentil 5), FC 120 bpm, FR 48 ipm, PA 110x60 mmHg, tiragem intercostal discreta, ausculta pulmonar sem alterações importantes. Ausculta cardíaca: presença de 3º bulha, sopro sistólico ++/6 no foco mitral, irradiado para axila. Fígado a 8cm do rebordo costal direito e baço a 6 cm do esquerdo. A radiografia de tórax, mostrou aumento da área cardíaca, eletrocardiograma e ecocardiograma compatíveis com cardiomiopatia dilatada. Durante a noite apresentou picos febris, agitação, sudorese e assumiu posição genu-peitoral. A radiografia de tórax mostrou hipotransparência à direita e aumento da área cardíaca. No eletrocardiograma havia taquicardia sinusal e o ecocardiograma mostrou as seguintes medidas: VES 33 mm, VED 41 mm, FE 39%, AD 19 mm, pressão pulmonar estimada em 40 mmHg. Foi medicado com furosemida, digoxina, captopril e penicilina cristalina. Na evolução apresentou lesões eritemato-pruriginosas em dorso, picos hipertensivos, com PA 140x100mmHg a 170x120 mmHg acompanhados de intenso desconforto, palidez, sudorese, vômitos, cefaléia e febre alta. Teve uma intercorrência infecciosa e as funções respiratórias pioraram e sendo necessária prótese ventilatória durante três dias e sedação com midazolam e fentanyl. Perdeu mais peso, chegando a 16.400 g. O hemograma mostrava: hemácias 3.920.000 por mm³, HCT 31%, HB 10,4 g%, plaquetas 348.000 por mm³, reticulócitos 3,2%, leucócitos 11.800 por mm³ com diferencial normal. Os exames séricos de glicose, perfil eletrolítico, dosagem de uréia, creatinina, proteínas séricas, transaminases, gama GT, bilirrubina, TSH, T3 e T4 eram normais. As

Endereço para Correspondência: Carlos Adriano Gazanego Pontes
Rua Coronel Cota, 47 - Cep 20735-280 - Rio de Janeiro - RJ
E-mail: gazanego@infolink.com.br
Recebido em 03/10/2003 - Aceito em 26/01/2004

sorologias para HIV, Hbs Ag, Anti HBS, Anti HAV, HIV eram negativas. As tomografias de crânio e tórax foram normais e a de abdome revelou massa na topografia da supra-renal esquerda e que com contraste mostrava áreas irregulares de captação, compatível com necrose. Com imagem sugestiva de feocromocitoma foi medicado com prazosin 5ug/kg/dose. Durante a evolução apresentou crises de taquicardia que foram controladas com atenolol. Começou a ganhar peso, chegando a 21.100 g no 25º dia de evolução. O exame do fundo de olho foi normal. As dosagens de cortisol sérico, normetanefrina, metanefrina e ácido-vanil-mandélico estavam aumentadas, enquanto que a epinefrina, norepinefrina e dopamina encontravam-se normais. A cintilografia com meta-iodo-benzil-guanidina mostrou que se tratava de massa única na topografia da supra-renal esquerda (fig. 1). Foi levado à cirurgia para ressecção da massa, após seis semanas de internação. A suspensão do prazosin foi realizada no dia anterior à cirurgia e iniciada infusão contínua de nitroprussiato de sódio para controle pressórico no peri-operatório. Durante a manipulação cirúrgica apresentou várias crises hipertensivas (200x140 mmHg). Retirada a massa tumoral, com queda simultânea da PA para valores em torno de 40x20 mmHg; suspensão do nitroprussiato de sódio e início de infusão de noradrenalina.

A peça cirúrgica pesava 30 g, foi levada para estudo histopatológico e media 5,5x,2,5x0,7 cm. A microscopia mostrou células neoplásicas, de citoplasma claro, finamente granuloso, núcleos pleomórficos hiper cromáticos (fig. 2). As colorações de imunohistoquímica com cromogranina e enolase e neurônio-específica foram positivas, confirmando a origem neuro-endócrina do tumor (fig. 3). O acompanhamento pós-operatório foi realizado ambulatorialmente, com consultas programadas de 2 em 2 meses, retirando gradualmente as drogas prescritas (captopril, digoxina e furosemida) num intervalo de 6 semanas, estando o paciente com níveis pressóricos e peso adequados para a idade.

Discussão

De todas as doenças da endocrinologia, o feocromocitoma é a que causa as mais dramáticas crises e que ameaçam a vida do paciente, pois além da hipertensão grave, podem haver complicações cardíacas que levam à hipotensão e choque². No caso descrito havia perda de peso e outros sinais e sintomas típicos de feocromocitoma, conseqüentes à liberação excessiva de cateco-

laminas, mas por ser raro em crianças, a hipótese diagnóstica na internação foi neoplasia e em seguida hipertireoidismo. Mesmo nos casos em que há aumento do apetite ocorre perda de peso, podendo chegar a caquexia. É relatado que apenas 10% dos casos ocorre em crianças entre 6 e 14 anos e, mais freqüente, na supra-renal direita. Nosso paciente de 6 anos apresentou a massa palpável à esquerda, confundindo-se com esplenomegalia. Foram também descartados, até o momento, outros casos na família do paciente (informação necessária já que em 10% a doença pode ser hereditária)⁵.

A história do paciente à internação iniciara seis meses antes e os sintomas foram se agravando. Na revisão da literatura, em grande quantidade de casos o diagnóstico e o tratamento foram retardados por não se ter suspeitado do diagnóstico⁶. A criança apresentou sinais de insuficiência cardíaca e cardiomiopatia dilatada com diminuição importante das funções sistólicas. A explicação para os sinais de cardiomiopatia dilatada também é descrita como conseqüente à miocardite, acompanhada de insuficiência ventricular esquerda e edema agudo de pulmão⁷. Na microscopia en-

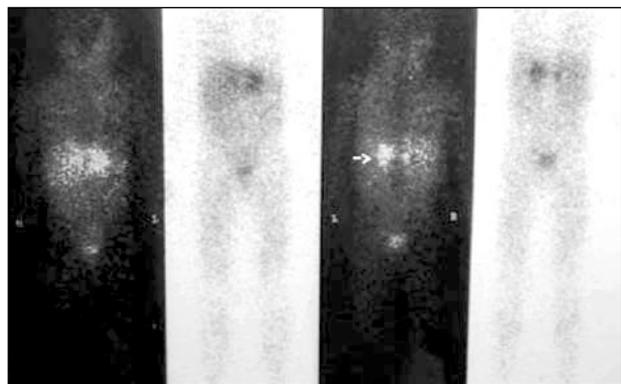


Fig. 1 - Cintilografia com meta-ioda-benzil-guanidina mostrando massa única na topografia da suprarenal esquerda.



Fig. 2 - Microscopia óptica supra-renal - células cromafins com núcleos pleomórficos e hiper cromáticos. (HxE/40x).

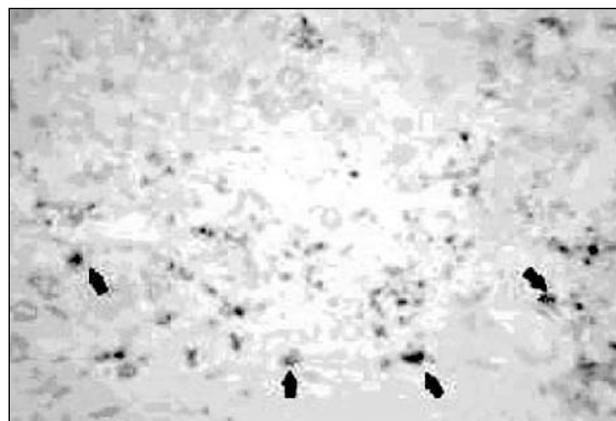


Fig. 3 - Microscopia óptica supra-renal - imunoreação positiva (imunohistoquímica 40x).



contram-se necrose de fibras, infiltrado inflamatório e fibrose. Em trabalhos experimentais, quando a norepinefrina é infundida no coelho ocorre vasoconstrição coronariana sustentada que causa lesões histológicas semelhantes no miocárdio⁸. Na miocardite ou cardiomiopatia induzida por catecolaminas em experimentação é descrito efeito benéfico do captopril, talvez por inibir a fibrose causada pelo excesso de catecolaminas. O paciente pode ter hipotensão grave, conseqüente à vasoconstrição intensa. O eletrocardiograma geralmente mostra sinais de hipertrofia ventricular esquerda, inversão de onda T, alterações do segmento ST. O ecocardiograma pode mostrar sinais de hipertrofia ventricular esquerda, diminuição das funções ventriculares, envolvimento do folheto anterior da mitral e movimentação paradoxal do septo⁹. No presente caso os sinais de cardiomiopatia desapareceram durante as seis semanas após a cirurgia, também descrito na literatura⁵.

A neoplasia era única e o diagnóstico de certeza foi realizado através das dosagens de catecolaminas urinárias, da cintilografia e do estudo histopatológico. Os radioisótopos localizam o tecidos cromafins e confirmam ou afastam a existência de tumor em outros locais¹⁰. No estudo multicêntrico, publicado recentemente, foi demonstrado que as dosagens bioquímicas são os melhores testes para o diagnóstico desta doença, principalmente as das metanefrinas, que tem sensibilidade de 99%, (forma livre no plasma) e 97% quando fracionadas na urina. A especificidade da dosagem do ácido vanil-mandélico na urina é de 95%⁴. Em muitos casos a investigação diagnóstica por si, pode ser desastrosa, pois à palpação da massa ou em outras manipulações há liberação de catecolaminas que causam dramáticas conseqüências. Caputo e cols.¹¹ descreveram o caso de uma paciente com pielonefrite que ao ser submetida à tomografia com contraste apresentou crise de dispnéia, edema agudo de pulmão, deterioração do quadro geral com crises de febre, alternância de hipo e hipertensão, evoluindo para óbito. Tratava-se de caso de neoplasia sistêmica múltipla

com feocromocitoma bilateral, diagnosticada na necrópsia e o agravamento do quadro ocorreu por descarga de excessiva quantidade de catecolaminas durante a investigação clínica, descrito após administração venosa de contraste.

O uso de medicamentos deve ser cauteloso, pois são descritas crises após uso de opiáceos, hormônios adrenocorticotrópicos, agonistas dopaminérgicos, tiramina, anestésicos (principalmente halotano) e cocaína¹². O uso de beta-bloqueadores antes do alfa-bloqueio pode piorar a hipertensão. O tratamento preconizado no preparo pré-operatório é o bloqueador dos receptores alfa, portanto uso da fenoxi-benzamina ou prazosin por duas semanas antes da cirurgia. O beta-bloqueador pode ser necessário para controlar a taquicardia. Durante o ato cirúrgico deve ser usado agente anestésico inalatório potente, e as crises de hipertensão que ocorrem durante a manipulação do tumor são controladas com nitroprussiato ou fentolamina e a taquicardia ou taqui-arritmia com esmolol ou metoprolol⁵. O manejo cirúrgico foi considerado um desafio durante muitos anos e só começou a ter sucesso após se conhecer e aplicar o adequado preparo pré e per-operatório⁶. Nosso paciente recebeu prazosin no pré-operatório durante seis semanas, tempo longo, pois houve dificuldade em se realizar a cintilografia, mas durante esse tempo houve importante ganho de peso. Durante o ato cirúrgico apresentou as crises já esperadas e que foram controladas com sucesso, pelas medicações citadas.

A literatura registra que o feocromocitoma em 75% dos casos se origina na medula da adrenal direita e as dimensões são variadas, desde tamanhos microscópicos até grandes massas tumorais¹³. Em nosso paciente teve origem na medula da adrenal esquerda, era único e encapsulado. A histopatologia comprovou tratar-se de tumor de células cromafins com núcleos pleomórficos, hipercromáticos, citoplasma finamente granuloso que se dispõem em trabéculas formando ácinos. Na coloração de imuno-histoquímica confirmou-se a origem neuro-endócrina¹⁴.

Referências

- O'Connor D. Pheochromocytoma. In "Cecil Textbook of Medicine. Bennet & Plum (Eds)" 20 th Ed. Philadelphia: Saunders 1996;1254-7.
- Bravo EL. Pheochromocytoma. *Cardiol Ver* 2002;10:44-50.
- Levine LS, DiGeorge AM. Pheochromocytoma. In "Nelson Textbook of Pediatrics" 16th Ed. Philadelphia: Saunders 2002;1715-17.
- Lenders JW. Biochemical diagnosis of Pheochromocytoma: which is best? *JAMA* 2002;287:1427-34.
- McClellan MW. Pheochromocytoma. In "Conn's Current Therapy" Philadelphia: Saunders 2002;89-95.
- Bentrem DJ, Pappas SG, Ahuja Y, et al. Contemporary surgical management of pheochromocytoma. *Am J Surgery* 2002;184:68-74.
- Mc Manus BM. Fatal catecholamine crisis in pheochromocytoma. *Am Heart J* 1981;102:930-9.
- Simons M, Downing SE. Coronary vasoconstriction and catecholamines cardiomyopathy. *Am Heart J* 1985;109:297-302.
- Williams G, Lilly L, Sully EW. Pheochromocytoma In "Braunwald Heart Disease – Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Saunders 1997;1897-1900.
- Kaplan NM. Systemic hypertension. In "Braunwald Heart Disease –Textbook of Cardiovascular Medicine". Philadelphia: Saunders 1997;807-30.
- Caputo C, Fishbane S, Shapiro L, et al. Pheochromocytoma multisystem crisis in a patient with multiple endocrine neoplasia type II B and pyelonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:136-9.
- Kleiser HR. Pheochromocytoma. In "Becker KL (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism". Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2001;827-33.
- Page DL, DeLellis RA, Hough AJ. Adrenal medullary tumors pheochromocytoma. In "Hartman WH & Soben LH Tumors of the adrenal" Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology 1986;183.
- Layfield LJ, Glasgow BJ, Du Puis MH, et al. Aspiration cytology and immunohistochemistry of pheochromocytoma-ganglioneuroma of adrenal gland. *Acta Cytology* 1987;31-3.