

Neurofibromatose tipo 1 e feocromocitoma – a propósito de um caso clínico

Neurofibromatosis type 1 and phaeochromocytoma – a clinical case report

Ana Norte, Patrícia Alves, Manuel Batista, Benilde Barbosa, Isabel Fonseca, M. H. Saldanha

Resumo

Os autores apresentam o caso de um homem de 49 anos, com antecedentes de neurofibromatose tipo 1 (NF1) e hipertensão arterial, admitido no Serviço de Urgência por cefaleias, palpitações, epigastralgias e náuseas. Ao exame objectivo apresentava-se sudorético, com tensão arterial de 240/173 mmHg e frequência cardíaca de 150 bpm. Laboratorialmente salientava-se elevação dos níveis urinários de metanefrinas e a avaliação imagiológica revelou um nódulo sólido na suprarrenal esquerda. O estudo complementar posterior permitiu o diagnóstico de feocromocitoma. Após terapêutica pré-operatória adequada, o doente foi submetido a suprarrenalectomia esquerda. Cerca de 6 meses após a cirurgia, o doente estava assintomático e com valores tensionais controlados.

Este caso é apresentado não só pela sua raridade, dado que o feocromocitoma ocorre em apenas 1% dos doentes com NF1, mas também para realçar a necessidade de excluir causas secundárias de hipertensão em doentes jovens e, sobretudo, se portadores de NF1.

Palavras chave: neurofibromatose tipo 1, feocromocitoma, hipertensão arterial.

Abstract

The authors present a case of a 49-year-old man, referred to the Emergency Department with headache, palpitations, abdominal pain and nausea. He had a past medical history of neurofibromatosis type 1 (NF1) and hypertension. On examination there was intense perspiration, blood pressure 240/173 mmHg and tachycardia. Laboratory findings revealed raised metanephrines in the 24-h urine specimen and imaging tests displayed a solid nodule in the left adrenal gland. Further evaluation led to the diagnosis of phaeochromocytoma. After appropriate pre-surgery therapy, a left adrenalectomy was performed. On follow up, 6 months after surgery, the patient was asymptomatic with good blood pressure control.

The reason for presenting this case is not only its rarity since phaeochromocytoma occurs in only 1% of NF1 patients, but also to point out the need to look for specific causes of hypertension in young patients, mainly those with NF1.

Key words: neurofibromatosis type 1, phaeochromocytoma, arterial hypertension.

INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de Von Recklinghausen é uma doença autossómica dominante, com uma incidência de 1 em cada 3 500 nados vivos e uma penetrância total, mas com uma expressão variável.¹ Resulta duma inactivação (por mutação ou por deleção) do gene NF1 localizado no cromossoma 17, que codifica uma proteína denominada neurofibromina.¹ A neurofibromina actua como supressora tumoral, e a sua perda de função leva ao desenvol-

vimento de uma série de tumores.¹ São necessários dois ou mais dos seguintes critérios para estabelecer o diagnóstico de NF1: 1) seis ou mais manchas café-com-leite, com mais de 5 mm nos indivíduos pré-puberes, ou mais de 15 mm após a puberdade; 2) dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; 3) sardas axilares ou inguinais; 4) glioma óptico; 5) dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris); 6) lesão óssea característica, como displasia esfenoidal ou afilamento do córtex de ossos longos, com ou sem pseudoartrose; e 7) um familiar em 1º grau com NF1.²

Cerca de 6% dos indivíduos com NF1 desenvolvem hipertensão arterial, sendo que causas secundárias de hipertensão arterial (HTA), como doença renovascular, coarctação da aorta e feocromocitoma, podem ser identificadas em até um terço dos doentes.¹ O feocromocitoma surge em 0,1 a 5,7% destes indivíduos.^{1,3} A

Serviço de Medicina I – Hospitais da Universidade de Coimbra
Recebido para publicação a 02.06.09
Aceite para publicação a 01.12.09

idade média na altura da apresentação é de 42 anos.¹ O quadro clínico é variável, mas geralmente dominado pela hipertensão, palpitações, palidez, cefaleias, sensação de pânico e ansiedade.^{4,5} A maioria dos doentes tem um tumor único não maligno, embora 22% tenham tumores múltiplos ou bilaterais, ou ambos. Os feocromocitomas extra-adrenais são raros.¹

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, com 49 anos de idade, caucasiano, pedreiro, natural e residente em Mortágua, que recorreu ao Serviço de Atendimento Permanente (SAP) de Mortágua por apresentar epigastralgias, náuseas, palpitações, sudorese e cefaleias frontais com um dia de evolução. Foi detectada uma crise hipertensiva – tensão arterial (TA): 180/125 mmHg –, tendo sido medicado com captopril 25 mg sublingual (sl), furosemida 40 mg endovenoso (ev) e dinitrato de isossorbida 5 mg sl. Numa segunda avaliação tensional obteve-se uma TA de 280/130 mmHg e foi medicado novamente com captopril 25 mg sl e furosemida 40 mg ev. Foi transportado para o Serviço de Urgência (SU) dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), tendo sido administrados no percurso propranolol 0,5 mg ev e metoclopramida 10 mg ev.

O exame objectivo realizado no SU demonstrava um doente consciente, orientado temporo-espacialmente e colaborante, com pele e mucosas coradas e hidratadas, apirético, eupneico, com uma glicemia capilar de 162 mg/dL, uma TA de 240/173 mmHg (medida nos dois braços e membros inferiores) e um pulso radial arritmico, com 150 pulsações por minuto. O exame neurológico sumário não mostrava anomalias. A fundoscopia não revelou alterações. A auscultação cardíaca revelou uma taquiarritmia, com frequência cardíaca de 150 bpm, sem sopros audíveis. A auscultação pulmonar era normal. O abdómen era doloroso à palpação do epigastro, mas sem sinais de irritação peritoneal. Não apresentava edemas periféricos. Os pulsos eram palpáveis e simétricos. À inspecção apresentava múltiplos neurofibromas dispersos pelo tegumento cutâneo, sobretudo a nível do tronco, e várias manchas café-com-leite.

Nos seus antecedentes pessoais constava história de hipertensão arterial desde os 20 anos, hérnia discal lombar, bem como neurofibromatose tipo 1. Nos antecedentes familiares há a destacar um irmão com neurofibromatose tipo 1. Relativamente aos seus hábitos, o doente apresentava um consumo aproximado de

QUADRO I

Valores séricos de hemograma e bioquímica no dia do internamento

Designação	Resultado	Valores N
Hemograma		
Eritrócitos (T/L)	6,08	3,8 – 5,8
Hemoglobina (g/dL)	18,6	11,5 – 16,5
Hematócrito (%)	54,5	37 – 47
Volume globular médio (fl)	89,6	76 – 96
Leucócitos (G/L)	27,7	4,0 – 11,0
Neutrófilos (%)	89,2	45 – 74
Eosinófilos (%)	0,0	0 – 7
Basófilos (%)	0,0	0 – 2
Linfócitos (%)	5,8	16 – 45
Monócitos (%)	5,0	4 – 10
Plaquetas (G/L)	330	150 – 400
Bioquímica		
Azoto ureico (mg/dL)	45	5 - 23
Creatinina (mg/dL)	2,0	< 1,3
Glicemia (mg/dL)	160	60 – 120
Sódio (mmol/L)	143	135 – 145
Potássio (mmol/L)	4,7	3,5 – 5,3
Cálcio (mg/dL)	10,6	8,4 – 10,4
Cloro (mmol/L)	102	97 – 107
Osmolaridade (mosm/kg)	299,9	260 – 302
Proteínas totais (g/dL)	9,3	6,2 – 8,1
Albumina (g/dL)	5,9	3,5 – 5
CK (U/L)	91	23 – 203
CK MB massa (ng/mL)	3,5	< 3,6
Mioglobina (ng/mL)	262	9 – 82
Troponina I (ng/mL)	0,14	0,0 – 0,2
PCR (mg/dL)	0,7	< 1

50 g de álcool por dia e uma elevada carga tabágica (60 U.M.A.), sendo ex-fumador desde há 2 anos. Estava medicado com lisinopril + hidroclorotiazida 20 mg + 12,5 mg id e glucosamina 1500 mg id.

Os exames complementares de diagnóstico realizados inicialmente foram o estudo analítico do

QUADRO II

Doseamento das metanefrinas e do ácido vanilmandélico na urina das 24 horas

Designação	Valor (mg/L)	Volume da urina nas 24 h (mL)	Valor/24 h (mg/tempo)	Valor/24 h N (mg/tempo)
Metanefrinas	6.000	1.900	11.400	0,020 – 0,350
Ácido vanilmandélico	24,30	1.900	46,2	0,0 – 15,0

sangue, a radiografia do tórax, a radiografia simples do abdómen, o electrocardiograma e a ecografia abdominal. No estudo analítico do sangue havia a salientar a presença de uma eritrocitose (hemoglobina de 18,6 g/dL), leucocitose com neutrofilia (27,7 G/L com 89,2% de neutrófilos), insuficiência renal (azoto ureico de 45 mg/dL e creatinina de 2,0 mg/dL) e elevação dos valores de mioglobina (262 ng/mL) (*Quadro I*). A gasometria em ar ambiente não evidenciou insuficiência respiratória. A radiografia do tórax e a radiografia simples do abdómen não mostravam alterações. O electrocardiograma confirmou a taquiarritmia – taquicardia supraventricular. O doente foi medicado com enoxaparina 40 mg subcutânea (sc) e amiodarona 300 mg em 100 mL de soro glicosado a 5% ev. Por ineficácia desta terapêutica, foram administrados adenosina 6 mg ev e propranolol 0,5 mg ev com redução dos valores tensionais e da frequência cardíaca. A ecografia abdominal revelou uma formação nodular hipoeogénica com 8,4 x 6,4 cm, sem reforço posterior, na aparente dependência do contorno interno do 1/3 superior do rim esquerdo.

O doente foi, então, internado no Serviço de Medicina I para estudo complementar do nódulo do 1/3 superior do rim esquerdo.

Tendo em conta tratar-se dum doente com neurofibromatose tipo 1, num contexto duma crise hipertensiva associada a epigastralgias, náuseas, palpitações, sudorese e cefaleias, e com um nódulo no 1/3 superior do rim esquerdo detectado na ecografia abdominal, afiguram-se 3 hipóteses de diagnóstico – 1) feocromocitoma, 2) tumor renal, e 3) neurofibromas que cursem com compressão do rim e/ou artéria renal.

O estudo analítico complementar mostrou uma elevação significativa do valor das metanefrinas e do ácido vanilmandélico na urina das 24 horas (11.400 mg/tempo e 46,2 mg/tempo, respectivamente) (*Quadro II*). O ionograma urinário não revelou alterações. Os valores da renina e da aldosterona séricas estavam inicialmente elevados, tendo normalizado numa ava-

liação posterior. A eritropoietina era normal.

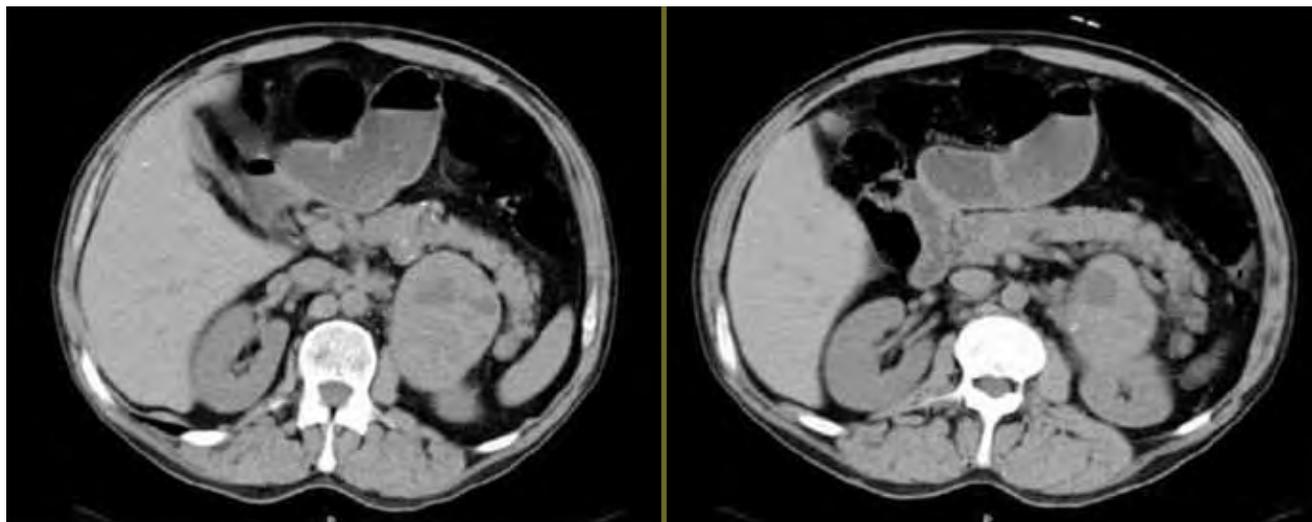
A TC dos rins e suprarrenais permitiu observar uma volumosa massa ovalada (8,2 x 6,3 cm de eixos axiais) na suprarrenal esquerda, sólida e heterogénea antes e após contraste intravenoso, com áreas hipodensas

no seu interior, traduzindo necrose. Aparentemente não existia plano de clivagem com a artéria e a veia renais homolaterais, mas este estava preservado para as restantes estruturas adjacentes (*Fig. 1*). A RMN das suprarrenais confirmou a existência duma volumosa formação nodular sólida na dependência da glândula suprarrenal esquerda, sem aparente plano de clivagem com a artéria e a veia renais homolaterais, embora os vasos se apresentassem permeáveis (*Fig. 2*). O eco-doppler visceral revelou que a artéria e a veia renais esquerdas estavam permeáveis, no entanto, estavam presentes neovasos, alguns que se dirigiam à lesão e outros ao psoas, e que dificultavam a análise dos vasos renais. O cintigrama renal com DTPA – Tc 99m mostrou um rim esquerdo diminuído e com trânsito parenquimatoso prolongado, aspecto sugestivo de compromisso vascular. O cintigrama corporal com MIBG – I¹²³ mostrou um único foco de hiper captação marcada do radiofármaco correspondente à lesão já conhecida.

Perante estes resultados, concluiu-se que o diagnóstico definitivo era um feocromocitoma da suprarrenal esquerda.

Em termos terapêuticos foi medicado inicialmente com enoxaparina 40 mg sc id, amiodarona 200 mg *per os* id, amlodipina 10 mg *per os* id e bisoprolol 5 mg *per os* id, tendo estes dois últimos sido suspensos para a realização do cintigrama com MIBG, introduzindo-se posteriormente a fenoxibenzamina no esquema habitual. Houve uma melhoria clínica e analítica, conseguindo-se o controlo da tensão arterial e da frequência cardíaca. Com o objectivo de excluir uma cardiomiopatia por catecolaminas, foi efectuado ecocardiograma, que mostrou um alargamento ligeiro da aurícula esquerda, regurgitação mitral ligeira e ventrículo esquerdo com hipertrofia do septo interventricular e com boa função sistólica global e segmentar.

O doente foi submetido a suprarrenalectomia esquerda por laparotomia mediana. A histologia revelou



TC dos rins e suprarrenais – volumosa massa ovalada (8,2 x 6,3 cm de eixos axiais) na suprarrenal esquerda, sólida e heterogênea antes e após contraste intravenoso, com áreas hipodensas no seu interior, traduzindo necrose.

FIG. 1

tratar-se dum feocromocitoma com 10,5 cm de maior eixo, com extensas áreas de necrose, sem infiltração capsular ou embolização vascular. Em relação à imunohistoquímica, havia positividade intensa e difusa para os marcadores neuroendócrinos NSE, sinaptofisina e cromogranina A e imunonegatividade para a panqueratina MNF 116 e vimentina.

Actualmente, seis meses após a cirurgia, frequente a Consulta Externa, encontrando-se clinicamente bem, sem quaisquer alterações analíticas, com uma HTA controlada com o anti-hipertensor que efectuava previamente ao internamento.

DISCUSSÃO

Tratava-se dum doente, com antecedentes de neurofibromatose tipo 1 e HTA, com um quadro clínico relativamente inespecífico (epigastralgia, náuseas, palpitações, sudorese e cefaleias frontais), cujo exame objectivo evidenciava uma taquiarritmia e uma hipertensão sistó-diastólica. Laboratorialmente salientava-se a eritrocitose, a leucocitose com neutrofilia, a insuficiência renal e a elevação dos valores de mioglobina. A ecografia abdominal revelou um nódulo no 1/3 superior do rim esquerdo.

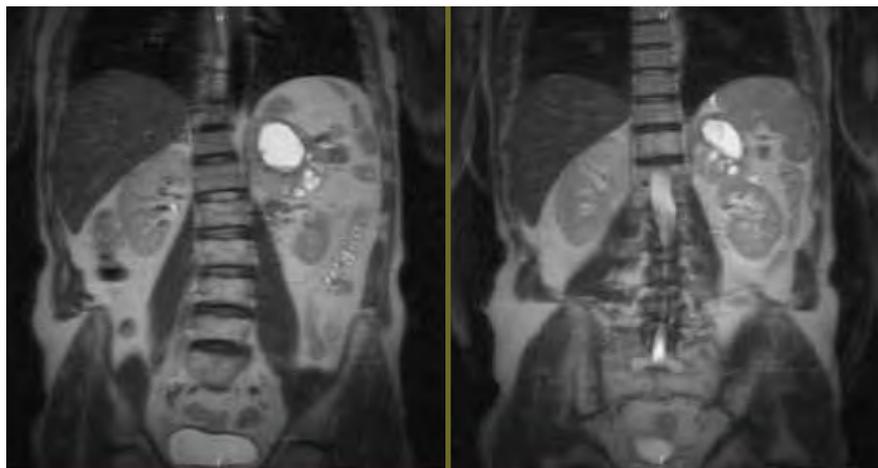
Perante isto, poderiam colocar-se 3 hipóteses de diagnóstico:

- Feocromocitoma;
- Tumor renal;
- Neurofibromas que curse com compressão do rim

e/ou artéria renal.

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino, com origem na medula adrenal ou no tecido cromafim extra-adrenal (paraganglioma ou feocromocitoma extra-adrenal), produtor de catecolaminas, sendo que a libertação destas pode dever-se a alterações do fluxo sanguíneo ou à ocorrência de necrose no interior do tumor.^{6,7} A prevalência de feocromocitoma em doentes hipertensos é de 0,1 a 0,6%, com uma incidência na população geral de 1: 200.000.³ A “regra dos 10” é utilizada para caracterizar os feocromocitomas – 10% são extra-adrenais, e destes, 10% são extra-abdominais, 10% são malignos, 10% ocorrem em doentes não hipertensos, 10% são hereditários e 10% são bilaterais. No entanto, esta “regra” foi questionada em editorial recente.⁸ Os feocromocitomas hereditários ocorrem na neoplasia endócrina múltipla tipo 2A ou tipo 2B, doença de Von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo 1 e paragangliomas familiares. Os restantes 90% dos feocromocitomas são classificados como esporádicos.^{3,7,9}

A apresentação clínica é variável, mas geralmente dominada por HTA, mantida ou paroxística, cefaleias, palpitações, sudorese, sensação de pânico ou ansiedade e palidez.^{4,5} Podem também surgir náuseas, vômitos, dor torácica ou abdominal, febre, emagrecimento, fraqueza, hipotensão ortostática, intolerância à glicose, arritmia ventricular e supraventricular, cardiopatia isquémica, etc.⁹ O hematócrito pode estar



RMN das suprarrenais – volumosa formação nodular sólida na dependência da glândula suprarrenal esquerda, sem aparente plano de clivagem com a artéria e a veia renais homolaterais.

FIG. 2

elevado em consequência duma redução do volume plasmático.⁶ Raramente, o tumor pode secretar eritropoietina, originando assim uma eritrocitose verdadeira.⁶ O feocromocitoma pode cursar com compressão directa da artéria renal e vasospasmo induzido pelas catecolaminas, contribuindo assim para uma situação de insuficiência renal.⁶ De outro modo, qualquer massa que cause compressão da artéria renal – tumor renal ou neurofibroma –, pode levar a hipertensão arterial.⁶ A estenose duma artéria renal (intrínseca ou extrínseca) leva a uma perfusão diminuída do tecido renal.¹⁰ Esta perfusão diminuída do tecido renal activa o sistema renina-angiotensina.¹⁰ A angiotensina II circulante eleva a pressão arterial causando vasoconstrição directa, estimulando a secreção de aldosterona com resultante retenção de sódio e/ou estimulando o sistema nervoso adrenérgico.¹⁰ Um tumor produtor de renina causaria HTA, no entanto, deveriam estar presentes hipocaliémia e retenção de sódio, o que não acontece.¹⁰ O início abrupto de hipertensão grave, a sintomatologia associada e as alterações analíticas sugerem hipertensão secundária.¹⁰ Como referido anteriormente, cerca de 6% dos indivíduos com NF1 desenvolvem hipertensão arterial, sendo que causas secundárias de HTA, como doença renovascular (estenose da artéria renal secundária a displasia fibromuscular), coartação da aorta e feocromocitoma, podem ser identificadas em até 1/3 dos doentes.^{1,11}

Todos os doentes com suspeita de feocromocitoma devem ser submetidos a análise bioquímica, já que o diagnóstico requer geralmente a evidência biológica da excessiva produção de catecolaminas pelo tumor.⁸ A análise bioquímica tradicional inclui os doseamentos de catecolaminas urinárias e plasmáticas, metanefrinas urinárias (normetanefrina e metanefrina) e ácido vanilmandélico urinário.⁵ O doseamento de metanefrinas livres plasmáticas constitui o teste mais recentemente disponível.⁵ O doseamento de cromogranina A plasmática, pela sua baixa sensibilidade e especificidade, não traz benefícios relativamente aos doseamentos supracitados no diagnóstico inicial de feocromocitoma.⁵ Há cada vez mais evidências que sugerem que os doseamentos de metanefrinas fraccionadas urinárias (normetanefrina e metanefrina, separadamente) e, sobretudo, das metanefrinas livres plasmáticas são os mais sensíveis para o diagnóstico e os mais adequados para a exclusão da presença de feocromocitoma.⁵ São três as explicações avançadas: 1) ao contrário do que acontece com as catecolaminas, que são secretadas episodicamente, as metanefrinas livres plasmáticas são produzidas continuamente pelo metabolismo das catecolaminas nas células tumorais; 2) a estimulação simpato-adrenal causa um grande aumento da libertação de catecolaminas, enquanto que as metanefrinas livres plasmáticas são pouco afectadas; 3) o ácido vanilmandélico e as metanefrinas totais e fraccionadas urinárias são metabolitos diferentes das metanefrinas livres plasmáticas e são produzidos em diferentes partes do corpo por processos metabólicos não directamente relacionados com o tumor.¹² Há, no entanto, três potenciais fontes de resultados falsos positivos nos testes bioquímicos do feocromocitoma, nomeadamente fármacos, factores dietéticos e factores stressantes (com aumento da actividade simpato-adrenal).^{5,8,12} Muitos verdadeiros positivos podem ser diferenciados dos falsos positivos pela magnitude do aumento dos resultados face aos intervalos de referência.⁵ Os testes da clonidina, do glucagon e da tiramina raramente são utilizados.⁸

Só após a confirmação bioquímica se deve proceder

à localização tumoral, quer através da TC ou RMN (critérios morfológicos), quer através da cintigrafia corporal com MIBG – I¹²³ (critérios funcionais).⁸ A TC abdomino-pélvica é o exame mais utilizado para a localização inicial dos feocromocitomas. A RMN é preferida à TC para a localização de tumores extra-adrenais, quando existe uma situação de gravidez, em crianças, ou em doentes com alergia ao contraste. Ambos têm uma sensibilidade e especificidade semelhantes, 90 a 100% e 70 a 80%, respectivamente. O cintigrama corporal com MIBG – I¹²³ tem uma sensibilidade de 83 a 100% e uma especificidade de 95 a 100%, estando indicado sobretudo em doentes com tumores extra-adrenais ou adrenais superior a 5 cm com risco aumentado de malignidade, ou em doentes com alta suspeição de doença multifocal.^{5,6}

O estudo complementar realizado no internamento permitiu concluir pelo feocromocitoma como diagnóstico definitivo. Os doseamentos de metanefrinas e de ácido vanilmandélico na urina das 24 horas estavam elevados, e a TC dos rins e suprarrenais revelou que a massa estava localizada na glândula suprarrenal esquerda. A normalidade do ionograma urinário permitiu excluir um tumor produtor de renina. Numa primeira avaliação, os níveis de renina e aldosterona séricos estavam aumentados, o que poderá estar relacionado com a vasoconstrição induzida pela libertação de catecolaminas. O cintigrama corporal com MIBG – I¹²³ mostrou um único foco de hipercaptção marcada do radiofármaco correspondente à lesão já conhecida.

No feocromocitoma, a terapêutica médica é essencialmente uma terapêutica pré-operatória, que visa minimizar complicações cirúrgicas.⁵ A fenoxibenzamina é o fármaco de eleição.⁵ É um alfa-bloqueante, que deve ser administrado pelo menos 10 a 14 dias antes da cirurgia.⁵ Deve-se iniciar com uma dose de 10 mg 2 id, aumentando até 1 mg/kg/dia.⁵ O bloqueio beta é importante em doentes com taquiarritmia.⁵ O bloqueio beta não deve ser iniciado antes do bloqueio alfa, porque a perda da vasodilatação mediada pelos receptores beta leva a um estímulo alfa-adrenérgico sem oposição, podendo originar crises hipertensivas.⁵ Neste caso, não havendo ainda um diagnóstico e havendo uma taquiarritmia de difícil controlo, optou-se por colocar o beta-bloqueante previamente ao alfa-bloqueante.

Não é possível prever o desenvolvimento de doença maligna com base nos achados histológicos do tumor ressecado. A presença de doença metastática

é o único indicador de malignidade.⁵ As principais localizações de metástases são os ossos, os pulmões, o fígado e os gânglios linfáticos.⁵ O risco de malignidade é maior nos tumores superiores a 5 cm (o que acontece neste doente) e com localização extra-adrenal.⁵ O prognóstico dum feocromocitoma esporádico e solitário é excelente.⁵ A taxa de recorrência é inferior a 10%.⁵ Na doença extra-adrenal e nos casos familiares, a taxa de recorrência é maior.⁵ Após a cirurgia, a HTA pode persistir em 50% dos doentes.⁵

A vigilância pós-cirúrgica é importante, devendo contemplar a clínica, a avaliação analítica e a avaliação imagiológica. ■

Bibliografia

1. Reynolds RM, Browning GGP, Nawroz I, Campbell IW, Von Recklinghausen S. neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1, *Lancet* 2003;361:1552-1554.
2. Kam JR. Neurofibromatosis; www.emedicine.com, updated 2007.
3. Erem C, Ersöz HÖ, Ukinç K et al. *J. Endocrinol. Invest.* 2007;30:59-64.
4. Vuguin P. Pheochromocytoma; www.emedicine.com, updated 2007.
5. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma, *Lancet* 2005;366:665-675.
6. Landsberg L, Young JB. Feocromocitoma. In Braunwald E, Fauci A, Kasper D et al eds *Harrison Medicina Interna*, 15ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill 2002:2236-2240.
7. Dluhy RG. Pheochromocytoma – Death of an Axiom, *N Eng J Med* 2002; 346(19):1486-1488.
8. Porto J, Rodrigues B, Guimarães J et al. Feocromocitoma de apresentação crítica – a propósito de dois casos clínicos, *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* 2008;15(1):24-31.
9. Iliopoulos O, Chan-Smutko G, Gonzalez RG, Louis DN, Stone JR. Case 23 – 2006 : A 36-Year-Old Man with Numbness in the Right Hand and Hypertension, *N Eng J Med* 2006;355(4):394-402.
10. Williams GA. Doença Vascular Hipertensiva. In Braunwald E, Fauci A, Kasper D et al eds *Harrison Medicina Interna*, 15ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill 2002:1495-1511.
11. Pletcher BA. Neurofibromatosis, Type 1; www.emedicine.com, updated 2006.
12. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM e al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma – Which Test Is Best? *Jama* 2002; 287(11):1427-1434.