

Feocromocitoma associado à neurofibromatose de von Recklinghausen tipo I : um caso clínico raro

Phaeochromocytoma associated to Von Recklinghausen Neurofibromatosis type I: a rare clinical case

Vanda Jorge, Inês Pires da Silva, Miguel Sousa, Carla Noronha, Manuel Vaz Riscado

Resumo

Os feocromocitomas são neoplasias originárias das células cromafins da crista neural localizados, na sua grande maioria, na medula supra-renal, podendo também aparecer nos gânglios simpáticos (paragangliomas). Ocorrem de forma esporádica em 90% dos casos; contudo, em cerca de 10% são um componente de síndromes neoplásicas de transmissão autossómica dominante, como a doença de von Hippel-Lindau, a neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN 2) e, mais raramente, associados à Neurofibromatose de von Recklinghausen tipo I (3-5%).

A este propósito, os autores apresentam o caso de um homem de 54 anos, com uma história pessoal e familiar de Neurofibromatose de von Recklinghausen tipo I em que foi detectado um tumor da supra-renal direita, assintomático ("incidentaloma"), cuja investigação posterior comprovou ser um feocromocitoma produtor de elevados níveis de epinefrina e nor-epinefrina. Apesar do padrão secretório de catecolaminas apresentado, foi confirmada, por pressurometria de 24 horas, a existência de normotensão e ausência de história familiar de hipertensão arterial, factos igualmente pouco comuns.

Discutem-se alguns dos mecanismos patogénicos envolvidos nestas entidades sindrómicas tumorais, bem como o seu comportamento clínico; salienta-se, igualmente, a importância do rastreio oncológico sistemático, nomeadamente de feocromocitomas, em familiares de indivíduos portadores deste tipo de neoplasia autossómica dominante, mesmo que assintomáticos.

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

Abstract

Phaeochromocytoma is a tumor derived from the chromaffin cells located mainly in the adrenal gland medulla neural crest and also in the sympathetic ganglia (paraganglioma).

90% of cases are sporadic. However, in about 10% of cases, phaeochromocytoma is a feature of neoplastic autosomal dominant syndromes, such as Von Hippel Lindau's disease, Multiple Endocrine Neoplasia type 2 (MEN 2) seldom associated to Von Recklinghausen Neurofibromatosis type I – NF1 (3-5%).

The authors present the case of a 54 year-old male with a personal and family background of Von Recklinghausen Neurofibromatosis type I in whom a right adrenal asymptomatic mass was detected ("incidentaloma"). Further investigation disclosed a phaeochromocytoma producing high levels of epinephrine and nor-epinephrine. Despite this secretory pattern, normotension was established by 24h ambulatory pressure measurement, as well as an absence of family history of hypertension, both fairly uncommon.

Some pathogenic mechanisms involved in such tumoral syndromes are debated along with their clinical manifestations, stressing the need for a systematic oncological screening in NF1 patients and family members, even if asymptomatic.

Key words: phaeochromocytoma, neurofibromatosis type 1, hypertension.

INTRODUÇÃO

Os feocromocitomas são neoplasias raras (2-8 por milhão pessoas/ano), com maior incidência na quarta e quinta décadas da vida, afectando igualmente ambos os sexos.¹ O diagnóstico é baseado na clínica de hipertensão arterial, associado a cefaleias, palpitações

e rubor facial. O rastreio inclui o doseamento de metanefrinas plasmáticas e de catecolaminas ou metanefrinas na urina das 24 horas e exames imagiológicos (TC ou RM e a cintigrafia com ¹²³I-MIBG).² A terapêutica é cirúrgica (laparoscópica ou aberta), precedida de farmacoterapia (bloqueio α adrenérgico com ou sem bloqueio β adrenérgico e/ou α metiltirosina).³

Os feocromocitomas ocorrem na sua maioria de forma esporádica, constituindo contudo em 10% dos casos, síndromes autossómicas dominantes, sendo a associação mais rara à Doença de Von Recklinghausen ou Neurofibromatose tipo 1 (3-5%).^{1,4}

Serviço de Medicina 2, Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Recebido para publicação a 13.04.09

Aceite para publicação a 11.11.10

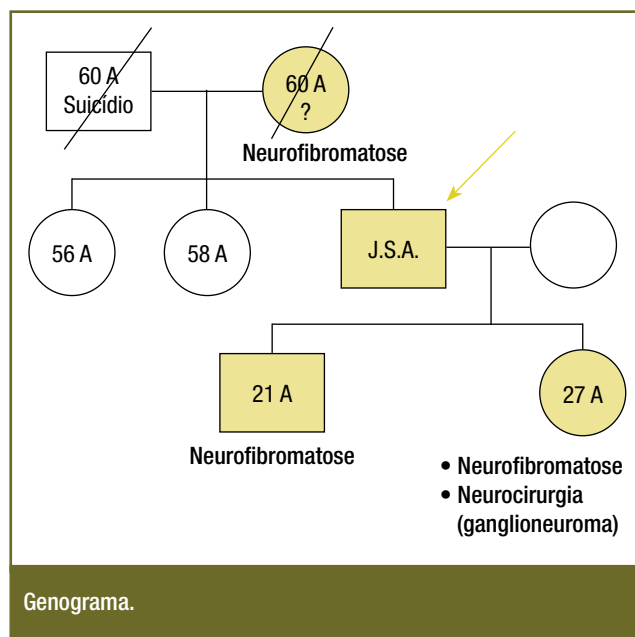


FIG. 1

A Neurofibromatose tipo 1 constitui mais de 80% de todos os casos de neurofibromatose, apresentando uma incidência de 1:3500 pessoas.⁵ É uma das doenças neurocutâneas mais frequentes. Tem uma transmissão autossômica dominante, porém 50% dos casos devem-se a mutações de novo. As suas manifestações clínicas são extremamente variáveis entre indivíduos, mesmo entre familiares e ainda variáveis ao longo da vida do próprio indivíduo. O seu diagnóstico exige a presença de, pelo menos, dois critérios major:

- Seis ou mais manchas *café-au-lait* com dimensões superiores a 0,5 cm em crianças pré-púberes ou superiores a 1,5 cm após o período da puberdade;
- Efélides axilares ou inguinais;
- Dois ou mais neurofibromas cutâneos;
- Um neurofibroma plexiforme;
- Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartoma que afecta a íris);
- Glioma óptico;
- Lesão óssea: displasia do esfenóide, lesão da cortical de ossos longos;
- Antecedentes familiares de NF1 (primeiro grau).⁶

No caso clínico apresentado, destaca-se a rara associação entre feocromocitoma e a neurofibromatose tipo 1, bem como a ausência de hipertensão arterial.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 54 anos de idade, cauca-

siano, referenciado à consulta de Medicina Interna por aparecimento de neurofibromas dolorosos, com crescimento marcado em número e tamanho, predominantemente no abdómen.

Tratava-se de um doente com história conhecida de Neurofibromatose tipo 1 ou doença de Von Recklinghausen desde o nascimento. Herniorrafia inguinal (2002) e tuberculose pulmonar (2003), submetido a terapêutica antibacilar durante 6 meses.

Na história familiar, de salientar, neurofibromatose tipo 1 com afecção da mãe e de ambos os filhos (Fig. 1).

O doente negava queixas relacionadas com Hipertensão arterial, diabetes *Mellitus*, patologia renal ou tiroideia.

No exame objectivo apresentava-se normotenso (PA: 120/70 mmHg) e normocárdico (FC: 75 batimentos por minuto). De salientar, múltiplos neurofibromas (Fig. 2) dispersos por toda a pele, com maior expressão na região dorsal, lombar e abdómen. Os mais dolorosos localizavam-se nos quadrantes inferiores do abdómen (na “região do cinto”). Manchas de *café au lait* dispersas no tronco (Fig. 2). Sem outras alterações objectiváveis.

Analiticamente: hemograma completo, perfil hepático e renal, proteínas totais e albumina e exame sumário da urina dentro dos parâmetros normais, com excepção do ionograma que evidenciava hipercaliémia persistente ($K^+ = 5,3 \text{ mEq/L}$).

ECG com ritmo sinusal (FC: 80 bpm) e presença de ondas T apiculadas.

A radiografia do tórax mostrou reforço hilar bilateral e hipotransparência apical direita.

De acordo com as alterações do ionograma e a presença de neurofibromas abdominais dolorosos, realizou ecografia abdominal e renal que revelou: formação nodular hipocogénica sólida, com cerca de 4 cm de diâmetro, ao nível da suprarrenal direita, tratando-se de um *incidentaloma*.

Neste contexto, efectuou-se o despiste de um possível tumor da suprarrenal (originando síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primário ou feocromocitoma) ou outros tumores endócrinos (tiroide ou paratiroide): pressuometria de 24 horas normal; cortisol, ACTH, renina, aldosterona, PTHi, calcitonina, cálcio total e ionizado, prova da pentagastrina, função e ecografia da tiroideia normais. Ácido homovanílico, 5-hidroxiindolacético e metanefrinas urinárias dentro dos parâmetros normais. Contudo, o ácido vanilman-



Manchas de *café au lait* e neurofibromas dispersos pela superfície cutânea.

FIG. 2

délico urinário (142 mg/24 horas) e as catecolaminas séricas encontravam-se elevadas (*Quadro I*).

A TC toracoabdominopélvica mostrou: lesão nodular homogénea na suprarrenal direita, com cerca de 4 cm de diâmetro (*Fig. 3*).

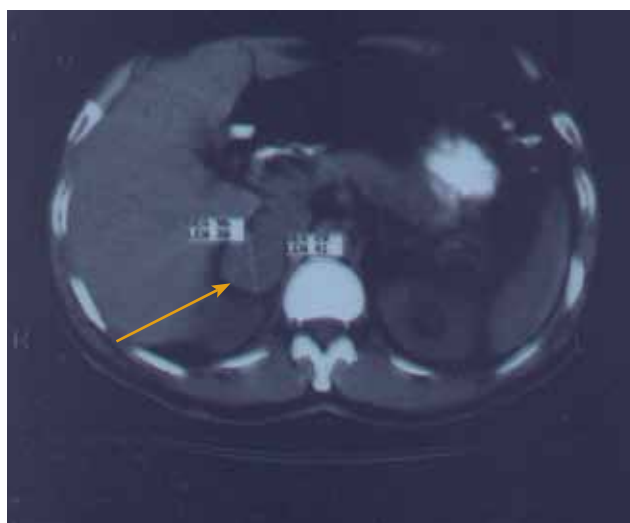
Realizou cintigrafia com ^{123}I -MIBG, para confirmar a actividade da massa tumoral, revelando: hiperfixação focal apenas na suprarrenal direita (*Fig.4*).

Estabeleceu-se então o diagnóstico de feocromocitoma em associação com neurofibromatose tipo 1, sendo o doente medicado, previamente à intervenção cirúrgica, com fenoxibenzamina (30 mg/dia *per os*). Foi submetido posteriormente a suprarrenalectomia direita por via laparoscópica (exame anatomopato-

QUADRO I

Valores laboratoriais: elevação do ácido vanilmandélico urinário e das catecolaminas séricas

Substância	Valor
Ácido Homovanilico urinário	5,7 (N: 1-12 mg/24 horas)
Ácido 5-Hidroxiindolacético urinário	6,6 (N: 2-8 mg/24 horas)
Ácido vanilmandélico urinário	142 (N: 2-8 mg/24 horas)
Metanefrinas urinárias	0,05 (N: < 5,5 $\mu\text{mol}/24$ horas)
Catecolaminas totais	195,8 (N: 10-100 pg/mL)
Epinefrina	202 (N:<70 pg/mL)
Norepinefrina	912 (N: 450 pg/mL)
Dopamina	10 (N: 130 pg/mL)



TC toracoabdominopélvica: lesão nodular homogénea na suprarrenal direita, com cerca de 4 cm de diâmetro.

FIG. 3

lógico da peça compatível com feocromocitoma) e à excisão de alguns neurofibromas dolorosos.

Estudos genéticos confirmaram a mutação para o gene da neurofibromatose tipo 1, no doente e nos seus dois filhos.

O doente manteve-se sempre assintomático.

Effectuou-se posteriormente o rastreio oncológico familiar, sobretudo com doseamentos endocrinológicos e métodos imagiológicos (Ecografia, TC e eventual cintigrafia com ^{123}I -MIBG).

A filha foi submetida a extracção de um ganglioneuroma cerebral, sem alterações endocrinológicas

analíticas. Não houve evidência de outros casos de tumor da suprarrenal na família.

DISCUSSÃO

O caso clínico reporta-se a um homem de 54 anos, com história pessoal e familiar de neurofibromatose de Von Recklinghausen tipo 1, em que foi detectado um tumor da suprarrenal direita, assintomático (“incidentaloma”),⁷ cuja investigação posterior comprovou ser um feocromocitoma produtor de elevados níveis de epinefrina e norepinefrina.

O estudo bioquímico do feocromocitoma está indicado, não apenas em indivíduos sintomáticos, mas também naqueles com incidentalomas supra-renais ou predisposições genéticas identificadas (neurofibromatose tipo 1, doença de Von Hippel-Lindau, neoplasias endócrinas múltiplas e as síndrome Feocromocitoma-paraganglioma). Estudos recentes sugerem que a medição das metanefrinas urinárias e plasmáticas é o teste mais sensível para o diagnóstico.^{8,11}

O principal objectivo da cintigrafia com ¹²³I-MIBG é a confirmação funcional do tumor que foi localizado por TC ou RMN. Tem também um papel importante no diagnóstico de feocromocitoma extra-glandular e tecido tumoral remanescente após a cirurgia.¹ Apresenta uma elevada sensibilidade (83-100%) e especificidade superior a 95%. A cintigrafia com octreótido, um análogo da somatostatina, tem uma sensibilidade bastante inferior (25%).¹¹

Apesar do padrão secretório das catecolaminas, foi confirmada, por pressurometria de 24 horas, a existência de normotensão. Verificou-se ainda ausência de história familiar de hipertensão arterial, factos igualmente pouco comuns (apenas em 10% dos casos de feocromocitoma se evidencia normotensão).¹

No feocromocitoma o excesso de secreção das catecolaminas e os seus elevados níveis séricos, são responsáveis por sintomas típicos: crise hipertensiva paroxística (traduzida por cefaleias, sudorese profusa e palpitações) ou hipertensão arterial mantida, na maioria dos casos refractária ao tratamento farmacológico convencional.¹ A catecolamina predominantemente secretada é a norepinefrina, que origina vasoconstrição mediada pelos receptores α , associada a hipertensão diastólica. A epinefrina é menos frequentemente secretada, conduzindo a uma maior estimulação cardíaca mediada por receptores β , com predomínio da hipertensão sistólica e taquicardia. A

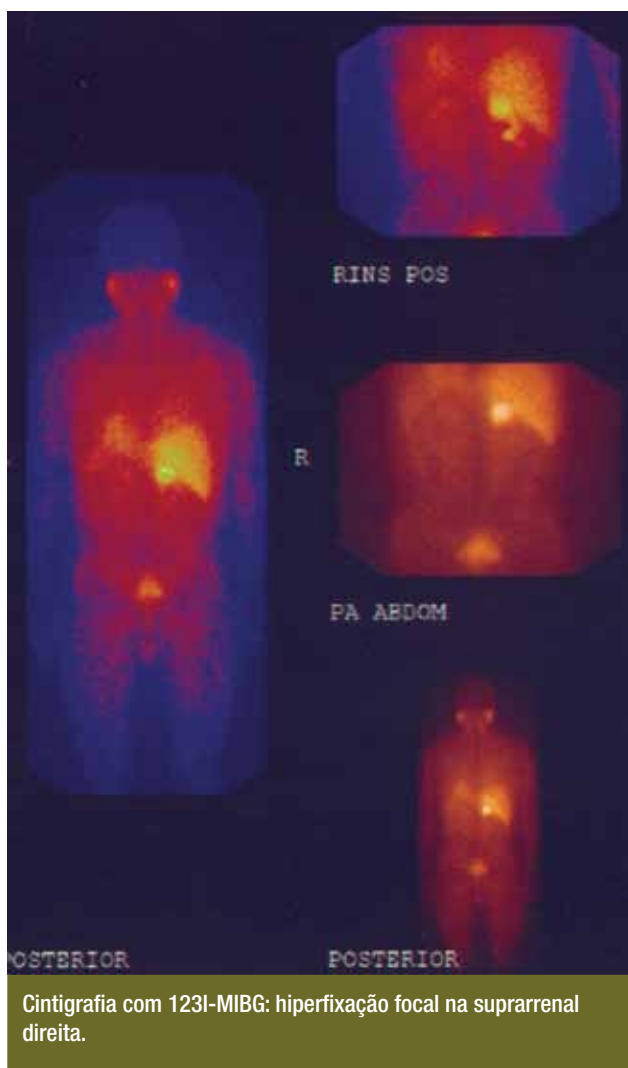


FIG. 4

razão pela qual alguns doentes com feocromocitoma são normotensos não é conhecida. Uma possível explicação poderá ser a hipersecreção de outros compostos vasodilatadores, tais como a adrenomedulina, os péptidos natriuréticos, o óxido nítrico, a dopa ou a dopamina.⁹

Contudo, verificou-se que a tensão arterial pode ser persistentemente normal, especialmente em doentes com incidentalomas supra-renais, com síndromes familiares identificados ou com um tumor de pequenas dimensões.⁸

O tratamento definitivo é a excisão cirúrgica do tumor, que deve ser antecedida por bloqueio adrenérgico alfa durante 1 a 4 semanas, de preferência com fenoxibenzamina oral¹⁰. Deve-se instituir uma hidra-

QUADRO II

Feocromocitomas familiares

Síndrome	Gene	Locus
Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (MEN2), (30-60%) - Carcinoma medular da tiróide - Feocromocitoma A: Hiperparatiroidismo B: Neuromas múltiplos	Ret protooncogene	10q11.2
Doença de Von Hippel-Lindau (VHL), (15-20%) tipo 2 A: Hemangioblastomas do SNC e retina; feocromocitoma; Tumores endolinfáticos; cistadenomas B: + Carcinoma e quistos renais + Carcinoma e quistos pancreáticos C: Feocromocitoma (apenas)	Gene supressor tumoral - VHL	3p25-26
Neurofibromatose tipo 1 (NF1), (3-5%) Neurofibromas múltiplos na pele; Manchas <i>café au lait</i> , nódulos de Lisch na íris	Gene NF-1	17q11.2
Síndrome feocromocitoma-paraganglioma (70-80%) Tumores da cabeça e pescoço (Extra-adrenal); feocromocitomas	Gene SDHB Gene SDHD	1p35-36 11q21-23

tação adequada e um regime alimentar livre em sal, para permitir a re-expansão do volume. A remoção do tumor por cirurgia laparoscópica é o método cirúrgico preferido, diminuindo a morbidade pós-operatória. As complicações que poderão ocorrer durante a cirurgia traduzem-se por instabilidade hemodinâmica com períodos de hipotensão, picos hipertensivos e taquidismias. O período pós-operatório imediato deverá ser feito em ambiente de cuidados intensivos, com especial atenção às situações de hipotensão (por queda abrupta da catecolaminas circulantes após a remoção do tumor e presença de fenoxibenzamina) resolvidas com reposição de fluidos e, ocasionalmente, efedrina endovenosa ou vasopressina, e hipoglicémia (por hiperinsulinémia *rebound* devido à recuperação da libertação de insulina após a remoção do tumor).⁸

De salientar ainda neste caso clínico, a associação extremamente rara de feocromocitoma com a neurofibromatose tipo 1 (3 a 5%), (*Quadro II*).¹ Relativamente à apresentação clínica em 90% dos casos o feocromocitoma é benigno e em 84% trata-se de um tumor único.¹¹

Estudos genéticos confirmaram a mutação para o gene da neurofibromatose tipo 1, no doente e nos seus dois filhos. Efectuou-se posteriormente o rastreio oncológico familiar, sem evidência de outros casos de tumor da suprarrenal. Foi diagnosticado à filha um

ganglioneuroma cerebral, admitindo-se em associação à neurofibromatose tipo 1. Analiticamente sem alterações bioquímicas ou endocrinológicas evidentes, sendo submetida a extracção tumoral.

No feocromocitoma, as recomendações mais recentes da literatura, apontam ser imprescindível afastar os síndromes hereditários, por meio de avaliação clínica e criteriosa e direccionada e pelo rastreio de mutações nos genes candidatos mais prováveis (*Quadro II*).¹² Os testes genéticos permitem identificar os portadores da mutação num estadio

precoce da doença ou antes dos sintomas surgirem. A hipótese de cura no feocromocitoma, e também nos tumores associados (ex: tumor medular da tiróide no MEN-2) aumenta significativamente com o diagnóstico precoce.^{1,4}

Dada a possibilidade de recorrência do feocromocitoma, o seguimento é para toda a vida do doente, particularmente quando se trata de formas hereditárias, ou de localização extra-adrenal. O seguimento é clínico, bioquímico e imagiológico, devendo ser trimestral no primeiro ano, e anual nos primeiros cinco a dez anos.¹¹

O prognóstico, ao contrário dos doentes com metástases (tumores de grandes dimensões, paragangliomas) é geralmente excelente.¹¹ ■

Bibliografia

1. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HPH. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 2331-2339.
2. Guller U, Turek J, Eubanks S, Delong ER, Oertli D, Feldman J. Detecting Pheochromocytoma- Defining the most sensitive test. *Annals of surgery* 2006; 243: 102-107.
3. Guimarães J. Neoplasias Endócrinas múltiplas. *Acta Médica Portuguesa* 2007; 20: 65-72.
4. Landsberg L, Young JB. Pheochromocytoma. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies. 2005: 2148-2152.

5. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. Von Reckilghausen's Disease and Pheochromocytomas. *Journal of Urology* 1999; 162 (5): 1582.
6. Martins CL, Paulo Monteiro J, Farias A, Fernandes R, José Fonseca M. Neurofibromatose tipo 1 em idade pediátrica, o que vigiar? *Acta Médica Portuguesa* 2007; 20: 393-400.
7. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 601-610.
8. Carvalho R, Branquinho F, Ramos J, Carrasquinho J, Theias R, Calado J, Ferrito F, Carmona C, Dutschmann L. Feocromocitoma: a propósito de 3 casos clínicos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* 2009; 16 (1): 43-49.
9. Widimsky JR, Zelinka T, Widimsky J. Hipertensão ligeira em doentes com Feocromocitoma 2001, *Rev Port Cardiol* 2001; 20 (2): 117-118.
10. Porto J, Rodrigues B, Guimarães J, Devesa N, Diniz Vieira R, Alexandrino Borges M, Alves Moura J J. Feocromocitoma de apresentação crítica: a propósito de 2 casos clínicos. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* 2008; 15 (1): 24-31.
11. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: actualizações no diagnóstico e tratamento. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2009 (01): 99-111.
12. Porto A, Borba M, Gomes J, Batista M. Aspectos clínicos, diagnóstico e manejo dos tumores que produzem catecolaminas: feocromocitomas e paragangliomas. *Brasília Med* 2008; 45 (3): 234-243.