

Feocromocitoma: a propósito de 3 casos clínicos

Pheochromocytoma: 3 clinical case reports

Ramiro Carvalho*, Fátima Branquinho**, João Sousa Ramos***, José E. Carrasquinho§, Rita Theias§§, José Calado§§§, Fernando Ferrito±, Cristina Carmona++, Luis Dutschmann***

Resumo

Os feocromocitomas são tumores neuroendócrinos raros que, apesar de uma apresentação clínica altamente variável, muitas vezes surgem associados a episódios de cefaleias, palpitações, sudorese e hipertensão arterial. As complicações cardiovasculares, sérias e potencialmente fatais, devem-se a efeitos das catecolaminas segregadas.

O estudo bioquímico destes tumores está indicado não apenas nos doentes sintomáticos, mas também em indivíduos com acidentalomas supra-renais ou com predisposições genéticas identificadas (Síndrome de Von Hippel Lindau, Neoplasia Endócrina Múltipla, tipo 2, Neurofibromatose-1).

Nesse sentido, os autores apresentam três casos clínicos em que foi feito o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma: o primeiro referente a um jovem de 30 anos admitido para investigação no contexto de um acidentaloma supra-renal direito com cerca de 6 cm de diâmetro; o segundo, uma jovem de 25 anos no decurso do estudo de hipertensão arterial e o terceiro uma mulher de 59 anos, com antecedentes pessoais irrelevantes, que apresentava um nódulo supra-renal direito num exame imagiológico de rotina.

Recorreu-se a métodos imagiológicos como tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética nuclear (RMN) e cintigrafia I^{123} -MIBG para localização dos tumores.

Após terapêutica pré-operatória adequada, para bloquear os efeitos das catecolaminas segregadas, os doentes foram submetidos a laparoscopia, que decorreu sem intercorrências.

O prognóstico é excelente.

Palavras chave: feocromocitoma, hipertensão arterial, metanefrinas.

Abstract

Pheochromocytomas are rare neuroendocrine tumours with a highly variable clinical presentation, most commonly presenting with episodes of headaches, sweating, palpitations and hypertension. The serious and potentially lethal cardiovascular complications of these tumours are due to the potent effects of secreted catecholamines. Biochemical testing for pheochromocytoma is indicated, not only in symptomatic patients, but also in patients with adrenal incidentalomas or identified genetic predispositions (multiple endocrine neoplasia type 2, Von Hippel Lindau Syndrome, neurofibromatosis type 1).

The authors report three cases in which a biochemical diagnosis of pheochromocytoma was made: the first refers to a 30 year-old man admitted for investigation of a right adrenal 6cm diameter incidentaloma; the second is a 35 year-old woman studied for secondary hypertension and the third a 59 year-old woman, otherwise healthy, with a right supra-renal node on a routine ultrasound exam. Imaging techniques such as CT, MRI and functional ligands such as I^{123} -MIBG were used to localize the biochemically proven tumour.

After the use of appropriate preoperative treatment to block the effects of secreted catecholamines, laparoscopic tumour removal was the preferred procedure.

Prognosis is excellent.

Key words: pheochromocytoma, hypertension, metanephrines.

Introdução

Os feocromocitomas são tumores neuroendócrinos raros, produtores de catecolaminas, com uma incidência estimada de 2 a 8 casos por milhão de pessoas anualmente.^{1,2} A sua marca clínica é a hipertensão arterial mantida ou intermitente, geralmente associada a sintomas paroxísticos. Deve-se pensar também no feocromocitoma se um doente tem hipertensão arterial lábil, hipertensão resistente à terapêutica anti-hipertensiva ou sintomas paroxísticos.³⁻⁷

O diagnóstico correcto é importante, na medida em que a ressecção do tumor reverte os sintomas clínicos

*Interno do Complementar de Medicina Interna

**Assistente Graduada de Medicina Interna

***Interno de Cirurgia Geral

§ Interno de Urologia

§§Interna de Anatomia Patológica

§§§Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral

±Assistente Graduado de Urologia

++Assistente Hospitalar de Anestesiologia

+++Director do Serviço de Medicina II

Serviço de Medicina II do Hospital Fernando Fonseca

Recebido para publicação a 04.04.07

Aceite para publicação a 06.12.07

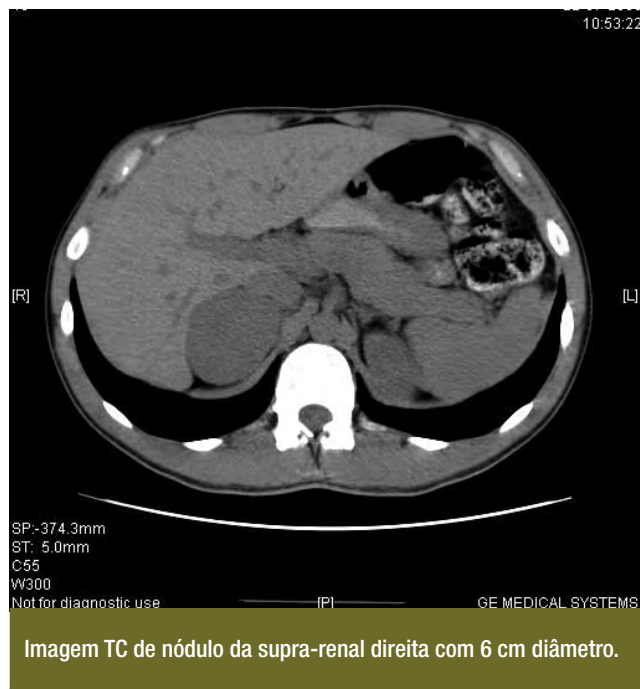


Imagem TC de nódulo da supra-renal direita com 6 cm diâmetro.

FIG. 1

e cura a hipertensão. O atraso ou a falha em fazer este diagnóstico pode causar morbidade e mortalidade considerável.^{8,9}

Caso clínico nº 1

Indivíduo de 30 anos com antecedentes pessoais irrelevantes, que recorreu ao SU do HFF por quadro de dor abdominal inespecífica, sem outra sintomatologia acompanhante; realizou ecografia abdominal que revelou um nódulo supra-renal direito com cerca de 6 cm de diâmetro, ficando internado no serviço de Medicina para estudo.

Exame objectivo sem alterações.

Do estudo analítico realizado destaca-se Catecolaminas plasmáticas: adrenalina «20 pg/mL (« 150), NAD 759 pg/mL (« 370), dopamina «20 pg/mL (« 200); catecolaminas (urina 24 horas): adrenalina 6 ug/24h (« 18), NAD 208 ug/24h (« 55), dopamina 113 ug/24h (« 400); ácido vanilmandélico – HPLC (urina 24 horas): 14,6 mg/24 h (« 13,6); metanefrinas totais plasmáticas 3746 (700 pg/mL); normetanefrina plasmática 3575 (300 pg/ml); cortisol plasmático 7,24 ug/dL (4,3- 22,40); ACTH 47 pg/mL (6-76 pg/mL); PTH 28,90 ug/dL; prolactina 16,5 ug/dL; Calcitonina «5 ug/dL.

Foram pedidos electrocardiograma, teleradiografia



Imagem RMN de volumosa massa com 6 cm diâmetro da supra-renal direita, com limites bem definidos e preservação do plano de clivagem.

FIG. 2

de tórax, ecocardiograma, monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA), função tiroideia, serologias virais e ecografia tiróide que não revelaram alterações.

No sentido da melhor caracterização do nódulo supra-renal, e perante um diagnóstico bioquímico positivo de feocromocitoma, o doente realizou uma TC e RMN abdominal (Fig.1 e 2), bem como uma cintigrafia I-IMBG (Fig.3), para localização do tumor e exclusão de doença multifocal (cintigrafia), que revelaram um nódulo supra-renal direito com cerca de 6 cm diâmetro.

Fez-se bloqueio pré-operatório com fenoxibenzamina 10 mg duas vezes ao dia, com aumento a cada 2-3 dias em 10-20 mg até uma dose diária máxima de 1mg/kg.

Após contacto prévio com o serviço de Anestesiologia e vaga assegurada de cuidados intensivos, foi programada com a Urologia intervenção cirúrgica, que foi efectuada por via laparoscópica, com extração do nódulo encapsulado (Fig.4). O procedimento decorreu sem intercorrências.

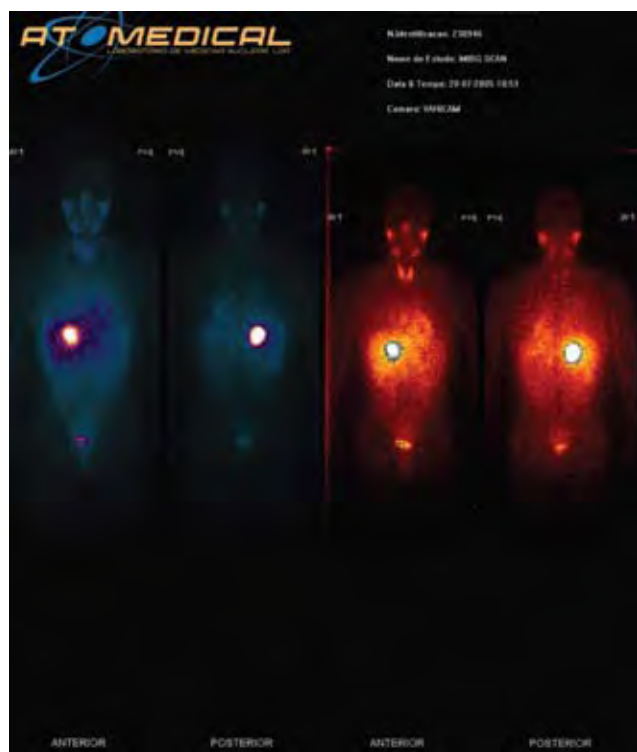
O diagnóstico anátomo-patológico de feocromocitoma (Fig.5 e 6).

Pós-operatório sem intercorrências, tendo tido alta bem.

Os níveis de catecolaminas, metanefrinas e VMA dentro da normalidade (pós-operatório).

Caso clínico nº 2

Mulher de 25 anos que foi referenciada a uma consulta



Cintigrafia MIBG – volumosa massa hiperfixante projectada na área da glândula supra-renal direita correspondendo a volumoso feocromocitoma.

FIG. 3

externa de Medicina, por valores elevados de tensão arterial (TA-140/105 mmHg) e cefaleias, no sentido de excluir uma causa secundária de HTA. Sem outra sintomatologia acompanhante.

Exame objectivo sem alterações.

Do estudo analítico realizado destaca-se Catecolaminas (urina 24 horas): totais – 715 mcg/24 h (« 575), adrenalina – 14 mcg/24h (« 20), NAD – 475 mcg/24h (« 105), dopamina – 289 mcg/24h (« 450), ácido vanilmandélico (urina 24 horas) 8,0 mg/24 h («6,7).

Perante a suspeita clínica e o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma, foram pedidas uma TC e RMN abdominais, bem como uma cintigrafia I-IMBG, para localização do tumor e exclusão de doença multifocal, que revelaram um nódulo supra-renal esquerdo com 2,2 cm diâmetro.

Fez-se bloqueio pré-operatório com fenoxibenzamina 10 mg duas vezes ao dia, com aumento a cada 2-3 dias em 10-20 mg até uma dose diária máxima de 1mg/kg.



Nódulo encapsulado com 75 gr e 7*5*4,5 cm.

FIG. 4

Intervenção cirúrgica por via laparoscópica decorreu sem intercorrências.

Diagnóstico anátomo-patológico de feocromocitoma.

Pós-operatório sem intercorrências, tendo tido alta bem.

Os níveis de catecolaminas e VMA dentro da normalidade (pós-operatório).

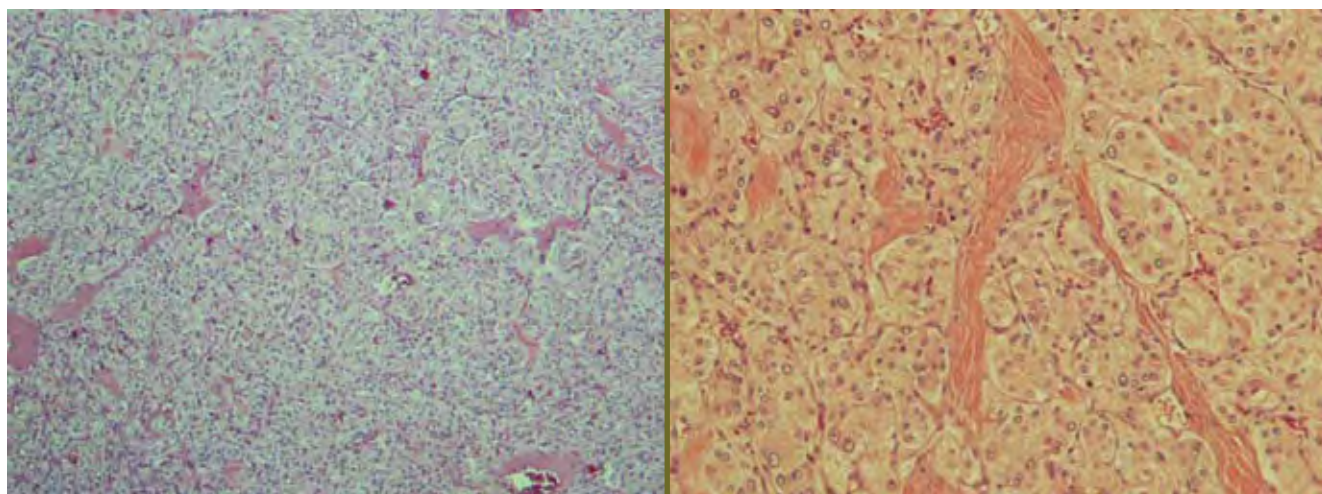
Caso clínico nº 3

Mulher de 59 anos, hipertensa há cerca de 5 anos (TA-180/110 mmHg), controlada com um fármaco do grupo ARA II que foi referenciada pelo médico assistente a uma consulta externa de Cirurgia Geral, por revelar, em ecografia abdominal de rotina pedida na sequência de investigação de uma hematuria, um nódulo supra-renal direito com cerca de 3 cm de maior diâmetro, confirmado em TC das supra-renais.

Neste contexto, a doente foi posteriormente enviada à consulta externa de Medicina Interna, para excluir um provável feocromocitoma.

Exame objectivo sem alterações.

Do estudo analítico realizado destaca-se catecolaminas plasmáticas: adrenalina 586 pg/mL (« 150), NAD 1275 pg/mL (« 370), dopamina «20 pg/mL (« 200); catecolaminas (urina 24 horas): adrenalina –



HE X 10.

FIG. 5

197 mcg/24h (« 55), NAD – 72 mcg/24h (« 18), dopamina – 215 mcg/24h (« 400); ácido vanilmandélico (urina 24 horas) : 12,10 mg/24 h (« 13,60); metanefrina plasmática 108 (« 90 pg/mL); normetanefrina plasmática 911 («200 pg/mL); metanefrina urinária 1128 (74-297 pg/mL); normetanefrina urinária 1612 (105-354 pg/mL); aldosterona – 66,1 pg/mL (35-275); cortisol - 21,3 ug/dL (4,3- 22,40); ACTH basal – 6,29 pg/mL (« 46).

Perante a suspeita clínica e o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma, foi pedida uma TC que revelou “...aumento do volume da glândula supra-renal direita onde se observa formação nodular com 29 mm de diâmetro de densidade sólida com franca captação de contraste...” e RMN abdominal com “...formação nodular na confluência das hastes da glândula supra-renal direita; mede 30x23x36 mm de diâmetros AP, T e L respectivamente...as características descritas devem ser integradas no contexto clínico sendo a favor de um feocromocitoma”. Pediu-se ainda uma cintigrafia I-IMBG para localização do tumor e exclusão de doença multifocal, que foi negativa quanto à evidência de feocromocitoma ao nível da glândula supra-renal direita.

Fez-se bloqueio pré-operatório com fenoxibenzamina 40 mg dia, associado a bloqueador β com propranolol 20 mg 8/8h.

Intervenção cirúrgica por via laparoscópica decorreu sem intercorrências.

Diagnóstico anátomo-patológico de feocromocitoma.

Pós-operatório sem intercorrências, tendo tido alta bem.

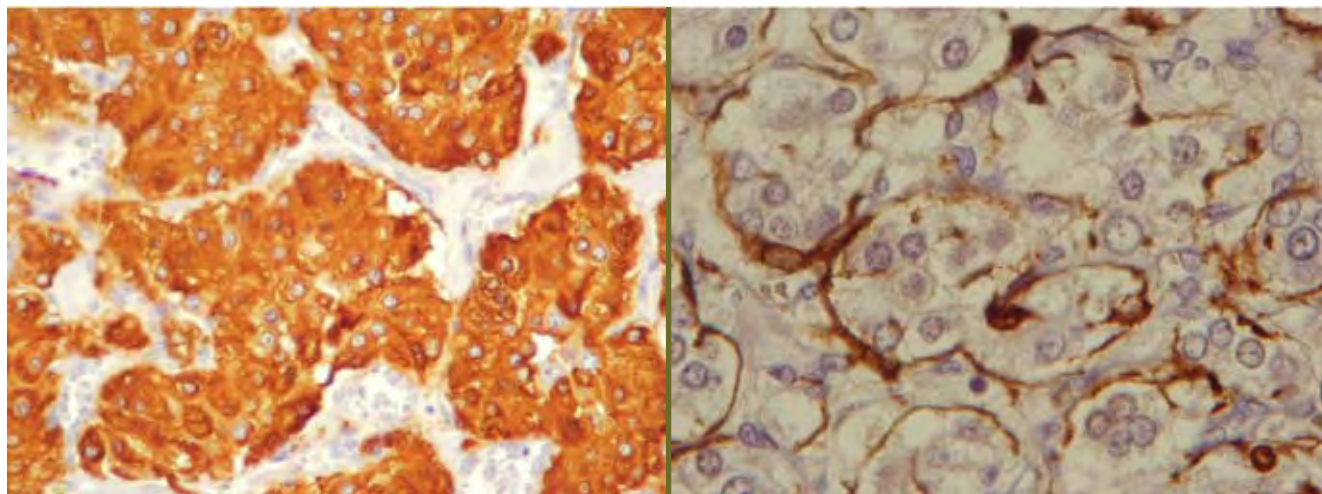
Os níveis de catecolaminas, metanefrinas e VMA dentro da normalidade (pós-operatório).

Discussão

Os feocromocitomas são tumores neuro-endócrinos raros produtores de catecolaminas com origem nas células cromafins; encontram-se maioritariamente situados na medula supra-renal (80-85%), embora em 15-20% dos casos estes se desenvolvam de tecido cromafim fora da supra-renal (adjacente aos gânglios simpáticos do pescoço, mediastino, abdómen e pélvis), sendo frequentemente designados de paragangliomas.^{1,2}

Têm uma prevalência de 0,1-0,6% em doentes com hipertensão arterial (HTA) e de 0,05% na autópsia, o que indica que grande parte dos tumores passam despercebidos, resultando em mortalidade prematura. Estes tumores combinam o facto de serem letais quando não diagnosticados e tratados, e curar em grande parte dos doentes se precocemente diagnosticados.³⁻⁹

Os feocromocitomas hereditários, geralmente diagnosticados em indivíduos com menos de 40 anos, ocorrem na neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo 2, na Síndrome de Von Hippel Lindau,



Cromogranina e S 100.

FIG. 6

na neurofibromatose tipo 1 (NF-1) e nos paragangliomas familiares^{10,11}; as formas esporádicas são geralmente diagnosticadas em indivíduos com 40-50 anos¹²⁻¹⁴. O feocromocitoma é raro em crianças, mas, quando encontrado, é geralmente com origem fora da supra-renal, multifocal e associado a síndromes hereditárias.¹⁵⁻¹⁶

A apresentação clínica é altamente variável; a grande maioria dos sinais e sintomas deve-se ao efeito directo das catecolaminas segregadas: HTA, palpitações, palidez, cefaleias, sudorese. Apesar da não especificidade dos sintomas, a presença simultânea de cefaleias, palpitações e sudorese, aumenta em mais de 90% a probabilidade deste diagnóstico.¹⁷ Os efeitos metabólicos incluem a hiperglicemia, acidose láctica e perda de peso.¹⁸

A HTA é geralmente paroxística, ocorrendo em determinados indivíduos com uma base de HTA mantida, enquanto outros têm valores tensionais normais entre paroxismos. Por outro lado, a tensão arterial pode ser persistentemente normal, especialmente em doentes com acidentalomas supra-renais, com síndromes familiares identificadas ou com um tumor de pequenas dimensões.¹⁹ O número de doentes normotensos e assintomáticos diagnosticados com esta doença tem aumentado de forma constante. Cerca de 5% de todos os acidentalomas são feocromocitomas, com 25% de todos os feocromocitomas a serem descobertos acidentalmente durante estudos imagiológicos

realizados por outros motivos.²⁰⁻²⁴

O paroxismo dos sinais e sintomas, secundário à secreção episódica de catecolaminas, aumenta a probabilidade diagnóstica destes tumores. Os procedimentos anestésicos e a manipulação dos tumores são estímulos catecolaminérgicos importantes; a comida, fármacos ou compostos químicos (produtos de contraste radiográficos, metoclopramida, antidepressivos tricíclicos) também podem induzir paroxismos. A clínica é imprevisível, podendo durar entre alguns minutos a uma 1 hora aproximadamente. Apesar de tudo, ainda se verifica um atraso de 3 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico final.²⁵⁻²⁶

Deste modo, o estudo bioquímico dos feocromocitomas está indicado, não apenas em indivíduos sintomáticos mas também naqueles com acidentalomas supra-renais (tumores supra-renais detectados através de métodos imagiológicos realizados por outros motivos não relacionados com disfunção supra-renal, sendo grande parte deles benignos e inactivos do ponto de vista hormonal) ou predisposições genéticas identificadas.²⁷ Os testes bioquímicos tradicionais incluem a medição das catecolaminas plasmáticas e urinárias, ácido vanilmandélico urinário (VMA) metanefrinas urinárias e plasmáticas (normetanefrina e metanefrina); estudos recentes sugerem que a medição das metanefrinas urinárias e plasmáticas é o teste mais sensível para o diagnóstico, sendo, conseqüentemente, o teste mais fiável, se negativo,

para a exclusão de feocromocitoma. Deverá ser assegurada, no entanto, a suspensão de medicamentos que interfiram com estas medições e que assim levem a falsos positivos (fenoxibenzamina, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos, bloqueadores-beta, levodopa, fármacos contendo catecolaminas, etanol e factores de stress como cirurgia, enfarte e/ou apneia obstrutiva do sono).²⁸

Para localizar os tumores diagnosticados bioquimicamente recorre-se a métodos imagiológicos, como TC ou RMN (crianças e grávidas), e ligandos funcionais como a cintigrafia ¹²³I-MIBG (se TC ou RMN negativas). Se a cintigrafia ¹²³I-MIBG for negativa, recorre-se a estudos com tomografia com emissão de positrões (PET) com ligandos específicos [18F] DA e [18F] DOPA; se estes também forem negativos, o doente provavelmente tem um tipo raro de feocromocitoma (células do tumor não expressam norepinefrina ou têm um número reduzido de grânulos secretores de catecolaminas) ou um feocromocitoma maligno.²⁹

O uso de tratamento pré-operatório adequado para bloquear o efeito das catecolaminas segregadas, tem diminuído a mortalidade perioperatória para menos de 3%.³⁰ O objectivo é de prevenir as complicações potencialmente sérias induzidas pelas catecolaminas durante a cirurgia, nomeadamente as crises hipertensivas, arritmias, edema pulmonar agudo e isquemia do miocárdio.³¹ Deste modo, é sempre preferível a estabilização pré-operatória e programar antes uma intervenção cirúrgica electiva.³² Não existem estudos prospectivos randomizados suficientemente grandes para estabelecer qual o fármaco mais eficaz antes da cirurgia. Os esquemas tradicionais incluem fenoxibenzamina, prazosina e doxazosina.³³ A fenoxibenzamina é o preferido, por bloquear os α -receptores de forma não competitiva.³⁴ Outros fármacos alternativos são o labetalol (que, sendo um bloqueador α e β , com mais acção nestes últimos, não é tão eficaz) ou os bloqueadores dos canais de cálcio do grupo das dihidropiridinas (que, apesar de não causarem hipotensão ortostática, per si, não são suficientes para evitar a instabilidade hemodinâmica).³⁵ Um fármaco que também pode ser utilizado neste período perioperatório é a metirosina e, apesar de dois estudos retrospectivos terem demonstrado que em associação à fenoxibenzamina haveria menor necessidade de fármacos anti-hipertensores durante a cirurgia, não foi feito nenhum estudo prospectivo.³⁶

O tratamento dura em média 10-14 dias. A dose

inicial de fenoxibenzamina é de 10 mg duas vezes ao dia, com aumento a cada 2-3 dias em 10-20 mg até uma dose diária máxima de 1mg/kg (suficiente na grande maioria dos doentes). Um agente bloqueador beta (propranolol 40 mg três vezes por dia ou atenolol 25-50 mg dia) poderá ser associado apenas após vários dias de bloqueio α , especialmente em doentes com taquiarritmias associadas.³⁷

Para assegurar uma preparação adequada vários critérios foram propostos:

- Diminuição da tensão arterial (TA) abaixo de 160/90 mmHg durante pelo menos, 24 horas;
 - Deve estar presente hipotensão ortostática, mas a TA em supino não deverá ser inferior a 80/45 mmHg;
 - Não mais do que uma extra-sístole ventricular a cada 5 minutos;
 - Electrocardiograma sem alterações do segmento S-T e inversões da onda T durante uma semana;
- As complicações que poderão ocorrer durante a cirurgia são:
- Hipotensão (resolvida com aumento do aporte de sal e líquidos);
 - Se crises hipertensivas (controlo com bólus ou infusão contínua de fentolamina, nitroprussiato de sódio ou nicardipine);
 - Se taquiarritmias (infusão de bloqueador β de acção curta).

O período pós-operatório (pelo menos durante as primeiras 24 horas) deverá ser feito numa Unidade de Cuidados Intensivos, com especial atenção às situações de hipotensão (por queda abrupta das catecolaminas circulantes após remoção do tumor e presença de fenoxibenzamina) resolvidas com reposição de fluídos e, ocasionalmente, efedrina endovenosa ou vasopressina (se este último fármaco for ineficaz) e hipoglicemia (por hiperinsulinemia de “rebound” devido à recuperação da libertação de insulina após a remoção do tumor).³⁸

A remoção do tumor por cirurgia laparoscópica é o método cirúrgico preferido, diminuindo a morbidade pós-operatória, estadia hospitalar e custos. Tem uma taxa de mortalidade de 1%, morbidade de 8% e uma taxa de conversão inferior a 5%.³⁹

O “follow-up” deverá ser anual, durante os primeiros 10 anos após a cirurgia, e indefinidamente se história familiar positiva ou paragangliomas.

O prognóstico, ao contrário de doentes com metástases (tumores de grandes dimensões, paragangliomas), é geralmente excelente.⁴⁰

Assim sendo, perante a raridade destes tumores e a grande variabilidade de apresentação clínica, os autores apresentaram estes três casos clínicos referentes a doentes investigados pelo Serviço de Medicina no nosso hospital em que foi feito o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma: dois doentes com 30 e 59 anos respectivamente, admitidos para investigação no contexto de accidentalomas supra-renais, e um terceiro caso de uma jovem de 25 anos no decurso do estudo de uma causa secundária de hipertensão arterial.

Em quase todos estes casos recorreu-se a métodos imagiológicos como tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear e cintigrafia I^{123} -MIBG para localização dos tumores e, após terapêutica pré-operatória adequada para bloquear os efeitos das catecolaminas segregadas, os doentes foram submetidos a laparoscopia que decorreu sem intercorrências. Os níveis de catecolaminas, metanefrinas e VMA dentro da normalidade (pós-operatório). ■

Bibliografia

- Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma, *J Urol* 1992; 147: 1-10.
- Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma, *Ann Intern Med* 2001;134:315-329.
- Anderson GH, Blakerman N et al. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 1994;12: 609-615.
- Omura M, Saito J et al. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27: 193-202.
- Sinclair AM, Isles CG et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 1987;147: 1289-1293.
- Platts JK, Drew PJ. Death from pheochromocytoma: lessons from a post-mortem survey. *J R Coll Physicians London* 1995;29: 299-306.
- Lo CY, Lam KY, Wat MS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg* 2000;179: 212-215.
- Khorram-Manesh A, Ahlman H et al. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 556-559.
- Plouin PF, Duclos JM et al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1480-1486.
- Neumann HP, Bausch B et al. Germ line mutations in non syndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346: 1459-1466.
- Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002;11: 2347-2354.
- O'Riordain DS, Young WF et al. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World J Surg* 1996;20: 916-921.
- Neumann HP, Berger DP et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2 and von Hippel Lindau disease. *N Engl J Med* 1993;329: 1531-1538.
- Manger WM, Gilford RW. Clinical and experimental pheochromocytoma. Second ed. Cambridge: Blackwell Sciences, 1996.
- Manelli M, Ianni L et al. Pheochromocytoma in Italy : a multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol* 1999;141: 619-624.
- Bravo El, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003;24: 539-553.
- Plouin PF, Degoulet P et al. Screening for pheochromocytoma in wih hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma. *Nouv Presse Med* 1981;10: 869-872.
- Batide-Alanore A, Chatellier G et al. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003;21: 1703-1707.
- Kebebew E, Duh QY. Benign and malignant pheochromocytoma: diagnosis, treatment and follow-up. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7: 765-789.
- Mantero F, Terzolo M et al. A Survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 637-644.
- Bryant J, Farmer J et al. Pheochromocytoma : the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95 : 1196-1204.
- Baguet JP, Hammer L et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150: 681-686.
- Mansmann G, Lau J et al. The clinical inapparent adrenal mass : update in diagnosis and management. *Endocrin Rev* 2004;25: 309-340.
- Amar L, Servais A et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 2110-2116.
- Sheps SG, Jiang NS et al. Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;17: 397-414.
- Pacak K, Chrousos GP et al. Pheochromocytoma. Progress in diagnosis, treatment and genetics. In: Margioris AN, Chrousos GP, eds. 1st edn. Totowa, NJ,USA: Humana Press 2001:79-413.
- Lenders Jacques W M, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366: 665-675.
- Kudva Yogish C, Sawka Anna M et al. The Laboratory Diagnosis of Adrenal Pheochromocytoma: The Mayo Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10): 4533-4539.
- Ioannis I, Pacak K. Clinical problem solving: Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2): 479-491.
- Kinney MA, Warner ME, et al. Peri-anesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000;91: 1118-1123.
- Quezado ZN, Keiser HR, et al. Reversible myocardial depression after massive catecholamine release from a pheochromocytoma. *Crit Care Med* 1992;20: 549-551.
- Kobayashi T, Iwai A et al. Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma: review and analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol* 2005;90: 31-35.
- Tauzin-Fin P, Sesay M et al. Effects of perioperative alpha 1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 2004;92: 512-517.
- Prys-Roberts C. Pheochromocytoma-recent progress in its management. *Br J Anaesth* 2000;85: 44-57.
- Lebuffe G, Dossè ED, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005;60: 439-444.
- Steinsapir J, Carr AA et al. Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1997;157: 901-906.
- Kinney MA, Narr BJ et al. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16: 359-369.
- Roizen MF, Schreider BD et al. Anesthesia for patients with pheochromocytoma. *Anesthesiol Clin North Am* 1987 ;5 : 269-275.
- Janetschek G, Finkenstedt G et al. Laparoscopic Surgery for Pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 1998; 160:330-334.
- Eisenhofer G, Bornstein SR et al. Malignant Pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:423-436.