

Apresentações atípicas de feocromocitoma, a propósito de um caso clínico

Atypical presentations of Pheochromocytoma – a clinical case report

Jorge Ruivo*, Ana Tornada*, Paula Alcântara**

Resumo

Introdução: Os feocromocitomas são tumores neuroendócrinos raros. Tanto as suas características bioquímicas como clínicas resultam maioritariamente da produção excessiva de catecolaminas. Contudo, por vezes existem tumores cuja primeira manifestação se deve a uma libertação maciça de catecolaminas por necrose tumoral. Apresentamos o caso de uma mulher de 42 anos referenciada à consulta por lipotimia e HTA. Antecedentes de HTA desde os 18 anos e Síndrome Depressiva Major sob farmacoterapia.

Sem queixas até 3 meses antes, altura em que surgiram episódios dificilmente valorizáveis, caracterizados por astenia, tremor muscular generalizado, cefaleias, visão enevoada e lipotimia. PAS entre 160-200 mmHg. Apresentava lentificação psicomotora e aninamia. O estudo complementar realizado mostrou valores inconstantes de metanefrinas urinárias elevadas e a TC das supra-renais revelou massa supra-renal esquerda de 3,4cm, capsulada com centro necrótico, confirmada por cintigrafia de corpo inteiro com IMBG. Submetida a cirurgia excisional laparoscópica electiva que confirmou feocromocitoma.

Discussão: O diagnóstico de feocromocitoma revela-se difícil devido ao aumento de incidentalomas, à dificuldade técnica de combinar resultados de métodos bioquímicos e imagiológicos, às interações medicamentosas com resultados bioquímicos, e ainda à dificuldade de integração de semiologia mais invulgar, como hipotensão. A necrose tumoral nos feocromocitomas está habitualmente associada a quadros devastadores.

Palavras chave: feocromocitoma, atípico, não secretor, necrose, maligno

Abstract

Introduction: Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumour. The biochemical and clinical features derive mainly from excessive catecholamine production. When there is mass necrosis, these tumours may reveal themselves through a huge release of hormones. We present the case of a 42 year old female attending a Hypertension outpatient clinic because of fainting episodes and high blood pressure. She was diagnosed with hypertension at the age of 18 years and was being treated for severe depression.

She had no complaints until 3 months earlier when she started suffering from "hard-to-assess" episodes of fatigue, trembling, headache, blurred vision and faintness. SBP was 160-200 mmHg. She had a slow psychomotor response and reduced facial expression.

She presented with inconsistently elevated urinary metanephrines and CT scan showed a 3.4 cm mass, with a necrotic center, in her left adrenal gland. Pheochromocytoma was confirmed with an IMBG scintigraphy. She underwent laparoscopic removal of the mass and histology revealed pheochromocytoma.

Discussion: A diagnosis of Pheochromocytoma is hard to make because of a number of factors: the rising number of incidentalomas; the technical difficulty in combining biochemical and imaging exams; numerous drug interactions with biochemical results as well as a lack of clinical suspicion when facing unusual presenting features, such as hypotension. Tumour necrosis is usually associated with devastating clinical presentations, which were not present in this patient.

Key words: pheochromocytoma, atypical, non-secreting, necrosis, malignancy.

Introdução

Os feocromocitomas são tumores neuroendócrinos raros, encontrados em menos de 0,2%¹ dos doentes hipertensos, e com uma prevalência na população geral estimada entre 0,1 a 0,6%.¹ Grande parte destas neoplasias cursam com valores normais de pressão arterial. Tal como a hipertensão arterial (HTA), outros parâmetros da apresentação clássica, como sejam as

*Internos do Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Serviço de Medicina 1-A do Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 26.06.07

Aceite para publicação a 06.06.08

cefaleias, palpitações ou diaforese,² podem estar ausentes. Sintomas menos comuns, como palidez das extremidades com rubor facial (flushing), náuseas, arritmias, dor torácica, dor abdominal ou febre, podem também acompanhar este tumor.

Tanto as características bioquímicas como clínicas do feocromocitoma resultam maioritariamente da produção excessiva de catecolaminas. Contudo, existem tumores não secretores cuja primeira sintomatologia clínica se deve a uma libertação maciça de catecolaminas por necrose do tumor, manifestando-se com quadros clínicos de abdómen agudo, dissecação da aorta, choque ou morte súbita.³

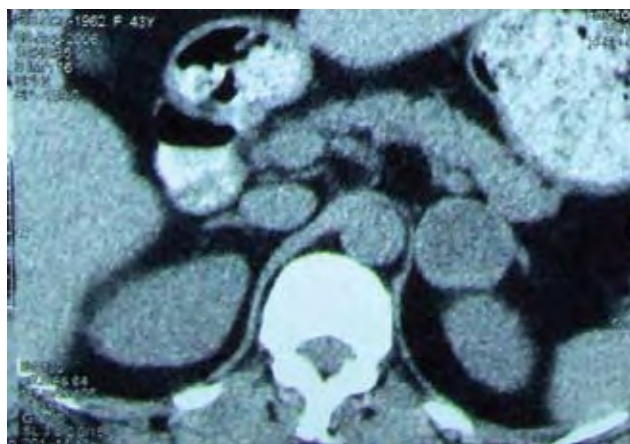
De facto, a apresentação clínica dos feocromocitomas pode ser muito variável, dificultando o diagnóstico, sendo necessário um conhecimento adequado das manifestações menos típicas desta patologia para se fazer o diagnóstico e, assim, delinear uma correcta e pronta abordagem terapêutica. Descrevemos de seguida um caso clínico que tenta retratar a necessidade de um elevado grau de suspeição para o diagnóstico.

Caso clínico

Mulher de 42 anos, raça branca, referenciada à consulta por lipotimia e HTA. Com antecedentes de HTA desde os 18 anos (não estudada e mal controlada) e Síndrome Depressiva Major sob farmacoterapia.

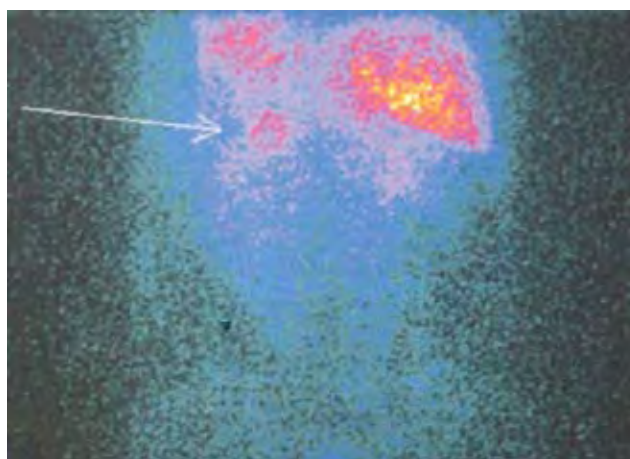
Aparentemente sem queixas até 3 meses antes, altura em que surgiram episódios frustes caracterizados por astenia, tremor muscular generalizado, cefaleia, visão enevoada e lipotimia. Houve dificuldade de valorização da sintomatologia, no contexto de amimia e medicação ansiolítica fortemente sedativa, sendo a alteração do padrão dos valores de pressão arterial (HTA resistente) o factor determinante da investigação subsequente.

Valores tensionais sistólicos em ambulatório entre 160-200 mmHg. Ao exame objectivo, de salientar lentificação psicomotora, aninamia, índice de massa corporal 37,3, sem alterações da PA com o ortostatismo. Sob *washout* terapêutico com lacidipina, realizou avaliação complementar diagnóstica: ácido vanilmandélico normal, metanefrinas totais urinárias aumentadas à custa da metanefrina e normetanefrina (em uma de 3 determinações (*Quadro 1*)). A MAPA de 24h mostrou HTA grave, grande variabilidade, padrão não-*dipper*. Múltiplas lacunas isquémicas cerebrais na TC-CE; hipertrofia ventricular esquerda na ecocardiografia e avaliação renal normal, sem



TC das supra-renais, com massa adrenal esquerda com centro necrótico.

FIG. 1



Cintigrafia IMBG com hipercaptação na supra-renal esquerda, com forma de donut.

FIG. 2

microalbuminúria. A tomografia computadorizada das suprarrenais revelou massa suprarrenal esquerda de 3,4 cm, capsulada com centro hipodenso sugestivo de necrose (*Fig. 1*). A cintigrafia de corpo inteiro com I-meta-iodobenzilguanidina (I-MIBG) confirmou a hipótese de feocromocitoma necrosado (imagem em “donut”) (*Fig. 2*). Iniciou terapêutica com carvedilol e lacidipina. Foi submetida a cirurgia excisional laparoscópica electiva, que decorreu sem intercorrências, e a histologia confirmou o diagnóstico clínico: tumor encapsulado por tecido fibroso, com focos necróticos intra-massa, histologicamente composto por ninhos

de células arredondadas irregulares, de poligonares a fusiformes, apresentando pleomorfismos nucleares e citoplasma finamente granulado, reflectindo vesículas endócrinas. MAPA pós-operatório sob anti-hipertensores (carvedilol) mostrou HTA controlada.

Discussão

Apenas 10% dos feocromocitomas são malignos.^{3,4,5} Não existe nenhum método fidedigno histológico que permita distinguir entre benignidade e malignidade.^{4,5} Apenas a metastização é critério de doença maligna,⁴ apesar da invasão local dos tecidos adjacentes e necrose poderem ser considerados indicadores.

Em presença de necrose da massa neoplásica, pode ocorrer semiologia mais invulgar como hipotensão. Neste contexto, e em casos extremos, estão descritos choque hemorrágico por depleção de volume intravascular (hemorragia intra-abdominal), cardiogénico por insuficiência cardíaca fulminante, ou, ainda, distributivo, por dessensibilização dos receptores alfa-adrenérgicos ou libertação dopaminérgica.³ Contudo, em regra a lise tumoral está habitualmente associada a quadros devastadores hipertensivos, de edema agudo do pulmão, dissecação aórtica ou enfarte do miocárdio, por descarga maciça adrenérgica.³ Nesta doente com epidemiologia pouco provável para hipertensão secundária, e apesar da necrose central da massa, apenas conseguimos individualizar algumas queixas vagamente sugestivas da tríade clássica do feocromocitoma.

Esta patologia assume apresentações clínicas muito variáveis, dificultando o diagnóstico e, inclusive, podendo mimetizar muitas outras patologias³ (hipertireoidismo, carcinóide, hipoglicemia, enxaqueca, epilepsia diencefálica, síndrome taquicárdia postural ortostática, porfíria, perturbação de pânico...), uma vez que a libertação catecolaminérgica pode ser contínua ou episódica, a quantidade e tipo de hormonas secretadas variáveis e a sensibilidade adrenérgica periférica diferente de indivíduo para indivíduo, ou mesmo dar-se o caso do tumor ser não produtor, como é o caso apresentado.

A tríade clássica de cefaleia, diaforese e palpitações tem vindo, progressivamente, a ser substituída por uma maior proporção de diagnósticos incidentais em indivíduos assintomáticos e/ou normotensos, submetidos a métodos imagiológicos de elevada sensibilidade.⁶ Actualmente, 25% dos feocromocitomas são diagnosticados desta forma.^{3,5} O desafio reside

QUADRO I

Estudo das catecolaminas e metabolitos

Catecolaminas urinárias	
Catecolaminas totais	203 ug/24h
Noradrenalina	20 ug/24h
Adrenalina	5 ug/24h
Dopamina	178 ug/24h
Metanefrinas urinárias	
Metanefrinas totais	1775 ug/24h
Metanefrina*	1087 ug/24h
Normetanefrina*	421 ug/24h
3- Metoxitiramina	267 ug/24h
Volume urinário 2100 ml/24h, cromatografia líquida de alta definição	

em reconhecer e tratar a pequena percentagem de incidentalomas que revelam risco. Uma vez que apenas 5% dos incidentalomas são feocromocitomas,³ o diagnóstico diferencial radiológico deve ser feito com tumores da cortical, hiperplasia nodular, metástases, abscesso, sarcoidose e quistos, entre outros.⁶ A cintigrafia com recurso ao IMBG, um dos métodos imagiológicos mais recentes, pode, contudo, revelar-se pouco sensível em casos de capsulização tumoral ou de necrose,^{7,8} devido à captação irregular, ou simplesmente ausência desta. A captação de IMBG parece mesmo melhor representar o armazenamento do que a secreção basal de catecolaminas,⁷ o que é exemplificado no nosso caso de tumor não produtor.

A dificuldade técnica de combinar resultados de métodos bioquímicos e imagiológicos também contribui, por vezes, para a complexidade do diagnóstico. Os testes bioquímicos tradicionais assentam na demonstração do aumento das catecolaminas séricas e urinárias, metanefrinas e ácido vanililmandélico na urina.^{9,10}

Contudo, o método mais recente e com maior sensibilidade é a determinação de metanefrinas livres plasmáticas⁹ com uma sensibilidade de 99% e especificidade de 89%, e permite virtualmente excluir feocromocitoma, ao contrário das metanefrinas urinárias, que têm sensibilidade semelhante, mas menor especificidade (79%).

Conhecem-se inúmeras interferências da dieta,

medicamentosas e fisiológicas com o metabolismo catecolaminérgico,^{3,9,10} sendo imperativo que o rastreio analítico seja realizado sob terapêutica não-activa, como foi o caso da nossa doente (suspensão dos antidepressivos e anti-hipertensores não diidropiridínicos).

A maior sensibilidade e especificidade dos meios complementares de diagnóstico e a maior utilização de rastreios genéticos em contexto familiar sugestivo, contribuem assim para o aumento de apresentações atípicas de feocromocitoma.

Em conclusão, o reconhecimento das apresentações atípicas descritas requer um elevado grau de suspeição clínica e conhecimento para um diagnóstico acertado e pronta abordagem terapêutica, a qual passa geralmente por ressecção cirúrgica, dado o risco de crise hipertensiva e suas complicações, por via laparoscópica, modalidade curativa gold-standard actualmente.¹¹ ■

Bibliografia

1. Jane L Harding, Michael W Yeh, Bruce G Robinson, Leigh W Delbridge, Stan B Sidhu. Potential pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma, *Med J Austral* 2005; 182: 637-639.
2. Alderazi Y, Yeh M, Robinson B, Benn D, Sywak M et al. Pheochromocytoma: current concepts, *Med J Austral* 2005; 183:201-204.
3. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma, *The Lancet* 2005; 336:665-672.
4. Graeme E, Stefan R Bornstein, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress, *Endocrine-Related Cancer*, 2004; 11: 423-436.
5. Tatic S et al. - Pheochromocytoma – pathohistologic and immunohistochemical aspects, *Srp Arh Celol Lek* 2002; 130(2):7-13.
6. Nawar R, Aron D. Adrenal Incidentalomas – a continuing management dilemma, *Endocrine-Related Cancer*, 2005; 12: 585-598.
7. Erwin Van der Harst et al. [123I] Metaiodobenzylguanidine and [111In] Octreotide uptake in benign and Malignant Pheochromocytomas, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;86(2): 685-693 .
8. False negative MIBG examinations may be expected in cases PHEO tumors that have undergone necrosis. Ioannis Ilias, Karel Pacak, *Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma* *Clin Endocrinol Metab*, February 2004, 89(2):479–491
9. Lenders J, Pacak K, Walther M, Linehan M, Friberg P, Keiser H, Goldstein D, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma, which test is the best?, *JAMA*, 2002; 287: 1427-1434.
10. Handler J. Is it a pheochromocytoma? *J Clin hypertens* 2007; 9: 293-296.
11. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134:315–329.