

Feocromocitoma: Dificuldades Diagnósticas numa Paciente Climatérica¹

Rogério Friedman²

Ingrid Pinheiro Dick²

José Augusto Sisson de Castro³

Jorge Luiz Gross⁴

SINOPSE

Os autores discutem os aspectos clínicos e laboratoriais relevantes no diagnóstico do feocromocitoma com base em um paciente com manifestações paroxísticas que foram atribuídas ao climatério. Analisam, também as medidas terapêuticas empregadas durante o preparo e a realização do procedimento cirúrgico.

UNITERMOS: Feocromocitoma; diagnóstico; manifestações paroxísticas.

INTRODUÇÃO

O feocromocitoma é um tumor derivado das células cromafínicas que pode ser a causa de hipertensão sistêmica (HAS) em 0,1 a 1,0% dos pacientes hipertensos⁵.

A importância do diagnóstico desta doença reside no fato de ser uma forma curável de HAS e, se não tratada, pode levar à morte. No entanto, as manifestações clínicas do feocromocitoma são, muitas vezes, atípicas, dificultando o seu reconhecimento. As dificuldades podem ser ainda maiores quando estas manifestações forem intermitentes.

O objetivo do presente trabalho é apresentar um paciente portador de feocromocitoma, cujas manifestações clínicas, presente 3 anos antes do diagnóstico, haviam sido atribuídas ao climatério. Procura-se, a partir do caso, revisar os principais recursos utilizáveis no diagnóstico desta forma de HAS e alguns aspectos terapêuticos.

CASO CLÍNICO

Uma paciente branca, com 51 anos de idade,

industrialária, procurou o serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em 02/06/82. Referia que, nos últimos anos, vinha apresentando crises caracterizadas por "calorões" palpitações, cefaléia pulsátil, náuseas e palidez cessadas as quais ocorria marcada sudorese. Os paroxismos duravam poucos minutos e, inicialmente, foram atribuídos ao climatério, motivo pelo qual já havia sido encaminhada a uma avaliação ginecológica. No entanto, em alguns destes episódios, foram constatados níveis tensionais de ordem de 200 x 150 mmHg e a paciente chegou a usar antihipertensivos. As crises pareciam ser desencadeadas por emoções ou pela mudança para decúbito lateral esquerdo. Estes episódios ocorriam a intervalos variáveis e, durante estes intervalos, apresentava-se normotensa. Era constipada crônica, fumava 3 a 4 cigarros por dia há 25 anos e desconhecia casos de HAS na família. O pai, e tios e 1 irmão haviam apresentado infarto do miocárdio.

Ao exame físico, constatava-se: peso de 70 Kg; altura de 165 cm; frequência cardíaca (FC) de 100 b.p.m.; tensão arterial (TA) de 125 x 90 mmHg; ausculta cardíaca com ritmo regular, de 2 tempos, bulhas normofonéticas com desdobramento inspiratório da B2. No abdômen, palpava-se uma tumoração lisa, levemente dolorosa, não pulsátil, sem sopros, no flanco direito. No restante, o exame físico foi sem particularidades.

A avaliação laboratorial inicial, que incluiu

¹ Trabalho realizado no Serviço de Endocrinologia do HCPA.

² Médico-residente do Serviço de Endocrinologia do HCPA.

³ Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. Médico assistente do Serviço de Endocrinologia do HCPA.

⁴ Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFRGS. Chefe do Serviço de Endocrinologia do HCPA. Coordenador do Grupo de Medicina Interna e Especialidades Médicas do HCPA.

raio-X tórax com estudo penetrado de mediastino, hemograma, eletrólitos, uréia, creatinina e provas hepáticas, não evidenciou anormalidades. O eletrocardiograma mostrou isquemia inferior, anterior, septal, lateral e lateral alta.

As dosagens de ácido vanil-mandélico na urina de 24 h (VMA) foram: 50,2 mg/24h; 44,9 /24 h — para valores normais de 1,2 a 7,8 mg/24 h.

O raio-X simples de abdômem evidenciou uma massa de 13 cm de diâmetro no flanco direito. A ecografia abdominal confirmou a presença da massa sobre o polo do rim direito, a qual o deslocava caudalmente e, ao fígado, ventralmente; exibia características de massa com áreas císticas em seu interior; a vesícula biliar tinha aspecto esclero-atrófico e não havia evidências de alterações hepáticas.

A paciente trazia uma retropneumoperitoneografia que sugeria um tumor de adrenal direita, com cerca de 13 cm de diâmetro.

Com base nestes dados, formulou-se o diagnóstico de feocromocitoma. Nos primeiros dias de internação, a paciente teve uma crise sintomática, durante a qual foi constatada uma TA de 130 mmHg. O episódio foi auto-limitado. Como preparo pré-operatório, inciou-se com fenoxibenzamina (Dibenzylina) 10 mg por via oral duas vezes ao dia, após o que não ocorreram mais crises. Como para-efeitos da medicação, apresentou obstrução nasal e hipotensão postural (com a TA variando de 140 x 90 mmHg em decúbito para 115 x 90 mmHg em ortostatismo). A hipotensão postural desapareceu em poucos dias.

Em 16/06/82, foi submetida a adrenalectomia direita. No transoperatório, procurou-se manter uma pressão arterial média (PAM) de 100 mmHg. Por cinco vezes, até o momento da abordagem do tumor, a PAM elevou-se a níveis entre 120 e 150 mmHg, sendo empregadas 5 doses de 1 mg de fentolamina, endovenosa (EV), para reduzir a PAM. No momento da abordagem do tumor da supra-renal direita, a FC elevou-se a 120 b.p.m, sendo necessário administrar 1 mg de propranolol EV, o que reduziu a frequência para 100 b.p.m. Dez minutos após ressecado o tumor, a PAM caiu a níveis de 65-70 mmHg e, na hora seguinte, sofreu outras 5 quedas, atingindo 50-60 mmHg. Para mantê-la a níveis de 70-80 mmHg, foram empregadas doses de 1 a 2 mg de metaraminol EV, após o que houve uma estabilização dos parâmetros cardio-vasculares.

O laudo anátomo-patológico revelou tecido tumoral encapsulado, pardacento, com áreas císticas e hemorrágicas de necrose, medindo 12 x 10 x 06 cm em suas maiores dimensões e pesando

30 g. O laudo histopatológico foi de feocromocitoma.

No 11º e 12º dias de pós-operatório, foram realizadas novas dosagens de VMA que foram de 10,2 mg/24 h e 7,6 mg/24 h e dosagens de normetanefrinas e metanefrinas urinárias que foram de 0,54 e 0,86 mg/24 h (para valores normais até 1 mg/24 h).

Em 29/06/82, recebeu alta assintomática, sem medicação, com TA de 100 x 70 mmHg.

COMENTÁRIOS

A síndrome associada ao feocromocitoma, embora não seja propriamente comum, deve ser bem conhecida, porque o diagnóstico correto oferece a possibilidade de cura para esta forma potencialmente letal de HAS.

No caso apresentado, um conjunto de sintomas isoladamente inespecíficos, ocorrendo numa paciente portadora de feocromocitoma, levou a um diagnóstico errôneo de síndrome climatérica, decorrendo pelo menos 3 anos até sua completa elucidação. A idade da paciente certamente contribuiu para dificultar o diagnóstico, mesmo considerando que estes tumores incidem mais na faixa etária dos 30 aos 50 anos, além dos períodos da infância e adolescências⁵.

A hipertensão é o achado clínico mais comum, ocorrendo em quase todos os pacientes, usualmente com variações paroxísticas e associada a outros sintomas ou sinais. Mesmo considerando estas variações, a maioria dos pacientes apresenta HAS sempre que toma a pressão arterial. Apenas 20 a 25% deles serão normotensos fora dos paroxismos, embora corram elevações da TA ou crises sintomáticas com frequência tal que possam ser comumente observadas num período de 24 h. Apenas cerca de 5% dos pacientes com feocromocitoma apresentam crises realmente esporádicas, em intervalos de dias a meses, sem evidências de hipertensão ou manifestações paroxísticas nos períodos intercríticos⁵.

Este último grupo é o que oferece as maiores dificuldades de diagnóstico. Não é de surpreender, que mulheres na faixa perimenopáusia, os episódios sejam confundidos com "fogachos" e que a hipótese diagnóstica de feocromocitoma seja lembrada apenas quando a terapêutica hormonal falhar ou quando a TA se elevar as crises⁸.

Não é incomum que as pacientes com "fogachos" sejam tratadas com clonidina^{1 3}. A clonidina diminui a TA e a FC de forma similar em indivíduos com e sem feocromocitoma. No entanto, naqueles sem feocromocitoma, a medicação promove uma diminuição das catecolaminas

QUADRO 1
Sintomas freqüentes no feocromocitoma

Sintoma Apresentado pela Paciente	% Pacientes com o sintoma (7)	% Pacientes com o sintoma (9)
Cefaléia	91,9	80
Palpitações	73,0	42
Sudorese	64,9	71
Palidez	59,5	—
Náuseas (com ou sem vômitos) "Calorões"	43,2	42
	10,8	—

circulantes, o que não ocorre nos pacientes com o tumor. Esta diferença pode tornar o uso de clonidina um teste válido no diagnóstico diferencial de casos duvidosos?

Ainda quanto às manifestações clínicas, nos pacientes com feocromocitoma elas somente adquirem uma maior especificidade se consideradas em conjunto. Confronte-se os sintomas apresentados por esta paciente com os da literatura (quadro 1). Outras manifestações que merecem ser citadas são: dores epigástricas e/ou torácicas; tremores; fraqueza ou exaustão. Alguns pacientes identificam aspectos peculiares da atividade física como desencadeantes das crises paroxísticas: ato sexual, micção, defecação, mudança de posição, exercícios extenuantes. No mais das vezes, porém, as crises parecem ocorrer sem um desen-

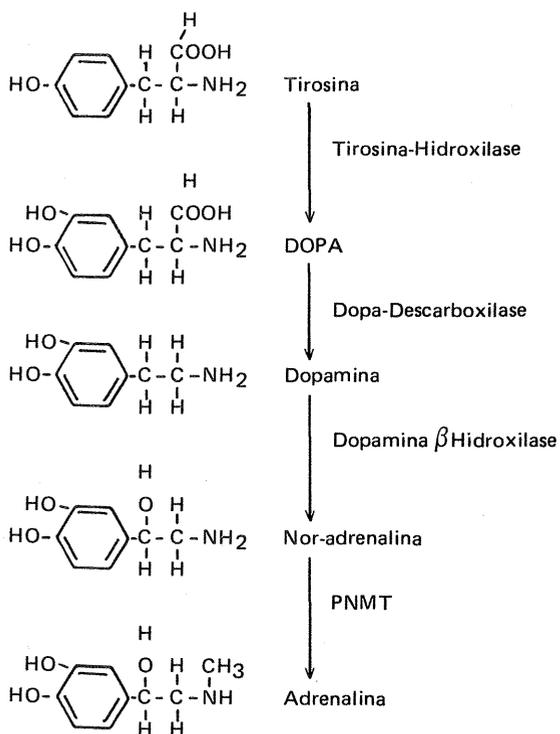
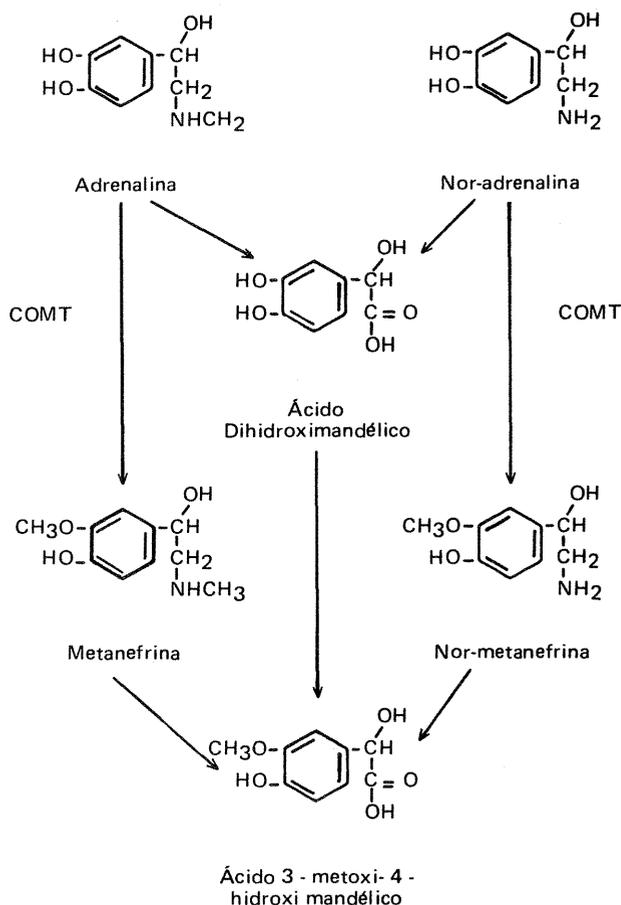


Fig. 1 — Síntese das Catecolaminas



COMT — catecol O-metil transferase
MAO — monoamino-oxidase

Fig. 2 — Metabolização das Catecolaminas

cadeante óbvio. Assim, o achado de HAS associada a um conjunto destes sintomas acima torna a possibilidade diagnóstica bastante provável.

Diante da suspeita clínica, a avaliação bioquímica traz uma valiosa contribuição para o diagnóstico.

Os feocromocitomas produzem catecolaminas, de cujos efeitos derivam os achados clínicos. Esta produção, embora excessiva, segue a seqüência usual a partir da tirosina (Fig. 1). A degradação destas aminas (adrenalina e nor-adrenalina) segue as mesmas rotas que as aminas normalmente produzidas (Fig. 2), embora em proporções que refletem sua produção. As técnicas analíticas disponíveis permitem dosar catecolaminas — no plasma e urina de 24h — e seus metabólitos (VMA, metanefrinas e normetanefrinas) — na urina de 24h.

Em pacientes com hipertensão e/ou sintomas contínuos, estas dosagens tendem a se mostrar claramente alteradas⁵⁻⁸. Já nos casos de atividade tumoral paroxística, principalmente se as

crises são espaçadas, os níveis das catecolaminas e dos seus metabólitos podem não estar significativamente alterados no período intercrítico^{1 5 8}. A coleta bem orientada de urina de 24h, próxima às crises sintomáticas, facilita o diagnóstico⁵, mesmo tendo cessado a crise¹⁰. Embora grande parte dos autores prefira a coleta de 24h, há quem prefira a dosagem em amostra colhida logo após a crise, para evitar uma possível diluição¹². As dosagens de VMA em urina de 24h são diagnósticas em cerca de 90% dos casos¹⁰, servindo, portanto, como teste de "screening". Entretanto, as dosagens de VMA, metanefrinas e catecolaminas na urina de 24h sofrem interferências de inúmeras drogas e de algumas substâncias alimentares, o que deve ser levado em conta durante a coleta, para que o exame seja fidedigno (Quadro 2).

Confirmado o diagnóstico, há que se tentar a localização anatômica, uma vez que isto facilita o tratamento definitivo, que é cirúrgico⁴. Mais de 95% dos tumores são intra-abdominais⁸, sendo 85 a 90% localizados na região adrenal⁵. A maioria dos restantes se situa em glânglios simpáticos localizados no abdômem. Menos de 1% têm localização extra-abdominal⁵.

Entre os procedimentos utilizados para localizar os tumores secretores de catecolaminas, a retroperitoneografia foi abandonada, por ser perigosa e carecer de sensibilidade e de especificidade. A urografia excretória com nefrotomografia pode sugerir o diagnóstico e não é causa de morbidade significativamente maior neste grupo de pacientes. A arteriografia e a venografia adrenais, são mais específicas, mas trazem, além da morbidade usual, o risco de desencadear crises pressóricas⁵.

A técnicas de ecografia^{5 8} e tomografia com-

putadorizada^{3 5 6 8 11} têm mínima morbidade e permitem localizar grande parte dos tumores, ressaltados casos em que houve prévia intervenção abdominal com colocação de cliques ou suturas metálicas⁸. Engelmann⁵ questiona o uso destes métodos altamente técnicos e relativamente dispendiosos, já que a maioria dos tumores tem mais de 1 a 2 cm de diâmetro e que poderiam ser localizados por um cirurgião experiente. Os tumores palpáveis (a exemplo deste caso) virtualmente dispensariam quaisquer métodos de localização pré-operatórios. Porém como 10 a 20% dos tumores são múltiplos e cerca de 5 a 10% são malignos, uma técnica de localização anatômica não invasiva, sensível e de baixo custo pode ser muito útil na localização pré-operatória.

A cirurgia requer cuidadoso preparo, visando prevenir as complicações cardiovasculares transoperatórias. Várias drogas têm sido utilizadas para tal fim. A fenoxibenzamina, droga bloqueadora alfa-adrenérgica de duração prolongada, permite obter bom controle sintomático e da TA na maioria dos pacientes. As doses variam de 20 a 100 mg ao dia, em 2 ou 3 tomadas e são aumentadas gradualmente. Os para-efeitos mais comuns são sedação transitória, congestão nasal, hipotensão postural e taquicardia. A taquicardia pode ser controlada com pequenas doses de propranolol. O uso bem-sucedido de pazosin no preparo de um paciente foi relatado por Wallace e Gill¹¹. Golfien resalta sua potencial utilidade para pacientes com crises menos freqüentes, por ter duração de ação mais breve⁸. A fentolamina, também bloqueadora alfa-adrenérgica, tem sido preferida para o uso transoperatório, por ter rápido início de ação, duração de ação breve e por ser administrada por via venosa.

As complicações transoperatórias mais freqüentes até o momento da remoção do tumor são a hipertensão e as taquicardias. No manejo da hipertensão emprega-se a fentolamina EV, como já comentado. As taquiarritmias geralmente respondem ao uso de propranolol EV. Uma vez removido o tumor, na quase totalidade dos pacientes ocorre importante redução dos níveis tensionados. Originalmente, supunha-se que esta hipotensão seria resultado de uma redução no volume intravascular destes pacientes. Estudos subsequentes não conseguiram demonstrar tal redução na maioria dos pacientes⁵. Atualmente, supõe-se que esta condição esteja relacionada a uma espécie de disfunção autonômica que simula um bloqueio ganglionar, interferindo com as respostas reflexas. Daí resulta uma "hipovolemia funcional". No manejo desta situação, dá-se preferência aos expansores plásmáticos. A infusão

QUADRO 2
Interferências de diversas substâncias sobre dosagens urinárias^{5 8}.

	VMA	Meta e Nor-Metanefrinas	Catecolaminas
Alimentos com baunilha	↑		
Ácido nalidíxico	↑		
Catecolaminas	↑	↑	↑
Clofibrato	↓		
Dissulfiram	↓		
Etanol			↑
Inibidores da M. A. O.	↓	↑	
L - dopa	↑		↑
Metildopa	↓		↑
Quinidina			↑
Tetracíclicas	↑		↑

de catecolaminas após a ressecção pode não funcionar e não é superior à expansão de volume no controle deste tipo de hipotensão^{5 8}.

Nos casos em que se consegue localizar e remover o tumor, a tendência é no sentido de normalização das cifras tensionais no pós-operatório. A persistência de HAS requer que se exclua um tumor residual. Neste sentido, as dosagens de catecolaminas e seus metabólitos na urina de 24h são valiosas, desde que se leve em conta que seus níveis podem permanecer elevados por até 10 dias após a cirurgia, mesmo em ressecções bem sucedidas.

SUMMARY

The authors analyse the most relevant clinical and laboratorial aspects in the diagnosis of pheochromocytoma. A patient with paroxysmal manifestations initially attributed to the climaterium is presented and the therapeutic measures employed before and during surgery are also commented upon.

BIBLIOGRAFIA

1. BRAVO, E. L. et al. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma: Diagnostic and pathophysiologic implications. *The New England Journal of Medicine*, 301 (13): 682-6, september, 1979.
2. BRAVO, E. L. et al. Clonidine-suppression test — A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *The New*

- England Journal of Medicine*, 305 (11) : 623-6, september 10, 1981.
3. EDGAHL, R. H. CAT scanners and pheos: diagnostic and policy issues (editorial). *The New England Journal of Medicine*, 299 (9) : 475-6, august 31, 1978.
4. ENGELMAN, K. Medical management of pheochromocytoma. In: *Pheochromocytoma: current concepts of diagnosis and treatment combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. Annals of Internal Medicine*, 65 (6) : 1302 - 25, december, 1966.
5. ENGELMAN, K. Phaeochromocytoma. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 6 (3) : 769 - 97, november, 1977.
6. GANGULY, A. et al. Diagnosis and localization of pheochromocytoma — Detection and measurement of urinary norepinephrine excretion during sleep, plasma norepinephrine concentration and computerized axial tomography (CT-scan). *The American Journal of Medicine*, 67 : 21-6, july, 1979.
7. GIFFORD, R. W. et al. Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: a review of 76 cases. *Mayo Clinic Proceedings*, 39 (4) : 281-302, april, 1964.
8. GOLDFIEN, A. Phaeochromocytoma. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 10 (3) : 607-30, november, 1981.
9. LEDDY, A. Discussion. In: Shobach, D. (ed.) *Clinical conferences at the Johns Hopkins Hospital — Pheochromocytoma. The Johns Hopkins Medical Journal*, 139 : 131-44, 1976.
10. PLOUIN, P. F. et al. Biochemical tests of diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus plasma determinations. *British Medical Journal*, 282 : 853-4, march, 1981.
11. WALLACE, J. M. e Gill, D. P. Prazosin in the dianosis and treatment of pheochromocytoma. *Journal of The American Medical Association*, 240 (25) : 2752-3, december 15, 1978.
12. DEQUATTRO' V. M. Pheochromocytoma: Dianosis and therapy. In: De Groot, L. et Al. (ed.) *Endocrinology*. New York, Grune e Statton, 1979, pg. 1279-88.
13. CLAYDEN, J. R., Bell, J. W. e Pollard, P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *British Medical Journal*, 4 : 409-412, 1974.