



Caso Clínico

Feocromocitoma Normotensivo de Apresentação Crítica



Raquel Espírito Santo^a, Lurdes Matos^a, Teresa Sabino^a, Paula Tavares^b, José Mário Coutinho^b, Ana Agapito^a

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

^bServiço de Cirurgia, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de maio de 2016

Aceite a 10 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Cardiomiopatias

Feocromocitoma

Neoplasias das Glândulas Suprarrenais

Pressão Sanguínea

R E S U M O

Introdução: O feocromocitoma é uma entidade rara de apresentação clínica variável e grande capacidade de simulação diagnóstica. A apresentação inicial sob formas graves e pouco comuns pode dificultar o diagnóstico e protelar a terapêutica correta. O quadro clínico depende do tipo e padrão de libertação de catecolaminas, com normotensão evidenciada em 5-15% dos casos.

Caso Clínico: Os autores apresentam o caso de uma mulher de 40 anos, com antecedentes de paroxismos e cardiomiopatia peripartum, com normotensão documentada (06/2007). Foi observada no contexto de insuficiência respiratória aguda, tendo sido constatada cardiomiopatia dilatada com falência cardíaca (05/2013). Em tomografia computadorizada torácica foi revelada uma massa suprarrenal esquerda, cujos exames complementares confirmaram ser feocromocitoma.

Discussão: Assistiu-se a recuperação completa da cardiomiopatia e evolução favorável, após atitudes diagnóstica e terapêutica adequadas.

Normotensive Pheochromocytoma Critical Presentation

A B S T R A C T

Introduction: Pheochromocytoma is a rare clinical disorder with great variability of the clinical onset, mimicking a variety of conditions. The initial presentation under severe and unusual shapes can make diagnosis difficult and delaying proper therapy.

Case Report: The clinical presentation depends on the magnitude of secretion and the nature of circulating catecholamines. Normotension is described in 5-15% of patients.

The authors report the case of a 40-year-old woman who had a past medical history of peripartum cardiomyopathy and paroxysms, with documented normotension (06/2007). The patient was observed due to acute respiratory insufficiency, diagnosed with dilated cardiomyopathy complicated by heart failure (05/2013). Thoracic computed tomography revealed a left adrenal mass, and further evaluation established the diagnosis of pheochromocytoma.

Discussion: Symptomatic improvement and reversal of cardiomyopathy were documented, after proper diagnosis and treatment.

Keywords:

Addison Adrenal Gland Neoplasms

Blood Pressure

Cardiomyopathies

Pheochromocytoma

Introdução

O feocromocitoma é um tumor raro, com origem nas células cromafins da medula suprarrenal que ocorre em 90% dos casos de forma esporádica e unilateral.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anaraquel.ces@gmail.com (Raquel Espírito Santo)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Hospital Curry Cabral

Rua da Beneficência, N° 8

1069-166 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.014>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A incidência anual é de 2-8 casos por milhão, podendo ocorrer em qualquer idade, mas sendo mais frequente entre a 4ª e a 5ª década de vida, afetando igualmente ambos os sexos.¹

O quadro clínico depende do padrão de síntese e libertação hormonal, de diferenças individuais na sensibilidade às catecolaminas e dos efeitos cardiovasculares, viscerais e metabólicos destas.²

Estão descritas várias formas não clássicas de apresentação de feocromocitoma, nomeadamente abdómen agudo, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, edema pulmonar agudo, cardiomiopatia e falência multiorgânica.³

O feocromocitoma afeta 0,2 a 0,6% da população hipertensa.⁴ A hipertensão arterial (HTA) pode ser paroxística (50%), persistente (50%), ligeira ou severa, frequentemente resistente à terapêutica.^{1,5}

A normotensão é pouco habitual, estando descrita em cerca de 5-15% dos casos.⁴ Alguns doentes apresentam paroxismos, refletindo a secreção excessiva de catecolaminas, podendo manifestar-se por taquicardia paroxística (percebida pelo doente como palpitações), tremor, hipersudorese e palidez facial.⁶ Apresenta-se um caso clínico que ilustra essa realidade.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 40 anos de idade, deu entrada no serviço de urgência a 17/05/2013 por falência respiratória aguda, precedida de quadro de náuseas, dispneia e expectoração hemoptoica de instalação súbita após massagem abdominal realizada num centro de estética. Ao exame objetivo apresentava-se taquipneica com tiragem supraclavicular. Pressão arterial (PA) 88/50 mmHg, frequência cardíaca (FC) 129 bpm, frequência respiratória 35 cpm, saturação de oxigénio em ar ambiente 85%. Auscultação cardíaca: taquicardia, sem sopros; auscultação pulmonar: ferveiros crepitantes na metade inferior de ambos os campos pulmonares. Exames complementares: gasimetria arterial (FiO₂ 100%): acidose metabólica compensada. Electrocardiograma: taquicardia sinusal, infradesnivelamento do segmento ST V4-V6; radiografia do tórax: diminuição da permeabilidade parenquimatosa na metade inferior de ambos os campos pulmonares. Estudo laboratorial: leucócitos $13,4 \times 10^9$ (65,13% neutrófilos), troponina I 0,16 ng/mL [$< 0,06$], mioglobina 536,1 ng/mL [14,3-65,8], D-dímeros 4751 U/L [< 230]. Por suspeita de tromboembolismo pulmonar, realizou angio-tomografia computadorizada (TC) torácica que afastou essa hipótese (Fig. 1). Foi admitido quadro de insuficiência respiratória aguda de etiologia indeterminada e transferida para a unidade de cuidados intensivos. A situação clínica agravou-se, assistindo-se a episódio autolimitado de hipotensão (pressão arterial sistólica de 45 mmHg) e bradicardia, acompanhado de dessaturação, com necessidade de suporte dopaminérgico e ventilação mecânica não invasiva, com boa resposta. O ecocardiograma revelou dilatação bi-ventricular, com má função sistólica global, fração de ejeção de 20%. Transferida para o serviço de Cardiologia a 18/05/2013: medicada com lisinopril e carvedilol, assistiu-se a melhoria progressiva clínica e ecocardiográfica. Documentou-se por ecocardiograma e ressonância magnética (RM) cardíaca, re-

cuperação total da cardiomiopatia ao 6º dia de internamento. Para melhor esclarecimento da lesão referida em TC, foi efetuada RM do abdómen, que evidenciou uma volumosa lesão expansiva na glândula suprarrenal esquerda com cerca de 5 cm de diâmetro, com hiperintensidade de sinal em T2, sugestiva de tumor medular suprarrenal. Foi transferida para o serviço de Endocrinologia para continuação da investigação e orientação terapêutica a 06/06/2013. Nos antecedentes pessoais, referência a períodos de palpitações, tremor, sudorese, palidez facial e sensação de lipotimia, sem fator desencadeante aparente, com mais de 10 anos de evolução, com normotensão documentada na altura dos paroxismos. Aos 35 anos (junho/2007), enquanto grávida de 25 semanas, internamento por edema agudo do pulmão, acompanhado de aumento da enzimiologia cardíaca. À data realizou estudo ecocardiográfico que revelou cardiomiopatia, e estudo serológico e autoimune negativos. Perfil hemodinâmico descrito sempre como normotensivo. Admitida então miocardite grávida/cardiomiopatia *peripartum*, assistindo-se a melhoria do quadro com recuperação completa da função cardíaca, e parto eutócico às 37 semanas de gravidez, que decorreu sem complicações. Sem documentação de diabetes gestacional.

Seguida em consulta de Cardiologia após o parto, realizou estudo com Holter e monitorização ambulatória da pressão arterial, tendo sido decidido não iniciar terapêutica com beta-bloqueante, por documentação de perfil hemodinâmico tendencialmente hipotensivo. Antecedentes familiares irrelevantes, nomeadamente HTA, HTA refratária, patologia cardíaca ou morte súbita.

Durante o internamento no serviço de Endocrinologia manteve-se assintomática, e continuou medicada com carvedilol 3,125 mg id por indicação da Cardiologia, com PA sistólica compreendida entre 77 e 108 mmHg, PA diastólica entre 54 e 75 mmHg e FC entre 51 e 80 bpm. Estudo laboratorial: metanefrinas urinárias (U) 6116 ug/dia [162-527], normetanefrinas U 1462 ug/dia [162-527], adrenalina U 159,8 ug/dia [1,7-22,4], noradrenalina U 93,7 ug/dia [12,1-85,5], dopamina U 434 mg/dia [6,5-498]. Estudo do metabolismo fosfo-cálcico sem alterações. Os dados laboratoriais e as alterações encontradas na RM abdominal e cintigrafia corporal com ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (Fig. 2), permitiram concluir por feocromocitoma na dependência da glândula suprarrenal esquerda. Iniciou terapêutica com fenoxibenzamina 10 mg 2 id e expansão do volume plasmático (hidratação e dieta hipersalina), com manutenção do mesmo perfil hemodinâmico normo/hipotensivo. Decorridos 11 dias, foi submetida a suprarrenalectomia esquerda por via laparoscópica (18/6/2013). Descrito pico hipertensivo pela anestesiologia, PA 210/130 mmHg, que reverteu

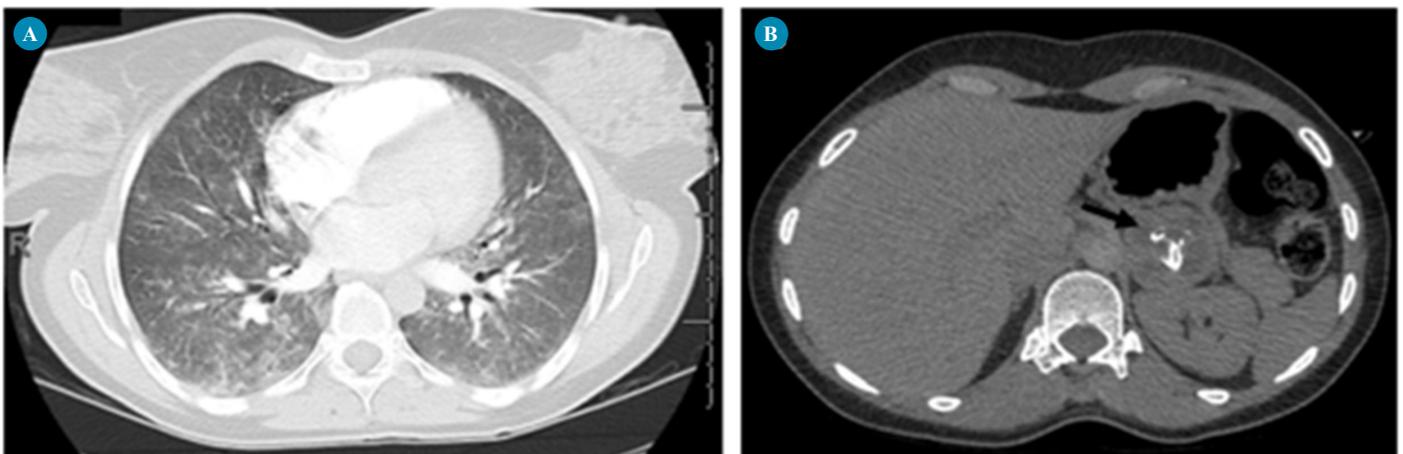


Figura 1. Angio-TC torácica. **A)** Extenso infiltrado pulmonar bilateral alveolar confluyente centrilobular, associado a densificação difusa do espaço claro pulmonar em vidro despolido. **B)** Lesão aparentemente quística complexa, parcialmente calcificada, com cerca de 44 mm, imediatamente anterior ao rim esquerdo.

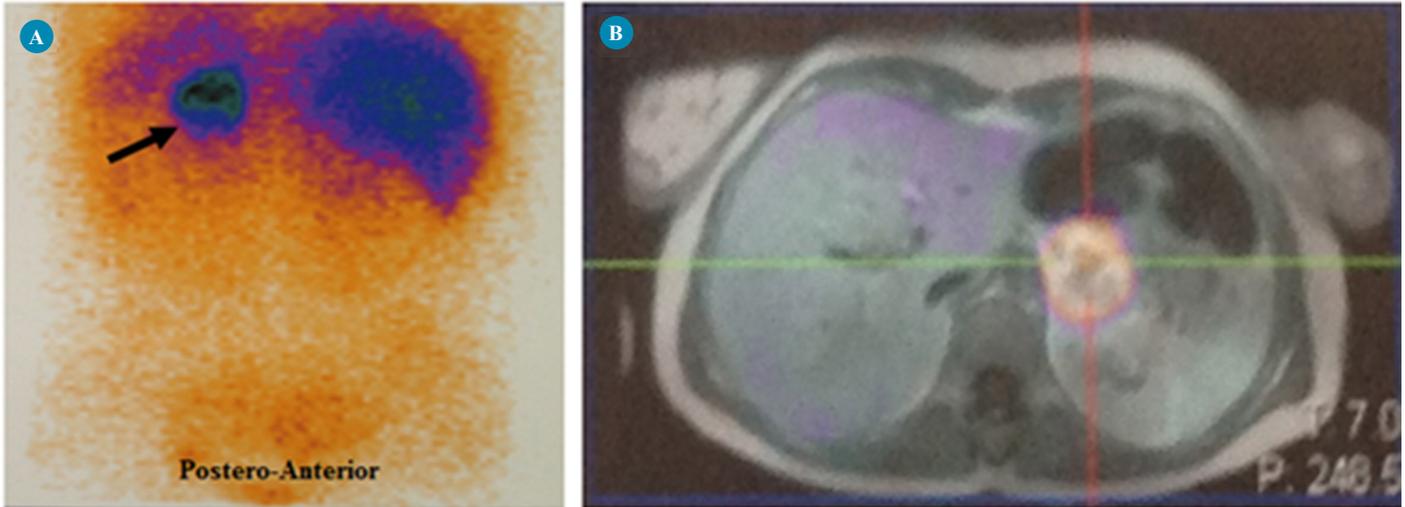


Figura 2. Cintigrafia corporal com ^{123}I -MIBG. **A)** Foco de hiperfixação em projeção sobre a loca suprarrenal esquerda; **B)** Imagens de fusão tomográfica SPECT/RM.

após terapêutica, sem outras intercorrências de relevo. O estudo anatomopatológico confirmou tratar-se de feocromocitoma, com ausência de fatores que predisponham a eventual comportamento agressivo (Fig. 3). Após a cirurgia, manteve-se assintomática, com avaliação bioquímica sem alterações: metanefrinas U 80 ug/dia, normetanefrinas U 313 ug/dia. O estudo genético realizado foi sequencial e não revelou mutações germinais nos genes codificadores das subunidades do complexo succinato-desidrogenase (SDHB, SDHD, SDHC), TMEM 127 (proteína transmembranar 127), VHL e RET.

Discussão

A apresentação clínica do feocromocitoma depende principalmente do tipo e padrão de libertação de catecolaminas.⁷

A normotensão está descrita em 5-15% dos casos, constatando-se particularmente nos incidentalomas suprarrenais, síndromes familiares, tumores produtores de dopamina, tumores de reduzida dimensão ou grandes tumores quísticos no interior dos quais as catecolaminas são metabolizadas e fracamente libertadas.^{4,5}

A ausência da correlação entre os níveis circulantes de catecolaminas e os valores de pressão arterial pode ser explicada por diversos mecanismos, nomeadamente: 1) diferenças individuais na sensibilidade dos vasos às catecolaminas; 2) diminuição da sensi-

bilidade dos recetores adrenérgicos às catecolaminas, mecanismo conhecido por “down-regulation” dos recetores; 3) resposta adaptativa com diminuição da volémia, secundária à vasoconstricção mantida; 4) secreção de substâncias vasodilatadoras pelo tumor, que modificam a resposta dos vasos às catecolaminas (adrenomedulina, péptidos natriuréticos, óxido nítrico, dopamina).^{2,5,8,9}

No caso que descrevemos, constata-se uma franca elevação de adrenalina e seu metabolito urinário, com uma secreção de noradrenalina comparativamente mais baixa. Tumores predominantemente secretores de adrenalina podem cursar com hipertensão episódica ou mesmo hipotensão.¹⁰

Os paroxismos adrenérgicos podem ser desencadeados por inúmeros fatores, e neste caso, a massagem abdominal parece ter sido determinante.

A cardiomiopatia induzida por catecolaminas constitui uma complicação rara e é excecionalmente a manifestação inicial de feocromocitoma.^{11,12} Apresenta-se normalmente com padrão de cardiomiopatia dilatada.¹² Poderá complicar-se de edema agudo do pulmão, choque cardiogénico, acidose metabólica e disfunção multiorgânica.¹³ A evolução da função ventricular é variável, podendo reverter e normalizar em dias a meses, mas em alguns casos persiste dilatação cardíaca e redução da fração de ejeção.¹⁴

No presente caso clínico, as crises de palpitações, sudorese, palidez e mau-estar, reportadas pela doente nos 10 anos anteriores, provavelmente correspondiam a paroxismos. Ainda, o quadro clínico de edema agudo do pulmão e cardiomiopatia, ocorrido 6 anos antes no decurso da gravidez, já era evocador de feocromocitoma. O feocromocitoma está descrito em 0,002% das gravidezes. Quando não reconhecido atempadamente associa-se a uma taxa de mortalidade fetal e materna elevada, de 40 a 50%. Em cerca de 20% dos casos, o diagnóstico não é feito ante-parto.¹⁵ Os riscos para o feto devem-se aos efeitos vasoconstritores das catecolaminas na circulação utero-placentária. A altura do parto é um momento crítico, uma vez que a palpação abdominal, contrações uterinas, movimento fetal e a administração de fármacos, conferem susceptibilidade aumentada para o desenvolvimento de uma crise.^{15,16} Destacamos a singularidade deste caso, pela inexistência de complicações materna e fetal no período peri-parto.

A preparação pré-operatória dos doentes com feocromocitoma é fundamental, pretendendo-se a estabilização hemodinâmica, a evicção de paroxismos e de hipovolémia, que poderão ocorrer no decurso do ato cirúrgico.⁵ Alguns autores consideram que pode

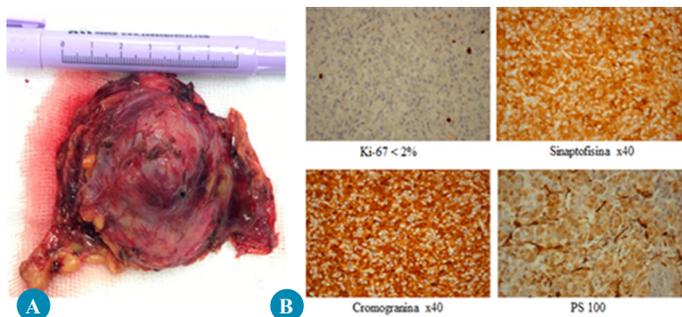


Figura 3. **A)** Peça operatória de suprarrenalectomia com 7 x 4 x 4 cm (em secção, identificado tumor com 5 cm de maior eixo, limites bem definidos, sem invasão dos tecidos extra-adrenais). **B)** Lâminas de histologia de feocromocitoma: índice de Ki-67 inferior a 2%. Presença de 2 a 3 mitoses por 50 campos de grande ampliação (x 40). Não se observam trombozes vasculares. Positividade para cromogranina, sinaptofisina e PS 100.

ser dispensada a preparação pré-operatória nos feocromocitomas normotensivos.^{9,17} No entanto, de acordo com o consenso internacional de feocromocitomas e paragangliomas, a administração de agentes alfa-bloqueantes e/ou bloqueadores dos canais de cálcio, está indicada nestes casos.¹⁸

No caso que descrevemos, a instituição de fenoxibenzamina na dose de 10 mg 2 id, não se associou a alteração significativa do perfil hemodinâmico nem a efeitos secundários. Procedeu-se a expansão do volume plasmático, e o período peri-operatório decorreu sem intercorrências de relevo.

Mutações germinativas são encontradas em cerca de 35-40% dos casos de feocromocitoma.¹⁹ Neste caso, o estudo genético realizado foi negativo. A pesquisa de mutações está indicada sempre que o diagnóstico seja efetuado em idade jovem (inferior a 45 anos), na doença bilateral, multifocal, recorrente, maligna e perante história familiar positiva.²⁰ Alguns autores defendem mesmo que todos os doentes com feocromocitoma, ainda que aparentemente esporádico, realizem estudo genético.^{18,19}

No presente caso, atendendo à ocorrência do feocromocitoma em idade jovem e à possibilidade de recorrência e/ou metastização, o seguimento deverá ser mantido por toda a vida, devendo ser realizado rastreio bioquímico anual.^{18,19}

Conforme ilustrado, o feocromocitoma é uma entidade com significativa capacidade de simulação diagnóstica e a apresentação inicial sob uma forma grave e pouco comum dificultou o diagnóstico. É fundamental estar alerta para a possibilidade de feocromocitoma, uma vez que a instituição de um tratamento adequado e o diagnóstico atempado poderão evitar um desfecho fatal.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Reische N, Peczkowska M, Januszewicz A, Newmann HPH. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens.* 2006;24:2331-9.
2. Pereira MA, Souza BF, Freire DS, Lucon AM. Feocromocitoma. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:751-75.
3. Brouwers FM, Lenders JW, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4:121-8.
4. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:295-311.
5. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: atualizações no diagnóstico e tratamento. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;4:99-111.
6. Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma – recent progress in its management. *Br J Anaesth.* 2000;85:44-57.
7. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, Denost S, Dubessy C, Gosse P, et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4346-54.
8. Smircić L, Susković T, Ferencić Z. Pheochromocytoma without hypertension. *J Intern Med.* 1994;235:373-4.
9. Agarwal A, Gupta S, Mishra AK, Singh N, Mishra SK. Normotensive pheochromocytoma: institutional experience. *World J Surg.* 2005;29:1185-8.
10. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Related Cancer.* 2007;14:935-56.
11. Lin PC, Hsu JT, Chung CM, Chang ST. Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke, and dilated cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:244-6.
12. Álvarez J, Mancha I, Vivancos R, Vázquez F, Oliveira G, Mora M, et al. Feocromocitoma e insuficiência cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:81-3.
13. Rui M, Rosa N, Pidal A, Resende M, Fernandes AP, Agapito A, et al. Feocromocitoma: uma causa rara de choque e falência multiorgânica. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;4:43-8.
14. Ressler B. Contribution of α - and β -adrenergic mechanisms to the development of pulmonary edema. *Scientifica.* 2012;2012:829504.
15. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:143-50.
16. Kiroplatis K, Kamaroudis A, Andronikou A, Reklou A, Kokkonis D, Petras P, et al. Dealing with pheochromocytoma during the first trimester of pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:439127.
17. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol.* 2011;165:365-73.
18. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-42.
19. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW. European society of endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1-G10.
20. Ferreira MA, Vilaverde J. A genética dos feocromocitomas e paragangliomas. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2014;9:29-35.