

REVIEW ARTICLE

**FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA: UM ARTIGO DE REVISÃO**

Caroline André Souto<sup>1</sup>; Taissa Bezerra Correia Arêdes<sup>1</sup>; Isabella Oliveira Carvalho<sup>2</sup>;  
Virgílio Ribeiro Guedes<sup>3</sup>

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Os tumores neuroendócrinos comumente encontrados na adrenal e em alguns gânglios extra adrenais são chamados de feocromocitomas e paragangliomas, respectivamente. A maioria tem apresentação esporádica, benigna e unilateral, porém há também as formas familiar, maligna e bilateral. **METODOLOGIA:** Trata-se de um artigo de revisão no qual, a partir das palavras “feocromocitoma” e “paraganglioma”, a busca por periódicos foi feita nos bancos de dados: PubMed, Scielo, Portal.Periódicos CAPES e Google acadêmico. **CONCLUSÃO:** O quadro clínico clássico facilita o diagnóstico desses tumores, mas deve ser confirmado com testes bioquímicos, genéticos e avaliação imaginológica para a conduta cirúrgica. Tumores malignos apresentam diagnóstico somente quando avançados. Dessa forma, ainda se faz necessário uma melhor investigação científica na área, com intuito de melhorar as condutas a serem tomadas no seguimento e cura desses tumores.

**Palavras-chave:** Feocromocitoma; Paraganglioma; Hipertensão paroxística; Genética

<sup>1</sup>Médicas formadas na Universidade Federal do Tocantins;

<sup>2</sup>Acadêmica de medicina da Universidade Federal do Tocantins;

<sup>3</sup>Médico Patologista e Docente do curso de medicina da Universidade Federal do Tocantins.

Email para contato: [carolinesouto@uft.edu.br](mailto:carolinesouto@uft.edu.br)

## **PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA: A REVIEW ARTICLE**

### **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Neuroendocrine tumors commonly found in the adrenal and in some extra-adrenal glands are called pheochromocytomas and paragangliomas, respectively. The most are sporadic, benign and unilateral presentation, but there are also the familiar, malignant and bilateral forms. **METHODOLOGY:** This is a review article, based in several databases research: PubMed, Scielo, Portal Periódicos CAPES and Academic Google, using the keywords "pheochromocytoma" and "paraganglioma". **CONCLUSION:** The classic clinical facilitate the diagnosis of these tumors, but it should be confirmed with biochemical, genetic testing and images. This is important to evaluate the surgical management. Malignant tumors have been diagnosed only when advanced. Thus, a better scientific research is needed in the area to improve the measures to get into the follow-up and the cure of these tumors.

**Key words:** Pheochromocytoma; Paraganglioma; Paroxysmal hypertension; Genetic

## INTRODUÇÃO

O Feocromocitoma/Paraganglioma (Feo/PGL) é um tumor neuroendócrino que de forma habitual se origina da medula da suprarrenal (80-85% dos casos) e mais raramente em gânglios extra-adrenais (15-20%), que são os Feo/PGL extra-suprarrenal (MASSÓ, GONZALEZ, 2008). São tumores neuroendócrinos originados das células cromafins e sua manifestação mais comum é a elevação da pressão arterial sistêmica.

Os paragangliomas estão subdivididos em 4 tipos de acordo com localização e propriedades. O primeiro grupo é o mais comum e surge dos paragânglios distribuídos ao longo da cadeia parassimpática da região de cabeça e pescoço e mediastino, que são os tumores de carótida, “jugulotympanic”, vagal, laríngeo e aórtico-pulmonar. O segundo grupo são os paragangliomas derivados nos gânglios ao longo da cadeia simpática com distribuição retroperitoneal, incluindo aorta, suprarrenal, hilo renal e sítios infra-renais. O terceiro grupo de paragangliomas advém das cadeias simpáticas pré e para-vertebrais e das fibras nervosas simpáticas que invercam pelve e órgãos retroperitoneais. Por fim,

o quarto grupo é mais raro e compreende “gangliocytic” paraganglioma (intestino delgado e pâncreas), cauda equina, órbita ocular e nasofaringe (LAM, 2015).

Esses tumores se apresentam de forma esporádica (90%) ou familiar, sendo frequentemente associados aos diagnósticos de neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipos 2A e 2B, doença de von HippelLindau (VHL), neurofibromatose de von Recklinhausen tipo 1 (NF1) e na síndrome de paragangliomas hereditários (PGH) (PAKAT, et al., 2001).

A maioria dos feocromocitomas e paragangliomas são benignos, porém estão associados a uma alta mortalidade e morbidade secundárias à hipersecreção de catecolaminas e metanefrinas, levando a hipertensão, doença cardiovascular e mesmo óbito do paciente. O diagnóstico de Feo/PGL pode ser desafiador e o tratamento quando presença de metastase, em sua maioria, não alcançam a cura.

Estima-se que menos de 0,2% dos pacientes hipertensos tenham feocromocitoma, devido a raridade dessa patologia. Entretanto, é a urgência de causa endocrinológica mais grave e exige um manejo correto, uma vez que

diagnósticos e tratamento incorretos podem ter consequências fatais (DELGADO, BOTAS, 2005). Tendo em vista a gravidade desse tumor neuroendócrino, essa revisão tem o intuito de discutir a epidemiologia, fisiopatologia, genética, clínica, diagnóstico e manejo do feocromocitoma.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura especializada no qual realizou-se uma consulta a livros e periódicos selecionados através de busca no banco de dados do Pubmed, Scielo, Portal.Periódicos da Capes e Google acadêmico. A pesquisa dos artigos foi realizada entre março e abril de 2016. Foram utilizadas as palavras-chave: “pheochromocytoma”, “paraganglioma”.

Em seguida, buscou-se estudar e compreender os principais aspectos do feocromocitoma e paraganglioma e realizar um estudo comparativo entre as fontes adquiridas.

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência anual do Feo/PGL é de aproximadamente 2-8 casos por milhão de pessoas (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; PILLAI, et al., 2016; FISHBEIN, 2016; HARARI, INABNET III, 2011). A prevalência na população é de 1:6500 a 1:2500. O Feo é mais frequente que o PGL; este, em isolado, apresenta cerca de 0,5 casos por milhão (PILLAI, et al., 2016; SANTOS, et al., 2014).

Essas neoplasias são a causa de hipertensão e de incidentaloma de adrenal em 0,2%- 0,6% e 5% dos casos, respectivamente (FISHBEIN, 2016). Entretanto, há uma certa divergência nos estudos com relação a esses dados que demonstram uma frequência de 4%-8% desses incidentalomas e de 0,05%-0,2% dos pacientes com hipertensão sustentada (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; SANTOS et al., 2015). Contudo, esse tipo de hipertensão só ocorre em 50% dos pacientes com tumores de células cromafins, porque a outra metade apresenta hipertensão paroxística ou são normotensos (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). Hoje em dia, 10% a 49% dessas neoplasias são diagnosticadas incidentalmente durante um exame de

imagem solicitado por outras razões (STROSBURG, 2014 apud FISHBEIN, 2016).

A recorrência é muito rara (4,6% a 6,5%), com percentual de malignização de cerca de 10% nos feocromocitomas e 15% a 35% nos paragangliomas (HARARI, INABNET III, 2011). Cerca de 8% dos esporádicos e de 25% dos hereditários tem uma apresentação bilateral (LAM, 2015). É estimado que pelo menos 24% dessas neoplasias esporádicas tenham alguma base genética, como mutações somáticas, e atualmente sabe-se que a bilateralidade, a localização extra adrenal e a prevalência de malignidade, dependem diretamente de mutações genéticas.

No geral, os novos estudos mostram que mutações genéticas da linha somática e germinativa estão presentes em 60% dos feocromocitomas e paragangliomas, precisando de maior desenvolvimento na área para uma conclusão mais fidedigna (PILLAI, et al., 2016; FAVIER, AMAR, GIMENEZ-ROQUEPLO, 2015).

## FISIOPATOLOGIA

### Feocromocitomase

Paragangliomas são tumores neuroendócrinos que surgem das cristas neurais e se desenvolvem em células paraganglionares do sistema simpático e parassimpático em todo o corpo. Os paraganglios simpáticos incluem a medula adrenal, o órgão de Zuckerkandl (na bifurcação da aorta) e outros paraganglios ao longo da distribuição dos nervos do sistema nervoso simpático. Os parassimpáticos estão no corpo carotídeo e ao longo dos ramos cervicais e torácicos dos nervos vago e glossofaríngeo. Dessa forma, podemos encontrar esses tipos de tumor em qualquer local do corpo (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

Com relação aos tumores com base simpática, os feocromocitomas se desenvolvem nas células cromafins das suprarrenais; e os paragangliomas ocorrem mais comumente em torno da artéria mesentérica inferior ou na bifurcação aórtica no órgão de Zuckerkandl. Entretanto, pode ocorrer em qualquer outro tecido com células cromafins, como no tórax, abdome ou pelve (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). Todos os citados produzem, metabolizam e secretam catecolaminas

ou seus metabólitos. Os tumores extra adrenal parassimpáticos são comumente encontrados na região da cabeça e do pescoço e normalmente não estão associados a secreção de catecolaminas (LAM, 2015).

As células tumorais são classicamente formadas por citoplasma granular e uma rica rede vascular; células de sustentação com S-100 positivo também ocorrem com frequência. Outros tipos de apresentação como hiperplasia cortical, degeneração vacuolar das células tumorais, presença de feocromoblastos (pequenas células) e calcosferitos, hiperpigmentação, cistos e outras mudanças também podem ser observadas (KASEM, LAM, 2014).

A secreção incontrolável de catecolaminas leva a intensas alterações fisiológicas e grandes efeitos em órgãos-alvo. Uma liberação prolongada e repetitiva de noradrenalina está associada a longos períodos de vasoconstrição e contração do sistema venoso, com isso, ocorre uma diminuição do volume circulante de sangue (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

Os tumores que secretam predominantemente epinefrina estão

mais relacionados a taquicardia, taquiarritmias e hipertensão arterial. No plasma, essa elevação de catecolaminas aumenta a glicogenólise e inibe a secreção de insulina pelas células da ilhota pancreática, como consequência surgem sinais e sintomas de diabetes mellitus (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

## GENÉTICA

A grande maioria dos feocromocitomas são tumores esporádicos, não familiares. Entretanto, ele pode se apresentar como uma patologia genética, ocorrendo isoladamente ou associada a outras patologias. Muitos estudos genéticos estão sendo desenvolvidos, e nas últimas duas décadas foram realizadas diversas descobertas, dentre elas mais de 20 mutações associadas à patogênese do Feo/PGL (LAM, 2015).

Atualmente é notório que a susceptibilidade genética do Feo/PGL é a maior entre todos os tipos de tumores sólidos (GHAYEE, 2015). As principais mutações genéticas nesse grupo de tumores são (listadas por ordem de descoberta): NF1, RET, VHL, SDHx, EGLN1, KIF1B, IDH, TMEM 127,

MAX, BAP1, EPAS1, FH, MDH2 e ATRX (LAM, 2015; FISHBEIN, et al., 2015). Com isso, para melhor classificação, eles foram divididos em dois grupos, dependendo do perfil de expressão do gene (PILLAI, et al., 2016).

O grupo 1 está relacionado a mutações genéticas que envolvam a via de pseudo-hipóxia e redução da resposta oxidativa. Há um aumento importante da vascularização e da expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e destes receptores. Fazem parte desse grupo os genes: VHL, EGLN1, SDHx, PHD2, MDH2, IDH, HIF2A e FH (PILLAI, et al., 2016; LAM, 2015).

Já o grupo 2 é formado por genes com mutações associadas a ativação anormal das vias de sinalização da cinase e incluem mutações dos genes RET, NF1, KIF1B $\beta$ , MAX e TMEM127. Alguns exemplos de vias de cinase envolvidas são PI3kinase/AKT, RAS/RAF/ERK e via mTOR. Não está muito claro todos os mecanismos envolvidos nesse grupo (LAM, 2015; PILLAI, et al., 2016).

Os grupos ainda são subdivididos de acordo com o perfil de transcrição. O grupo 1 é desmembrado

em 1A, que incluem os genes SDHx e FH, e grupo 1B, composto por HIF2A e VHL. O grupo 2 é separado em 2A, com os genes RET, MAX, NF1 e TMEM127; 2B e 2C, são tumores esporádicos, e 2D que compreendem os genes associados aos tumores não classificados em outras áreas (LÓPEZ-JIMENEZ, et al., 2010 apud PILLAI, et al. 2016).

Os genes que entrariam no grupo 2D incluem o GDNF, H-ras, K-ras, GNAS, CDKN2A, p53, ATRX, BAP1 e BRCA 1 e 2, porém estes são extremamente raros. A maioria desses genes associados ao Feo/PGL podem levar a alguma síndrome genética, sendo as mais importantes a NF1; as NEM; a VHL e as PGH.

Nos casos de Feo/PGL esporádicos, existe baixa frequência de mutações somáticas dos genes clássicos, como NF1, VHL e RET; porém não dos genes SDHx. Mais de 10% desses tumores apresentam mutação no gene H-ras e cerca de 13% no gene ATRX, e estas neoplasias estão clinicamente associadas a agressividade do feocromocitoma ou do paraganglioma (GHAYEE, 2015).

## CLÍNICA

A característica mais importante do Feo/PGL é a sua variabilidade clínica, reflexo da variação da liberação hormonal e das diferenças individuais do organismo à sensibilidade às catecolaminas. Logo, as manifestações clínicas desse tumor podem variar desde assintomáticas a emergências hipertensivas (DELGADO, BOTAS, 2005). Ele pode ocorrer em todas as faixas etárias, porém é uma doença mais frequente na vida adulta, preferencialmente entre a 3ª e 4ª décadas de vida e não apresenta maior relação com nenhum dos sexos (PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004).

Apesar da grande variedade de sintomas, o mais típico deles é a tríade clássica: paroxismos de cefaleia, taquicardia e sudorese. A hipertensão arterial acompanhada por esses sintomas tem uma sensibilidade de 91% e especificidade de 94% para feocromocitoma, tendo assim um valor preditivo positivo para o diagnóstico de Feo/PGL (MASSÓ, GONZALEZ, 2008). Além disso, existem demais sintomas em decorrência do excesso de catecolaminas: palidez, náuseas, constipação, flushing (vermelhidão com afogamento), perda de peso, fadiga,

ansiedade, hipertensão sustentada ou paroxística, hipotensão ortostática, febre e hiperglicemia (LENDERS, et al., 2014; CHEN, et al, 2010).

Dependendo do nível de catecolaminas, o paciente pode apresentar infarto agudo do miocárdio (IAM), arritmia, acidente vascular encefálico (AVE) ou edema agudo de pulmão (EAP). Entretanto, o trabalho de Bravo et al (1979) demonstrou uma falta de correlação entre níveis de pressão arterial e de catecolaminas, uma vez que havia pacientes com mesmo nível de catecolaminas e com pressão arterial bastante diferentes, desde normal até muito elevada e contrário também acontecia.

Comumente o Feo/PGL é diagnosticado com uma massa “assintomática” na adrenal; uma história detalhada, entretanto, mostra os clássicos sintomas já mencionados (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). As manifestações clínicas deste tumor estarão em função das condições associadas a ele: benignidade ou malignidade, idade do paciente, tempo de evolução, condições associadas, se é um tumor esporádico ou familiar, o tipo predominante de catecolamina secretada e a secreção associada de outros

hormônios. Desta forma, destrincharemos as principais manifestações nos tópicos seguintes (MASSÓ, GONZALEZ, 2008).

### 1. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

A HAS é a manifestação mais consistente de feo/pgl. Deve-se pensar numa HAS causada por este tipo de tumor diante de uma HAS lábil e resistente a tratamento convencionais; paroxismos de picos hipertensivos acompanhados de cefaleia, palidez, taquicardia, dor abdominal e sensação de morte iminente; HAS em crianças e jovens; HAS induzida por anestesia, parto, cirúrgica ou procedimentos invasivos; HAS com achado de massa adrenal; HAS em um pacientes com MEN, VHL, NF1 ou PGH (MASSÓ, GONZALEZ, 2008).

### 2. CRISE ADRENÉRGICA

A crise adrenérgica aguda se deve à liberação maciça de catecolaminas pelo tumor. A duração dessa crise varia geralmente de 15 a 30 minutos, está associada a cefaleia e sua frequência é variável, de esporádicas a várias vezes ao dia. Os níveis tensionais podem atingir 300mmHg de pressão sistólica (PAS) e 150mmHg de pressão

diastólica (PAD). O quadro pode se complicar com angina pectoris ou IAM; caso a secreção seja de noradrenalina, pode ocorrer bradicinesia e caso seja de adrenalina, pode ocorrer taquicardia. Existem descrições de gangrena isquêmica de extremidades associadas ao fenômeno de Raynaud; dor abdominal, que pode ser acompanhada de necrose intestinal. Cerca de 75% das morte por Feo em pacientes não diagnosticados ou não tratados, se devem às crises hipertensivas ou hipotensivas graves, IAM ou AVE (PLATTS, DREW, HARVEY, 1995).

Os fatores que desencadeiam essa crise adrenérgica não estão bem elucidados. No estudo de Pereira, Souza, Freire, (2004) foram identificados nos pacientes alguns fatores como: palpação abdominal, aumento da pressão abdominal durante evacuação, micção (nos feocromocitomas vesicais), uso de drogas (metoclopramida, quimioterápicos, glucagon) e problemas emocionais (em sua maioria).

### 3. CARDIOVASCULAR

O paciente com Feo possui comprometimento cardíaco devido ao aumento da pós-carga (miocardiopatia hipertensiva); à injúria miocárdica, pois

há um efeito direto lesivo das catecolaminas na musculatura cardíaca; à isquemia crônica decorrente da vasoconstrição (PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004). Assim, 30% dos pacientes podem apresentar miocardite, manifestada por arritmia, insuficiência cardíaca ou alterações eletrocardiográficas como alterações na repolarização e sobrecarga ventricular esquerda (KLINE, 1961 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004). Ademais, se o tumor secretar somente adrenalina, pode cursar com quadro de hipotensão, culminando com choque, alternando com crises hipertensivas (MASSÓ, GONZALEZ, 2008).

#### 4. MANIFESTAÇÕES ABDOMINAIS

Com frequência o tumor sofre necrose hemorrágica, em maior ou menor grau e isso se traduz em dor abdominal, cursando com clínica de abdome agudo. Quando a necrose é grave, isso pode desencadear uma crise adrenérgica por liberar grandes quantidades de catecolaminas.

Em 13% dos pacientes há a descrição de constipação intestinal crônica, sendo acompanhado, em alguns casos, de um quadro pseudo-obstrutivo.

Alguns casos há descrição de angina abdominal, entecolite isquêmica e hemorragia digestiva. Caso o tumor secreta peptídeo vasoativo intestinal (VIP), pode cursar com diarreias aquosas e hipocalcemia (MASSÓ, GONZALEZ, 2008).

#### 5. MANIFESTAÇÕES METABÓLICAS

Podem existir alterações metabólicas como acidose láctica, diabetes mellitus, hipercalcemia e hipermetabolismo.

O níveis de lactato estão aumentados, devido à secreção crônica de catecolaminas, desencadeando a acidose láctica. O metabolismo de hidrocarbonetos está alterado, pois há uma condição hiperglicemiante causada pelo tumor, que pode culminar com diabetes mellitus. O aumento da atividade metabólica devido ao excesso de catecolaminas gera intolerância ao calor e pode estar associado com febre. É importante notar que, muitas vezes, essa febre pode vir acompanhada de neutrofilia, decorrente do aumento de catecolaminas (principalmente adrenalina), o que pode desviar o diagnóstico para uma causa infecciosa (FRED, et al, 1967). Nos casos de MEN2, a hipercalcemia pode ocorrer,

embora infrequente. O surgimento de osteoporose pode ser induzida, devido a secreção de algum fator tumoral.

## 6. SECREÇÃO DE VÁRIOS HORMÔNIOS

Os feocromocitomas podem produzir outros peptídeos e aminas, incluindo somatostatina, calcitonina, vasopressina, ACTH, histamina e serotonina, dentre outras (PEREIRA, SOUZA, FREIRE 2004). Essas substâncias podem modular ou mesmo neutralizar os efeitos das catecolaminas e sua produção não tem tanta tradução clínica, mas pode ser demonstrada em estudos imunohistoquímicos. Entretanto, algumas substâncias podem predominar e determinar manifestações atípicas no Feo/PGL. Isso pode ser ilustrado nos feocromocitomas: produtores de aminas vasoativas que provocam quadros alérgicos com tendência à hipotensão; produtores de ACTH, levando à síndrome de Cushing; produtores de fatores eritropoéticos, apresentando policitemia; produtores de paratormônio (PTH), com hipercalcemia.

## 7. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Frequentemente o aumento do hematócrito está presente, uma vez que temos um conteúdo celular normal, porém com redução de volume plasmático, devido à vasoconstrição crônica (MASSÓ, GONZALEZ, 2008). É importante ter esse conhecimento no momento da cirurgia, uma vez que o aumento do hematócrito pode mascarar uma possível anemia ou hemorragia em curso.

## 8. FORMAS ESPECIAIS DE FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA

### 8.1. SÍNDROMES FAMILIARES

Os casos de Feo/PGL familiar podem se apresentar como uma patologia genética, com herança autossômica dominante de alta penetrância, ocorrendo isoladamente ou associado a outras patologias (HERMANN, MORNEX, 1960 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004). As causas genéticas desse tumor estão ilustradas na tabela 1.

**Tabela 1 – Genes suscetíveis e síndromes associadas ao Feo/PGL.**

Síndrom e	Clínica	Mutação	Risco de FE

			O
NEM 2A	CMT FEO Hiperparatireo idismo	RET	50 %
NEM 2B	CMT FEO Ganglioneuro matose de mucosa e intestino + hábito marfanoide	RET	50 %
VHL	Hemangioblas toma SNC Angiomas retina Carcinoma e VHL 10 a 30% cistos renais, cistos e tumores pancreáticos		14 %
Síndrom e parangli oma familiar	Paragangliom as cervicais	SDH D SDH B	20 %
NEF 1	Neurofibroma s de nervos periféricos e	NF1	1%

	manchas café com leite		
--	---------------------------	--	--

Fonte: adaptado de KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016.

A apresentação clínica do Feo hereditário é a mesma do Feo esporádico. Entretanto, a diferença de idade média de apresentação entre os dois tipo é diferente: menor nos pacientes com VHL e com paragangliomas ou mutações no gene da succinil-desidrogenase(SDH) (VHL=18,3 anos, SDHB=25,6 anos e SDHD=28,7anos); intermediária nos pacientes com NEM2 (NEM2=36,4anos); maior nos pacientes com feocromocitomas não síndrômicos (Feo esporádico=43,9anos)(NEUMANN, et al, 2002).

Na NEM 2, o Feo ocorre em 40-50% dos casos e, geralmente, é detectado numa fase mais agressiva. Na VHL, o tumor se apresenta em 14% dos casos e sempre na variedade VHL 2, sobretudo na forma 2C, onde só existe o Feo. Nessa síndrome, o Feo é produtor de noradrenalina, mas não de adrenalina; frequentemente é bilateral, raramente maligno e às vezes é multifocal com localizações extra adrenais (mais em abdome e tórax).

Na NF1 o Feo é raro, correspondendo aproximadamente a 1% dos casos; em necropsias, contudo, de pacientes com NF1, essa incidência aumenta para quase 13% (MASSÓ, GONZALEZ, 2008). Estes são tumores que produzem tanto noradrenalina, quanto adrenalina.

A mutação do gene da SDH gera quatro subtipos de paragangliomas (1,2,3 e 4). É importante conhecer qual mutação, pois isso interfere no prognóstico: mutação tipo 4 corresponde à 50% de malignidade.

O Feo/PGL também podem estar associados a outras patologias pouco frequentes como: algumas facomatose, esclerose tuberosa e síndrome de Sturge-Weber, ataxia telangiectasia, complexo de Carney.

## DIAGNÓSTICO

Podemos dividir o diagnóstico do Feo/PGL em 3 etapas: clínico, bioquímico e topográfico.

### 1. AVALIAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico clínico é feito com facilidade quando o Feo apresenta seu quadro clínico característico. O problema consiste quando os sintomas

são atípicos ou ausentes e o tumor pode não ser detectado, com consequências letais para o paciente. Logo, uma possibilidade levantada pelo médico deve ser aprofundada com exames complementares para a exclusão de Feo/PGL.

Existem algumas condições clínicas que entram como diagnóstico diferencial deste tumor: hipertensão arterial essencial, ansiedade, síndrome do pânico, hiperplasia adrenomedular primária, hipertireoidismo, taquicardia paroxística, menopausa, enxaqueca, lesão intra-craniana, epilepsia diencefálica, eclampsia ou pré-eclampsia, hipertensão por inibidores da MAO, hipoglicemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, infecções agudas, falência barorreflexa, ingestão de drogas (anfetamina, cocaína, ácido lisérgico, efedrina, fenilpropanolamina), suspensão de clonidina, insônia familiar fatal. Dessas entidades clínicas, existem duas que simulam bastante o feocromocitoma/paraganglioma e merecem destaque: a hiperplasia adrenomedular primária e a falência barorreflexa.

A hiperplasia adrenomedular primária é uma condição clínica bastante rara e precede o

desenvolvimento do Feo. Ela não está associada a nenhuma síndrome hereditária, mas apresenta grande semelhança no quadro clínico e laboratorial do tumor (VISSER, AXT, 1975 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004; YUNG et al, 2000 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE 2004).

Outra condição que simula bastante o Feo é a falência barorreflexa, caracterizada pela alteração na função dos barorreceptores dos vasos da região cervical. Com essa anormalidade, o sistema nervoso simpático (SNS), que normalmente é bloqueado pelo arco reflexo dos barorreceptores, não é bloqueado e o organismo fica exposto à ativação simpática inadequada. Essa estimulação constante do SNS pode desencadear uma hiperplasia secundária da medula adrenal, levando a um conglomerado de corpos celulares de neurônios pós-ganglionares simpáticos. Diante desse quadro, essa entidade só pode ser diagnosticada quando se excluiu a possibilidade de Feo extra adrenal (ROBERTSON, et al., 2003 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE 2004; SHARABI, et al, 2003 apud PEREIRA, SOUZA, FREIRE, 2004).

## 2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Qualquer paciente que apresente sinais clínicos sugestivos de Feo/PGL deve ser investigado bioquimicamente. Essa investigação visa demonstrar a produção excessiva de catecolaminas, principalmente noradrenalina (NA) e adrenalina (A). Sempre que possível, deve-se preferir os exames laboratoriais antes dos exames de imagem, uma vez que o paciente pode ser submetido à irradiação desnecessária, pois os exames laboratoriais são altamente sensíveis. O inverso só deve ocorrer quando, incidentalmente, se descobre uma massa.

Os testes laboratoriais incluem dosagem plasmática e urinária de catecolaminas; dosagem de fração urinária e de metanefrinas livres no plasma; dosagem urinária de ácido vanilmandélico (VMA). Quando se tem a suspeita de Feo/PGL, o teste recomendado inicialmente é a dosagem plasmática livre de metanefrinas ou a dosagem da fração urinária em 24 horas (LENDERS, et al., 2014; CHEN, et al, 2010; GROSSMAN, et al, 2006). A escolha das metanefrinas se dá por dois motivos: o Feo apresenta a enzima que converte as catecolaminas em metanefrinas na célula tumoral e a produção dessas metanefrinas é contínua no tumor, refletindo sua massa

tumoral secretora. O tumor metaboliza a noraepinefrina e a epinefrina com a enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) em norametamefrina e metamefrina, respectivamente e a falta dessa enzima nos nervos simpáticos determinam que o metabólitos O-metilados são marcadores específicos de tumores cromafins (EISENHOFER, et al 2003). Esses metabólitos são produzidos continuamente pelo tumor, independente da secreção fisiológica de catecolaminas e tem-se mostrado, assim, os mais específicos e sensíveis biomarcadores de Feo/PGL. (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; SAWKA, et al., 2003; LENDERS, et al., 2002).

Entre os dois testes de metanefrinas (dosagem livre plasmática e urinária fracionada de metanefrinas) não há um consenso dizendo qual é o melhor (LENDERS, et al., 2014). Ocorre uma tendência de se solicitar mais a dosagem plasmática, por sua alta sensibilidade e praticidade para o paciente. A coleta desse exame deve ser feita após 15-20 minutos da inserção do cateter venoso, em posição supina. Para reduzir dosagens falso-positivas, em pelo menos 12 horas prévias ao exame, o paciente não pode: se alimentar;

consumir cafeína; realizar exercício físico extenuante; fumar. Além disso o paciente não pode ter usado medicações simpatomiméticas, que devem ser interrompidas pelo menos 2 semanas antes da avaliação. Outros agentes como levodopa, diuréticos, descongestionantes nasais, metildopa e acetaminofen também devem ser interrompidos.

Foi constatado que múltiplos testes diagnósticos inicialmente aumentam a sensibilidade diagnóstica, porém diminui a especificidade. Dessa forma, parece que dosagem isolada de metanefrina urinária, é superior à associação de dosagem plasmática e urinária (LENDERS, et al., 2002).

Os demais testes como dosagem urinária de VMA tem baixa sensibilidade (68%) e, por isso, não é usado como rotina para investigação inicial. O teste de dopamina plasmática ou urinária e seus metabólitos também não são usados como investigação inicial, porém diante de um Feo com alterações genéticas SDHB e SDHD, podem ter valia para seu manejo (EISENHOFER, et al., 2011).

Após uma dosagem urinária ou plasmática de metabólitos normal, o diagnóstico de Feo/PGL pode ser

excluído, graças a alta sensibilidade desses testes. O estudo de Lenders, et al. (2002) mostrou uma sensibilidade de 99% e especificidade de 89% para esses testes. Se os níveis de metabólitos da urina e/ou plasma alcançarem 4 vezes o limite superior normal dado pelo laboratório, o diagnóstico de Feo/PGL é altamente provável. Se os níveis apresentarem uma elevação leve ou moderada (mais que 1 vez e menos que 3 vezes o valor do limite normal superior) dos dois ou pelo menos de um metabólito, o teste deve ser repetido e causas de falso-positivos devem ser identificadas e removidas.

Finalmente, se os testes de plasma e urina indicam metabólitos elevados, deve-se prosseguir com o teste de supressão de clonidina para confirmar diagnóstico. Ele será positivo, caso o níveis de noraepinefrina permanecem elevado após 3 horas de administração de 0,3mg de clonidina por via oral. Esse teste é útil para diferenciar entre níveis plasmáticos altos de noraepinefrina causados por liberação da inervação simpática ou pelo tumor.

Quando o teste dos metabólitos é suspeito, mas não definitivo e existe uma massa nos exames de imagem, é

preferível indicar diretamente a ressecção da massa, principalmente quando paciente possui indicações cirúrgicas como grande massa e imagens típicas tumorais (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

### 3. AVALIAÇÃO TOPOGRÁFICA

Feito o diagnóstico bioquímico, prossegue-se com a localização do Feo/PGL. Em 95% dos casos os tumores são intra-abdominais, sendo 90% na suprarrenal; apenas 2-3% se localizam no tórax e 1% na região cervical. Nos adultos, 10% dos feocromocitomas são múltiplos e nas formas familiares e na infância geralmente são bilaterais e extra suprarrenais (DELGADO, BOTAS, 2005).

Os principais exames de imagem utilizados são tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Para complementar investigação, pode-se lançar mão do mapeamento de corpo inteiro com I-meta-iodo-benzil-guanidina ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) e octreotide ( $^{111}\text{In}$ -Octreodite), tomografia com emissão de pósitron (PET), usando fluordeoxiglicose (FDG-PET).

#### 4. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

A TC é o exame de imagem mais utilizado para diagnóstico de feocrocitoma/paraganglioma, sendo um método excelente para localização do tumor. Ela pode ser o exame de primeira escolha, em detrimento da RM, uma vez que oferece uma boa dimensão espacial em relação a outras estruturas do tórax, abdome e pelve; sendo que para melhores resultados, é aconselhado fazê-la com e sem contraste intravenoso (IV) (LENDERS, et al., 2014). A sensibilidade desse exame de imagem é alta (88%-100%), porém sem especificidade, uma vez que a massa desse tumor pode apresentar-se homogênea ou heterogênea, pode ter aspecto sólido ou cístico e pode ter focos de necrose com algumas calcificações (MAUREA, et al., 1996 apud KIERNAN, SOLÓRZANO 2016). Quando a TC é feita com contraste, pode ser demonstrada uma rica vascularização na massa tumoral.

Na maioria das vezes, a TC já é suficiente para planejar a abordagem do Feo/PGL. Entretanto, alguns estudos sugerem que a sensibilidade desse exame para tumores extra-adrenais ou bilaterais pode ser baixa; deve-se,

assim, utilizar outros métodos de imagem como RM para investigação de populações de risco para esse tipo de manifestação (JALIL, et al., 1998 apud KIERNAN, SOLÓRZANO 2016; SAHDEV, et al., 2005 apud KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

#### 5. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM tem a mesma sensibilidade e especificidade da TC para detectar feocromocitomas da suprarrenal. Ela apresenta a vantagem de ser um método que não irradia pacientes e sem necessidade de contraste (LENDERS, et al., 2014).

A RM apresenta uma superioridade em detectar paragangliomas e feocromocitomas familiares. A hiperteintensidade em T2 mas não em T1 é bastante característica do Feo/PGL, o que pode diferenciá-lo dos outros tumores de suprarrenal que apresenta isointensidade em relação ao fígado (DELGADO, BOTAS, 2005).

#### 6. CINTILOGRAFIA COM I- META-iodo-benzil- guanidina (<sup>123</sup>I-MIBG)

Quando existem dados clínicos e bioquímicos importantes que apontam para Feo/PGL, porém a TC e a RM são

negativas, devemos realizar a MIBG marcada com  $^{123}\text{I}$ , que tem uma especificidade de 100%, mas sensibilidade de 78% (DELGADO, BOTAS, 2005). A meta-iodobenzilguanidina apresenta uma semelhança estrutural com NA. Com a administração do composto marcado ( $^{123}\text{I}$ -MIGB), as vesículas adrenérgicas das células cromafins o captam e, assim, é realizado um mapeamento de imagens em áreas que contém grande concentração de vesículas adrenérgicas. Dessa forma, o exame proporciona informação anatômica e funcional do tumor. Ele está indicado para pacientes com alto risco de metástase ou quando estas identificadas por outro método de imagem (LENDERS, et al., 2014).

$^{123}\text{I}$ -MIBG é mais usado que  $^{131}\text{I}$ -MIBG por causa de sua maior sensibilidade, menor tempo de meia vida, menor dose de irradiação e melhor qualidade de imagem.  $^{131}\text{I}$ -MIBG pode ser usado para tratar metástases que se ligam a MIBG (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

É importante lembrar que alguns fármacos podem interferir na captação de MIGB, contribuindo para falsos negativos, são eles: antidepressivos tricíclicos, guanetidina,

simpaticomiméticos, reserpina, antagonistas do cálcio e labetalol. As principais causas de falsos positivos são: técnica incorreta, existência de tumor carcinoide ou de carcinoma medular de tireoide, existência de captação aumentada e medula de adrenal normal (DELGADO, BOTAS, 2005).

#### 7. CINTILOGRAFIA COM OCTREOTIDE ( $^{111}\text{In}$ -OCTREOTIDE)

O radiofármaco octreotida se liga aos receptores de somatostatina do tumor, porém essa captação é variável e dependente dos receptores presentes no Feo/PGL.  $^{123}\text{I}$ -MIBG é mais sensível que  $^{111}\text{In}$ -Octreotida nos sítios primários do tumor, porém  $^{111}\text{In}$ -Octreotida é mais sensível para doença metastática e pode estar positivo em pacientes que não tiveram captação com  $^{123}\text{I}$ -MIBG; sendo assim, deve-se usar  $^{111}\text{In}$ -Octreotida nos casos de captação negativa com  $^{123}\text{I}$ -MIBG e/ou em doença metastática suspeita (BAEZ, et al, 2012).

#### 8. TOMOGRAFIA COM EMISSÃO DE PÓSITRON (PET)

A PET tem uma disponibilidade diminuída e altos custos, o que faz com

que não seja um exame comumente utilizado na investigação de feocrocitoma/paraganglioma. Sua sensibilidade e especificidade variam conforme o marcador utilizado. Dentre esses, PET com  $^{18}\text{F}$ -FDG é mais utilizado para mapear pacientes com doença metastática e é preferível a cintilografia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG em pacientes paragangliomamestático (LENDERS, et al., 2014).

## 9. TESTES GENÉTICOS

Como Feo/PGL está associado a múltiplas mutações genéticas e síndromes familiares, é recomendado o encorajamento e a realização de testes genéticos para todos os pacientes com Feo/PGL, apesar do alto custo disso.

A realização dessa pesquisa genética é baseada em algumas razões: estima-se que um quarto ou um terço de todos os pacientes com Feo/PGL apresentam alguma mutação genética; sabe-se que mutações do gene SDHB se correlacionam com doença metastática em 40-50% dos pacientes; quando se estabelece um diagnóstico de síndrome hereditária no paciente acometido, isso pode antecipar o diagnóstico e tratamento nos demais familiares. Sobre a mutação SDHB, é importante que todos os pacientes com diagnóstico de

paraganglioma sejam testados para mutações da SDH (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; LENDERS, et al., 2014).

Não há um consenso de quem e de quais genes devem ser testados. Entretanto, a maioria concorda que deve existir um algoritmo para esses testes genéticos que leve em consideração a presença de síndrome clínica, história familiar, perfil bioquímico, presença ou não de metástase, idade de apresentação, manifestação extra adrenal, presença de múltiplos tumores. O algoritmo está representado na tabela 2.

**Tabela 2 – Testes genéticos recomendados pela apresentação clínica, localização tumoral e perfil bioquímico.**

Apresentação Clínica / Perfil bioquímica	Gene(s) analisados
Síndrome / história familiar	
VHL	VHL
MEN2	RET
NF1	NF1
Doença mestastática	SDHB, se negativo: SDHD, SDHC, VHL,

	MAX, FH
Extra-adrenal	
Dopaminérgica	SDHB, SDHD
Norametanefrina	VHL, SDHB, SDHC, SDHB
Adrenal	
Dopaminérgica	SDHB, SDHD
Norametanefrina	VHL, SDHD, SDHB
Metanefrina	RET, NF1
Bilateral ou idade < 45 anos	VHL, RET

Fonte: adaptado de KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016.

## TRATAMENTO

Após feito o diagnóstico de Feo/PGL é recomendado que o paciente seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar - com endocrinologistas, anestesista, cirurgião - em centro especializado e preparado para tal patologia (LENDERS, et al., 2014). Atualmente o único tratamento curativo é a cirurgia, outras opções são usadas em casos de recorrência e tumores malignos como tratamento paliativo, porém há muitos estudos na área com drogas de ação seletiva, quimioterapias e radioterapias (FISHBEIN, 2016). Cabe ressaltar que por se tratar de um tumor raro, muito

ainda não se sabe e as condutas muitas vezes não estão completamente estabelecidas e pragmatizadas.

O objetivo do pré-operatório é fazer um diagnóstico completo do paciente, tratar a hipertensão arterial, evitar paroxismo e corrigir uma eventual hipovolemia. Uma vez que com a retirada do tumor, há um risco de hipovolemia, hipoglicemia e choque hipovolêmico (SANTOS, et al., 2015). O excesso de catecolaminas durante o procedimento cirúrgico faziam com que as taxas de mortalidade fossem de 30 a 40%, porém as técnicas cirúrgicas atuais, aliadas ao manejo medicamentoso pré-operatório, diminuíram a mortalidade para taxas de 0% a 2,9% (BRUYNZEEL, et al., 2010 apud KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

No pré-operatório indica-se, ainda, o teste de cromagranina A no plasma em pacientes que apresentaram níveis normais de metanefrina e 3-metoxitiramina no plasma ou na urina. Esse teste deve ser realizado como um marcador alternativo de atividade funcional do tumor, contudo cabe ressaltar que feocromocitomas com metanefrina normal são extremamente raros, sendo que na maioria desses

casos são de tumores não-secretóres: paragangliomas de cabeça e pescoço (PLOUIN, et al., 2016).

O bloqueio adrenérgico deve ser realizado previamente a cirurgia em todos os pacientes com Feo/PGL funcionais. É considerado na literatura, como tratamento de primeira escolha, as drogas bloqueadoras alfa-adrenérgicas. Estas devem ser iniciadas com posologia mínima e aumento gradativo até controle sintomatológico ou aparecimento de efeitos colaterais (LENDERS, et al., 2014).

A droga tradicionalmente recomendada é a fenoxibenzamina, um bloqueador alfa-adrenérgico não específico, porém é pouco disponível (SANTOS, et al., 2015). A posologia típica de início do tratamento é de 10mg (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

As medicações, na prática, mais utilizadas são as bloqueadoras adrenérgicas alfa-1 específicas, como por exemplo, prazosin, doxazosina ou terazosina. Essas drogas produzem menos taquicardia, apresentam um melhor custo, maior distribuição no mercado e uma posologia mais fácil (uma vez ao dia), além de uma menor frequência de hipotensão no pós-operatório (SANTOS, et al., 2015).

Normalmente a dosagem de doxazosina inicial é de 5mg. O efeito colateral mais comum é a hipotensão ortostática (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

Os bloqueadores do canal de cálcio são os mais utilizados em associação aos alfa-bloqueadores para melhorar os níveis pressóricos. Essa medicação age bloqueando o influxo de cálcio no músculo liso vascular, levando então a diminuição da pressão e taquiarritmias (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). Alguns estudos sugerem que essa droga poderia ser utilizada como tratamento de primeira escolha, porém isso ainda não é muito difundido. A monoterapia com essa medicação só é recomendada em pacientes com hipertensão leve ou hipotensão ortostática grave com o uso de alfa-bloqueadores (LENDERS, et al., 2014). Nicardipina é a droga mais usada, iniciando com 20mg, 3 vezes ao dia (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

A metirosina é uma droga inibidora da síntese de catecolaminas que pode ser usada associada ao alfa-bloqueador por um pequeno período de tempo, antes da cirurgia, para estabilização da pressão arterial e, durante a cirurgia, para reduzir a perda de sangue e depleção de volume

(LENDERS, et al., 2014). Não é uma droga de primeira escolha, porque é cara e apresenta uma quantidade significativa de efeitos colaterais, com isso somente é usada após o insucesso dos outros agentes (FISHBEIN, 2016). Seu pico de ação é 3 dias após o início do tratamento e apresenta uma dose inicial de 250mg, 4 vezes ao dia (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

O bloqueio beta-adrenérgico deve ser sempre introduzido após o completo bloqueio alfa-adrenérgico, para evitar a teórica estimulação alfa-adrenérgica com vasoconstrição severa e crise hipertensiva (FISHBEIN, 2016). As drogas beta-bloqueadoras são indicadas para controle da taquicardia. No relato de caso de Santos (2015), foi usado o carvedilol (beta-bloqueador não cardiosseletivo) que reduziu ainda mais a pressão arterial, por ser também alfa1-bloqueador.

O tratamento medicamentoso é recomendado de 7 a 14 dias antes da cirurgia, até o completo controle pressórico e da frequência cardíaca, entretanto não há nenhum padrão-ouro (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). O desenvolvimento de hipotensão arterial e taquicardia são efeitos colaterais esperados e não deve, necessariamente,

levar à redução da dose da medicação (FISHBEIN, 2016).

Com base em estudos retrospectivos e experiências institucionais, o alvo de pressão arterial é menos de 130/80 mmHg sentado e é superior a 90mmHg de PAS em posição ortostática. Quanto a frequência cardíaca, preconiza-se um alvo de 60-70 bpm sentado e 70-80 bpm em ortostase (LENDERS, et al., 2014).

Por fim, deve ser sempre manter uma dieta rica em sódio e hidratação oral vigorosa alguns dias após início do bloqueio adrenérgico (SANTOS, et al., 2015; LENDERS, et al., 2014). Estudos retrospectivos mostram que essas medidas revertem a diminuição do volume sanguíneo, previnem a hipotensão ortostática antes da cirurgia e reduzem os riscos de hipotensão grave (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; LENDERS, et al., 2014).

Administração contínua de solução salina (1-2 litros) na noite anterior ao procedimento cirúrgico, também é recomendada, com o devido cuidado aos pacientes que apresentem insuficiência renal ou cardíaca (LENDERS, et al., 2014). Todavia, não se justifica o uso de hidratação endovenosa associada a oral dias antes

da cirurgia, por não haver evidências de benefícios, e sim um aumento nos custos hospitalares (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

## 1. TRATAMENTO CIRÚRGICO

Existem diversos tipos de abordagem cirúrgicas para o Feo/PGL, a escolha de cada uma delas vai depender da experiência do cirurgião, das condições do paciente e do tipo de tumor. Os tipos de cirurgia incluem: laparoscópica (transperitoneal ou retroperitoneal); robótica anterior ou posterior; aberta, flanco lateral ou posterior (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016). A cirurgia laparoscópica transabdominal/transperitoneal, ou também chamada de cirurgia de Gagner, permite uma avaliação abdominal e apresenta mais espaço para dissecar tumores maiores; enquanto a retroperitoneal – ou de Walz - é preferível para pacientes com cirurgia abdominal prévia ou necessidade de adrenalectomia bilateral (LENDERS, et al., 2014).

Resultados semelhantes foram observados com a cirurgia laparoscópica e a aberta (AGARWAL, et al., 2012). Contudo para a maioria dessas neoplasias, a laparoscopia é a via de escolha, uma vez que esta apresenta

benefícios em relação à cirurgia aberta, sendo eles: diminuição do tempo operatório, menor perda de sangue, menor tempo de internação e menos complicações (LENDERS, et al., 2014; BITTNER, et al., 2013).

Todavia, um paciente com mutação no SDHB, com tumores grandes, com suspeita de malignidade e/ou com envolvimento de órgãos adjacentes deverá ter o tumor retirado por cirurgia aberta, para uma ressecção completa, com vistas a prevenir ruptura e evitar recorrência local (LENDERS, et al., 2014).

Em razão de os paragangliomas estarem mais associados à malignidade e frequentemente serem encontrados em localizações de difícil acesso pela laparoscopia, a abordagem mais comum nesses casos é a aberta. Porém em paragangliomas pequenos, não invasivos e de fácil localização, a cirurgia laparoscópica pode ser realizada (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016; LENDERS, et al., 2014).

Nos Feo/PGL hereditários, principalmente nos pacientes com VHL e MEN2, se faz necessário, com frequência, a adrenalectomia bilateral. Existem 3 tipos de abordagem cirúrgica nesses casos: adrenalectomia bilateral

total; adrenalectomia, poupando cortical de uma adrenal e ressecção total da outra; e adrenalectomia, poupando cortical das duas adrenais.

O objetivo de manter a cortical é evitar a necessidade crônica de esteroides devido a insuficiência adrenal, entretanto esse tipo de procedimento apresenta um risco maior de recorrência tumoral (GRUBBS, et al., 2013). No caso desses tumores hereditários, o mais recomendado atualmente é a adrenalectomia bilateral poupando a cortical, uma vez que estas neoplasias tem um baixo risco de malignidade (FISHBEIN, 2016).

## 2. PÓS-OPERATÓRIO E SEGUIMENTO

Os estudos recomendam que no pós-cirúrgico seja realizada a monitorização da pressão arterial, da frequência cardíaca e da glicemia. Devido ao risco de insuficiência adrenal, uma atenção especial deve ser dada aos pacientes que foram submetidos ao procedimento cirúrgico para ressecção de tumor bilateral (LENDERS, et al., 2014).

Vários estudos mostram que cerca de 8% a 23% das cirurgias evoluem com complicação após a

cirurgia. A hipotensão pós-operatória não é incomum e o tratamento inicial é ressuscitação volêmica, entretanto 11% dos pacientes são refratários a volume e necessitam do uso de vasopressores (KIERNAN, et al., 2014 apud PLOUIN, et al. 2016). Outra complicação bem descrita é a hipoglicemia, que ocorre em 4% a 17% dos pacientes, normalmente nas primeiras horas do pós-operatório. A conduta é administração de glicose hipertônica, sem grandes repercussões clínicas (CHEN, et al., 2014 apud PLOUIN, et al. 2016).

Após a ressecção do tumor primário, há um risco de persistência do tumor ou da ocorrência de um novo evento tumoral. Persistência tumoral ocorre quando há uma retirada incompleta do tumor, particularmente em casos de neoplasia maligna, paraganglioma primário de cabeça e pescoço ou de derrame durante a cirurgia. Um novo Feo/PGL é aquele que surge na adrenal contralateral ou num paraganglio previamente não afetado. Por último, recorrência local surge a partir de células remanescentes do tumor primário, que permaneceram após a intervenção cirúrgica e, posteriormente, se tornam detectáveis na mesma localização inicial. Feo/PGL funcionais - que a dosagem de

metanefrina urinária ou plasmática deve ser feita após a recuperação cirúrgica, cerca de 2 a 8 semanas após o procedimento. Nos casos hereditários, anualmente por toda a vida; e nos esporádicos, por pelo menos 10 anos, com objetivo de avaliar a persistência tumoral, a doença recorrente ou a doença metastática (FISHBEIN, 2016). Nos casos de elevação das metanefrinas fracionadas, deve-se realizar exames de imagem para completa avaliação (PLOUIN, et al., 2016).

Nos casos em que a metanefrina e a 3-metoxitiramina forem normais no pré-operatório, é recomendada a dosagem de cromogranina A com 2 a 6 semanas após a intervenção cirúrgica, como teste alternativo, se esta apresentar níveis elevados no pré-operatório. O mesmo vale para a avaliação anual de seguimento (PLOUIN, et al., 2016).

O seguimento vai depender também das características genótipo-fenotípicas do tumor dos distintos feocromocitomas/paragangliomas hereditários. É recomendado uma abordagem personalizada para a gestão de cada paciente. Em pacientes com NF1, por exemplo, o percentual de malignização é extremamente baixo,

com isso não é necessário rastreio intenso destes, a não ser que indicado por sinais e sintomas; no outro extremo, a alta morbidade associada aos tumores em pacientes com mutação no SDHB exige que sejam realizados, além dos testes bioquímicos padrão, imagiologia periódica – RM para os tumores silenciosos e TC para os tumores detectados (LENDERS, et al., 2014).

Algumas literaturas recomendam que um exame de imagem deve ser realizado 3 meses após a cirurgia em pacientes com elevação das metanefrinas fracionadas no pós-operatório, ou nos pacientes com estas normais ou não dosadas no pré-operatório. Com relação ao seguimento, preconiza-se ser realizado a cada 1 ou 2 anos, preferencialmente com RM, porém isto depende dos fatores de risco e do tipo de tumor (PLOUIN, et al., 2016). Cabe lembrar, que todas essas condutas ainda estão em estudo e não há um consenso, havendo literaturas que falam a favor do acompanhamento por imagem (TC, RM ou FDG-PETscan) a cada 6 a 12 meses nos primeiros 3 anos e anual até completar 10 anos (KIERNAN, SOLÓRZANO, 2016).

### 3. FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA MALIGNO

Atualmente, não há nenhum método para descartar potencial de malignidade ou reincidência tumoral, por isso há necessidade de um seguimento por longo prazo. A definição de malignidade dos Feo/PGL é a presença de metástase, recorrência tumoral, ou evidência de invasão local das estruturas adjacentes (PLOUIN, et al., 2016; HARARI, INABNET III, 2011). Os locais mais afetados por metástases do feocromocitoma/paraganglioma são ossos, fígado, pulmão, rim e linfonodos (FISHBEIN, 2016).

Feocromocitomas malignos apresentam um prognóstico ruim, devido ao fato de inicialmente ser um tumor único e mais tarde desenvolver metástases. As metástases ocorrem geralmente nos primeiros 2 anos, mas podem ocorrer até com 40 anos do diagnóstico inicial. A taxa de sobrevivência em 5 anos é de cerca de 20% a 50% (FISHBEIN, 2016).

Foram feitos diversos estudos em busca de alguma avaliação que leve à suspeita de malignidade, assim duas escalas foram desenvolvidas: o PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scale Score) e o GAPP (Grading system for Adrenal

Pheochromocytoma and Paraganglioma).

A primeira é uma análise histopatológica, já a segunda inclui também análise bioquímica e o índice Ki67. Entretanto, todas elas ainda precisam ser validadas antes de serem implantadas na prática médica (FISHBEIN, 2016; KIMURA, et al., 2014).

O tratamento inicial é o mesmo dos feocromocitomas/paragangliomas benignos, com controle medicamentoso hormonal e cirurgia de ressecção tumoral. Tratamentos alternativos, como quimioterapia e altas doses de metaiodobenzilguanina (MIBG) na radioterapia, são utilizados como tratamento paliativo. Inibidores da tirosina-cinase, como a sunitinib, é utilizada em pacientes específicos, porém não leva a cura (GHAYEE, 2015; VAN HULSTEIJN, et al., 2014).

A cirurgia objetiva diminuir a exposição dos órgãos aos altos níveis de catecolaminas e aumentar a absorção das lesões restantes ao radioisótopo  $^{123}\text{I}$ -MIBG, caso essa terapia seja viável. Se o tumor for de fácil ressecabilidade, a intervenção cirúrgica é indicada; ainda não está determinada, contudo, a relação do procedimento com o aumento da sobrevida. Todavia, se o

paciente apresentar metástases disseminadas, o procedimento cirúrgico não é uma opção, nestes casos a melhor opção é o tratamento sistêmico (FISHBEIN, 2016; HARARI, INABNET III, 2011).

Esses pacientes necessitam realizar o controle farmacológico dos efeitos fisiológicos e patológicos do excesso de catecolaminas circulantes, com isso o bloqueio adrenérgico se faz necessário para manutenção desses pacientes (HARARI, INABNET III, 2011).

Atualmente, a doença metastática necessita de quimioterapia com várias combinações de quimioterápicos possíveis, a mais comum é com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD); no entanto, esta é utilizada para somente controle de doença (HARARI, INABNET III, 2011). A resposta tumoral ocorre normalmente após 2 a 4 ciclos e a duração dela é em média de 20 a 40 meses (NIEMEIJER, et al., 2014 apud FISHBEIN, 2016). Novos estudos estão sendo realizados para avaliar a troca da dacarbazina pela temozolomida em pacientes com mutação do SDHB, isso é importante por se tratar de um avanço no

tratamento específico para o perfil genético do paciente (FISHBEIN, 2016).

Radioterapia das metástases ósseas e outros métodos mais específicos (como ablação por radiofrequência, crioablação, quimioembolização e embolização arterial) são utilizados para melhora das complicações locais e somente para o alívio de sintomas. Novos estudos estão avaliando a possibilidade de cura com o uso do radioisótopo, porém ainda sem comprovação (HARARI, INABNET III, 2011).

## CONCLUSÃO

Feocromocitomas e Paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros, mas que nas últimas décadas foram feitas muitas descobertas da sua genética. Os sinais clássicos são hipertensão paroxística, cefaleia, suor e palpitações; muitas vezes, contudo, essa neoplasia apresenta-se de uma forma atípica ou é descoberta de maneira incidental por exames de imagem ou testes genéticos. O diagnóstico é confirmado com o aumento das metanefrinas fracionadas

na urina ou no plasma e a imagiologia é importante para determinação da localização e avaliação da propedêutica cirúrgica. O manejo clínico, apesar de estar em estudo, é caracterizado principalmente pelo bloqueio adrenérgico pré-operatório, pela ressecção cirúrgica e pelo seguimento pós-cirúrgico em busca de recorrência e metástases. Infelizmente tumores invasivos apresentam um prognóstico ruim e mais investigações na área são necessárias. Com isso, é possível observar a necessidade de mais estudos para melhorar o diagnóstico e tratamento destes pacientes, principalmente com relação à suspeita de malignidade e aos tumores que já apresentam metástases.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWAL, G.; SADACHARAN, D.; AGGARWAL, V.; et al. Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series. **Langenbecks Archives of Surgery**, Heidelberg, v. 397, p. 1109–1116, 2012.
- BAEZ, J.C.; JAGANNATHAN, J.P.; KRAJEWSKI, K.; et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. **Cancer Imaging**, Michigan, v. 12, p. 62-153, 2012.
- BITTNER, J.G.T.; GERSHUNI, V.M.; MATTHEWS, B.D.; et al. Risk factors affecting operative approach, conversion, and morbidity for adrenalectomy: a single-institution series of 402 patients. **Surgical Endoscopy**, Berlin, v. 27(7), p. 2342–2350, 2013.
- BRAVO E.L.; TARAZI, R.C., GIFFORD JUNIOR, R.W.; STEWARD, B.H. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 301, p. 682-6, 1979.
- BRUYNZEEL, H.; FEELDERS, R.A.; GROENLAND, T.H.; et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Washington, v. 95, p. 678–685, fev. 2010.

- CHEN, Y.; HODIN, R.A.; PANDOLFI, C.; et al. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. **Surgery**, St. Louis, v. 156(6), p.1404–1409, 2014.
- CHEN, H.; SIPPEL, R.S.; O'DORISIO, M.S.; et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus. Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. **Pancreas**, Wisconsin, v. 39(6):p. 775–83, 2010.
- DAHIA, P.L. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 14, p. 108-119, 2014.
- DELGADO, E.; BOTAS, P. Feocromocitoma. **Endocrinología y Nutrición**, Barcelona, v. 52(6), p. 309-320, 2005.
- EISENHOFER, G.; GOLDSTEIN, D.S.; WALTHER, M.M.; et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. **Journal Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington, v. 88(6), p 66-2656.
- EISENHOFER G.; LENDERS, J.W.; TIMMERS, H.; et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. **Clinical Chemistry**, Boston, v. 57(3), p. 20-411, 2011.
- FAVIER, J.; AMAR, L.; GIMENEZ-ROQUEPLO, A.P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetic to personalized medicine. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 11, p. 101–111, 2015.
- FISHBEIN, L. Pheochromocytoma and Paraganglioma, Genetics, Diagnosis, and Treatment. **Hematology, Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 30, p. 135-150, 2016.
- FISHBEIN, L.; KHARE, S.; WUBBENHORST, B.; et al. Whole-exome sequencing identifies somatic ATRX mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. **Nature Communications**, v. 6, p. 6140, 2015.
- FISHBEIN, L.; MERRILL, S.; FRAKER, D.L.; et al. Inherited mutations in

- pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. **Annals of Surgical Oncology**, Dallas, v. 20(5), p. 50-1444, 2013.
- FRED H.L.; ALLRED, D.P.; GARBERG, H.E.; et al. Pheochromocytoma masquerading as overwhelming infection. **American Heart Journal**, v.73, p. 54-149, 1967.
- GHAYEE, H. K. Strategic chemotherapy for pheochromocytoma? **Endocrinology**, Los Angeles, v. 156(11), p. 3880-3881, nov. 2015.
- GROSSMAN, A.; PACAK, K.; SAWKA, A.; et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? **Annals New York Academy of Sciences**, Nova Iorque, v. 1073, p. 332-47, 2006.
- GRUBBS, E.G.; RICH, T.A., NG, C.; et al. Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma. **Journal of the American College of Surgeons**, Chicago, v. 216(2), p. 280-289, 2013.
- HARARI, A.; INABNET III, W. B. Malignant pheochromocytoma: a review. **The American Journal of Surgery**, Birmingham, v. 201, p. 700-7008, 2011.
- HERMANN H.; MORNEX, R. Human tumours secreting catecholamines. New York: Macmillan, 1964. p. 1. E
- Carman CT, Brashear RE. Pheochromocytoma as an inherited abnormality. **N Engl J Med**, Boston, v. 263, p. 419-23, 1960.
- JALIL N.D.; PATTOU, F.N.; COMBEMALE, F.; et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytoma and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC) and the French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). **European Journal of Surgery**, v. 164(1), p. 8-23, 1998.
- KARASEK, D.; SHAH, U.; FRYSAK, Z.; et al. An update on the genetics of pheochromocytoma. **Journal of Human Hypertension**, London, v. 27, p. 141-147, 2013.
- KASEM, K.; LAM, A. K. Adrenal oncocytic pheochromocytoma with putative adverse histologic features: A unique case report and review of the literature.

- Endocrine Pathology**, Rochester, v. 25, p. 416-21, 2014.
- KIERNAN, C.M.; DU, L.; CHEN, X.; et al. Predictorsofhemodynamicinstabilityduring surgery for pheochromocytoma. **AnnalsofSurgicalOncology**, New York, v. 21(12), p.3865–71, 2014.
- KIERNAN, C. M.; SOLÓRZANO, C. C. PheochromocytomaandParagaglioma, diagnosis, genetics, andtreatment. **SurgicalOncologyClinicsof North America**, Philadelphia, v. 25, p. 119-138, 2016.
- KIMURA, N.; TAKAYANAGI, R.; TAKIZAWA, N.; et al. Pathologicalgrading for predictingmetastasis in phaeochromocytomaandparaganglioma. **EndocrineRelatedCancer**, Bristol, v. 21, p.405–414, 2014.
- KLINE I.K. Myocardialalterationsassociatedwithpheochromocytoma. **American JournalofPathology**, New York, v. 38, p. 51-539, 1961.
- LAM, K. Y. A. Update onParagangliomasandPheochromocytomas. **TurkistJournalofPathology**, Istanbul, v. 31 (suppl), p. 105-112, 2015.
- LAM, K.Y. A.; LO, C.Y.; WAT, N.M.; et al. The clinicopathologicalfeaturesandimportance of p53, Rb, and mdm2 expression in pheochromocytomasandparagangliomas. **JournalofClinicalPathology**, v. 54, p. 443-448, 2001.
- LENDERS, J.W.M.; DUH, Q.Y.; EISENHOFER, G.; et al. Pheochromocytomaandparaganglioma: anendocrinesocietyclinicalpracticeguideline. **JournalofClinicalEndocrinologyand Metabolism**, Washington, v.99, p. 1915-1942, 2014.
- LENDERS, J.W.M.; PACAK, K.; WALTHER, M.C.M.; et al. Biochemicaldiagnosisofpheochromocytoma. Wichtestisbest? **The Journalofthe American Medical Association**, Boston, v. 287, p. 34-1427, 2002.
- LÓPEZ-JIMÉNEZ, E.; GÓMEZ-LÓPEZ, G.; LEANDRO-GARCÍA, L.J.; et al. Researchsource: transcriptionalprofilingrevealsdifferentpseudo-hypoxic signatures in SDHB and VHL-relatedpheochromocytomas.

- Molecular Endocrinology**, Washington, v. 24, p. 2382–2391, 2010.
- LUCHETTI, A.; WALSH, D.; RODGER, F.; CLARK, G.; MARTIN, T.; et al. Profiling of somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma by targeted next generation sequencing analysis. **International Journal of Endocrinology**, Cairo, v. 138573, 2015.
- MAUREA, S.; CUOCOLO, A.; REYNOLDS, J.C.; et al. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. **The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, London, v. 40(4), p. 71-365, 1996.
- MASSÓ, F. J. T.; GONZÁLEZ, J. M. R. Feocromocitoma. **Medicine**, Madrid, v. 10(15), p. 997-1005, 2008.
- NEUMANN H.P.; BAUSCH, B.S.; WHINNEY, S.R.; et al. Pheochromocytoma Study Group. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. **N Engl J Med** Boston; v. 346, p. 66-1459, 2002.
- NIEMEIJER, N.D.; ALBLAS, G.; VAN HULSTEIJN, L.T.; et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. **Clinical Endocrinology**, Malden, v. 81, p. 642–651, 2014.
- PACAK, K.; LINEHAN, V. M.; EISENHOFER, G.; et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. **Annals of Internal Medicine**, v. 134, p. 315-329, 2001.
- PEREIRA, M. A. A.; SOUZA, B. F.; FREIRE, D. S.; et al. Feocromocitoma. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 751-775, Out. 2004.
- PILLAI, S.; GOPALAN, V.; SMITH, R. A.; et al. Updates on the genetics and the clinical impact on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Amsterdam, v. 100, p. 190-208, 2016.
- PLATTS, J.K.; DREW, J.K.; HARVEY, J.N. Death from pheochromocytoma: lesson from a post-mortem survey. **The**

- Journal of the College of Physicians of London, Royal London,** v. 29, p. 299-306, 1995.
- PLOUIN, P. F.; AMAR, L.; DEKKERS, O. M.; et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. **European Journal of Endocrinology,** Amsterdam, v. 174, p. G1-G10, 2016.
- ROBERTSON, D.; HOLLISTER, A.S.; BIAGGIONI, I.; NETTERVILLE, J.L.; MOSQUEDA-GARCIA, R.; ROBERTSON R.M. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. **N Engl J Med,** Boston, v. 329, p. 55-1499, 1993.
- RUFINI, V.; TREGLIA, G.; CASTALDI, P.; et al. Comparison of metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. **The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,** Turin, v. 57, p. 122-133, 2013.
- SADEV, A.; SOHAIB, A.; MONSON, J.P.; et al. CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal paragangliomas (pheochromocytomas). **Eur Radiol, London,** 2005;15(1):85-92.
- SANTOS, P.; PIMENTA, T.; TAVEIRA-GOMES, A. Hereditary pheochromocytoma. **International Journal of Surgical Pathology,** Naperville, v. 22, p. 393-400, 2014.
- SANTOS, D. R. P.; BARBISAN, C. C.; MARCELLINI, C.; et al. Feocromocitoma e gravidez: Relato de caso e revisão atualizada. **Jornal Brasileiro de Nefrologia,** São Paulo, v. 37(4), p. 496-500, 2015.
- SAWKA, A.M.; JAESCHKE, R.; SINGH, R.J. et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,** Washington, v. 88(2), p. 8-553, 2003.
- SHARABI, Y.; DENDI, R.; HOLMES, C.; GOLDSTEIN, D.S.; et al. Baroreflex failure as a late

sequelofneckirradiation. **Hypertension**, v. 40, p. 6-110, 2003.

STROSBERG, J.R. Update on the management of unusual neuroendocrine tumors: pheochromocytoma and paraganglioma, medullary thyroid cancer and adrenocortical carcinoma. **Seminars in Oncology**, New York, v. 40, p. 120–133, 2013.

VAN HULSTEIJN, L.T.; NIEMEIJER, N.D.; DEKKER, S. O. M.; et al. <sup>131</sup>I MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. **Clinical Endocrinology**, Malden, v. 80, p. 487-501, 2014.

VISSER J.W.; AXTER. Bilateral adrenal medullary hyperplasia: a clinicopathological entity. **J Clin Pathol**, Amsterdam, v. 28, p. 298-304, 1975.

YUNG, B.C.; LOKE, T.K.; TSE, T.W.; et al. Sporadic bilateral adrenal medullary hyperplasia: apparent false positive MIBG scan and expected MRI findings. **European Journal of Radiology**; v. 36, p. 28-31, 2000.