

Resumo

O feocromocitoma é um tumor raro derivado das células cromafins da glândula suprarrenal, ou menos frequentemente de localização extra-adrenal, que secreta catecolaminas. A principal manifestação clínica é a hipertensão arterial. Sintomas típicos incluem cefaleias, sudorese e palpitações. Estão também associadas formas graves de cardiomiopatias, insuficiência cardíaca, choque cardiogénico e falência multiorgânica. O diagnóstico bioquímico é feito através da determinação das catecolaminas e metanefrinas plasmáticas e urinárias. A TC, a RMN, o cintigrama com MIBG e a PET são os principais exames imagiológicos para o estudo da localização do tumor. Na sua grande maioria surge de forma esporádica, mas cerca de 10% dos casos ocorre em indivíduos portadores de mutações que predispõem ao desenvolvimento de síndromes genéticas. O reconhecimento dessas síndromes permite fazer uma abordagem mais precoce da doença em indivíduos com uma probabilidade superior de a vir a desenvolver. Com este trabalho foi possível rever os principais pontos de relevo no diagnóstico de feocromocitoma e a melhor forma de o investigar e estudar na prática clínica.

Palavras-chave: feocromocitoma, glândula suprarrenal, catecolaminas, hipertensão arterial, genética, tumores da glândula suprarrenal

Abstract

A pheochromocytoma is a rare tumor derived from chromaffin cells of the adrenal gland, or less frequently in the extra-adrenal paraganglia, which secretes catecholamines. The main clinical manifestation is arterial hypertension. Typical symptoms include headache, diaphoresis and palpitations. They are also associated with severe forms of cardiomyopathy, heart failure, cardiogenic shock and multiorgan failure. The biochemical diagnosis is based on determination of plasma and urinary catecholamines and metanephrines. CT, MRI, MIBG scan and PET scan are the main imaging exams of the tumor location. Mostly arise sporadically, but about 10% of the cases occur in individuals with mutations that predispose to the development of genetic syndromes. The recognition of those syndromes allows an early management of the disease in individuals with a higher likelihood of developing it. With this work it was possible to review the main points in the diagnosis of pheochromocytoma and its best management in clinical practice.

Keywords: pheochromocytoma, adrenal gland, catecholamines, arterial hypertension, genetics, adrenal gland neoplasms

Índice

Resumo.....	i
Abstract	ii
Índice.....	iii
Índice de Tabelas.....	vi
Índice de Figuras	vi
Lista de Abreviaturas	vii
Introdução	1
Materiais e Métodos	4
1. Fisiologia	5
1.1. Biossíntese das catecolaminas	5
1.2. Ação fisiológica das catecolaminas	6
2. Fisiopatologia	7
2.1. Produção e secreção de neurotransmissores e hormonas	7
2.2. Ação das catecolaminas	8
3. Aspectos clínicos	9
3.1. Sintomas	9
3.2. Hipertensão.....	10
3.2.1. Hipertensão persistente	10
3.2.2. Hipertensão paroxística	11
3.3. Normotensão	11
3.4. Evolução para falência multi-orgânica	12
4. Diagnóstico laboratorial	12
4.1. Metabolismo das catecolaminas	12
4.2. Sensibilidade e especificidade dos testes laboratoriais	14
4.2.1. Sensibilidade	14

4.2.2. Especificidade	15
4.3. Doseamentos	16
4.3.1. Doseamentos urinários	16
4.3.2. Doseamentos plasmáticos	17
4.4. Avaliação dos resultados e testes farmacológicos	18
4.5. Algoritmo laboratorial	19
5. Diagnóstico de localização	20
5.1. Localização anatômica	21
5.1.1. Tomografia Computorizada	22
5.1.2. Ressonância Magnética	22
5.1.3. Ultrassonografia	23
5.2. Estudos funcionais	23
5.2.1. Cintigrafia com Metaiodo-benzilguanidina	24
5.2.2. Tomografia por emissão de prótons (PET)	25
5.2.3. Cintigrafia com análogos da somatostatina	26
5.3. Algoritmo de localização	26
6. Feocromocitoma e Síndromes genéticas	28
6.1. Neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2	28
6.2. Neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1	29
6.3. Neurofibromatose tipo 1	29
6.4. Doença de von Hippel-Lindau	30
6.5. Síndromes dos paragangliomas familiares	31
6.5.1. Paragangliomas familiares tipo 1 (PGL 1)	31
6.5.2. Paragangliomas familiares tipo 2 (PGL 2)	31
6.5.3. Paragangliomas familiares tipo 3 (PGL 3)	32
6.5.4. Paragangliomas familiares tipo 4 (PGL 4)	32
6.6. Outras alterações genéticas	32

6.6.1. Gene SDHA	32
6.6.2. Gene TMEM127	33
6.6.3. Gene MAX	33
6.6.4. Genes KIF1B e EGLN1/PHD2	33
7. Indicações dos estudos genéticos	34
Conclusão	36
Agradecimentos	38
Bibliografia	39

Índice de Tabelas

Tabela 1. Valores de referência para os doseamentos urinários	17
Tabela 2. Valores de referência para os doseamentos plasmáticos	18

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema ilustrativo da síntese das catecolaminas	6
Figura 2. Esquema ilustrativo do metabolismo das catecolaminas	14
Figura 3 Algoritmo laboratorial diagnóstico	20
Figura 4 Algoritmo de localização através de exames imagiológicos	27
Figura 5 Estratégia de escolha do teste genético	35

Lista de Abreviaturas

ACTH: hormona adrenocorticotrófica	PGL 1: paragangliomas familiares tipo 1
AVC: acidente vascular cerebral	PGL 2: paragangliomas familiares tipo 2
C: carbono	PGL 3: paragangliomas familiares tipo 3
COMT: catecol-o-metiltransferase	PGL 4: paragangliomas familiares tipo 4
DA: dopamina	PGL: paragangliomas familiares
DHPG: 3,4-dihidroxifenilglicol	PNMT: fenilentanolamina-N-metil transferase
DTPA: diethilenetriamina penta acetato	RMN: ressonância magnética
F: fluor	SDH: complexo succinato-desidrogenase
FDG: fluordeoxiglicose	SDHA: subunidade A do complexo succinato-desidrogenase
GIST: tumor do estroma gastrointestinal	SDHB: subunidade B do complexo succinato-desidrogenase
HIF- α : fator induzido pela hipóxia	SDHC: subunidade C do complexo succinato-desidrogenase
HPCC: cromatografia líquida de alta pressão	SDHD: subunidade D do complexo succinato-desidrogenase
I: iodo	TC: tomografia computadorizada
In: índio	TH: tirosina hidrozilase
L-DOPA: L-dihidrofenilalanina	TH4: tetrahidropteridina
MAO: monoamina oxidase	Tyr: tirosina
MEN1: neoplasia endócrina múltipla tipo 1	vHL: doença de von Hippel-Lindau
MEN2: neoplasia endócrina múltipla tipo 2	VMA: ácido vanilmandélico
MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol	
MIBG: Metaiodobenzilguanidina	
NF1: neurofibromatose tipo 1	
O ₂ : oxigénio	
PET: tomografia por emissão de positrões	

Introdução

Os feocromocitomas são tumores com origem nas células cromafins da medula suprarrenal. Quando estes tumores têm origem em tecido extra adrenal, como nas cadeias simpáticas e parassimpáticas do pescoço, tórax, abdômen e pélvis, adotam o nome de paragangliomas.^[1]

A sua incidência não se encontra ainda bem estabelecida, porém, estima-se que surjam 2 a 8 novos casos por 1 milhão de habitantes por ano, mundialmente. Ocorrem de igual forma em ambos os sexos, mais frequentemente na 4ª e 5ª década de vida e ocorrem em todas as raças, embora mais raramente na raça negra. A doença é benigna em cerca de 80-90% dos casos mas 10% dos doentes apresentam doença metastática na primeira avaliação. É geralmente unilateral, tendo atingimento bilateral em apenas 3-11% dos casos, podendo ser mais frequente se associado a alguma forma hereditária.^[2-4] Representam ainda 4-7% dos incidentalomas.^[5] A prevalência na população hipertensa é relativamente baixa (0,1% a 0,6%).^[6]

O feocromocitoma é frequentemente conhecido como “o grande mimo” e a sua clínica reflete as variações de secreção de catecolaminas. A principal manifestação clínica é a hipertensão que poderá ser paroxística ou persistente. A tríade clássica sintomática caracteriza-se por palpitações, cefaleias e hipersudorese. Outros sintomas que poderão estar presentes são a ansiedade, sensação de morte eminente, tremor, dor abdominal ou parestesias. Cerca de 8% dos doentes são assintomáticos.^[2]

O diagnóstico é geralmente alcançado tardiamente devido à sintomatologia inespecífica. Através da avaliação laboratorial em doentes com clínica sugestiva é possível evidenciar a produção excessiva de catecolaminas ou dos seus metabolitos. Os testes mais sensíveis e específicos são: a pesquisa de metanefrinas fracionadas no plasma ou na urina. Os estudos de localização complementam a pesquisa do tumor, sendo de primeira linha a

Tomografia Computorizada (TC) ou a Ressonância Magnética (RMN). A cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) complementa o estudo e tem particular interesse se a localização do tumor for desconhecida, nas recidivas tumorais ou quando há suspeita de tumores extra-adrenais, múltiplos, extensos ou metastáticos.^[4]

A grande maioria dos casos é esporádica. Estima-se que cerca de 10% estão associados a síndromes genéticas específicas e que cerca de 25% dos aparentemente esporádicos, sem história familiar prévia, sejam portadores de mutações germinativas, motivando ao aparecimento das respetivas síndromes. Aqui o diagnóstico torna-se complexo requerendo uma investigação cuidadosa.^[7]

Até à data foram identificados dez genes: RET, NF1, VHL, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 e MAX, que poderão estar associados a uma penetrância incompleta e/ou a uma expressão variável. Foram identificadas mutações extremamente raras de dois genes: KIF1B e PHD2, que poderão estar também associadas.^[4,7] O feocromocitoma integra as seguintes síndromes genéticas: as neoplasias endócrinas tipo 1 e 2, a neurofibromatose tipo 1, a doença de von Hippel-Lindau e as síndromes de paragangliomas familiares. Estas formas hereditárias variam entre si no que diz respeito à frequência do desenvolvimento do tumor, bem como a sua expressão clínica e o seu potencial maligno. Reconhecer a importância dos genes associados às síndromes genéticas permite o diagnóstico precoce de familiares com a doença e uma atuação mais rápida.^[7] Deverá suspeitar-se de doença familiar em casos aparentemente esporádicos em indivíduos jovens, com carácter maligno ou de localização extra-adrenal, bem como na presença de múltiplos tumores primários.^[7]

O tratamento definitivo é cirúrgico e consiste na adrenalectomia total. Porém, antes da cirurgia, é fulcral controlar a hipertensão do doente com antagonistas α - e β -adrenérgicos,

para contrabalançar os efeitos das catecolaminas que são libertadas de forma intensa durante a cirurgia devido à manipulação do tumor.^[2]

Devido ao mau prognóstico da doença é relevante saber como a estudar e diagnosticar. Assim sendo, este estudo tem como objetivo evidenciar uma vertente prática na abordagem de um doente com suspeita de feocromocitoma.

Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho, efectuou-se uma pesquisa de artigos publicados em revistas indexadas das áreas de Endocrinologia e Oncologia sendo usadas as seguintes bases de dados: PubMed, Medscape e Google Scholar. Devido à natureza do trabalho, não foram colocadas restrições na data de pesquisa, exceto em temas de constante atualização onde se optou por obter os artigos mais recentes possíveis. As datas de publicação variam entre 2002 e 2013. Os termos de pesquisa utilizados foram “pheochromocytoma”, “pheochromocytoma diagnosis”, “pheochromocytoma hypertension”, “pheochromocytoma biochemical”, “pheochromocytoma imaging”, “familial pheochromocytoma”, “pheochromocytoma genes”. Houve restrição de idiomas tendo-se privilegiado artigos escritos em inglês, português e espanhol. Foi utilizado o sistema de citação de *Vancouver*.

1. Fisiologia

O quadro clínico do feocromocitoma é vasto e representa um dos grandes desafios clínicos, pois os sinais e sintomas variam muito de doente para doente, sendo muito difícil fazer uma comparação clínica entre as suas várias formas de apresentação. Para melhor compreender o seu comportamento é imprescindível ter um conhecimento básico da síntese de catecolaminas e do seu metabolismo, pois o tumor é clinicamente dependente variação da secreção hormonal e do seu padrão de libertação. ^[8]

1.1. Biossíntese das catecolaminas

As catecolaminas são sintetizadas e secretadas pelas células cromafins localizadas na medula da glândula suprarrenal e nas células simpáticas e parassimpáticas paraganglionares. A cascata da produção de catecolaminas consiste em vários passos (Figura 1). O primeiro ocorre com a inclusão da L-tirosina na célula e a sua conversão em L-dihidrofenilalanina (L-DOPA) pela ação da enzima tirosina hidroxilase (TH), uma enzima encontrada em células produtoras de catecolaminas, tendo como cofatores uma molécula de oxigénio (O_2) e uma de tetrahydropteridina (TH4). Neste passo, a oxidação da TH4 pelas catecolaminas funciona como feedback negativo inibindo a TH. Subsequentemente a L-DOPA é descarboxilada em dopamina pela L-DOPA descarboxilase no citoplasma da célula, tendo como cofator o piridoxal fosfato. A dopamina vai então entrar nas vesículas neurosecretoras onde é hidroxilada pela dopamina β -hidroxilase em L-norepinefrina tendo como cofatores o O_2 e o ácido ascórbico. Por fim, a norepinefrina é convertida em epinefrina pela enzima fenilentanolamina-N-metil transferase (PNMT). As células paraganglionares também possuem PNMT mas numa quantidade negligenciável, significando isso que a epinefrina é maioritariamente produzida pela glândula suprarrenal. Tanto a norepinefrina como a

epinefrina são libertadas da medula adrenal através de exocitose em resposta à estimulação colinérgica. ^[8,9]

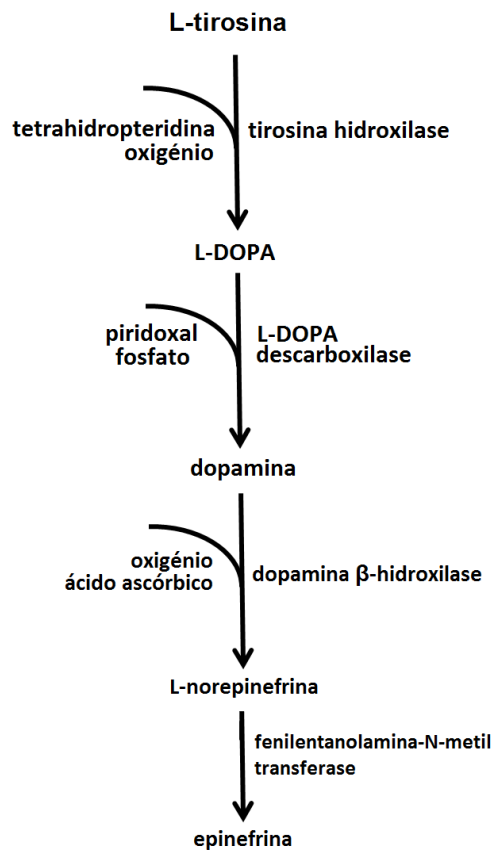


Figura 1. Esquema ilustrativo da síntese das catecolaminas

1.2. Ação fisiológica das catecolaminas

As catecolaminas têm um papel importante em praticamente toda a fisiologia humana. A norepinefrina atua nos receptores α_1 , α_2 e β_1 e a epinefrina atua nos β_1 e β_2 . A dopamina em níveis normais não tem grande efeito nos receptores adrenérgicos, porém em doses plasmáticas aumentadas pode estimular tanto os receptores α como os β .

Os receptores α_1 encontrados no músculo liso incluindo o das veias e artérias, quando estimulados vão causar vasoconstrição aumentada assim a tensão arterial. Induz também um efeito inotrópico positivo nos cardiomiócitos.

Os recetores α_2 , localizados também no músculo liso, quando estimulados resulta em vasodilatação arterial e vasoconstrição coronária.

A estimulação dos recetores β_1 causa um efeito inotrópico positivo nos cardiomiócitos mais pronunciado que a estimulação dos recetores α_1 . Causa ainda a libertação de renina que vai contribuir para um aumento da tensão arterial pela conversão de angiotensina em angiotensina I.

A estimulação dos recetores β_2 induz vasodilatação da parede muscular arterial e aumenta também a secreção de norepinefrina pelo sistema nervoso simpático.

Por fim, a dopamina tem a sua ação nos recetores dopaminérgicos D1 e D2. A ativação dos recetores D1 resulta em vasodilatação das artérias renais e a ativação dos recetores D2 irá inibir a secreção de norepinefrina pelo sistema nervoso simpático. A dopamina em níveis plasmáticos aumentados tem a capacidade estimular tanto os recetores α como os β causando vasoconstrição e taquicardia. [8,9]

2. Fisiopatologia

2.1. Produção e secreção de neurotransmissores e hormonas

A hiperprodução de catecolaminas persistente pelo tumor deve-se à intensa atividade da TH que não se encontra inibida pelo seu mecanismo de retrocontrolo negativo. Esta atividade é muito maior do que a verificada na medula adrenal normal. Assim sendo, devido a esta hiperprodução, as catecolaminas excedem a capacidade de armazenamento nas vesículas e acumulam-se no citoplasma da célula sendo aí metabolizadas e depois difundidas para a circulação sanguínea. [9] O padrão de secreção hormonal varia muito de tumor para tumor, resultando em apresentações clínicas diferentes. Poderá haver também secreção de outras hormonas e peptídeos, incluindo a adrenomedulina, polipeptídeo intestinal vasoactivo, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), neuropeptídeo Y, endotelina-1, somatostatina,

peptídeo auricular natriuretico, paratormona, eritropoietina, interleucina-6, serotonina e calcitonina. Outros peptídeos, como a cromogranina A, podem também ser secretados mas não produzem manifestações clínicas.^[2,8,10] O padrão de secreção destas substâncias pode ser contínuo, episódico ou um misto dos dois sendo difícil predizer a sua quantidade e o seu tipo em cada caso.^[8]

2.2. Ação das catecolaminas

A nível cardíaco poderá ocorrer um enfarte do miocárdio, causado por isquemia secundária resultante das demandas aumentadas de oxigénio, do vasospasmo e do efeito tóxico e direto das catecolaminas no miocárdio.^[11] A cardiotoxicidade por catecolaminas pode também levar a miocardiopatia de stress.^[12]

A nível intestinal pode ocorrer vasoconstrição da artéria mesentérica com possibilidade evolutiva para enterocolite isquémica com necrose intestinal.^[10]

No cérebro podem estar associadas complicações neurológicas incluindo encefalopatia e acidente vascular cerebral (AVC). A hipertensão arterial mantida condiciona uma desregulação da ativação dos recetores α_1 adrenérgicos resultando numa vasodilatação e consequente hipoperfusão cerebral.^[8]

A vasoconstrição provocada pelo efeito das catecolaminas leva à diminuição do aporte de oxigénio aos músculos resultando em rabdomiólise e consequentemente necrose tubular aguda causada pela mioglobulinúria. A ação prolongada das catecolaminas na artéria renal provoca uma vasoconstrição que culmina no declínio da função renal.^[8]

O feocromocitoma representa 0,5% dos tumores da bexiga, mas quando presente apresenta-se comumente com hematúria e hipertensão intermitente durante a micção. Está descrita uma tríade virtualmente diagnóstica que se caracteriza por hipertensão paroxística, hematúria persistente e síncope pós-micção, mas que é rara.^[13]

O aumento de volume da glândula tiroide é por vezes um achado clínico que poderá estar presente unicamente em tumores produtores de norepinefrina (foi provado que com a injeção intra-venosa de norepinefrina se verificava um aumento do tamanho da glândula tiroide e que o mesmo não ocorria com epinefrina).^[14] O tumor poderá ainda mimetizar um quadro de hipertiroidismo.^[10]

Tumores secretores de ACTH são raros e a clínica dominante é a síndrome de Cushing.^[15] Pode ainda surgir diabetes relacionada com a insulino-resistência e supressão da insulina induzidas pelo aumento de catecolaminas.^[10]

3. Aspetos clínicos

3.1. Sintomas

O feocromocitoma é frequentemente chamado de “grande mimo” pois a sua apresentação clínica pode ser muito variável, imitando outras patologias. Está essencialmente relacionada com os níveis de secreção de catecolaminas pelo tumor, mas também poderá estar relacionada com a secreção das outras hormonas. Na maioria dos casos, esta secreção é mais frequentemente intermitente do que contínua, tornando a clínica mais complexa. Os doentes poderão manifestar sintomas diários, semanais ou mensais, uma vez que a sua ocorrência é súbita e inesperada. Os sintomas são desencadeados essencialmente por uma crise hipertensiva que dura, em média, cerca de 1 hora. A tríade clássica que a caracteriza é frequentemente constituída por cefaleias, sudorese e palpitações.^[10,16] Esta tríade mostrou ter uma sensibilidade de 90,9% e uma especificidade de 93,8%.^[2] Outras manifestações clínicas que podem ocorrer são: ansiedade^[17], obstipação, dor abdominal, dor torácica, tremor, náuseas e vômitos, palidez, taquicardia, arritmia, perda de peso, hematúria, poliúria, polidipsia, tonturas, síncope, diarreia, rubor facial e parestesias. Cerca de 8% dos doentes encontram-se assintomáticos.^[10,18,19]

Em doença metastática, pode desenvolver-se sintomatologia associada à infiltração local do tumor ou de metástases à distância. O primeiro local de metastização é geralmente o osso, seguido de pulmão e fígado. As metástases causam sintomas associadas ao órgão invadido e poderão ser também funcionantes, secretando geralmente norepinefrina e/ou dopamina, agravando assim a hipertensão. ^[10,20]

3.2. Hipertensão

A hipertensão ocorre em cerca de 80-90% dos casos. Na sua maior parte, os níveis de catecolaminas existentes no plasma vão além de 5 a 10 vezes do limite superior e é por isso que a hipertensão é muito frequente. O fenótipo clínico da hipertensão depende de vários fatores, incluindo o conteúdo adrenal de catecolaminas bem como o tipo de catecolamina secretado em maior quantidade. É por essa razão que a hipertensão arterial se pode classificar em persistente (50%) ou paroxística (45%). Tumores secretores de norepinefrina estão geralmente associados a um padrão persistente e os secretores de epinefrina estão associados a crises paroxísticas, embora não seja inválido verificar-se o contrário. ^[8] A hipertensão arterial caracteriza-se, em muitos casos, como resistente, pois não é passível de ser controlada com o uso de 3 antihipertensores (incluindo idealmente um diurético) em dose ótima e com adesão terapêutica apropriada. O feocromocitoma é uma causa rara de hipertensão resistente (0,1-0,6%). ^[6,21]

3.2.1. Hipertensão persistente

A hipertensão persistente correlaciona-se fortemente com níveis muito elevados de catecolaminas no plasma, nomeadamente de norepinefrina. Esta forma ocorre também em tumores que libertem catecolaminas continuamente. Em doentes com hipertensão persistente mas com níveis predominantes de epinefrina poderá ocorrer hipotensão ortostática decorrente

da diminuição de aporte sanguíneo condicionado pela constante vasoconstrição e pela diminuição do reflexo simpático. ^[8]

3.2.2. Hipertensão paroxística

As crises paroxísticas estão associadas à súbita libertação de catecolaminas face a um fator indutor que poderá ser o esforço físico, o tabaco, a ansiedade, alterações da postura que aumentem a pressão abdominal como dobrar-se e rebolar na cama, a palpação abdominal ou durante a micção. ^[2] Algumas comidas como o queijo, a cerveja ou o vinho e alguns fármacos como a histamina, a fenotiazida ou antidepressivos tricíclicos poderão também aumentar a tensão arterial de forma paroxística. A manipulação da massa durante a cirurgia também provoca uma crise hipertensiva transitória. ^[22,23] Apesar destes fatores estarem relacionados com a aparição das crises, na verdade, a crise é imprevisível no tempo. A catecolamina mais associada a estes casos é a epinefrina. Os doentes tendem a variar rapidamente entre tensões arteriais de grande amplitude, entre 52/34 mmHg até 242/129 mmHg. Este fenótipo clínico está mais associado a feocromocitoma hereditário relacionado com a síndrome MEN2. ^[8]

3.3. Normotensão

Os estados normotensivos representam cerca de 5-15% dos casos e ocorrem mais frequentemente em doentes com feocromocitoma familiar e em tumores pequenos que secretem poucas catecolaminas ou essencialmente dopamina. Nestes casos, os sintomas típicos, habitualmente desencadeados pelas crises hipertensivas, estão ausentes e o tumor é incidentalmente detetado pela palpação de uma massa abdominal anormal ou por exames de imagem. ^[8]

3.4. Evolução para falência multi-orgânica

Após uma exposição prolongada à hipertensão, poderá ocorrer, em último caso, choque cardiogénico. Isto deve-se à perda do tónus vascular, à diminuição do volume

plasmático, arritmias e dano cardíaco. Esta situação observa-se mais frequentemente em doentes com tumores secretores de epinefrina e deve-se maioritariamente à perda da regulação dos recetores β cardíacos, face aos elevados níveis de catecolaminas, que culmina na diminuição da contractilidade.^[8,24,25]

A evolução clínica pode culminar numa emergência médica devido a falência multi-orgânica. Esta situação difere do choque cardiogénico e consiste em febre acima dos 40°C, encefalopatia e hipertensão e/ou hipotensão, mimetizando um quadro de sépsis que atrasa o tratamento cirúrgico.^[8]

4. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial consiste em evidenciar a presença do excesso de catecolaminas produzidas pelo tumor e é muito complexo devido à elevada variação do padrão de secreção de catecolaminas. É possível fazê-lo através ou da sua medição ou dos seus metabolitos no plasma ou na urina.^[26]

Por vezes os feocromocitomas não secretam catecolaminas com níveis suficientes para serem detetados laboratorialmente fazendo com que os exames efetuados falhem na deteção da existência do tumor.^[26] A combinação de vários testes permite aumentar a sensibilidade e especificidade.^[2]

4.1. Metabolismo das catecolaminas

Para compreender a utilidade e as limitações dos testes existentes para o diagnóstico de feocromocitoma, é essencial perceber como as catecolaminas são metabolizadas em situações normais e na presença do tumor. Tanto a epinefrina como a norepinefrina são metabolizadas por várias vias, estando várias enzimas implicadas nesses processos, resultando em diferentes metabolitos que podem ser doseados na prática clínica.^[26] A figura 2 ilustra um esquema deste metabolismo.

O primeiro passo na metabolização das catecolaminas (epinefrina, norepinefrina) envolve uma de duas enzimas: a monoamina oxidase (MAO) ou a catecol-o-metiltransferase (COMT). Da atuação da MAO, tanto na norepinefrina como na epinefrina, resulta um único metabolito chamado 3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG). O DHPG é depois metabolizado pela COMT para formar 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) que resultará na sua final metabolização em ácido vanilmandélico (VMA), feita no fígado pela enzima álcool desidrogenase. Este metabolito é o principal produto final da metabolização da epinefrina e da norepinefrina. É largamente produzido a partir de MHPG e pode ser doseado no plasma, mas mais frequentemente na urina.^[26] A dopamina é convertida em metoxitiramina pela ação da COMT.^[27]

Em condições normais, pelo menos 90% de epinefrina e 40% de norepinefrina são formadas na glândula suprarrenal pela metabolização das catecolaminas, fazendo com que seja a maior fonte destes metabolitos. Tanto a glândula suprarrenal como o feocromocitoma contêm nas suas células grande quantidade de COMT. Esta enzima é também responsável pela metabolização direta de epinefrina e de norepinefrina em metanefrina e normetanefrina, respetivamente. Mais de 94% da elevação das concentrações de metanefrina e de normetanefrina, em doentes com feocromocitoma, são derivadas da metabolização das catecolaminas pela COMT presente no tumor e não pela ação da COMT extra-adrenal.^[26]

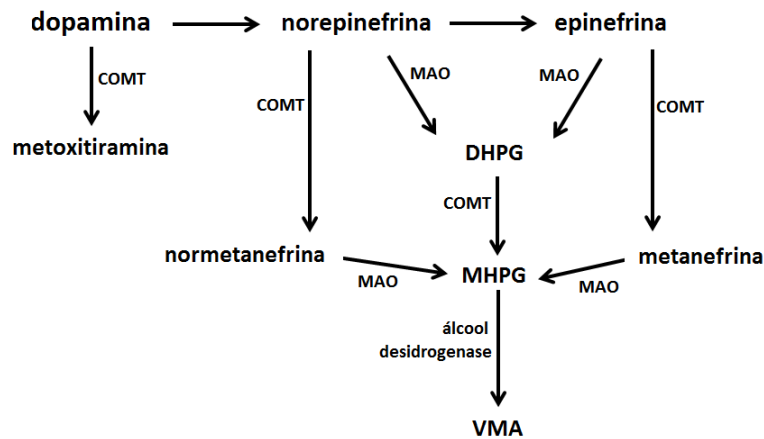


Figura 2. Esquema ilustrativo do metabolismo das catecolaminas

4.2. Sensibilidade e especificidade dos testes laboratoriais

4.2.1. Sensibilidade

A sensibilidade de um teste indica a proporção de doentes com tumor presente e que tiveram um teste com um resultado positivo. Um teste com uma sensibilidade muito alta tem a capacidade de excluir, fidedignamente, a presença do tumor.^[26]

Alguns tumores poderão secretar pequenas quantidades de catecolaminas e outros poderão apenas secretá-las esporadicamente. Assim nalguns doentes os níveis de catecolaminas, tanto plasmáticas como urinárias, poderão estar normais e não poderão excluir, com confiança, a patologia. Na verdade, a suprarrenal é um local com um elevado número de COMT e esta enzima está também presente nas células tumorais. Neste último caso a sua ação está fortemente aumentada fazendo com que as catecolaminas sejam constantemente metabolizadas através de um processo que é independente das variações da secreção catecolaminérgica. Por essa razão é possível dosear níveis mais elevados de metanefrinas do que de catecolaminas, tornando a medição de metanefrinas no exame mais sensível e que pode excluir, com segurança, a presença de feocromocitoma (à exceção de tumores muito pequenos).^[26]

Os doseamentos de metanefrinas no plasma e na urina apresentam uma sensibilidade equiparável estando descrita em vários estudos de ser entre 97-99%.^[26,28] A sensibilidade de todos os testes varia também conforme a presença de casos esporádicos ou hereditários, sendo mais elevada nos primeiros.^[28]

O ácido vanilmandélico poderá também ser utilizado no diagnóstico, porém a sua baixa sensibilidade torna-o um teste insatisfatório.^[26]

4.2.2. Especificidade

A especificidade indica o quão provável é encontrar um feocromocitoma num doente com um teste positivo.

As catecolaminas poderão ser produzidas tanto na glândula suprarrenal como nos nervos simpáticos, não sendo específicas de apenas um local e nenhuma molécula até hoje se mostrou um marcador específico de feocromocitoma.^[26]

A elevação de catecolaminas e dos seus metabolitos, ocorre também em situações de exercício, hipotensão arterial, hipoglicémia e com o uso de alguns fármacos, que poderá levar a falsos positivos. Estas situações devem ser excluídas antes da colheita de sangue ou de urina.^[26]

Existe ainda um leque de doenças que poderão ter uma clínica sobreponível e que ocorrem também com um aumento de secreção de catecolaminas: insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão renovascular, hipertensão hipernoradrenérgica, choque, sépsis, dumping, apneia do sono, ansiedade e distúrbios de pânico.^[26] Uma ajuda valiosa na interpretação dos doseamentos são os valores absolutos. Um doente com níveis de catecolaminas plasmáticas 5 vezes acima do valor normal, é mais provável que tenha um feocromocitoma do que outra patologia. Em doentes com o tumor, é também possível constatar concentrações plasmáticas de normetanefrina e de metanefrina muito aumentadas em relação ao valor normal, o que significa que quanto mais altos estes níveis, mais específicos se tornam os testes.^[26]

Ao contrário da sensibilidade, a especificidade de todos os testes mostrou-se mais elevada nos casos hereditários do que nos casos esporádicos.^[28]

4.3. Doseamentos

4.3.1. Doseamentos urinários

Na urina é possível dosear as catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e os seus metabolitos (metanefrina, normetanefrina e ácido vanilmandélico) e são estes os mais utilizados na prática. As catecolaminas e as metanefrinas fracionadas poderão ser doseadas através de cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) e as catecolaminas e as metanefrinas totais e o ácido vanilmandélico poderão ser doseados através de espectrofluometria.^[26]

O doseamento urinário de metanefrinas fracionadas permite detetar tumores que produzem predominantemente um tipo de catecolamina, e por isso este tipo de doseamento é preferido aos doseamentos de metanefrinas totais.^[29]

As metanefrinas são excretadas pela urina conjugadas a um grupo sulfato e é necessário desconjugá-las através de um processo de hidrolização para serem doseadas. Este passo permite obter valores mais altos e fidedignos. A matriz relativamente simples da urina torna também este tipo de doseamento mais fácil de execução.^[30]

Para se proceder a um correto doseamento deverá suspender-se, pelo menos duas semanas antes da colheita, fármacos que possam interferir nessa medição, nomeadamente antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, buspirona, descongestionantes nasais, levodopa e diuréticos. O café, o chá, o chocolate, a baunilha e situações de stress e ansiedade poderão também falsear os doseamentos urinários.^[18]

Os valores de referência são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de referência para os doseamentos urinários* [14]

Teste bioquímico	Valor de referência
Norepinefrina	< 170 µg / 24 horas
Epinefrina	< 35 µg / 24 horas
Metanefrinas totais	< 1,8 mg / 24 horas
Ácido vanilmandélico	< 11 mg / 24 horas

* Os valores de referência poderão variar de laboratório para laboratório

4.3.2. Doseamentos plasmáticos

Em doentes com tumor hormonalmente ativo é possível haver elevação de epinefrina, norepinefrina ou exclusivamente de uma delas, (variando este padrão de acordo com a expressão da PNMT) que poderão ser doseadas no plasma. O ortostatismo é um determinante importante da secreção de catecolaminas (maioritariamente de norepinefrina), por isso a colheita de sangue deverá ser efetuada com o doente em decúbito após repouso de 20 minutos e com um catéter colocado previamente para evitar qualquer stress associado à inserção da agulha. [26] Deve-se, primeiro, medir a pressão arterial do doente pois face a um valor normal de catecolaminas o diagnóstico só se torna menos provável se se apresentar hipertenso. [2]

As metanefrinas plasmáticas são outro método de doseamento. Estas são continuamente produzidas e libertadas pelo tumor e poderão ser doseadas nas suas várias frações (metanefrina, normetanefrina e metoxitiramina, o metabolito da dopamina) através de HPLC, permitindo uma melhor deteção de tumores que produzem predominantemente um dos três metabolitos. [2]

A cromogranina A sérica tem sido sugerida como doseamento alternativo pois a sua secreção não é alterada nem influenciada pelos antihipertensores utilizados por rotina. Porém, graus ligeiros de insuficiência renal poderão levar a um doseamento aumentado de cromogranina A sérica pois é excretada por via renal. Apesar de ser relativamente sensível (86%), tem uma especificidade muito baixa e deverá ser só considerada conjuntamente com catecolaminas elevadas em doentes sem insuficiência renal. [2] Os níveis de Cromogranina A correlacionam-se em bom grau com o tamanho do tumor e a malignidade. [31]

Tabela 2. Valores de referência para os doseamentos plasmáticos* [8]

Teste bioquímico	Valor de referência
Norepinefrina	< 498 pg/mL
Epinefrina	< 83 pg/mL
Metanefrina	< 61pg/mL
Normetanefrina	< 112 pg/mL

* Os valores de referência poderão variar de laboratório para laboratório

4.4. Avaliação dos resultados e testes farmacológicos

Na avaliação laboratorial é importante ter em mente que o tumor tem padrões heterogêneos de secreção de catecolaminas e dos seus metabolitos. É sugerido que o doseamento de metanefrinas fracionadas plasmáticas por HPLC seja a primeira abordagem preferencial na exclusão de feocromocitoma. A sua sensibilidade face à combinação de outros doseamentos mostra-se superior, tornando-o um teste mais económico. Se necessárias interpretações mais aprofundadas poderão combinar-se os doseamentos de catecolaminas plasmáticas. O ácido vanilmandélico tem uma sensibilidade muito reduzida e por isso não se deverá usar isoladamente na prática. [26,32,33]

Se forem doseadas as metanefrinas fracionadas plasmáticas e os resultados estiverem normais, perante uma alta suspeição clínica, é provável que exista um pequeno tumor (<1 cm). Se forem doseadas outras substâncias e se os resultados se mostrarem normais ou com valores borderline, é ainda possível a sua existencia. Em situações de alta suspeição clínica deve-se repetir os doseamentos ou realizar-se outros testes farmacológicos. [26]

Os testes de estimulação com administração de histamina ou glucagon possuem uma especificidade de 100% mas uma sensibilidade de 81%. O glucagon estimula a produção de catecolaminas e o teste é positivo se as catecolaminas se elevarem acima de 2000 pg/mL ou se ocorrer uma elevação três vezes acima do valor inicial. Na realização deste teste é mandatório monitorizar a pressão arterial e deverá administrar-se fentolamina se ocorrer uma crise hipertensiva. Trata-se de um teste raramente utilizado. [2]

Os testes de supressão apresentam-se mais fisiológicos e seguros que os de estimulação. O teste de supressão com clonidina tem particular interesse na suspeição de que uma elevação das catecolaminas plasmáticas seja secundária a um aumento da secreção por nervos simpáticos, mais que por um feocromocitoma. A clonidina atua no cérebro e é um agonista α_2 adrenérgico. A sua ação diminui a secreção de norepinefrina pelos nervos simpáticos, bloqueando o tônus simpático, mas não por um feocromocitoma. A norepinefrina plasmática deverá ser medida 3 horas antes e depois da administração de clonidina. Se os níveis de norepinefrina diminuïrem no segundo doseamento é sugestivo que a sua elevação prévia seja devido à secreção excessiva por parte dos nervos simpáticos. Por outro lado, se não houver uma diminuição dos níveis doseados, a existência de um feocromocitoma torna-se mais provável.^[26]

4.5. Algoritmo laboratorial

O diagnóstico é essencialmente laboratorial. O algoritmo está representado na Figura 3. Está recomendado, numa abordagem inicial, perante uma suspeição, realizar primeiro um doseamento de metanefrinas fracionadas plasmáticas (ou urinárias em alternativa). Como se trata de um teste muito sensível, se os doseamentos se revelarem muito elevados, o diagnóstico bioquímico está realizado e deverá prosseguir-se o estudo com exames de imagem. Se os doseamentos se revelarem com níveis borderline, o teste de supressão com clonidina tem particular interesse e poderá ajudar no diagnóstico. Se os testes forem inconclusivos mas os sintomas continuarem, os doseamentos deverão ser repetidos dentro de 6 meses. Em condições em que as metanefrinas fracionadas plasmáticas e o teste de supressão de clonidina se mostrarem normais, o diagnóstico poderá ser excluído. Outros doseamentos bioquímicos, que não as metanefrinas, realizados isoladamente ou até mesmo em combinação não poderão excluir a 100% um feocromocitoma. É de salientar, mais uma vez, que se deve

excluir primeiro outras patologias ou condições mais frequentes que cursam com aumento de catecolaminas.^[2,10,26]

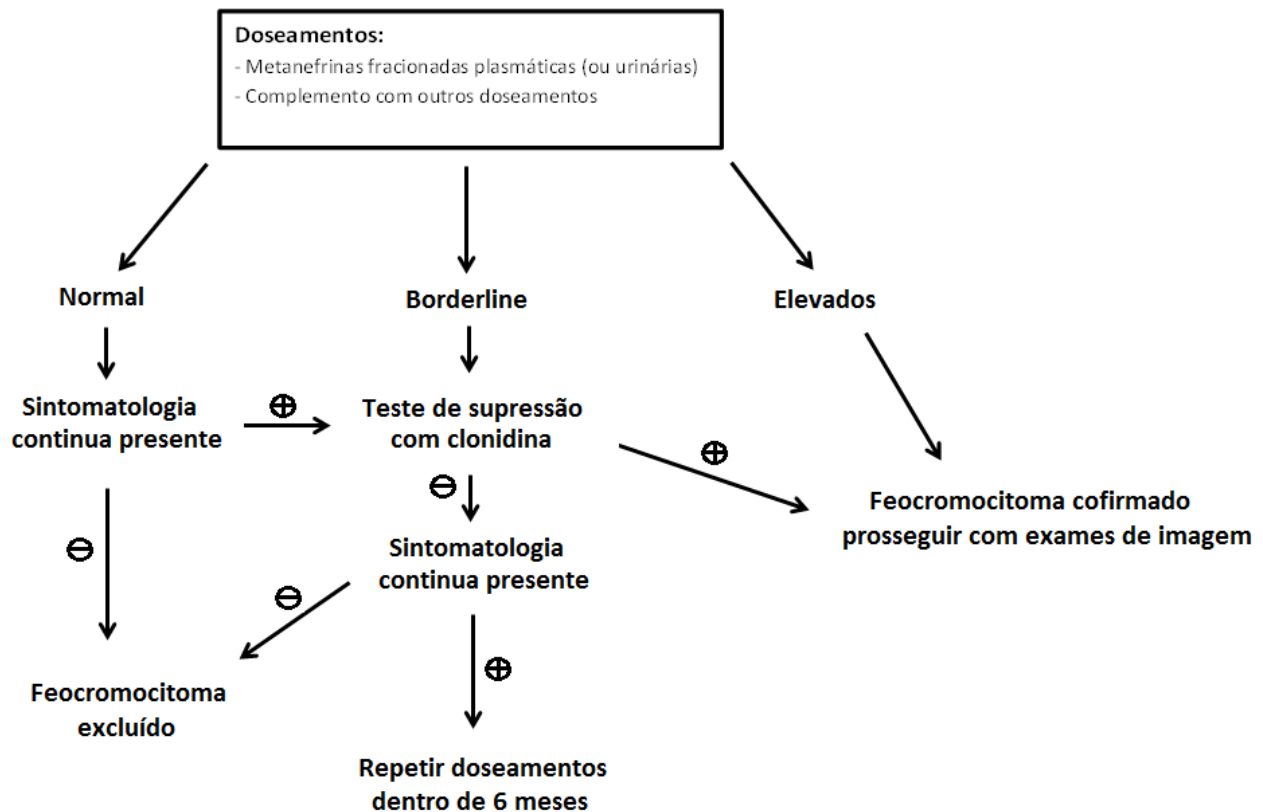


Figura 3 Algoritmo laboratorial diagnóstico (Adaptado de Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension*. 2006;24:2331-2339)

5. Diagnóstico de localização

O diagnóstico de localização é feito após a confirmação bioquímica e é baseado em métodos de imagem. O local onde mais comumente se diagnostica o tumor é na glândula suprarrenal. Apesar disso, 25% dos casos aparentemente esporádicos estão ligados a doença hereditária e têm uma predisposição para a multifocalidade e localização extra-adrenal tornando assim os exames de localização de extrema importância. Permitem ainda detetar doença metastática que corresponde a cerca de 10% dos casos.^[34] A maior parte dos tumores ocorre no abdómen (95%) e os locais extra-adrenais mais frequentemente afetados são as

áreas superior e inferior para-aórticas (75%), bexiga (10%), tórax (10%) e cabeça, pescoço e pélvis (5%).^[2]

A localização do feocromocitoma deverá ser feita utilizando duas modalidades de imagem: uma anatómica e outra funcional. A investigação anatómica poderá ser efetuada através de Tomografia Computorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RMN). Os estudos funcionais complementam o estudo anatómico na localização do tumor primário, recorrente ou metastático e poderá ser feito através da Medicina Nuclear por cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcado com iodo-123 ou iodo-131 ($[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ ou $[^{131}\text{I}]\text{MIBG}$), ou PET com 6- $[^{18}\text{F}]$ fluorodopamina ($[^{18}\text{F}]\text{DA}$), $[^{18}\text{F}]$ dihidroxifenilalanina ($[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$), $[^{11}\text{C}]\text{hidroxiefedrina}$ ou $[^{11}\text{C}]\text{epinefrina}$.^[34]

5.1. Localização anatómica

A investigação anatómica inicial deverá ser feita através de TC ou de RMN e é efetuada primeiro que a investigação funcional pois os exames são mais económicos, simples e rápidos. A pesquisa do tumor começa-se pelo abdómen, uma vez que se trata da sua localização mais frequente, principalmente nos tumores com secreção maioritária de epinefrina (com níveis aumentados de epinefrina e de metanefrina no plasma e na urina) que são mais típicos de localização na glândula suprarrenal. Em casos com níveis de norepinefrina e de normetanefrina aumentadas, deverá ter-se em grande consideração localizações extra-adrenais.^[34]

5.1.1. Tomografia Computorizada

A TC é capaz de detetar tumores com 0,5-1,0 cm ou maiores bem como doença metastática de 1,0-2,0 cm, preferencialmente com 2- a 5-mm de espessura seccional e deve ser usada como exame de imagem de primeira linha.^[34-36]

Um feocromocitoma de pequenas dimensões apresenta-se geralmente como uma massa aparentemente homogénea com densidade de tecidos moles (40-50 unidades de Hounsfield) e tem uma captação uniforme do contraste com atraso na sua eliminação (menos de 60% aos 10 minutos). Com o aumento de tamanho (acima de cerca de 4 cm) o tumor poderá apresentar áreas de sangramento ou necrose, tornando-se heterogéneo e com uma menor densidade. Alguns achados que favorecem a malignidade são uma massa com mais de 6 cm com margens irregulares, heterogénea com elevada densidade, calcificação e com atraso na eliminação de contraste. [34-36]

A TC tem como vantagem ser um exame acessível, rápido, moderadamente caro e com uma sensibilidade muito elevada em localizar massas na suprarrenal (85-94%). A especificidade na exclusão de feocromocitoma é baixa (29-50%). Contudo, em casos de massas localizadas à glândula suprarrenal, a TC poderá alcançar uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 92%. [34]

Se a TC for eficaz na localização do tumor, não é necessário efetuar mais nenhum exame anatómico, requerendo-se ainda um exame funcional para confirmar que a massa é de facto um feocromocitoma. Em casos em que a TC for negativa apesar de haver um diagnóstico bioquímico positivo, é requerido que se faça uma Ressonância Magnética (RMN).

[34]

5.1.2. Ressonância Magnética

A RMN é outra modalidade utilizada como estudo de localização anatómica. Tem uma alta sensibilidade na deteção de massas adrenais (93-100%) e tem a vantagem de não utilizar radiação. A sua especificidade mostrou-se na maior parte dos casos limitada (50%), apesar de nalguns estudos ser muito superior.

Em ponderação T1, os feocromocitomas têm um sinal equivalente ao do fígado, rim e músculo e diferenciam-se facilmente do tecido adiposo, uma vez que os tumores não possuem

gordura. A sua hipervascularização faz com até 70% dos feocromocitomas tenham uma intensidade de sinal em ponderação T2 sendo mais intensos que o fígado e o músculo. A RMN poderá ser feita com o uso ou não de contraste endovenoso, não sendo preciso nenhuma preparação prévia uma vez que este não interfere com a secreção de catecolaminas.

A RMN é o exame a considerar de primeira linha em crianças e grávidas devido à ausência de radiação ou então em casos de alergia a agentes de contraste endovenoso da TC.

[34,37]

5.1.3. Ultrassonografia

A ultrassonografia não está indicada na avaliação de feocromocitoma pois apresenta uma sensibilidade muito baixa. O tumor apresenta-se como uma massa redonda ou ovalada, hipocogénica e de consistência homogênea. Em casos de elevado grau de hemorragia ou necrose o padrão homogêneo é perdido. É um método rápido, inócuo e barato. As eventuais indicações da sua utilização serão em contextos em que a TC ou a RMN não estejam acessíveis, em condições específicas (grávidas) ou quando uma vez confirmadas as alterações bioquímicas pode servir como passo intermédio de orientação até se fazer a TC ou a RMN. Excluindo isso, não é adequada na avaliação de feocromocitoma. [34,38]

5.2. Estudos funcionais

Uma vez localizado o feocromocitoma, é necessário excluir doença múltipla e doença metastática, com particular interesse na doença hereditária. É também importante em situações com grande suspeita onde não foi possível detetar nenhuma massa nos exames anatómicos. O estudo funcional é baseado nas características específicas das células tumorais que são ricas em vesículas de catecolaminas e têm uma membrana plasmática específica. Isso possibilita a utilização de radionuclídeos que marcam as moléculas envolvidas nos diversos processos fisiopatológicos. Uma vez que têm excreção renal, por vezes, na imagem, a

capacidade de localizar alguns tumores é diminuída, como por exemplo, junto do rim, cabeça do pâncreas ou bexiga.^[34,39]

5.2.1. Cintigrafia com Metaiodo-benzilguanidina

O metaiodobenzilguanidina (MIBG) é um análogo da norepinefrina e é captado por transportadores noradrenérgicos, presentes nos tecidos simpatomedulares, para vesículas intraplasmáticas. Não é captado por recetores adrenérgicos. Para detetar os locais funcionais por cintigrafia, o MIBG é associado a um radionuclídeo de iodo: ^{123}I ou ^{131}I (obtém-se pior qualidade de imagem usando o ^{131}I). O [^{123}I]MIBG tem uma semi-vida de 13h e é introduzido por via endo-venosa. As leituras são feitas às 4h e 24h. Uma vez que a captação de norepinefrina e do MIBG é Na^+ dependente, pode ser influenciada por alguns fármacos (descongestionantes nasais, anti-hipertensivos como o labetalol, anti-depressivos e anti-psicóticos), que deverão ser descontinuados 1 a 3 dias antes (1 mês para as formas *depot* de anti-psicóticos). Na preparação de [^{123}I]MIBG existirá sempre uma parte de radionuclídeo livre (cerca de 5%) que poderá ser captado pela tiroide, sendo tóxico e podendo mascarar ou simular um paraganglioma do pescoço. Esta captação deverá ser inibida administrando perclorato de potássio (200g-300g duas vezes ao dia, começando 1 dia antes da administração de [^{123}I]MIBG e terminando 4 dias depois). Este exame possui uma elevada especificidade (95-100%) e uma sensibilidade relativamente mais baixa (77-90%). Na presença de um feocromocitoma é esperado observar-se uma captação aumentada de [^{123}I]MIBG e se assim acontecer, o teste confirma a lesão.^[10,34] Por outro lado, se um claro diagnóstico bioquímico se fizer acompanhar de grandes dificuldades na localização com [^{123}I]MIBG, não se deverá por em causa o evidente diagnóstico.^[23,40]

5.2.2. Tomografia por emissão de positrões (PET)

Muitos tumores são caracterizados pela sua grande capacidade de captar glucose devido ao seu elevado metabolismo. Em teoria, é possível usar fluordeoxiglicose (FDG) que é

um análogo da glucose marcado com um radioligando ($[^{18}\text{F}]$) que sendo capaz de emitir positrões é detetado por PET. O uso de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ mostrou-se mais sensível a detetar metástases do que com o uso de cintigrafia com $[^{123}\text{I}]\text{MIBG}$ pois são metabolicamente muito ativas. A existência de células com uma grande captação de glicose está presente noutras condições patológicas (e também fisiológicas) tornando este teste menos específico para feocromocitoma e por isso não deverá ser usado no estudo inicial. ^[34]

Outra forma de abordagem pela PET é utilizando epinefrina marcada com $[^{11}\text{C}]$ ($[^{11}\text{C}]\text{epinefrina}$) ou análogos das catecolaminas: $[^{11}\text{C}]\text{hidroxiefedrina}$, $[^{18}\text{F}]\text{dihidrofenilalanina}$ ($[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$) e 6- $[^{18}\text{F}]\text{fluorodopamina}$ ($[^{18}\text{F}]\text{DA}$). A sua utilização mostra-se mais sensível e específica que a utilização de $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ para feocromocitoma uma vez que são captados exclusivamente por células produtoras de catecolaminas.

A $[^{11}\text{C}]\text{epinefrina}$ é um substrato pobre para os transportadores de norepinefrina. A $[^{11}\text{C}]\text{hidroxiefedrina}$ apresenta um declínio relativamente rápido da sua radioatividade possivelmente devido ao fraco sequestro pelas células cromafins. A $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ é um precursor da dopamina e é mais apropriado na deteção de paragangliomas da cabeça e pescoço. Por fim, a $[^{18}\text{F}]\text{DA}$ é mais específica em comparação com todas as outras amins e consequentemente mostrou-se o agente mais sensível e específico a localizar feocromocitoma adrenal e extra-adrenal (incluindo doença metastática) oferecendo um leque maior de vantagens em relação aos outros agentes. O auxílio da PET permite utilizar menor exposição à radiação e uma resolução superior, porém o seu elevado custo e a disponibilidade reduzida não permitem a sua utilização rotineira. ^[34,41]

5.2.3. Cintigrafia com análogos da somatostatina

Se o estudo por PET se revelar negativo, é provável que esteja presente um tipo pouco usual de feocromocitoma (que não expresse recetores para a norepinefrina ou que contenha poucos grânulos de armazenamento de catecolaminas), e poderá ainda ser utilizada uma

cintigrafia com análogos da somatostatina com [^{123}I]Tyr3-octreotido ou [^{111}In]DTPA-octreotido. Existem 5 tipos de recetores de somatostatina e até 73% dos feocromocitomas podem expressar esses recetores (predominantemente os tipos 2 e 4). O octreotido tem a sua maior afinidade para o tipo 2, mas não tem afinidade para o tipo 4. Estes recetores existem numa ampla variedade de tecidos e estão também presentes em condições inflamatórias. Os estudos mostram que cintigrafia com análogos da somatostatina é pouco útil na localização de tumor benigno primário, mas tem interesse na localização de feocromocitoma metastático em casos negativos com [^{123}I]MIBG ou [^{18}F]DA. Não é recomendado a sua utilização como primeira modalidade no diagnóstico de localização de feocromocitoma. [2,34]

5.3. Algoritmo de localização

A realização dos exames de localização deverá ser feita sempre e só após um teste confirmatório bioquímico, feito, otimamente, com o doseamento de metanefrinas fracionadas plasmáticas. A figura 4 representa o algoritmo indicado na avaliação imagiológica. A pesquisa inicial deverá ser feita pelo estudo anatómico através de TC ou de RMN. A RMN é preferida em crianças ou grávidas. A TC deverá ser feita inicialmente ao abdómen e à pélvis pois são os locais mais comuns de localização do tumor. Se o estudo for negativo, deverá pesquisar-se outras localizações como tórax e pescoço. Apenas um estudo anatómico deverá ser feito pois não há ganho na realização de RMN se a TC for positiva. Um estudo funcional deverá ser sempre feito a seguir para confirmar a presença do feocromocitoma e excluir doença metastática, sendo o exame de primeira linha a cintigrafia com [^{123}I]MIBG. Se a cintigrafia com [^{123}I]MIBG for positiva, o diagnóstico está estabelecido, se for negativa, o despiste do tumor deverá ser feito através de PET preferencialmente com [^{18}F]DA ou [^{18}F]DOPA. Em última linha, se todos os testes funcionais forem negativos, é provável que o tumor expresse pouca capacidade de armazenamento de catecolaminas e poderá usar-se a

cintigrafia com análogos da somatostatina ou PET com [^{18}F]FDG. Por fim, a amostragem venosa adrenal mostra-se útil em casos selecionados quando todos os métodos de imagem falharam, mas só deverá ser feita em centros especializados. [19,34,42]

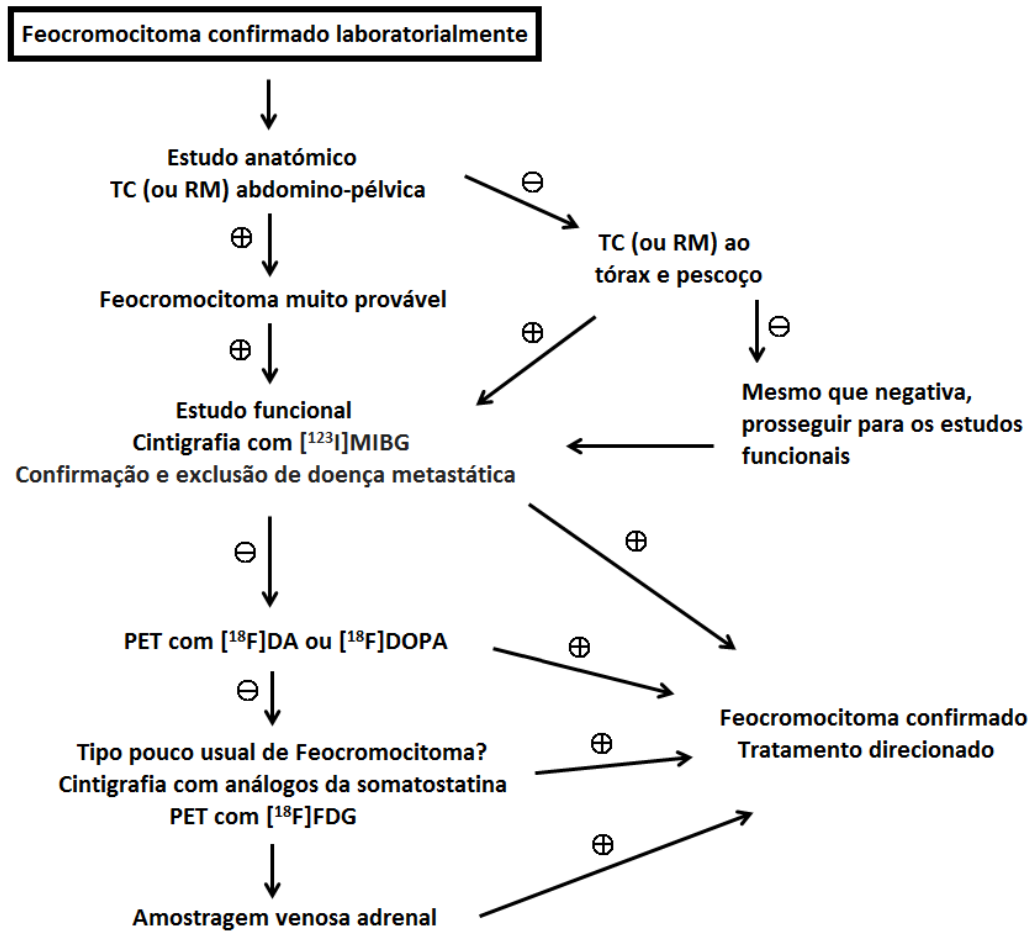


Figura 4 Algoritmo de localização através de exames imagiológicos (Adaptado de Ilias I, Pacak K. Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):479 - 491)

6. Feocromocitoma e Síndromes genéticas

Apesar de a maior parte dos feocromocitomas serem esporádicos, cerca de 10% dos casos estão associados a síndromes genéticas e até cerca de 25% dos casos aparentemente esporádicos, têm na realidade uma associação com mutações germinativas. O feocromocitoma

integra as seguintes síndromes genéticas: a doença de von Hippel-Lindau, a neurofibromatose tipo 1, as neoplasias endócrinas tipo 1 e 2 e os síndromes dos paragangliomas familiares. Estas formas hereditárias variam entre si na idade do diagnóstico, localização, potencial maligno e fenótipo de secreção de catecolaminas.^[7]

6.1. Neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2

As neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2 (MEN2) são causadas por mutações ativadoras no proto-oncogene RET localizado no cromossoma 10q11.2 que codifica um recetor tirosina-cinase, que está envolvido na regulação da proliferação celular e apoptose. Existem três subtipos de MEN2: MEN2A , MEN2B e carcinoma medular da tiroide que ocorre sozinho. O subtipo MEN2A é caracterizado por carcinoma medular da tiroide (95%), feocromocitoma (50%) e por hiperparatiroidismo (15-30%). O subtipo MEN2B é caracterizado por carcinoma medular da tiroide (100%), feocromocitoma (50%), hábito marfanóide e ganglioneuromas mucosos. O subtipo MEN2A é o mais comum, representando 95% dos casos de MEN2.^[7]

Os feocromocitomas nos casos de MEN2 são diagnosticados concomitantemente com carcinoma medular da tiroide em 35-73% dos casos e como primeira manifestação de MEN2A em 9-27% dos casos.^[43] Têm geralmente localização na glândula suprarrenal, são benignos e em cerca de 50% dos doentes são bilaterais que podem ocorrer de maneira síncrona ou metácrona. A doença maligna é encontrada em menos de 5% dos casos e está mais associada ao subtipo MEN2B. A idade do diagnóstico varia entre os 30 e os 40 anos. Nestes casos, o tumor expressa PNMT em grandes quantidades, o que proporciona uma maior conversão de norepinefrina em epinefrina. Este facto justifica o aparecimento mais precoce de sintomas caracterizados por palpitações, ansiedade, nervosismo e cefaleias.^[44,45] O teste bioquímico mais sensível é a medição de metanefrinas plasmáticas, sendo mais sensível que a medição de normetanefrinas, devido ao seu padrão secretor.^[27]

6.2. Neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1

As neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 1 (MEN1) caracterizam-se por hiperparatireoidismo, tumores dos ilhéus pancreáticos e por adenomas da pituitária. Os feocromocitomas ocorrem muito raramente nestas síndromes, mas quando surgem são geralmente únicos e benignos, cursando com hipertensão arterial e produzindo predominantemente norepinefrina.^[2]

6.3. Neurofibromatose tipo 1

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de Von Recklinghausen é um distúrbio genético causado por uma mutação inativadora do gene supressor tumoral NF1 localizado no cromossoma 17q11.2. O seu diagnóstico é feito na maior parte dos casos em crianças e é essencialmente clínico. A NF1 é caracterizada por múltiplas manchas cutâneas tipo “café com leite”, neurofibromas e hamartomas da íris. A incidência de tumores nestes doentes é mais elevada que na população geral, incluindo tumores do SNC, leucemia (particularmente a leucemia mieloide crónica), tumores carcinoides da parede duodenal, tumores das paratiroides e feocromocitoma.^[43,45]

O feocromocitoma ocorre em cerca de 0,1%-5% dos doentes com NF1 e tem características muito semelhantes às dos casos esporádicos: geralmente surgem pela 5ª década de vida, são benignos, unilaterais (84%) e raramente têm localização extra-adrenal (6%). A doença maligna é encontrada em cerca de 12% dos casos (semelhante à população em geral). Em doentes com NF1 e com hipertensão arterial a probabilidade de se ser diagnosticado um feocromocitoma é maior, por isso o controlo apertado destes doentes é aconselhado.^[28,30] Estes tumores têm um padrão secretor semelhante aos MEN2A traduzindo elevada sensibilidade às metanefrinas.^[27]

6.4. Doença de von Hippel-Lindau

A doença de von Hippel-Lindau (vHL) é causada por uma mutação no gene supressor tumoral VHL, localizado no cromossoma 3p25.5, envolvido na neogénese de vasos sanguíneos através da regulação do fator induzido pela hipóxia (HIF- α). Foram já identificadas várias mutações do gene incluindo deleções parciais ou totais. O tipo de mutação está diretamente relacionado com o fenótipo da doença. A vHL pode ser classificada em dois tipos: o tipo 1 que não cursa com feocromocitoma e o tipo 2 que tem obrigatoriamente a ocorrência de feocromocitoma. O tipo 1 é o mais comum e os doentes apresentam predisposição para o desenvolvimento de hemangioblastomas da retina e do sistema nervoso central e de carcinoma renal. O tipo 2 pode ainda ser subdividido em tipo 2C que cursa só com feocromocitoma e em 2A e 2B que cursam com feocromocitoma e múltiplos tumores característicos do tipo 1 (no tipo 2A o risco de carcinoma renal é baixo).^[43,45]

Os feocromocitomas associados à vHL têm tendência a aparecer em idades mais jovens (média aos 29 anos) e são mais frequentemente bilaterais e multifocais. Cerca de 88% dos casos surgem na glândula suprarrenal^[48]. A malignidade é encontrada menos frequentemente do que nos casos esporádicos. Estes tumores produzem maioritariamente norepinefrina devido à baixa expressão de PNMT. Estes doentes expressam, por isso, elevações isoladas dos níveis de normetanefrinas.^[27,43,45] Em aproximadamente 20% das famílias que possuem esta síndrome, foi detetada uma mutação *de novo*, realçando a importância de analisar geneticamente os doentes com casos aparentemente esporádicos.^[45] Na localização funcional dos doentes com a síndrome vHL a PET com [¹⁸F]DA mostra-se superior à cintigrafia com ¹²³I –MIBG.^[46]

6.5. Síndromes dos paragangliomas familiares

As síndromes de paragangliomas familiares (PGL) são causadas por mutações em genes que codificam subunidades do complexo succinato desidrogenase (SDH). Estas mutações levam à inativação do complexo resultando numa acumulação de succinato e num aumento de radicais livres de oxigénio. O SDH consiste em quatro subunidades codificadas por quatro genes SDHx – SDHA, SDHB, SDHC e SDHD. [7,45]

6.5.1. Paragangliomas familiares tipo 1 (PGL 1)

A PGL 1 é causada por mutações inativadoras do gene SDHD. Caracteriza-se por paragangliomas parassimpáticos da cabeça e pescoço, geralmente multifocais, e menos frequentemente por outros paragangliomas extra-adrenais. Em casos raros está associado a feocromocitoma. Nestes casos, o feocromocitoma poderá ser unilateral ou bilateral e a idade média de diagnóstico é os 35 anos. Muitas vezes a história familiar poderá estar mascarada devido a *imprinting* materno resultando unicamente na transmissão paterna. [2,7,45] O fenótipo bioquímico predominante é a hipersecreção de dopamina isolada ou conjuntamente com a hipersecreção de norepinefrina e baixos níveis de epinefrina. [27,45]

6.5.2. Paragangliomas familiares tipo 2 (PGL 2)

A PGL 2 é causada por mutações no gene SDHAF2. A perda de função do gene SDHAF2 resulta na desregulação da subunidade SDHA levando à instabilidade de todo o SDH. Esta síndrome foi associada a paragangliomas da cabeça e pescoço e feocromocitomas num estudo realizado com uma série de doentes. [7,47]

6.5.3. Paragangliomas familiares tipo 3 (PGL 3)

O PGL 3 é causado por mutações no gene SDHC. Estas mutações estão presentes em cerca de 4% dos casos de paragangliomas da cabeça e pescoço e mais raramente associadas a feocromocitoma. [45]

6.5.4. Paragangliomas familiares tipo 4 (PGL 4)

A PGL 4 é causada por mutações inativadoras do gene supressor tumoral SDHB. É caracterizado por paraganglioma extra-adrenal simpático, feocromocitoma e paraganglioma parassimpático da cabeça e pescoço. Há também maior risco para o desenvolvimento de carcinoma renal, tumores do estroma gastrointestinal (GIST), carcinoma da mama e carcinoma papilar da tireoide. Os sintomas estão mais associados ao efeito de massa do que aos efeitos das catecolaminas, traduzindo-se em sintomas e sinais atípicos que atrasam o diagnóstico. Nestes casos, os tumores são tendencialmente extra-adrenais, grandes e solitários.^[7,45,48] A doença maligna está presente em cerca de 35-38% dos casos fazendo com que a presença de mutações no gene SDHB seja fator prognóstico para malignidade.^[7,45] Os tumores secundários são, regra geral, metabolicamente mais ativos, e por isso a PET com [¹⁸F]FDG é muito útil nesta vertente.^[46,49] O fenótipo bioquímico predominante é a hipersecreção de dopamina isolada ou conjuntamente com a hipersecreção de norepinefrina e baixos níveis de epinefrina, identicamente aos PGL 2 (SDHD).^[27,45]

6.6. Outras alterações genéticas

6.6.1. Gene SDHA

O gene SDHA está localizado no cromossoma 5p15 e nunca tinha sido associado a casos de feocromocitoma ou paraganglioma até que, recentemente, um estudo demonstrou uma associação de 3% entre mutações neste gene e de feocromocitoma aparentemente esporádico.^[31,50]

6.6.2 Gene TMEM127

Foram recentemente identificadas mutações no gene TMEM127 em aproximadamente 3% de feocromocitomas aparentemente esporádicos, identificando-se assim uma suscetibilidade para o desenvolvimento deste tumor em portadores de mutações deste gene. A

localização é frequentemente adrenal, um terço dos casos são bilaterais, num quarto dos casos é identificada história familiar e são malignos em cerca de 5% dos casos. A idade média de diagnóstico é 42,8 anos. Outros tumores que foram identificados nos portadores destas mutações incluem carcinoma medular da tireoide, mielodisplasia e cancro da mama. [51,52,53]

6.6.3. Gene MAX

O gene MYC-associated fator X (MAX) está implicado na regulação da proliferação, diferenciação e morte celulares. Mutações neste gene foram já associadas ao aparecimento de feocromocitoma, apesar de não ter sido ainda descrito nenhuma síndrome. Existe uma suscetibilidade hereditária suportada pelo facto destes casos ocorrerem em idade precoce e com atingimento bilateral. Cerca de 25% dos casos apresentam metástases na altura do diagnóstico sugerindo um alto risco de malignidade. [54]

6.6.4. Genes KIF1B e EGLN1/PHD2

O gene KIF1B funciona como gene supressor tumoral essencial na apoptose neuronal. Poucos casos foram ainda descritos, mas mutações neste gene predis põem ao aparecimento de pelo menos feocromocitoma e de neuroblastomas. Nos casos descritos de feocromocitoma não foi encontrada doença maligna. [54]

Apenas um caso associado a mutação no gene EGLN1 foi descrito com apresentação de paraganglioma simpático recorrente 3 anos depois, não maligno. [54]

7. Indicações dos estudos genéticos

A componente genética dos feocromocitomas relaciona-se com maior ênfase em tumores que são geralmente múltiplos, extra-adrenais, recorrentes e malignos. A importância dos estudos genéticos nestes casos selecionados baseia-se em duas grandes razões: uma vez

que as síndromes familiares são caracterizadas pelo aparecimento de vários tipos de tumor, uma vez identificadas é possível detetá-los mais precocemente; por outro lado devido à natureza mais agressiva destes tumores é recomendado um follow-up mais apertado, de maneira a melhorar o prognóstico. Esta avaliação deve ser feita também a outros membros da família, principalmente os de primeiro grau, pois daí advêm os mesmos benefícios permitindo reduzir a morbidade e a mortalidade. Em cerca de 90% dos casos é possível encontrar positividade hereditária em doentes com feocromocitoma de etiologia genética.^[45]

Uma vez que estes testes são muito caros, não se poderão realizar a todos os doentes (embora isso fosse o ideal). Nesse sentido, há dados clínicos que influenciam as probabilidades de se detetar uma mutação: 1) história familiar ou história pessoal que se direcionem para uma síndrome (por exemplo, a existência de cancro medular da tiroide, feocromocitoma e hemangioblastoma); 2) história familiar de feocromocitoma diagnosticada; 3) feocromocitoma primário múltiplo; 4) malignidade; 5) localização extra-adrenal; e 6) idade do diagnóstico antes dos 45 anos (os feocromocitoma genéticos geralmente surgem em idades mais precoces do que os esporádicos).^[7]

Os testes genéticos que são passíveis de se fazer são aqueles direcionados para as mutações mais frequentemente encontradas: RET, VHL, SDHB e SDHD, e a figura 5 ilustra em que ocasiões deverão ser pedidos. A pesquisa de mutações no gene NF1 é apenas indicada se houver evidência clínica desta condição. Não existe uma ordem definida na realização destes testes, eles devem ser direcionados consoante a expressão do feocromocitoma. Se houver história pregressa de cancro medular da tiroide poderá começar-se pelo RET e se houver de paragangliomas da cabeça e do pescoço as probabilidades apontarão mais para uma síndrome SDHB/D. Em doença maligna ou em casos aparentemente esporádicos mas que sejam múltiplos e/ou extra-adrenais favorece uma síndrome SDHB O fenótipo secretor do tumor poderá também por em pista uma síndrome genético, assim deverá ser prioritário um

teste genético para RET num fenótipo adrenérgico, um teste genético para VHL ou SDHB/D num fenótipo noradrenérgico ou um teste genético para SDHB/D num fenótipo dopaminérgico.^[7,54,55]

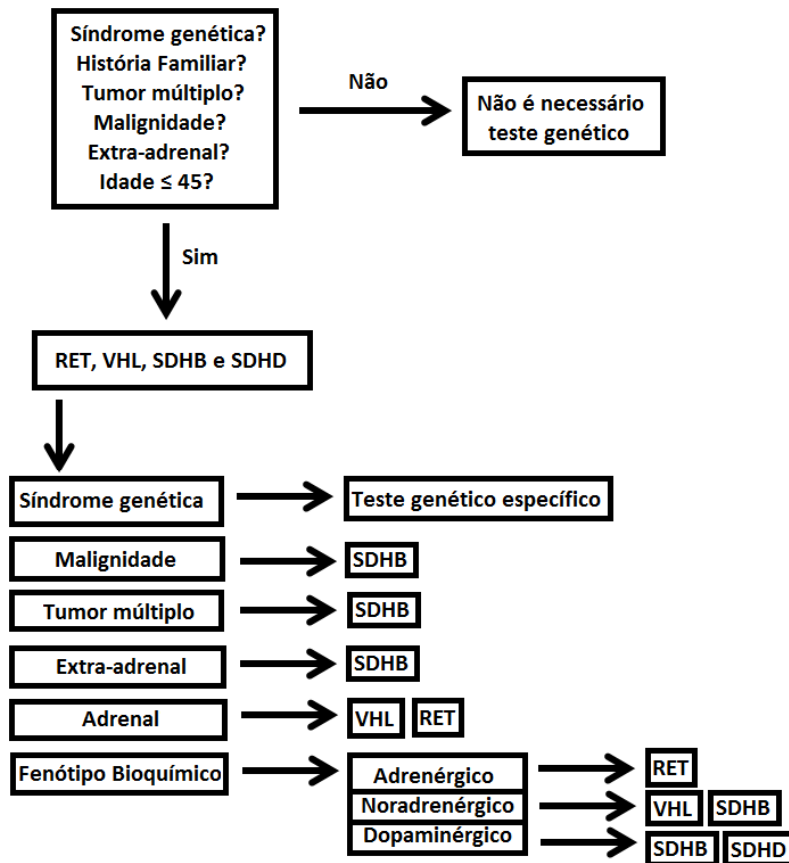


Figura 5 Estratégia de escolha do teste genético (Adaptado de Jafri M, Maher ER. (2012). "The genetics of phaeochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing." *European Journal of Endocrinology* 166: 151-158 e de Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas ". *Endocrine-Related Cancer*. 2011;18:253-276.)

Conclusão

Como referido no início desta teste, os feocromocitomas são tumores relativamente raros, mas quando surgem poderão manifestar-se de variadas maneiras, o que obriga ao clínico a ter uma mente aberta para todos os diferentes diagnósticos diferenciais. A existência de sintomas inespecíficos obrigam a uma investigação inicial de causas mais comuns, mas, no decorrer desta avaliação poderão surgir indícios que apontam para algo mais invulgar.

O reconhecimento da fisiopatologia e da ação das catecolaminas nos diferentes órgãos permite compreender a expressão clínica do tumor que é extremamente variável. A maior parte dos sintomas são desencadeados pela hipertensão arterial induzida pelas catecolaminas e existe uma tríade constituída por cefaleias, sudorese e palpitações que mostra ter uma sensibilidade e uma especificidade muito elevadas. A hipertensão arterial pode ser persistente ou paroxística. Em tumores pequenos ou secretores de dopamina a normotensão é mais frequentemente encontrada. Um feocromocitoma não diagnosticado a tempo pode culminar em falência multi-orgânica e consequente morte.

Existindo uma suspeita clínica, a sua confirmação deverá ser feita, na primeira abordagem, através de exames laboratoriais que podem ser feitos à urina ou ao sangue. Na colheita de urina deverão ser suspensos, com pelo menos duas semanas de antecedência, antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, buspirona, descongestionantes nasais, levodopa e diuréticos. O café, o chá, o chocolate, a baunilha e as situações de stress também podem falsear os resultados. A colheita de sangue deverá ser feita com o doente em decúbito, após repouso de 20 minutos e com o catéter colocado previamente. Existem vários doseamentos que podem ser feitos, mas os que se demonstram mais sensíveis e específicos são os doseamentos de metanefrinas plasmáticas ou urinárias. Se os resultados forem duvidosos o teste de supressão com clonidina tem particular interesse como complemento ao estudo laboratorial.

Uma vez confirmado bioquimicamente, o tumor deverá ser localizado. O local mais comum é a glândula suprarrenal, podendo também surgir noutras localizações abdominais ou extra-abdominais como o pescoço, cabeça, tórax, e pélvis. O diagnóstico de localização processa-se em duas etapas: localização anatómica e funcional. A localização anatómica é feita por TC (ou por RMN se a TC for contraindicada). A TC é um exame acessível e rápido capaz de detetar massas adrenais com elevada sensibilidade. Deteta ainda doença extra-adrenal e metastática. O estudo funcional é complemento obrigatório na avaliação desta patologia e a primeira abordagem deverá ser feita através da cintigrafia com [^{123}I]MIBG. Este exame possui uma especificidade elevada. Existem outras formas de avaliação alternativas que poderão ser consideradas se o resultado da cintigrafia com [^{123}I]MIBG for duvidoso, como a PET com [^{18}F]FDG, [^{18}F]DOPA, ou [^{18}F]DA. A cintigrafia com análogos da somatostatina poderá ainda ser utilizada mas só em situações muito pontuais.

Até à data foram identificados dez genes: VHL, RET, NF1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHC, TMEM127 e MAX, envolvidos no desenvolvimento de feocromocitoma. Neste contexto as síndromes genéticas a considerar são as neoplasias endócrinas tipo 1 e 2, a doença de von Hippel-Lindau, a neurofibromatose tipo 1 e as síndromes de paragangliomas familiares. A expressão do tumor é variável entre os casos esporádicos e cada uma destas formas hereditárias sendo isso um ponto de partida para a orientação de um estudo genético. Os estudos genéticos deverão então ser realizados em casos de malignidade, tumores múltiplos, localização extra-adrenal, idades jovens ou com história pessoal ou familiar. O reconhecimento destas formas hereditárias permite assim o diagnóstico precoce de familiares e uma atuação mais rápida.

Agradecimentos

Agradeço ao Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE pela disponibilidade e colaboração ajudando-me na execução deste trabalho.

Bibliografia

- [1] Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, et al. (2008). "Pheocromocytoma: Current Approaches and Future Directions." *The Oncologist* **13**: 779-793.
- [2] Karagiannis A, Mikhaidilis DP, Athyros VG, Harsoulis F. (2007). "Pheochromocytoma: an update on genetics and management." *Endocrine-related Cancer* **14**: 935-956.
- [3] Elder EE, Elder G, Larsson C. (2005). "Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: No longer the 10% tumor." *J Surg Oncol* **89**: 193-201.
- [4] Costa L, Gomes AT. (2008). "Feocromocitoma." *ARQUIVOS DE MEDICINA* **22**(6): 177-187.
- [5] Nieman LK. (2010). "Approach to the Patient with an Adrenal Incidentaloma." *J Clin Endocrinol Metab* **95**(9): 4106-4113.
- [6] Pimenta E. (2011). "Update on Diagnosis and Treatment of Resistant Hypertension." *Iranian Journal of Kidney Diseases* **5**(4): 215-227.
- [7] Jafri M, Maher ER. (2012). "The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing." *European Journal of Endocrinology* **166**: 151-158
- [8] Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinology And Metabolism Clin North Am.* 2011;40(2):295-311.
- [9] Pacak K. Pheochromocytoma: A Catecholamine And Oxidative Stress Disorder. *Endocr Regul.* 2012;45(2):65-90.
- [10] Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension.* 2006;24:2331-2339.

- [11] Leite LR, Macedo PG, Santos SN, et al. Life-Threatening Cardiac Manifestations of Pheochromocytoma. *Case Reports in Medicine*. 2010;2010.
- [12] Lopes A, Sousa C, Correia MJ, Júnior C, Rocha J, Pinto F. Miocardiopatia de Stress: primeira manifestação de feocromocitoma – caso clínico. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2010;29(06):1065-1069.
- [13] Abhinandan H, Vinayak R, Jayesh P, Rajena T. Pheochromocytoma of the Urinary Bladder: A Rare Cause of Severe Hypertension. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2012;23(4):813-816.
- [14] Nakamura K, Ogata M, Ando T, Usa T, Kawakami A. Paroxysmal Thyroid Swelling. A Forgotten Clinical Finding of Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3601-3602.
- [15] Xun-gang LI, Dong-xu Z, Xiang LI, et al. Adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma: a case report and review of the literature. *Chinese Medical Journal*. 2012;125(6):1193-1196.
- [16] Kim KH, Chung JS, Kim WT, Oh CK, Chae YB, et al. Clinical Experiences of Pheochromocytoma in Korea. *Yonsei Medical Journal*. 2011;52(1):45-50.
- [17] Edge J, Panieri E. Phaeochromocytoma - a classic (but easily forgotten) cause of anxiety. *African Journal of Psychiatry*. 2011;14:154-156.
- [18] Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: actualizações no diagnóstico e tratamento. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2009;01:99-111.
- [19] Därr R, Lenders JW, Hofbauer LC, et al. Pheochromocytoma – update on disease management. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2012;3(1):11-26.

- [20] Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, et al. Updated and New Perspectives on Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Journal of Oncology*. 2012;2012.
- [21] Pisoni R, Ahmed MI, Calhoun DA. Characterization and Treatment of Resistant Hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2010;11(6):407-413.
- [22] Antonopoulou I, Heining M. Failure to Diagnose Phaeochromocytoma Preoperatively: A Case Report and Review of Diagnostic Criteria. *Case reports in anesthesiology*. 2011;2011.
- [23] Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and Localization of Pheochromocytoma. *Hypertension*. 2004;43:907-910.
- [24] Steppan J, Shields J, Lebron R. Pheochromocytoma Presenting as Acute Heart Failure Leading to Cardiogenic Shock and Multiorgan Failure. *Medicine*. 2011;2011.
- [25] Rui M, Rosa N, Pidal A, Resende M, Fernandes AP, Agapito A, Fonseca F, Mourão L. Feocromocitoma: uma causa rara de choque e falência multiorgânica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2009;01:43-48.
- [26] Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: Graeme Eisenhofer Ph.D. and Karel Pacak M.D. Ph.D. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
- [27] Eisenhofer G, Lenders JWM, Timmers H, et al. Measurements of Plasma Methoxytyramine, Normetanephrine, and Metanephrine as Discriminators of Different Hereditary Forms of Pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2011;57:411-420.
- [28] Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: Which Test Is Best? *JAMA*. 2002;287(11):1427-1434.

- [29] Brain KL, Kay J, Shine B. Measurement of Urinary Metanephrines to Screen for Pheochromocytoma in an Unselected Hospital Referral Population. *Clinical Chemistry*. 2006;52(11):2060-2064.
- [30] Singh RJ, Eisenhofer G. High-Throughput, Automated, and Accurate Biochemical Screening for Pheochromocytoma: Are We There Yet? *Clinical Chemistry*. 2007;53(9):1565-1567.
- [31] Fishbein L, Nathanson LF. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Understanding the Complexities of the Genetic Background. *Cancer Genet*. 2013;205(1-2):1-11.
- [32] Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. 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 & Metabolism*. 2003;88(2):553-558.
- [33] Lagerstedt SA, O’Kane DJ, Singh RJ. Measurement of Plasma Free Metanephrine and Normetanephrine by Liquid Chromatography– Tandem Mass Spectrometry for Diagnosis of Pheochromocytoma. *Analysis*. 2004;611:603-611.
- [34] Ilias I, Pacak K. Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):479 - 491.
- [35] Sugawara T, Hashimoto T, Owada M, Kawamura M. CT Features of Early Pheochromocytoma. *Intern Med*. 2011;50:787.
- [36] Kota SK, Kota SK, Panda S, Modi KD. Pheochromocytoma: An Uncommon Presentation of an Asymptomatic and Biochemically Silent Adrenal Incidentaloma. *Malays J Med Sci*. 2012;19(2):86-91.

- [37] Blake MA, Cronin GC, Boland GW. Adrenal Imaging. *AJR*. 2010;194:1450-1460.
- [38] Rojo J, Toni M, Ollero MD, Pineda JJ, Munárriz P, Anda E. Serie de feocromocitomas durante 15 años en Navarra. *An. Sist. Navar*. 2012;35(2):199-206.
- [39] Garg MK, Kharb SK, Brar KS, Gundgurthi A, Mittal R. Medical management of pheochromocytoma: Role of the endocrinologist. *Indian Journal of Endocrinology And Metabolism*. 2011;15:329-336.
- [40] Bento A, Vasconcelos J, Jara A. Feocromocitoma com MIBG negativo. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2010;29(06):1059-1064.
- [41] Shah U, Giubellino A, Pacak K. Pheochromocytoma: Implications in Tumorigenesis and the Actual Management. *Minerva Endocrinol*. 2012;37(2):141-156.
- [42] Daunt N, MBBS, FRCR, FRACR. Adrenal Vein Sampling: How to Make It Quick, Easy, and Successful. *RadioGraphics*. 2005;25:143-158.
- [43] Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: The Expanding Genetic Differential Diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(16):1196-1204.
- [44] Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qi N, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. *Endocrine-Related Cancer*. 2011;18:97-111.
- [45] Karasek D, Frysak Z, Pacak K. Genetic Testing for Pheochromocytoma. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):456-464.

- [46] Havekes B, King K, Lai EW, Romijn JA, Corssmit EPM, Pacak K. New Imaging Approaches to Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Clinical Endocrinology*. 2010;72(2):137-145.
- [47] Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, Gessel BV, Oudijk L, et al. SDHA Immunohistochemistry Detects Germline SDHA Gene Mutations in Apparently Sporadic Paragangliomas and Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):E1472–E1476.
- [48] Srirangalingam U, Khoo B, Walker L, MacDonald F, Skelly RH, George E, et al. Contrasting clinical manifestations of SDHB and VHL associated chromaffin tumours. *Endocrine-Related Cancer*. 2009;16:515-525.
- [49] Blanchet EM, Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: current functional and future molecular imaging. *Frontiers In Oncology*. 2012;1:1-9.
- [50] Hensen EF, Bayley J. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Familial Cancer*. 2011;10:355-363.
- [51] Jiang S, Dahia PLM. Minireview: The Busy Road to Pheochromocytomas and Paragangliomas Has a New Member, TMEM127. *Endocrinology*. 2011;152(6):2133-2140.
- [52] Burnichon N, Lepoutre-Lussey C, Laffaire J, Gadessaud N, Molinié V, Hernigou A, et al. A novel TMEM127 mutation in a patient with familial bilateral pheochromocytoma . *European Journal of Endocrinology*. 2011;164:141-145.
- [53] Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2010;42(3):229-233.

[54] Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas ". *Endocrine-Related Cancer*. 2011;18:253-276.

[55] Tischler AS. Pheochromocytoma and Extra-adrenal Paraganglioma. *Archives of Pathology*. 2008;132:1272-1284.