



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina I

### **Feocromocitoma: O Grande Simulador**

Diogo André Gomes Ferreira Marques

---

**MAIO'2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina I

## **Feocromocitoma: O Grande Simulador**

Diogo André Gomes Ferreira Marques

**Orientado por:**

Dr. Carlos Manuel dos Santos Carvalho

---

**MAIO'2017**

## Resumo

Este trabalho desenvolve-se em torno da abordagem diagnóstica e terapêutica do caso clínico de um doente de 66 anos, sexo masculino, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, dislipidemia, doença renal crónica e diabetes mellitus tipo 2, com episódios ocasionais e de curta duração, caracterizados por náuseas, parestesias, câibras e sudorese profusa desde meados de 2012, sendo internado a 18/03/2014 após episódio semelhante, com agudização da doença renal crónica no contexto de rabdomiólise, associada a hipocaliemia ligeira. Durante o internamento, foram documentados episódios recorrentes de crises hipertensivas alternadas com hipotensão, tendo tido alta clínica para a consulta externa de Medicina Interna, com a indicação para realização de cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG e medição de Metanefrinas Urinárias Fracionadas e Catecolaminas totais na urina de 24 horas. Após realização destes meios complementares de diagnóstico, identificou-se a presença de Feocromocitoma Adrenal funcionante. Posteriormente, o doente voltou ao Serviço de Urgência no contexto de crise hipertensiva, tendo permanecido internado para preparação da intervenção cirúrgica, com instituição de terapêutica farmacológica com Fenoxibenzamina (mais tarde, associado a Nebivolol), durante 12 dias. Por último, foi submetido a adrenalectomia esquerda por via laparotómica, sem intercorrências no período pós-operatório.

Este trabalho analisa a abordagem diagnóstica e terapêutica do caso clínico, sendo proposta uma abordagem clínica alternativa, que deve ser posteriormente contextualizada com os recursos hospitalares disponíveis. Concomitantemente, é realizada uma pequena revisão bibliográfica com objetivo de definir quais os métodos de rastreio, de localização tumoral e terapêuticas disponíveis, que permitem diagnosticar e tratar os feocromocitomas de uma forma mais eficiente e com maior custo-benefício. Por fim, é proposto um plano de acompanhamento a longo-prazo deste doente, dada a falta de informação relativa ao período após o último internamento.

*O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.*

Palavras-Chave: Feocromocitoma Adrenal; Metanefrinas; Cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG; Adrenalectomia; Fenoxibenzamina.

## Abstract

This work is developed around the diagnostic and therapeutic approach of a 66 years old, male patient with a personal history of hypertension, dyslipidemia, chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus, with occasional short episodes of nausea, paresthesias, cramps and profuse sweating since mid-2012, being hospitalized on 3/18/2014 for exacerbation of chronic kidney disease associated with rhabdomyolysis and mild hypokalemia. During hospitalization, recurrent episodes of hypertensive crises and hypotension were documented. The patient was clinical discharged with indication for  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy and measurement of Fractionated Urinary Metanephrines and total Catecholamines in 24-hour urine. These diagnostic tests identified the presence of a functional Adrenal Pheochromocytoma. The patient returned to the emergency room with hypertensive crisis and was hospitalized in order to be submitted to a surgical procedure. He started phenoxybenzamine as medical treatment (later associated with nebivolol), in a 12 days regimen. Subsequently, he underwent left adrenalectomy by laparotomy, without postoperative intercurrents.

This paper analyzes the diagnostic and therapeutic approaches of this case, proposing an alternative clinical approach, which should be later contextualized with the available resources. At the same time, a small bibliographic review is carried out to define the available methods of screening, tumor localization and therapeutics that allow the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in a more efficient and cost-effective manner. Finally, a long-term follow-up plan for this patient is proposed, given the lack of information regarding the period after the last hospitalization.

*This Final Paper expresses the opinion of the author, not FML.*

Key-Words: Adrenal Pheochromocytoma; Metanephrines;  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy; adrenalectomy; phenoxybenzamine.

## Conteúdo

Resumo.....	3
Abstract .....	4
Introdução .....	6
Caso clínico.....	7
Discussão.....	14
Apresentação Clínica .....	14
Teste Bioquímicos.....	17
Métodos de Imagem .....	22
Terapêutica Médica e Abordagem Pré-operatória.....	26
Abordagem Cirúrgica.....	29
Abordagem pós-operatória e Rastreio Genético .....	30
Conclusão.....	32
Agradecimentos.....	33
Bibliografia .....	33
Anexos.....	38
Anexo 1 – Pedidos de Análises ao Exterior .....	38

## Índice de Abreviaturas

<sup>123</sup> I-MIBG – <sup>123</sup> Iodo - Metaiodobenzilguanidina	Anti- Jo-1- Anticorpo anti- Jo1	SPECT – Single Photon Emission TC
<sup>18</sup> F-FDG – <sup>18</sup> Fluor - Fluorodeoxiglucose	LRA- Lesão Renal Aguda	Anti-SSA- Anticorpo anti SSA
<sup>18</sup> F-DOPA – <sup>18</sup> Fluor - Dihidrofenilalanina	MAO – Monoaminas oxidase	Anti-SSB – Anticorpo anti-SSB
<sup>18</sup> F-FDA– <sup>18</sup> Fluor-Fluorodopamina	MCDDT – Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica	SU- Serviço de Urgência
3-MT – 3- Metoxitiramina	MN – Metanefrina	SULT1A3 – Sulfotransferase 1 A3
ACTH – Adrenocorticotropo hormone	MNs – Metanefrinas + Normentanefrina	TA- Tensão Arterial
ANA- Anticorpo Anti-nuclear	MPL – Metanefrinas Plasmáticas Livres	TAS- Tensão Arterial Sistólica
Cent-	MUF- Metanefrinas Urinárias Fraccionadas	TC- Tomografia Computorizada
COMT – Catecol O-Metiltransferase	NMN – Normetanefrinas	TRAB – Anticorpo anti-receptor TSH
DM – Diabetes Mellitus	PCR- Proteína C reactiva	Trop. - Troponinas
ECG – Electrocardiograma	PET-Scan – Positron Emission Tomography	TT- Temperatura Timpânica
ENAs – Extractable Nuclear Antigens	PG- Paranglioma	UMA- Unidade Maço Ano
E.V. - Endovenoso	PPGL – Feocromocitoma + Parangliomas	UCI – Unidade de Cuidados Intensivos
FC – Frequência Cardíaca	RMN – Ressonância Magnética Nuclear	UCIM- Unidade de Cuidados Intermédios Médicos
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana	Anti-Sc170 - anticorpo anti- topoisomerase I	
HSB – Hospital São Bernardo	Anti-Sm – Anticorpo anti-Smith	

## Introdução

Feocromocitomas são tumores raros, tipicamente secretores de catecolaminas, que apresentam alta mortalidade e morbidade. Clinicamente, estes tumores têm uma apresentação bastante variável, podendo ser confundidos com diversas entidades clínicas, sendo frequentemente sub-diagnosticados. Deste modo, o diagnóstico atempado é determinante para uma eficaz abordagem terapêutica desta situação. Raramente, estes tumores são bioquimicamente silenciosos, e conseqüentemente são assintomáticos <sup>[1], [2]</sup>.

O feocromocitoma é responsável por 0,2-0,6% dos casos de hipertensão, sendo que na idade pediátrica, este valor aumenta para 1,7%. De forma semelhante, 5% dos incidentalomas da supra-renal são feocromocitomas, e 10% dos feocromocitomas são inicialmente identificados como incidentalomas <sup>[2], [3]</sup>. Relativamente aos doentes com feocromocitomas diagnosticado, até 40% apresentam mutações genéticas da linhagem germinativa que são responsáveis pela doença, nomeadamente mutações nos genes SDH <sup>[4]</sup>. Estes casos hereditários de feocromocitoma são frequentemente multifocais, bilaterais e surgem em idade mais precoce, enquanto que os casos esporádicos são normalmente unilaterais e unicêntricos <sup>[1], [2]</sup>.

Em 85% dos casos, os feocromocitomas têm origem das células cromafins da medula supra-renal. Os restantes 15% têm origem das células cromafins extra-adrenais, nomeadamente de gânglios do sistema nervoso periférico, e nestes casos, estes tumores podem ser designados como paragangliomas (PG). Os paragangliomas têm normalmente origem nos tecidos cromafins derivados do sistema nervoso simpático e localizam-se, por ordem decrescente de frequência, no abdómen, pélvis ou no mediastino. Em alguns casos, os paragangliomas podem ter origem nos gânglios parassimpáticos da cabeça e do pescoço (associados aos nervos facial e glossofaríngeo), e como tal, não secretam catecolaminas <sup>[2]</sup>.

Dada a importância clínica desta patologia, e de modo a fazer uma revisão da literatura mais recente, decidi abordar este tema tendo como base a discussão de um caso clínico do Hospital São Bernardo (HSB), de Setúbal. Neste trabalho não irá ser abordado o feocromocitoma maligno, dado ser uma entidade que apresenta uma abordagem terapêutica bastante distinta e não estar relacionado com o caso clínico escolhido.

## Caso clínico

Homem de 66 anos, caucasiano, independentes nas atividades de vida diária, reformado (ex-taxista), com antecedentes pessoais de: Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, diagnosticada em 2012, controlada com recurso a Metformina 850g em ambulatório; Dislipidemia, com data desconhecida de diagnóstico, medicada com Sinvastatina 20 mg em ambulatório; Hipertensão arterial mal controlada, com data desconhecida de diagnóstico, sob terapêutica com Amlodipina e Nebivolol em ambulatório; Doença Renal Crónica, diagnosticada em 2012 (creatinina sérica basal 1,37 mg/dl); Canal Medular Estenótico, com data de diagnóstico desconhecida, na sequência de um quadro prolongado de lombo-cialgia, confirmado com recurso de Ressonância Magnética (RMN), sendo acompanhado na Ortopedia.

Desde meados de 2012, refere episódios ocasionais, com duração de 1-3 horas, e caracterizados por parestesias e caíbras generalizadas (com predomínio, na região gemelar), náuseas, sudorese profusa e/ou palpitações, frequentemente acompanhados por “picos hipertensivos” (sic), sem nenhum factor precipitante identificado, nomeadamente a descontinuação da terapêutica anti-hipertensiva, negando outra sintomatologia gastro-intestinal acompanhante (nomeadamente pirose, diarreia ou obstipação). Durante este período, o doente teve um internamento no Serviço de Cardiologia do HSB, em Agosto de 2012, por crise hipertensiva e agudização da Doença Renal Crónica. Neste internamento, tanto o Electrocardiograma (ECG) (supra-desnivelamento ST em DI e aVL, esboçando infra-desnivelamento ST nas derivações inferiores) como as Troponinas séricas (troponina I 0.186 ng/mL, em curva descendente) indicavam a possibilidade de Síndrome Coronário Agudo, sendo que esta hipótese foi excluída após realização de Coronariografia, que não revelou presença de doença coronária. Teve alta, com indicação para manter terapêutica com Nebivolol e iniciar terapêutica com Ácido Acetilsalicílico 100 mg/dia.

O doente apresentava hábitos tabágicos de 1 maço durante 48 anos (UMA de 48), sendo ex-fumador há 6 anos. Apresentava consumos de um copo de vinho tinto por refeição (24 g de álcool diárias). Nega hábitos toxicofílicos. Nega a prática de exercício físico. Sem história de traumatismo recente. Não apresenta antecedentes familiares relevantes.

Aparentemente saudável até 3 dias antes do internamento, quando refere início insidioso de quadro clínico caracterizado por náuseas e vômitos alimentares, sem

sangue ou conteúdo bilioso, acompanhadas por palpitações ocasionais. Manteve a sintomatologia até ao dia do internamento (18/03/2014), quando refere aparecimento súbito de parestesias bilaterais, simétricos e distais dos membros Inferiores (região gemelar), acompanhado por fraqueza muscular generalizada dos membros inferiores, de predomínio noturno. Nega dor abdominal, diarreia ou outra sintomatologia gastro-intestinal. Nega alterações génito-urinárias, nomeadamente alterações urinárias.

Ao exame objetivo na admissão, o doente apresentava-se consciente, colaborante e orientado, normotenso (TA: 99/70 mmHg), taquicárdico (FC 107 bpm) e apirético (TT: 36,5 °C). Glicémia Capilar 169 mg/dl. Na avaliação neurológica, não apresentava sinais neurológicos focais.

Face ao quadro clínico, foi realizada avaliação analítica, com as seguintes alterações: leucocitose sem neutrofilia (18600/uL; N:61,8%) e sem aumento da PCR (0,12 mg/dL); Aumento da Creatinina (1,77 mg/dL, sendo o valor basal 1,37 mg/dL) e Ureia sérica (74 mg/dL); Hipocaliémia (3,4 mmol/L); Aumento da enzimologia muscular (CK: 3474U/L, CKMB:107U/L, Troponina I: 0.04 ng/mL). T4 livre 0,74 ng/dL e TSH 0,17 mUI/mL. Hiperglicémia (251 mg/dL). Urina tipo II não apresentava sem sinais de infeção. Sem dados relativos ao débito urinário.

Dada a existência de um quadro clínico compatível com Rabdomiólise associado à agudização da Doença Renal Crónica, decidiu-se internar o doente para investigação etiológica.

No primeiro dia de internamento, o doente apresentava-se assintomático, tendo sido reavaliado clínica e analiticamente. Apresentava-se colaborante, vígil e orientado (no tempo, espaço e pessoa), sem alterações relevantes no exame neurológico e osteo-articular (nomeadamente, sem sinais neurológicos focais ou meníngeos, dor à palpação das massas musculares, zonas de atrofia, parésias, diminuição da força muscular dos membros superiores e inferiores, hiper/hipotonia ou hipo/hiperreflexia), taquicárdico (>100 bpm) e hipertenso, com mau controlo glicémico e sem edemas. Foi referida a presença de fasciculações do quadricípite crural e tibial anterior esquerdo. Analiticamente, apresentava-se sem leucocitose ( $8,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), PCR 0,12 mg/dL, normocaliémia (4,0 mmol/L), com redução acentuada da enzimologia muscular (CK 1698 U/L; CK-MB 56 U/L).

Durante o internamento, o doente apresentou-se com um mau controlo glicémico e hipertensivo, com picos hipertensivos alternados com hipotensão, acompanhados por uma sensação de “cabeça vazia” (sic), e associados com a defecação. Ao quinto dia de

internamento, ocorreu um novo episódio de caibras do MI esquerdo e dos 3º e 4º dedos da mão esquerda, que ficaram rígidos, arqueados e com dificuldade na mobilização, com posterior resolução espontânea do quadro, e um episódio matinal de vômitos alimentares acompanhados por náuseas e palpitações.

Ao longo do internamento, o doente foi sujeito um controlo analítico intensivo (a cada 2-3 dias). Desta forma observou-se uma melhoria gradual da função renal (Creatinina sérica na alta clínica: 1,17 mg/dl) e da enzimologia muscular (na alta clínica, CK 239 U/L; CK-MB 35 U/L). O doente foi ainda sujeito a outros meios complementares de diagnóstico para investigação etiológica da Rabdomiólise: HIV1/2+Agp24HIV Negativo; ANA negativo; ENAs negativo (SSA, SSB, Sm RNP, Scl70, Jo-1, cent); Ac. Anti-Tiroglobulina 1,3 UI/mL; Ac. Anti-Tiroide Peroxidase <1,0 UI/mL; TRAB 0,93 UI/mL; Factor Reumatóide <10UI/mL; Vit. B12 382 pg/mL; Ác. Fólico 5,3 ng/mL (baixo); Eletroforese de Proteínas com hipogamaglobulinémia ligeira, e aumento das globulinas Beta e alfa 2; foi ainda realizada uma Ecografia Tiróidea compatível com doença nodular da tiroide, sem adenopatias peri-tiroideias. Raio-X tórax sem alterações relevantes.

Dada a boa evolução clínica e analítica do doente, no dia 04/04/2013 teve alta do Serviço de Medicina do Hospital de São Bernardo. Contudo, dada a grande variabilidade tensional observada durante o internamento, e conseqüente suspeita de feocromocitoma, foi pedida a realização em ambulatório da cintigrafia <sup>123</sup>I-MIBG e da medição das Metanefrinas Fracionadas e Catecolaminas Urinárias 24h, tendo suspenso a terapêutica com Alprazolam e com Nebivolol. O doente foi ainda encaminhado para a Consulta de Medicina Interna.

Na avaliação da colheita da urina 24h, o doente apresentava um aumento significativo da metanefrina 5986 µg/24h (V.R. <400 µg/24h), e níveis de catecolaminas totais e normetanefrina dentro dos valores de referência (71,25 mg/24h e 29 µg/24h, respetivamente). Por outro lado, em relação à cintigrafia <sup>123</sup>I-MIBG de corpo inteiro, foi observado “nódulo de grandes dimensões (7-8cm) na supra-renal esquerda que apresenta uma zona de fixação do marcador radioativo no contorno supero-interno do nódulo, que indica a presença de extensa zona de necrose intra-tumoral, e sem evidência de outras lesões ocupando espaço no restante corpo” [Figura1].

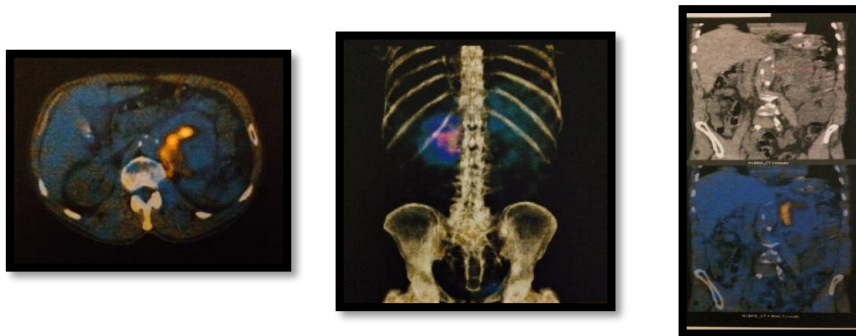


Figura 1- Cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG de corpo inteiro. Observa-se nódulo de grandes dimensões (7-8cm) na Supra-Renal esquerda que apresenta uma zona de fixação do marcador radioativo no contorno supero-interno do nódulo.

Na consulta de revisão, no dia 27/05/2014, o doente apresentava-se clinicamente estável, contudo referiu recorrência de episódios semelhantes aos previamente descritos. Dado o resultado dos MCDT (Metanefrinas Fracionadas Urinárias e cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG), foi realizado o diagnóstico provisório de Feocromocitoma Adrenal não metastizado.

Manteve-se clinicamente estável até ao dia 01/06/2014, quando o doente recorre ao SU do HSB por início súbito, no domicílio, de um quadro clínico caracterizado por náuseas e vômitos pós-prandiais, de conteúdo alimentar, sem fatores de alívio ou agravamento e para o qual não fez medicação. O doente procedeu à medição da tensão arterial no domicílio, tendo registado valores de "17/6" (sic). Nega dor abdominal ou torácica. Nega aura, incontinência de esfíncteres, mordedura da língua. Nega angor, dispneia, sudorese, palpitações, síncope e cefaleias. Nega ainda fadiga, emagrecimento, poliúria e polidipsia.

Aquando da admissão no SU, o doente foi medicado com Ranitidina e Metoclopramida. Segundo o registo médico, o doente apresentava-se com mal-estar geral, confuso e disártrico, razão pela qual foi transportado para a Sala de Reanimação.

Na Sala de Reanimação, o doente estava consciente, colaborante, disártrico e confuso, eupneico, SaO<sub>2</sub> 99% (ar ambiente), com febre (Temperatura Timpânica 38,5 °C). Tensão Arterial 240/120 mmHg, taquicárdico (107 bpm), pulso radial rítmico, regular, amplo e simétrico (restantes pulsos também avaliados, e sem alterações). Apresentava-se sem alterações relevantes na auscultação cardio-pulmonar e na observação da região abdominal. Sem edemas dos membros Inferiores ou empastamento gemelar. Sem sinais neurológicos focais, nomeadamente paresias, parestesias ou movimentos tónico-clónicos. Na fundoscopia, apresentava sinais de Arteriopatia Hipertensiva de grau indeterminado, mas sem edema da papila (Grau  $\leq 3$ ).

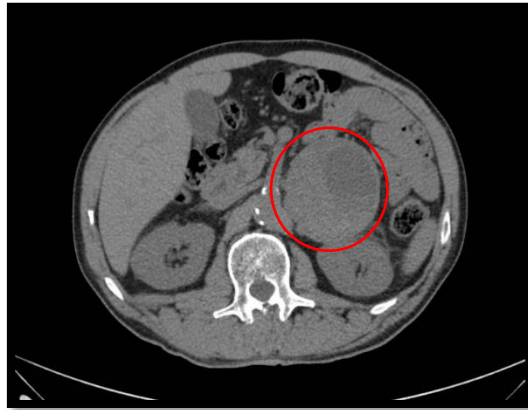
Na admissão deste segundo internamento, o doente apresentava leucocitose ( $16,1 \times 10^3/uL$ ) sem neutrofilia (N: 70,9%), com PCR negativa (0,08 mg/dL), agravamento da função renal (Creatinina 1,67 mg/dL, Ureia 72 mg/dL), aumento da enzimologia muscular (CK 696 U/L; CK-MB 51 U/L; Troponinas I 0,1 ng/mL) e com hipercalcémia (11,20 mg/dL). Sem alterações da função hepática, tiroideia e pancreática. Sem alterações da Urina tipo II, incluindo cetonúria. Foi ainda realizada uma Gasometria Arterial, que detetou a presença de acidose metabólica não compensada (ph 7,34; pCO<sub>2</sub> 35 mmHg; pHCO<sub>3</sub>- 18,9 mmol/L; pO<sub>2</sub> 35 mmHg; SaO<sub>2</sub> 94%) com Lactatos aumentados (6,6 mmol/L). O doente realizou ainda uma TC Crânio-encefálica (sem alterações agudas), telerradiografia do tórax (sem alterações parenquimatosas) e ECG (sem sinais de isquemia aguda do miocárdio). Na sequência deste quadro clínico, o doente foi internado com o diagnóstico provável de Encefalopatia Hipertensiva, possivelmente associada ao Feocromocitoma, e Acidose Láctica, no contexto da terapêutica com metformina.

No primeiro dia do internamento, o doente manteve-se hemodinamicamente estável (contudo, persistentemente taquicárdico) sob terapêutica anti-hipertensora, sem novos episódios de vômitos, palpitações ou aumentos súbitos da PA. Bom controlo glicémico com insulino-terapia. Apesar da evolução clínica favorável, o doente permaneceu internado para planeamento cirúrgico.

No segundo dia deste internamento, o doente apresentava normalização dos parâmetros analíticos inflamatórios (Leucócitos  $12,4 \times 10^3/uL$ ; PCR 0,79 mg/dl), aumento das enzimas musculares (CK 994 U/L; CK-MB 54 U/L) e melhoria dos parâmetros de função renal (creatinina 1,51 mg/dL; ureia 72,2 mg/dL). No terceiro dia de internamento, apresentava-se sem leucocitose, e parâmetros de função renal e de tecido muscular normalizados.

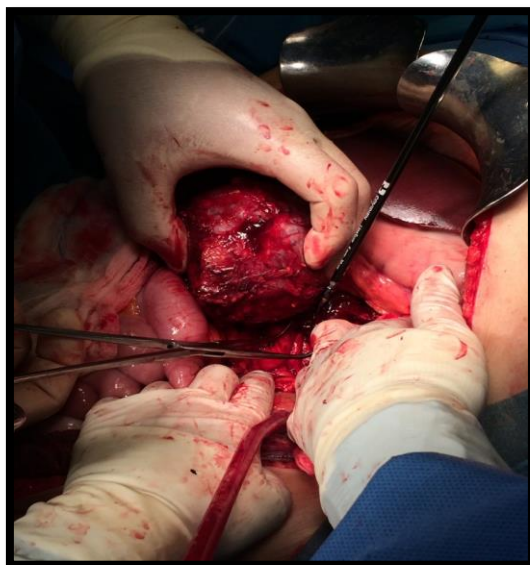
Ao quarto dia de internamento (05/06/2014), o doente foi transferido para a Unidade de Cuidados Intermédios Médicos (UCIM), para realização da terapêutica pré-operatória com Fenoxibenzamina 10 mg e reforço hídrico. No dia 2º dia de internamento na UCIM (06/06/2014), foi realizada uma TC das Supra-Renais, sem administração E.V. de contraste iodado (dada a informação clínica de feocromocitoma), e sem opacificação oral do tubo digestivo, que identificou a presença de uma “formação nodular volumosa ocupando a supra-renal esquerda, heterogénea, com áreas de menor densidade no interior podendo depender de um componente lipomatoso ou um componente quístico, medindo esta massa cerca de 77 mm no seu eixo longitudinal, 76

mm antero-posterior e 70 mm transversal [Figura 2]. Encontra-se bem delimitada em relação às estruturas adjacentes, sem sinais de invasão, contudo, estando em íntimo contacto com o pilar esquerdo do diafragma, com o qual não se conseguiu estabelecer, por vezes, um plano de clivagem seguro”. No 7º dia de internamento na UCIM, foi observado na consulta de Anestesiologia, que suspendeu o Ácido Acetilsalicílico (tendo em conta marcação de cirurgia em 7 dias) e iniciou terapêutica com Nebivolol 2,5 mg. Ao 12º dia de internamento na UCIM, o doente suspende Fenoxibenzamina e Nebivolol. Durante a estadia na UCIM, apresentou taquicardia mantida (apesar da terapêutica com beta-bloqueante) com picos hipertensivos (controlados com Nifedipina e Ramipril em SOS), episódios recorrentes de sudorese noturna e picos febris ocasionais (37,5-38,7°C), não tendo sido diagnosticado nenhum foco infeccioso nas hemoculturas, uroculturas ou no exame cultural da linha arterial.



*Figura 2 - Tomografia Computorizada das Supra-Renais sem contraste endovenoso. Observa-se formação nodular volumosa ocupando a supra-renal esquerda, heterogênea, com áreas de menor densidade no interior (77 mm no seu eixo longitudinal, 76 mm antero-posterior e 70 mm transversal).*

No dia 17/06/2014, o doente foi sujeito a adrenalectomia esquerda por via laparotômica, tendo sido transferido posteriormente para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) [Figura 3]. Segundo o relato cirúrgico: “Laparotomia subcostal bilateral. (...) abaixo do bordo inferior do pâncreas palpa-se lesão dura, com cerca de 10 cm de diâmetro correspondente ao feocromocitoma já conhecido; (...) Incisão do retroperitoneu e mobilização da massa supra-renal que apresenta muitas aderências; (...) Remoção do tumor (...)”.



*Figura 3 – Adrenalectomia esquerda por via laparotômica.*

Permaneceu internado na UCI durante 2 dias, com bom controlo tensional sob noradrenalina endovenosa (5/50, 8cc/h – 13 mcg/min.) e com reforço hídrico. De seguida, foi transferido para o serviço de Cirurgia, onde realizou o desmame de Noradrenalina. Teve alta para o domicílio no dia 23/06/2014.

Por último, a Anatomia-Patológica emitiu o resultado da peça operatória no dia 03/07/2014:

- Descrição Macroscópica: tumor em parte castanho sólido e em parte com áreas quísticas, com conteúdo hemorrágico, que ocupa toda a peça.
- Descrição Microscópica: Neoplasia capsulada, de padrão trabecular-insular e ligeiro a moderado pleomorfismo nuclear. Há zero a uma mitose por 30 campos de grande ampliação (x40). Índice de Ki67 inferior a 3%. Escassos focos hemorrágicos. Não se observa necrose, rutura da cápsula, nem trombozes vasculares tumorais. As células neoplásicas reagem positivamente para cromogranina e sinaptofisina. Positividade predominante das células sustentaculares, para a pS100. Negatividade para AE1/AE3.
- Diagnóstico: Feocromocitoma adrenal.
  - Não se observam aspetos sugestivos de eventual comportamento agressivo.

## Discussão

### Apresentação Clínica

O doente apresenta antecedentes de ex-fumador de 48 UMA, canal medular estenótico, DM tipo 2, dislipidemia, doença renal crónica e hipertensão mal controlada, com episódios recorrentes de sensação de mal-estar geral, náuseas, sudorese profusa, caibras e parestesias dos membros inferiores, que duravam 1-3 horas e acompanhados por “picos hipertensivos”, tendo tido um internamento em Agosto de 2012, na sequência uma crise hipertensiva, agudização da doença renal crónica. Relativamente ao primeiro internamento, o doente foi admitido por episódio semelhante aos já descritos, mas de duração superior (3 dias) e acompanhada por vómitos alimentares, estando normotenso mas taquicardico, e sem outras alterações no exame objetivo.

As náuseas, vómitos e palpitações podem estar presentes em várias patologias, e como tal, isoladas são altamente inespecíficas. Por outro lado, a fraqueza muscular e parestesias, apesar de também serem sintomas inespecíficos, podem indicar a presença de distúrbios neuro-hormonais, musculares ou de distúrbios hidro-electrolíticos. A presença de fraqueza muscular e parestesias nas porções mais distais dos membros inferiores, permite excluir a maioria das miopatias, e a inexistência de dor à palpação das massas musculares afetadas torna pouco provável a possibilidade de miosite. Paralelamente, a ausência de alterações significativas no exame neurológico realizado nos primeiros dias de internamento, permite excluir a existência de uma polineuropatia periférica. Assim sendo, o quadro clínico aparenta ser resultado de uma patologia com envolvimento sistémico. Tendo em conta a ordem com que surgiram os sintomas do episódio que motivou o internamento, a sintomatologia neuro-muscular pode ser secundária a distúrbios hidro-electrolíticos provocados pelos vómitos alimentares, contudo esta pode ser só uma manifestação tardia da mesma causa orgânica, dado que o doente apresenta episódios anteriores de duração inferior e com a presença concomitante de todos estes sintomas. Deste modo, coloca-se como prováveis as hipóteses de síndrome coronário agudo, patologia gastro-intestinal (incluindo, gastroenterite infecciosa), cetoacidose diabética, tempestade hipertiroideia (apesar de não existirem os sintomas típicos de hipertiroidismo), crise hipertensiva (nomeadamente por crise de abstinência de  $\beta$ -bloqueante), neuropatia autonómica (secundária à DM tipo 2).

Na avaliação analítica realizada, o doente apresentava leucocitose marcada (sem neutrofilia ou aumento de PCR), redução da função renal com hipocaliemia ligeira,

hiperglicemia e aumento acentuado da enzimologia muscular. A presença da CK aumentada, com troponinas e CK-MB dentro dos valores de referência, é um indicador sensível de rhabdomiólise (agravada pela toma de Sinvastatina), sendo que nestas situações costuma ocorrer hipercaliemia, hipocalcemia e desenvolvimento de LRA, a presença de hipocaliemia pode indicar a existência de um fator responsável pela perda de potássio. Durante a investigação de rhabdomiólise, excluiu-se a existência de poliomiosite, de polineuropatia secundária a HIV ou déficit de Vit. B12, com hormonas tiroideias dentro dos valores de referência.

Características sugestivas de Feocromocitoma	
➤ <b>Hipertensão Persistente ou Paroxística</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pressão arterial marcadamente variável (c/ ou s/ hipotensão ortostática)</li> <li>○ Paroxismos súbitos (c/ ou s/ hipertensão subsequente) em relação com: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stress: Anestesia, Angiografia, Parto</li> <li>▪ Provocação Farmacológica: Histamina, Nicotina, Cafeína, Beta-Bloqueantes, Glucocorticoides, Anti-depressivos Triciclicos</li> <li>▪ Manipulação do Tumor: Palpação abdominal, urinar.</li> </ul> </li> <li>○ Paciente persistentemente Normotensivo (Raro)</li> <li>○ Apresentações pouco frequente: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infância, Gravidez, Familiar</li> <li>▪ Adenomas Endócrinos Múltiplos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor medular da Tiróide (MEN2)</li> <li>• Neuromas da mucosa (MEN2B)</li> </ul> </li> <li>▪ Síndrome Von-Hippel Lindau</li> <li>▪ Lesões Neurocutâneas: Neurofibromatose.</li> </ul> </li> </ul>
➤ <b>Sintomas associados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quadros súbitos com cefaleias, sudorese, palpitações, ansiedade, náusea, vômitos.</li> <li>○ Dor de peito ou abdómen.</li> </ul>
➤ <b>Sinais associados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sudorese, taquicardia, arritmia, palidez, perda de peso.</li> </ul>

*Tabela 1- Características sugestivas de Feocromocitoma: Retirado de L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, PhD and Robert O. Bonow, MD, MS; Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th Edition; Elsevier. 2015.*

No primeiro internamento foram registados períodos alternados de hipertensão, acompanhados pela sensação de “cabeça vazia” e precipitados pela defecação, apresentando mau controlo glicémico e taquicardia persistente, sob terapêutica com Nebivolol. A presença de picos alternados da pressão arterial associados com a defecação, com taquicardia persistente e mau controlo glicémico são altamente sugestivos de feocromocitoma. A tempestade hipertiroideia poderia dar um quadro clínico semelhante, contudo não é comum apresentar o aumento da pressão intra-abdominal como factor precipitante destas variações tensionais, e o doente apresentavam as hormonas tiroideias dentro do intervalo de referência.

Sinais e sintomas presentes no Feocromocitomas	
Comuns:	Pouco frequentes:
Hipertensão Persistente ou paroxística	Febre (estado hipermetabólico)
Hipotensão (incluindo Postural)	Obstipação
Cefaleias, características variáveis (até 90%)	<i>Flushing</i> (raro, associado a paroxismos)
Sudorese Profusa (60-70%)	Fenómeno de Raynaud
Perda de peso, sem anorexia	Tremor
Fraqueza generalizada	Convulsões e Alt. Mentais
Distúrbios da ansiedade	Hiperglicémia

Tabela 2 - Sintomas e sinais de Feocromocitoma. Adaptado de Pacak et al., “Pheochromocytoma” (*Endocrinology: Adult and Pediatric*, 7th ed., pg 1902-1930) <sup>[5]</sup>.

A apresentação clínica do feocromocitoma está bastante dependente da atividade metabólica das catecolaminas secretadas pelo tumor, e como tal, é bastante variável, sendo que 8-10% são assintomáticos (e representam tumores não-funcionantes ou de pequenas dimensões). A presença de cefaleia, sudorese profusa, arritmias frequentes e palidez durante as crises hipertensivas são altamente sugestivas de feocromocitomas, sendo que a existência da tríade constituída por cefaleias, sudorese profusa e taquicardia em doentes hipertensos apresenta uma sensibilidade de 90,9% e especificidade de 93,8%; o doente do caso clínico apresentava todos estes sintomas, exceto as cefaleias. Paralelamente, a presença de hipertensão persistente ou paroxísticas é o sinal clínico mais frequente, estando presente em 85-90% dos casos. Contudo, os doentes podem apresentar-se com hipotensão, particularmente hipotensão postural ou com episódios alternados de hipertensão e hipotensão, como foi relatado durante o primeiro internamento. Este fenómeno é mais frequentemente observado em doentes com tumores secretores de epinefrina ou com outros componentes vasodilatadores. A

hipotensão pode ainda ser secundária à hipovolémia, reflexo autonómicos anómalos (que pode estar presente neste doente, devido à DM tipo 2), estimulação diferencial alfa e beta ou como resultado de um neuropéptido co-secretado. A restante sintomatologia pode ser observada na [Tabela 2] <sup>[5]</sup>.

As crises paroxísticas podem durar segundos-horas, com intervalos inter-crisis variáveis. Tipicamente são caracterizados por um aumento súbito da TA, cefaleia intensa (frequentemente pulsátil), sudorese profusa (generalizada), ansiedade ou desespero, palidez, náusea (com ou sem vômito) e dor abdominal, torácica ou ambas. Estes episódios podem ser precipitados por procedimentos invasivos, administração de anestesia, ingestão de produtos com tiramina (nomeadamente, queijos, cerveja, banana e chocolate), aumento da pressão abdominal (secundária a palpação, defecação, queda, acidente ou gravidez) e uso de determinados fármacos. Relativamente aos fármacos, e apesar da metoclopramida ser o fármaco de maior risco, todos os fármacos que ativem o sistema nervoso simpático apresentam risco de induzirem crises paroxísticas, nomeadamente os  $\beta$ -bloqueantes (usado na terapêutica pré-operatória), anti-depressivos tricíclicos, glucagon, glucocorticoides e ACTH. Por último, nos casos de feocromocitoma localizado na bexiga, as crises podem ser precipitadas pela micção ou distensão vesical <sup>[5]</sup>.

### Teste Bioquímicos

Face à suspeita clínica de Feocromocitoma, segundo as recomendações do *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, deve ser realizada uma avaliação bioquímica inicial que inclua a medição das Metanefrinas Plasmáticas Livres (MPL) ou das Metanefrinas Urinárias Fracionadas (MUF) (não excluindo a utilização de outros métodos bioquímicos) <sup>[2]</sup>. Este caso clínico seguiu esta recomendação, tendo sido realizada a medição das Metanefrinas Fracionadas e catecolaminas totais na urina de 24 horas. Esta escolha deveu-se à incapacidade de avaliar as Metanefrinas plasmáticas livres em ambulatório (consultar [Anexo 1 – Pedidos de Análises ao Exterior](#)). Na [Tabela 3] são enumeradas as situações clínicas que necessitam de rastreio bioquímico.

Em relação aos testes bioquímicos existentes, tanto a medição das MPL como das MUF mostraram ter uma capacidade diagnóstica superior aos restantes (catecolaminas plasmáticas e urinárias, ácido vanilmandélico urinário, metanefrinas urinárias totais urinárias) <sup>[6], [7]</sup>. Ambos os testes também mostraram ter uma sensibilidade superior aos restantes (96-100%), sendo bons testes de rastreio. Contudo, as MPL e MUF não

apresentam uma alta especificidade, apresentando uma elevada taxa de falsos-positivos (varia consoante o *cut-off* e dos métodos quantitativos laboratoriais utilizados) [6]-[11]. Adicionalmente, Lenders et al constatou a superioridade diagnóstica das MPL relativamente às diversas associações entre testes bioquímicos, dado que os últimos apresentam um ligeiro aumento da sensibilidade com o decréscimo acentuado da especificidade [6].

---

#### Situações clínicas para rastreio de Feocromocitoma

---

Sintomas e sinais de PPGL, nomeadamente se sintomas paroxísticos associados com o uso de medicamentos com efeitos adversos.

Incidentaloma Adrenal, com ou sem hipertensão.

Predisposição hereditária ou características sindrômicas sugestivas de PPGL hereditário.

História prévia de PPGL.

---

*Tabela 3 - Indicações para a realização de Testes Bioquímicos de Rastreio. Retirado de Lenders et al., "Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline" (J Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99(6):1915–1942) [2].*

Estas diferenças existentes entre os vários testes podem ser explicadas segundo alguns princípios teóricos, analisando o metabolismo das catecolaminas representado na [Figura 4]. Segundo Eisenhofer et al, uma percentagem considerável de feocromocitomas apresentam níveis de catecolaminas plasmáticos dentro dos intervalos de referência, tendo registado que 23% e 68% dos casos com valores de norepinefrina e epinefrina dentro da normalidade, respetivamente, dos quais 69% eram casos sindrômicos, o que justifica a baixa sensibilidade das catecolaminas [12]. Contrariamente às catecolaminas, que podem apresentar uma secreção episódica ou reduzida (por exemplo, em doentes assintomáticos), as metanefrinas são produzidas continuamente, na sua forma livre, dentro das células cromafins do feocromocitoma e são secretadas por um processo independente da libertação exocitótica de catecolaminas. As metanefrinas são metabolitos resultantes da O-metilação das norepinefrina e epinefrina pela catecol-O-metiltransferase (COMT), que se encontra presente nas células cromafins da supra-renal e nos tecidos extra-neurais (em menor escala). Por outro lado, a COMT encontra-se ausente nos tecidos do sistema nervoso simpático, onde predomina a metabolização intra-celular das catecolaminas pela ação da monoamina oxidase (MAO). Importa referir que mais de 91% da metanefrina circulante e de 25-40% da normetanefrina circulante é produzida nas células cromafins da supra-renal. Por último, em relação ao ácido vanilmandélico, pelo menos 90% é produzido no fígado, através da metabolização das catecolaminas e seus metabolitos pela álcool



conjugadas podem variar consoante vários fatores extrínsecos e intrínsecos não relacionados com o feocromocitoma (por exemplo, a alimentação) <sup>[13],[16]</sup>.

<b>MLP</b>	<b>Colheita em supina</b>		<b>Colheita na posição sentada</b>	
	<b>Cut-off Supina</b>	<b>Cut-off Sentado</b>	<b>Cut-off Supina</b>	<b>Cut-off Sentado</b>
<i>Sensibilidade</i>	99%	-	99%	96%
<i>Especificidade</i>	91%	-	75%	-

Tabela 4 - Os efeitos da postura corporal, durante a colheita, na avaliação bioquímica das Metanefrinas plasmáticas. Adaptado de Lenders et al., "Is Supine Rest Necessary before Blood Sampling for Plasma Metanephrines?" (Clinical Chemistry 53, No. 2, 2007 353) <sup>[17]</sup>.

Em segundo lugar, deve ser tido em consideração as características da colheita em cada um dos testes bioquímicos. Na avaliação quantitativa das Metanefrinas Livres Plasmáticas, a colheita do sangue está recomendada com o doente em posição de supina, há > 30 minutos <sup>[2]</sup>. Esta recomendação tem como base vários estudos onde se observou, em doentes com e sem feocromocitoma, um aumento estatisticamente significativo das MPL quando a amostra é colhida com o doente sentado (segundo Lenders et al., aumento da normetanefrina de 30% e da metanefrina de 27% em relação à colheita do sangue com o doente em supina; resultados semelhantes foram obtidos por De Jong et al), e como pode ser observado na [Tabela 4], tem impacto no valor diagnósticos desses testes <sup>[16]-[18]</sup>. Como tal, e de modo a preservar a sensibilidade das MPL, caso não seja possível a colheita de sangue na posição de supina, pode ponderar-se a colheita com o doente sentado, aplicando os intervalos de referência da posição de supina, sendo obrigatório a confirmação, em caso de resultado positivo, com a repetição do teste na posição de supina <sup>[2]</sup>. Alternativamente, pode recorrer-se à colheita de urina de 24h para medição das MUF, dado que estas apresentam pouco variação com as alterações de posição. Isto acontece porque as metanefrinas conjugadas apresentam uma clearance mais lenta que as metanefrinas livres, e como tal estão presentes em concentrações mais estáveis, e como tal pode ser mais cómoda.

Neste contexto importa referir que ambas as medições são amplamente influenciadas pela toma de determinados fármacos, (principalmente, anti-depressivos tricíclicos e Fenoxibenzamina), tendo este efeito sido restrito à NMN urinária e plasmática, resultando num aumento dos falsos-positivos. Outros fármacos, entre os quais  $\beta$ -bloqueantes e bloqueadores dos canais de cálcio, parecem ter algum impacto nas medições das Metanefrinas, razão pela qual, como foi feito no caso clínico com o Nebivolol e Alprazolam, estes fármacos devem ser suspensos antes da colheita, se possível <sup>[12][16]</sup>.

Tendo em consideração os valores obtidos na avaliação bioquímica deste caso clínico, a metanefrina urinária encontrava-se com níveis 15 vezes superiores em relação ao limiar superior de referência (5986 µg/24h). Alguns trabalhos têm determinado novos limiares a partir dos quais as metanefrinas apresentem alta especificidade (com perda de alguma sensibilidade), tendo sido observado que a presença de valores das MPL ou das MUF superiores a 2-4 vezes o limiar superior de referência indica alta probabilidade pós-teste de PPGL (especificidade superior a 95%) [7], [2], [12], [19]. Conseqüentemente, como aconteceu no caso clínico, está indicada a realização imediata de exames de imagem. Contudo, os restantes doentes com os valores de MNs aumentados (mas inferiores a 2-4 vezes o limiar superior de referência), têm indicação para realizar testes bioquímicos adicionais, com o objetivo de distinguir os falsos-positivos dos verdadeiros-positivos, como pode ser observado no esquema [Figura 5] [12]. Para terminar, e como já referido, a metanefrina, em oposição à normetanefrina, é produzida principalmente na medula adrenal, e conseqüentemente, a presença de valores da metanefrina aumentada indica a possibilidade de o tumor ter uma localização adrenal.

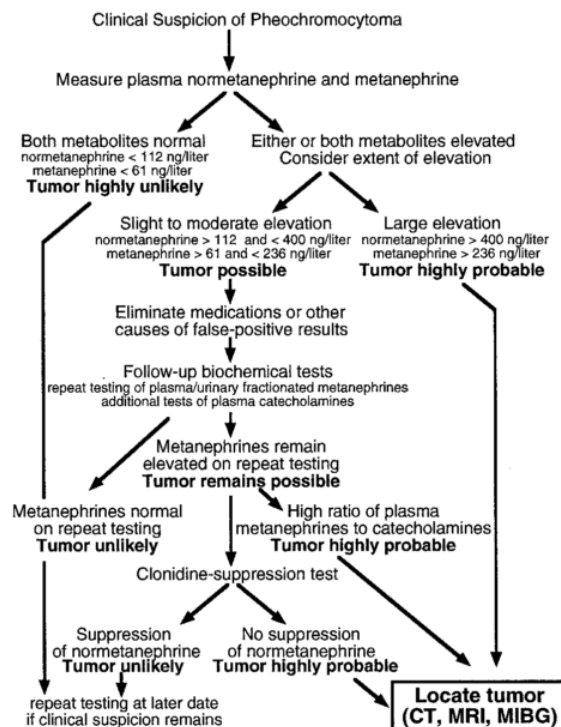


Figura 5- Algoritmo para o diagnóstico bioquímico de Feocromocitoma. Retirado de Eisenhofer et al., "Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results" (J Clin Endocrinol Metab, June 2003, 88(6):2656–2666)<sup>[12]</sup>.

## Métodos de Imagem

Face a alta probabilidade obtida nos testes bioquímicos, deve-se proceder à localização com exames imagiológicos, de modo a planear a abordagem terapêutica [2]. Apesar da alta sensibilidade dos testes bioquímicos, existem situações de Feocromocitoma bioquimicamente negativo (nomeadamente, Paragangliomas da Cabeça e Pescoço ou com mutação SDHx) onde os métodos de imagem têm uma importância aumentada para o diagnóstico. Atualmente, os exames de imagem disponíveis para localizar e caracterizar um feocromocitoma ou paraganglioma podem ser divididos em duas modalidades: exames de imagem anatómica (TC e RMN) e de imagem funcional (cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG e a PET-scan).

No doente do caso clínico, a abordagem imagiológica inicial foi a realização da cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG, em ambulatório, seguida de TC das supra-renais sem contraste, onde foi identificada uma massa na supra-renal esquerda. Apesar de estar indicada a combinação de exames anatómicos e imagiológicos, a ordem de realização dos mesmos no caso clínico (dando prioridade à realização da cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG) não se enquadra nas recomendações mais recentes, onde a TC deve ser o primeiro método imagiológico realizado [2], [19].

Tanto a TC como a RMN, apresentam elevada sensibilidade (88-100% e 96-100%, respetivamente) e baixa especificidade no diagnóstico de feocromocitoma. A TC é a primeira opção na localização do tumor dado ter uma alta sensibilidade, baixo custo, fácil execução e disponibilidade. Contudo, nos casos extra-adrenais, de doença maligna, doença recorrente (devido a alterações pós-operatórias ou clips) ou residual, a TC mostrou uma sensibilidade bastante reduzida [20]-[22]. Adicionalmente, a TC permite o diagnóstico diferencial entre adenomas e os restantes tumores não-adenomas da supra-renal através da utilização complementar de contraste endovenoso, sendo um aspeto importante pela elevada prevalência de adenomas da supra-renal [23], [24]. A administração de contraste endovenoso foi, no passado, associada com a libertação acentuada de catecolaminas na circulação, e conseqüentemente, com a ocorrência de paroxismos. Contudo, a evidência mais recente não suporta essa observação, e indica que a administração de meios de contraste não-iónicos é segura, não sendo necessário a administração concomitante de fármacos  $\alpha$  ou  $\beta$  bloqueantes [25], [26]. Devido ao facto de 85-90% dos feocromocitomas terem uma localização adrenal, e dada a grande maioria dos casos de feocromocitoma extra-adrenal localizarem-se na região abdominal (46% na região para-aórtica ao nível do hilo renal, 29% em redor do órgão de

Zukerkandl), a TC com contraste deve ser realizada inicialmente na região abdominal e pélvica, contrariamente ao que foi realizado neste caso clínico, no qual só se realizou TC das supra-renais sem contraste. Caso não se observe nenhuma lesão, deve ser realizada posteriormente uma TC da Cabeça e Pescoço [2], [27].

Relativamente à RMN com ou sem Gadolínio, esta apresenta sensibilidade e especificidade semelhantes à TC, existindo algumas situações onde é superior (nomeadamente, localização intra-cardíaca, vesical e nos paragangliomas da cabeça e pescoço, sendo que no último apresenta uma sensibilidade de 90-95%) [20], [27]. Segundo Jalil, a RMN ainda apresenta melhor sensibilidade nos casos bilaterais, extra-adrenais e recidivas, quando comparado com a TC [22]. Consequentemente, a RMN é recomendada como sendo a primeira opção nos casos de PPGL metastizado, PGL da cabeça e pescoço, clips cirúrgicos, alergia ao contraste do CT, e doentes com limitações de radiação (crianças, grávidas, mutações conhecidas, e exposição excessiva recente) [2]. Anteriormente, foi reportado que a presença de uma massa homogénea, hiperintensa, isointensa com o líquido cefalo-raquidiano na ponderação T2 seria característico, apesar de não específico, de PPGL. Contudo, Jacques et al observou que a ocorrência deste padrão “clássico” é relativamente raro (11%), sendo que os feocromocitomas podem ser heterogéneos ou homogéneos (dependendo da presença de necrose, hemorragia ou fibrose intra-tumoral), não tendo sido identificado nenhuma característica preditiva de feocromocitoma maligno no RMN, como na TC [28].

Em relação aos exames de imagem anatómica, os casos falso-positivos estão associados com tumores de pequenas dimensões (nomeadamente, tumores <1 cm na TC), presença de clips cirúrgicos ou de alterações pós-operatórias. Nestes casos, é necessário recorrer aos métodos de imagem funcional para localizar esses tumores [2]. Os mais utilizados são a cintigrafia de <sup>123</sup>I-MIBG (utilizada no caso clínico) e a PET-scan (método bastante recente e ainda em estudo). Como foi referido anteriormente, e contrariamente ao realizado no caso clínico, os exames de imagem funcional são principalmente utilizados após à realização do exame imagiológico anatómico, de forma a localizar tumores não detetados na TC ou RMN, detetar doença metastática, e fornecer informações terapêuticas (principalmente, na cintigrafia <sup>123</sup>I-MIBG). Este modelo é o mais frequentemente utilizado, dado que tira partido da alta sensibilidade dos exames anatómicos e alta especificidade dos exames funcionais [29].

Desde o século passado, a cintigrafia com metaiodobenzilguanidina radiomarcada (I-MIBG) tem sido usada no diagnóstico e localização do PPGL. O MIBG é um análogo

da guanidina, que é predominantemente captada pelos tecidos adrenérgicos e armazenada nos grânulos neuro-secretórios, sendo que a sua captação independente da capacidade secretória do tumor, e deste modo permite a avaliação de lesões não-funcionantes. Atualmente, está disponível a utilização do  $^{131}\text{I}$ -MIBG e do  $^{123}\text{I}$ -MIBG, sendo o uso do  $^{123}\text{I}$ -MIBG é preferível (dado ser mais segura e precisa, e pode ser usada com SPECT). A cintigrafia com  $^{123}\text{I}$ -MIBG oferece uma sensibilidade de 83-100% e especificidade 95-100% na detecção do feocromocitoma adrenal, sendo que observou-se sensibilidades inferiores na detecção do feocromocitoma extra-adrenal (75-98%) e da doença metastática (57-83%), com grande variabilidade entre estudos [20], [29]–[33]. Pensa-se que a baixa sensibilidade no feocromocitoma metastático possa estar associada com um processo de desdiferenciação tumoral. Antes da realização da cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG importa ter em consideração que a sua absorção pode ser diminuída por diferentes tipos de fármacos, como os inibidores do transportador celular das catecolaminas, depletors de armazenamento de catecolaminas, bloqueadores dos canais de cálcio e alguns bloqueadores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos, sendo os últimos dois grupos farmacológicos amplamente utilizados no quotidiano médico (o doente do caso clínico estava a realizar terapêutica com Nebivolol e Amlodipina) e, particularmente na abordagem peri-operatória do feocromocitoma, podendo justificar a ocorrência de alguns falsos-negativos (ver adiante); conseqüentemente, recomenda-se a descontinuação dos mesmos 2 semanas antes, como realizado no caso clínico [2]. Por outro lado, observou-se que <50% das glândulas adrenais normais apresentam *uptake* fisiológico de  $^{123}\text{I}$ -MIBG, podendo dar origem a falsos-positivos ou falsos-negativos (no caso de feocromocitoma de pequena dimensão) [29]. A captação do radioisótopo foi ainda associada a outros tumores neuroendócrinos (p.e. carcinoma medular da tiroide). Alternativamente, observou-se que a presença de zonas necróticas intra-tumorais está associada a uma redução da captação de  $^{123}\text{I}$ -MIBG, e conseqüentemente, à ocorrência de falsos-negativos [20].

Alternativamente, a PET-Scan tem ganho alguma relevância na última década, dado ser um exame com baixa radiação, resolução espacial superior à cintigrafia com I-MIBG e pode ser executada minutos-horas após injeção do agente. A sensibilidade e especificidade do PET-scan varia consoante o substrato. A  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-dihidrofenilalanina ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) atua no transportador envolvido na captação de precursores das aminas, e apresenta uma alta sensibilidade (81-100%) para o feocromocitoma não-metastático e PGL da cabeça e do pescoço (sensibilidade superior à cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG), contudo a

sensibilidade para o feocromocitoma metastático e associado à mutação no gene SDHB é bastante reduzida (45% e 20%, respetivamente) [31], [34]–[37]. Alternativamente, a <sup>18</sup>F-Fluoro-Fluorodeoxiglucose (<sup>18</sup>F-FDG) é um análogo da glicose, atuando como um marcador de tecidos com alta atividade metabólica da glucose, e apresenta uma sensibilidade semelhante à cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG para a deteção de feocromocitoma primário não-metastático (88%), e especificidade semelhante à cintigrafia <sup>123</sup>I-MIBG e <sup>18</sup>F-DOPA PET-Scan na deteção de feocromocitoma em doentes com testes bioquímicos sugestivos. Por outro lado, <sup>18</sup>F-FDG PET-scan apresenta uma alta sensibilidade na deteção de metástases de feocromocitoma, especialmente em casos com mutação do gene SDHB [38], [39]. Por último e ainda em investigação, existe a <sup>18</sup>F-Fluoro-Fluorodopamina (<sup>18</sup>F-FDA), que é um análogo da dopamina, atua de forma semelhante ao <sup>123</sup>I-MIBG, e apresenta alta sensibilidade na deteção de feocromocitoma primário (77-100%) e metástases (77-90%), e especificidade >90%. Quando comparado com a cintigrafia <sup>123</sup>I-MIBG, mostrou ter uma sensibilidade muito superior, especialmente nos tumores associados à mutação do gene SDHB [31], [40], [41].

Ex. Funcionais	<sup>123</sup> I-MIBG	<sup>18</sup> F-DOPA	<sup>18</sup> F-FDG	<sup>18</sup> F-FDA
<b>Analogia</b>	Guanidina	DOPA	Glicose	Dopamina
<b>PPGL não metastático</b>				
-Sensibilidade	77%	81%	88%	77%
<b>PPGL Metastizado</b>				
-Sensibilidade	57%	45%	74%	76%
• Não-SDHB (baseado nas lesões)	59%	93%	62%	76%
• SDHB (baseado nas lesões)	57%	20%	83%	82%

Tabela 5 - Exames de Imagem Funcionais. Adaptado de Timmers et al., “Comparison of <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA, <sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose, and <sup>18</sup>F-fluorodopamine PET and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma” (*J Clin Endocrinol Metab*, December 2009, 94(12):4757–4767)<sup>[31]</sup>.

Segundo Timmers et al, após comparar todos os exames imagiológicos funcionais acima descritos no mesmo estudo, concluiu que a <sup>18</sup>F-FDA PET-scan é o melhor método para localizar o tumor primário e excluir a existência de metástases. A cintigrafia <sup>123</sup>I-MIBG e <sup>18</sup>F-DOPA PET-Scan foram semelhantes, e podem ser uma alternativa [31]. Existe ainda a cintigrafia do recetor da somatostatina (*Ocreoscan*), pode

ser útil em casos específicos de doença metastática e paraganglioma da cabeça e pescoço [37], [42]. A [Figura 6] propõe uma possível abordagem imagiológica.

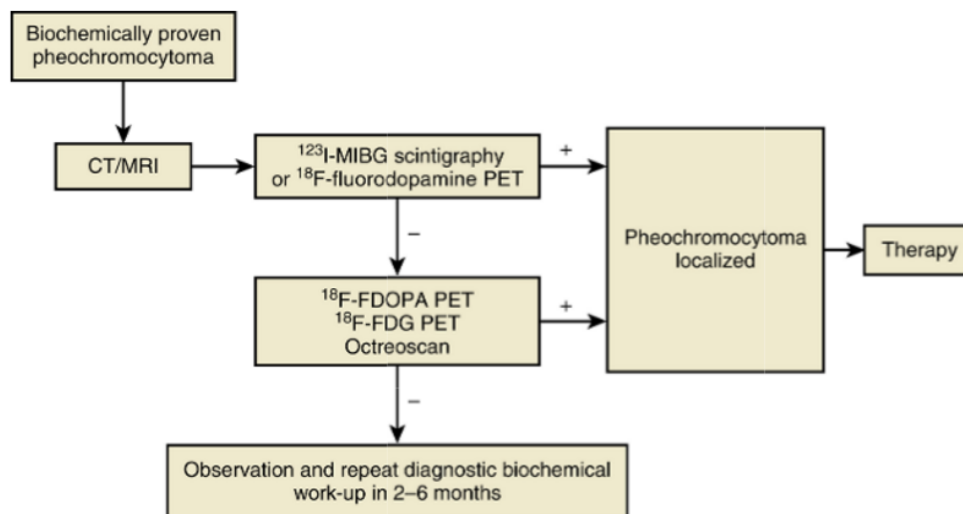


Figura 6 - Algoritmo para localização de PPGL. Retirado de Pacak et al., "Pheochromocytoma" (Endocrinology: Adult and Pediatric, 7th ed., pg 1902-1930)[5].

Face ao relatório da TC das supra-renais e da cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG, conclui-se a existência de um feocromocitoma adrenal na supra-renal esquerda, sem evidência de comportamento maligno. Contudo, dada a baixa sensibilidade da cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG na deteção de doença metastática e como não foi realizada a TC da restante região abdominal e pélvica (onde as metástases são mais frequentes), não se consegue excluir com certeza o risco de presença de metástases.

### Terapêutica Médica e Abordagem Pré-operatória

No caso clínico, o doente iniciou a terapêutica médica com Fenoxibenzamina (10 mg, 2x/dia) e reforço hídrico no quarto dia do segundo internamento, para controlo da tensão tensional e prevenção de paroxismos, tendo sido transferido para a UCIM. Posteriormente, foi prescrita a administração de Nifepidina e Ramipril em SOS, para otimização do controlo tensional. No 7º dia de internamento, foi introduzida o Nebivolol 2,5 mg, devido ao facto de o doente apresentar-se persistentemente taquicárdico. O doente suspendeu Fenoxibenzamina no dia antes da cirurgia, tendo realizado 12 dias de terapêutica antagonista  $\alpha$ -adrenérgica.

Segundo as recomendações da *First International Symposium* e do *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, todos os doentes com feocromocitoma hormonalmente funcionante devem iniciar terapêutica médica para prevenir as complicações inerentes à libertação de catecolaminas. É ainda sugerido a administração

de fármacos antagonistas dos recetores  $\alpha$ -adrenérgicos como primeira-linha, sendo que este tratamento deve ser iniciado entre 7-14 dias antes da cirurgia, e deve ser complementado com medidas de reforço hídrico, por exemplo, ingestão de fluidos e dieta rica em sódio [2], [19]. Deste modo, apesar de a abordagem terapêutica pré-operatória do doente estar correta, esta deveria ter sido iniciada após ter sido conhecido o resultado dos testes bioquímicos e da cintigrafia  $^{123}\text{I}$ -MIBG, o que poderia ter prevenido a ocorrência do segundo internamento.

Em relação à terapêutica médica farmacológica, ainda existe muitas dúvidas sobre qual é a terapêutica mais correta ou mais eficaz, e quais são os melhores alvos terapêuticos que garantam um melhor prognóstico. O objetivo desta terapêutica é a normalização da pressão arterial, frequência cardíaca e restauração do volume intravascular, contudo ainda existe alguma dificuldade em estabelecer os parâmetros hemodinâmicos capazes de indicar a presença de um bloqueio pré-operatório adequado. Segundo alguns autores e as recomendações mais recentes, a presença de uma TA <130/80 mmHg na posição sentada, com TAS >90 mmHg em ortostatismo e uma FC entre 60-70 bpm na posição sentada, são os melhores indicadores de bloqueio farmacológico adequado, que não foram atingidos neste caso clínico [2], [43]. Apesar destas recomendações, estes parâmetros têm sido contestados, dado que não existe evidência que indique a obrigatoriedade de TAS controlada em todos os doentes, e segundo Lentschener et al, a presença de TAS pré-operatória não é um factor independente preditivo de instabilidade hemodinâmica intra-operatória, e como tal sugere que só os doentes com lesão de órgão alvo induzida pela hipertensão requerem normalização da TAS [44]. Por outro lado, apesar das recomendações sugerirem a realização de terapêutica médica a todos os doentes com PPGL hormonalmente funcionante (incluindo normotensos), ainda é questionada a necessidade desta abordagem nos tumores secretores exclusivos de dopamina, não-funcionantes ou nos paragangliomas da cabeça e pescoço derivado do parassimpático [43].

Dentro dos grupos farmacológicos disponíveis, os antagonistas dos  $\alpha$ -adrenoreceptores são os mais recomendados. Existem os não-seletivos (Fenoxibenzamina e Fentolamina) e os  $\alpha_1$  seletivos (Prazosina, Terazosina, Urapidilo e Doxazosina). A Fenoxibenzamina apresenta-se como a primeira-linha terapêutica, dado apresentar uma longa-ação (semi-vida 24h) e tendo sido associado a uma redução de complicações peri-operativas, relativamente aos  $\alpha_1$  seletivos. Esta bloqueia irreversivelmente os adrenoreceptores  $\alpha$ , e consequentemente a duração de ação está

dependente da produção de novos receptores. Frequentemente, os doentes apresentam efeitos adversos, como congestão nasal, sedação, hipotensão ortostática e taquicardia reflexa. Dado o grande potencial dos doentes desenvolverem hipotensão ortostática, não é recomendado iniciar a terapêutica com altas doses, sendo aconselhado o uso de 10 mg 2x/dia, com dose máxima diária recomendada de 1 mg/kg, como realizado no caso clínico. Alternativamente, os antagonistas  $\alpha_1$  seletivos são antagonistas competitivos, e conseqüentemente, têm uma semi-vida mais curta. Como tal, apresentam menor risco de desenvolverem taquicardia reflexa e de desenvolverem hipotensão pós-operatória (que quando presente, tem menor duração). Recentemente foi desenvolvido Doxasozina de libertação prolongada (semi-vida 16—36 h), que permite 1 toma diária deste fármaco [43]. Vários estudos compararam estes dois grupos farmacológicos, tendo a Fenoxibenzamina sido associada a um melhor controlo tensional intraoperatório, com um aumento do risco e duração de hipotensão pós-operatória (devido a ter uma ação mais prolongada), e a uma frequência superior da ocorrência de efeitos adversos, quando comparados com os antagonistas  $\alpha_1$  seletivos [45]–[47]. Contudo, segundo uma revisão Van der Zee et al, não existe evidência suficiente que sugira a superioridade de um agente em relação ao outro, e que o bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico por si só é eficaz [48]. Por último, no caso da Fenoxibenzamina, esta deve ser suspensa no dia antes à cirurgia, como foi feito no caso clínico [43].

Muito frequentemente, os doentes apresentam-se com taquicardia persistente devido à ação hipotensora dos antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, e pela ação direta da epinefrina (principalmente) sob os receptores  $\beta_1$  presentes no coração. Conseqüentemente, pode ser necessário adicionar um  $\beta$ -bloqueante (por exemplo, Propanolol) para prevenir a ocorrência de disritmias. Contudo, importa referir que os  $\beta$ -bloqueantes não devem ser administrados isoladamente, pelo risco de induzirem crises hipertensivas nestes doentes (bloqueiam a ação vasodilatadora  $\beta_2$ -mediada da epinefrina). Deste modo, à semelhança deste caso clínico, os  $\beta$ -bloqueantes só devem ser utilizados em doentes com taquicardia persistente ou alto risco de arritmia, após correto bloqueio  $\alpha$ -adrenérgico. Importa referir que dentro dos antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, a Fenoxibenzamina frequentemente precisa de ser associada a um  $\beta$ -bloqueante. Não existe evidência que sugira a superioridade dos  $\beta_1$ -bloqueante seletivos, face aos  $\beta$ -bloqueantes não-seletivos [2], [43], [46], [48], [49].

Relativamente aos bloqueadores dos canais de cálcio, como a Amlodipina, estes podem ser utilizados em monoterapia ou em terapia combinada, sendo úteis no controlo

da hipertensão, do vasospasmo coronário e na prevenção de taquiarritmias. Este grupo farmacológico é frequentemente associado aos antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos nos doentes com hipertensão não controlada pelos últimos, ou uma alternativa aos  $\beta$ -bloqueante no controlo da frequência cardíaca. Podem ainda ser utilizados em monoterapia nos doentes normotensivos com episódios hipertensivos paroxísticos ou nos doentes com intolerância aos antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos (por exemplo, hipotensão ortostática) [2], [43], [50].

A Metirosina é ainda outra alternativa terapêutica e é frequentemente utilizado em associação com os antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, de modo a otimizar o controlo tensional. Este atua inibindo a tirosina hidroxilase (passo limitante), e consequentemente, a síntese de catecolaminas. Dada a sua ação não-seletiva, a metirosina apresenta vários efeitos adversos, nomeadamente sedação, síndrome parkinsónica, hipotensão ortostática. Por outro lado, a sua utilização encontra-se limitada dado ser de administração endovenosa, apesar de ter sido associado a um aumento da estabilidade hemodinâmica e redução da necessidade de fluidoterapia pós-operatória [2], [43], [49].

Por último, e como dito anteriormente, é recomendado implementação concomitante de dieta e fluidos ricos em sódio, de modo a corrigir a depleção de volume intravascular associada ao excesso de catecolaminas, o que leva à redução do risco de hipotensão postural e pós-operatória. Contudo, segundo Lentschener et al, não existem diferenças nos resultados cirúrgicos entre a administração profilática de soros endovenosos e a administração pontual de soros, dependendo da tensão arterial [2], [44]. Durante a reposição hídrica, esta deve ter em conta a possibilidade de o doente ter uma cardiopatia induzida pelo excesso de catecolaminas.

### **Abordagem Cirúrgica**

Após ter sido documentada a existência provável de um Feocromocitoma adrenal à esquerda e ter sido concluída a terapêutica médica, o doente foi sujeito à adrenalectomia total esquerda por via laparotómica sub-costal bilateral, devido às grandes dimensões do tumor (77 mm no maior eixo) e à presença de planos de clivagem duvidosos com o diafragma.

A abordagem do tumor por via laparotómica está de acordo com as mais recentes recomendações. Estas recomendam a ressecção aberta do feocromocitoma, quando este é de grandes dimensões (>6 cm) ou apresenta invasão das estruturas adjacentes, assim

reduzindo o risco de ruptura tumoral, e conseqüentemente, o risco de recorrência local (dado serem situações de difícil manipulação laparoscópica) [2]. Contudo, cada vez mais tem sido utilizado a laparoscopia no tratamento cirúrgico de feocromocitomas de grandes dimensões, e segundo o *First International Simposium*, os tumores de dimensões inferiores a 10 cm são passíveis de ser ressecado por via laparoscópica [19].

Nos restantes casos de feocromocitoma adrenal está recomendado abordagem laparoscópica do tumor (transperitoneal ou retroperitoneal), dado ter sido associado a menos queixas algícas, reduzidas perdas hemáticas, menor período de internamento e menor morbidade pós-operatória quando comparado com a adrenalectomia aberta, não tendo sido detetadas diferenças na estabilidade hemodinâmica peri-operatória [2], [51], [52]. Relativamente aos paragangliomas, é recomendada a ressecção aberta, dado alto risco de malignidade e a sua localização ser frequentemente de difícil abordagem cirúrgica [2].

Relativamente à realização de adrenalectomia total, e não de adrenalectomia parcial, neste caso clínico deve-se o facto da adrenalectomia parcial estar associado a um maior risco de recorrência tumoral. Como tal, a sua utilização só é recomendada nos casos de feocromocitoma hereditário ou nos casos de tumores de pequenas dimensões previamente submetidos a adrenalectomia contra-lateral total, prevenindo o aparecimento de hipocortisolismo primário [2], [19].

### **Abordagem pós-operatória e Rastreio Genético**

Após ressecção do feocromocitoma, o doente foi transferido para a UCI do HSB, onde permaneceu 2 dias para controlo da TA, da FC e da glicémia. Esta abordagem está em concordância com as recomendações mais recentes, onde é aconselhada a monitorização desses parâmetros no período pós-operatório imediato (principalmente nas primeiras 24-48h), não sendo especificado a necessidade de cuidados intensivos [2]. O pós-operatório da ressecção cirúrgica do feocromocitoma apresenta um alto risco de hipotensão, hipertensão e hipoglicémia marcada. Neste caso clínico foi necessário recorrer à administração endovenosa de norepinefrina e de fluidoterapia (não especificada no processo do doente) para manutenção dos valores tensionais. No processo não é feita referência de episódios de hipoglicémia ou hiperglicemia. Importa referir que, este doente apresentava um alto risco de hipotensão pós-operatória dado ter realizado terapêutica médica pré-operatória com Fenoxibenzamina.

Posteriormente, foi transferido para o serviço de Medicina Interna do HSB, de onde teve alta para o domicílio no 6º dia de pós-operatório, não sendo referido no processo

clínico sobre qual o acompanhamento de médio-longo prazo realizado. Contudo, segundo as recomendações é aconselhada a reavaliação laboratorial da 3-MT (urinária ou plasmática) e das Metanefrinas Fracionadas Urinárias ou Livres Plasmáticas após recuperação clínica da cirurgia (normalmente, entre as 2-6 semanas de pós-operatório), de modo a reavaliar a ressecção completa do tumor, a presença de recorrência tumoral local ou metastática, ou o surgimento de um novo tumor [2], [53], [54].

Tem existido alguma dificuldade em identificar os principais fatores de risco para a recorrência do feocromocitoma e quais são as principais populações de doentes que deverão realizar um acompanhamento mais prolongado. Contudo, Amar et al recentemente realizou uma revisão sistemática sobre a recorrência do feocromocitoma, onde observou uma incidência de novos eventos de 0,95/100 pessoas-ano, sendo que a presença de doença sindrômica, os tumores de maiores dimensões e os paragangliomas indicam um risco superior de recidiva, e que 55% destes novos eventos eram recorrências metastática do tumor previamente removido [53]. Deste modo, e dada a incerteza existente sobre o prognóstico a 10 anos pós-ressecção cirúrgica do feocromocitoma, preconizou-se o *follow-up* anual com os testes bioquímicos acima referidos durante toda a vida, enquanto que nos doentes com feocromocitoma bioquimicamente inativo preconiza-se a realização de exames de imagem todos os 1-2 anos [2], [54].

Através da avaliação anatomo-patológica da peça operatória, foi possível confirmar o diagnóstico de feocromocitoma adrenal sem características de malignidade. Muitos esforços têm sido realizados no sentido de identificar fatores preditivos (clínicos, laboratoriais e histológicos) de malignidade do feocromocitoma. Contudo, define-se feocromocitoma maligno como a presença de metástases nos gânglios linfáticos ou outros órgãos à distância, sendo um parâmetro muito específico mas pouco sensível, que pode ser observado com recurso a métodos de imagem anatómica (TC e RMN, apesar de pouco sensíveis e específicas), intra-operatóriamente ou através de métodos de imagem funcional, onde se destaca o papel da 18F-FDG PET [54].

Por último, recomenda-se a realização de teste genéticos em todos os doente diagnosticados com feocromocitoma, dado que mais de um terço dos doentes apresentam mutações nas células da linha germinativa, e o conhecimento destas alterações terá impacto no aconselhamento genético e abordagem clínica do doente (nomeadamente, deteção precoce de outras neoplasias associadas) [2], [54]. No processo do nosso doente não consta informação que indique a realização de testes genéticos, o

que vai contra as mais recentes recomendações. Importa referir que dado o alto custo destes testes, e consoante a apresentação clínica, laboratorial e imagiológica do doente, apenas devem ser avaliados alguns genes em específico (ver [Figura 7]) [2]. Consequentemente, neste caso clínico deveria ter sido realizada a avaliação do gene RET, seguido do gene TMEM127 e MAX.

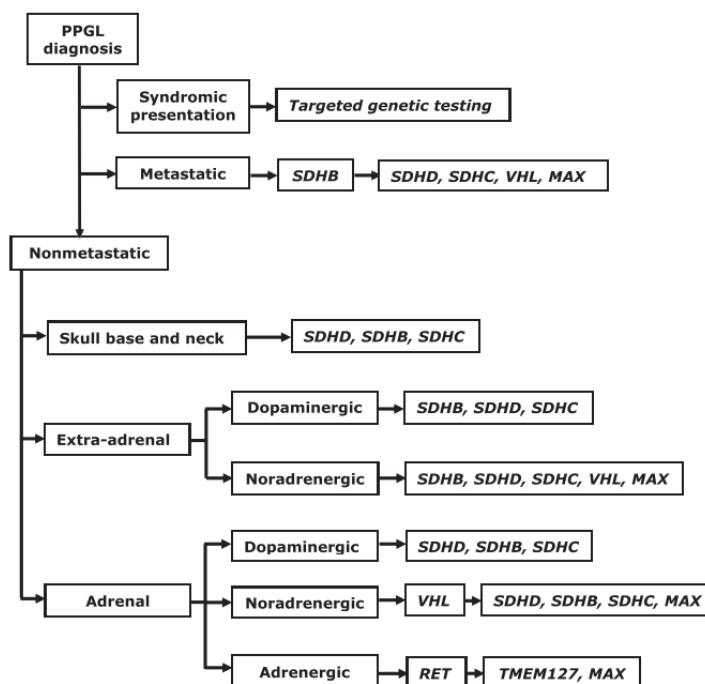


Figura 7 - Algoritmo de decisão de teste genético em doentes diagnosticados com PPGL. Retirado de Lenders et al., "Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline" (J Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99(6):1915–1942) [2].

## Conclusão

Com este trabalho e através da utilização de um caso clínico, foi possível fazer uma revisão temática da abordagem clínica do doente com feocromocitoma, tendo sido focado alguns aspetos, que segundo a evidência mais recente, podem promover uma maior eficiência diagnóstica e terapêutica. Apesar dos comentários realizados sobre a abordagem diagnóstica e terapêutica, importa ter em consideração que nem todos os MCDT's ou métodos terapêuticos estão disponíveis em todos os hospitais, e consequentemente, as propostas apresentadas devem ser adaptadas ao contexto hospitalar. Por outro lado, apesar da existência de um número razoável de estudos sobre esta doença, estes são maioritariamente estudos prospetivos e retrospectivos, com critérios de inclusão e populações bastante heterogéneas, havendo a necessidade da realização de ensaios clínicos aleatorizados (principalmente, na abordagem terapêutica farmacológica).

## Agradecimentos

Agradeço a colaboração do Dr. Vila de Brito e do Dr. João Carvalho, por terem fornecido e utilizado os dados do caso clínico, e do Dr. Carlos Carvalho, pela orientação dada durante a realização deste trabalho. Agradeço ainda a toda a equipa do Serviço de Medicina do Hospital de São Bernardo, pelo auxílio prestado.

## Bibliografia

- [1] E. L. Bravo and R. Tagle, “Pheochromocytoma: State-of-the-art and future prospects,” *Endocr. Rev.*, vol. 24, no. 4, pp. 539–553, 2003.
- [2] J. W. M. Lenders *et al.*, “Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline,” *Mayo Clin. Eunice Kennedy Shriver Natl. Inst. Child Heal. Hum. Dev. Mayo Clin.*, vol. 99, no. May, pp. 612–8555, 2014.
- [3] V. Tucci and S. Telematé, “The Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Adrenal Emergencies,” *Emerg Med Clin n Am*, vol. 32, 2014.
- [4] L. Fishbein, “Pheochromocytoma and Paraganglioma: Genetics, Diagnosis and Treatment.pdf,” *Hematol Oncol Clin N Am*, vol. 30, pp. 135–150, 2016.
- [5] K. Pacak, H. J. L. M. Timmers, and G. Eisenhofer, “Pheochromocytoma,” in *Endocrinology: Adult and Pediatric*, 7th ed., J. L. Jameson and L. J. De Groot, Eds. Philadelphia: Elsevier Inc., 2016, pp. 1902–1930.
- [6] J. W. M. Lenders *et al.*, “Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma Which Test Is Best?,” *JAMA*, vol. 287, no. 11, pp. 1427–1434, 2002.
- [7] E. Grouzmann *et al.*, “Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 162, pp. 951–960, 2010.
- [8] J. Václavík *et al.*, “Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients,” *J. Hypertens.*, vol. 25, pp. 1427–1431, 2007.
- [9] N. Unger *et al.*, “Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 154, pp. 409–417, 2006.
- [10] P. E. Hickman, M. Leong, J. Chang, S. R. Wilson, and B. McWhinney, “Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of phaeochromocytoma.”

- Pathology*, vol. 41, no. February, pp. 173–177, 2009.
- [11] M. Procopiou *et al.*, “Evaluation of an enzyme immunoassay for plasma-free metanephrines in the diagnosis of catecholamine-secreting tumors,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 161, pp. 131–140, 2009.
- [12] G. Eisenhofer *et al.*, “Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true- from false-positive test results,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88(6), pp. 2656–2666, 2003.
- [13] G. Eisenhofer, I. J. Kopin, and D. S. Goldstein, “Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine,” *Pharmacol Rev.*, vol. 56, no. 3, pp. 331–349, 2004.
- [14] G. Eisenhofer *et al.*, “Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 6, pp. 2175–2185, 1998.
- [15] G. Eisenhofer *et al.*, “Regional release and removal of catecholamines and extraneuronal metabolism to metanephrines,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 80, no. 10, pp. 3009–3017, 1995.
- [16] W. H. A. De Jong, G. Eisenhofer, W. J. Post, F. A. J. Muskiet, E. G. E. De Vries, and I. P. Kema, “Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: Implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 8, pp. 2841–2849, 2009.
- [17] J. W. Lenders *et al.*, “Is Supine Rest Necessary before Blood Sampling for Plasma Metanephrines?,” *Clin. Chem.*, vol. 53, no. 2, pp. 352–354, 2007.
- [18] T. Deutschbein, N. Unger, A. Jaeger, M. Broecker-Preuss, K. Mann, and S. Petersenn, “Influence of various confounding variables and storage conditions on metanephrine and normetanephrine levels in plasma,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 73, pp. 153–160, 2010.
- [19] K. Pacak *et al.*, “Pheochromocytoma: Recommendations for clinical practice from the First International Symposium,” *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, vol. 3, no. 2, pp. 92–102, 2007.
- [20] F. Lumachi *et al.*, “Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study,” *Nucl. Med. Commun.*, vol. 27, no. 7, pp. 583–587, 2006.
- [21] A. Scott Berglund, U. L. Hulthén, P. Manhem, O. Thorsson, P. Wollmer, and C. Törnquist, “Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed

- tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas,” *J. Intern. Med.*, vol. 249, no. 3, pp. 247–251, 2001.
- [22] N. D. Jalil *et al.*, “Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and The French Association of Endocrine Surgeons (AFCE),” *Eur. J. Surg.*, vol. 164, no. 1, pp. 23–28, 1998.
- [23] E. M. Caoili *et al.*, “Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT,” *Radiology*, vol. 222, pp. 629–633, 2002.
- [24] G. L. Boland, M. Lee, S. Gazelle, O. Unenhanced, and P. Mueller, “Characterization of Adrenal Masses Using Unenhanced CT : An Analysis of the CT Literature,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 171, no. July, pp. 201–204, 1998.
- [25] S. K. Baid, E. W. Lai, R. A. Wesley, A. Ling, H. J. L. M. Timmers, and K. T. Adams, “Annals of Internal Medicine Article Brief Communication : Radiographic Contrast Infusion and Catecholamine Release in Patients With Pheochromocytoma,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 150, no. 1, pp. 27–32, 2009.
- [26] R. Bessell-Browne and M. E. O’Malley, “CT of pheochromocytoma and paraganglioma: Risk of adverse events with IV administration of nonionic contrast material,” *Am. J. Roentgenol.*, vol. 188, no. 4, pp. 970–974, 2007.
- [27] A. Sahdev, A. Sohaib, J. P. Monson, A. B. Grossman, S. L. Chew, and R. H. Reznick, “CT and MR imaging of unusual locations of extra-adrenal paragangliomas (pheochromocytomas),” *Eur. Radiol.*, vol. 15, no. 1, pp. 85–92, 2005.
- [28] A. E. T. Jacques *et al.*, “Adrenal pheochromocytoma: Correlation of MRI appearances with histology and function,” *Eur. Radiol.*, vol. 18, no. 12, pp. 2885–2892, 2008.
- [29] K. S. S. Bhatia *et al.*, “<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation,” *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 69, no. 2, pp. 181–188, 2008.
- [30] A. N. A. Van Der Horst-Schrivers, P. L. Jager, H. M. Boezen, J. P. Schouten, I. P. Kema, and T. P. Links, “Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localising pheochromocytomas - Experience and meta-analysis,” *Anticancer Res.*, vol. 26, no. 2 B, pp. 1599–1604, 2006.
- [31] H. J. L. M. Timmers *et al.*, “Comparison of <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA, <sup>18</sup>F-fluoro-

- deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 12, pp. 4757–4767, 2009.
- [32] I. Ilias, C. Divgi, and K. Pacak, “Current role of metaiodobenzylguanidine in the diagnosis of pheochromocytoma and medullary thyroid cancer,” *Semin. Nucl. Med.*, vol. 41, no. 5, pp. 364–368, 2011.
- [33] G. a Wiseman *et al.*, “Usefulness of 123I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial,” *J. Nucl. Med.*, vol. 50, no. 9, pp. 1448–54, 2009.
- [34] S. Hoegerle *et al.*, “Pheochromocytomas : Detection with 18 F DOPA Whole-Body PET — Initial,” *Radiology*, vol. 222, no. February, pp. 507–512, 2002.
- [35] H. J. L. M. Timmers *et al.*, “The effects of carbidopa on uptake of 6-18F-Fluoro-L-DOPA in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma,” *J. Nucl. Med.*, vol. 48, no. 10, pp. 1599–606, 2007.
- [36] H. B. Fiebrich *et al.*, “6-[F-18]fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 10, pp. 3922–3930, 2009.
- [37] K. S. King *et al.*, “Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: Comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111in-pentetreotide scintigraphy,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 9, pp. 2779–2785, 2011.
- [38] H. J. L. M. Timmers *et al.*, “Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 104, no. 9, pp. 700–708, 2012.
- [39] H. J. L. M. Timmers *et al.*, “Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 16, pp. 2262–2269, 2007.
- [40] H. J. L. M. Timmers *et al.*, “Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission

- tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic pheochromocytoma (PHEO),” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 71, no. 1, pp. 11–17, 2009.
- [41] I. Ilias *et al.*, “Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 9, pp. 4083–4087, 2003.
- [42] K. P. Koopmans, P. L. Jager, I. P. Kema, M. N. Kerstens, F. Albers, and R. P. Dullaart, “111In-octreotide is superior to 123I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas,” *J. Nucl. Med.*, vol. 49, no. 8, pp. 1232–1237, 2008.
- [43] B. G. Challis, R. T. Casey, H. L. Simpson, and M. Gurnell, “Is there an optimal preoperative management strategy for pheochromocytoma/paraganglioma?,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 0, pp. 1–5, 2016.
- [44] C. Lentschener, S. Gaujoux, A. Tesniere, and B. Dousset, “Point of controversy: Perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal-time for a reappraisal?,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 165, no. 3, pp. 365–373, 2011.
- [45] Y. Zhu *et al.*, “Selective  $\alpha$  1-adrenoceptor antagonist (controlled release tablets) in preoperative management of pheochromocytoma,” *Endocrine*, vol. 38, no. 2, pp. 254–259, 2010.
- [46] J. Li and C. H. Yang, “Improvement of preoperative management in patients with adrenal pheochromocytoma,” *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 7, no. 12, pp. 5541–5546, 2014.
- [47] T. N. Weingarten *et al.*, “Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma,” *Urology*, vol. 76, no. 2, p. 508.e6-508.e11, 2010.
- [48] P. A. van der Zee and A. de Boer, “Pheochromocytoma: A review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin,” *Neth. J. Med.*, vol. 72, no. 4, pp. 190–201, 2014.
- [49] L. Fishbein, R. Orłowski, and D. Cohen, “Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of Perioperative Management of Blood Pressure and Update on Genetic Mutations Associated With Pheochromocytoma,” *J. Clin. Hypertens.*, vol. 15, no. 6, pp. 428–434, 2013.
- [50] T. G. et al. Lebuffe G, Dosseh E, “The effect of calcium channel blockers on

- outcome following the surgical treatment of pheochromocytomas and paragangliomas,” *Anesthesia*, vol. 60, pp. 439–44, 2005.
- [51] W. T. Shen, R. Grogan, M. Vriens, O. H. Clark, and Q.-Y. Duh, “One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy,” *Arch. Surg.*, vol. 145, no. 9, pp. 893–897, 2010.
- [52] G. Agarwal *et al.*, “Surgical management of organ-contained unilateral pheochromocytoma: Comparative outcomes of laparoscopic and conventional open surgical procedures in a large single-institution series,” *Langenbeck’s Arch. Surg.*, vol. 397, no. 7, pp. 1109–1116, 2012.
- [53] L. Amar, C. Lussey-Lepoutre, J. W. M. Lenders, J. Djadi-Prat, P. F. Plouin, and O. Steichen, “Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: A systematic review and meta-analysis,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 175, no. 4, pp. R135–R145, 2016.
- [54] P. F. Plouin *et al.*, “European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 174, pp. 1–10, 2016.

## **Anexos**

### **Anexo 1 – Pedidos de Análises ao Exterior**

(ver página seguinte)

Nome do Utente

Nº do Episódio

*Este documento deve ser entregue no secretariado administrativo de apoio para colocação de Etiqueta de Episódio e posterior tramitação administrativa*

Pedido Urgente  SIM

Motivo :

VINHETA MÉDICA

Médico - Rúbrica ..... Data

Ref. Interna Nº \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Doc de Saída Proposto: TR \_\_\_\_\_

**AUTORIZAÇÕES**

Direcção Clínica

Direcção Financeira

Direcção de Serviço

Direcção Patologia Clínica

**ANÁLISE / ESTUDO**

**BIOQUÍMICA**

Preço Contratado

<input type="checkbox"/> Ácido 5 - hidroxindolacético (5 HIAA), Urina	A21086	13,32 €
<input type="checkbox"/> Ácido vanilmandélico (VMA), Urina	A21107	13,32 €
<input type="checkbox"/> Aldolase, s	A21156	1,62 €
Aldosterona, s		
<input type="checkbox"/> em Repouso	AZ0072	8,20 €
<input type="checkbox"/> em Movimento	AZ0073	8,20 €
<input type="checkbox"/> Aldosterona, Urina	A21162	8,82 €
<input type="checkbox"/> 17 Alfa-hidroxiprogesterona, s	A21175	6,62 €
<input type="checkbox"/> Amónia, s	A21230	6,70 €
<input type="checkbox"/> Calcitonina, s	A21401	11,61 €
<input type="checkbox"/> Cálculo urinário, exame químico, s	A21412	-----
<input type="checkbox"/> Caroteno, s	A21430	9,99 €
Catecolaminas, fraccionadas:		
<input type="checkbox"/> (Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina), soro	A21435	13,14 €
<input type="checkbox"/> (Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina), Urina	AZ0074	13,14 €
<input type="checkbox"/> Catecolaminas, total, Urina	A21438	18,45 €
<input type="checkbox"/> Ciclosporinas, s	A21466	31,68 €
<input type="checkbox"/> Citratos, urina	A21482	13,68 €
<input type="checkbox"/> Cobre, urina	A21525	8,00 €
<input type="checkbox"/> Cromogranina A, s	AZ0075	7,65 €
<input type="checkbox"/> Delta4- Androstenediona, s	A21646	8,19 €
<input type="checkbox"/> Eritropoietina, s	A21794	5,58 €
<input type="checkbox"/> Frutosamina, s	A21981	2,52 €
<input type="checkbox"/> Hidroxiprolina livre, Urina	A22197	36,72 €
<input type="checkbox"/> Hormona do crescimento (HGH), s	A22226	7,56 €
<input type="checkbox"/> IGF1 (Somatomedina C), s	A22795	14,00 €
<input type="checkbox"/> IGF-BP3, s	A22260	23,80 €
Metanefrinas:		
<input type="checkbox"/> total, soro	AZ0076	13,05 €
<input type="checkbox"/> total, Urina	AZ0077	13,05 €
<input type="checkbox"/> Metanefrinas fraccionadas (Metanefrina, Normetanefrina), Urina	AZ0078	13,05 €

**BIOQUÍMICA (continuação)**

Preço Contratado

<input type="checkbox"/> Oxalatos, Urina	A22541	26,16 €
<input type="checkbox"/> Prova de D - Xilose, s	A22999	9,72 €
Renina, soro		
<input type="checkbox"/> em Repouso	AZ0079	14,40 €
<input type="checkbox"/> em Movimento	AZ0080	14,40 €
<input type="checkbox"/> Serotonina (5-Hidroxitriptamina), Urina	A22783	17,01 €
<input type="checkbox"/> Testosterona livre	A22836	9,18 €
<input type="checkbox"/> Zinco	A22513	7,56 €

**HEMATOLOGIA**

<input type="checkbox"/> Alfa - talassemia deleccional Caso index	X34453	68,90 €
<input type="checkbox"/> Gene JACK 2 Mutação V617F	XZ0010	95,00 €
<input type="checkbox"/> Piruvato-quinase, Eritrócitos	A24425	38,70 €
<input type="checkbox"/> Trombose, factor genético predisponente - Pesquisa de factor V de Leiden	X34361	30,00 €
<input type="checkbox"/> Trombose, factores genéticos predisponentes (FV Leiden; variantes: MTHFR 677T e 1298C, PAI1 4G e PT20210A)	X34497	50,90 €

**IMUNOLOGIA**

<input type="checkbox"/> Anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD)	A25357	29,12 €
<input type="checkbox"/> Anticorpos anti-ilhéus pancreáticos (ICA)	A25041	15,95€
<input type="checkbox"/> Anticorpos anti-insulina	A25042	25,00 €
<input type="checkbox"/> Anticorpos anti-neuronios	A25781	15,00 €
<input type="checkbox"/> Anticorpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA)	A25560	9,90 €
<input type="checkbox"/>		

MICROBIOLOGIA - SEROLOGIA		Preço Contratado	MICROBIOLOGIA – BIOLOGIA MOLECULAR		Preço Contratado
<input type="checkbox"/>	Arbovírus (Dhori, Thogoto, West Nile, TBE, Febre Amarela, Dengue, Chikungunya, Toscana), Ac IgG/IgM	AZ0081	130,90 €	Borrelia burgdorferi PCR:	104,55 €
	Bartonella henselae, Ac			<input type="checkbox"/> Sangue total	AZ0089
<input type="checkbox"/>	IgG	AZ0082	35,70 €	<input type="checkbox"/> LCR	AZ0090
<input type="checkbox"/>	IgM	AZ0083	35,70 €	Coxiella burnetii, PCR:	104,55 €
	Coxiella burnetii:			<input type="checkbox"/> Sangue total	AZ0091
<input type="checkbox"/>	Ac Fase 1 IgG	A26419	62,70 €	<input type="checkbox"/> LCR	AZ0092
<input type="checkbox"/>	Ac Fase 1 IgM	A26421	62,70 €	CMV, PCR:	119,85 €
<input type="checkbox"/>	Ac Fase 2 IgG	A26423	19,30 €	<input type="checkbox"/> Soro	AZ0093
<input type="checkbox"/>	Ac Fase 2 IgM	A26425	19,30 €	<input type="checkbox"/> LCR	AZ0094
<input type="checkbox"/>	Enterovírus (Echovirus, Coxsackie A9,B1,B2, B3, B4, B5, B6), Ac totais	AZ0084	204,00 €	EBV, PCR:	98,60 €
<input type="checkbox"/>	Hepatite E (HEV), Ac IgM	A26037	-----	<input type="checkbox"/> Soro	AZ0095
	HHV6 "Human herpesvirus 6", Ac			<input type="checkbox"/> LCR	AZ0096
<input type="checkbox"/>	IgG	AZ0085	51,00 €	Enterovirus (Echo, Coxsackie A9,B1,B2,B3,B4,B5,B6), PCR:	204,00 €
<input type="checkbox"/>	IgM	AZ0086	51,00 €	<input type="checkbox"/> Fezes	AZ0097
<input type="checkbox"/>	IGRA "Interferon Gamma Release Assays"	AZ0087	96,90 €	<input type="checkbox"/> LCR	AZ0098
<input type="checkbox"/>	Legionella pneumophila, Ac IgG/IgM	A26457	38,00 €	HHV6 "Human herpesvirus 6", PCR	98,60 €
	Rickettsia conorii, Ac			<input type="checkbox"/> Soro	AZ0099
<input type="checkbox"/>	IgG	A26479	28,00 €	<input type="checkbox"/> LCR	AZ0100
<input type="checkbox"/>	IgM	A26481	28,00 €	Rickettsia conorii, PCR:	104,55 €
<input type="checkbox"/>	Vírus Respiratórios (Adenovírus, Influenza A e B, Parainfluenza 1,2 e 3, RSV), Ac totais	AZ0088	178,50 €	<input type="checkbox"/> Sangue total	AZ0101
				<input type="checkbox"/> LCR	AZ0102
				Vírus Neurotrópicos (HSV 1, HSV2, VZV, EBV, CMV, HHV6, HHV7, HHV8, Enterovirus), PCR	255,00 €
				<input type="checkbox"/> LCR	AZ0103

**Indique outras análises/estudos não constantes deste modelo:**

**As Informações Clínicas devem, quando necessário, ser preenchidas na última folha deste formulário e anexadas ao pedido em envelope fechado**

**Espaço destinado ao SERVIÇO DE GESTÃO DE DOENTES – Acompanhamento do Processo**

**Receção Inicial do Pedido**

O Assistente Técnico (Balcao de Atendimento): Nº Mec. \_\_\_\_\_ Rubrica: \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Núcleo de Gestão de Pedidos ao Exterior - Extensão telefónica 3690/3652**

Observações: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Emitido em ..... : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Levantado pelo Utente em : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura do Utente: \_\_\_\_\_

NGPE - O Assistente Técnico ..... Data ...../...../.....

**CENTRO HOSPITALAR DE SETÚBAL, E.P.E.**

Hospital de São Bernardo

Hospital Ortopédico Sant'Iago do Outão

Nome do Utente

Nº do Episódio

## **INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

**para suporte à realização de Meios Complementares de Diagnóstico no Exterior**

***Anexe ao pedido e em envelope fechado estas Informações Clínicas***

Médico (Rúbrica) ..... Data