

DANIELA SALVADOR ALVES

**FEOCROMOCITOMA RECIDIVANTE EM GESTAÇÃO:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho apresentado à Universidade
Federal De Santa Catarina, para a
Conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.

**FLORIANÓPOLIS
1998**

DANIELA SALVADOR ALVES

FEOCROMOCITOMA RECIDIVANTE EM GESTAÇÃO:
RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho apresentado à Universidade
Federal De Santa Catarina, para a
Conclusão no Curso de Graduação em
Medicina.

Presidente do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina: Dr. Edson José Cardoso
Orientadora: Dra. Marisa Helena Cesar Coral

FLORIANÓPOLIS
1998

Alves, Daniela Salvador.

Feocromocitoma recidivante em gestação : relato de caso e revisão da literatura. Florianópolis, 1998.
29p.

Trabalho de conclusão no Curso de Graduação em Medicina, - Universidade Federal de Santa Catarina.

1.Feocromocitoma 2.Gravidez 3.Endocrinologia 4.Obstetrícia

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, pela qualidade do tempo que passamos juntos e por ter me ensinado que não se deve desistir. À minha mãe, por ser exemplo de força e por ter a serenidade e a calma por nós duas - e por ter nos dado um computador, senão as coisas seriam realmente complicadas. Às minhas irmãs, pela paciência do último ano. À Dra. Marisa, por ser minha professora, amiga e exemplo a ser seguido. Ao Dr. Fernando Osni Machado, por facilitar o contato com o Hospital Regional de Chapecó. E aos meus amigos, e eles sabem quem o são, por serem simplesmente meus amigos - apesar de tudo.

ÍNDICE

Introdução	04
Objetivos	08
Método	09
Revisão da literatura	13
Discussão	21
Referências	23
Normas adotadas	26
Resumo	27
Summary	28
Apêndice	29

1 - INTRODUÇÃO

Os tecidos derivados embriologicamente da crista neural são chamados de tecidos cromafins devido à sua coloração marrom após o preparo histológico com sais de cromo ^{1,2}. Esses tecidos localizam-se na medula adrenal, ao longo do nervo vago, nos gânglios simpáticos para vertebrais e nos paragânglios dos grandes vasos, particularmente no Órgão de Zuckerkandl ^{2,3}. Os tumores desses tecidos recebem denominações diferentes, conforme sua origem : *feocromocitomas*, se são funcionantes e derivados da medula das supra-renais, *feocromocitomas extra adrenais* ou *paragangliomas funcionais* se forem tumores secretantes provenientes de outros tecidos cromafins e *paragangliomas*, se forem tumores não secretantes extra adrenais ⁴.

O feocromocitoma é um tumor raro, com incidência menor que 0.1%^{1,2,4,7} entre os pacientes com hipertensão diastólica. Incide em todas as idades mas é geralmente diagnosticado por volta da 4ª ou 5ª década de vida, sem predominância por sexo ^{1,4,7}. A incidência na população geral é de 2/1000000 ². Ainda em termos de incidência, segue a chamada regra dos 10%^{1,4,5} : 10% são bilaterais, 10% são malignos, 10% são extra-adrenais e desses 10% são extra-abdominais, 10% ocorrem em crianças, 10% dos pacientes não possuem o seu sintoma cardinal, a hipertensão sustentada ou paroxística e 10% dos casos são familiares em associação com síndromes como ^{1,4,7} : neoplasia endócrina múltipla (NEM) do tipo IIa ou síndrome de Sipple (carcinoma medular de tiróide, adenoma de paratiróide e feocromocitoma), NEM do tipo IIb ou III (carcinoma medular de tiróide, neuromas mucosos múltiplos e feocromocitoma), síndrome de von Recklinghausen (feocromocitoma em 1% dos pacientes) ¹, síndrome de von Hippel-Lindau (feocromocitoma em 5-15% dos pacientes) ³,

síndrome de Carney, síndrome de Sturge-Weber, esclerose tuberosa e, mais raramente, associados à APUDomas - tumores endocrinologicamente ativos que são caracterizados pela sua capacidade de descarboxilação e captação de precursores de aminas - como o gastrinoma da síndrome de Zollinger-Ellison^{7,8}.

Os feocromocitomas liberam basicamente adrenalina, noradrenalina - ou ambos - e em alguns casos dopamina. Porém vários outros peptídeos ativos tem sido descritos, o que explica a ampla variedade do seu quadro clínico. São eles: somatomedina, substância P, hormônio liberador de corticotrofina, adrenocorticotropina, β -endorfina, lipotropina, polipeptídeo intestinal vasoativo, interleucina 6, proteína relacionada ao paratormônio, neuropeptídeo Y, calcitonina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, serotonina, gastrina, neurotensina, fator de crescimento semelhante à insulina, entre outros².

O sintoma característico é a hipertensão diastólica, que pode ser : (a) sustentada, em 20% dos casos, e é produzida pela noradrenalina em níveis plasmáticos de 10 vezes o normal, (b) paroxística, em 25% dos casos, e produzida pela adrenalina em níveis de 5 vezes o seu valor plasmático normal, e (c) em 50% dos casos a hipertensão é sustentada com picos paroxísticos^{1,3,7}. Porém convêm lembrar que em 5 a 10% dos pacientes a doença cursa sem hipertensão¹. Além da hipertensão há a tríade clássica constituída por : cefaléia severa, taquicardia e sudorese , sendo que a ausência dos três sintomas exclui a condição em 99% dos casos^{1,5,6} e a presença é altamente específica (94%) e sensível (91%)^{5,6}. Pode ainda fazer parte do quadro clínico, rubor facial, irritabilidade, dor pré cordial ou abdominal, aumento do apetite, perda de peso, hipotensão postural e constipação. Mais raramente, encontramos psicose ou confusão, crises epilépticas, parestesias e fenômeno de Reynaud. Outros pacientes são completamente assintomáticos ou referem apenas um desconforto abdominal devido à massa tumoral².

Os sintomas são paroxísticos e a duração das crises depende da quantidade de

catecolaminas liberadas - vida média plasmática de 1 a 2 minutos ⁴ - e conseqüentemente do tamanho do tumor. Com o passar do tempo as crises ficam mais freqüentes, mantendo normalmente a mesma intensidade. As crises podem ser precipitadas pela compressão do tumor, ansiedade ou estresse emocional ².

Além do quadro clínico, o diagnóstico é confirmado por testes laboratoriais e por imagens. A dosagem das catecolaminas livres e seus metabólitos na amostra de urina de 24 horas permanece como o teste laboratorial de escolha ^{1,2,4,7}. Se os valores são limítrofes, existem testes de estimulação como o da histamina, tiramina ou glucagon ^{2,3,9} e de supressão como o da clonidina ^{2,3} ou fentolamina⁹, porém atualmente são pouco utilizados por apresentarem riscos. O diagnóstico por imagem pode ser realizado por ultra-sonografia (USG), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM)³ e, mais recentemente, através da cintilografia com iodo¹³¹ - meta iodo benzilguanidina (MIBG).^{2,3}

Como referido acima, os feocromocitomas são tumores raros e de características freqüentemente benignas, mas seu diagnóstico é extremamente importante uma vez que são fatais em pacientes não diagnosticadas submetidos à cirurgias, e em gestantes durante o período pré natal e no decorrer do trabalho de parto.

O feocromocitoma associado à gestação é considerado uma emergência obstétrica e endocrinológica, uma vez que está relacionado com altos índices de mortalidade materna e fetal ¹⁰.

O principal problema é a necessidade da realização do diagnóstico diferencial entre feocromocitoma e a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG)^{9,10}. O quadro clínico na gestante é semelhante ao da não-gestante, porém já foi demonstrado ^{11,12} que tanto a hipertensão quanto a tríade clássica são menos freqüentes em gestantes. A gestação pode precipitar as manifestações clínicas do feocromocitoma, devido ao aumento da vascularização do tumor ,

contrações uterinas, força expulsiva durante o trabalho de parto e, ocasionalmente, por movimentos fetais ¹⁰. Tem-se que estar atento para o diagnóstico de feocromocitoma complicando a gravidez uma vez que o mesmo pode ser confundido com (a) toxemia, quando a hipertensão sustentada é apresentada durante os estágios precoces da gestação, (b) pré-eclâmpsia, quando cefaléia, edema, taquicardia e hipertensão são observados mais tarde na gestação e, (c) ruptura uterina ou choque, durante ou imediatamente após o parto ⁹.

O feocromocitoma complicando a gravidez é incomum. Até 1989, apenas 180 casos tinham sido relatados na literatura mundial ⁹. Porém sua evolução é de tal forma grave que deve-se pensar na situação sempre que gestantes se apresentarem com hipertensão severa ou intermitente associada à sintomas paroxísticos, principalmente na primeira metade da gestação ¹³.

Neste trabalho, é apresentado e discutido, um caso de feocromocitoma complicando gestação de 25 semanas, dando-se ênfase ao diagnóstico, manejo e prognóstico desta condição.

2 - OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivos:

- ▼ relatar um caso de feocromocitoma de supra-renal esquerda complicando gestação de 25 semanas;
- ▼ revisar a literatura sobre o assunto.

3 - MÉTODO

M.N.P., 20 anos, gesta I/para 0/aborto 0, idade gestacional de 25 semanas e 3 dias, foi encaminhada do Hospital Regional de Chapecó, por tumor de supra renal esquerda, detectada por USG, associada à hipertensão sustentada com episódios paroxísticos de picos hipertensivos, taquicardia e rubor facial. Há 5 meses iniciou com cefaléia severa e escotomas. Há 2 meses evoluiu com taquicardia, vertigem, anorexia e astenia. Desde o início da gestação observou-se hipertensão arterial mantida, com picos hipertensivos ocasionais. A paciente informou que em 1994 foi submetida à adrenalectomia direita por feocromocitoma, dado que foi confirmado por registros do hospital de origem.

Em 01/11/96, foi internada na Unidade de Gestação de Alto Risco, da Maternidade do Hospital Universitário - UFSC, e iniciada a investiga o. Em 02/11/96, foi solicitada rotina para pr -eclâmpsia, cujos valores estavam dentro dos limites da normalidade. Em 07/11/96, a ultra-sonografia mostrou lesão expansiva sólida, hipoecog nica, de contornos bem definidos, dimensões de 9,0 X 5,3 cm, localizada em loja adrenal esquerda e estendendo-se até o hilo renal. Em 08/11/96 foi solicitada uma curva glic mica que teve os valores de 60 e 120 minutos alterados, respectivamente 170 e 178 mg/dl. Em 13/11/96, a RNM (figura 1) mostrou massa adrenal esquerda de 10,0 X 6,0 X 5,0 cm de dimensões, bem delimitada, sem invasão de tecidos vizinhos, sem metástases abdominais, compatível com feocromocitoma, e a supra-renal direita não foi localizada. Em 13/11/96, obteve-se em amostra de urina de 24 horas as dosagens das catecolaminas urinárias (quadro I), e do ácido vanilmandélico (AVM) de 24 ng/ 24 horas, sendo o normal: 11,1 ng/24 horas.

Quadro I - Valores das catecolaminas em amostra de urina de 24 horas, em µg, no pré e pós operatório

Catecolamina	Noradrenalina	Adrenalina	Dopamina
Pré-operatório	2747	15	832
Pós-operatório	52,60	1,29	515,55
Referência	15 - 100	2 - 24	52 - 480



Figura 1 - Imagem da RNM em T2, mostrando massa hiperintensa em região adrenal esquerda, compatível com feocromocitoma.

Em 14/11/96, em reunião conjunta dos serviços de endocrinologia, anestesiologia, obstetrícia e pediatria, decidiu-se pela conduta: cesárea eletiva com concomitante ressecção do tumor, com a data determinada pela maturidade ou sinais de sofrimento fetal. O manejo clínico foi realizado com hidralazina 25 mg via oral de 8/8 horas, prazosin 1 mg via oral de 8/8 horas,

propranolol 40 mg via oral de 12/12 horas e nifedipina 10 mg sublingual se pressão arterial diastólica \geq 110 mmHg - que foi necessária várias vezes durante a internação. A maturidade fetal foi acelerada com o uso de betametasona como de rotina.

A paciente evoluiu bem, cursando apenas com hipertensão mantida de aproximadamente 140/110 mmHg com alguns picos hipertensivos de no máximo 180/150 mmHg e cefaléia ocasional. Em 03/12/96, a paciente apresentou quadro de lipotímia, sudorese profusa, e vômitos com estrias de sangue, associado à pressão arterial (PA) de 180/150 mmHg. Em 15 minutos, houve piora do quadro com cianose e vasoconstrição intensa, não sendo possível verificar a PA. Foi instalado catéter de O₂ e em 20 minutos a paciente estava com PA de 80/60 mmHg, pulso de 120 bpm e frequência respiratória de 48 MR/min e em melhor estado, foi transferida ao Centro Obstétrico para melhor controle da PA e dos batimentos cardíofetais.

Em 05/11/96, foi submetida à cirurgia: cesárea eletiva e adrenalectomia esquerda. A cesárea transcorreu sem intercorrências, tendo a paciente dado à luz a um RN masculino, com Apgar 4 e 7 (anóxia perinatal moderada), 1500g (muito baixo peso), idade gestacional pelo Capurro somático de 31 semanas, sendo o peso adequado para idade gestacional. E que foi mantido na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal por 39 dias, recebendo alta hospitalar em boas condições e com peso de 2050 g.

Durante a excisão do tumor a hipertensão foi controlada com nitroprussiato e nitroglicerina e após, a hipotensão foi controlada com noradrenalina e dopamina. Durante o ato cirúrgico a paciente recebeu 3 unidades de papa de hemáceas e 7500 ml de soro fisiológico. O anátomo patológico da peça (registro 96-3196) confirmou o diagnóstico de feocromocitoma.

No pós operatório a paciente permaneceu estável por dois dias na Unidade de Terapia Intensiva. A insuficiência de supra renal foi tratada com 100 mg de

hidrocortisona intramuscular a cada 8 horas e prednisona 10 mg pela manhã.

No 3º pós operatório, foi encaminhada ao Alojamento Conjunto, onde permaneceu estável, recebendo 5 mg de prednisona pela manhã, a partir do 7º pós operatório. Foi solicitada nova dosagem de catecolaminas urinárias no 13º pós operatório (quadro I). Evoluiu com puerpério normal, aguardando a alta do RN e a obtenção de fludocortisona para complementar com prednisona no tratamento domiciliar da insuficiência adrenal. Alta com orientação de acompanhamento ambulatorial e medicação.

4 - REVISÃO DA LITERATURA

A primeira associação entre feocromocitoma e gravidez foi relatada em 1911 por Kawashima em uma paciente na qual o diagnóstico foi feito após autópsia^{10,15}. O primeiro diagnóstico pré-natal foi feito em 1955¹². Antes de 1969 apenas 25% dos casos tinham diagnóstico pré-natal, entre 1969 e 1979 este índice subiu para 52% e em 1989 era de 53%¹³. A não realização do diagnóstico pré natal implica numa mortalidade materna e fetal superior a 50%¹⁶. Em 1971, numa revisão de 189 casos, a mortalidade materna e fetal foi de 54% em pacientes sem diagnóstico pré-natal⁹.

A mortalidade materna antes de 1969 era de 48%, entre 1969 e 1979 de 26% e entre 1980 e 1987 caiu para 17%¹³. Estatísticas mostram que o diagnóstico precoce pode reduzir a mortalidade materna de 17% para 0% e a perda fetal de 26% para 15%^{11,12}. Em 1993, foi demonstrada uma mortalidade materna de 10.6% quando com diagnóstico precoce e 40.3% sem diagnóstico precoce¹⁷.

A *causa mortis* materna é decorrente do excesso de catecolaminas circulantes e das suas implicações hemodinâmicas. Já no feto, as catecolaminas maternas não atuam diretamente, já que não atravessam a barreira placentária, pois a placenta é rica em catecol-O-metiltransferase (COMT) e monoaminoxidase (MAO)¹⁶ as suas principais enzimas de degradação. As catecolaminas atuam indiretamente por isquemia da circulação útero-placentária¹⁸ que resultará em efeitos sobre a oxigenação e nutrição fetal a longo prazo¹⁹, levando ao retardo do crescimento intra-uterino (RCIU) e aborto espontâneo ;ou ainda, morte súbita fetal durante uma crise materna grave¹⁸. Há apenas um caso relatado na literatura, de um recém-nascido de 21 dias que morreu de falência cardíaca irreversível e hipertensão, atribuídos ao feocromocitoma materno¹³. O manejo

clínico cuidadoso da mãe, diminui a mortalidade fetal de 50% para 30% ¹².

O diagnóstico de feocromocitoma é realizado por forte suspeita clínica e confirmado por testes laboratoriais. O teste de escolha é a dosagem das catecolaminas urinárias e seus metabólitos em amostra de urina de 24 horas ^{7,20}. Devido a episódica secreção de catecolaminas por alguns tumores, a análise de amostra de urina coletada logo após um episódio de hipertensão pode também ser útil ²¹.

Os valores normais e os respectivos índices de sensibilidade e especificidade são demonstrados no quadro II ⁷. A medida da noradrenalina livre na urina de 24 horas é relatada como o melhor índice de catecolaminas para o feocromocitoma com 90% de sensibilidade e 100% de especificidade ^{5,22}. O AVM é o principal metabólito da adrenalina e noradrenalina. Antes da coleta da amostra de urina, é importante observar o uso de substâncias que influenciam na dosagem do mesmo, como por exemplo: lítio, salicilatos, ácido nalidíxico, sulfonamidas, acentuada ingestão de chocolate, chás e café ¹ - que aumentam a sua secreção e, etanol, inibidores da MAO, dissulfiram, clofibrato ¹ e α metil dopa ¹⁵ - que reduzem a sua quantidade.

Quadro II - Valores normais da dosagem de catecolaminas urinárias e seus metabólitos em amostra de urina de 24 horas com respectivos índices de sensibilidade e especificidade.				
	Normal	Nível diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade
Noradrenalina	< 75 ng	1.5 a 2 X o normal	70 - 90 %	54 - 98 %
Adrenalina	< 25 ng	1.5 a 2 X o normal	50 - 75 %	84 - 98 %
Acido Vanilmandélico	11.1 ng	1.5 a 2 X o normal	69 - 90 %	87 - 98 %

Deve-se ter em mente que a gestação normal eleva ligeiramente os níveis de catecolaminas urinárias, mas nunca nos seus níveis diagnósticos ¹⁴. Se os valores dos testes forem limítrofes, pode-se lançar mão dos testes de supressão

ou estimulação, já citados, mas que estão cada vez mais em desuso.

Há casos em que os valores são limítrofes e os testes de supressão ou estimulação são utilizados e ainda assim inconclusivos. Nesta situação deve-se instituir o tratamento adequado por 1 a 2 meses e se a resposta à hipertensão for positiva deve-se insistir na investigação de feocromocitoma ².

Há apenas um caso relatado de feocromocitoma com análises urinárias repetidamente negativas, sendo esses resultados atribuídos à insuficiência renal relacionada aos efeitos da hipertensão arterial crônica em paciente com o tumor¹⁸.

Uma terceira catecolamina dosada é a dopamina e seu metabólito, o ácido homovanílico (AHV) que, em excesso são sinais de mau prognóstico e de malignidade do feocromocitoma ⁸.

Outro teste laboratorial recentemente relatado é a dosagem plasmática da Cromogranina A, uma proteína ácida monomérica coarmazenada e coliberada com as catecolaminas por exocitose das vesículas de estocagem na medula adrenal, com 83% de sensibilidade e 96% de especificidade. Essa substância sugere o tamanho do tumor e a produção total de catecolaminas. Sua dosagem não é afetada pelas drogas utilizadas no tratamento do feocromocitoma ⁷.

Após confirmado o diagnóstico, procede-se à localização do tumor, e os métodos disponíveis são: a USG, a TC, a RNM e a cintilografia com iodo ¹²³ ou iodo ¹³¹ - MIBG.

A USG tem sensibilidade de 84-97% para massa adrenais, porém em gestantes a partir do segundo trimestre sua eficácia fica prejudicada devido ao tamanho do útero ¹⁵.

A TC pode detectar o tumor com ou sem o uso de contraste endovenoso. Nos tumores grandes o uso de contraste é desnecessário, em tumores menores onde o contraste se faz necessário, recomenda-se o uso prévio de α e β bloqueadores, uma vez que crises podem ser precipitadas pelo contraste. O uso de contraste via

oral para opacificar o trato gastrointestinal está indicado para a detecção de tumores para aórticos no retroperitônio, devido ao fato de o intestino não opacificado poder, às vezes, parecer uma massa tumoral ³. A TC não é o método de escolha em gestantes devido à radiação ionizante a qual o feto é submetido ^{3,15,18}.

A RNM é uma excelente opção nas seguintes situações: durante a gestação, já que não expõe o feto à radiação ^{9,21} e para quando é necessário o uso de contraste na TC. Há uma imagem hipo ou isointensa em T1 e marcadamente hiperintensa em T2, e o tempo de T2 é longo, devido à grande quantidade de água na estrutura do tumor ²³. A RNM mostra as relações do tumor com órgãos adjacentes e a presença ou ausência de extensão intracava dos tumores adrenais ³, e é especialmente superior à TC na detecção de feocromocitomas extra-adrenais e intratorácicos ^{2,3}. Na RNM as imagens são em múltiplos planos e pode-se diferenciar feocromocitoma de outros tumores adrenais ou carcinomas. Devido à diferente composição hídrica e lipídica entre eles pode-se distinguir metástases, carcinomas, adenomas, linfomas e cistos ⁷.

O uso da TC e da RNM para a localização do tumor está indicada apenas após a confirmação diagnóstica. No entanto, uma vez que essas ferramentas tem sido empregadas amplamente em várias investigações diagnósticas, massas nas adrenais tem sido detectadas como achados incidentais em 2% de tais métodos. Essas massas podem ser cistos, lipomas, adenomas não funcionantes, hemangiomas, metástases, bem como feocromocitomas. Nesses casos os pacientes devem ser investigados para feocromocitoma clínica e laboratorialmente ².

A cintilografia com I_{131} MIBG - um álcali derivado da guanidina e que é capaz de impregnar tecidos adrenérgicos - tem sido usada nos últimos 15 anos ³. Deve-se administrar o iodo endovenoso após bloqueio tiroídiano da captação do iodo livre e fazer imagens 24, 48 e 72 horas após. Esse exame é particularmente

útil para detectar metástases e tumores extra adrenais e os tumores pequenos são segura e convenientemente localizados ². A cintilografia com MIBG tem demonstrado que as lesões extra adrenais ocorrem com freqüência maior do que a prevista, cerca de 38%, e que aproximadamente de um terço desses são extra abdominais ^{5,24}. Porém não existem estudos sobre o seu uso em gestantes ³.

Para a detecção de tumores adrenais primários, a TC, RNM e a cintilografia com MIBG são equivalentes. O quadro III mostra as suas respectivas sensibilidade e especificidade ³.

Quadro III - Sensibilidade e especificidade dos principais métodos de diagnóstico por imagem do feocromocitoma			
	TC	RNM	MIBG
Sensibilidade	98%	100%	78%
Especificidade	70%	67%	100%

O tratamento definitivo do feocromocitoma é cirúrgico. Apenas em uma minoria de pacientes em que o tumor é recorrente, irressecável ou metastático o tratamento clínico fica como terapia primária ^{3,4}.

Antes da ressecção é preciso estabilizar o paciente para que a cirurgia proceda com menores riscos. O primeiro objetivo no manejo é o bloqueio α adrenérgico ¹⁸ para prevenir uma crise hipertensiva durante a cirurgia e a hipotensão no pós-operatório ⁵. O tempo de terapia pré operatória é de poucos dias. A terapia prolongada, duas a três semanas, é indicada para pacientes com infarto agudo do miocárdio recente, evidência clínica e eletrocardiográfica de cardiomiopatia por catecolaminas e no último trimestre de gestação ².

O α bloqueador de escolha é a fenoxibenzamina, um antagonista α_1 pós-sináptico e α_2 pré-sináptico, irreversível e de meia vida longa (36 horas) ², que protege contra o colapso súbito de catecolaminas maciçamente liberadas pelo tumor ¹⁴. A dose usada é de 10 mg duas vezes ao dia, aumentando-se 10mg por

dia até o máximo de 100 mg ao dia ou até o controle clínico da pressão arterial ⁵. Cerca de três dias antes da cirurgia substitui-se por um α bloqueador de meia vida mais curta, como o prazosin um bloqueador α_1 seletivo, tão efetivo quanto a fenoxibenzamina, usado na dose de 1 mg três vezes ao dia, até um máximo de 5 mg três vezes ao dia ^{5,15}, ou o labetalol um α e β bloqueador combinado.

O uso de β bloqueador está indicado apenas para o controle de arritmias e taquicardias ¹, porém deve ser usado após efetivo controle α adrenérgico devido à sua atividade oposta α agonista que pode levar à vasoconstrição generalizada e consequentemente precipitar crises hipertensivas ¹⁰. A escolha é pelo propranolol em doses de 80 mg duas vezes ao dia ⁴. Os bloqueadores do canal de cálcio também podem ser usados. No pré-operatório imediato usa-se a fentolamina e no trans-operatório, o nitroprussiato ⁵.

Em gestantes pode-se usar todas as drogas referidas porém, devemos lembrar que tanto a fenoxibenzamina quanto o prazosin fazem parte da classe C da FDA (Food and Drug Administration) - "os riscos de efeitos teratogênicos não foram determinados por estudos em humanos, mas os potenciais benefícios justificam os potenciais riscos" ¹. Já os β bloqueadores foram descritos como causadores de RCIU, hipoglicemia, bradicardia, depressão respiratória e diminuição da capacidade do feto de responder à breve hipóxia, que ocorre normalmente durante o parto ^{11,14}. O uso dos α e β bloqueadores diminuiu a mortalidade fetal de 50% para 30%, em estudos de 1982 ¹⁵.

O tratamento cirúrgico nas gestantes com feocromocitoma engloba alguns detalhes, e é dividido pela marca de 24 semanas de gestação. A ressecção cirúrgica pós estabilização adrenérgica no primeiro trimestre está associada com 80% de perda fetal ^{11,17}. Até 1979, apenas 1 de 5 fetos sobreviveram à intervenção cirúrgica antes de 24 semanas ^{13,14}. Desde 1988, o tratamento de escolha após 24 semanas é cesariana eletiva assim que o feto atingir a

maturidade pulmonar com concomitante ressecção do tumor ¹³ .

A mortalidade materna associada ao parto normal era de 31% e à cesárea eletiva de 19% antes de 1982 ¹² . Em uma revisão entre 1980 e 1987, na qual todas as pacientes foram submetidas à cesáreas eletivas , não houveram mortes maternas ¹⁵ .

Até 1984, haviam apenas 12 casos relatados na literatura de ressecção do tumor concomitante à cesárea. As demais, ou eram realizadas no primeiro trimestre, com o prosseguimento da gestação apesar da mortalidade fetal, ou eram realizadas após o parto ¹⁴ .

Antes dos agentes α e β bloqueadores a taxa de mortalidade cirúrgica era de 30%. Com os fármacos e o manejo multidisciplinar - endócrino, cirúrgico, anestésico e obstétrico - a taxa caiu para 3% ¹ .

No caso de feocromocitomas extra-adrenais não há necessidade de reposição hormonal após a ressecção, porém nas adrenalectomias bilaterais é preciso a reposição com glicocorticóide e mineralocorticóide, que não parecem produzir complicações sobre uma nova gestação ou efeitos sobre o próximo feto ¹⁶ .

O feocromocitoma é um tumor a princípio, benigno. A sua malignidade é determinada apenas pelas metástases, recidivas ou invasão local. Pode ainda ser sugerido nas seguintes situações: altos níveis de dopamina plasmática e urinária ou valores aumentados do seu metabólito, idade precoce de início dos sintomas (< 25 anos), resistência à terapia convencional, tumor de localização extra-adrenal e associação com Diabetes Mellitus ou hipermetabolismo com perda de peso ⁴ . Uma vez que a histopatologia não difere os tumores benignos dos malignos ^{1,2} .

Uma característica que está sendo estudada para determinar a malignidade do tumor é o estudo do seu DNA. Através de colorações específicas, tem sido encontrados pacientes com tumores cujas células contém quantidades aumentadas de DNA nuclear, sendo os mais potencialmente malignos aqueles

que são tetraplóides ou aneuplóides ^{2,7}.

Devem ser estudados em intervalos regulares após a cirurgia aqueles cujo o tumor primário era extra-adrenal já que estes possuem índice de malignidade de 30% ^{4,5}. O seguimento básico é de dosagem das catecolaminas urinárias por 6 a 12 meses ²⁴.

O período de latência para o feocromocitoma recorrente ou maligno pode variar de 2 a 12 anos ^{15,18}, e se detectada a malignidade há uma taxa de sobrevida de 40% em 5 anos ¹⁵.

A recidiva tumoral pode ser precipitada pela gestação devido ao estado hipermetabólico ¹⁶. Em 1984, 14 feocromocitomas malignos ou recidivantes foram encontrados entre pacientes com diagnóstico durante a gravidez ¹⁸.

No tumor inoperável, utiliza-se a fenoxibenzamina como tratamento crônico. No tumor metastático, faz-se quimioterapia combinada - ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina - ou altas doses de iodo ¹²¹. No tumor maligno pode-se usar α metil-paratirosina que reduz a síntese de catecolaminas ¹⁰.

5 - DISCUSSÃO

Numa primeira análise, este caso foi diagnosticado como DHEG, uma vez que a paciente estava entrando no último trimestre de gestação. A mesma foi transferida devido ao tumor de supra renal e aos níveis pressóricos que complicavam a gestação. Tal quadro clínico exigiu cuidados de alto risco. Num primeiro momento, foi solicitada rotina laboratorial para DHEG, que foi normal. A suspeita diagnóstica foi feita partindo-se da hipertensão mantida, associada à picos hipertensivos e à dois dos sintomas básicos: cefaléia e taquicardia. Além disto apresentava imagem tumoral à USG. A paciente informava, na sua história pregressa a ocorrência de feocromocitoma em supra renal direita, com cirurgia realizada dois anos antes desta gestação.

O diagnóstico definitivo foi feito com as dosagens das catecolaminas e seus metabólitos, em amostra de urina de 24 horas. A localização do tumor foi confirmada com RNM.

É importante salientar neste caso os dados sugestivos de malignidade do tumor: idade de diagnóstico do primeiro feocromocitoma - 17 anos, recidiva tumoral - após dois anos e níveis elevados de dopamina. Não foram observadas metástases abdominais à RNM e a cintilografia com MIBG não foi realizada devido à gestação.

O manejo da paciente não foi realizado pela droga de primeira linha, preconizada pela literatura, a fenoxibenzamina, uma vez que este α bloqueador não está disponível para comercialização no Brasil. Utilizou-se o prazosin e a hidralazina - um vasodilatador amplamente usado na DHEG. Nesta paciente foi necessário o uso de β bloqueadores (propranolol) para controlar a taquicardia.

O momento da cirurgia foi determinado pelo choque cardiogênico que a

paciente apresentou dois dias antes. O bem estar e a maturidade fetal foram considerados, já que a paciente estava na 6^a semana de tratamento com betametazona .

O manejo anestésico no intra-operatório foi extremamente importante. Durante a manipulação do tumor houve elevação dos níveis pressóricos - utilizou-se para o controle nitroprusiato e nitroglicerina. Após a retirada do tumor, ocorreu hipotensão severa - que foi controlada com dopamina e noradrenalina - já que a paciente tinha sido previamente adrenalectomizada à direita.

A paciente recebeu alta com reposição hormonal com glicocorticóide (prednisona) e mineralocorticóide (fludocortizona), e com orientação para acompanhamento ambulatorial no hospital de origem.

O feocromocitoma, apesar de raro complicando uma gestação, deve ser sempre lembrado pois o prognóstico materno e fetal está diretamente relacionado com o diagnóstico precoce.

7 - REFERÊNCIAS

1. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis & Treatment. 37^a. Stamford: Appleton & Lange; 1998.
2. Greenspan FS, Stewler GJ. Basic & Clinical Endocrinology. 5^a. Stamford: Appleton & Lange; 1997.
3. Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. Radiol-Clin-North-Am 1996;34(6):1101-12.
4. Shapiro B, Gross MD. Endocrine crises.Pheochromocytoma. Crit-Care-Clin 1991;7(1):1-21.
5. Hart JJ. Pheochromocytoma. Am-Fam-Physician 1990;42(1):163-9.
6. Ellison GT, Mansberger JA, Mansberger AR. Malignant recurrent pheochromocytoma during pregnancy: Case report and review of the literature. Surgery 1988;103(4):484-9.
7. Werbel SS, Ober KP. Pheochromocytoma. Clin-North-Am 1995;79(1):131-47.
8. Nishikawa M, Masak M, Masak H, et al. Zollinger-Ellison syndrome and pheochromocytoma. Report of a case. Horm-Metab-Res 1993;25:180-8.
9. Botcham A, Hauser R, Kupfermine M, Grisaru D, Peyser MR, Lessing JB. Pheochromocytoma in pregnancy: case report and review of the literature. Obst-Gynecol-Surv 1995;50(4):321-7.
10. Hadden DR. Adrenal disorders of pregnancy. Endocrinol-Metab-Clin-North-Am 1995;24(1):139-51.
11. Mastrogiannis DS, Whiteman VE, Mamopoulos M, Salameh WA. Acute endocrinopathies during pregnancy. Clin-Obstet-Gynecol 1994;37(1):78-92.
12. Schenker JG, Granat M. Phaeochromocytoma and pregnancy na updated

- appraisal. *Aust-N-Z-J-Obstet-Gynecol* 1982;22:1-10.
13. Harper MA, Murnaghan GA, Kennedy L, Hadden DR, Atkinson AB. Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and a review of the literature. *Br-J-Obstet-Gynecol* 1989;96:594-606.
 14. Oishi S, Sato T. Pheochromocytoma in pregnancy : A review of the Japanese literature. *Endo-J* 1994;41(3):219-25.
 15. Lau P, Permezel M, Dawson P, Chester S, Collier N, Forbes I. Pheochromocytoma in pregnancy. *Aust-N-Z-J-Obstet-Gynecol* 1996;36(4):472-6.
 16. Landsberg L. Pheochromocytoma complicating pregnancy. *Eur-J-Endocrinol* 1994;130(3):215-6.
 17. Freier DT, Thompson NW. Pheochromocytoma and pregnancy: the epitome of high risk. *Surgery* 1993;114(6):1148:52.
 18. Potts JM, Larrimer J. Pheochromocytoma in a pregnant patient. *J-Fam-Pract* 1994;38(3):289-93.
 19. Bakri YN, Ingemansson SE, Ali A, Parikh S. Pheochromocytoma and pregnancy: Report of three cases. *Acta-Obstet-Gynecol-Scand* 1992;71(4):301-4.
 20. Prihoda JS, Davis LE. Metabolic emergencies in obstetrics. *Obstet-Gynecol-Clin-North-Am* 1991;18(2):301-18.
 21. Duncan MW, Compton P, Lazarus L, Smythe GA. Measurement of norepinephrine and 3,4-dihydroxyphenylglycol in urine and plasma for the diagnoses of pheochromocytoma. *N-Eng-J-Med* 1988;319:136-42.
 22. Kunthonkitidej K. Pheochromocytoma in pregnancy: a case report. *J-Med-Assoc-Thai* 1996;79(4):258-62.
 23. Greengerg M, Moowad AH, Wietes BM, et al. Extraadrenal pheochromocytoma: Detection during pregnancy using MR imaging. *Radiology* 1986;161:475-9.

24. Hosaka Y, Rainwater LM, Grant CS, Farrow GM, van Hurden JA, Lieber MM. Pheochromocytoma: nuclear deoxyribonucleic acid patterns studied by flow cytometry. *Surgery* 1986;100:1003-10.
25. Wartofsky L. *Clinical Endocrinology Update 97*. Dallas: The Endocrine Society; 1997.

NORMAS ADOTADAS

As normas para a digitação do trabalho seguem a resolução nº 001/97 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

As referências bibliográficas seguem o Estilo de Vancouver, conforme a 5^a edição dos “Requisitos Uniformes para Originais submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, com algumas adaptações.

RESUMO

O feocromocitoma é um tumor de células cromafins, produtor de catecolaminas. É raro, incidindo em 0,1 % dos pacientes com hipertensão diastólica superior a 110 mmHg. A clínica básica de: hipertensão mantida e/ou paroxística, associado á cefaléia severa, taquicardia e sudorese é fortemente sugestivo desta doença, com 94% de especificidade e 91% de sensibilidade. O seu diagnóstico é feito pela dosagem das catecolaminas e seus metabólitos em amostra de urina de 24 horas, visto que a meia vida plasmática das mesmas é muito curta. O método de imagem mais adequado para a sua localização é a ressonância nuclear magnética, com 100% de sensibilidade. O seu tratamento definitivo é cirúrgico, porém há necessidade de estabilização do quadro hipertensivo com o uso de bloqueadores adrenérgicos. A droga de escolha é a fenoxibenzatina um α bloqueador irreversível de meia vida longa. Neste trabalho, apresentamos um caso de feocromocitoma complicando gestação de 25semanas, confrontando-o com o seu principal diagnóstico diferencial nas gestantes, a doença hipertensiva específica da gestação. Observou-se que embora rara, é uma condição que deve ser lembrada, uma vez que o prognóstico materno e fetal está diretamente relacionado com a precocidade do diagnóstico.

SUMMARY

Pheochromocytoma is a tumor that arises from the chromaffin cells, and produces catecholamines. It is rare, with an incidence of 0,1% among the patients with diastolic hypertension higher than 110 mmHg. The basic symptoms: hypertension, either sustained or paroxysmal, in association with severe headache, palpitations and sweating is highly suggestive of this illness, with 94% specificity and 91% sensitivity. Measuring urinary catecholamines and its metabolites, in a 24 - hour urine collection makes the diagnosis, once its plasma half - time is very short. The best imaging method for its localization is magnetic resonance, with 100% sensitivity. The definitive treatment is surgical, but is necessary the hypertension clinic stabilisation with adrenergic blocking agents. The chosen drug is phexoybenzamine an irreversible α blocker with longer half - time. In this paper, we presented a pheochromocytoma case report complicating an 25 weeks pregnancy, facing it with the main differential diagnosis, toxemia of pregnancy. We observed that although rare, must be remembered, once the maternal and fetal outlook are connected with the earlier diagnosis.

APÊNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

- NEM - Neoplasia Endócrina Múltipla
- USG - Ultra sonografia
- TC - Tomografia Computadorizada
- RNM - Ressonância Nuclear Magnética
- MIBG - Meta Iodo Benzilguanitidida
- DHEG - Doença Hipertensiva Específica da Gestação
- UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
- AVM - Ácido vanilmandélico
- PA - Pressão arterial
- COMT - Catecol -O- Metiltransferase
- MAO - Monoaminoxidase
- RCIU - Retardo do crescimento intra-uterino
- AHV - Ácido homovanílico
- FDA - Food and Drug Administration
- DNA - Ácido desoxiribunucleico