

Feocromocitoma na Gestação: Relato de Caso e Revisão de Literatura

Alexandre Jorge Gomes de Lucena,¹ Geórgia Maranhão Dantas Ramalho,² Anna Paula Lapa de Melo²

Hospital Esperança de Recife,¹ Instituto Materno Infantil de Pernambuco,² Recife, Pernambuco - Brasil

Resumo

Introdução: O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino originado das células cromafins da medula adrenal ou gânglios simpáticos. Embora rara causa de hipertensão arterial, pode conduzir a crises hipertensivas graves e potencialmente letais. Com frequência de 0,002% das gestações, este tumor faz-se notório por suas consequências devastadoras.

Descrição do caso: APMR, 26 anos, GIIPIA0, na primeira consulta de pré-natal com seis semanas de gestação foi diagnosticada como hipertensa crônica. Na nona semana, apresentou pico hipertensivo e crise convulsiva tônico-clônica generalizada, sendo realizada TC de crânio que foi normal. Apresentava episódios de taquicardia, ondas de calor, sudorese profusa e cefaleia importante, e ao exame físico, hipotensão ortostática, associada à lipotímia. Foram realizados ECG que evidenciou taquicardia sinusal, a MAPA que mostrou intensa instabilidade tensional e a Ecocardiografia transtorácica, hipertrofia concêntrica do VE. A USG Abdominal Total detectou formação expansiva sólida, em supra-renal direita. Foram feitos exames sorológicos e urinários para o diagnóstico do tumor e USG de tireóide para investigação de malignidade associada. Após o diagnóstico de Feocromocitoma, a paciente evoluiu com melhora dos sintomas e controle da PA com o alfa-bloqueio, seguido do beta-bloqueio. Adrenalectomia direita por videolaparoscopia foi realizada na 13ª semana de gestação. As intercorrências cirúrgicas foram controladas e o pós-operatório transcorreu tranquilamente. Parto cesáreo se deu com 38 semanas de gestação, sem intercorrências.

Conclusões: O feocromocitoma trata-se de uma patologia desafiadora para os profissionais envolvidos no seu diagnóstico e tratamento. Porém seu diagnóstico pré-natal precoce e o adequado manejo pré e intra-operatório geralmente resultam em sucesso terapêutico.

Introdução

O feocromocitoma é um tumor neuroendócrino originado das células cromafins da medula adrenal ou de gânglios simpáticos. Embora seja uma rara causa de hipertensão arterial (0,2-0,4% dos casos), pode conduzir a crises hipertensivas graves e potencialmente letais, devido aos efeitos das catecolaminas liberadas, como norepinefrina, epinefrina e raramente dopamina¹. Durante a gestação, o feocromocitoma é raro, com uma frequência de 0,002% de todas as gestações, porém notório por suas consequências devastadoras. Caso não diagnosticado, a mortalidade materna e fetal é de cerca de 50%. Com a detecção precoce e o tratamento adequado durante a gravidez, a mortalidade materna e fetal podem diminuir para menos de 5% e 15%, respectivamente².

O feocromocitoma é uma patologia desafiadora para os profissionais envolvidos no seu diagnóstico e tratamento. Esse relato de caso, ocorrido em gestante no primeiro trimestre de gestação, visa discutir a importância desta afecção durante a gravidez e o manejo clínico-cirúrgico do tumor. Seu diagnóstico pré-natal precoce e o adequado manejo pré e intraoperatório,

por uma equipe interdisciplinar, geralmente resultam em sucesso terapêutico, como observado no caso relatado.

Caso Clínico

APMR, 26 anos, GIIPIA0, branca, na sua primeira consulta de pré-natal ainda com seis semanas de gestação foi diagnosticada como hipertensa crônica. Na nona semana, já em uso de alfa-metildopa 1,5g/dia, apresentou pico hipertensivo (PA: 240 x 140 mmHg) e crise convulsiva tônico-clônica generalizada, sendo realizada tomografia computadorizada de crânio que foi normal, e a paciente internada em unidade coronária para controle pressórico. Devido controle pressórico, a paciente teve alta para o quarto onde prosseguiu a investigação para hipertensão arterial secundária.

Na história clínica a paciente tinha episódios de taquicardia, ondas de calor, sudorese profusa, hipotensão ortostática e cefaleia importante. Como antecedentes pessoais afirmava diagnóstico de enxaqueca e hipotireoidismo desde nove anos de idade; não referia história familiar de cardiopatia ou outras doenças de relevância clínica.

Ao exame físico mostrava-se com bom estado geral, eupnéica, normocárdica (FC: 100bpm), normocorada, consciente e orientada. Apresentava variação da pressão arterial relacionada com a posição, desta forma tendia à hipertensão arterial deitada (PA: 150 x 90 mmHg) e a hipotensão quando sentada e em pé (PA: 70 x 50 mmHg) associada à lipotímia; MMII sem edemas, pulsos normais e simétricos, sem diferencial de PA importante à aferição manual.

Durante investigação clínica foram realizados exames complementares dentre os quais o ECG apenas evidenciou taquicardia sinusal (FC média: 105) (Figura 1); a MAPA evidenciou comportamento anormal da pressão arterial nas 24h e intensa instabilidade tensional (Figura 2) e a Ecocardiografia transtorácica, hipertrofia concêntrica do VE, função sistólica e diastólica normais e valvas normofuncionantes (Tabela 1).

Solicitado então USG Abdominal Total para rastreio de hipertensão secundária que detectou formação expansiva sólida, de contornos bem definidos, hipoeocóica, discretamente heterogênea, medindo 6,7x4,6cm, localizada em projeção supra-renal direita.

Foram feitos exames sorológicos e urinários para o diagnóstico do tumor, conforme registrado na Tabela 2. Realizado também USG de tireóide para investigação de malignidade associada que mostrou apenas uma textura heterogênea difusa.

Após o diagnóstico de Feocromocitoma foi proposta cirurgia videolaparoscópica. Previamente ao procedimento cirúrgico, foi feito preparo com expansão volêmica, aumentado ingesta de sal, iniciado o alfa-bloqueio com prazosin, com aumento progressivo da dose por duas semanas (1 mg até 12mg), seguido de beta-bloqueio para controle de arritmias. A paciente evoluiu na enfermaria com melhora dos sintomas e com controle da PA.

Adrenalectomia direita por videolaparoscopia foi realizada na 13ª semana de gestação. Durante excisão do tumor, a hipertensão foi controlada com Nitroprussiato de sódio e as taquiarritmias, com Esmolol; a hipotensão após excisão tumoral foi controlada com Noradrenalina. O pós-operatório transcorreu sem intercorrências, tendo a paciente recebido alta hospitalar no quinto dia pós-operatório com pressão arterial controlada, em uso de Metoprolol (50mg/dia) que foi suspenso ambulatorialmente após um mês. Parto cesáreo se deu com 38 semanas de gestação, sem intercorrências, apresentando o RN peso de 3.100g. A paciente mantém acompanhamento ambulatorial sem hipertensão e sem sinais de recidiva após 2 anos de seguimento.

O anátomo-patológico da peça cirúrgica (Figura 3) confirmou o diagnóstico pré-operatório de Feocromocitoma com as seguintes características: tumor encapsulado medindo 8,0 x 5,0 x 3,0cm; ausência de macronúcleos e presença de necrose, glóbulos hialinos e figuras de mitose.

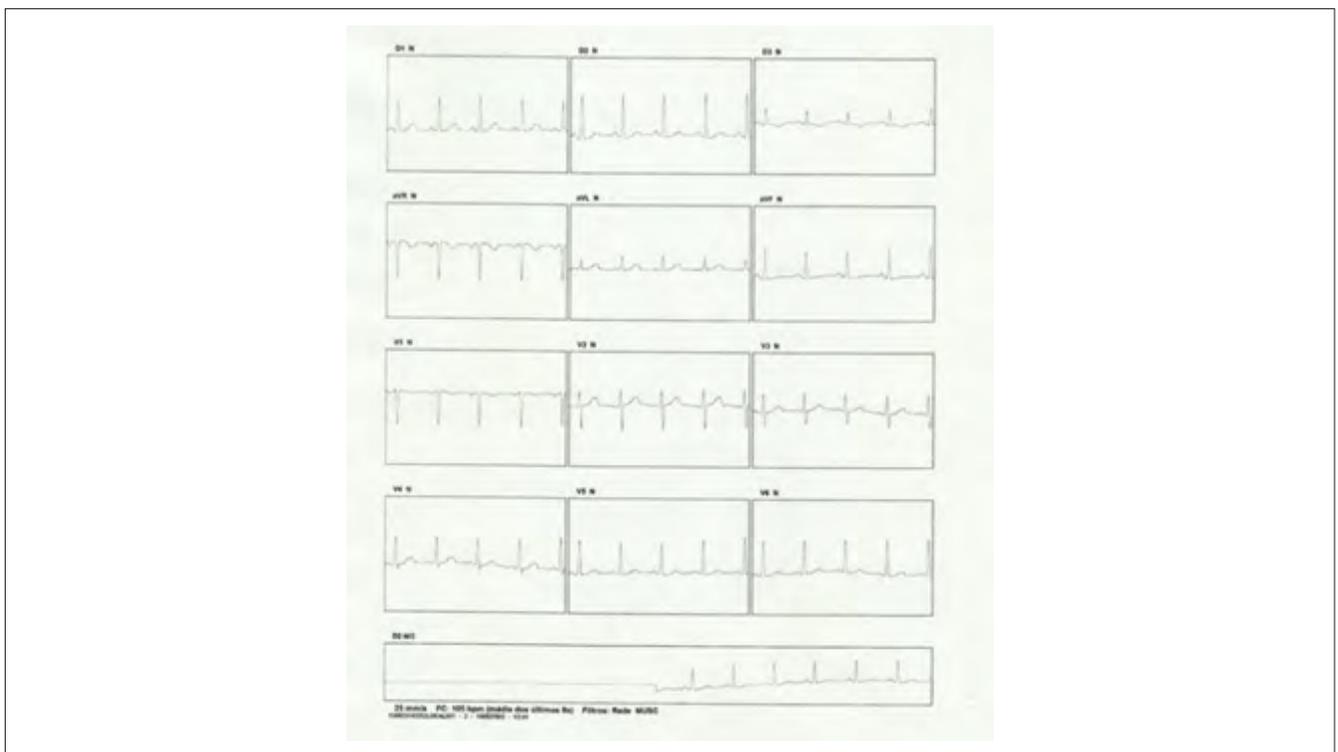


Figura 1 - ECG.

Artigo Original

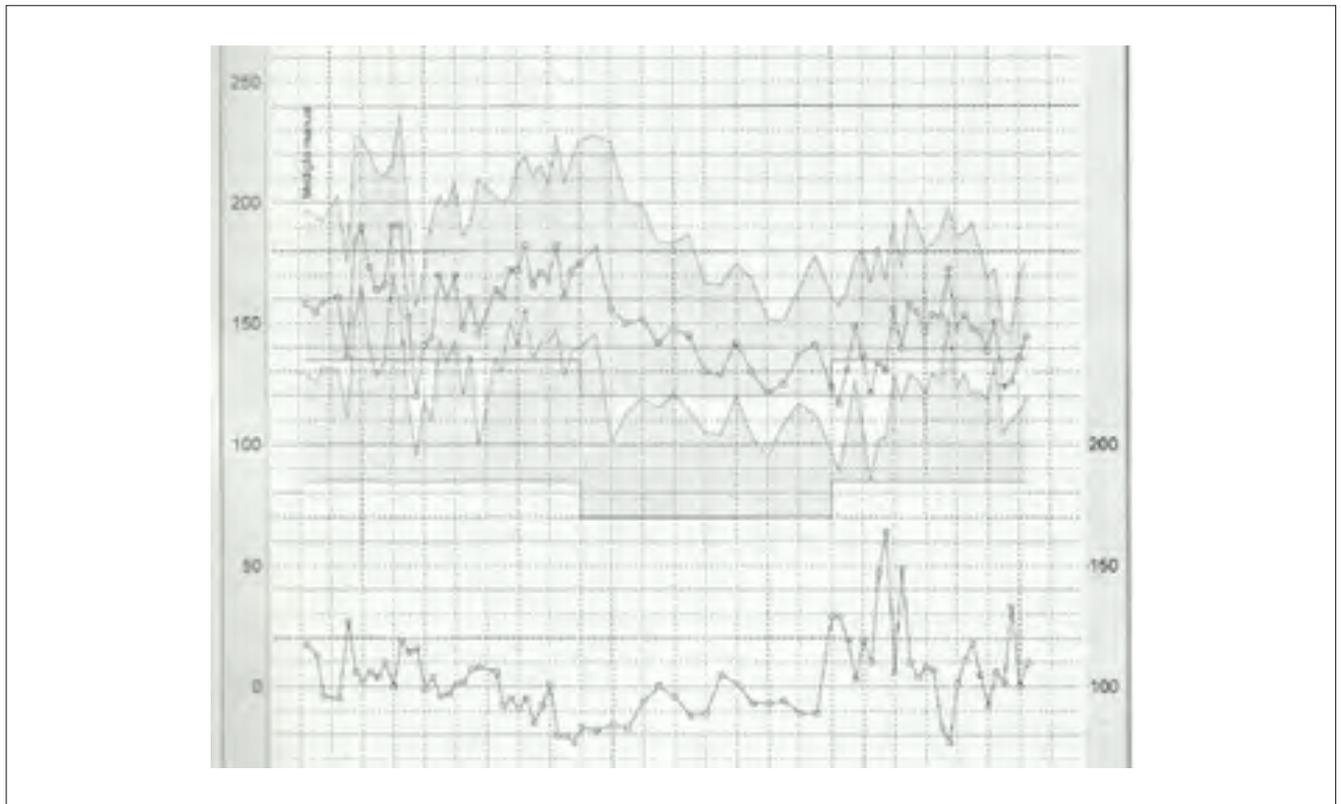


Figura 2 - Mapa.

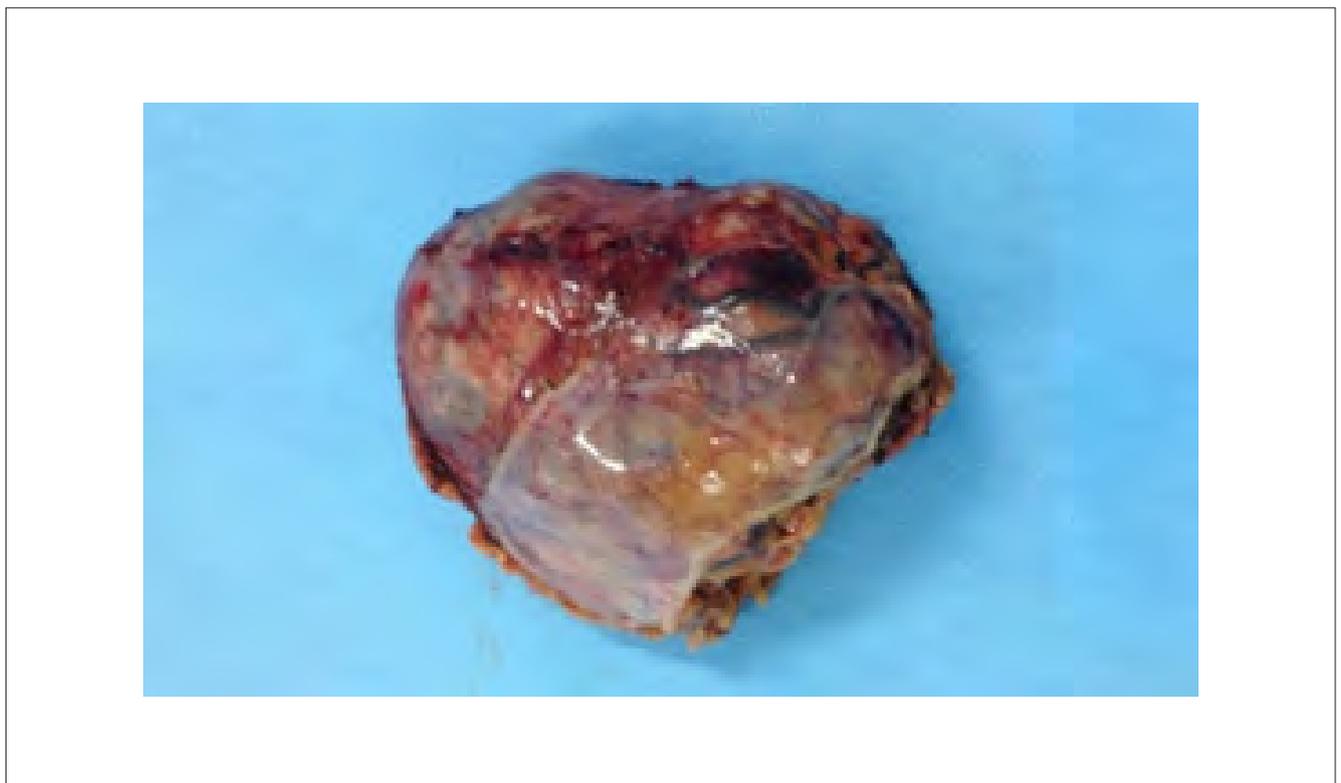


Figura 3 - Peça cirúrgica.

Tabela 1 - Valores obtidos na Ecocardiografia Transtorácica

Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo	4,0 (3,9 a 5,3 cm)
Diâmetro Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo	2,2 (2,4 a 3,2 cm)
Fração de Ejeção (Teicholtz)	77 (55 a 77 %)
Volume Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo	70 (56 a 104 ml)
Volume Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo	16,2 (19 a 49 ml)
Espessura Diastólica do Septo	1,1 (0,6 a 0,9 cm)
Espessura Diastólica da Parede Posterior	1,0 (0,6 a 0,9 cm)
Massa do VE	169,5 (67 a 162 g)
Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo	103 (43 a 95 g/m ²)
Diâmetro da Aorta	2,8 (2,7 a 3,5 cm)
Diâmetro do Átrio Esquerdo	3,3 (2,7 a 3,8 cm)

Tabela 2 - Exames Bioquímicos

Exame Bioquímico	Resultado	Valor de Referência
Noradrenalina urinária	2760	< 110
Normetanefrina urinária	7159	52-310
Dopamina urinária	278	< 350
Adrenalina urinária	< 3,0	< 44
Metanefrina urinária	51	19-140
Ácido Vanil Mandélico	18,1	2,0-7,0
Normetanefrina plasmática	16,9	< 0,9
Metanefrina plasmática	< 0,2	< 0,5
Cortisol sérico	36,2	5,4-25
T4L	0,6	0,9-1,7
TSH	63	0,45-45
PTH	33	10-65
Calcitonina	< 2,0	< 5,0

Revisão de Literatura

O feocromocitoma pode ocorrer isolado ou associado a outras entidades como as neoplasias endócrinas múltiplas (MEN) do tipo IIA (carcinoma medular da tireóide, hiperparatireoidismo ou tumores de paratireóide e feocromocitoma, com herança autossômica dominante) e do tipo IIB (Carcinoma medular de tireóide, ganglioneuromatose intestinal e de mucosa, feocromocitoma e hábito marfanóide), neurofibromatose e doença de Von Hippel Lindau (cistos ou tumores cerebrais, renais, oculares, pancreáticos e espinhais)³.

Sua incidência máxima ocorre entre a terceira e a quinta década de vida, sendo a idade média no momento do diagnóstico de 24,9 anos em casos hereditários e de 43,9 anos

em casos esporádicos⁴. Em 10% dos casos, manifestam-se na infância e acomete os dois sexos igualmente⁵.

Aproximadamente 10% dos tumores são múltiplos, 10% são extra-adrenais e 10% são malignos. Nestes, há invasão local para os tecidos circundantes e órgãos ou metástases distantes que podem ocorrer até 20 anos após a ressecção⁶.

A presença de hipertensão paroxística ocorre em cerca de 50% dos casos, geralmente acompanhada de palpitações, taquicardia, cefaléia e sudorese. No entanto, as manifestações clínicas são variáveis, podendo se apresentar com hipertensão sustentada ou alternada com hipotensão, hipotensão ortostática e mesmo normotensão⁷. Podem ainda ser observadas vasoconstrição periférica, palidez, midríase e broncodilatação³; transpiração, tremores, dispnéia, fraqueza

Artigo Original

generalizada, ataque de pânico, visão turva, perda de peso, poliúria, polidipsia, constipação, hiperglicemia, leucocitose e febre⁶.

Às vezes, a hipertensão severa pode levar a acidente vascular encefálico, angina, infarto do miocárdio, edema agudo pulmonar, taquiarritmias graves, insuficiência cardíaca ou renal agudas e morte súbita⁵.

Os sintomas podem ser espontâneos ou induzidos por uma variedade de situações, incluindo: atividade física extenuante, trauma, trabalho de parto e parto, indução anestésica, cirurgia ou outros procedimentos invasivos, ingestão de alimentos ricos em tiramina (chocolate, queijo, vinho tinto), defecação e micção (se tumor na parede da bexiga)⁸.

Para o diagnóstico laboratorial, a combinação de catecolaminas plasmáticas em repouso [norepinephrine (NE) com adrenalina (E)] > 2000 pg/mL e metanefrinas urinárias > 1,8 mg/24h tem uma precisão diagnóstica perto de 98%. Medições urinárias do Ácido Vanil Mandélico (VMA) têm uma elevada taxa de falsos negativos (41%) e não deve ser utilizado para efeitos de rastreio. No entanto, todos os quatro testes têm excelente especificidade quando elevado. Quando disponível, a medição de metanefrinas livres no plasma deve ser realizada especialmente quando há suspeita de feocromocitoma hereditário. Ele tem uma especificidade e sensibilidade de 97% e 96%, respectivamente. Testes provocativos (glucagon) e supressivos (clonidina) podem ser necessários quando a avaliação bioquímica basal é inconclusiva⁹.

Os métodos mais frequentemente utilizados na identificação topográfica do feocromocitoma são tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e mapeamento de corpo inteiro com ¹³¹Imeta-iodo-benzilguanidina (¹³¹I-MIBG). Os dois primeiros são exames extremamente sensíveis na detecção dos tumores adrenais, mas a RM é superior na localização dos extra-adrenais, principalmente os intra-cardíacos¹⁰. A TC e a RM possuem especificidade de 70% e 67%, respectivamente. MIBG tem excelente especificidade (100%), mas a sensibilidade de apenas 78%. Este último método se mostra mais sensível na detecção de tumores pequenos (< 2cm) e multifocais, podendo facilitar o diagnóstico de feocromocitomas extra-adrenais e de lesões metastáticas⁹.

Acredita-se que o controle da pressão arterial no pré-operatório seja um dos principais meios de diminuição da mortalidade associada à remoção de feocromocitoma. Assim, o uso de bloqueadores alfa-1-adrenérgicos deve preceder em pelo menos duas semanas a realização da cirurgia, para promover uma redução na vasoconstrição sistêmica e reduzir

os riscos de hipotensão após a remoção da neoplasia. O prazosin geralmente é utilizado na dose inicial de 1 mg, administrado à noite, podendo-se chegar até 20 mg/dia, em duas ou mais tomadas. Novos alfa-1-bloqueadores, como doxazosin e terazosin, também podem ser utilizados⁵.

Os beta-bloqueadores podem ser administrados após o bloqueio alfa-adrenérgico, no controle de taquiarritmias e angina do peito. Caso sua utilização seja feita antes desse bloqueio, pode ocorrer piora da hipertensão arterial, edema agudo de pulmão e espasmo coronariano, já que os beta-bloqueadores levam à resposta exacerbada dos receptores adrenérgicos à ação das catecolaminas¹¹.

A alfa-metil-p-tirosina, inibidor da tirosina hidroxilase, reduz a síntese de catecolaminas pelo feocromocitoma, na dose entre 2 e 4g/dia, associando-se às vezes à melhora clínica e dos níveis pressóricos¹¹. No presente momento, ele é usado em associação com vasodilatador em pacientes com doença metastática extensa na qual não é possível ressecção tumoral completa¹².

O único tratamento curativo para o feocromocitoma é a ressecção cirúrgica completa. A adrenalectomia laparoscópica, quando comparada com a cirurgia aberta, está associada à menor sangramento intra-operatório, recuperação pós-operatória mais rápida, menor uso de analgésico no pós-operatório e menor tempo de hospitalização. Não está associada à maior liberação de catecolaminas e alterações hemodinâmicas que a cirurgia aberta¹³.

Considerando o feocromocitoma na gestação, entre 1998 a 2008, em comparação com a década passada, houve uma diminuição da taxa de diagnóstico pré-natal (de 83% para 70%) e um aumento da mortalidade materna e fetal (entre 4% e 12% e de 10% a 17%, respectivamente). A prematuridade esteve presente em 53% dos recém-nascidos de mães com feocromocitoma diagnosticado que deram à luz a um bebê vivo¹⁴.

Embora o quadro clínico possa estar atenuado na grávida, os sintomas geralmente se intensificam à medida que a gravidez avança, pelo crescimento uterino, movimento fetal, palpção do abdômen ou contrações uterinas¹⁵. A posição supina durante a gravidez pode permitir que o útero grávido estimule o tumor, causando hipertensão supina paradoxal com pressão arterial normal em posição ereta¹².

As crises hipertensivas podem levar à insuficiência uteroplacentária com restrição do crescimento intra-uterino (CIUR), hipoxia fetal e morte¹⁶.

Durante o diagnóstico, testes de glucagon e clonidina não devem ser realizados em mulheres grávidas¹⁵. E para localização tumoral, a ultrassonografia pode ser utilizada, porém tem baixa

sensibilidade, especialmente durante o terceiro trimestre. RM sem gadolínio é o método mais empregado por não expor o feto ao efeito de radiação, tendo uma sensibilidade de 100%. A ultrassonografia tem sensibilidade entre 87% e 97%¹⁶.

O diagnóstico no período pré-natal e ressecção durante a gravidez foram combinados com melhores resultados em comparação com o diagnóstico durante ou no pós-parto imediato. Quando a detecção do tumor foi feita antes de 23 semanas de gestação, foram observados resultados ligeiramente melhores com a excisão no segundo trimestre do que no terceiro trimestre, mas sem significância estatística¹⁷.

Se o diagnóstico do feocromocitoma se der no primeiro trimestre de gestação, deve ser instituído manejo clínico até a gestante alcançar o segundo trimestre, época na qual o risco de aborto espontâneo durante cirurgia é baixo¹⁸.

A ressecção tumoral por procedimentos laparoscópicos no pré-natal tem melhores resultados em comparação com a cirurgia aberta convencional².

Devido à glândula adrenal ser inervada por nervos simpáticos de T5 a T12, o bloqueio peridural simpático a este nível pode bloquear o estímulo neurogênico do tumor¹⁹, podendo considerar a possibilidade de parto vaginal com analgesia peridural, usando bupivacaína a 0,375%, para produzir um extenso bloqueio simpático sem demasiado bloqueio motor²⁰. Porém cesariana com anestesia peridural é o método recomendado, com mortalidade materna inferior (19%) em relação ao parto vaginal (31%)².

Discussão

No caso relatado, a paciente apresentava-se com 26 anos ao diagnóstico de Feocromocitoma, estando na faixa etária média para casos hereditários, apesar de não haver relato de antecedente familiar desta patologia.

A suspeita diagnóstica do tumor foi levantada devido à paciente apresentar, ainda no primeiro trimestre de gestação, além da hipertensão arterial, sintomas sugestivos desta afecção, como taquicardia, sudorese, cefaléia e hipotensão ortostática. O diagnóstico definitivo foi dado através da

elevação da catecolamina urinária e das metanefrinas urinária e plasmática e da localização da lesão tumoral em supra-renal direita por meio da USG. Como visto na literatura, apesar do Ácido Vanil Mandélico urinário não dever ser utilizado para efeitos de rastreamento, como foi utilizado no caso exposto, por apresentar elevada taxa de falso negativo, ele tem excelente especificidade quando elevado.

Apesar do diagnóstico de hipotireoidismo confirmado pela dosagem de T4 livre e TSH, não foram detectados tumor paratireoidiano, hiperparatireoidismo ou neoplasia medular tireoidiana que caracterizasse a MEN IIA.

Em conformidade com a literatura, procedeu-se ao adequado manejo pré-operatório, com uso de um alfa-bloqueador (prazosin) precedendo o Beta-bloqueio com Metoprolol.

Foi optado por ressecção cirúrgica completa da adrenal direita por via laparoscópica, no início do segundo trimestre de gestação, época em que se esperam melhores resultados cirúrgicos, segundo os estudiosos, por esta apresentar as vantagens já descritas, principalmente menor sangramento intra-operatório e menor tempo de hospitalização, e pela alta capacitação da equipe cirúrgica no manejo da referida técnica. As intercorrências já previamente esperadas no intra-operatório durante a manipulação do tumor, a hipertensão arterial e as taquiarritmias e, após sua remoção, a hipotensão, foram devidamente controladas.

Foi realizado parto cesáreo por indicação obstétrica, com 38 semanas de gestação, que ocorreu sem intercorrências. A paciente deu à luz um bebê com peso adequado para a idade gestacional e sem restrição de crescimento intra-uterino.

Conclusão

Apesar de raro na gestação, o feocromocitoma trata-se de uma patologia desafiadora para os profissionais envolvidos no seu diagnóstico e tratamento. Porém seu diagnóstico pré-natal precoce e o adequado manejo pré e intra-operatório, por uma experiente equipe interdisciplinar, geralmente resultam em sucesso terapêutico, com consequente redução da morbi-mortalidade materna e fetal.

Artigo Original

Referências

1. Reklou A, Kamaroudis A, Mamopoulos A, Lazaridis A, Rakitzi P, Grammatiki M, et al. Management of Pheochromocytoma in Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Hypertension Journal* 2013, 5: 45-47.
2. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol* 2012, 166 (2): 143-50.
3. Damiani D, Assunção R. Feocromocitoma - Caso Clínico e Revisão da Literatura, 2006. Disponível em: <<http://www.infomed.hpg.ig.com.br/feocromocitoma.html>>. Acesso em: Out. 2015.
4. Neuman HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002, 346 (19): 1459-66.
5. Malachias MVB. Feocromocitoma – diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Hipertensão* 2002, 9: 160-64.
6. Young Jr WF, Kaplan NM. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma, 2014. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma>>. Acesso em: out. 2015.
7. Rodrigues CJO, Tavares A. Hipertensão Arterial Secundária. *Rev. Fac. de Ciênc. Méd. Sorocaba* 2005, 7 (1):1-4.
8. Información general sobre el feocromocitoma y el paraganglioma. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EEUU, 2015. Disponível em>: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/feocromocitoma/pro/tratamiento-feocromocitoma-pdq>>. Acesso em: Out.2015.
9. Bravo EL. Pheochromocytoma: current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004, 48 (5).
10. Pereira MAA.; Souza BF, Freire DS, Lucon AM. Feocromocitoma. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004, 48 (5).
11. Shiota D, Faical S. Feocromocitoma: atualização diagnóstica e terapêutica. *Rev Ass Med Brasil* 1997, 43 (3): 237-44.
12. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal—time for a reappraisal? 2011. Disponível em: <<http://www.eje-online.org/content/165/3/365.full>>. Acesso em: Out. 2015.
13. Castilho LN, Medeiros PJ. O tratamento laparoscópico do Feocromocitoma. *Rev Cienc Med* 2003, 12 (1): 63-73.
14. Sarathi V, Lila AR, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Pheochromocytoma and pregnancy: a rare but dangerous combination. *Endocrine Practice* 2010, 16 (2): 300-9.
15. Omaid FTH. Hipertensión de causa adrenal y embarazo. *La Habana* 2014. Disponível em: <http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol25_3_14/end15314.htm>. Acesso em: Out. 2015.
16. Bufalino G, Charry RC, Sosa H, Yaremenco F. Feocromocitoma asociado con embarazo. *Rev Obstet Ginecol* 2007, 67 (3): 206-11.
17. Biggar MA, Lennard TWJ. Systematic review of pheochromocytoma in pregnancy. *Br J Surg* 2013; 100: 182-90.
18. Kim PT, Kreisman SH, Vaughn R, Panton O. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma in pregnancy. *Can J Surg* 2006, 49 (1): 62-3.
19. Ahn JT, Hibbard JU; Chapa JB. Atypical presentation of pheochromocytoma as part of multiple endocrine neoplasia IIa in pregnancy. *Obstet and Gynecol* 2003; 102 (5Pt2): 1202-05.
20. Harrington JL, Farley DR, Van Hererden JA, Ramin KD. Adrenal tumors and pregnancy. *World J Surg* 1999, 23(2):182-86.