

HIPERTENSÃO ARTERIAL ENDÓCRINA FEOCROMOCITOMA

E. CUNHA TELLES, F. SILVEIRA MACHADO, M.P. BICHO, F. REGO,
G. ALMEIDA E SEQUERRA AMRAM

Serviço de Cardiologia. Serviço de Medicina III. Hospital Santa Maria. Instituto de Química Fisiológica. Faculdade de Medicina de Lisboa

RESUMO

Os autores ressaltam alguns aspectos embriológicos do tecido cromafim como base para a compreensão da fisiopatologia e da clínica do Feocromocitoma. Estabelecem as etapas de diagnóstico baseadas na evidência clínica, bioquímica e anatómica, fazendo considerações sobre a sua sequência e métodos utilizados. Concluem que o Feocromocitoma pondo em risco a vida do doente, necessita de um diagnóstico precoce que pode levar a terapêutica cirúrgica curativa. A compreensão embriológica e bioquímica do feocromocitoma, no contexto da dinâmica dos tumores neuroendócrinos, permite um manuseamento mais racional do diagnóstico e da terapêutica.

SUMMARY

Endocrine Arterial Hypertension Pheochromocytoma

The authors emphasize some embryologic features of the chromafin tissue as a basis of understanding of both the physiopathologic and clinical aspects of Pheochromocytoma. The appropriate sequence of diagnostic procedures was established in order to obtain clinical, biochemical and anatomical evidence of the tumor. It was concluded that an early diagnosis is mandatory in order to plan a curative surgical therapeutic approach. The embryologic and biochemical understanding of the Pheochromocytoma, in the context of the neuroendocrine tumors, allows a better rationale both for the diagnosis and therapy of this condition.

INTRODUÇÃO

O grau de vasoconstrição arteriolar e o volume intravascular são os grandes determinantes do nível da pressão arterial. A supra-renal interfere na regulação do volume através das hormonas produzidas pelo cortex, e, na regulação da vasoconstrição arteriolar através da produção de catecolaminas pela medula (Fig. 1).

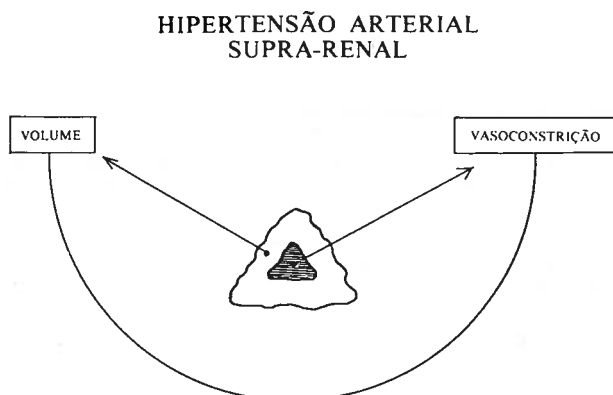


Figura 1

Apesar da sua origem embriológica diferente — o cortex provém da mesoderme e a medula da ectoderme — não é por acaso que estas estruturas se atraem, havendo por conseguinte, uma interdependência anatómica e funcional.

Esta vizinhança permite que os cromoblastos mais periféricos da medula supra-renal (MSR), recebendo sangue rico em glucocorticoides proveniente do cortex supra-renal (CSR), adquiram a possibilidade de produzir adrenalina¹. Os glucocorticoides induzem o enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (FNMT), necessário à transformação de noradrenalina (NA) em adrenalina². Os cromoblastos mais centrais, irrigados por um sistema directo, apenas produzem NA¹.

Os glucocorticoides, também inibem a degradação dos enzimas necessários à formação das catecolaminas aumentando assim a sua produção^{2,3}.

Enquanto que a perda da medula supra-renal não causa sintomas ou sinais clínicos, a libertação mantida ou paroxística de catecolaminas dum tumor medular — Feocromocitoma — resulta num dos síndromas mais dramáticos conhecidos na clínica.

O feocromocitoma é uma das causas de hipertensão arterial secundária, mais vezes suspeitada e menos vezes confirmada⁴.

A sua importância não deriva da frequência que é baixa, 0,5% de todas as causas de Hipertensão Arterial, mas deve-se ao facto da maneira grave de como pode decorrer a sua evolução clínica, levando mesmo à morte do doente⁵.

De notar, que na Clínica Mayo em 54 casos de autópsias com feocromocitoma comprovado, o diagnóstico não foi feito durante a vida em 41 doentes⁶.

Por outro lado, se o diagnóstico for feito precocemente e o tumor removido o doente pode ficar curado.

DEFINIÇÃO DE FEOCROMOCITOMA

São tumores produtores de catecolaminas, com características semelhantes sob o aspecto bioquímico, farmacológico e clínico, originados no tecido cromafim e localizados com maior frequência na medula supra-renal.

LOCALIZAÇÃO

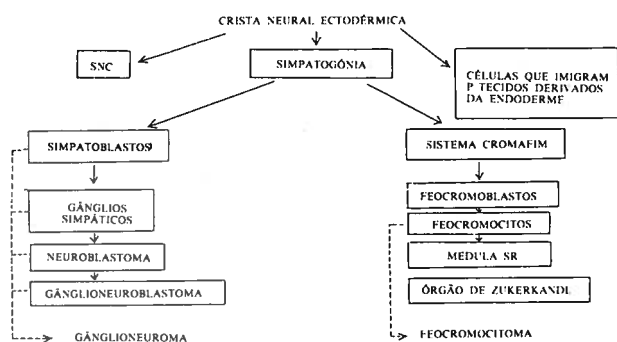
Como os feocromocitomas são tumores derivados de células cromafins, eles podem localizar-se onde estas células existam. No entanto são mais frequentes no abdómen 98% e destes, 90% estão localizados numa ou nas duas supra-renais. Quando surgem feocromocitomas em locais onde não existe tecido cromafim (por exemplo — fígado e gânglios linfáticos) é de pensar em metastização secundária à malignidade do tumor.

ORIGEM EMBRIONÁRIA

Crista Neural. Tumores neuroendócrinos. Célula APUD.

Da crista neural ectodérmica derivam algumas células do sistema nervoso central (SNC), simpatogónias e células que emigram para tecidos derivados da endoderme. A simpatogónia normalmente origina o simpatoblasto que se transforma em gânglio simpático e o feocromoblasto precursor do feocromocito. Deste provém a MSR (medula da supra-renal) e o órgão de Zukerkandl.

QUADRO 1 — Origem embrionária das neoplasias do sistema simpático-supra-renal

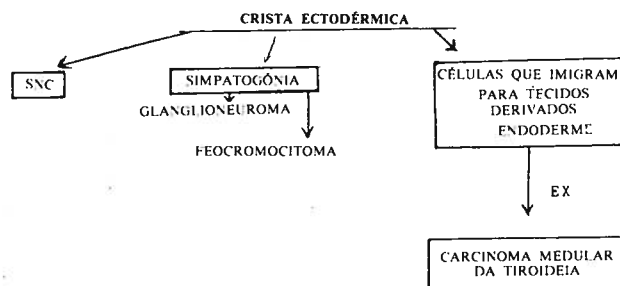


Modificado de HURIS, 1978 - T, 1978

Assim a embriogénese explica-nos:

- a) Associação de doença do SNC com presença de feocromocitoma — Doença de Von Recklinghausen;
- b) Presença de feocromocitomas múltiplos e ectópicos onde existam derivados do tecido cromafim;
- c) Existência de feocromocitomas associado a patologia das células ectodérmicas que emigraram para tecidos derivados da endoderme, como por exemplo as células C produtoras de calcitonina da tireoideia. Compreendemos assim, a associação de feocromocitoma com o carcinoma medular da tireoideia que se acompanha de calcitonina elevada e hiperparatiroidismo (Sind. Sipple)⁷.

QUADRO 2 — Associação de feocromocitomas com outra patologia displásica e tumoral



Estas alterações do SNC, da simpatogónia e das células que emigram para tecidos derivados da endoderme, levam-nos à compreensão do conceito de *tumor neuroendócrino*⁷.

Os tumores neuroendócrinos compartilham de características:

- Embriológicas, morfológicas e funcionais. Das características funcionais, ressalta-se a capacidade secretória, podendo ter:
 - a) Características neuronais:
 - Tecidos segregantes AMINAS (adrenalina, noradrenalina, dopamina).
 - b) Características glandulares:
 - Tecidos secretando PEPTIDOS (ACTH, eritropoietina, paratormona, etc.)

A mesma origem e capacidades funcionais semelhantes fizeram procurar um denominador comum, que foi a demonstração de células com propriedades idênticas. Daqui surgiu o conceito de célula *APUD*⁷.

SITUAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

Pelo que atrás expusemos compreendemos que a maioria das situações clínicas seguintes possam estar associadas com o feocromocitoma:

Neurofibromatose de Von Recklinghausen; Síndrome de Sipple (NEM II) — Neoplasia Endócrina Múltipla; Síndrome de Cushing (ACTH-LIKE); Hiperparatiroidismo; Policitemia; Litíase Vesicular.

CATECOLAMINAS

Vimos que uma das características fundamentais destes tumores é a produção de amins biologicamente activas. Como é feita a biossíntese das catecolaminas?

Biossíntese — Armazenamento:

As catecolaminas (CA) são sintetizadas no sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP), tecido cromafim (TC), incluindo a MSR.

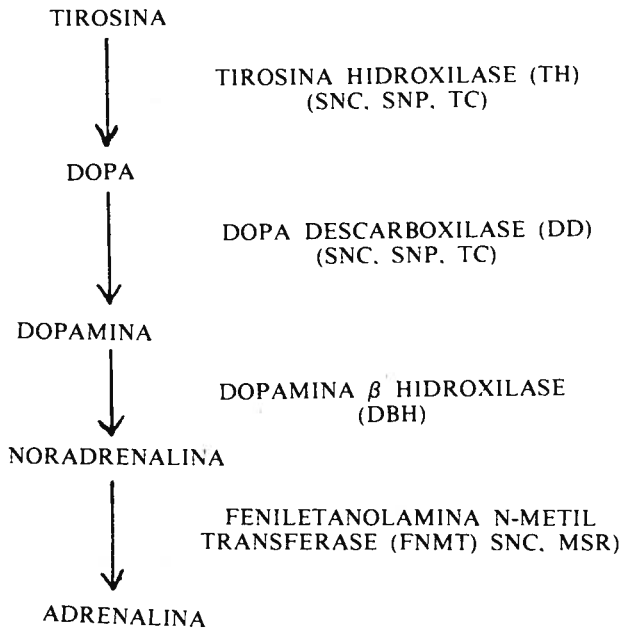
As catecolaminas mais importantes são: a noradrenalina, a adrenalina e a dopamina (DA).

As CA, têm como precursor a tirosina que segue a via metabólica descrita no Quadro 3, até se transformar nos produtos finais.

As CA sintetizadas são armazenadas no interior de vesículas. As CA livres existentes no citoplasma, também são captadas para a vesícula, evitando assim a sua degradação.

QUADRO 3

BIOSSÍNTESE DAS CATECOLAMINAS

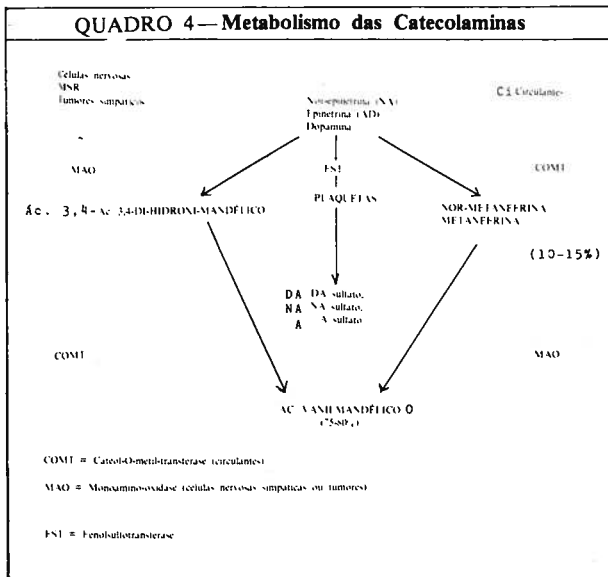


Metabolismo — Excreção

As CA libertadas vão actuar nos seus receptores específicos, e, as não utilizadas seguem fundamentalmente duas vias:

- a) Recaptação pelas terminações nervosas com:
 - Reentrada na vesícula ou Destruição pela monoamino-oxidase (MAO);
- b) Entrada na circulação sistémica para:
 - Destruição pela Catecol-O-metil-transferase (COMT) ou Formação de sulfo conjugados (metabolização pela fenolsulfo-transferase-FST, das plaquetas)⁸. Quadro 4.

QUADRO 4—Metabolismo das Catecolaminas



COMT = Catecol-O-metil-transferase (circulantes)
 MAO = Monoamino-oxidase (células nervosas simpáticas ou tumores)
 FST = Fenolsulfotransferase

As CA têm uma vida média no plasma muito curta (1 min.). A maioria das CA são degradadas durante uma passagem através da circulação.

Os valores de AD, NA, DA, metanefrinas e Ac. vanil mandélico (AVM) encontrados nos doseamentos urinários, não dependem unicamente dos valores sistémicos, mas também do metabolismo local renal.

Efeitos Farmacológicos:

As catecolaminas têm efeitos fundamentalmente hemodinâmicos e metabólicos conforme descritos no Quadro 5.

QUADRO 5

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DAS CATECOLAMINAS

	Noradrenalina	Nor-Adrenalina	Dopamina
Frequência Cardíaca	+β	± (reflexo vagal)	+
Pressão Arterial	+	+	- ±
Resistência Periférica	-	+	-
Circulação Renal	- α	- α	+
Circulação Cutânea	- α	- α	+
Secreção Sudorípara	+ α	+ α	+
Músculo Liso Intestinal	- α β	- α β	+
Glicogenólise	+ α β	± β	
Lipólise	+ α β	+ β	

α — receptores alfa
 β — receptores beta
 + — aumento
 — — diminuição

DIAGNÓSTICO Evidência Clínica:

O Quadro clínico do feocromocitoma depende do tipo de catecolaminas secretadas e, é por consequência, difícil de estabelecer. Por um lado, as CA libertadas são uma mistura, e, portanto, com diferentes acções biológicas; por outro lado, a relação de CA livres (biologicamente activas) e as CA conjugadas depende da eficiência das vias metabólicas⁹. Como tumor neuroendócrino que é, tem também a possibilidade de secretar vários péptidos biologicamente activos, que poderão determinar a expressão clínica. Além de secretar CA tem sido descrita a secreção de muitas outras substâncias, nomeadamente eritropoietina, calcitonina, histamina, ACTH, etc.

No entanto, a sintomatologia apresentada poder-nos-á fazer suspeitar do predomínio da secreção de NA, A ou DA (Quadro 6).

QUADRO 6 – Evidência clínica

- As catecolaminas circulantes, determinam o quadro clínico dominante:

PREDOMÍNIO DE NORADRENALINA

- Permanente
– HTA
- Paroxística
– CEFALÉIAS
– ARRITMIAS
– PALIDEZ

PREDOMÍNIO DE ADRENALINA

- HIPERGLICÊMIA
– SUDAÇÃO PROFUSA
– RUBOR FACIAL
– EMAGRECIMENTO
– HIPOTENSÃO

PREDOMÍNIO DE DOPAMINA

- P.A. NORMAL OU HIPOTENSÃO
– TAQUICÁRDIA
– DIARREIA
– POLIÚRIA

Sabemos que as hipertensões podem ser assintomáticas, mas quando forem sintomáticas e integrarem parte dos sintomas atrás descritos dever-nos-ão fazer pensar em feocromocitoma.

Particular atenção tem sido dada à tríade sintomática (sudação excessiva, palpitações e cefaleias) desde que foi demonstrado por PLOUIN E COL que tinha uma especificidade de 93,8% e uma sensibilidade de 90,9% donde o seu valor prático na clínica¹⁰. Esta tríade faz-nos pensar em FEO, mas a maioria dos doentes que tem a tríade não tem tumor.

A libertação de CA em quantidades elevadas, numa forma mantida ou paroxística determinará lesões nos órgãos alvo. As repercussões cardiovasculares mais frequentes são: miocárdite¹¹, taquiarritmias, infarte agudo do miocárdio e hipertensão postural.

Evidência Bioquímica:

Quando temos a pressuposição clínica de feocromocitoma, temos que fazer a sua confirmação laboratorial. Esta evidência bioquímica é dada pelos doseamentos das CA e dos seus produtos de degradação na urina, no plasma e nas plaquetas. O valor dos doseamentos vai variar conforme o local de produção e conforme a via metabólica preferentemente utilizada.

Tem suscitado ultimamente, particular interesse, a relação da sintomatologia com os níveis de CA livres CA conjugadas. Um baixo grau de conjugação das CA representa um dos vários mecanismos pelo qual uma hipertensão essencial pode simular um feo e como um feocromocitoma pode surgir numa forma exuberante. Por outro lado a alta capacidade de conjugação das catecolaminas pode amortecer um quadro de feo¹².

Vários autores têm preferenciado um ou outro doseamento. Julgamos no entanto, que os doseamentos que nos dêem a maior parte do espectro metabólico das CA nos permitirão detectar com alguma segurança a sua existência. (Quadro 7).

Se os níveis basais das CA estiverem aumentados e quisermos saber se dependem de uma produção autónoma pelo tumor ou, pelo contrário, se estão dependentes de uma hiperactividade do sistema nervoso simpático-central, poderemos utilizar o teste da supressão pela clonidina. Assim a clonidina baixará o nível das catecolaminas no último caso, já que ela diminui o tráfego simpático por estimulação central α -adrenérgica e não interferirá na produção de CA, se esta for autónoma¹³.

Evidência Anatómica

Se temos as evidências clínica e bioquímica, precisamos da localização do tumor, isto é, da evidência anatómica.

Os métodos utilizados têm sido:

Ecografia abdominal — valor variável; Tomografia axial computadorizada (TAC) que diagnostica tumores superiores a 0,5 cm. (Fig. 2).

Cintigrafia com MIGB (metaiodobenzilguanidina marcada com I 131), cujo valor principal tem sido na localização de tumores extra supra-renais nomeadamente bexiga, medíastino e parede auricular¹⁴.

Ressonância Nuclear Magnética (RNM) que permite uma melhor caracterização tecidual.

Angiografia digital de subtração.

Arteriografia convencional.

Estes dois métodos aproveitam a boa vascularização dos feocromocitomas, que assim podem ser bem visualizados.

QUADRO 7— Exemplos de doseamentos realizados a alguns dos nossos doentes

	VALORES DAS CATECOLAMINAS E METABOLITOS URINÁRIOS				
	NA	AD	DA	AVM	AHV
Normal (Referência)	28,3 ± 22,50 μg 124h	16,1 ± 14,40 μg 124h	128,1 ± 60,60 μg 124h	4,7 ± 1,76 mg 24h	
Hiperplasia Nodular da Medula S.R.	108,6	54,5	1047	12	
Feocromocitoma	204,2	175,3	294,0	7,9	
Neurobas-tomas	41,6 (8,3 ± 7,3)	21,7 (7 ± 7,5)	48,0 (44,4 ± 25)	6,8 (1,5 ± 1)	0,36 (6,7 ± 1,9)

NA — noradrenalina AD — adrenalina DA — dopamina AVM — ac vanilmandélico AHV — ac homovanílico

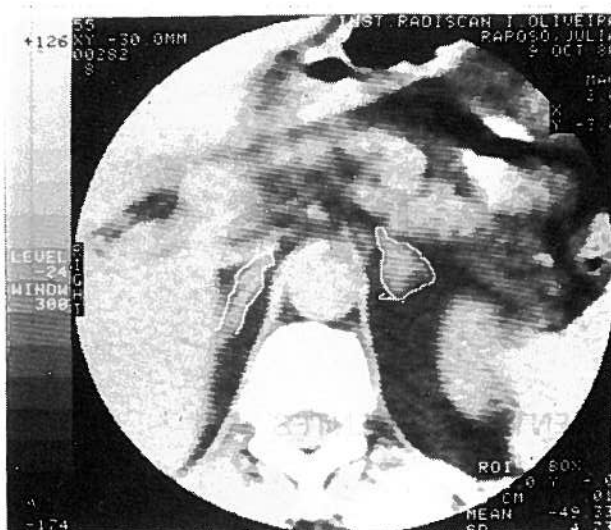


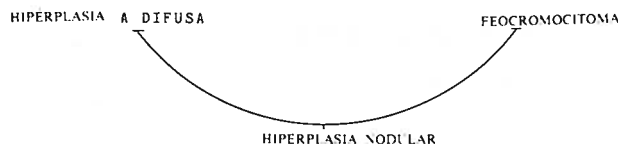
Figura 2 — J.R. Tomografia axial computadorizada mostrando aumento de volume da suprarrenal esquerda, que apresenta bordos convexos e superfície não homogênea.

Permite o diagnóstico em 90% dos casos e mostram também os feos múltiplos.

Amostras de sangue da VCI tiradas a vários níveis para localização de feocromocitomas múltiplos ou quando não se evidenciam pelas outras técnicas.

A noção de que o feocromocitoma pode ser precedido ou coexistir com hiperplasia difusa ou nodular da medula da supra-renal permite-nos a compreensão não só da sua dinâmica e da sua bioquímica, mas também, por vezes, da dificuldade na sua localização.

QUADRO 8 — O espectro da patologia hiperplásica da MSR



TERAPÊUTICA

A terapêutica preferida é a cirúrgica com remoção do tumor. Quando esta não é possível e na preparação do doente para a cirurgia devemos utilizar uma terapêutica médica que consiste em bloquear tanto o efeito α como o efeito β das CA.

O bloqueio α poderá ser feito com fenoxibenzamina, prazosin e labetalol (que faz bloqueio β simultaneamente). Com o labetalol podemos conseguir pequenas variações tensionais permitindo uma cirurgia mais regrada.

A α metil-paratirosina inibe a TH, limitando assim a produção de CA pelo tumor. É utilizada nos tumores malignos, mas as suas acções acessórias são muito limitantes do seu uso terapêutico.

Dado o carácter predominantemente vasoconstritivo deste tipo de hipertensão, particular cuidado deve ser tomado na expansão do volume intravascular no pré-operatório¹².

CONCLUSÕES

- a) Apesar da percentagem do feocromocitoma ser baixa no total da população hipertensa, a sua potencial gravidade põe em risco a qualidade ou mesmo a vida do doente.
- b) O diagnóstico precoce do feocromocitoma pode determinar uma terapêutica cirúrgica curativa ou pelo menos um controlo médico adequado.
- c) A compreensão embriológica e bioquímica do feocromocitoma no contexto da dinâmica dos tumores neuroendócrinos, permite-nos um manuseamento mais racional do diagnóstico e da terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

1. BICHO M.P. — Catecolaminas — metabolismo e mecanismos de Acção. Revista Portuguesa de Bioquímica Aplicada 1982; 5: 3.
2. WEINKOVE C., ANDERSON D.C. — Interactions between Adrenal Cortex and Medulla. In: Adrenal Cortex, D.C. ENDERSEN and J.S. WINTER (eds) New York, Butterworths, 208, 1985.
3. BICHO M.P. — A Feniletanolamina N-metil transferase e a relação cortex-medula supra-renal. In: Catecolaminas. Estudo clínico e experimental, M.D. Bicho. Lisboa, 79, 1985.
4. KUCHEL O. — Pseudopheochromocytoma. Hypertension 1985; 7: 151.
5. SEVER P.S., ROBERT J.C., SNELL M.E. — Phaeochromocytoma. Clin in End and Met. 1980; 9: 543.
6. ST. JOHN SUTTON M.G., SHEPS S.G., LIE J.T. — Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: Review of a 50 year autopsy series. Mayo Clin Proc 1981; 56: 354.
7. METZ S.A., LEVINE R.J. — Neuroendocrine tumors that secrete biologically active peptides and amines. Clin End and Met 1977; 6: 719.
8. KUCHEL, O. — The autonomic nervous system and blood pressure regulations in human hypertension. In: Hypertension, J. GENEST, O. KUCHEL, P. HAMET and M. CANTIN (eds) New York, McGRAW-HILL, 144, 1983.
9. KUCHEL O. — Adrenal medulla: phaeochromocytoma. In: Hypertension, J. GENEST, O. KUCHEL, P. HAMET and M. CANTIN (eds) New York, McGRAW-HILL, 947, 1983.
10. PLOUIN P.F. DEGOULET P., TUGAYÉ A., DUCROCQ M.B. et MENARD J. — Le dépistage du phéochromocytome chez quels hypertendus? Etude sémiologique chez 2685 hypertendus dont 11 ayant en phéochromocytome. Nouv Presse Med. 1981; 10: 869.
11. BICHO M.D. — Efeitos lesivos das catecolaminas sobre o coração. Acta Médica Portuguesa, 1984; 5: 295.
12. KUCHEL O., BUU N.T., HAMET P. and LA ROCHELLE P. — Hypertension in Hyperthyroidism: is there an epinephrine connection? Life Sciences 1982; 30: 603.
13. BRAVO E.L., GIFFORD R. — Pheochromocytoma: diagnosis localization and management. The New Eng. J. Med. 1984; 311: 1298.
14. SHAPIRO B., SISSON J., KALFF V., BEIERWALTES W. — The location of middle mediastinal pheochromocytomas. J. Thorac Cardiovasc Surg. 1984; 87: 814.

Pedido de Separatas:
Eugénia Telles
Serviço de Cardiologia
Hospital de Santa Maria
1699 Lisboa Codex