

FEOCROMOCITOMAS.

Alguns aspectos genéticos

MANUEL PIRES BICHO

Instituto de Química Fisiológica. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa

Neste conjunto de artigos sobre feocromocitomas queremos apenas salientar alguns aspectos de genética bioquímica que facilitam a compreensão da sua patogenia e consequentemente do seu diagnóstico e terapêutica.

Damos assim ênfase especial à associação dos feocromocitomas com outros tumores endócrinos, com origem comum na crista neural que se verifica nos síndromas familiares de neoplasia múltipla endócrina (síndromas MEN) de tipos II e III¹.

Recentemente têm sido propostos novos componentes para esta classificação como sejam a D. de Von Hippel Lindau (D.V.H.L.) que aparece associada a feocromocitomas e apudomas pancreáticos² cujas células não têm origem na crista neural e ainda a associação de feocromocitomas com gastrinomas³ e com prolactinomas na D. de Von Recklinghausen (D.V.R.)⁴. Estas associações em especial as verificadas em facomatoses (DVHL e DVR) vêm trazer novos dados, que fazem tremer os alicerces em que assenta a classificação rígida dos síndromas MEN, como seja a sobreposição de diversos componentes daqueles síndromas em especial com o MEN tipo I em que não estão presentes os feocromocitomas.

Na DVHL é de salientar em especial a associação dos feocromocitomas com vipomas com os componentes clássicos da situação como sejam os angiomas da retina e cerebelo (de origem mesodérmica) e ainda com tumores derivados do mesonefro (cistadenomas do epididimo, hipernefromas, quistos renais)².

Na sua grande maioria estes síndromas familiares tumorais têm como precursores hiperplasias das diversas glândulas envolvidas em especial a da medula suprarrenal⁵ e que em glândulas pares são bilaterais. Para alguns Autores^{2,3,6,7} o aparecimento de hiperplasias e tumores de várias glândulas teria algo a ver com um distúrbio genético comum aos vários tipos celulares de tipo prezigótico, em que estariam implicados provavelmente oncogenes que através da sua expressão em proteínas específicas alterariam a diferenciação (oncogene c-src) e a proliferação (oncogene N-myc)^{6,7,8} das células das diversas glândulas ou de células com origem embrionária diferente. As secreções dessas células, secundariamente poderiam induzir a proliferação secundária de outras células endócrinas ou não endócrinas^{2,3,8}.

Um dos exemplos deste provável mecanismo é a maior incidência recentemente verificada por Ventura e col neste número e por Bicho e col⁹ de feocromocitomas malignos na D. de Von Recklinghausen. Situação próxima desta é o MEN III ou II b cujo aparecimento das lesões neoplásicas é mais precoce em relação ao tipo II a. Para Knudson⁷ não bastaria haver uma só mutação para o desenvolvimento destes tumores como era necessário haver uma segunda mutação pré ou pós zigótica e ainda condições do ambiente para que o fenotipo fosse evidente.

Ligado ao problema da diferenciação diagnóstica entre hiperplasia e tumor autónomo da medula suprarrenal está a referência de Telles e col no número anterior, à prova de supressão da clonidina simples ou otimizada pela colheita nocturna das catecolaminas¹⁰, para o estudo da dependência dos estímulos centrais, da secreção da medula suprarrenal.

Também referimos a importância ainda actual da determinação do tipo predominante da secreção do tumor e por outro lado a importância do doseamento da DOPA plasmática como precursor da Dopamina livre urinária, respectivamente para o diagnóstico destas situações familiares (secreção predominante de adrenalina)^{5,11}, assim como para a determinação da malignidade destes tumores¹².

BIBLIOGRAFIA

1. SCHIMKE, R.N. — Genetics aspects of multiple endocrine neoplasia. *Ann. Rev. Med.* 1984, 35: 25.
2. MULSHINE, J.L.; TUBBS, R.; SHEELER, L.R. e GIFFORD, R.W. — Case report: clinical significance of the Von Hippel-Lindau disease with pheochromocytoma and pancreatic apudoma. *Am. J. Med. Sci.* 1984, 288: 5, 212.
3. NATHAN, D.M.; DANIELS, G.H. e RIDGWAY, E.C. — Gastrinoma and phaeochromocytoma: is there a mixed multiple endocrine adenoma syndrome? *Acta Endocrinologica* 1980, 93: 91.
4. PINNAMENENI, K.; BIRGE, S.J. e AVIOLI, L.V. — Prolactin secreting pituitary tumor associated with Von Recklinghausen's disease. *Arch. Inter. Med.* 1980, 140: 397.
5. HAMILTON, B.P.; LANDSBERG, L.; LEVINE, R.J. — Measurement of urinary epinephrine in screening for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type II. *Am. J. Med.* 1978, 65: 1027.
6. SEEGER, R.C.; BRODEUR, G.M.; SATHER, H.; DALTON, A.; SIEGEL, S.E.; WONG, K.Y. e HAMMOND, D. — Association of multiple copies of N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *The New Engl. J. Med.* 1985, 313 (18): 111.
7. KNUDSON, A.G. — The Genetics of childhood cancer. *Cancer* 1975, 35: 1022.
8. MANSO, C. — Oncogenes. *Acta Med. Portuguesa* 1986, 7: 171.
9. BICHO, M.P.; VENTURA, A.J. e MANSO, C. — Feocromocitoma maligno e D. Von Recklinghausen: alguns aspectos genéticos e bioquímicos. *O Médico* 1987, 116: 432.
10. MACDOUGALL, I.C.; ISLES, C.G.; INGLIS, G.C. e BALL, S.G. — The sleep clonidine suppression test in the diagnosis and exclusion of phaeochromocytoma. *Proceed. 11th Sci. Meet of the Int. Soc. Hypertension Heidelberg (FRG)*, 31 Sept. 1986, 0671, 336.
11. FONTAINE, P.; WEMEAU, J.L.; VERLET, E.; LEROY, N.R.; DECAUDAVEINE, B.; PROYE, C.; LEFEBVRE, J. e FOSSATI, P. — Les catécholamines dans l'expression cardio-vasculaire des phéochromocytomes. *Ann. Endocrin.* 1986, 47: 380.
12. GOLDSTEIN, D.S.; STULL, R.; EISENHORFER, G.; SISSON, J.C.; WEDER, A.; AVERBUCH, S.D. e KEISER, H.R. — Plasma 3, 4-dihydroxyphenylalanine (Dopa) and catecholamines in neuroblastoma or pheochromocytoma. *Ann. Int. Med.* 1986, 105 (6): 887.

Pedido de separatas:
 Manuel Pires Bicho
 Instituto de Química Fisiológica
 Faculdade de Medicina de Lisboa
 1600 Lisboa