

Quando hipertensão arterial persistente no adolescente tem uma origem endócrina rara: relato de dois casos e revisão da literatura

When persistent hypertension in adolescents has a rare endocrine etiology: report of two cases and literature review

Clara Gomes¹ ✉, Gabriela Laranjo¹, Elisabete Santos¹, Cristina Faria¹

¹ Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE, Viseu, Portugal.

Trabalho apresentado sob forma de pôster ao XIII Congresso Nacional de Pediatria de Portugal; resumo publicado na Acta Pediátrica Portuguesa, volume 43, número 5, setembro/outubro de 2012.

RESUMO

OBJETIVOS: Relatar dois casos clínicos de feocromocitoma em adolescentes, um tumor raro na idade pediátrica, localizado na medula suprarrenal e maligno em até 47% dos casos, cuja clínica resulta da hipersecreção de catecolaminas.

DESCRIÇÃO DOS CASOS: Apresentam-se dois casos clínicos de feocromocitoma em adolescentes, ambos com hipertensão arterial persistente e um com cefaleia, sudorese e taquicardia. As ecografias renal e suprarrenal, a angio-tomografia e as dosagens de catecolaminas e seus metabolitos revelaram feocromocitoma da suprarrenal esquerda. Realizou-se adrenalectomia, após preparação farmacológica com α -bloqueadores. A anatomopatologia confirmou o diagnóstico. Ambos tiveram normalização dos valores da pressão arterial após o tratamento.

CONCLUSÕES: O feocromocitoma tem uma expressão clínica variável e inespecífica, devendo ser considerado no diagnóstico diferencial de hipertensão arterial. A sua detecção precoce poderá implicar um tratamento menos agressivo, menor morbidade e menor impacto na qualidade de vida dos pacientes. A elevada probabilidade de recorrência, inclusive sob forma de metástases, implica em monitorização durante anos após a apresentação clínica inicial, mesmo no caso de cura aparente.

DESCRIPTORIOS: adolescente; crianças; glândulas suprarrenais; catecolaminas; hipertensão; pressão arterial; feocromocitoma.

ABSTRACT

AIMS: To report two clinical cases of pheochromocytoma, a rare tumor in the pediatric population, that affects the adrenal medulla, is malignant in up to 47% of cases, and whose clinical manifestations result from hypersecretion of catecholamines.

CASE DESCRIPTION: Two cases of pheochromocytoma in adolescents are described, both with persistent hypertension and one with headache, sweating, and tachycardia. Renal and adrenal ultrasound, computed tomography angiography, and measurements of catecholamines and their metabolites revealed pheochromocytoma in the left adrenal gland. Adrenalectomy was performed after pretreatment with α -blockers. Pathological examination confirmed the diagnosis. Blood pressure returned to normal in both patients after treatment.

CONCLUSIONS: Pheochromocytoma has a varied and nonspecific clinical presentation, but this condition should always be considered in the differential diagnosis of high blood pressure. Early diagnosis may imply a less aggressive treatment, lower morbidity, and a lesser impact on patients' quality of life. The high likelihood of recurrence of pheochromocytoma, including as metastatic disease, requires follow-up visits for several years after its initial clinical presentation, even in the case of an apparent cure.

KEY WORDS: adolescent; children; adrenal glands; catecholamines; arterial pressure; hypertension; pheochromocytoma.

Recebido: 25/03/2017

Aceito: 16/06/2017

Publicado: 25/07/2017

✉ **Correspondência:** claragomes.ped@gmail.com

Hospital São Teotónio, EPE, Centro Hospitalar Tondela-Viseu
Av. Rei D. Duarte, 3504-509 – Viseu, Portugal



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR

Abreviaturas: HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, índice de massa corporal; MIBG, metaiodobenzilguanidina; PA, pressão arterial.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um achado raro na idade pediátrica, com uma incidência de 1 a 5% [1-3]. Caracteriza-se por valores de pressão arterial (PA) sistólica ou diastólica iguais ou superiores ao percentil 95 para a idade, gênero e estatura, em pelo menos três medições, em ocasiões diferentes [4]. O seu significado clínico é variável, podendo resultar de situações benignas ou potencialmente graves. O feocromocitoma foi descrito pela primeira vez em 1886 por Frankel [5]. É um tumor raro na idade pediátrica, com uma prevalência estimada de 1:100.000 [6]. Na infância, a incidência de feocromocitoma é maior no sexo masculino, padrão que tende a reverter na adolescência, provavelmente devido às influências hormonais [7-12]. É comum a presença de síndromes familiares genéticas, autossômicas dominantes ou resultantes de mutações espontâneas, que aumentam a predisposição para o desenvolvimento de feocromocitomas, pela alteração do precursor da apoptose da célula neuronal simpática [7, 8, 10, 13]. Quanto menor a idade da criança, maior a probabilidade de existirem essas associações, podendo atingir 70% das crianças diagnosticadas com feocromocitoma com idade inferior a 10 anos [13, 14]. Dentro dessas síndromes familiares, destacam-se a neoplasia endócrina múltipla tipo IIA e IIB, o paraganglioma familiar, a doença de Von Hippel-Lindau e a neurofibromatose tipo I [7, 8, 10, 11, 13-15].

Os feocromocitomas/paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros com origem no tecido nervoso simpático e parassimpático [7, 15-17]. Os tumores secretores de catecolaminas têm origem em células cromafins da medula da suprarrenal no caso dos feocromocitomas (estes são tumores total ou parcialmente encapsulados, muito vascularizados, sendo que 85 a 95% são tumores únicos, com diâmetro inferior a 5 cm); e dos gânglios simpáticos extra-adrenais no caso dos paragangliomas (cabeça e pescoço em 70%, região abdomino-pélvica em 20% e torácica em 10%) [7, 13, 15-18]. Até 47% dos feocromocitomas são malignos, e como não há características histológicas, bioquímicas ou de microscopia eletrônica para a malignidade, esta é definida exclusivamente pela presença de metástases

(sobretudo nos gânglios linfáticos, fígado, pulmão e osso) [7, 15, 17, 19-22]. Apesar de ser uma patologia rara (incidência de 0,8-1/100.000 casos por ano), o feocromocitoma é clinicamente importante e potencialmente fatal [7, 8, 14].

Com o objetivo de destacar a importância de um diagnóstico precoce, baseado numa avaliação clínica cuidadosa através de uma história clínica detalhada, um exame objetivo minucioso e exames complementares de diagnóstico adequados, este artigo apresenta os dois casos clínicos seguintes. O relato foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, em 20/01/2017.

RELATOS DOS CASOS

CASO 1

Adolescente de 17 anos de idade, sexo masculino, referenciado do serviço de urgência e hospitalizado no setor de Pediatria, por HAS mantida, constatada durante o período de observação em contexto de abscesso periamigdaliano. Não apresentava repercussão hemodinâmica ou outros sinais/sintomas associados, como palpitações, obstipação, dor abdominal, hipersudorese ou ansiedade. Antecedentes de epilepsia, medicado há dois anos com valproato de sódio (20 mg/kg/dia), hernioplastia inguinal esquerda aos sete anos de idade e apendicectomia aos 12 anos. Sem outros antecedentes pessoais, familiares, ou outros, dignos de registro.

Ao exame objetivo apresentava um peso de 76,3 kg, estatura de 178 cm (percentil 50-85), índice de massa corporal (IMC) de 24,08 (percentil 50-85), PA (avaliada com o paciente sentado e com braçadeira adequada) de 157/118 mmHg (superior ao percentil 99), sem hipotensão ortostática. Eram evidentes hiperemia e hipertrofia amigdaliana à direita, com exsudato purulento. O restante do exame objetivo era normal, sem febre, sem palidez cutânea, com extremidades aquecidas, sem sopro abdominal à ausculta ou outros dados dignos de registro. Na **Figura 1** encontram-se os valores de PA constatados durante o período de observação no serviço de urgência.

O paciente foi internado para tratamento do abscesso periamigdaliano com antibioticoterapia endovenosa (amoxicilina + ácido clavulânico e metronidazol) e controle da HAS, com dieta isenta de sal, sob nifedipina 30 mg (0,39 mg/kg) por via oral, em dose única, com as hipóteses de diagnóstico de HAS secundária (fármacos/tóxicos, doença parenquimatosa renal, doença renovascular, endocrinopatia) ou HAS primária. A ecografia com Doppler renal realizada ao

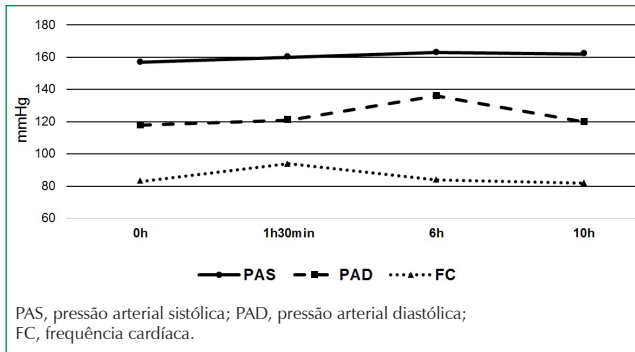


Figura 1. CASO 1: evolução da pressão arterial (mmHg) e da frequência cardíaca (batimentos por minuto), desde a admissão no Serviço de Urgência (horas) de um adolescente hospitalizado por hipertensão arterial persistente. Percentis de pressão arterial adequados à idade (17 anos), sexo (masculino) e percentil estatural (50-85).

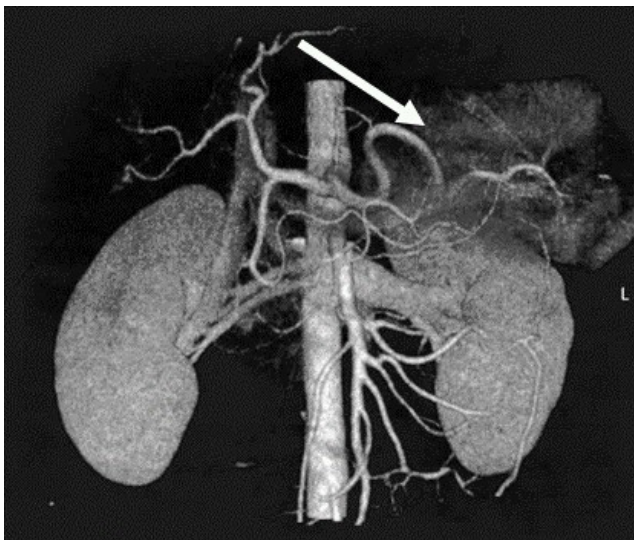
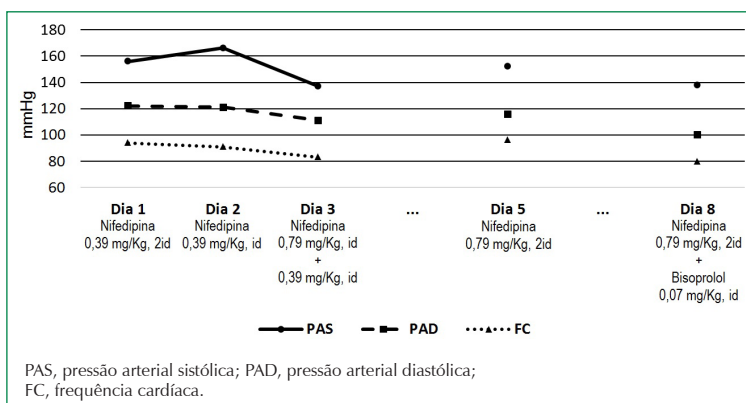


Figura 2. CASO 1: angio-tomografia computadorizada renal de um adolescente de 17 anos de idade, sexo masculino, hospitalizado por hipertensão arterial persistente. Observa-se nódulo sólido na glândula supra-renal esquerda, medindo 4 x 3,4 x 2,6 cm. Densidade de partes moles e área necrótica central, sem componente adiposo. Captação significativa de contraste em fase arterial, podendo corresponder a feocromocitoma (→).



sétimo dia de hospitalização demonstrou índices de resistência no polo superior do rim direito, sugerindo o diagnóstico de HAS de origem renovascular. A angio-tomografia computadorizada renal realizada no 13º dia de hospitalização identificou um nódulo sólido na glândula supra-renal esquerda, com densidade espontânea de partes moles e área necrótica central, sem componente adiposo macroscópico. Houve significativa captação de contraste em fase arterial, com *wash-out* aos 15 minutos *borderline* (aproximadamente 60%). O nódulo era compatível com feocromocitoma, sem formações ganglionares acompanhantes peritumorais (**Figura 2**).

No estudo analítico, foi solicitada dosagem das catecolaminas séricas (adrenalina e noradrenalina) e das catecolaminas urinárias e seus metabolitos, que foi normal. A creatinina urinária foi de 15,7 mg/kg/dia. A restante avaliação analítica, orientada para as hipóteses diagnósticas apresentadas, incluindo pesquisa de drogas de abuso, não revelou alterações. Ao longo da internação foi ajustada a terapêutica anti-hipertensiva de acordo com os valores de PA registrados (**Figura 3**). O paciente foi observado pelos serviços de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, que excluiu lesão de órgão-alvo. A antibioticoterapia foi mantida por oito dias.

Na presença de HAS persistente e dos resultados dos exames de imagem, colocou-se como hipótese diagnóstica mais provável o feocromocitoma. Dada a frequente associação dessa patologia com várias síndromes genéticas, é importante salientar que o paciente não apresentava dismorfismos faciais ou outros, hábitos marfanóides, manchas cutâneas, nódulos da tireóide palpáveis, ataxia ou atraso do desenvolvimento psicomotor; negava vômitos, diarreia, obstipação, alterações visuais, alterações ponderais recentes ou outros sinais/sintomas, e apresentava uma avaliação analítica dos hormônios da tireóide, paratireóide e eletrólitos sanguíneos (incluindo cálcio e fósforo) sem alterações.

Figura 3. CASO 1: evolução da pressão arterial (mmHg) e da frequência cardíaca (batimentos por minuto) desde a admissão no serviço de Pediatria (dias) de um adolescente hospitalizado por hipertensão arterial persistente. Percentis de pressão arterial adequados à idade (17 anos), sexo (masculino) e percentil estatural (50-85).

Foi contactado o centro de Endocrinologia Pediátrica e o adolescente foi diretamente encaminhado para o Instituto Português de Oncologia. Realizou nova avaliação analítica que mostrou níveis séricos aumentados de cromogranina A (277,4 ng/mL, sendo normal 19,4-98,1) e normetanefrinas (1441,3 pg/mL, sendo normal 15-170); e de ácido vanilmandélico urinário (19,1 mg/24h, sendo normal <13,6). Após preparação farmacológica por uma semana com o α_1 -bloqueador fenoxibenzamina, tendo-se atingido o controle da PA com a dose de 0,5 mg/kg, o paciente foi submetido à ressecção completa do tumor, com adrenalectomia esquerda.

A peça cirúrgica consistia macroscopicamente em uma formação nodular com $4,5 \times 4 \times 2$ cm, rosada, mole/elástica, com zona central necrótica amarelada, ocasionalmente cavitada; microscopicamente, a lesão consistia em ninhos de células poligonais, com rica rede capilar e necrose central, com intensa positividade imunohistoquímica para marcadores neuroendócrinos (cromogranina e CD56) e índice proliferativo (ki-67) de 15%. Não se observava pleomorfismo, invasão vascular ou da gordura castanha peritumoral. Teve uma evolução clínica favorável no pós-operatório, com normalização dos valores tensionais, permitindo a suspensão dos medicamentos anti-hipertensivos. Aproximadamente um mês após a cirurgia, por queixas algicas em nível cervical, realizou um cintilograma corporal com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com iodo¹²³, que não apresentou captação. O estudo genético realizado sete meses após a cirurgia foi negativo e o paciente mantém-se em seguimento no serviço de Oncologia, onde realiza dosagens anuais das metanefrinas plasmáticas e cromogranina A. Tem feito medições mensais da PA no ambulatório, cujos valores têm sido sempre normais.

CASO 2

Adolescente de 12 anos de idade, sexo masculino, admitido no serviço de Pediatria, referenciado do serviço de urgência, por HAS mantida, cefaleia frontal, sudorese e palpitações. Quadro clínico com quatro meses de evolução, de intensidade, duração e frequência crescentes nos últimos três dias. Sem referência a outros sinais/sintomas associados, como obstipação, dor abdominal, hipersudorese ou ansiedade. Antecedentes pessoais de Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção, medicado há um ano com metilfenidato (0,7 mg/kg). Pai com HAS, obesidade e hipertrigliceridemia. Sem outros antecedentes pessoais, familiares, ou outros, dignos de registro.

Na avaliação somatométrica apresentava peso 57,3 kg, estatura 154 cm (percentil 50-85), IMC 24,16 (acima do percentil 97). Tinha uma PA (avaliada com o paciente sentado e com braçadeira adequada) de 151/89 mmHg (superior ao percentil 99), sem hipotensão ortostática, frequência cardíaca (FC) de 98 bpm e o restante do exame objetivo era normal (sem febre, sem palidez cutânea, com extremidades aquecidas e sem sopro abdominal à ausculta). O doente foi internado, com dieta isenta de sal, sob nifedipina 10 mg (0,17 mg/kg) por via oral. Foram levantadas as hipóteses diagnósticas de HAS primária ou HAS secundária (fármacos/tóxicos, doença parenquimatosa renal, doença renovascular, endocrinopatia). Para os episódios paroxísticos de sudorese, palpitações e taquicardia intermitentes, foram colocadas como hipóteses ataques de pânico, hipoglicemia, taquiarritmias paroxísticas, hipertireoidismo, intoxicação por fármacos/tóxicos simpaticomiméticos e tumores como feocromocitoma/paraganglioma e insulinooma.

A ecografia com Doppler renal realizada no primeiro dia de internação não evidenciou alterações. No estudo analítico, foi solicitada dosagem das catecolaminas séricas (adrenalina e noradrenalina) e das catecolaminas urinárias e seus metabolitos, estando apenas alterado o valor da normetanefrina urinária (960 ng/mL, sendo normal 0-600). O restante da avaliação analítica, orientada para as hipóteses apresentadas, incluindo pesquisa de drogas de abuso, não revelou alterações. A angio-tomografia computadorizada renal realizada no 14º dia de hospitalização identificou uma lesão no braço externo da glândula suprarrenal esquerda, com bordos ligeiramente bosselados, centro heterogêneo e captação essencialmente periférica e arterial do produto de contraste. A lesão era compatível com feocromocitoma e não se acompanhava de formações ganglionares de localização hilar renal, para-aórtica esquerda ou outras, peritumorais (**Figura 4**). Ao longo do período de hospitalização, foi ajustada a terapêutica anti-hipertensiva, de acordo com os valores de PA registados (**Figura 5**) e o paciente foi observado pelo serviço de Oftalmologia, que excluiu lesões de órgão-alvo.

Dada a HAS mantida, os sinais e sintomas paroxísticos de hiperatividade adrenérgica e os resultados analíticos e dos exames de imagem, confirmou-se a hipótese de feocromocitoma. Tal como no caso anterior, não existiam achados clínicos ou laboratoriais que associassem esta patologia a síndromes genéticas nesse paciente. O adolescente foi referenciado para um centro de Endocrinologia

Pediátrica e foi realizada a ressecção completa do tumor por adrenalectomia esquerda, com preservação do córtex da suprarenal, após a preparação farmacológica na semana prévia com o α_1 -bloqueador (fenoxibenzamina), tendo-se atingido o controle da PA com a dose de 0,6 mg/kg.

A peça cirúrgica consistia macroscopicamente em uma formação nodular com $4 \times 3 \times 2,5$ cm, rosada, mole/elástica, com zona central necrótica amarelada; microscopicamente, apresentava um padrão em ninhos, difuso, constituído por células poligonais,

com citoplasma finamente granular basófilo e núcleos ovóides. Estava presente uma rica rede capilar, com uma área central necrótica, delimitada por fibrose hialina com deposição de pigmento hemossiderínico e calcificações distróficas. Não se observava pleomorfismo, invasão vascular ou invasão da gordura castanha peri-tumoral. O estudo imunohistoquímico revelou células com positividade intensa e difusa para os marcadores neuroendócrinos cromogranina, sinaptofisina, proteína S-100 e CD56; o índice proliferativo (ki-67) foi de 8%.

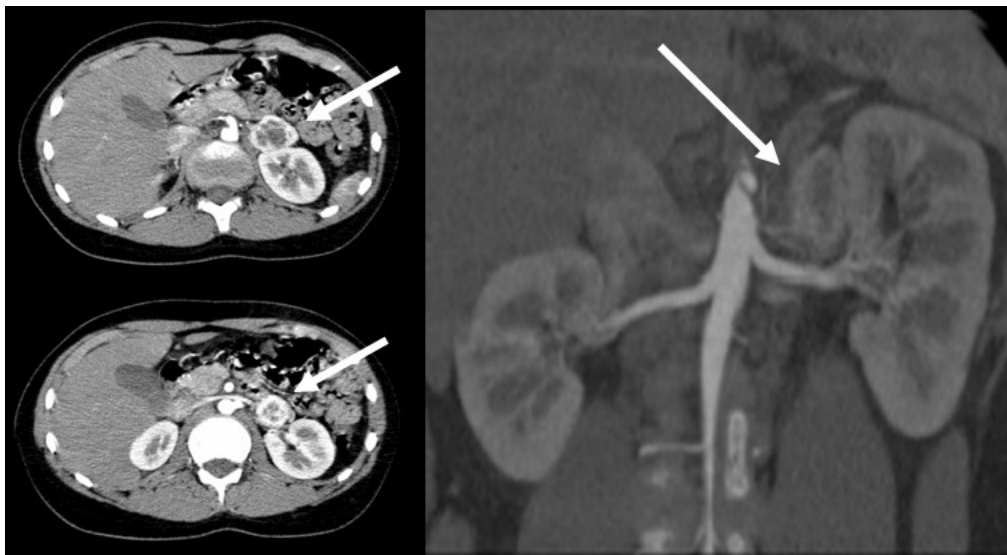


Figura 4. CASO 2: angio-tomografia computadorizada renal de um adolescente de 12 anos de idade, sexo masculino, admitido no serviço de Pediatria por hipertensão arterial persistente, cefaleia frontal, sudorese e palpitações. Observa-se lesão no braço externo da glândula supra-renal esquerda, com bordos ligeiramente bosselados e centro heterogêneo. Calcificação de aspecto distrófico central. Dimensões: $3,6 \times 2,7 \times 2,7$ cm, compatível com feocromocitoma (→).

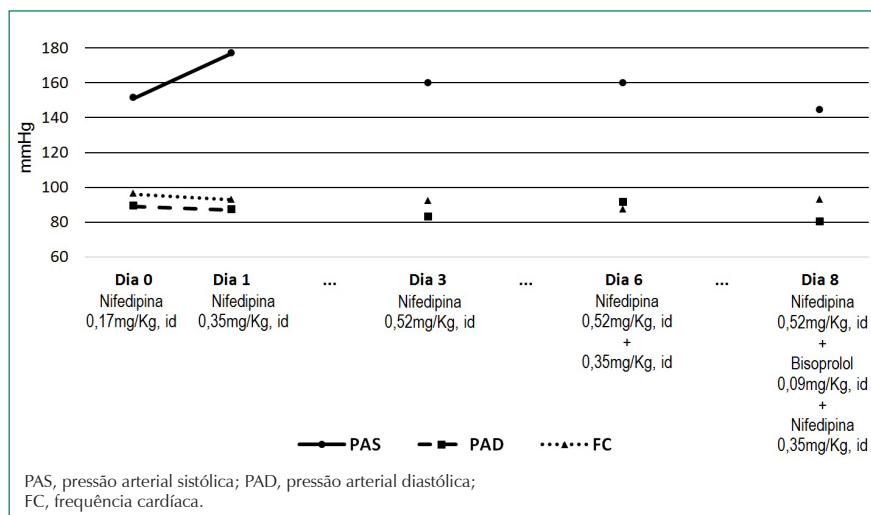


Figura 5. CASO 2: evolução da pressão arterial (mmHg) e da frequência cardíaca (batimentos por minuto) desde a admissão no serviço de Pediatria (dias) de um adolescente hospitalizado por hipertensão arterial persistente, cefaleia frontal, sudorese e palpitações. Percentis de pressão arterial adequados à idade (12 anos), sexo (masculino) e percentil estatural (75-90).

Após o tratamento cirúrgico, os valores de PA normalizaram sem necessidade de fármacos anti-hipertensores e sem clínica paroxística de hiperatividade simpática. O cintilograma com ¹²³-metaiodobenzilguanida realizado um mês e meio após a cirurgia, por presença de dor ao nível do joelho direito e articulação tibiotársica homolateral, não apresentou nenhuma captação. O estudo genético realizado um ano após a cirurgia foi negativo e o paciente mantém-se em seguimento no serviço de Oncologia, onde realiza dosagens anuais das metanefrinas plasmáticas e cromogranina A. Tem feito medições mensais da PA no ambulatório, cujos valores têm sido sempre normais.

DISCUSSÃO

Embora a HAS primária ou essencial tenha uma incidência crescente na idade pediátrica (provavelmente associada à obesidade), a sua presença ainda deve ser considerada secundária a patologia orgânica, até prova em contrário [4]. O feocromocitoma é responsável por aproximadamente 1,7% dos casos de HAS, sem predileção por etnia [7-9, 23]. Apesar de geralmente ocorrer de forma esporádica, pode-se associar a síndromes familiares em até 70% dos casos em crianças com idade inferior a 10 anos [7, 13]. Os tumores hereditários são frequentemente bilaterais (feocromocitoma) e multifocais (paragangliomas) [7, 10, 24]. Aproximadamente 80-90% dos feocromocitomas são funcionantes, sendo rara a existência de sintomatologia associada a efeito de massa (dor e distensão abdominal, dor lombar), ao contrário dos paragangliomas, com origem no tecido nervoso parassimpático, em que a manifestação inicial resulta, sobretudo, do efeito de massa, principalmente se localizados na cabeça e pescoço [7, 8, 15, 25-27]. A hipersecreção de catecolaminas é responsável pela ampla variedade de manifestações clínicas: hipertensão, palpitações, cefaleia, sudorese, rubor facial, náuseas, vômitos, irritabilidade, dispneia e perda ponderal [7, 10, 20-31]. Na idade pediátrica, a HAS persistente é geralmente o primeiro sinal, e pode ser suficientemente grave para causar encefalopatia ou insuficiência cardíaca [1, 2, 7, 25]. Ao contrário dos adultos, as crianças raramente se apresentam com a tríade clássica de taquicardia, cefaleia e diaforese [31]. Essa variabilidade de sintomatologia, que pode mimetizar muitas outras doenças, conferiu ao feocromocitoma a designação de “o grande imitador”.

Perante uma criança com HAS, é importante excluir a forma secundária (por ingestão de fármacos/tóxicos, doença parenquimatosa renal, doença renovascular, endocrinopatia). Na presença de clínica sugestiva de hiperatividade simpática, pensar em síndrome do pânico, hipoglicemia, taquidisritmias paroxísticas, hipertiroidismo, intoxicação por fármacos/tóxicos simpaticomiméticos, além dos tumores como feocromocitoma/paraganglioma e insulinoma. Só após a exclusão das causas mais frequentes, através de anamnese e exame objetivo completos e minuciosos, e a realização de exames complementares dirigidos, torna-se necessário evocar o diagnóstico de feocromocitoma, uma causa mais rara na criança [1, 3, 4]. A confirmação do diagnóstico vai depender da demonstração bioquímica da hipersecreção de catecolaminas, nem sempre presente. Na suspeita de um feocromocitoma, o teste diagnóstico de primeira linha é a dosagem das metanefrinas fracionadas no plasma e/ou das metanefrinas urinárias [7, 32]. A sensibilidade desses exames aproxima-se dos 100% [7, 27, 28, 33, 34]. Em idade pediátrica (sobretudo nas crianças mais jovens), a dosagem de metanefrinas e catecolaminas poderá ser preferível no plasma do que na urina de 24 horas, uma vez que as crianças poderão ser menos cumpridoras no que diz respeito à coleta de urina. No caso de dosagem urinária, recomenda-se pesquisar igualmente a creatinina urinária para verificar se a urina foi coletada adequadamente. Nas crianças com sintomas episódicos, a avaliação analítica deve ser realizada durante ou logo após a sua ocorrência, para diminuir a probabilidade de falsos negativos [7]. Resultados falsos positivos também podem estar presentes, sobretudo após a prática de exercício físico e a ingestão de alguns fármacos e alimentos estimulantes [7, 28].

Além do estudo bioquímico, os exames de imagem têm um papel essencial para o diagnóstico e localização do tumor e devem ser realizados, mesmo com valores de catecolaminas normais. Nos casos de elevada suspeita clínica, a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética abdomino-pélvica são os primeiros exames indicados, seguindo-se a avaliação do tórax e região cervical se os exames anteriores forem negativos [7, 25, 35]. A ressonância magnética, apesar de menos acessível em alguns hospitais, tem maior especificidade do que a tomografia computadorizada, porque o tumor exhibe tipicamente uma aparência hiperintensa na sequência de pulso T2, embora isto nem sempre ocorra [7]. A ecografia abdominal (incluindo a ecografia renal e suprarenal, sobretudo se necessidade

de descartar causas renovasculares de HAS), deve ser considerada, se disponível, mas é importante salientar a sua baixa sensibilidade [7]. Como a sensibilidade dos exames de imagem descritos é ainda menor na presença de tumores extrassuprarrenais, metastáticos e recorrentes, torna-se fundamental a realização de um estudo funcional adicional, sendo a cintilografia com 123 -metaiodobenzilguanida o exame de eleição, uma vez que essa substância apresenta grande afinidade pela medula suprarrenal, o tecido nervoso adrenérgico e as células do feocromocitoma [7, 9, 32, 36, 37]. No caso do diagnóstico permanecer equívoco, podem-se realizar outros métodos, como a tomografia por emissão de positrons [6, 7, 38, 39].

Após o diagnóstico, devem ser realizados estudos genéticos em todos os pacientes, independentemente da história familiar, da presença ou não de sinais sugestivos de síndromes genéticas e das características do tumor, sendo o gene VHL o de maior interesse nos casos de feocromocitoma e o gene SDHB nos paragangliomas [7, 8, 15, 25, 40, 41]. É de destacar que 56% dos pacientes com feocromocitoma esporádico têm mutações DNA [7, 13]. Contudo, como esses estudos não são acessíveis em todos os lugares, deve-se destacar que a sua realização é mais importante nos casos com história familiar positiva, nos paragangliomas multifocais ou feocromocitomas bilaterais e de grandes dimensões, e quando estão presentes achados clínicos ou laboratoriais sugestivos de síndromes genéticas [7,15].

O tratamento curativo é a exérese cirúrgica, conseguindo-se a remissão completa em 90% dos casos [6, 7, 32]. Para a sua realização, deve-se iniciar uma preparação médica uma a duas semanas antes da cirurgia para minimizar os picos de liberação das catecolaminas durante a indução anestésica e a manipulação do tumor [7, 25, 32, 42]. Não existe um algoritmo universal para essa preparação [7]. O bloqueio α -adrenérgico é geralmente utilizado, sendo a fenoxibenzamina a primeira escolha na idade pediátrica [7, 8, 25, 35, 42]. Devido à possibilidade de esta causar, como efeitos secundários, taquicardia, congestão nasal e hipotensão ortostática, deve iniciar-se em doses baixas e aumentar-se progressivamente até atingir-se o controle da PA [7]. O bloqueio α -adrenérgico melhora a sintomatologia, diminui a PA e aumenta o fluxo sanguíneo. Contudo, sendo um fármaco de longa ação, aumenta o risco de hipotensão pós-cirurgia [7, 27, 34]. Depois do estabelecimento de um bloqueio α , um bloqueio β (por exemplo, com propranolol) pode ser adicionado para controlar a

taquicardia reflexa. O bloqueio β não deve ser utilizado isoladamente devido à possibilidade de agravamento sintomático e hipertensão [7, 27]. Poucos dias antes da cirurgia, é recomendado aumentar o aporte de sódio e de líquidos para expandir o volume sanguíneo e evitar a hipotensão pós-operatória grave [7, 43]. A laparoscopia é a técnica cirúrgica mais indicada, reservando-se a laparotomia para os casos de doença invasiva ou metastática [7, 44-46]. É realizada adrenalectomia total nos feocromocitomas esporádicos unilaterais, e parcial nos com tamanho inferior a 5 cm. Quando existe acometimento bilateral, opta-se por adrenalectomia subtotal em ambas as suprarrenais ou subtotal unilateral com total na glândula contralateral, para evitar a insuficiência suprarrenal [7, 45, 47]. Nos tumores malignos irrecorríveis ou doença metastática, pode usar-se terapêutica paliativa [7, 48, 49]. Radioterapia ou ablação por radiofrequência pode ajudar na doença metastática sintomática e os bifosfonatos endovenosos podem ser considerados no tratamento sintomático das metástases ósseas. As terapêuticas sistêmicas que podem ser paliativas incluem MIBG-iodo¹³¹, análogos da somatostatina e quimioterapia (ex: ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina) [7, 36, 48-51].

Uma vez que os feocromocitomas/paragangliomas têm um comportamento imprevisível e podem metastizar numa fase tardia da doença, mesmo após a ressecção cirúrgica do tumor e cura aparente, recomenda-se o seguimento anual e para toda a vida desses pacientes [7, 8, 25, 28, 52]. O risco de malignidade é maior nos tumores hereditários, nos de grandes dimensões, nos múltiplos e nos de localização extra-suprarrenal [7, 9]. Estima-se uma taxa de recorrência de 1/100 casos (sendo mais de 40% destas recorrências correspondentes a casos de malignidade) [7, 52]. Sendo assim, recomenda-se em todos os pacientes uma monitorização laboratorial anual (metanefrinas plasmáticas ou urinárias e cromogranina A) e com exames de imagem (ponderar a realização de ressonância magnética tóraco-abdomino-pélvica a cada um ou dois anos) [7-25].

Conclui-se que o feocromocitoma tem uma expressão clínica variável e inespecífica, devendo ser considerado no diagnóstico diferencial de hipertensão arterial. A sua deteção precoce poderá implicar um tratamento menos agressivo, menor morbidade e menor impacto na qualidade de vida dos pacientes. A elevada probabilidade de recorrência, inclusive sob forma de metástases, demanda uma monitorização durante anos após a apresentação clínica inicial, mesmo se houve remoção cirúrgica e cura aparente.

NOTAS

Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de fontes externas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo, informam ter tido acesso a todos os dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. Kliegman R, Bernstein D, Stanton B, Geme J, Schor N. Diseases of the peripheral vascular system. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Company; 2015. p. 445.
2. Armstrong R, Sridhar M, Greenhalgh K. Pheochromocytoma in Children. Arch Dis Child. 2008 Oct;93(10):899-904. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.139121>
3. Grinsell MM, Norwood VF. At the bottom of the differential diagnosis list: unusual causes of pediatric hypertension. Pediatr Nephrol. 2009 Nov;24(11):2137-46. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0744-y>
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
5. Román-González A, Sierra-Zuluaga J, Gutiérrez-Restrepo J, Builes-Barrera CA, Jiménez-Vásquez C. Feocromocitoma-Paraganglioma: revisión de tema. Med Lab. 2015;21(5-6):111-130.
6. Lansberg L, Young J. Catecholamines and the adrenal medulla. In: Textbook of endocrinology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 621-705.
7. Waguespack S, Rich T, Grubbs E, Ying A, Perrier N, Jimenez C. A Current review of the etiology, diagnosis and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab. 2010 May;95(5):2023-37. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2830>
8. Spoudeas H. Paediatric endocrine tumours. West Sussex, UK: Novo Nordisk; 2005.
9. Beltsevich D, Kuznetsov N, Kazaryan A, Lysenko M. Pheochromocytoma surgery: epidemiologic peculiarities in children. World J Surg. 2004 June;28(6):592-6. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7134-9>
10. Barontini M, Levin G, Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. Ann N Y Acad Sci. 2006 Aug;1073:30-7. <https://doi.org/10.1196/annals.1353.003>
11. Pozo J. Feocromocitoma. An Pediatr. An Pediatr 2006;64(Supl 2):92-9. <https://doi.org/10.1157/13087654>
12. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner CE, Farley D, van Heerden J, Lteif AN, Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: A review of medical and surgical management at a tertiary care center. Pediatrics. 2006 Sept;118(3):1109-17. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2299>
13. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peçzkowska M, Szmigielski C, Eng C; Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002 May 9;346(19):1459-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020152>
14. De Krijger RR, Petri BJ, Van Nederveen FH, Korpershoek E, De Herder WW, De Muinck Keizer-Schrama SM, Dinjens WN. Frequent genetic changes in childhood pheochromocytomas. Ann N Y Acad Sci. 2006 Aug;1073:166-76. <https://doi.org/10.1196/annals.1353.017>
15. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, Lussey-Lepoutre C, Steichen O; Guideline Working Group. 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. 2016 May;174(5):G1-G10. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>
16. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 June;99(6):1915-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
17. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C. World Health Organization classification of tumours. In: Pathology and Genetics of Tumour of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2004. p. 147-58.
18. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Chem. 2014 Dec;60(12):1486-99. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.224832>
19. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman A. The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. Endocr Relat Cancer. 2007 Sep;14(3):569-85. <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0074>
20. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, Bertagna X, Schlumberger M, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Plouin PF. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Oct;92(10):3822-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0709>

21. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, Plouin PF. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res*. 2012 May;44(5):385-9. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1301339>
22. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, Mannelli M, Linehan WM, Adams K, Timmers HJ, Pacak K. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer*. 2012 July;48(11):1739-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.07.016>
23. Bhansali A, Rajput R, Behra A. Childhood sporadic pheochromocytoma: clinical profile and outcome in 19 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 May;19(5):749-56. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2006.19.5.749>
24. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Strompf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8812-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.1484>
25. Timmers HJ, Pacak K, Huynh TT, Abu-Asab M, Tsokos M, Merino MJ, Baysal BE, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemically silent abdominal paragangliomas in patients with mutations in the succinate dehydrogenase subunit B gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4826-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1093>
26. Karagiannis A, Mikhailidis D, Athyros V, Harsoulis F. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Dec;14(4):935-56. <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0142>
27. Young J. Endocrine hypertension. In: *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 505-37.
28. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005 Aug 20-26;366(9486):665-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5)
29. Sullivan J, Groshong T, Tobias J. Presenting signs and symptoms of pheochromocytoma in pediatric-aged patients. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005 Oct;44(8):715-9. <https://doi.org/10.1177/000992280504400811>
30. Ross J. Pheochromocytoma. Special considerations in children. *Urol Clin North Am*. 2000 Aug;27(3):393-402. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70088-4](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70088-4)
31. Bravo E, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003 Aug;24(4):539-53. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0013>
32. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1915-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
33. d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Carnaille B, Pattou F, Wémeau JL, Rouaix N. An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol*. 2007 May;156(5):569-75. <https://doi.org/10.1530/EJE-06-0640>
34. Havekes B, Romijn J, Eisenhofer G, Adams K, Pacak K. Update on pediatric pheochromocytoma. *Pediatr Nephrol*. 2009 May;24(5):943-50. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0888-9>
35. Young J. Pheochromocytoma in children [Database on Internet]. 2016 Aug 08 [cited 2017 Jun]. In: UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pheochromocytoma-in-children?source=search_result&search=Pheochromocytoma%20in%20children&selectedTitle=1~150
36. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS; International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2):92-102. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0396>
37. Greenblatt D, Shenker Y, Chen H. The utility of metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in patients with pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):900-5. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9776-y>
38. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl ME, Kema IP, de Jong JR, Jager PL, Elsinga PH, Dierckx RA, van der Wal JE, Sluiter WJ, de Vries EG, Links TP. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3922-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1054>
39. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, Eisenhofer G, Martiniova L, Adams KT, Pacak K. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4757-67. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1248>
40. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacchè M, Mori L, Pignataro V, Bernini G, Giachè V, Bacca A, Biondi B, Corona G, Di Trapani G, Grossrubatscher E, Reimondo G, Arnaldi G, Giacchetti G, Veglio F, Loli P, Colao A, Ambrosio MR, Terzolo M, Letizia C, Ercolino T, Opocher G; Italian Pheochromocytoma/Paraganglioma Network. Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1541-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2419>
41. Bryant J, Farmer J, Kessler L, Townsend R, Nathanson K. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1196-204. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg024>

42. Hack H. The perioperative management of children with pheochromocytoma. *Paediatr Anaesth*. 2000;10(5):463-76. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2000.00504.x>
43. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4069-79. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1720>
44. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006 Dec;140(6):943-8; discussion 948-50. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.039>
45. Ludwig A, Feig D, Brandt M, Hicks M, Fitch M, Cass D. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Am J Surg*. 2007 Dec;194(6):792-6; discussion 796-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.08.028>
46. Callender G, Kennamer D, Grubbs E, Lee J, Evans D, Perrier N. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Adv Surg*. 2009;43:147-57. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2009.02.017>
47. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, Gagel RF, Arens JF, Evans DB. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg*. 2004 Apr;198(4):525-34; discussion 534-5. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2003.12.001>
48. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman A. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Sep;14(3):569-85. <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0074>
49. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, Giordano TJ, Greene LA, Goldstein DS, Lehnert H, Manger WM, Maris JM, Neumann HP, Pacak K, Shulkin BL, Smith DI, Tischler AS, Young WF Jr. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer*. 2004 Sept;11(3):423-36. <https://doi.org/10.1677/erc.1.00829>
50. Fassnacht M, Kreissl M, Weismann D, Allolio B. New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. *Pharmacol Ther*. 2009 July;123(1):117-41. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.03.013>
51. Nomura K, Kimura H, Shimizu S, Kodama H, Okamoto T, Obara T, Takano K. Survival of patients with metastatic malignant pheochromocytoma and efficacy of combined cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;94(8):2850-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2697>
52. Asari R, Scheuba C, Kaczirek K, Niederle B. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arch Surg*. 2006 Dec;141(12):1199-205; discussion 1205. <https://doi.org/10.1001/archsurg.141.12.1199> 