

FEOCROMOCITOMA E NEUROFIBROMATOSE 1

Rui Tavares-Bello¹, Mafalda Marcelino², Ema L. Nobre³, Luís Lopes³, Carlos Lopes⁴, João Jácome de Castro⁵

¹Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology; Serviço de Dermatologia/Department of Dermatology, Hospital Militar de Lisboa

²Interna do Internato Complementar de Endocrinologia/Resident of Endocrinology, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo/Department of Endocrinology, Hospital Militar de Lisboa

³Assistente Hospitalar de Endocrinologia/ Consultant of Endocrinology, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo/Department of Endocrinology, Hospital Militar de Lisboa

⁴Consultor de Cirurgia Geral/Consultant of General Surgery, Serviço de Cirurgia Geral/Department of General Surgery, Hospital Militar Principal de Lisboa

⁵Director do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo/Head of the Department of Endocrinology, Hospital Militar de Lisboa, Portugal

RESUMO – Introdução: Feocromocitomas são tumores originários de células cromafins do sistema simpato-adrenal. As suas manifestações clínicas são múltiplas e diversificadas, função do perfil secretório variável de múltiplos compostos, incluindo catecolaminas, neuropéptidos e outros compostos vasoactivos. A Neurofibromatose 1 (D de von Recklinghausen), a mais prevalente das variantes das neurofibromatoses, é genodermatose transmitida segundo padrão mendeliano autossómico dominante. O diagnóstico de NF1 assenta em critérios diagnósticos, entre os quais as alterações cutâneas, oculares e esqueléticas são as mais relevantes, embora múltiplas neoplasias envolvendo diversos órgãos e sistemas não possam ser esquecidas ou sub-valorizadas já que é bem conhecido que o produto genético do gene alterado da NF1 – a neurofibromina – é uma proteína de supressão tumoral. Feocromocitomas ocorrem em menos de 1% dos doentes com NF1; por outro lado, apenas 5% dos casos reportados de feocromocitoma estão associados com a NF I. No entanto, entre doentes hipertensos com NF1, a prevalência de feocromocitoma pode atingir os 50%. **Caso clínico:** É relatado caso de eurocaucasiana de 27 A de idade, com diagnóstico de NF1 com história de 4 meses de cólicas abdominais, hiperhidrose generalizada, dispneia e hipertensão arterial paroxística. As catecolaminas e metanefrinas urinárias estavam aumentadas e a exploração topográfica levada a cabo (RMN e I-MIBG) permitiram detectar uma massa na glândula suprarrenal direita, a qual, após adrenalectomia confirmou o diagnóstico de feocromocitoma. **Conclusão:** O caso apresentado enfatiza a necessidade de uma abordagem multissistémica, multidisciplinar a doentes com NF1, tendo em conta as manifestações sistémicas associadas, na base de um prognóstico por vezes fechado da doença.

PALAVRAS-CHAVE – Neurofibromatose 1; Neurofibromatose de von Recklinghausen; Feocromocitoma; Hipertensão arterial; Hiperidrose generalizada.

PHEOCHROMOCYTOMA AND NEUROFIBROMATOSIS 1

ABSTRACT – Introduction: Pheochromocytomas are tumours arising from chromaffin cells in the sympathetic nervous system. Clinical manifestations are protean, function of the variable secretory profile of several compounds including catecholamines, neuropeptides and other vasoactive molecules. Neurofibromatosis I (von Recklinghausen's disease), a prevalent autosomal dominant disorder, is the most prevalent type among the neurofibromatoses. Among the diagnostic criteria proposed by the NIH Consensus Conference on Neurofibromatosis (1987), cutaneous, ocular and skeletal alterations are most relevant, although neoplastic disease involving a number of distinct organs cannot be overlooked as the altered NF I - gene product -neurofibromin - is a tumour suppressor protein. Pheochromocytoma is a tumour that occurs in less than 1% of NF I patients; only 5% of pheochromocytoma reported cases are related to NF I. Nevertheless, among hypertensive NF I patients, the prevalence of pheochromocytoma may account for about 50%. **Case report:** The

Caso Clínico

case of a 27 YO Caucasian NF I female patient, with a 4 month history of episodes of colicky abdominal pain, hyperhidrosis, dyspnoea and paroxysmic hypertension is reported. Urinary catecholamines and metanephrines were raised and the topographic work up (RMN and I-MIBG) disclosed a right adrenal mass that, upon adrenalectomy, confirmed the diagnosis of Pheochromocytoma. **Conclusion:** This case report intends to re-emphasize the relevance of a multisystem, multidisciplinary approach to NF I patients, bearing in mind the systemic, often ominous nature of the associated complications.

KEY-WORDS – Neurofibromatosis I; von Recklinhausen’s neurofibromatosis; Pheochromocytoma; Arterial hypertension; Generalized hyperhidrosis.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Fevereiro/February 2013; Aceite/Accepted – Março/March 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr. Rui Tavares-Bello

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital Militar de Lisboa

E-mail:dermoclinica@netcabo.com

INTRODUÇÃO

Feocromocitomas são tumores raros, que se desenvolvem a partir das células cromafins do sistema simpatoadrenal. As manifestações clínicas são variáveis e dependentes do perfil secretório, que inclui catecolaminas, neuropéptidos e outras substâncias vasoactivas¹.

A Neurofibromatose 1 (D. de von Recklinghausen) é uma genodermatose complexa, autossómica dominante, relativamente prevalente (1 por 3 mil nascituros) e a mais frequente das neurofibromatoses (95% do total das NF's)²⁻⁴. Entre os critérios diagnósticos propostos em 1987 (Tabela 1)⁵, as alterações cutâneas, oculares e músculo-esqueléticas são as mais importantes, embora doenças neoplásicas envolvendo uma diversidade de órgãos e tecidos não devam ser esquecidas ou minorizadas⁶. Tal não é de estranhar, se evocarmos o facto de que o gene da NF1, localizado na região pericentromérica do cromossoma 17 (17q11.2)⁷ codifica a

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da NF1
(Conferência de Consenso do NIH, 1988)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA NF1 2 OU MAIS DOS SEGUINTE CRITÉRIOS

- 6 MCAL (>5mm, de maior diâmetro em idade pré-pubertária); (>15mm, de >diâmetro em idade pós-pubertária)
- Neurofibromas: 2 de qualquer tipo ou 1 NF plexiforme
- Lêntigos axilares ou inguinais (Sinal de Crowe)
- Glioma óptico
- Dois ou mais Nódulos de Lisch
- Uma lesão óssea como displasia do esfenóide, estreitamento da cortical dos ossos longos, com ou sem pseudartrose
- Um familiar em 1º grau afectado de NF1

Caso Clínico



Fig 1 - Pápulas e nódulos no tronco.



Fig 2 - Manchas melanóticas, de diâmetros variados, incluindo manchas "café com leite" e máculas melanóticas de pequenas dimensões no tronco.

neurofibromina, proteína que intervém no controlo da proliferação e diferenciação celulares⁶.

Estima-se que mais de 20% dos Feocromocitomas sejam familiares^{8,9}, e que destes, cerca de 5% estejam relacionados com a NF 1. Por outro lado, os feocromocitomas ocorrem em cerca de 2% dos doentes com NF1^{9,10}. No entanto, entre hipertensos com NF1, a prevalência de feocromocitoma ascende aos 50%¹¹.

Neste caso clínico é reportado um caso de uma doente eurocaucasiana, de 27 anos de idade com diagnóstico prévio de NF1 e que desenvolveu um quadro multissistémico atribuído a feocromocitoma.

CASO CLÍNICO

Doente, sexo feminino, eurocaucasiana, 27 anos de idade. Solteira, bancária, natural de Alcochete e residente no Samouco. Seguida na consulta de gastroenterologia por história com 4 meses de duração de obstipação e cólicas abdominais episódicas. Desde há

1 mês relatava episódios auto-limitados de palpitações, diaforese profusa e hipertensão arterial paroxística (documentada em 2 episódios). Enviada à consulta de Dermatologia pelo Serviço de Endocrinologia para avaliação e documentação do quadro dermatológico.

História familiar positiva para Neurofibromatose 1 (mãe e única irmã).

Exame objectivo: Dermatose polimórfica, bilateral e com tendência para a simetria. Pápulas e nódulos (assintomáticos) na superfície cutânea, em particular no tronco (Fig. 1); múltiplas manchas melanóticas de tonalidade castanha, de diâmetros variados, incluindo manchas "café com leite" (>15mm de >diâmetro) e máculas melanóticas incontáveis, de pequenas dimensões no tronco, região cervical, axilar e inguinal (Figs. 2 e 3). TA 158/92 (BD) e 146/98 (BE) mmHg; FC 84 ppm; IMC 19 Kg/m².

Observação oftalmológica: "vários hamartomas pigmentados da íris, bilateralmente (nódulos de Lisch)".

Caso Clínico



Fig. 3 - Manchas melanóticas de tonalidade castanha, de diâmetros variados, na região axilar, de características idênticas às da Fig. 2.

Evidentes escoliose e assimetria da bacia.

Avaliação laboratorial: catecolaminas urinárias 2932 $\mu\text{gr}/24\text{h}$ (VR: 217-575); e metanefrinas urinárias 5,6 mg/24 h (VR<1).

Exploração imagiológica (Figs. 4, 5 e 6): RMN: "Nódulo polilobado, 6cm de diâmetro na suprarrenal direita"; Cintigrafia I-MIBG: "hiperfixação patológica do radionuclido na suprarrenal direita.

Foi realizada preparação pré-operatória com fenoxibenzamina e propranolol. A doente foi submetida a adrenalectomia direita (por laparotomia mediana), com visualização do tumor intimamente aderente à veia cava inferior (Fig. 7). Pós-operatório sem intercorrências. A doente teve alta, assintomática, ao fim de 4 dias.

O diagnóstico histopatológico revelou um "feocromocitoma, encapsulado e sem atipias citológicas".



Fig. 4 - RMN: Nódulo polilobado, 6cm de diâmetro na suprarrenal direita.



Fig. 5 - RMN: Nódulo polilobado, 6cm de diâmetro na suprarrenal direita.

Caso Clínico

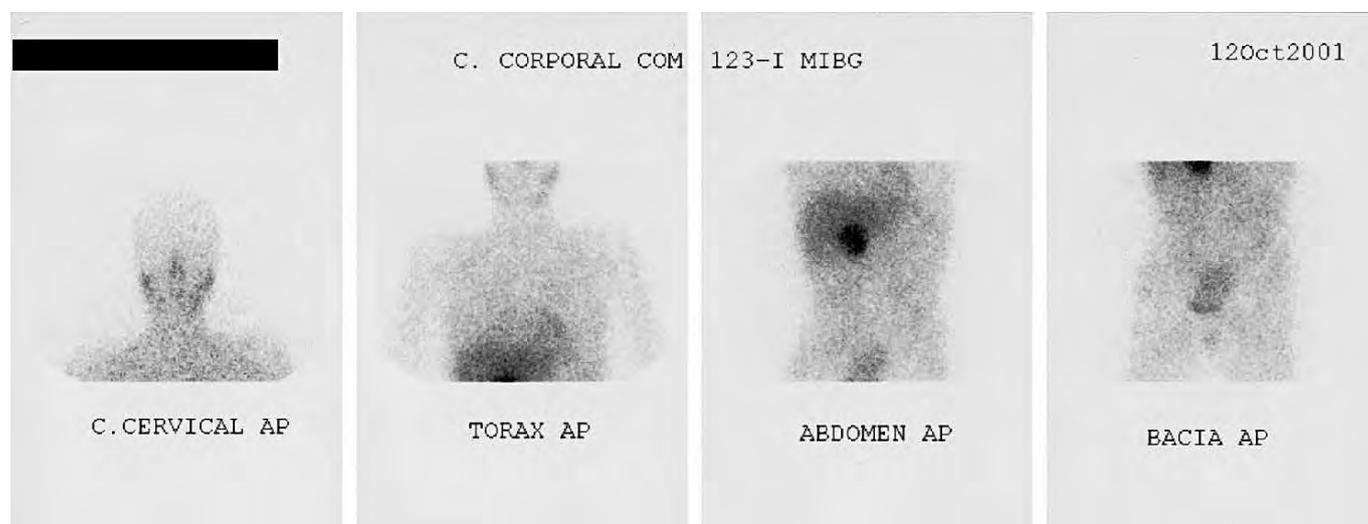


Fig 6 - Cintigrafia I-MIBG: hiperfixação patológica do radionuclido na suprarrenal direita.

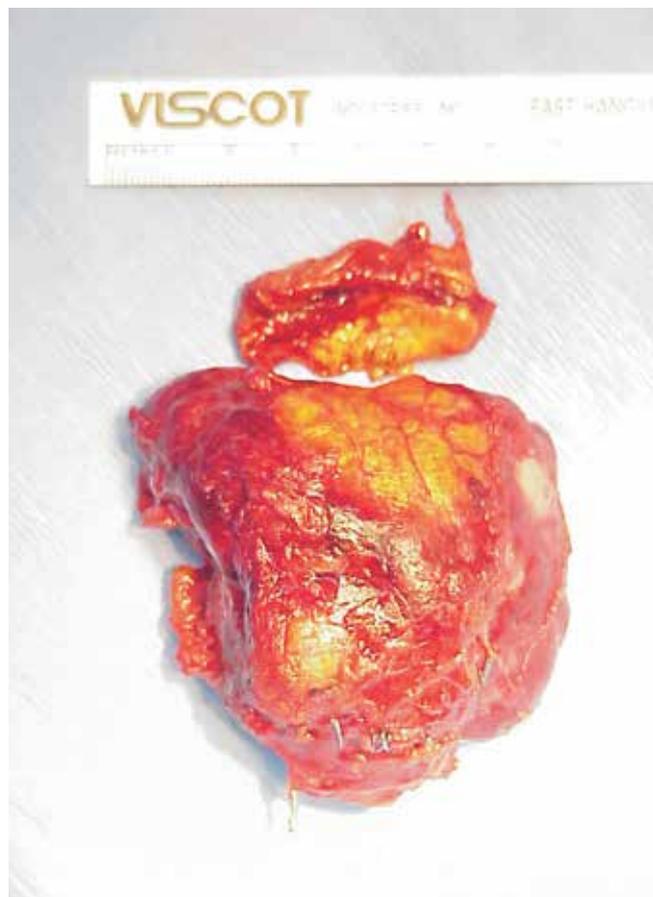


Fig 7 - Peça de adrenalectomia direita: tumor intimamente aderente à veia cava inferior.

O seguimento foi regular, tendo-se documentado a normalização tensional no período pós-operatório, com um retorno à normalidade dos parâmetros laboratoriais, documentado 1 mês após alta (catecolaminas urinárias 315 μ gr/24h e metanefrinas urinárias 0,3mg/24h).

DISCUSSÃO

Feocromocitomas são tumores neuroendócrinos produtores de catecolaminas que têm origem em células cromafins da medula suprarrenal, de paragânglios e/ou tecidos viscerais extra-adrenais¹⁰. Cerca de 85% destes tumores derivam da medula suprarrenal, os restantes 15% são extra-adrenais, circunstância em que se prefere a designação de Paraganglioma¹². São tumores raros, habitualmente benignos (90% dos casos)¹³, mais frequentes na idade adulta e sem predileção por etnia ou género. Na maioria dos casos ocorrem esporadicamente, como tumor isolado, em adultos nas 3^ª, 4^ª ou 5^ª décadas da vida. Casos familiares podem igualmente ocorrer no contexto de diversas doenças genéticas (Tabela 2), manifestando-se em idades mais jovens ou mesmo na idade pediátrica^{14,15}. O diagnóstico é em regra difícil, função do variável e por vezes errático perfil secretório do tumor (catecolaminas, dopamina, calcitonina, péptidos opióides, somatostatina, corticotropina, VIP, substância P)¹³. Assenta habitualmente, na presença de elevado índice de suspeição, em constelação de sinais e sintomas,

Caso Clínico

Tabela 2 - Formas genéticas/sindrómicas de Feocromocitomas e Paragangliomas

SÍNDROMES	GENES
Síndrome das Neoplasias Endócrinas Múltiplas 2A e 2B	RET
Doença de vonHippel-Lindau	VHL
NF 1 (D. de vonRecklinghausen)	NF1
Mutações das Succinato Desidrogenases (Síndromes Feo/Paragangliomas Familiares)	SDHD e SDHB
Feocromocitomas "familiares"	TMEM 127

multiorgânicos, que podem assumir carácter crónico ou paroxístico e que incluem: HTA, cefaleias, hiperhidrose, palpitações, tremores, náuseas, vômitos, astenia, ansiedade, angústia, epigastralgias, obstipação (ou diarreia) e perda de peso¹⁶. O prognóstico é claramente agravado pelo atraso diagnóstico e terapêutico, pelas crises hipertensivas graves (cardiopatias e encefalopatia hipertensivas), pela apresentação durante a gravidez (taxas de mortalidade de 48 e 55% para a mãe e feto respectivamente) e pelo fenótipo maligno do feocromocitoma (50% de taxa de sobrevivência aos 5 anos vs 95% nos casos de feocromocitoma benigno)¹³.

A Neurofibromatose 1 (D de von Recklinghausen) é herdada de forma autossómica dominante e caracterizada por elevadíssima penetrância e por variável expressividade¹⁵. No entanto, a taxa verificada de mutação espontânea é muito alta, sendo que cerca de 50% dos casos resultam de novas mutações. Este facto poderá resultar quer da grande dimensão do gene, quer de propriedades intrínsecas, propiciadoras de maior susceptibilidade a mutações¹⁵. Não estranha consequentemente a amplitude das manifestações clínicas da NF 1, envolvendo múltiplos aparelhos e sistemas, e em que as neoplasias não deixam de constituir uma parte importante (Tabela 3)^{3,17-20}.

O caso apresentado ilustra de forma lapidar esta complexidade. Preenchia critérios para NF 1: Cutâneos (>2 NF's cutâneos;> 6 MCAL de maior diâmetro >15mm e efélides axilares e inguinais - sinal de Crowe), oftalmológicos (nódulos de Lisch), esqueléticos (cifoescoliose) e genéticos (2 familiares de 1º grau com a afecção). Por outro lado, a instalação recente de queixas sistémicas – incluindo cólicas abdominais recorrentes, hiperhidrose generalizada, dispneia e hipertensão paroxística – permitiu a formulação do diagnóstico de feocromocitoma, o qual foi ulteriormente confirmado

Tabela 3 - Principais manifestações clínicas da Neurofibromatose tipo 1

NEUROFIBROMATOSE 1	PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:
Pele	Manifestações comuns: MCAL, neurofibromas, efélides axilares e inguinais, hipermelanose generalizada, prurido
	Manifestações incomuns: Xantogranuloma juvenil, tumor glómico, máculas "azul-eritematosas", nevo anémico, máculas pseudo-atróficas, melanoma
Olho	Hamartomas da íris (Nódulos de Lisch), glaucoma congénito, nevos coroideus, glioma óptico
Esqueleto	Displasia das asas do esfenóide, macrocefalia, escoliose, pseudartrose tibial, <i>pectus excavatum</i> , baixa estatura
SNC	Convulsões, cefaleias, hidrocefalia, astrocitoma, defeitos na fala, dificuldades na aprendizagem
Vascular	Displasias vasculares territórios cerebral, renal e intestinal
Sistema Gastrointestinal	Obstipação, Tumores do estroma gastrointestinal (GIST)
Psiquiátricas	Impacto psicossocial
Endócrinas	Puberdade precoce, feocromocitoma
Doenças Neoplásicas	SNC: glioma óptico, astrocitoma, meningioma, neuroma do acústico, ependimoma
	Extra-SNC: Neurofibrossarcoma, rabdomiossarcoma, feocromocitoma, tumor de Wilms, Leucemia mielomonocítica juvenil (habitualmente associado a xantogranuloma juvenil)

com base em critérios bioquímicos, imagiológicos, patológicos e evolutivos.

Em conclusão, reenfaz-se a relevância de uma ponderação sistémica e de uma avaliação multidisciplinar em doentes com NF1, tendo em conta a natureza multissistémica, muitas vezes ominosa, das suas manifestações mórbidas de que, de resto, o feocromocitoma constitui exemplo eloquente. O papel fulcral do Dermatologista impõe-se pela universalidade, multitudine e expressividade variável das manifestações dermatológicas da NF1 que exigem um olhar e método especializados por um lado e um olhar global, multissistémico, por outro.

BIBLIOGRAFIA

1. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Perrier ND, Ayala-Ramirez M, et al. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2023-37.
2. Harper J, Champion R, Burton J, Burns D. Genetics and Genodermatoses, 357-436. *Textbook of Dermatology.* 6th ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.
3. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 1-14; quiz 5-6.
4. Valeyrie-allanore L, Wolkenstein P. Neurofibromatose I et formes variantes, *Neurologie.* 17-170-A-65, *Dermatologie,* 98-755-A-10. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) 2009, 2010.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. *Arch Neurol.* 1988; 575-8.
6. Jacks T, Shih TS, Schmitt EM, Bronson RT, Bernards A, Weinberg RA. et al. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1. *Nat Genet.* 1994; 7:353-61.
7. Bahuan M, Vidaud M, Vidaud D. Neurofibromatose. *Génétique et physiopathologie moléculaire de la NF I.* *Med Ther* 1997; 623-8.
8. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1459-66.
9. Bausch b, Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, et al. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2784-92.
10. Lenders J, Eisenhofer G, Minorelli M. Pheochromocytoma. August 20, 2005 ed, 2005.
11. Morris D, Sowers J, Lavin N. Pheochromocytoma: An Update. Lanvin N, editor. *Manual of Endocrinology and Metabolism.* Philadelphia: Little Brown; 1994. p.131-41.
12. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001; 134:315-29.
13. Blake M, Sweeney A, Talavera F. Pheochromocytoma. Dec 12, 2011 ed, 2011.
14. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med.* 1993; 329:1531-8.
15. Listernick R, Charrow J, Wolff K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine.* 7th ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2008.
16. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: Elsevier; 2011.
17. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *N Engl J Med.* 1986; 314:1010-5.
18. Spitz J. *Genodermatoses A Full-Color Clinical Guide to Genetic Skin Disorders.* Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996.
19. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999; 162:1582-6.
20. Gutmann DH, Geist RT, Rose K, Wallin G, Moley JF. Loss of neurofibromatosis type I (NF1) gene expression in pheochromocytomas from patients without NF1. *Genes Chromosomes Cancer.* 1995; 13:104-9