

# MÉTODOS ANALÍTICOS UTILIZADOS NO DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA

C. KAMEI  
F.G. BELEIA

Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade Assis Gurgacz, FAG, Avenida das Torres, 500, 85806-095, Cascavel, PR.

## INTRODUÇÃO

Feocromocitomas são raros tumores neuroendócrinos produtores de catecolaminas que têm origem, em sua maioria, na medula da glândula suprarrenal (Tostador et al., 2007), onde geralmente são unilaterais, porém apresentam predomínio na adrenal direita (Malachias, 2002). Possuem característica de desenvolver hipertensão arterial intermitente e resistente à terapêutica, além de ser acompanhado de uma variedade de sinais e sintomas clínicos, como cefaléia, sudorese, palpitações, náuseas, vômitos ou tremores (Bravo, 1994).

Possui incidência estimada de 2 a 9 casos por milhão de pessoas anualmente (Pacak et al., 2001), sendo responsável por aproximadamente 0,2% dos casos de hipertensão arterial sistêmica (Lima et al., 2006).

Para o auxílio do diagnóstico deste tumor produtor de catecolaminas, faz-se uso de análises laboratoriais, que incluem mensuração de metanefrinas totais e catecolaminas, além de seus metabólitos ácido homovanílico (HVA) e ácido vanil mandélico (VMA), em excreção urinária de 24 horas (Sawka et al., 2003). A determinação dos níveis de catecolaminas em plasma ou urina e seus metabólitos tem grande importância clínica para o diagnóstico de feocromocitoma, além de outros tumores do sistema nervoso (Proyec et al., 1986)

Os tumores do sistema nervoso, como feocromocitoma, são caracterizadas pela produção excessiva de catecolaminas resultando em um aumento da circulação e da excreção dessas na urina. Nesses casos, as concentrações das catecolaminas e metanefrinas plasmáticas e urinárias, tal qual seus metabólitos, geralmente encontram-se acima do valor limítrofe de referência. A determinação quantitativa dos níveis de catecolaminas pode ser utilizado no diagnóstico diferencial de hipertensão e

também como indicativo de atividade do sistema nervoso simpático através das concentrações de noradrenalina e adrenalina (Proyec et al., 1986), e são parâmetros importantes na insuficiência cardíaca congestiva, doenças coronarianas, diabetes mellitus, arteriosclerose e outros (Hristensen, 1999).

Para um adequado diagnóstico, através de testes bioquímicos, é importante entender como as catecolaminas são sintetizadas, metabolizadas e eliminadas do organismo. É um erro potencial confundir influências de medicamentos que afetam a disposição das catecolaminas, o que acaba dificultado o diagnóstico diferencial de feocromocitoma (Eisenhofer et al., 2007). A síntese das catecolaminas envolvem a conversão de tiroxina em 3,4 dihydroxyphenylalanina (DOPA) através da enzima tirosina hidroxilase (THL). A DOPA formada pela THL é convertida em dopamina pela enzima L-aromática aminoácido descarboxilase.

A dopamina é convertida em norepinefrina através da presença da enzima beta-hidroxilase (DBH). Através da ação da pheniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), enzima localizada nas células cromafins da medula adrenal, ocorre a conversão de norepinefrina a epinefrina. As catecolaminas são metabolizadas por múltiplas enzimas, incluindo a monoaminoxidase (MAO) e catechol-O-metiltransferase (COMT) onde serão sintetizadas: Metanefrinas – através da ação de COMT sobre a adrenalina; Normetanefrinas – pela ação de MAO e COMT sobre a noradrenalina; 3-Metoxitiramina – através da enzima COMT sobre a dopamina; ácido 3,4-dihidroxifenilacetico – pela ação da enzima MAO sobre a dopamina. Há também a formação do ácido vanil mandélico e ácido homovanílico, ambos em nível hepático, através da ação da enzima MAO sobre a normetanefrina e metanefrina, para ácido vanil mandélico, e 3-methoxitiramina, para ácido homovanílico.

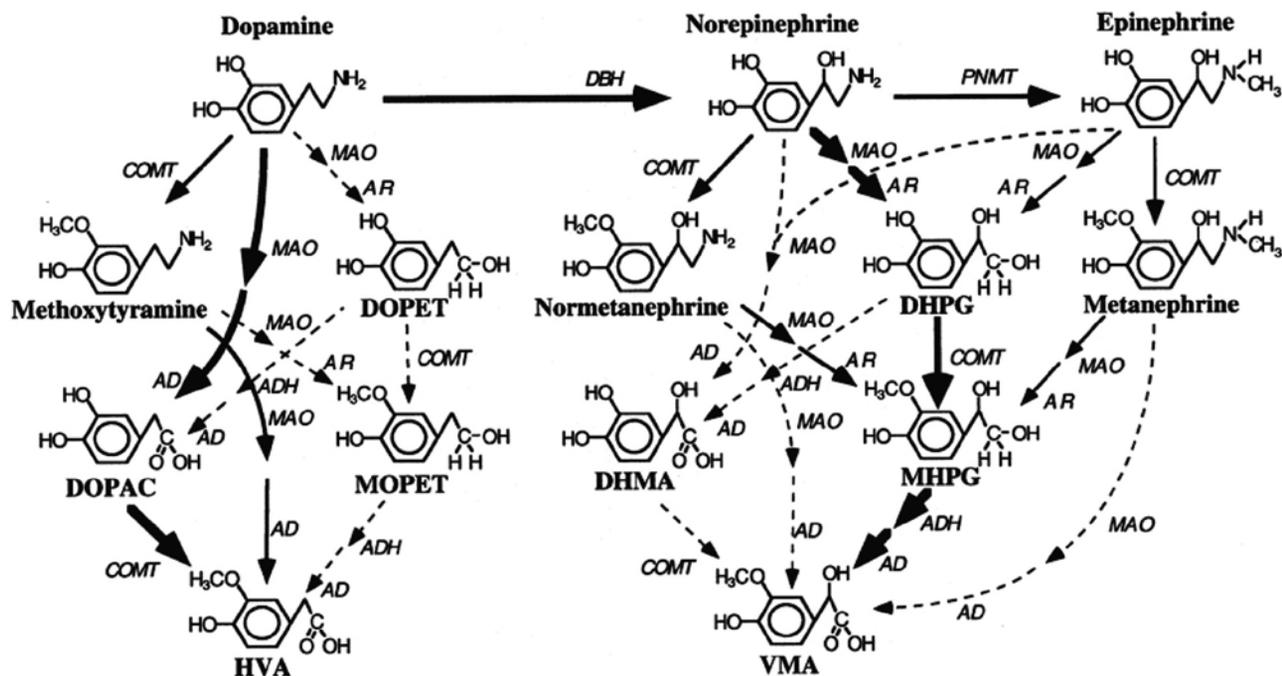


Figura 1. Metabolismo de catecolaminas e metanefrinas

Os exames laboratoriais utilizados para o auxílio do diagnóstico de feocromocitoma são catecolaminas plasmáticas e urinárias, metanefrinas urinárias, ácido vanil mandélico e ácido homovanílico.

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais, na suspeita de feocromocitoma, procuram comprovar aumento da secreção das catecolaminas e seus metabólitos. A pesquisa deve ser iniciada pelas dosagens basais destes perfis metabólicos na urina e no sangue. As dosagens normalmente utilizadas são de epinefrina, norepinefrina e dopamina urinárias e plasmáticas, metanefrinas e normetanefrinas urinárias e o ácido vanil mandélico urinário (Ito, et al., 1992).

Para a realização dos testes bioquímicos, o paciente deve abster-se, por 48 horas, de tabaco, chá, café, chocolate, frutas, gelatina, iogurte de frutas, refrigerantes, conservas ou alimentos que as contenham. Devem ser também evitados medicamentos como alfa e betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio (estes apenas se em uso crônico), clonidina, metildopa, guanabenz, reserpina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, triantereno, diazóxido, nitroprussiato de sódio, guanetidina, labetalol, sotalol, quinidina, nitroglicerina, bromocriptina, clorpromazina, inibidores da moniamonoxidase, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, levodopa, aspirina, acetaminofen, tetraciclina, critromicina, ácido

nalidíxico, broncodilatadores, isoproterenol, descongestionantes nasais ou sistêmicos, anorexígenos, contrastes radiológicos, cafeína e nicotina.

As dosagens de metanefrinas e normetanefrinas urinárias e catecolaminas plasmáticas, analisadas por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) são os exames que reúnem melhor sensibilidade e maior especificidade (Werbel & Ober, 1995). Epinefrina, normetanefrina e dopamina pode ser utilizados como métodos de propedêutica inicial. Porém, a pesquisa de ácido vanil mandélico apresenta a menor sensibilidade entre os métodos, só devendo ser preferido na impossibilidade de realização dos demais ou em conjunto.

## Ácido vanil mandélico

A dosagem de ácido vanil mandélico é realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) utilizando-se de urina de 24 horas refrigerada e com conservante (ácido clorídrico 6 Molar). Há relatos de falso-negativos quando se tem falta de enzimas intratumorais para o metabolismo das catecolaminas em ácido vanil mandélico, portanto sua dosagem é indicada em associação com dosagens de catecolaminas ou metanefrinas urinárias (Peaston & Lai, 1993). A concentração deste metabólito na urina também pode ser afetado pela ação farmacológica de determinadas drogas como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO e fenotiazinas.

## Adrenalina e noradrenalina plasmáticas

A dosagem é feita, através de amostra de soro, mantida em tubo gelado, com agente redutor e centrifugada sob refrigeração. Sua análise é realizada através de HPLC, garantindo melhor desempenho analítico (Graham et al., 1993). Muitos fatores podem interferir na dosagem de catecolaminas, ao aumentarem sua produção, como *stress*, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipertensão intracraniana, hipoglicemia, bloqueadores dos canais de cálcio,  $\alpha$ 1bloqueadores, nitroprussiato de sódio, inibidores da MAO. Já, outras drogas reduzem os níveis de catecolaminas, como inibidores da enzima de conversão e  $\alpha$ -2-agonistas.

Como as catecolaminas são secretadas intermitentemente pelo feocromocitoma, a dosagem isolada pode não contribuir no diagnóstico, a não ser que os valores sejam muito elevados. Sendo assim, as catecolaminas plasmáticas não devem ser utilizadas isoladamente como *screening* inicial do feocromocitoma (Bravo, 1991). As catecolaminas devem ser dosadas separadamente para melhor resultado do método.

A sensibilidade é de 72%, e a especificidade é de 99% quando a adrenalina e noradrenalina são dosadas separadamente (Graosman et al., 1991) O método utilizado para dosagem de catecolaminas plasmática é altamente específico sensível e confiável para mensurar concentrações baixas de norepinefrina, epinefrina e dopamina no plasma. Devido a sua instabilidade das catecolaminas e da capacidade de oxidar espontaneamente, são adicionados anti-oxidantes no plasma. A Noradrenalina é a principal catecolamina conjugada em plasma e a epinefrina está presente quase que exclusivamente por causa da liberação hormonal da medula adrenal e sua concentração plasmática é normalmente menor do que a norepinefrina (Rosano et al., 1991).

## Adrenalina e noradrenalina urinária

Dosagem através de urina de 24 horas, mantendo-se a amostra acidificada e refrigerada. Leitura anteriormente realizada por HPLC. Assim como as catecolaminas plasmáticas, devem ser dosadas separadamente. Fatores que interferem na dosagem das catecolaminas urinárias são os mesmos das plasmáticas.

As catecolaminas urinárias representam um componente quantitativo pequeno, porém de grande importância para o diagnóstico através de produtos de excreção. As células da medula adrenal são fonte direta de norepinefrina urinária e epinefrina, enquanto a dopamina origina principalmente através do metabolismo periférico de 3,4-dihidroxifenilamina (DOPA) no rim (Lee, 1981). A dopamina é a principal catecolamina conjugada na

urina, e sua mensuração, juntamente com norepinefrina e epinefrina é especialmente útil no diagnóstico de tumores malignos.

## Metanefrinas e normetanefrinas urinárias

É realizada a dosagem em urina de 24 horas, sendo esta mantida acidificada e refrigerada, através de métodos desenvolvidos por HPLC. Drogas como a metildopa e os inibidores da MAO estimulam a produção de metanefrinas e normetanefrinas. As dosagens de metanefrinas e de normetanefrinas são consideradas úteis na triagem inicial no diagnóstico do feocromocitoma, devendo ser dosadas separadamente. Normalmente, excretado pela urina e, metanefrina representa um produto de excreção de epinefrina, apesar de inferior em relação a normetanefrina (Kopin, 1995).

## CONCLUSÕES

O feocromocitoma é um tumor que se origina nas células cromafins das adrenais e que causa uma secreção excessiva de catecolaminas, metanefrinas e ácido vanil mandélico, os quais são potentes hormônios que produzem vários sintomas, entre eles, a hipertensão arterial. Normalmente são tumores pequenos e raramente causam sintomas em decorrência da compressão ou da obstrução causados por eles, e comumente não são detectados no exame físico.

Atualmente, são realizados exames laboratoriais para complemento ou confirmação de diagnóstico, mas para se obter um resultado preciso é necessário que o paciente realize uma severa dieta e suspenda determinados medicamentos quando estes são utilizados, o *stress* e exercícios físicos interferem nos resultados, assim como a estabilidade das amostras, podendo gerar resultados falso-positivos.

De acordo com a pesquisa realizada, verificou-se a necessidade de novos estudos aprimorando métodos de quantificação e detecção destes compostos proporcionando métodos mais sensíveis para um diagnóstico mais eficaz.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRAVO E. L.; Envolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma.; World J. Surg. v.16, p.759-764, 1994.
- BRAVO E.L. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. Kidney Int. v.40, p.544-556, 1991.

- EISENHOFER G., HUYNH TT., HIROI M., PACAK K.; Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Reviews Endocrine Metabolic Disorders*. v.2, p.237-311, 2007.
- GRAHAM PE, SMYTHE GA, EDWARDS GA, LAZARUS L. Laboratory diagnosis of pheochromocytoma: which analytes should we measure? *Ann. Clin. Biochem*. v.30, p.129-34, 1993.
- GROSSMAN E, GOLDSTEIN DS, HOFFMAN A, KEISER HR. Glucagon and clonidine testing in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension*. v.17, n.6, p.733-41, 1991.
- HRISTENSEN N. J.; Catecholamines and diabetes mellitus; *Diabetologia*. p.16-211, 1999.
- ITO Y., FUJIMOTO Y., OBARA T.; The role of epinephrine, norepinephrine and the dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma; *World J. Surg*. v.16, p.759-64, 1992.
- KOPIN I.J.; Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol. Rev*. v.37, p.333-63, 1995.
- LEE M.R.; Dopamine and the kidney. *Clinical Sci*. v.62, p.439-48, 1981.
- LIMA J. G., BANDEIRA F., BANDEIRA C. H., PAULA M., NOBREGA M. L. C., COSTA S. O., NOBREGA L. H. C.; Mínimas alterações hormonais em pacientes com grande feocromocitoma.; *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. v.50, n.1, p.145-150, 2006.
- MALACHIAS M. V. B.; Feocromocitoma – diagnóstico e tratamento. *Revista Brasileira e Hipertensão*, p.160-164, 2002.
- PACAK K., LINEHAN W. M., EISENHOFER G. ET AL.; Recent advances in genetics diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma.; *Ann. Int.Med*. v.134, p.315-329, 2001.
- PEASTON RT, LAI LC. Biochemical detection of phaeochromocytoma: should we still be measuring urinary HMMA? *J. Clin. Pathol*. v.46, n.8, p.734-7, 1993.
- PROYE C., FOSSATI P., LEFEBVRE J., DECOULX M., WEMEAU J. L., DEWAILLY D., RWAMASIRABO E., CECAT P.; Dopamine-secreting pheochromocytoma: an unrecognized entity? Classification of pheochromocytoma according to their type of secretion; *Surgery*. v.6, p.1154-1162, 1986.
- ROSANO T.G., SWIFT T. A., HAYES L.W.; Advances in catecholamines and metabolite measurements for diagnoses of pheochromocytoma. *Clinical Chemistry* v.37, p.1854-1867, 1991.
- SAWKA A. M., JAESCHKE R., SINGH R. J. YOUNG W. F.; A comparison of biochemical testes for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrine compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clinical Endocrinol. Metabol*. v.88, p.553-558, 2003.
- TOSTADO R. A., TOSTADO R. A., ORTIZ J. M., BARRAZA C. O., ZULETA A. B.; Feocromocitoma. Presentación de um caso y revisión de La literatura. *Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica A.C.*; v.8, p.148-156, 2007.
- WERBEL S., OBER K. P., Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization and management. *Endocrine Emergencies*. v.79, p.131-153, 1995.