

# Provas de Avaliação do Sistema Cromafim

O Carcinoma medular de Tireoide (CMT) é um tumor das células parafoliculares ou células C da glândula tireoide e representa de 1 a 3% de todos os carcinomas da tireoide, segundo o consenso mais recente da American Thyroid Association, publicado em 2015, podendo ocorrer de forma esporádica ou familiar, sendo a maioria esporádica.

## Introdução

Feocromocitomas e paragangliomas (FPGs) consistem em raros tumores de células cromafins que comumente produzem catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e seus metabólitos (metanefrina e normetanefrina) e, mais raramente, dopamina. A exceção são os paragangliomas da cadeia simpática ganglionar localizada ao longo dos nervos glossofaríngeos e nervos vagos no pescoço e base do crânio que não produzem catecolaminas.

Os feocromocitomas se originam da medula adrenal (80 a 85%) e secretam tanto adrenalina quanto noradrenalina e seus metabólitos, enquanto os paragangliomas se originam dos gânglios paravertebrais da cadeia simpática (15 a 20%) e secretam exclusivamente noradrenalina e seu metabólito.

A prevalência dos FPGs é variável dependendo da população investigada. Em pacientes hipertensos a prevalência está em torno de 0,2 a 0,6%, enquanto em pacientes com incidentaloma adrenal a prevalência se situa entre 3,0 e 7,0%. Destacamos que a doença, com frequência, é subdiagnosticada.

A recomendação atual é que a investigação laboratorial inicial em pacientes com suspeita de FPGs deve incluir a dosagem das metanefrinas livres plasmáticas ou metanefrinas fracionadas urinárias.

## Triagem para Feocromocitomas e Paragangliomas

# 1. Indicações

A triagem para FPGs é recomendada nas seguintes situações:

- Sinais ou sintomas sugestivos de excesso de catecolaminas (sudorese, palpitação, palidez, cefaleia) em particular se paroxísticos.
- Hipotensão ortostática em paciente hipertenso.
- Pressão arterial de difícil controle.
- Resposta paradoxal da pressão arterial (indução anestésica, medicamentos, cirurgias).
- Labilidade pressórica inexplicada.
- Incidentaloma adrenal (com ou sem hipertensão).
- Diagnóstico prévio de FPGs.
- Predisposição hereditária para FPGs.
- Aspectos sindrômicos indicativos de síndrome hereditária relacionada ao feocromocitoma [síndrome de Von Hippel Lindau, Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM2), Neurofibromatose tipo 1].

# 2. Racional

As metanefrinas livres resultam da metabolização das catecolaminas pela catecolamina O-metiltransferase, enzima presente nas células cromafins (ou no tumor decorrente dessas células), mas ausente nos nervos simpáticos. Desta forma, ao contrário das catecolaminas, as metanefrinas livres são marcadores relativamente específicos de tumores de células cromafins.

# 3. Modo de execução

A *Endocrine Society* recomenda ensaios que utilizam cromatografia líquida associada à espectrometria de massa (LC-MS/MS) no rastreio dos FPGs.

## 3.1 Preparo

- Metanefrinas plasmáticas livres: jejum matinal.
- Metanefrinas fracionadas urinárias: sem necessidade de dieta ou jejum.

**OBS:** Sempre que possível é recomendado evitar medicamentos (Quadro 1) e situações que possam gerar resultados falso-positivos, tais como exercícios e outras condições que resultem em ativação do sistema catecolaminérgico, antes da coleta do sangue ou da urina. Caso não seja possível, a coleta pode ser realizada mesmo em uso de medicamentos interferentes e o resultado deve ser interpretado levando-os em consideração.

**Quadro 1** - Medicamentos que podem levar a resultados falso-positivos na dosagem das metanefrinas plasmáticas e/ou urinárias.

MEDICAMENTO	PLASMA		URINA	
	NMN	MN	NMN	MN

Antidepressivos tricíclicos <sup>a</sup>	↑ ↑	-	↑ ↑	-
Antipsicóticos <sup>a</sup>	↑ ↑	-	↑ ↑	-
Buspirona <sup>a</sup>	↑	↑ ↑	↑	↑ ↑
Inibidores da MAO <sup>a</sup>	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑
Simpaticomiméticos <sup>a</sup>	↑	↑	↑	↑
Cocaina <sup>a</sup>	↑ ↑	↑	↑ ↑	↑
Levodopa <sup>b</sup>	↑	↑	↑ ↑	↑
Fenoxibenzamina <sup>c</sup>	↑ ↑	-	↑ ↑	-
Acetaminofeno <sup>d</sup>	↑ ↑	-	↑ ↑	-
Labetolol <sup>d</sup>	-	-	↑ ↑	↑ ↑
Sotalol <sup>d</sup>	-	-	↑ ↑	↑ ↑
Alfa metildopa <sup>d</sup>	↑ ↑	-	↑ ↑	-
Sulfasalazina <sup>d</sup>	↑ ↑	-	↑ ↑	-

Adaptado de Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Endocrine Society.

Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin

Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915-94.

Legenda: MN - metanefrina; NMN - normetanefrina. a: Interferência farmacodinâmica em todos os métodos analíticos; b: Interferência analítica em alguns ensaios que utilizam cromatografia líquida com detecção eletroquímica; c: Interferência farmacodinâmica nos primeiros dias de início da droga; d: Interferência analítica em alguns métodos que utilizam cromatografia líquida. Ensaios que utilizam espectrometria não sofrem interferência.

### 3.2 Procedimento

- Metanefrinas plasmáticas livres: paciente deve permanecer em repouso deitado, ao menos 30 minutos antes da coleta.
- Metanefrinas fracionadas urinárias: evitar exercício físico no período de coleta da urina.

### 3.3 Substância administrada e dose

- Não se aplica.

### 3.4 Tempos de coleta

## 4. Efeitos adversos

Como a triagem consiste apenas numa coleta simples, não são observados efeitos colaterais, a não ser aqueles relacionados com eventual suspensão de medicamentos em uso pelo paciente.

## 5. Contraindicações

Não se aplica.

## 6. Interpretação

### 1. Metanefrinas plasmáticas livres:

- Valores  $\geq 3$  vezes o valor de referência confirmam FPGs, uma vez afastados possíveis interferentes.

### 2. Metanefrinas fracionadas urinárias:

- Valores  $\geq 2$  vezes o valor de referência confirmam FPGs, uma vez afastados possíveis interferentes.
- Em função da sua alta sensibilidade, resultados normais desses exames excluem o diagnóstico de FPGs na maioria dos pacientes. Exceções seriam tumores muito pequenos ou paragangliomas de cabeça e crânio, que usualmente são não produtores.

Em caso de resultados limítrofes, ou seja, metanefrinas plasmáticas entre 1 e 3 vezes o valor de referência ou metanefrinas urinárias entre 1 e 2 vezes o valor de referência, é recomendado repetir o teste afastando possíveis interferentes. Caso o resultado se mantenha alterado, pode ser indicado o teste de supressão com Clonidina ou a dosagem da Cromogranina A. Em pacientes com baixa probabilidade pré-teste para FPGs pode, existe a alternativa de manter o paciente em observação com a realização de novo teste em seis meses. A elevação dos níveis de metanefrinas neste período sugere tumor.

## 7. Observações

Destacamos que a acurácia diagnóstica entre testes urinários ou plasmáticos não é significativamente diferente, em especial, quando utilizados ensaios que usam cromatografia líquida associada à espectrometria de massa.

Este exame não necessita de supervisão médica e pode ser feito em qualquer unidade do Laboratório Exame.

## 8. Leitura complementar recomendada

Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-Art and Future Prospects. Endocrine Reviews 2003; 24(4): 539-53.

Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2656-66.

Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. Clin Chem 2014; 60: 1486-99.

Lenders JW, Pacak K, Walther Mm, Linehan WM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? JAMA 2002; 287: 1427-34.

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(6):1915-94.

Lenders JW, Eisenhofer G. Pathophysiology and diagnosis of disorders of the adrenal medulla: focus on pheochromocytoma. Compr Physiol 2014; 4: 691-713.

Lenders JW, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocrinol Metab 2017; 32: 152-61.

Pacak K, Lender WM, Eisenhofer G. Current Trends in Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. In: \_\_\_\_\_ Pheochromocytoma - Diagnosis, Localization and Treatment. Wiley-Blackwell Ed. April 2008. e-book. 184 pp. ISBN: 978-0-470-76638-5.

Vilela-Martin JF, Cosenso-Martin LN. Diagnosis: Laboratorial Investigation and Imaging Methods. In: Martin JF. Pheochromocytoma - a New View of the Old Problem. Dez 2011. E-book. 176 pp. ISBN 978-953-51- 6703-7.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, Stowasser M, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews 2017; 38: 103-22.

## Teste de Supressão com Clonidina

### 1. Indicação

Pacientes com suspeita clínica moderada a elevada para feocromocitoma ou paraganglioma (FPG) devem ser submetidos ao teste de supressão com Clonidina para excluir a presença do tumor.

### 2. Racional

A Clonidina® (cloridrato de atensina) apresenta ação agonista alfa 2 adrenérgica de ação central, suprimindo a liberação de catecolaminas de origem neuronal, mas não a de origem tumoral, sendo útil na diferenciação de pacientes com FPGs dos indivíduos com hipertensão

arterial essencial.

### **3. Modo de execução**

A *Endocrine Society* recomenda ensaios que utilizam cromatografia líquida associada à espectrometria de massa (LC-MS/MS) no rastreamento dos FPGs.

#### **3.1 Preparo**

- Jejum matinal

Sempre que possível é recomendado evitar medicamentos, em especial aqueles que interferem na dosagem plasmática da normetanefrina (quadro 1) e situações que possam resultar em resultados falso-positivos, tais como exercícios e outras condições que resultem em ativação do sistema catecolaminérgico.

Alguns medicamentos como beta-bloqueadores, diuréticos e anti-depressivos tricíclicos podem interferir na resposta ao teste (impedem a supressão das catecolaminas em hipertensos essenciais) e devem ser suspensos de 2 a 5 dias antes.

Evitar situações que cursam com depleção do volume antes do teste.

O teste é cancelado caso paciente apresente pressão arterial < 110/60 mmHg ou sinais e sintomas de depleção volêmica.

#### **3.2 Procedimento**

- O paciente deve permanecer em repouso deitado, pelo menos 30 minutos antes da coleta basal e durante todo o teste.
- A pressão arterial e a frequência cardíaca são monitoradas a intervalos regulares antes e durante o teste.

#### **3.3 Substância administrada e dose**

- Clonidina® (cloridrato de atensina) – 300 mcg via oral.

#### **3.4 Tempos de coleta**

### **4. Efeitos colaterais**

Hipotensão e bradicardia.

### **5. Contraindicações**

O teste é contraindicado em pacientes com hipotensão (pressão arterial < 110 x 70 mmHg), bradicardia (frequência cardíaca < 60 BPM) e doença aterosclerótica severa (cardiovascular e/ou cerebrovascular).

## **6. Interpretação**

Supressão da normetanefrina plasmática, coletada no tempo 3 horas, menor que 40% em relação à dosagem basal, indica FPGs.

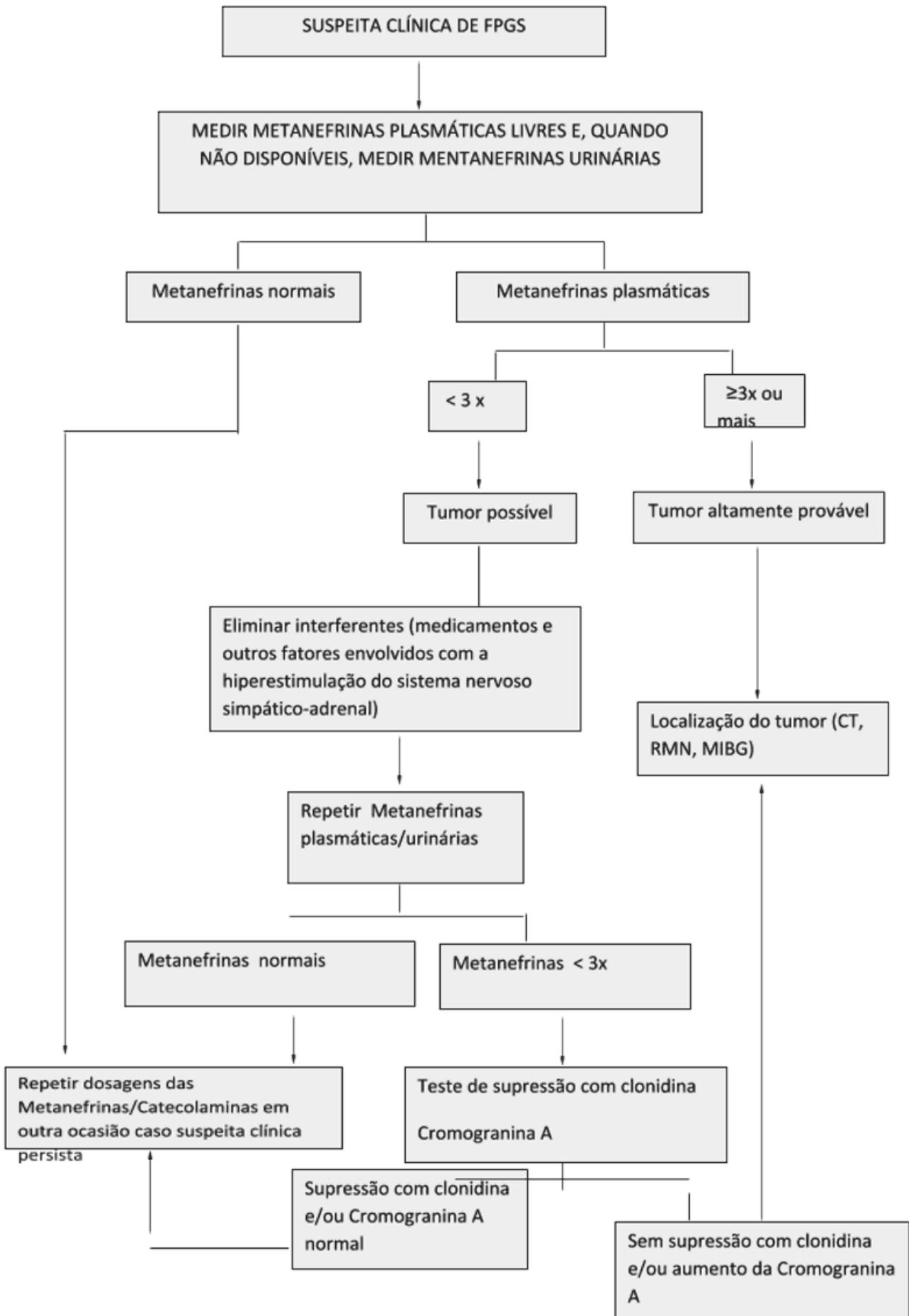
## **7. Observações**

O teste de supressão com Clonidina não deve ser realizado quando as normetanefrinas se encontrarem normais, uma vez que a sua acurácia diagnóstica diminui consideravelmente nesta situação.

Destacamos que o teste apresenta especificidade de 100% e sensibilidade de 97%, mas ainda são necessários estudos prospectivos para a sua validação na prática clínica.

Alternativamente, quando a dosagem plasmática das normetanefrinas não estiver disponível, o teste pode ser realizado dosando-se as catecolaminas. Nesta situação, entretanto, o teste só tem especificidade aceitável quando realizado em pacientes com catecolaminas basais acima de 1000 pg/mL. Nesta situação considera-se como resposta positiva (sugestiva de FPGs) uma queda das catecolaminas após Clonidina menor que 50% em relação a dosagem basal.

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE FPGS



## 8. Leitura complementar recomendada

Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: State-of-the-Art and Future Prospects. *Endocrine Reviews* 2003; 24(4): 539-53.

Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656-66.

Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem* 2014; 60: 1486-99.

Lenders JW, Pacak K, Walther Mm, Linehan WM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427-34.

Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(6):1915-94.

Lenders JW, Eisenhofer G. Pathophysiology and diagnosis of disorders of the adrenal medulla: focus on pheochromocytoma. *Compr Physiol* 2014; 4: 691-713.

Lenders JW, Eisenhofer G. Update on Modern Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrinol Metab* 2017; 32: 152-61.

Pacak K, Lender WM, Eisenhofer G. Current Trends in Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma. In: \_\_\_\_\_ Pheochromocytoma - Diagnosis, Localization and Treatment. Wiley-Blackwell Ed. April 2008. e-book. 184 pp. ISBN: 978-0-470-76638-5.

Vilela-Martin JF, Cosenso-Martin LN. Diagnosis: Laboratorial Investigation and Imaging Methods. In: Martin JF. Pheochromocytoma - a New View of the Old Problem. Dez 2011. E-book. 176 pp. ISBN 978-953-51- 6703-7.

Young Jr WF, Calhoun DA, Lenders JWM, Stowasser M, et al. Screening for Endocrine Hypertension: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2017; 38: 103-22.