

## ASSOCIAÇÃO ENTRE FEOCROMOCITOMA E HIPERCALCEMIA - RELATO DE CASO

**Autores:** Cristianne da Silva Alexandre e Raniere Nobre Fonseca

**Descritores:** Feocromocitoma, Hipercalcemia, Proteína Relacionada ao Hormônio Paratireóideo

### RESUMO

Feocromocitoma é uma neoplasia das células cromafins com uma prevalência de dois casos por milhão de habitantes, que geralmente causa sintomas típicos da liberação de catecolaminas. A Hipercalcemia humoral maligna é a síndrome paraneoplásica mais comum em pacientes com câncer. A associação de feocromocitoma com hipercalcemia é pouco freqüente, mas bem documentada na literatura médica. Relata-se aqui um caso de uma paciente de 25 anos admitido para investigação de feocromocitoma que durante a investigação, verificou-se hipercalcemia sem PTH intacto elevado, sugerindo participação do hormônio da paratireóide símile (PTHrp) na hipercalcemia. A paciente não foi submetida à cirurgia curativa, pois o tumor cresceu rapidamente, tornando-se irresecável. Foi encaminhada para serviço de oncologia, onde foi iniciada quimioterapia permanecendo ainda em seguimento oncológico.

## INTRODUÇÃO

Feocromocitoma é um tumor produtor de catecolaminas originado de células cromafins do sistema nervoso simpático. Representa cerca de 0,2% dos casos de hipertensão de causa curável, com 80-85% sendo encontrado na medula supra-renal e 15-20% sendo de localização extra-adrenal, chamados de paragangliomas. Podem se originar em qualquer lugar onde há tecidos cromafins. (1)

As manifestações clínicas são o resultado da secreção excessiva de catecolaminas. Aparecem como crises paroxísticas com 15-60 minutos de duração e resolução lenta, cuja freqüência aumenta com o tempo de evolução. A téttrade clássica consiste de cefaléia, (80%), palpitações (64%), sudorese excessiva (57%) e hipertensão (85%). A hipertensão pode ser constante em metade dos pacientes e paroxística em um terço, enquanto que o restante dos indivíduos apresenta pressão sanguínea normal. Além desses sintomas podem surgir dor abdominal, vômitos, dor torácica, taquicardia, nervosismo, irritabilidade, perda de peso, tremor das mãos, palidez, frieza e umidade das mãos, aumento da temperatura e rubor. As crises são geralmente seguidas de fadiga intensa. (1)

A hipercalcemia é um dos distúrbios metabólicos mais comuns na prática clínica e podem ser gerados por várias condições patológicas. As mais comuns são: malignidade, hiperparatireoidismo primário (HPP) e hipercalcemia induzida por vitamina D. As condições menos freqüentes incluem hipercalcemia induzida por drogas (por exemplo , lítio, diuréticos tiazídicos), imobilização, tuberculose, sarcoidose e rabdomiólise. (2)

Hipercalcemia humoral maligna (HHM) é a síndrome paraneoplásica mais comum em pacientes com câncer. Em 80% dos casos, a HHM é provocada pela produção de peptídeo relacionado com o hormônio da paratiróide (PTHrp). Esta síndrome é mais comum em carcinoma de células escamosas do pulmão, com uma incidência relatada de 5-10%, dependendo da fase da doença. (3)

O hormônio da paratireóide símile responsável pela síndrome de hipercalcemia foi primeiramente proposto por Albright na década de 1940, com base nas observações clínicas de um único paciente com hipercalcemia, como resultado do carcinoma de células renais. (4)

A associação de feocromocitoma com hipercalcemia é pouco freqüente, mas bem documentada, e geralmente, mas não sempre, ocorre com neoplasia endócrina múltipla tipo II. (5) Devido à raridade dessa associação, apresenta-se aqui um relato de caso de paciente da Enfermaria de Clínica Médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW)- Universidade Federal da Paraíba.

## RELATO DE CASO

M.M.M.S.S., 25 anos, sexo feminino, 65 kg, casada, professora, foi admitida no HULW com queixa de cefaléia, náuseas, vômitos, sudorese, palpitações e perda de 14 kg em aproximadamente 2 meses. Ao exame físico, a paciente encontrava-se sonolenta, taquicárdica e sudoréica; abdômen tenso, distendido, doloroso à palpação superficial e profunda com massa palpável em região periumbilical e ruídos hidroaéreos hipoativos.

Antes de ser encaminhada para este serviço, deu entrada em outro serviço apresentando hipertensão arterial de difícil controle, fazendo um quadro de encefalopatia hipertensiva e edema agudo de pulmão hipertensivo sendo admitida em UTI. A investigação neste hospital mostrou uma leucocitose com desvio à esquerda (leucócitos = 24.000 mm<sup>3</sup> e bastonetes = 72), hipocalcemia (potássio = 3,27 mmol/L) e hipercalcemia (cálcio 13,88 mg/dL). Realizou TC de abdômen com contraste que evidenciou uma tumoração em adrenal esquerda (13,1 x 7,7 x 7,7 cm) envolvendo artéria e veias renais ipsilaterais. Foi encaminhada para o HULW para esclarecimento diagnóstico

De antecedentes, referia apenas hipertensão arterial sistêmica de difícil controle desde os 14 anos, porém há cinco meses, as crises hipertensivas tornaram-se mais freqüentes.

Com os achados clínicos e de imagem, foi iniciada investigação para feocromocitoma.

**Tabela 1 DADOS LABORATORIAIS NA INVESTIGAÇÃO**

| Exame          | Resultado                                      |
|----------------|--|
| Normetanefrina | 5000 mcg/24h (VN: 70,0 a 538,0 µg/24 h)        |
| Metanefrina    | 53,6 mcg/24h (VN: 86,0 a 124,4 µg/24 h)        |
| Cortisol       | 57,9 µg/dL (VN até 12:00h: 4,30 a 22,40 µg/dL) |

Concluiu-se, então, tratar-se de feocromocitoma, que não justificava a ocorrência de hipercalcemia.

Durante evolução da paciente a mesma apresentou sintomas devido à persistente hipercalcemia como anorexia, fraqueza, constipação, náuseas e vômitos. Os níveis do cálcio chegaram a 17 mg/dL, quando utilizou-se o ácido zoledrônico para controle dos níveis de cálcio sérico. Mesmo com uso de hidratação venosa e diurético de alça, os níveis de cálcio sérico permaneceram em torno de 12 mg/dL.

Para a investigação da hipercalcemia, foi solicitado ultrassonografia da tireóide e das paratireóides, que revelaram apenas diminutos cistos simples tireoideanos, sem nódulos em paratireóide ou imagem que sugerisse carcinoma medular da tireóide. Ainda para investigação da hipercalcemia, foi solicitado PTH intacto cujo valor foi de 12 pg/ml (VN: 15 a 65 pg/ml). Não foi realizado a dosagem do PTHrp pois não estava disponível no nosso serviço e a família não tinha condições de pagar o exame.

No decorrer da internação, o feocromocitoma teve um rápido crescimento envolvendo toda a artéria aorta, tornando-se um tumor irremediável. Dessa forma, a paciente foi encaminhada para o Hospital Napoleão Laureano para avaliação da oncologia e início de quimioterapia.

## DISCUSSÃO

Hipercalemia é uma complicação bem conhecida e documentada de malignidade. Tem sido tipicamente atribuída a um de dois mecanismos: hipercalemia osteolítica local, associada com metástases ósseas e hipercalemia humoral, associada com a reabsorção óssea aumentada e diminuição da eliminação renal de cálcio, mediada por fatores circulantes ou humorais (6,7), como o excesso de estímulo de hormônio da paratireóide produzido pelas catecolaminas ou devido a um aumento na produção de PTH ou a de um agente humoral PTH-like pelo tumor. (5,7)

Como muitos pacientes com hipercalemia associada à malignidade não mostram destruição óssea causada por um tumor metastático, o PTH-rP foi descoberto por provocar a hipercalemia associada a alguns tumores malignos (8), tais como câncer de pulmão, câncer de mama, tumores endócrinos do pâncreas, o carcinoma de células renais, carcinoma de esôfago escamoso, feocromocitoma e neoplasias hematológicas. (2)

Já em 1941, Fuller Albright propôs uma forma de hipercalemia humoral e comentou sobre o possível papel do tumor secretar hormônio da paratireóide (PTH) ou um peptídeo PTH-like. Vinte e cinco anos depois, Berson e Rosalyn usaram radioimunoensaios para PTH e encontraram elevações significativas no que parecia ser PTH em cânceres não selecionados. No entanto, os níveis não foram suficientemente elevados para corresponder com o grau de hipercalemia como observado em pacientes com hiperparatireoidismo primário. (6)

Swinton, Clerkin e Flint (1972) descreveram um paciente com hipercalemia que foi corrigido por remoção de um feocromocitoma. Outros relatórios de hipercalemia revertida por remoção de feocromocitomas têm sido feitos (Kukreja et al, 1973;. Ghose et al, 1976;. Gray e Gillan, 1976).(9) Kukreja et al. (1973) sugeriram que a hipercalemia foi devido ao excesso de catecolaminas estimulando as glândulas paratiróides para produzir o hormônio paratiróide em excesso (PTH). Esta explicação foi contestada por Miller et al. (1975), (9,10) pois a rápida resolução da homeostase do cálcio que estava alterada após a adrenalectomia sugere que o tumor secretava hormônio da paratireóide. (9, 10, 11)

Em 1987, um fator hipercalemico com potente bioatividade PTH-like, estruturalmente homólogo com PTH em seu NH<sub>2</sub>-terminal foi isolado a partir de tumores e linhas celulares cancerígenas. (5, 6)

Vários mecanismos podem ser responsáveis pela hipercalemia complicando um feocromocitoma. Eles incluem a síndrome de Sipple (neoplasia endócrina múltipla), uma associação genética de hiperplasia da paratireóide, feocromocitoma e carcinoma

medular da tiróide; hiperparatireoidismo primário, secreção de hormônio da paratireóide de origem tumoral (PTHrP), secreção de substâncias mobilizadoras de cálcio e catecolaminas estimuladoras da função endógena da paratireóide. (12)

O PTHrP é um importante mediador humoral da hipercalcemia em pacientes com tumores sólidos. Assim, o RNA mensageiro para o PTHrP foi identificado em tumores associados com hipercalcemia maligna e o PTHrP foi localizado no tecido tumoral por imunistoquímica. Recentemente, os níveis plasmáticos de PTHrP têm sido demonstrados em pacientes com hipercalcemia e neoplasias de forma significativa.(6)

Com a investigação ao longo de anos, tornou-se claro que a hipercalcemia maligna representa um espectro, com PTHrP agindo como o fator de circulação quando é produzido em quantidades excessivas por alguns tumores (e assim causando hipercalcemia humoral), mas em outras circunstâncias atua também como um fator local quando produzida por células tumorais metastáticas no microambiente do osso causando metástases ósseas osteolíticas. (4)

O nível sérico de PTH é o parâmetro essencial para o diagnóstico e tratamento de hipercalcemia. O PTH está elevado em hiperparatireoidismo e reduzido nas neoplasias. Hipercalcemia associada à malignidade de um tumor fora da paratireóide é mais freqüentemente secundária a proteína relacionada com PTH (PTHrP), que é responsável pela reabsorção óssea. Ou seja, normalmente, o diagnóstico de hipercalcemia paraneoplásica com secreção PTHrP é sugerido quando o nível de PTH é baixo, nenhuma outra causa de hipercalcemia é encontrada e o paciente tem um câncer. (13)

No nosso caso, o nível do PTH intacto estava abaixo dos valores de normalidade (12 pg/ml; VN: 15 a 65 pg/ml), evidenciando que a causa da hipercalcemia não tinha origem das paratireóides e que o elevado nível de cálcio sérico exercia um efeito de feedback negativo sobre o PTH.

A gestão da hipercalcemia humoral maligna é destinado para o controle dos níveis séricos de cálcio, de preferência através da remoção do tumor, mas, alternativamente, por meios farmacológicos incluindo diurese forçada e agentes, tais como a calcitonina, plicamicina, bifosfonatos, nitrato de gálio ou glucocorticóides. (7)

Considerando que o PTHrP é um fator importante em causar estas síndromes comuns associados com malignidade, diversas tentativas foram feitas para bloquear sua atividade biológica. Uma abordagem foi o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para PTHrP, com base em estudos pré-clínicos mostrando que os anticorpos neutralizantes reduziu níveis séricos de cálcio e metástases ósseas em modelos pré-clínico. Uma segunda foi a utilização de moléculas pequenas que inibem a transcrição PTHrP, em que verificou-se uma redução da osteólise e de níveis de cálcio

sérico em modelos pré-clínicos de metástase óssea. Um terceiro foi desenvolver antagonistas de ligação PTHrP ao receptor de PTH, mas esta não conduziu a terapêutica bem sucedida. (4)

Por fim, o nível sérico de PTH-rP pode ser usado como um marcador de tumor que indicam a eficácia do tratamento e progressão da doença. (7)

Como limitação da pesquisa, destacamos o custo elevado da dosagem laboratorial do PTHrP, e sua indisponibilidade ainda na maioria dos serviços de alta complexidade hospitalar. Atualmente, a paciente encontra-se em seguimento oncológico e nefrológico após três sessões de quimioterapia na qual houve estabilização do crescimento do tumor, porém não ocorreu regressão.

## REFERÊNCIAS

1. Rípodas B, Arillo A, Murie M, García García D. Pheochromocytoma. A case report. *An Sist Sanit Navar*. 2012 Jan-Apr;35(1):121-5.
2. Gurrado A, Marzullo A, Lissidini G, Lippolis A, Rubini D, Lastilla G, Testini M. Substernal oxyphil parathyroid adenoma producing PTHrP with hypercalcemia and normal PTH level. *World J Surg Oncol*. 2008; 6: 24. Published online 2008 February.
3. Bech A, Smolders K, Telting D, de Boer H. Cinacalcet for hypercalcemia caused by pulmonary squamous cell carcinoma producing parathyroid hormone-related Peptide. *Case Rep Oncol*. 2012 Jan;5(1):1-8.
4. Mundy GR, Edwards JR. PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Apr;19(4):672-5.
5. Bridgewater JA, Ratcliffe WA, Bundred NJ, Owens CW. Malignant phaeochromocytoma and hypercalcaemia. *Postgrad Med J*. 1993 Jan;69(807):77-9.
6. Attia P, Phan GQ, Duray PH, Rosenberg SA. Parathyroid hormone-related protein and hypercalcemia in patients with metastatic melanoma: case report and review. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):42-5.
7. Papazachariou IM, Virlos IT, Williamson RC. Parathyroid hormone-related peptide in pancreatic neuroendocrine tumours associated with hypercalcaemia. *HPB (Oxford)*. 2001;3(3):221-5.
8. Yoshida T, Suzumiya J, Katakami H, Kimura N, Hisano S, Kikuchi M, Okumura M. Hypercalcemia caused by PTH-rP associated with lung metastasis from urinary bladder carcinoma: an autopsied case. *Intern Med*. 1994 Nov;33(11):673-6.
9. Fairhurst BJ, Shettar SP. Hypercalcaemia and phaeochromocytoma. *Postgrad Med J*. 1981 Jul;57(669):459-60.
10. Gray RS, Gillon J. Normotensive phaeochromocytoma with hypercalcaemia: correction after adrenalectomy. *Br Med J*. 1976 Feb 14;1(6006):378.
11. De Plaen JF, Boemer F, van Ypersele De Strihou C. Hypercalcaemic phaeochromocytoma. *Br Med J*. 1976 Sep 25;2(6038):734.
12. Ghose RR, Winsey HS, Jemmett J, Woodhead JS. Phaeochromocytoma and hypercalcaemia. *Postgrad Med J*. 1976 Sep;52(611):593-5.
13. Vacher-Coponat H, Opris A, Denizot A, Dussol B, Berland Y. Hypercalcaemia induced by excessive parathyroid hormone secretion in a patient with a neuroendocrine tumour. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Dec;20(12):2832-5. Epub 2005 Sep 27.