

Provas para avaliação do sistema Cromafim

Comitê de Endocrinologia Dasa





Menu:

1. Testes de triagem para feocromocitomas/paragangliomas



2. Teste de supressão com clonidina



1. Testes de triagem para feocromocitomas/paragangliomas



Introdução

Feocromocitomas/paragangliomas (FPGLs) consistem em raros tumores neuroendócrinos capazes de secretar várias substâncias, com destaque para as catecolaminas e seus metabólitos. Podem secretar mais raramente dopamina e uma série de outras substâncias, tais como VIP, PTH, opioides, CRH, ACTH, histamina, cromogranina, interleucina etc. Os feocromocitomas se originam da medula adrenal (85-90%) e secretam tanto adrenalina quanto noradrenalina e seus metabólitos (metanefrina e normetanefrina), enquanto os paragangliomas se originam dos gânglios paravertebrais da cadeia simpática (10 a 15%) e secretam exclusivamente noradrenalina e seu metabólito (normetanefrina). Os paragangliomas podem ser encontrados da base do crânio até os testículos, sendo mais comumente

encontrados no abdômen. Os FPGLs consistem em doença rara, potencialmente metastática, com frequência subdiagnosticada, com prevalência em pacientes hipertensos em torno de 0,2 a 0,6%, enquanto em pacientes com incidentaloma adrenal a prevalência se situa entre 3,0 e 7,0%.

A recomendação atual é que a investigação laboratorial inicial em pacientes com suspeita de FPGLs deve incluir a dosagem das metanefrinas livres plasmáticas ou metanefrinas fracionadas urinárias. Cerca de 30 a 35% dos pacientes com estes tumores apresentam uma mutação germinativa e 40-45% apresentam uma mutação somática, motivo pelo qual tem se recomendado a pesquisa genética em todos os pacientes com FPGL.



Indicações

A triagem para FPGLs 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 FPGL.
- Predisposição hereditária para FPGL.
- Aspectos sindrômicos indicativos de síndrome hereditária relacionada ao feocromocitoma [síndrome de Von Hippel Lindau, Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM2), Neurofibromatose tipo 1].

As metanefrinas livres resultam da metabolização das catecolaminas pela enzima catecolamina metiltransferase, 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.



Modo de execução

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

Preparo

- Metanefrinas (metanefrina e normetanefrina) plasmáticas livres: jejum matinal.
- Metanefrinas (metanefrina e normetanefrina) 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.

Medicamentos	Plasma		Urina	
	NMN	MN	NMN	MN
Antidepressivo tricíclicos ^a	↑↑	-	↑↑	-
Antipsicóticos ^a	↑↑	-	↑↑	-
Buspirona ^a	↑	↑↑	↑	↑↑
Inibidores de MAO ^a	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Simpaticomiméticos ^a	↑	↑	↑	↑

Continua na próxima página.

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

Medicamentos	Plasma		Urina	
	NMN	MN	NMN	MN
Cocaína ^a	↑↑	↑	↑↑	↑
Levodopa ^b	↑	↑	↑↑	↑
Fenoxibenzamina ^c	↑↑	-	↑↑	-
Acetaminofeno ^d	↑↑	-	↑↑	-
Labetolol ^d	-	-	↑↑	↑↑
Sotalol ^d	-	-	↑↑	↑↑
Alfa-metildopa ^d	↑↑	-	↑↑	-
Sulfasalazina ^d	↑↑	-	↑↑	-

Fonte: 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. Ensaio que utilizam espectrometria não sofrem interferência.

Procedimento

- Metanefrinas plasmáticas (metanefrina e normetanefrina) livres: paciente deve permanecer em repouso deitado ao menos 30 minutos antes da coleta.
- Metanefrinas (metanefrina e normetanefrina) urinárias: evitar exercício físico no período de coleta da urina.

Substância administrada e dose

Não se aplica.

Tempos de coleta

Não se aplica.

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.

Contraindicações

Não se aplica.

Interpretação

Valores de metanefrina ou normetanefrina plasmática ou urinária acima de 2 - 3 vezes do valor superior de referência são altamente sugestivos de FPGL e valores > 3 vezes acima do valor superior de referência são considerados diagnósticos, desde que afastados possíveis interferentes.

Em função da sua alta sensibilidade, resultados normais desses exames excluem o diagnóstico de FPGL 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 ou normetanefrinas plasmáticas < 2 vezes o valor superior 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 FPGL, 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.

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.

Leituras complementares recomendadas

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

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

Kiriakopoulos A *et al.* Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023, Vol. 14: 1–28.

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.

Viana JLJ and Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management. *Int Braz J Urol.* 2023; 49: 307–19.

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.

2. Teste de supressão com clonidina



Indicação

Pacientes com suspeita clínica moderada a elevada para FPGL, cujos resultados das dosagens das metanefrinas (metanefrina ou normetanefrina) plasmática e/ou urinárias encontram-se < 2 vezes o valor superior de referência, devem ser submetidos ao teste de supressão com clonidina, para excluir a presença do tumor.



Racional

A clonidina (Atensina®) apresenta ação agonista alfa-2 adrenérgica central, suprimindo a liberação de catecolaminas de origem neuronal, mas não a de origem tumoral, sendo útil na diferenciação de pacientes com FPGL dos indivíduos com hipertensão arterial essencial.



Modo de execução

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

Preparo

Jejum matinal.

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

Alguns medicamentos como betabloqueadores, diuréticos e antidepressivos 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 (a) paciente apresente pressão arterial $< 110 \times 60$ mmHg ou sinais e sintomas de depleção volêmica.

Procedimento

- O paciente deve permanecer em repouso, deitado, por pelo menos 30 minutos antes da coleta basal e durante todo o teste.
- É recomendado que o paciente permaneça em jejum durante o teste para evitar que haja estímulo na liberação das catecolaminas e seus metabólitos durante o teste.
- A pressão arterial e a frequência cardíaca são monitoradas em intervalos regulares antes e durante o teste.

Substância administrada e dose

Clonidina - 300 mcg via oral.

Tempos de coleta

Coleta para a dosagem da normetanefrina plasmática é realizada nos tempos basal e 3 horas após a administração da medicação.

Efeitos colaterais

Hipotensão e bradicardia.

Contraindicações

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

Interpretação

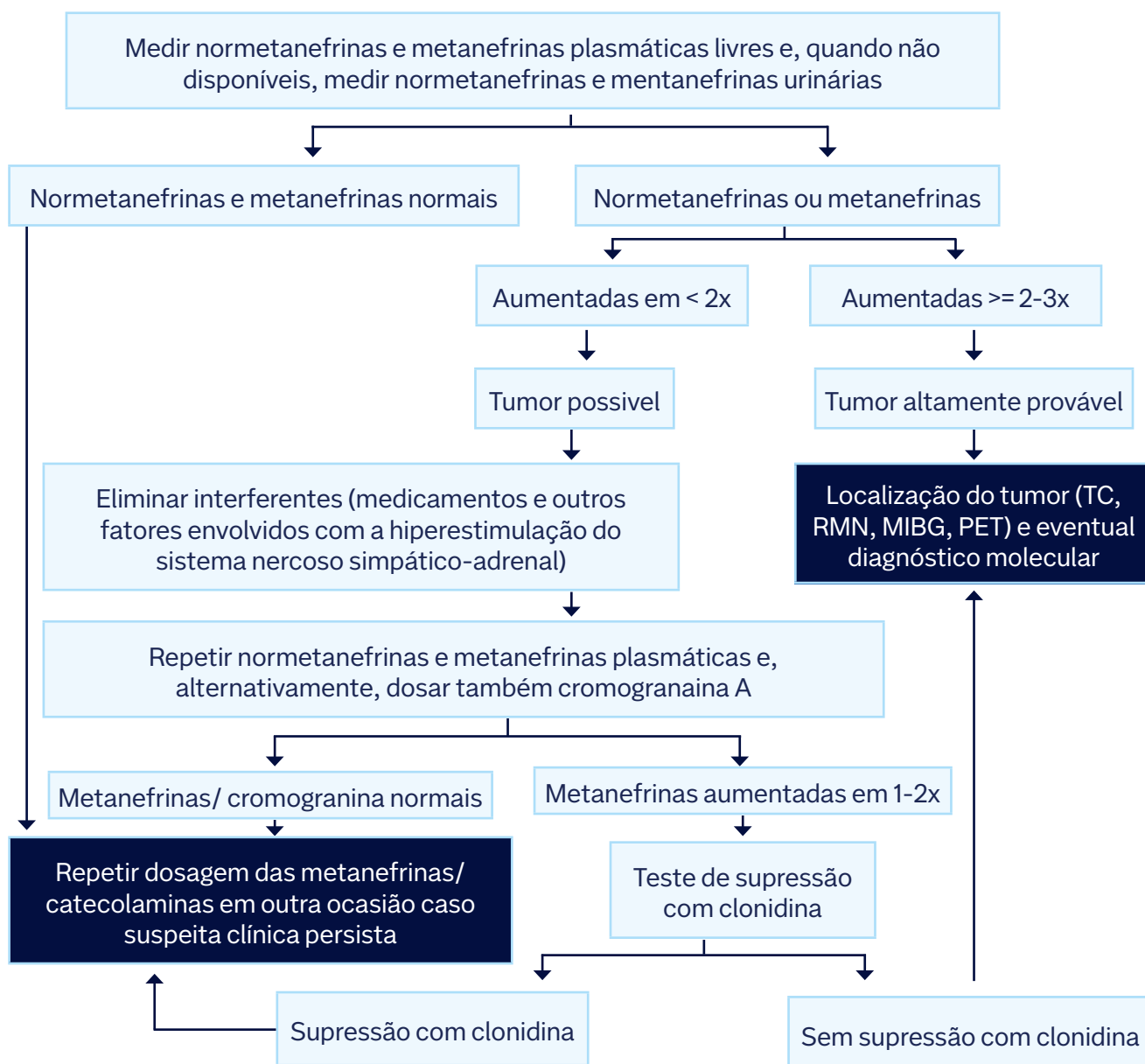
Uma queda menor que 40% da dosagem da normetanefrina plasmática, coletada no tempo 3 horas, em relação à dosagem basal, indica FPGL.

Observações

O teste de supressão com clonidina não deve ser realizado quando as normetanefrinas estiverem 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 FPGL) uma queda das catecolaminas após clonidina menor que 50% em relação a dosagem basal.

Figura 1 - Algoritmo de investigação do paciente com suspeita de feocromocitoma/ paraganglioma.



Legenda: TC - tomografia computadorizada; RMN - ressonância magnética nuclear; MIBG - cintilografia com metaiodobenzilguanidina; PET: tomografia por emissão de pósitrons.

Leituras complementares recomendadas

Eisenhofer G *et al.* Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma: How to Distinguish True- from False-Positive Test Results. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2003, 88(6):2656–2666.

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

Kiriakopoulos A *et al.* Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023, Vol. 14: 1–28.

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.

McHenry CM *et al.* Evaluation of the Clonidine Suppression Test in the Diagnosis of Pheochromocytoma. *Journal of Human Hypertension*. 2011;25(7):451-6.

Viana JLJ and Kater CE. The Pheochromocytoma/Paraganglioma syndrome: an overview on mechanisms, diagnosis and management. *Int Braz J Urol*. 2023; 49: 307-19.

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.

Marcas parceiras:



Responsável Técnico:
Dr. Cristovam Scapulatempo Neto
CRM-SP 102037 | CRM-RJ 52-0105890-8

