

MANAGEMENTUL MEDICAL AL FEOCROMOCITOMULUI

Brândușa ȚILEA¹, I. ȚILEA², L. COZLEA², Carmen CHIRLAC¹

1 – Clinica Boli Infecțioase I, UMF Tg. Mureș, 2 – Clinica Medicală III, UMF Tg. Mureș

Introducere

Hipertensiunea arterială este o afecțiune frecvent întâlnită în practica medicală, peste 20% din populația Statelor Unite fiind afectată de această maladie. Majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială este diagnosticată ca fiind primară sau esențială (39 cit. de 5). Hipertensiunea arterială secundară reprezintă circa 10% din totalul cazurilor de hipertensiune, cuprinzând totuși un număr mare de pacienți putând fi tratată și etiologic.

Etiologia hipertensiunii arteriale secundare poate fi divizată generic în două grupe mari: de cauză renală (*afectare renală parenchimatosa* - glomerulonefrită cronică sau pielonefrite cronice, boală polichistică renală, boli de colagen cu determinare renală, nefropatie diabetică, TBC renal uropatii obstructive, etc. sau *renovasculară* - displazie fibromusculară a arterei renale, stenoză aterosclerotică a arterei renale, etc, *tumori secretante de renină, hipertensiune arterială renoprivă*) respectiv de cauză endocrină (feocromocitom, sindrom Cushing, aldosteronism primar - boală Conn, hipertiroidism, mixedem, acromegalie), fără a mai introduce aici alte etiologii discutate în tratatele clasice de cardiologie (insuficiența aortică, sindroame hiperkinetice, coarctare de aortă, fistule arteriovenoase, bloc atrioventricular de grad înalt, tumori intracraniene, poliomeilită, sindrom Guillain-Barre, aport excesiv de alcool, utilizarea de contraceptive orale, medicație simpatomimetică, corticosteroizi, ciclosporină, eritropoietină, cocaină, etc).

Unele cazuri de hipertensiune arterială secundară pot fi ușor diagnosticate de un clinician avizat, ele având semne și simptome specifice (feocromocitom sau sindrom Cushing), în altele etiologia secundară a hipertensiunii putând fi suspectată în fața unor valori ale tensiunii arteriale refractare la tratamentul hipertensiv. Vârsta și sexul pacienților hipertensivi pot oferi informații valoroase pentru diagnosticul cauzelor secundare de hipertensiune arterială, displazia fibromusculară a arterelor renale și sindromul Cushing fiind frecvent întâlnite la femeile tinere.

Scurt istoric

Glandele suprarenale au fost descrise pentru prima dată magistral în urmă cu aproape 450 de ani de către Bartholomeo Eustachius (13 cit. de 23). La scurt timp, au fost identificate cele două părți distincte ale suprarenalei - medulara și corticala. Cu *Satu Mare – Studii și Comunicări Seria Științele Naturii* Vol VIII (2007) pp: 185 - 193

toate acestea, funcționalitatea glandelor suprarenale nu a fost definită până în 1855, când Thomas Addison a descris 11 cazuri de „boală Addison” după examinarea clinică și morfopatologică acestea fiind publicate în „On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal Capsules” la Londra. Ulterior, Brown-Sequard demonstrează prin experimente efectuate pe câini, pisici, cobai că suprarenalele sunt „organe esențiale pentru viață” prin efectuarea de adrenalectomii selective.

Implicarea hipofizei în controlul funcției suprarenaliene a fost demonstrată în anii 1920 și ea este legată de izolarea în 1943 a hormonului adenocorticotrop (ACTH) (24). Controlul nervos al secreției hipofizare de ACTH prin CRH (corticotropin-releasing hormone) a fost evidențiat de Harris și colab. în 1940 (19) dar abia în 1981 Vale a reușit descrierea și sintetizarea acestui hormon (37).

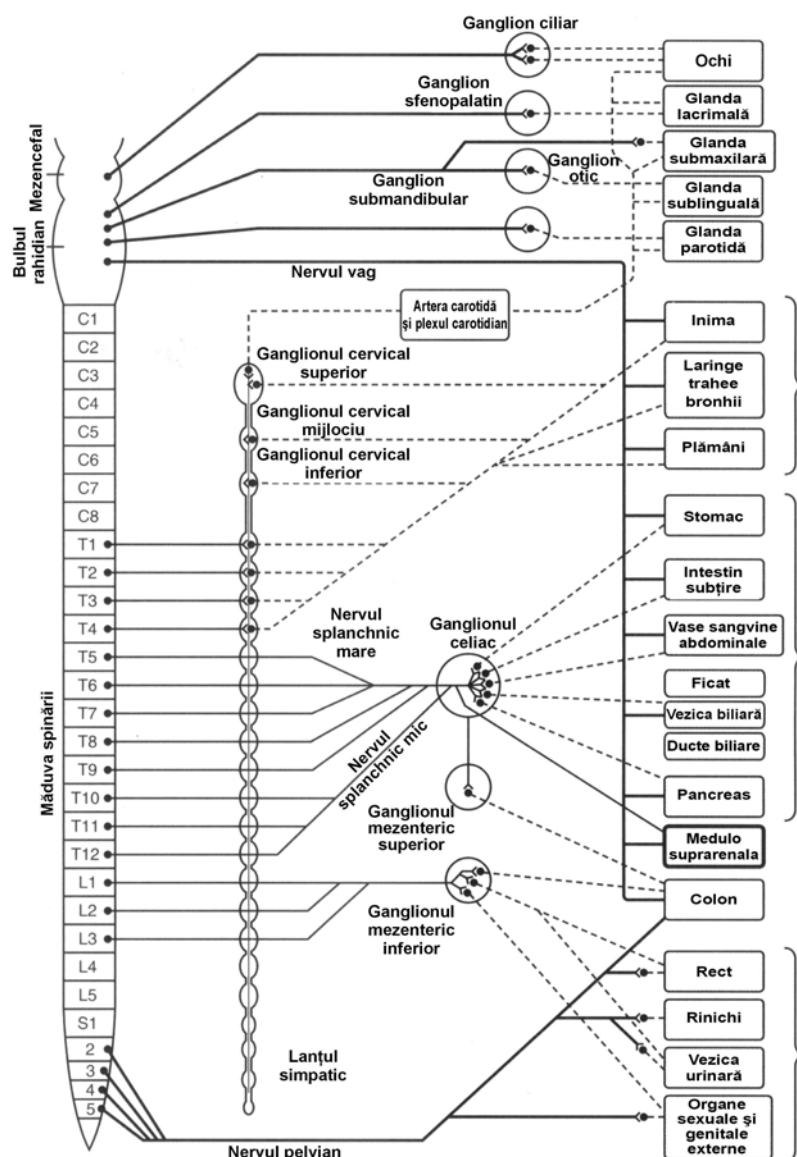
Anatomie

Glandele suprarenale derivă din celulele mezenchimale atașate cavității celomice adiacente crestei urogenitale. Ele sunt evidente încă din săptămâna 6-8 de viață intrauterină și cresc rapid în dimensiune astfel încât în perioada 18-20 de săptămâni de graviditate sunt mai mari decât rinichii adiacenți. La adult glandele suprarenale au o formă aproximativ triunghiulară (glanda suprarenală dreaptă cu vârful posterolateral și baza anterioară) sau mai fixă, în virgulă (glanda suprarenală stângă cu extremitatea voluminoasă situată inferior și extremitatea efilată superolaterală), cu o lungime de 4-5 cm, 2-4 cm lățime și grosimi de 8-10 mm pe marginea laterară, 3-4 mm pe marginea mediană, fiind situate imediat deasupra rinichilor pe fața posteromedială. În mod obligatoriu, pe lângă multiplele variante de formă și dimensiune, trebuie semnalate și următoarele: absența unei glande suprarenale, existența de glande aberante sau accesorii, heterotopii (în special renale) ale glandei suprarenale. Parenchimul glandei suprarenale este net delimitat fiind alcătuit din corticală (cortex) localizată sub capsula glandulară, care produce hormonii steroizi, mineralo și glucocorticoizii, respectiv medulara (medulla) care secretă noradrenalina și adrenalina (ca și ceilalți paraganglioni ai sistemului simpatic). Vascularizația glandelor suprarenale este multiplă, foarte bogată, principalele surse arteriale fiind grupate în trei pediculi: pediculul superior, constant, provenit din

artera frenică inferioară, pediculul mijlociu, inconstant format de artera suprarenală mijlocie, emergentă direct de pe fața laterală a aortei abdominale și cel de al treilea pedicul, inferior, inconstant, format din artera suprarenală inferioară care își are originea din artera renală. (12, 31). Acești pediculi arteriali împreună cu ramuri care provin din arterele intercostale formează un plex arteriolar subcapsular care pătrunde adânc în cortex. Vena suprarenală are un traiect diferit de fiecare parte în dreapta fiind scurtă cu drenaj direct în vena cavă inferioară, la stânga fiind mai lungă cu un traiect oblic descendent spre dreapta și deschidere în vena renală stângă (uneori existând un confluent venos cu vena frenică inferioară - trunchiul suprarenofrenic).

Noțiuni elementare de fiziologie a sistemului simpatoadrenergic

Sistemul nervos autonom este alcătuit din sistemul nervos parasimpatic și sistemul simpatoadrenergic. Acetilcolina este primarul și principalul neurotransmițător în sistemul nervos parasimpatic, în timp ce neurotransmițătorii sistemului simpatoadrenergic includ norepinefrina și epinefrina care este secretată de medulosuprarenală în sistemul circulator. Dopamina, ca și catecolamina reprezintă un neurotransmițător principal al sistemului nervos central, fiind secretată de terminațiile nervoase periferice simpatice.



Schema nr. 1 – Căile simpatoadrenomedulare autonome eferente. Fluxul eferent din axonii neuronilor preganglionari toracici și lombari inervează direct celulele medulosuprarenalei (adaptat după 23)

Feocromocitomul

Feocromocitomul este o tumoră secretantă de catecolamine, de origine neuroectodermală, care provine din celulele cromafine și este localizată tipic în glandele suprarenale (circa 90%), dar poate fi întâlnită și în alte țesuturi derivate din celulele crestei neurale. În afara glandei suprarenale, feocromocitoamele pot fi localizate în paraganglionii sistemului nervos simpatic, de o parte și de alta a aortei abdominale (retroperitoneal), la nivelul bifurcației carotidiene, în organul lui Zuckerkadl (la bifurcația aortică), la nivelul sistemului genitourinar, creierului, mediastinului, sacului pericardic sau chistelor dermoide (3). Denumirea de feocromocitom provine din reacția de culoare închisă provocată de oxidarea depozitelor intracelulare de catecolamine la expunerea la săruri de dicromat. Cu toate că feocromocitoamele reprezintă cauze rare de hipertensiune, erorile în diagnosticul și tratamentul acestora pot fi fatale. În studiile internaționale mai puțin de 1% din pacienții hipertensivi sunt cu feocromocitom (11 cit. de 23). Inedit este faptul că studiile autopsice relevă că aproximativ jumătate din feocromocitoame sunt diagnosticate post mortem ceea ce demonstrează că afecțiunea este frecvent nerecunoscută (2 cit. de 23).

Tumorile care provin din celulele cromafinice ale medulosuprarenalei sunt denumite feocromocitom, în timp ce tumorile localizate în paraganglionii sunt definite ca paraganglioame sau feocromocitoame extraadrenale (30% având potențial malign comparativ cu localizarea intrasuprarenaliană) (28). Feocromocitomul are o incidență egală la ambele sexe, este bilateral întâlnit în 10-20% a cazurilor, incidența maximă fiind întâlnită între decadele a II-a și a IV-a de vârstă. Dimensiunea tumorii este variabilă, în medie fiind de 5-6 cm, cu o greutate de până la 200 g, cu toate că se citează cazuri de tumori care au depășit câteva kilograme, acestea putând fi palpate sau determinând simptome legate de simptome sau obstrucție (3). Datorită transmiterii autosomal dominante (posibilă mutație la nivelul succinatdehidrogenazei), în 10% din cazuri, feocromocitomul este familial, putându-se prezenta ca o afecțiune izolată, în cadrul neurofibromatozei (boala von Recklinghausen) sau poate apărea cu hemangioame și carcinoame renale (boala von Hippel-Lindau - care produc tipic normetanefrina, metabolitul norepinefrinei). Pacienții cu feocromocitom ereditar prezintă manifestări clinice la vârste mai tinere comparativ cu cei cu feocromocitom sporadic (38 ± 11 ani comparativ cu 47 ± 16 ani) (27).

Uneori feocromocitomul poate fi parte a unei neoplazii endocrine multiple (MEN) tipurile IIA și IIB (care produc tipic metanefrină) în care alte tumori endocrine coexistă sau pot apărea (carcinom medular de tiroidă, hiperparatiroidism primar, neurinoame mucoase multiple). Pacienții cu MEN II prezintă episoade periodice tipice de hipertensiune în timp ce hipertensiuni susținute apar la pacienții cu boală von Hippel-Lindau (VHL).

Din punct de vedere fiziopatologic este cunoscut faptul că tumorile medulosuprarenale secretă norepinefrină și epinefrină în timp ce localizarea extrasuprarenală a tumorilor este asociată cu secreția de norepinefrină. Ca un paradox, menționăm faptul că tumorile mici secretă în sânge o cantitate mare de catecolamine active, în timp ce tumorile mai mari, datorită capacității de înmagazinare și metabolizare a catecolaminelor, eliberează în circulație o cantitate mai mică de catecolamine. Efectele catecolaminelor ajunse în circulație sunt principal cardiovasculare (stimulare de receptori alfa și beta), mai puțin metabolice (creșterea metabolismului bazal, glicemiei și a acizilor grași liberi). Inactivarea catecolaminelor circulante se face pe recaptarea lor prin granulele de stocaj specifice din terminațiile nervoase simpatice, prin metabolizarea în ficat, o mică cantitate (3-7%) fiind excretate nemodificate în urină (16). Manifestările clinice ale feocromocitomului sunt dominate în principal de hipertensiune care este prezentă la 90-100% din pacienți. Hipertensiunea arterială susținută este prezentă la circa jumătate din pacienți, paroxismele tensionare la o treime din pacienți, în timp ce sub 20% din pacienți sunt normotensivi (6). Foarte puțini pacienți prezintă hipotensiune. Existența feocromocitomului la copii poate fi suspectată pe baza prezenței unei hipertensiuni constante. Pacienții cu feocromocitom prezintă frecvent episoade paroxistice sau alternante care cuprind triada clasică: cefalee severă, palpitații și diaforeză (32). Aceste episoade pot apărea zilnic sau la distanțe de câteva luni. Peste 90% din pacienții cu feocromocitom simptomatic prezintă cel puțin două din cele trei semne ale triadei caracteristice. Cefaleea este cu debut abrupt, pulsatilă, bilaterală, durând mai puțin de o oră, putând fi asociată cu paliditate și/sau grețuri, poate fi unică sau poate dura circa o săptămână. Prezența palpitațiilor, a anxietății și a tremorului vocii pot sugera secreția predominantă de epinefrină (7). Simptome mai puțin întâlnite sunt reprezentate de tremurături, angină, grețuri, fenomen Raynaud, livedoreticularis sau, în cazul tumorilor mari, efectele secundare determinate de masa tumorală.

Kaplan (21) grupează principalele semne și simptome ale feocromocitomului astfel:

Frecvent întâlnite
Hipertensiune arterială (>98% din cazuri)
Intermitentă (2-50%)
Permanentă (50-60%)
Paroxistică (cca. 50%)
Hipotensiune ortostatică (50-70%)
Cefalee (80-85%)
Transpirații (65-70%)
Palpitații (60-65%)
Anxietate (35-40%)
Greață și vărsături (35-60%)
Scădere în greutate (80%)
Modificări ale fundului de ochi (50-70%)
Rar întâlnite
Dureri abdominale
Dureri toracice
Polidipsie, poliurie
Acrocianoză
Paloare
Dispnee
Amețeli
Convulsii
Bradycardie
Febra
Tumefacția tiroidei

La pacienții cu feocromocitom, hipertensiunea este produsă de creșterea rezistenței totale periferice, la fel ca și la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Frecvența cardiacă este crescută în mod invariabil la pacienții cu feocromocitom (33). Debitul cardiac normal este menținut prin scăderea volumului de ejeție care rezultă prin depleția volumului intravascular (17).

Labilitatea presiunii arteriale este determinată de o combinație a următoarelor: eliberare periodică de catecolamine, reflexe simpatiche diminuate și nerecunoașterea depleției cronice de volum (17).

În unele cazuri rare de feocromocitom, hipotensiunea poate fi simptomul principal de prezentare; în această situație, tumora secretă predominant epinefrină, dopa sau dopamină (32). Pacienții cu feocromocitom care sunt asimptomatici pot avea o desensibilizare a receptorilor adrenergici datorită stimulării cronice (8). Alte manifestări clinice ale feocromocitomului includ cardiomiopatia dilatativă (15) rezultata excesului de catecolamine sau cardiomiopatia hipertrofică, ambele forme putând fi reversibile odată cu îndepărtarea tumorii (30). Alături de formele de cardiomiopatie descrise mai sus,

literatura de specialitate descrie miocardite caracterizate prin infiltrarea în special perivasculară de celule inflamatorii sau necroză contractilă focală în bandă (26).

Infarctul miocardic acut este o modalitate clinică rară de prezentare a pacienților cu feocromocitom, având expresie clinică de durere toracică tipică și modificări electrocardiografice de infarct miocardic cu/fără supradenivelare de segment S'T sau ambele (7, 25). Alte aspecte electrocardiografice întâlnite la pacienții cu feocromocitom sunt: hipertrofia ventriculară stângă, tahicardia sinusală, negativări de undă T, tahicardii supraventriculare sau aritmie asistolică supraventriculară (17).

Diagnostic

Deoarece feocromocitomul nu este extrem de frecvent, există câteva indicații de screening utilizate în practica curentă:

1. hipertensiune arterială cu aspecte paroxistice sugestive pentru feocromocitom (triada clasică: cefalee, palpitații și diaforeză)
2. hipertensiune arterială refractară

3. labilitate deosebită a hipertensiunii arteriale
4. răspuns presor sever în timpul anesteziei, chirurgiei sau angiografiei
5. hipotensiune arterială inexplicabilă în timpul anesteziei, chirurgiei sau gravidității
6. anamneză heredocolaterală de feocromocitom sau MEN II, boală VHL, neurofibromatoză sau tumori glomice
7. tumori suprarenale descoperite accidental
8. cardiomiopatie dilatativă idiopatică.

Prezența feocromocitomului poate fi suspectată când o criză (răspunsul fiziologic la descărcarea de catecolamine) este determinată de o serie de factori cum ar fi exercițiul fizic, traumatisme, anestezia, chirurgia, manipularea chirurgicală a tumorii sau administrarea de o serie de medicamente (antidepresive triciclice, droperidol, glucagon, metoclopramid, fenotiazină) (7, 32). Sunt, de asemenea, implicate în declanșarea crizei de feocromocitom o serie de alimente sau băuturi cum ar fi brânza maturată sau vinul roșu (care conține tiramină).

Simptomele sugestive diagnosticului de feocromocitom pot fi imitate de o serie de alte afecțiuni cum ar fi vasculite cerebrale, preeclampsia, hemoragia subarahnoidiană, migrenele, alte leziuni intracraniene, stoparea medicației cu clonidină, administrarea de amfetamină, efedrină, pseudoefedrină, izoproterenol, cocaină, fenilpropanolamină, feniclidină (PCP) sau LSD (acid dietilamidlisergic).

Simptomele feocromocitomului pot fi de asemenea confundate cu atacuri de panică, hipoglicemii sau hipertensiuni arteriale de alte etiologii, mastocitoză sau sindromul carcinoid (4).

Evaluare biochimică

Diagnosticul de feocromocitom este confirmat de punerea în evidență în circulația sanguină și/sau sânge a catecolaminelor și metaboliților acestora.

Metodele de screening includ: determinarea nivelului plasmatic de metanefrine și catecolamine și colectarea de urină timp de 24 de ore pentru evidențierea excreției de catecolamine nemetabolizate („catecolamine libere” - epinefrină și norepinefrină) sau a metaboliților acestora (metanefrină, normetanefrină și acid vanilmandelic).

Deoarece feocromocitoamele sunt eterogene în metabolizarea și secreția hormonală nu există în momentul actual un test standardizat de screening, testele de diagnostic fiind și ele de multe ori controversate.

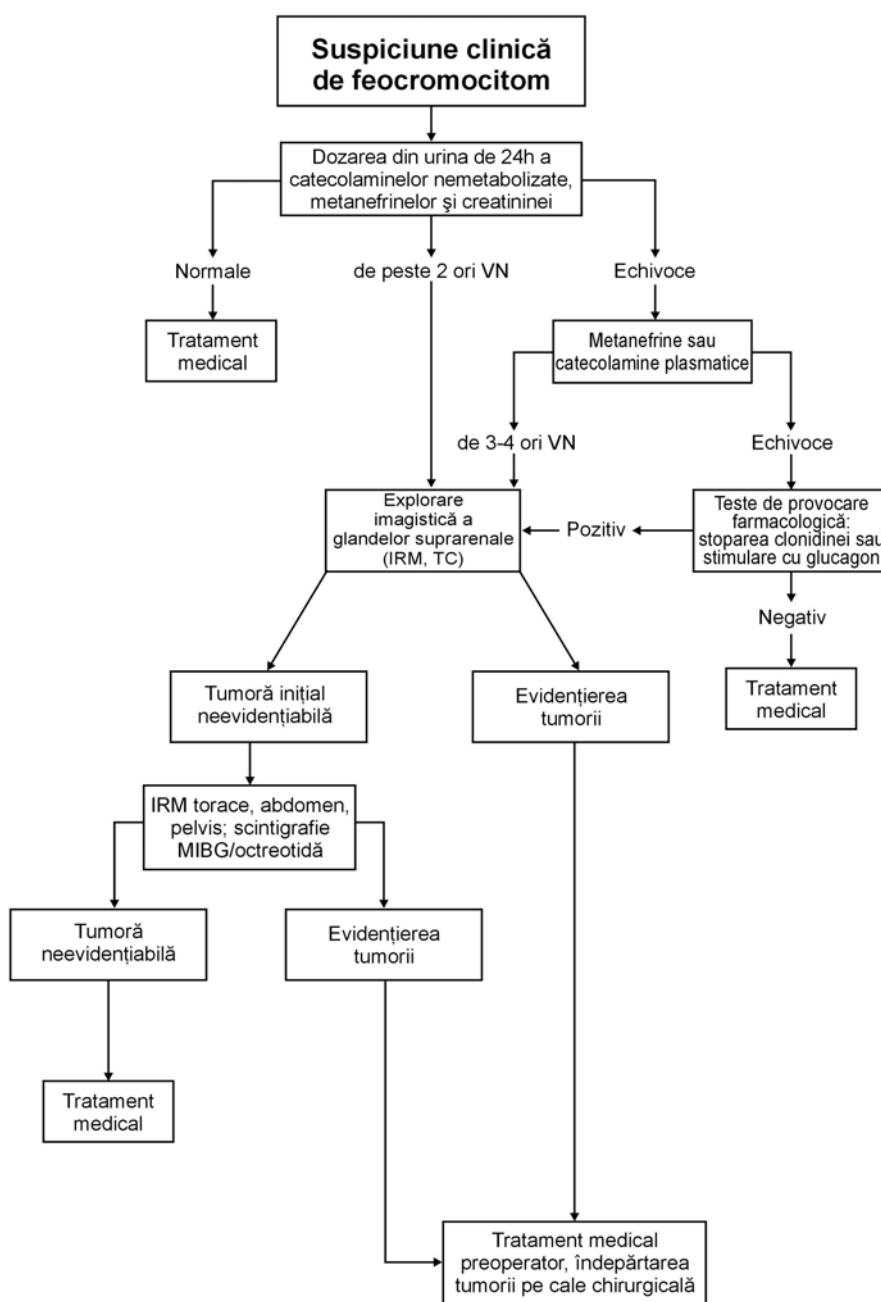
Evidențierea metanefrinei „libere” plasmatice are o sensibilitate de până la 99%, fiind superioară determinării epinefrinei sau norepinefrinei circulante (3). Dozarea plasmatică a adrenalinei și noradrenalinei poate fi utilizată pentru diagnostic, dar sensibilitatea acestei metode nu este ridicată, fiind totodată necesare eliminarea condițiilor care cresc concentrația catecolaminelor plasmatice (ortostatismul, regimul hiposodat, administrarea prealabilă de materiale de contrast, unele betablocante cum ar fi labetalolul, antidepresivele triciclice, reserpina, clonidina, proclorperazina) cu circa două săptămâni înainte de determinarea acestora. La pacienții hipertensivi, valorile presionale vor fi controlate cu altă medicație care nu interferează cu determinarea catecolaminelor (blocanți de canale lente de calciu) (16, 33, 40).

În evaluarea inițială a unui pacient la care se suspicionează o hipertensiune arterială secundară - feocromocitom - se recomandă examinarea urinei de 24 de ore pentru determinarea catecolaminelor „libere” sau nemetabolizate (epinefrina și norepinefrina), metanefinelor totale și creatininei.

Determinarea metanefrinei are sensibilitatea și specificitatea cea mai mare (20). În mod tipic, evidențierea unui nivel urinar de catecolamină sau metaboliți ai acestora de 2-3 ori mai mare decât valorile normale, sunt considerate patognomonice pentru diagnostic. Examinarea urinei de 24 de ore trebuie să cuprindă și determinarea creatininei urinare pentru a fi corectă. Valorile normale pentru 24 de ore ale catecolaminelor și metaboliților acestora sunt următoarele: epinefrină liberă și norepinefrina < 100 μg (< 582 nmol), metanefrină totală < 1,3 mg (< 7,1 μmol), acid vanilmandelic < 10 mg (< 50 μmol) și acid homovanilic < 15 mg (< 82,4 μmol) (3).

Alte explorări utilizate în practica medicală, dar nepatognomonice sunt reprezentate de scăderea volumului sanguin, evidențierea hiperglicemiei, glicozuriei.

În diagnosticul feocromocitomului pot fi folosite și o serie de teste de stimulare sau inhibare a secreției de catecolamine, dar care au o valoare limitată și sunt doar orientative.



Schema nr. 2 – Algoritm de diagnostic și indicații de tratament în feocromocitom (IRM – imagerie prin rezonanță magnetică, TC – tomografie computerizată)

Testele cu clonidină și glucagon sunt teste dinamice, fiind folosite când există o mare suspiciune de feocromocitom dar când valorile bazale de catecolamine sunt echivoce sau nu pot fi folosite în diagnostic. La pacienții cu feocromocitom o scădere a nivelului plasmatic bazal de catecolamine la 50% sau mai puțin de 3 nmol/l, este întâlnită la 2-3 ore după administrarea per oral de 0,3 mg de clonidină (7). Testul de provocare cu glucagon (1 mg glucagon administrat intravenos care determină la 2 minute o creștere a

concentrație a nivelelor plasmatice de catecolamine > 12 nmol/l) este considerat ca având o specificitate ridicată dar sensibilitate foarte scăzută, în timp ce testul cu clonidină are o sensibilitate ridicată și o specificitate scăzută. Dacă ambele teste sunt negative, diagnosticul de feocromocitom poate fi exclus (7, 18).

Tehnicile imagistice sunt utilizate pentru localizarea tumorii, după ce diagnosticul de feocromocitom a fost confirmat prin metode biochimice. Tehnicile imagistice de elecție includ: imageria prin rezonanță

magnetică (IRM), tomografia computerizată (TC), MIBG și scintigrafia octreotidă (14, 38.) Examinările IRM și TC au o sensibilitate mai mare în evidențierea feocromocitoamelor decât scintigrafia cu iod - 131 metaiodobenzilguanidină (I^{131} -MIBG), cu toate că aceasta din urmă este mult mai specifică. Unii autori preferă de a utiliza de primă intenție examinarea scintigrafică cu I^{131} -MIBG deoarece dă o imagine globală a organismului și este utilă pentru detectarea feocromocitoamelor extrasuprarenaliene și a depozitelor metastatice.

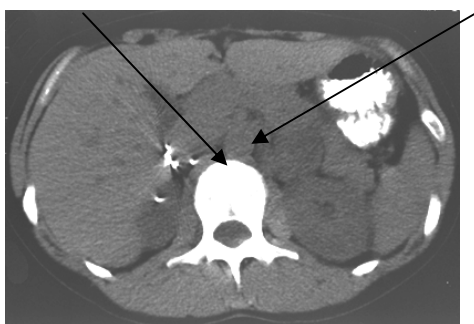


Figura nr. 1 – Feocromocitom cu localizare suprarenaliană stângă
examinare computer tomografică (săgețile)

Alte tehnici imagistice cum ar fi ecografia regiunii suprarenale și arteriografia sunt metode depășite, aceasta din urmă putând chiar provoca accidente prin eliberarea de cateolamine (9, 10, 29).

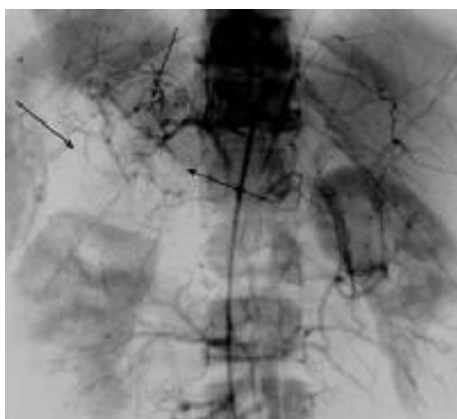


Figura nr. 2 - Feocromocitom cu localizare suprarenaliană dreaptă
Aortografie globală, injectare supraceliacă (săgețile)

Feocromocitoamele sunt tipic evidențiate ca tumori cu dimensiuni de circa 2-5 cm în diametru, care pot conține arii hemoragice sau de necroză, fiind în

98% a cazurilor localizate intraabdominal și 90% la nivelul glandelor suprarenale. Cu toate acestea, feocromocitoamele pot fi localizate și în alte regiuni, așa cum s-a descris anterior.

Datorită dimensiunilor, tumorile cu localizare suprarenaliană pot fi ușor puse în evidență cu TC și/sau IRM (examinarea computer tomografică având o sensibilitate între 93-100%). Tot datorită mărimii tumorii, nu este necesară administrarea de materiale de contrast care uneori pot precipita și o criză hipertensivă.

Scintigrafia cu receptori de somatostatina este o altă tehnică de localizare deoarece receptorii de somatostatina sunt în mod normal localizați în porțiunea adrenomedulară și în paraganglioni (22). Ea se folosește de elecție pentru feocromocitoamele localizate extrasuprarenalian sau pentru evidențierea metastazelor feocromocitoamelor maligne (35).

Tratament

Tratamentul chirurgical al feocromocitomului este modalitatea de elecție de tratament, dar are o morbiditate de circa 40% și o mortalitate cuprinsă între 2-4%. (38), el punând însă probleme de pregătire preoperatorie și de anestezie. Succesul tratamentului chirurgical este mare în condițiile utilizării preoperatorii a tratamentului cu alfablocante și creșterea volumului circulant.

Creșterea volumului circulant se realizează inițial printr-o dietă bogată în sodiu (150-200 nmoli/zi) dacă nu există contraindicații legate de o insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală.

Alfablocantele folosite în general sunt cele neselective cum ar fi fentolamina și fenoxibenzamina, ultima folosindu-se în doze de circa 80-100 mg/zi per oral, în doze fracționate, după ce s-a început administrarea cu o doză inițială de 10 mg/zi.

Betablocantele pot fi folosite cu prudență, doar după ce s-a introdus tratamentul cu alfablocante. Ele sunt utile la pacienții tahicardici sau cei cu aritmii.

Se utilizează în tratament, cu o incidență crescută în ultima perioadă, blocanții de canale de calciu în special nicardipina.

Un alt antihipertensiv utilizat, care inhibă sinteza de cateolamine este reprezentat de metirozină (alfa-metil-tirozină, Demser) în doze cuprinse între 1-4 g/zi, folosit în special în tratamentul cronic al tumorilor nerezekabile.

Managementul feocromocitomului la gravide reprezintă o situație specială, deoarece mortalitatea maternofetală poate să ajungă până la aproximativ 50%. Tehnica imagistică diagnostică este

reprezentată de IRM, care nu prezintă pericol pentru mamă și făt, în timp ce MIBG este total contraindicată. Tratamentul chirurgical este indicat înainte de săptămânile 20-24 de graviditate.

Feocromocitoamele maligne apar într-o proporție de 3-13% din toate cazurile, având o rată de supraviețuire la 5 ani de 23-44% comparativă cu cea de 97% întâlnită în feocromocitoamele benigne.

Feocromocitoamele maligne au o rată lentă de creștere iar caracterul malign al acestora se evidențiază uneori după câțiva ani fiind definit de invazia locală directă. Tumorile maligne metastazează de obicei în plămâni, oase, ficat sau în noduli limfatici sau local. Tratamentul de elecție este reprezentat de excizia chirurgicală sau debulking. După intervenția chirurgicală se utilizează metode paleative pentru a controla simptomele determinate de excesul de catecolamine (alfa și betablocante). Răspunsul feocromocitoamelor maligne la chimioterapice este foarte redus, acestea putând fi totuși utilizate în combinație (vincristin, ciclofosfamid și dacarbazin) (1).

Existența metastazelor osoase necesită radioterapie paleativă externă, iar în cazurile în care chirurgia nu poate fi utilizată, se încearcă embolizarea tumorii (36).

Bibliografie

1. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC et al - Malignant Pheochromocytoma: Effective Treatment with a Combination Of Cyclophosphamide, Vincristine and Dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988; 101:267-273
2. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT et al - Occurrence of Pheochromocytoma in Rochester, Minnesota 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:802-804 in Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS - Williams Textbook of Endocrinology 10th Edition Saunders 2003, 553-585
3. Beers MH, Porter RS, Jones TV et al - The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th Ed, *Merck Research Laboratories*, 2006: 1216-1219
4. Bouloux PG, Fakeeh M - Investigations of Pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1995; 43:657-664
5. Braunwald E, Fauci AS, Kasper D et al (eds) - Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th Ed, New York, *McGraw-Hill* 2001; 1414-1429
6. Bravo EL - Evolving Concepts in the Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15:356-368
7. Bravo EL - Pheochromocytoma: New Concepts and Future Trends. *Kidney Int* 1991; 40:544-556
8. Bravo EL, Fouad-Tarazi F, Rossi G et al - A Reevaluation of the Hemodynamics of Pheochromocytoma. *Hypertension* 1990; 15:1128-1131
9. Brueckel J, Boehm BO - Crisis after angiography. *Lancet* 1998;352(9136):1278
10. Costa DC, Bomanji JB - Crisis after angiography: time for MIBG. *Lancet*. 1998;352(9144):1940
11. Dluhy RG, Lawrence JE, Williams GH - Endocrine Hypertension in Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS - Williams Textbook of Endocrinology 10th Edition Saunders 2003, 552-585
12. Dobbie JW, Symgton T - The Human Adrenal Gland with Special Reference to the Vasculature. *J Endocrinol* 1966; 34: 479-489
13. Eustachius B - Tabulae Anatomicae. Lancisius B ed. Amsterdam 1774 in Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS - Williams Textbook of Endocrinology 10th Edition Saunders 2003, 491-585
14. Francis IR, Gross MD, Shapiro B et al - Integrated imaging of adrenal disease. *Radiology* 1992;184(1):1-13
15. Gatzoulis KA, Tolis G et al - Cardiomypathy due to a Pheochromocytoma: A Reversible Entity. *Acta Cardiol* 1998; 53:227-229
16. Gherasim L, Dorobanțu Maria - Hipertensiunea arterială în Gherasim L (ed) - Medicină Internă, Vol. II, Bolile cardiovasculare, metabolice, *Ed. Med.* 1996, 770-894
17. Gifford RW, Manger WM, Bravo EL - Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:387-404
18. Grossman E, Goldstein DS, Hoffman A et al - Glucagon and Clonidine Testing in the Diagnosis of Pheochromocytoma. *Hypertension*, 1991; 17:733-741
19. Harris GW - Neural Control of the Pituitary Gland. *Physiol Rev* 1948; 28:139-179
20. Heron E, Chatellier G, Billaud E et al - The Urinary Metanephryne - to - Creatinine Ratio for the Diagnosis of

- Pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1996; 125:300-303
21. Kaplan NM - Other forms of secondary hypertension In: Kaplan NM, Lieberman E, eds. *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: *Williams & Wilkins*, 1998:395-406
 22. Kennedy JW, Dluhy RG - The Biology and Clinical Relevance of Somatostatin Receptor Scintigraphy in Adrenal Tumor Management. *Yale J Biol Med* 1997; 70:565-575
 23. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS - *Williams Textbook of Endocrinology* 10th Edition *Saunders* 2003, 491-585
 24. Li CH, Simson ME, Evans HM - Adenocorticotrophic Hormone. *J Biol Chem* 1943; 149:413-424
 25. Liao WB, Liu CF, Chiang CW et al - Cardiovascular Manifestations of Pheochromocytoma. *Am J Emerg Med* 2000; 18:622-625
 26. McManus BM, Fleury TA, Roberts WC - Fatal Catecholamine Crisis in Pheochromocytoma: Curable Cause of Cardiac Arrest. *Am Heart J* 1991; 102:930-932
 27. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al - Germ-line Mutations in Nonsyndromic Pheochromocytoma. *NEJM* 2002; 346:1459-1466
 28. Pommier RF, Vetto JT, Billingsly K et al - Comparison of Adrenal and Extraadrenal Pheochromocytomas. *Surgery* 1993; 114:1160-1165
 29. Rossi P, Young IS, Panke WF - Techniques, usefulness, and hazards of arteriography of pheochromocytoma. Review of 99 cases. *JAMA* 1968;205(8):547-53
 30. Schuiki ER, Jenni R, Amann FW et al - A Reversible Form of Apical Left Ventricular Hypertrophy Associated with Pheochromocytoma. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6:327-331
 31. Seres Sturm L, Costache M - Anatomia abdomenului. Lito UMF Tg. Mureș 2001; 185-195, 223-229
 32. Sheps SG, Jiang NS, Klee GG et al - Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of the Pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:88-95
 33. Stein PK, Rottman JN, Hall AF et al - Heart Rate Variability in a Case of Pheochromocytoma. *Clin Auton Res* 1996; 6:41-44
 34. Stein PP, Black HR - A Simplified Diagnostic Approach to Pheochromocytoma: A Review of the Literature and Report of One Institution's Experience. *Medicine* 1991; 70:46-66
 35. Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M et al - Comparison of Radiolabeled Octreotide and Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Scintigraphy in Malignant Pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1995; 36:1-6
 36. Timmis JB, Brown MJ, Allison DJ - Therapeutic Embolization of Pheochromocytoma. *Br J Radiol* 1981; 54:420-422
 37. Vale W, Spiess J, Rivier C et al - Characterization of a 41-residue Ovine Hypothalamic Peptide that stimulates Secretion of Corticotrophin and β -endorphin. *Science* 1981; 213:1394-1397
 38. Werbel SS, Ober KP - Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am* 1995;79(1):131-53
 39. Williams GH - Hypertensive Vascular Disease. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper D et al (eds) - *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th Ed, New York, *McGraw-Hill* 2001; 1414-1429
 40. Young WF Jr - Pheochromocytoma and Primary Aldosteronism: Diagnostic Approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:801-827