

Feocromocitomul este o tumoră secretantă de catecolamine (epinefrina-adrenalină, norepinefrină-noradrenalină, uneori dopamină) care se manifestă paroxistic și poate duce la deces. Tumorile secretante de catecolamine se găsesc în cele mai multe cazuri la nivelul glandelor suprarenale (85% feocromocitoame) dar pot lua naștere și din țesutul cromafin extraadrenal (pe lanțul ganglionar simpatic) (15% din cazuri) și atunci poartă numele de paraganglioame. Majoritatea cazurilor sunt sporadice dar există și cazuri familiale. Este malign în circa 13% din cazuri.

#### A. GHID DIAGNOSTIC

Criterii de diagnostic:

1. Catecolaminele și metaboliții lor în condiții bazale (efectuată de la nivelul de cabinet medical individual):

- A. Metanefrine (MN) și normetanefrine (NMN) sunt metaboliții adrenalinei și respectiv noradrenalinei, au concentrații plasmatică și urinare crescute în feocromocitom și paragangliom, și această producție excesivă are un nivel constant ridicat. Determinarea nivelelor plasmatică are capacitate de detecție mai mare decât cea urinară (24 h). În cazul unor valori normale probabilitatea unui feocromocitom este foarte mică și nu sunt necesare alte investigații. Recoltarea de MN și NMN plasmatică se va efectua după cel puțin 20 minute de clinostatism, preferabil prin canulă IV inserată înaintea clinostatismului.

- B. Adrenalina și noradrenalina plasmatică și urinară. Au mari oscilații de concentrație și un timp de înjumătățire foarte scurt și de aceea nu sunt recomandate pentru diagnostic.

- C. Dopamina și acidul homovanilic, metabolitul sau nu sunt recomandate pentru diagnosticul inițial

- D. Acidul vanilil mandelic (AVM) în urina pe 24 h, este un test nespecific, orientativ, tot mai puțin utilizat. Valorile normale au valoare predictivă de excludere mai mare decât o concentrație crescută, care apare adesea ca reacție fals-positivă. În cazul unor valori crescute ale AVM se recomandă dozare de MN și NMN după eliminarea cauzelor de rezultate fals- pozitive.

2. Teste de stimulare și inhibiție a secreției de catecolamine.

- testul la clonidină

- testul la glucagon

- alte teste dinamice au valoare istorică și nu se mai folosesc

3. Evaluarea imagistică. Se recomandă ca evaluarea imagistică să se facă de la nivel de spital județean.

- Rezonanța magnetică nucleară (RMN) a zonei suprarenalelor și a abdomenului. Atunci când explorarea abdominală este negativă se recomandă extinderea în torace și plevis.

- Computer tomografia (CT) este o alternativă imagistică.

4. Imagistica funcțională

- Scintigrafia cu metaiodobenzilguanidină (MIBG) evidențiază celulele cu granule catecolaminice. Se efectuează în centre de excelență aprovizionate cu radionucleidul menționat.

- Scintigrafie cu radionucleizi care evidențiază receptorii de somatostatine (octreotid (Octreoscanul)).

- PET cu [18F]fluorodeoxiglucosa (FDG) evidențiază țesutul activ metabolic. Are o sensibilitate foarte bună dar o specificitate redusă.

5. Teste genetice și pentru tumori adiționale. Se recomandă în cazul suspiciunii unui feocromocitom familial sau în cadrul unei neoplazii endocrine multiple.

- teste biochimice: calcitonină pentru carcinomul medular tiroidian, PTH pentru adenomul de paratiroidă, etc.

- Teste genetice (gena RET, gena Von Hippel-Lindau (VHL), gena neurofibromatozei 1(NF1), gena succinildehidrogenazei B, C și D (SDHB, SDHC, SDHD)). Se efectuează la nivel de centre de excelențe (Instituțiile Coordonatoare ale Programului Național de Tumori Endocrine din România și centre europene).

6. Examenul histopatologic și imunocitochimic.

Diagnosticul pozitiv.

A. Feocromocitomul se suspicionează pe baze clinice (hipertensiune arterială paroxistică, orice crize vegetative paroxistice, etc).

B. În cazul descoperirii incidentale a unei formațiuni tumorale suprarenale se explorează atât corticosuprarenală cât și catecolaminele (medulosuprarenala) cu metode biochimice. Imagistica RMN și CT este orientativă, dar nu permite diagnosticul pozitiv și nu se recomandă înainte de a se pune diagnosticul endocrin.

C. Diagnosticul pozitiv de feocromocitom sau paragangliom se pune biochimic. În formele comune valorile MN și NMN plasmatică sau urinare sunt mult crescute (> 4 X valoarea superioară a normalului). În această situație explorările ulterioare (imagistice) se vor face într-un centru universitar de specialitate, pentru a evita riscurile crizei paroxistice hipertensive. În cazul unor valori ușor crescute ale MN și NMN plasmatică sau urinare (1-4 X valoarea superioară a normalului) se recomandă repetarea dozărilor după eliminarea medicației sau a altor cauze de rezultate fals- pozitive.

D. Studiile imagistice (RMN, CT) localizează tumora în vederea intervenției chirurgicale, de cele mai multe ori la nivelul medulosuprarenalei. Explorarea lanțului simpatic abdominal poate localiza un paragangliom. Atunci când explorarea abdominală este negativă se recomandă extinderea în torace și plevis și utilizarea metodelor imagistice funcționale.

**E.** Scintigrafia funcțională cu MIBG se folosește în cazul în care dozările repetate de metaboliți ai catecolaminelor au arătat valori crescute iar explorarea imagistică de rutină (RMN, CT) nu a putut localiza tumora în zonele cu țesut cromafin sau în cazul suspiciunii unor metastaze care secretă catecolamine.

**F.** Scintigrama funcțională cu radionucleizi care detectează receptorii de somatostatina se efectuează în aceleași cazuri ca și MIBG, în centre europene. În plus se mai efectuează preterapeutic în vederea evaluării expresiei tumorale de receptori de somatostatina.

**G.** În cazul suspiciunii unei forme familiale sau MEN există teste genetice și teste pentru tumori asociate (vezi mai sus). Probele se vor trimite la Institutul Național de Endocrinologie "C.I. Parhon"

**H.** Examenul histopatologic al tumorii combinat cu imunocitochimia catecolaminelor pune diagnosticul de certitudine. Diagnosticul de malignitate se pune numai prin prezența metastazelor în țesuturi care nu produc catecolamine, și este rareori posibil prin examinarea histologică exclusivă a tumorii primare. Imunocitochimia evidențiază și markerii de tumoră neuroendocrină (cromogranine, ENS, etc) ca și coexistența a variate peptide.

**I.** Diagnosticul de feocromocitom sau paragangliom malign se stabilește doar în prezența metastazelor.

Diagnosticul diferențial al feocromocitomului este clinic (se face cu alte forme de hipertensiune (paroxistică sau continuă) și cu crizele neurovegetative), biochimic (cu alte cauze ce determină nivele ridicate de metaboliți catecolaminici în sânge și urină) sau imagistic (orice tumoră suprarenală poate fi un feocromocitom).

Având în vedere raritatea feocromocitoamelor și faptul că simptomele asociate acestora sunt frecvente și nespecifice, scopul dozărilor de metaboliți catecolaminici este excluderea bolii.

## **B. PROTOCOL TERAPEUTIC**

Obiective terapeutice

**1.** Tratamentul crizei hipertensive ca urgență.

**2.** Îndepărtarea tumorii

**3.** Pregătirea medicamentoasă preoperatorie.

**4.** Conservarea funcției corticosuprenale.

Metode: chirurgia tumorii, medicație pentru hipertensiunea catecolaminică, medicație pentru feocromocitoamele maligne, terapia cu radionucleizi pentru feocromocitoamele maligne.

**1.** Tratamentul crizei hipertensive.

Este medicamentos și are ca obiectiv prevenția infarctului miocardic acut, a accidentului vascular cerebral și a altor complicații ale hipertensiunii arteriale înalte.

- A. Blocante alfa-adrenergice: fentolamina este agentul intravenos de elecție pentru criza hipertensivă din feocromocitom. Nu este înregistrat în România în prezent. În absența fentolaminei se folosește nitroprusiatul de sodiu, neînregistrat în România. Utilizarea blocanților beta-adrenergici se face după administrarea blocanților alfa.

- B. Blocante de canale de calciu: Nifedipin cp 10 mg, 1 cp sublingual urmat de alfablocante orale (prazosin 1 mg per os repetat până la o doză maximă de 20 mg/zi).

**2.** Chirurgia tumorii

Îndepărtarea tumorii se face chirurgical. În cele mai multe cazuri intervenția chirurgicală este curativă iar nivelele serice ale metaboliților catecolaminici revin la normal. Pentru feocromocitoamele localizate în suprarenală cu diametru sub 5 cm (în unele servicii chirurgicale sub 10 cm ceea ce reprezintă majoritatea feocromocitoamelor) rezecția se poate face laparoscopic. Având în vedere complicațiile perioperatorii se recomandă ca rezecția feocromocitomului sau a paragangliomului să fie făcută în centre universitare de specialitate.

**3.** Pregătirea medicamentoasă preoperatorie și intraoperatorie este de importanță capitală pentru a diminua riscurile în timpul rezecției feocromocitoamelor și paragangliomelor.

- A. de elecție pregătirea preoperatorie se face cu blocante alfa-adrenergice sau cu blocante de canale de calciu cu asigurarea hidratării corecte.

- B. Fenoxibenzamina (cp 10 mg) - în prezent fenoxibenzamina nu este înregistrată în România - se administrează imediat după confirmarea diagnosticului. Doza se titrează în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și apariția hipotensiunii posturale simptomatice până la doza maximă suportată de pacient (în medie 30 mg/zi). După cel puțin 1 săptămână de tratament se adaugă propranolol pentru controlul frecvenței cardiace. Propranololul nu trebuie niciodată folosit în absența unui alfablocant. Intervenția chirurgicală trebuie efectuată după minim 6 săptămâni de tratament. Cu patru zile preoperator se recomandă intensificarea alfa-blocării și trecerea la preparate injectabile. Fenoxibenzamina se administrează în perfuzie intravenoasă 0.5 mg/kg/zi cu ritm lent (2 h). Pe perioada administrării parenterale a tratamentului tensiunea arterială în clino și ortostatism va fi determinată la 15-30 min. Fenoxibenzamina injectabilă trebuie administrată inclusiv în ziua intervenției chirurgicale. Se recomandă un consum crescut de lichide iar la nevoie se pot administra lichide intravenos. Tratamentul cu propranolol va fi continuat pe durata terapiei parenterale în funcție de frecvența cardiacă. Valorile preoperatorii țintă pentru TA și frecvența cardiacă sunt 100-150 mmHg și respectiv 50-70 b/min

- C. Alternativ pregătirea preoperatorie se poate face cu alfa-blocante (prazosin 1-5 mg/zi până la maxim 20 mg/zi) care se titrează în funcție de răspunsul tensiunii arteriale și apariția hipotensiunii posturale simptomatice până la doza maximă suportată de pacient. După cel puțin 1 săptămână de tratament se adaugă propranolol pentru controlul frecvenței cardiace. Propranololul nu trebuie niciodată folosit în absența unui alfa-blocant. Intervenția chirurgicală trebuie efectuată după minim 6 săptămâni de tratament.

Urmărirea postchirurgicală (criterii de eficiență)

Se face o evaluare obligatorie la 3 luni postoperator:

- Examenul clinic (normalizarea tensiunii arteriale, absența crizelor vegetative).

- Normalizarea concentrației metaboliților catecolaminici (MN, NMN).

- explorări imagistice negative (opțional).

**4.** Conservarea funcției suprarenale.

În majoritatea cazurilor feocromocitoamele sunt unilaterale iar îndepărtarea chirurgicală împreună cu glandă suprarenală ipsilaterală nu afectează funcției suprarenalei contralaterale. Există cazuri foarte rare de feocromocitoame bilaterale după îndepărtarea cărora trebuie instituit tratamentul specific insuficienței suprarenale primare.

Feocromocitomul malign

- A. chirurgia. Tumora complet rezecabilă local. are ca scop îndepărtarea în întregime a tumorii suprarenale și a metastazelor rezecabile. Dacă aceasta nu este posibilă rezecția parțială este și ea benefică. Tumora parțial rezecabilă local

- Metastaze

- B. tratamentul medical: presupune alfa-blocadă continuă (fenoxibenzamină, prazosin). În funcție de evoluția clinică poate fi necesară asocierea la alfa-blocante a beta-blocantelor (propranolol, în funcție de frecvența cardiacă)

- tratamentul cu metyrozină se asociază pentru blocarea sintezei catecolaminelor. Metyrozina nu este înregistrată în România. Se administrează de 4 ori pe zi, cu creștere treptată până se ajunge la o doză totală zilnică de 2-3 g/zi

- C. tratamentul radioizotopic: se face cu <sup>131</sup>I-MIBG. Metoda este în investigație. De obicei se administrează doze de 200 mCi la interval de 3-6 luni. Este posibil în centre de excelență din Europa.

- D. Chimioterapia sistemică: schema care s-a dovedit uneori eficientă este ciclofosfamidă plus vincristină și dacarbazină. Schema de chimioterapie se menține până la apariția de noi metastaze sau până la creștere cu 25% a unei leziuni vechi

- E. Radioterapia locală externă: se folosește ca tratament paliativ. Eficiența sa nu a fost demonstrată.

Prognostic

qv: în formele benigne rezecția totală duce la vindecare deși pot prezenta unele complicații. În formele maligne supraviețuirea este de circa 2 ani după apariția metastazelor hepatice sau pulmonare și este de 20 de ani dacă sunt numai metastaze osoase.

qi: rezecția chirurgicală presupune și rezecția suprarenalei

qf: depinde de gravitatea complicațiilor