

# Os níveis de metanefrinas urinárias fracionadas podem estar associados com piores achados histopatológicos no feocromocitoma?

## Can urinary fractionated metanephrine levels be associated with worse histopathologic findings in pheochromocytoma?

Davi Oliveira Aragão<sup>1</sup>.

Renan Galvão Ozório<sup>1</sup>.

Gabriela Silva Holanda<sup>1</sup>.

Gilberto Nogueira Rebouças Filho<sup>1</sup>.

Renata Carvalho de Alencar<sup>2</sup>.

Teresa Neuma Albuquerque Gomes Nogueira<sup>1</sup>.

Ana Rosa Pinto Quidute<sup>1,2</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

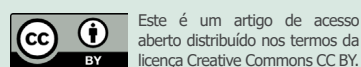
**Objetivos:** Averiguar se níveis elevados de catecolaminas e perfil predominante de normetanefrina sugerem maior malignidade de tumor feocromocitoma. **Metodologia:** Selecionou-se oito pacientes, acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio, sob aprovação do Comitê de Ética (CAAE 51573121.9.0000.5054), portadores de feocromocitoma, possuindo registro dos níveis de metanefrinas urinárias pré-operatórias e do histopatológico da peça cirúrgica de adrenalectomia. Usando escore PASS, formou-se dois grupos de pacientes: G1 (tumor caráter maligno) e G2 (tumor caráter benigno). Comparou-se percentuais excedentes dos níveis de metanefrinas em relação ao valor de referência e percentual de normetanefrina entre G1 e G2. Calculou-se coeficiente de correlação Pearson entre esses parâmetros e escores PASS, para averiguar uma relação direta. **Resultados:** Dois terços dos integrantes do grupo G1 não possuíam sequer diagnóstico laboratorial de feocromocitoma confirmado, considerando que o aumento de metanefrinas era menor que quatro vezes o limite superior. Quanto ao grupo G2, 80% dos pacientes tinham diagnóstico laboratorial estabelecido. Evidenciou-se normetanefrina urinária predominante para 66% dos pacientes do G1 contra 60% do G2. O coeficiente de Pearson foi aproximadamente zero tanto entre excesso de metanefrinas e PASS quanto entre percentual de normetanefrina e PASS. **Conclusão:** Não existe relação entre níveis de catecolaminas urinárias ou predomínio de normetanefrina urinária com feocromocitoma maligno.

**Palavras-chave:** Feocromocitoma. Neoplasias. Catecolaminas.

### ABSTRACT

**Objectives:** Determine whether elevated levels of catecholamines and a predominant profile of normetanephrine suggest greater malignancy of a pheochromocytoma tumor. **Methodology:** Eight patients were selected, followed up at the Walter Cantídio University Hospital, under approval by the Ethics Committee (CAAE 51573121.9.0000.5054), with pheochromocytoma, with preoperative urinary metanephrine levels and histopathological surgical specimen records. Using the PASS score, two groups of patients were formed: G1 (malignant tumor) and G2 (benign tumor). Excessive percentages of metanephrine levels in relation to the reference value and percentage of normetanephrine were compared between G1 and G2. Pearson's correlation coefficient was calculated between these parameters and PASS scores, in order to verify a direct relationship. **Results:** Two thirds of the members of the G1 group did not even have a confirmed laboratory diagnosis of pheochromocytoma, considering that the increase in metanephrines was less than four times the upper limit. As for the G2 group, 80% of the patients had an established laboratory diagnosis. Predominant urinary normetanephrine was observed for 66% of patients in G1 versus 60% in G2. Pearson's coefficient was approximately zero both between excess of metanephrines and PASS and between percentage of normetanephrine and PASS. **Conclusion:** There is no relationship between urinary catecholamine levels or urinary normetanephrine predominance with malignant pheochromocytoma.

**Keywords:** Pheochromocytoma. Neoplasms. Catecholamines.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

**Autor correspondente:** Davi Oliveira Aragão, Rua Nunes Valente, 1560, Aldeota, Fortaleza, Ceará. CEP: 60125-035. Telefone: +55 85 3016-4362. E-mail: [davi13aragao02@gmail.com](mailto:davi13aragao02@gmail.com)

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 11 Mar 2022; Revisado em: 12 Dez 2023; Aceito em: 09 Mai 2024.

## INTRODUÇÃO

Feocromocitoma é um tumor originado das células cromafim da glândula adrenal, caracterizado por uma hipersecreção de catecolaminas. Quando o excesso desses hormônios é causado por células extra-adrenais, chama-se tal tumor de paraganglioma. A incidência anual de feocromocitoma, em adultos, é de 2 a 8 milhões por ano, tendo um pico de idade entre trinta e quarenta anos.<sup>1</sup> Estima-se que 50% dos tumores de feocromocitoma e de paraganglioma são hereditários, com mais de 20 mutações genéticas susceptíveis associadas ao seu desenvolvimento.<sup>2,3</sup>

O diagnóstico de feocromocitoma pode ser estabelecido quando são dosados níveis elevados de metanefrinas fracionadas plasmáticas ou de metanefrinas fracionadas urinárias de 24 horas,<sup>4-7</sup> excetuando-se os casos de tumores pequenos (< 1 cm) – que não costumam produzir catecolaminas – e de tumores que produzem exclusivamente dopamina.<sup>4,7,8,9</sup> Além disso, caso os níveis de metanefrinas plasmáticas sejam maiores do que limite superior de referência, contudo inferiores a quatro vezes esse limite, não se confirma o diagnóstico laboratorial, sendo necessária a combinação com teste de supressão por clonidina.<sup>4,10</sup>

Dependendo do padrão de secreção de catecolamina, algumas conclusões podem ser extraídas sobre o tamanho do tumor, a localização (extra-adrenal versus adrenal), qualquer síndrome genética, bem como comportamento maligno.<sup>11,12</sup> Por exemplo, elevados níveis de metanefrinas sugerem excesso de epinefrina, assim pode-se presumir que a localização do tumor seja adrenal, porque a enzima N-metiltransferase feniletanolamina, responsável pela conversão de norepinefrina em epinefrina, encontra-se exclusivamente na glândula adrenal.<sup>13-17</sup> Em outras palavras, um predomínio de normetanefrina no perfil de metanefrinas pode sugerir manifestação de doença extra-adrenal, como o paraganglioma. De acordo com Feng et al,<sup>17,18</sup> foi demonstrado que pacientes com feocromocitoma maligno são caracterizados por níveis maiores de metanefrinas em relação aos tumores aparentemente benignos.

Esse artigo revela a relação entre os níveis e os tipos de catecolaminas, no momento do diagnóstico, de dez pacientes com feocromocitoma e seus respectivos resultados histopatológicos das biopsias após adrenalectomia, classificados de acordo com o escore *Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS)*. Assim, procurou-se averiguar se as taxas e o perfil de catecolaminas podem servir como fator de prognóstico da doença, na medida em que podem prever o potencial maligno do tumor.

## OBJETIVOS

- Compreender a relação entre os níveis de catecolaminas e as características histopatológicas mais sugestivas de malignidade e caráter metastático do feocromocitoma (FEO).

- Averiguar se um predomínio de normetanefrina no perfil de metanefrinas urinárias pode ser um preditor de tumor maligno ou metastático.

## MÉTODO

Estudo observacional, retrospectivo no qual foram selecionados oito pacientes com registro em prontuário de metanefrinas urinárias fracionadas pré-operatórias e de laudo histopatológico da peça cirúrgica, diagnosticados com FEO entre 2013 e 2020 e acompanhados no ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. Apesar de terem sido avaliados os prontuários de todos os trinta e dois pacientes acompanhados no serviço por feocromocitoma, apenas oito enquadravam-se nos critérios de inclusão.

As metanefrinas urinárias foram determinadas de acordo com o método HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*), porém, como a maioria delas foram analisadas em laboratórios externos, os valores de referência para cada fração de metanefrina é diferente. Assim, não se utilizou o valor absoluto dos níveis hormonais para comparação entre os pacientes, mas sim o percentual de aumento em relação ao nível máximo do valor de referência. Além disso, calculou-se os percentuais de cada tipo de metanefrina urinária com o fito de determinar se o paciente possuía predomínio de normetanefrina ou de metanefrina urinárias.

O critério PASS foi utilizado para classificar o histopatológico. Os parâmetros avaliados no PASS são: padrão histológico, celularidade, necrose, invasão capsular ou vascular, quantidade e tipo de mitose e outras características relativas ao núcleo. Escore PASS > 4 sugere maior caráter maligno, enquanto PASS < 4 aponta para caráter benigno. Os dez pacientes do estudo foram divididos em dois grupos: G1, pacientes com histopatológico apontando para malignidade, e G2, pacientes com histopatológico apontando para benignidade.

Dessa forma, comparou-se os percentuais de excesso de metanefrinas urinárias e os percentuais de cada tipo de metanefrina urinária entre os grupos G1 e G2. Além disso, por meio do coeficiente de correlação de Pearson, procurou-se avaliar se havia alguma variação proporcional entre o grau de elevação das metanefrinas e a gradação PASS, ou seja, se níveis maiores de metanefrinas estão associados a maior caráter maligno do tumor, e entre o percentual de normetanefrina e o escore PASS também, pois um predomínio de normetanefrina caracteriza manifestação de tumor extra-adrenal, logo com mais chance de doença metastática e mais risco de malignidade.

O coeficiente de correlação de Pearson avalia o quanto dois parâmetros diferentes podem apresentar relação linear, sendo seu intervalo de medidas entre -1 e +1. Nos extremos, a correlação é mais forte, enquanto torna-se mais fraca próxima ao centro (intervalo zero). A correlação positiva, próxima de +1, significa que os dois parâmetros são diretamente proporcionais. A correlação negativa, próxima de -1, demonstra dois parâmetros inversamente proporcionais.

## RESULTADOS

O grupo G1 é constituído de três pacientes, todos com PASS > 4, e o grupo G2 de cinco pacientes, todos com PASS < 4. Em relação às características histopatológicas sugestivas de malignidade, a Tabela 1 mostra a comparação entre os dois grupos.

**Tabela 1.** Prevalência de características malignas nos pacientes dos grupos G1 e G2.

Característica	Grupo G1	Grupo G2
Necrose	66%	33%
Hemorragia	33%	33%
Sinal de invasão	66%	17%
Tumor extra-adrenal	0%	17%

No tocante aos níveis de metanefrinas urinárias dentro do grupo G1, somente 66% dos pacientes possuíam diagnóstico laboratorial de feocromocitoma, porque o paciente 2, de acordo com o Quadro 1, apresentava valores de metanefrinas e normetanefrinas urinárias dentro do valor de referência. Em relação aos perfis de metanefrinas, a normetanefrina urinária

foi predominante (> 50%) em relação às outras para 66% dos integrantes do grupo G1.

Para o grupo G2, o percentual de pacientes com diagnóstico laboratorial de feocromocitoma confirmado já com a dosagem de metanefrinas urinárias é de 80%, maior do que o grupo G1. Além disso, no que concerne os perfis de metanefrinas, a normetanefrina urinária era predominante para 60% dos pacientes.

O coeficiente de correlação de Pearson entre o grau de excesso de metanefrinas urinárias e o índice PASS de cada paciente foi aproximadamente zero para ambos os grupos G1 e G2, ou seja, não existe nenhum tipo de relação entre esses dois parâmetros.

Em relação aos níveis de normetanefrina urinária, apesar de o grupo G1 apresentar proporcionalmente mais pacientes com predomínio desse hormônio do que o grupo G2, o coeficiente de correlação de Pearson entre a porcentagem de normetanefrina e o índice PASS também foi bastante próximo de zero, o que não caracteriza uma relação entre os dois. Por exemplo, o paciente com maior percentual de normetanefrina possui PASS 2, além disso o paciente com tumor extra-adrenal não tem níveis significativos de normetanefrina urinária, como demonstra o Quadro 2.

**Quadro 1.** Características dos pacientes do Grupo 1.

Grupo 1	PASS	Tumor extra-adrenal	Metanefrinas urinárias e valores de referência (unidade: µg/24 horas)	Percentual de elevação de metanefrinas urinárias quanto ao limite máximo de referência	Normetanefrinas urinárias e valores de referência (unidade: µg/24 horas)	Percentual de elevação de normetanefrinas urinárias quanto ao limite máximo de referência	Percentual de normetanefrinas em relação ao total de metanefrinas fracionadas urinárias
Paciente 1	10	Não	70,2 (26 a 230)	Dentro da normalidade	9508,8 (44 a 450)	2113%	92,64%
Paciente 2	7	Não	168 (até 320)	Dentro da normalidade	216 (até 390)	Dentro da normalidade	56,25%
Paciente 3	7	Não	2619,7 (até 210)	1247%	1033,3 (até 732)	141%	28,29%

**Quadro 2.** Características dos pacientes do Grupo 2.

Grupo 2	PASS	Tumor extra-adrenal	Metanefrinas urinárias e valores de referência (unidade: µg/24 horas)	Percentual de elevação de metanefrinas urinárias quanto ao limite máximo de referência	Normetanefrinas urinárias e valores de referência (unidade: µg/24 horas)	Percentual de elevação de normetanefrinas urinárias quanto ao limite máximo de referência	Percentual de normetanefrinas em relação ao total de metanefrinas fracionadas urinárias
Paciente 1	3	Sim	4260 (até 297)	1434%	88,4 (até 354)	Dentro da normalidade	2,03%
Paciente 2	3	Não	9 (9 a 20)	Dentro da normalidade	800 (23 a 125)	640%	98,89%
Paciente 3	2	Não	157,46 (até 320)	Dentro da normalidade	170,41 (até 390)	Dentro da normalidade	51,98%
Paciente 4	2	Não	47,4 (até 400)	Dentro da normalidade	3576,7 (até 800)	447%	98,69%
Paciente 5	1	Não	2840 (até 280)	1014%	1212,7 (até 732)	166%	29,92%

## DISCUSSÃO

Por constituir uma entidade rara, a baixa incidência do feocromocitoma dificulta uma análise com grande casuística. Contudo, pode-se verificar que os resultados atestam que não há relação precisa entre níveis de catecolaminas, principalmente normetanefrinas, com o potencial maligno de um tumor feocromocitoma.

A ideia que um predomínio de normetanefrina demonstra acometimento de tumor extra-adrenal,<sup>13-17</sup> pois a enzima N-metiltransferase feniletanolamina encontra-se apenas na glândula adrenal, é uma conclusão feita a partir de uma evidência laboratorial, nos estudos da fisiologia humana. Assim, não necessariamente deve manifestar-se dessa maneira na prática clínica.

Em relação ao trabalho de Feng et al,<sup>17,18</sup> ao ter sido realizado em um grande centro de referência, possibilitando analisar 136 pacientes, o estudo dos níveis médios de metanefrinas é mais fidedigno, o que ajuda na comparação entre os dois grupos com caráter benigno e maligno. Contudo, apesar de ter sido concluído que pacientes com feocromocitoma maligno possuem níveis médios maiores de metanefrinas em relação aos tumores aparentemente benignos, não foi realizada uma tentativa de correlação linear, assim, não se pode afirmar que

uma taxa crescente de metanefrinas sempre demonstre uma piora de prognóstico.

De fato, atualmente, sabe-se que não existe nenhuma condição histológica do feocromocitoma que preveja consistentemente seu resultado clínico, por isso a OMS, em nova classificação, abandonou o termo “maligno” nesse contexto, empregando somente o descritor “metastático” e assim considerando que todos os feocromocitomas tenham potencial para difusão metastática.<sup>19,20</sup> Em outras palavras, as características clínicas e histopatológicas de um tumor feocromocitoma não garantem uma distinção precisa entre aqueles de caráter benigno e os de caráter maligno, assim sendo difícil prever sua resposta clínica.<sup>16,19</sup>

I Jandou et al<sup>21</sup> propõem que todos os pacientes operados por feocromocitoma tenham acompanhamento clínico pelo resto da vida, considerando que o diagnóstico de tumor maligno possa ser feito apenas muitos anos após o diagnóstico inicial.

## CONCLUSÃO

Não existe relação entre os níveis de catecolaminas urinárias com o potencial maligno de tumor feocromocitoma. Não existe relação entre o predomínio de normetanefrina urinária e o caráter maligno de um tumor feocromocitoma.

## REFERÊNCIAS

1. Korpershoek E, van Nederveen FH, Komminoth P, Krijger RR. Familial endocrine tumours: pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas – an update. *Diagnostic Histopathology*. 2017;23(8):335-345.
2. Thompson LD, Gill AJ, Asa SL, Clifton-Bligh RJ, de Krijger RR, Kimura N, et al. Data set for the reporting of pheochromocytoma and paraganglioma: explanations and recommendations of the guidelines from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Hum Pathol*. 2021;110:83-97.
3. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley JP, Welander J, et al. Consensus Statement on next-generation sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):233-247.
4. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul*. 2017;51(3):168-181.
5. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915-42.
6. McHenry CR. Pheochromocytoma: A clinical enigma. *AACE Clinical Case Reports*. 2017;3(2):e180-e181.
7. Megias MC, Puyol DR, Rodriguez LF, Martinez GL, Miguel PM. Pheochromocytoma-paraganglioma: Biochemical and genetic diagnosis. *Nefrologia*. 2016;36(5):481-488.
8. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):R109-19.
9. Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract*. 2015;21(4):406-12.
10. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2656-66.
11. Eisenhofer G, Lenders JW, Siebert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(11):1739-49.
12. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2011;57(3):411-20.
13. Galati SJ, Said M, Gospin R, Babic N, Brown K, Geer EB, et al. The Mount Sinai clinical pathway for the management of pheochromocytoma. *Endocr Pract*. 2015 Apr;21(4):368-82.

14. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoï N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):405-14.
15. van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SW, et al. The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):85-94.
16. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2019;53(3):191-212.
17. Schreiner F, Beuschlein F. Disease monitoring of patients with pheochromocytoma or paraganglioma by biomarkers and imaging studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101347.
18. Feng F, Zhu Y, Wang X, Wu Y, Zhou W, Jin X, et al. Predictive factors for malignant pheochromocytoma: analysis of 136 patients. *J Urol*. 2011;185(5):1583-90.
19. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101346.
20. Kantorovich V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Prog Brain Res*. 2010;182:343-73.
21. Jandou I, Moataz A, Dakir M, Debbagh A, Aboutaieb R. Malignant pheochromocytoma: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Int J Surg Case Rep*. 2021;83:106009.

**Como citar:**

Aragão DO, Ozório RG, Holanda GS, Rebouças GN Filho, Alencar RC, Nogueira TN, et al. Os níveis de metanefrinas urinárias fracionadas podem estar associados com piores achados histopatológicos no feocromocitoma?. *Rev Med UFC*. 2025;65(1):e78552.