DOI: 10.22278/2318-2660.2021.v45.nSupl_2.a3558

RELATO DE CASO

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2A: RELATO DE CASO

Sâmia Barreto Leal[a]
https://orcid.org/0000-0002-1272-6250
Nadia de Andrade Khouri[b]
https://orcid.org/0000-0001-7468-1273

Resumo

As neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) são síndromes genéticas autossômicas dominantes implicadas no desenvolvimento de neoplasias benignas ou malignas, envolvendo ao menos duas glândulas endócrinas. Entre seus subtipos, está a NEM2A, que consiste em carcinoma medular de tireoide (CMT), feocromocitoma e hiperparatireoidismo. Este texto apresente o relato de caso de um paciente de 40 anos, previamente hígido, que passou a apresentar episódios de cefaleia associada a sudorese profusa, vômitos e taquicardia. Evoluiu com distensão abdominal intensa após alimentação por via oral, perda ponderal, desnutrição, astenia, obstipação, humor deprimido e picos pressóricos. Exames laboratoriais evidenciaram alterações dos hormônios tireoidianos, PTH e hormônios da adrenal. Foi levantada a suspeita clínica de NEM2A, posteriormente corroborada pelos diagnósticos anatomopatológicos de feocromocitoma e CMT, associados à presença de hiperparatireoidismo. Foi possível concluir que, a despeito de sua baixa prevalência na população geral, a NEM é uma síndrome clínica de grande relevância, tendo em vista os impactos para os pacientes e famílias acometidas. Dessa forma, é necessário que os profissionais de saúde tenham conhecimento acerca da síndrome e que o Sistema Único de Saúde (SUS) esteja apto a assistir aos pacientes portadores de NEM, possibilitando diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Palavras-chave: Neoplasia endócrina múltipla. Neoplasia da glândula tireoide. Feocromocitoma. Hiperparatireoidismo.

[a] *Médica. Residente em clínica médica. Bolsista do Ministério da Saúde. Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: samialp@gmail.com*
[b] *Médica. Nefrologista. Preceptora da residência em clínica médica do Hospital Geral Roberto Santos. Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: nadiaakhouri@gmail.com*
Endereço para correspondência*: Hospital Geral Roberto Santos. Rua Estrada do Saboeiro, S/N, Cabula. Salvador, Bahia, Brasil. CEP: 40301-110. E-mail: hgrs.coreme@saude.ba.gov.br*

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2A: A CASE REPORT

Abstract

Multiple endocrine neoplasias (MEN) are dominant autosomal genetic syndromes involved in the development of benign or malignant tumors in at least two endocrine glands. MEN2A is one of its subtypes, which consists of medullary thyroid carcinoma (MTC), pheochromocytoma, and hyperparathyroidism. This study reports the case of a healthy 40-year-old male patient presenting with episodes of headache associated with profuse sweating, vomiting, and tachycardia. The patient evolved with severe abdominal distension after oral feeding, weight loss, malnutrition, asthenia, constipation, depressed mood, and pressure peaks. Laboratory tests showed abnormalities in thyroid, parathyroid (PTH), and adrenal hormones – thus raising the hypothesis of MEN2A, which was later corroborated by the histological diagnosis of pheochromocytoma and MTC, associated with hyperparathyroidism. The results indicate that, despite its low prevalence in the general population, MEN has a great impact on affected patients and families, thus being a relevant clinical syndrome. For enabling early diagnosis and adequate treatment, health professionals must be familiarized with such a condition, and the Brazilian Unified Health System (SUS) must be able to assist affected patients.

Keywords: Multiple endocrine neoplasm. Thyroid gland neoplasm. Pheochromocytoma. Hyperparathyroidism.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2A: REPORTE DE CASO

Resumen

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) son síndromes genéticos autosómicos dominantes involucrados en el desarrollo de neoplasias benignas o malignas, que afectan al menos dos glándulas endocrinas. Entre sus subtipos se encuentra NEM2A, que consiste en carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo. Este es un reporte de caso de un paciente de 40 años de edad, previamente sano, que comenzó a presentar episodios de cefalea asociada a sudoración profusa, vómitos y taquicardia. Evolucionó con distensión abdominal severa después de alimentarse, pérdida de peso, desnutrición, astenia, estreñimiento, estado de ánimo deprimido y picos de presión. Las pruebas de laboratorio mostraron alteraciones en las hormonas tiroideas, PTH y hormonas suprarrenales. Se planteó la hipótesis de MEN2A, posteriormente corroborada por el diagnóstico anatomopatológico de feocromocitoma y CMT, asociado

a hiperparatiroidismo. Se pudo concluir que, a pesar de su baja prevalencia en la población general, el NEM es un síndrome clínico de gran relevancia, dado el impacto que tiene en los pacientes y familiares afectados. Por tanto, es necesario que los profesionales sanitarios tengan conocimiento sobre el síndrome y que el Sistema Único de Salud (SUS) sea capaz de asistir a los pacientes con NEM, posibilitándoles diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

Palabras clave: Neoplasia endocrina múltiple. Neoplasia de la glándula tiroides. Feocromocitoma. Hiperparatiroidismo.

INTRODUÇÃO

As neoplasias endócrinas múltiplas (NEM) são síndromes genéticas autossômicas dominantes implicadas no desenvolvimento de neoplasias benignas ou malignas, envolvendo ao menos duas glândulas endócrinas. As NEM dividem-se em NEM tipo 1 e NEM tipo 2. Esta última, também conhecida como síndrome de Sipple, por sua vez subdivide-se em outras três formas: NEM2A, variantes de NEM2A e NEM2B. A NEM tipo 1 caracteriza-se por neoplasias em paratireoides, pâncreas endócrino e hipófise anterior. Na NEM2A clássica observa-se a presença de carcinoma medular de tireoide (CMT) na totalidade dos casos, além de feocromocitoma em cerca de 50% dos pacientes e hiperparatireoidismo primário em 10-25% dos acometidos. Entre as variantes da NEM2A estão o carcinoma medular de tireoide familiar (CMTF), NEM2A com amiloidose cutânea e NEM2A com doença de Hirschsprung (ou megacólon congênito). Já a NEM2B consiste em CMT em 100% dos casos, feocromocitoma, hábito marfanoide, ganglioneuromatose intestinal e neuromas da mucosa, além de ausência de acometimento de paratiroides[1,2].

As patogêneses da NEM tipo 1 e da NEM tipo 2 diferem em relação ao tipo de mutação genética que ocorre. Enquanto na NEM tipo 1 há mutações inativadoras que implicam a perda de genes de supressão tumoral, na NEM tipo 2 são observadas mutações ativadoras envolvendo o proto-oncogene RET no cromossomo 10. Por consequência, é possível verificar a formação de tumores em todos os órgãos derivados das células da crista neural nos quais o proto-oncogene RET é expresso – células C tireoidianas, células das paratireoides, células cromafins da medula adrenal e plexo autonômico entérico[3,4].

O diagnóstico clínico de NEM2 pode ser feito diante de um ou dois sintomas sugestivos, somados a avaliação genética ou história familiar positivas. No caso de pacientes com avaliação genética negativa, é preciso haver a presença de ao menos dois dos três principais acometimentos. Há indicação de rastreio para mutações do gene RET para qualquer paciente

com CMT ou feocromocitoma, pacientes com hiperplasia de células C da tireoide, crianças com doença de Hirschsprung, casos suspeitos de NEM2 e familiar em primeiro grau diagnosticado com NEM2. Pacientes com mutação do gene RET documentada, porém assintomáticos, devem manter rastreio regular.

Os dados epidemiológicos acerca das NEM são escassos na literatura, porém acredita-se que a prevalência de NEM tipo 1 seja de cerca de 1 caso a cada 30.000 habitantes, enquanto a prevalência de NEM tipo 2 seria de 1 caso a cada 35.000 habitantes na população geral. Entre as variantes da NEM tipo 2, a NEM2A clássica é a mais frequente, seguida pela variante CMTF. Estima-se que a prevalência de NEM2B esteja entre 1 cada 600.000 e 1 a cada 4.000.000, com uma incidência anual de 4 casos a cada 100.000.000 de habitantes[5,6].

O presente trabalho visa relatar um caso clínico de NEM2A acompanhado no Hospital Geral Roberto Santos (HGRS), em 2020, correlacionando os achados clínicos com dados relevantes da literatura médica a respeito do tema.

MATERIAL E MÉTODO

Este é um estudo qualitativo de caso clínico sobre neoplasia endócrina múltipla, previamente não diagnosticada, de paciente internado, após entrada na emergência em hospital terciário na capital do estado da Bahia.

Foram utilizados exames laboratoriais e de imagem como aprimoramento ao exame clínico e físico. As medicações utilizadas fazem parte do rol adquirido pela instituição e estão na relação nominal de medicamentos essenciais incorporados para atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS), aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

O prontuário na instituição é eletrônico, no qual foi registrada a evolução do caso, servindo de base de dados para o estudo. A análise do caso está condizente com achados embasados na literatura e reporta a necessidade de aprimoramento e resolubilidade no diagnóstico prévio.

O estudo foi desenvolvido obedecendo às normas éticas da pesquisa científica na instituição. Não há conflitos de interesse.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, com 40 anos de idade, relata que desde 2017 vem apresentando episódios de cefaleia frontal, bilateral, pulsátil, com intensidade 10/10, de curta duração, sem fator de piora e com remissão espontânea. Relata vômitos de conteúdo alimentar e taquicardia em associação aos episódios e nega sudorese. Refere que o quadro ocorria com frequência semanal, tinha curta duração e remissão espontânea. Refere aumento

da frequência e intensidade dos sintomas nos últimos 4 meses anteriores à admissão hospitalar, evoluindo com sudorese intensa e perda ponderal de 8 kg nesse período – passando de 64 a 56 kg, perda correspondente a 12,5% do peso corporal. Afirma que, após atendimento em Unidade de Pronto Atendimento (UPA), foi encaminhado para internação hospitalar devido a desidratação, desnutrição e queda do estado geral. Foi admitido no HGRS no dia 8 de julho de 2020, apresentando-se emagrecido e em uso de nutrição parenteral total (NPT) devido a relato de distensão abdominal intensa quando alimentação por via oral. Queixava-se de astenia, obstipação, humor deprimido e relatava picos pressóricos.

O paciente negou patologias prévias, uso contínuo de medicações, internamentos anteriores, cirurgias, traumas ou hemotransfusões. Referiu alergia a frutos do mar. Quanto a seus antecedentes familiares, o paciente referiu genitor com história de hipertensão arterial sistêmica e genitora falecida por hepatite não especificada. Em relação aos seus hábitos de vida, o paciente referiu etilismo aos finais de semana, negou tabagismo e uso de drogas ilícitas e relatou ter vida sexual ativa com parceira fixa.

Ao exame físico o paciente apresentava-se em ruim estado geral, emagrecido, com musculatura hipotrófica, desidratado, eupneico, anictérico, acianótico, afebril, taquicárdico e hipertenso. O exame segmentar dos aparelhos não evidenciou alterações dignas de nota.

Os exames laboratoriais demonstraram hipercalcemia persistente – Ca = 13,2 (13/07/2020); 15,1(18/07/2020); 12,2 (05/08/2020); 11,8 (10/08/2020) – e LDH elevado – 336. Chamava atenção ainda a elevação de marcadores tumorais: CA125 = 79,7 (valor de referência < 35), CEA = 28 (valor de referência até 5,0) e Alfa Feto Proteína = 13 (valor de referência até 7,0). O painel hormonal do paciente evidenciou elevação de TSH, PTH, SDHEA, atividade da renina, aldosterona e calcitonina, conforme apresentado na **Tabela 1**. Foram realizadas sorologias para hepatites virais, HTLV e HIV, obtendo-se resultado negativo para todas.

Tabela 1. Painel hormonal do paciente. Salvador, Bahia – 2020

	17/07	30/07	31/07	05/08	10/08
TSH (VR: 0,27-4,20)	6,0	4,9		5,0	
T4 livre (VR: 0,93-1,71)	1,1	1,0		0,9	
PTH (VR: 15-65)	121,5	84,3		175,2	84,39
SDHEA (VR: 106-464)			96,4		
Atividade da renina (VR: 2,8-39,9)			115,6		
Aldosterona (VR: 1,76-23,3)			6,78		
Calcitonina (VR: < 8,4)			158		
Adrenalina (VR: até 84)			4622		
Noradrenalina (VR: até 420)			14323		
Dopamina (VR: até 85)			90		
Metanefrinas urinárias			> 1000		
Cortisol					> 63,4

VR = valor de referência
Fonte: Dados do prontuário eletrônico do HGRS.

O paciente foi submetido a tomografia computadorizada de abdome com contraste em 10 de julho de 2020, na qual foram visualizados massas e nódulos sólidos heterogêneos e hipercaptantes acometendo difusamente as adrenais, agrupados/contíguos, à direita, medindo 2,6 cm e 5,7 cm e à esquerda, medindo 3,9 cm e 4,6 cm, os dois maiores com focos cístico-necróticos centrais, sem calcificações e/ou gordura, indeterminados. Moderada distensão fecal quase difusa do cólon (coproestase), com área de redução de calibre e tortuosidade ao nível do sigmoide, sem fatores causais evidentes.

Prosseguiu-se a investigação com ressonância magnética do abdome com contraste e com protocolo para avaliação de glândulas adrenais em 17 de julho de 2020, sendo evidenciadas formações nodulares heterogêneas, com realce irregular após contraste e restrição à difusão, de contornos regulares, sendo duas na adrenal direita, medindo 5,0×4,1 cm e 2,9×2,8 cm, e uma na adrenal esquerda, medindo 5,1×4,5 cm.

Foi realizada ultrassonografia (USG) da tireoide em 16 de julho de 2020, na qual foram visualizados nódulos hipoecogênicos descritos a seguir:

- Nódulo 1: sólido, hipoecoico com margens definidas, com focos hiperecogênicos de permeio e microcalcificações, localizado no terço superior do lobo direito, medindo 0,8×0,9×0,7 cm.
- Nódulo 2: sólido, hipoecoico, margens definidas, com focos hiperecogênicos de permeio, localizado no terço superior do lobo esquerdo, medindo 0,4×0,4×0,4 cm.

Ademais, foram descritas imagens ecogênicas, alongadas e globosas, sem hilo gorduroso, sugestivas de linfonodos de aspecto atípico, formulando-se como hipótese diagnóstica nódulos sólidos TIRADS 5 com linfonodomegalias atípicas no nível VI (linfonodos metastáticos).

O paciente foi encaminhado a serviço externo para realização de punção aspirativa por agulha fina da tireoide no dia 28 de setembro de 2020, obtendo o seguinte resultado:

- Nódulo em lobo direito localizado em terço superior/médio/inferior, sólido, heterogêneo, hipoecoico, com margem irregular, mais largo que alto, com foco ecogênico de permeio, que mede 0,9 cm.
- Nódulo em lobo esquerdo localizado em terço médio, sólido, heterogêneo, hipoecoico, com margem regular, mais alto que largo, com foco ecogênico de permeio, que mede 0,4 cm.
- Conclusão: nódulo proliferativo folicular classificação Bethesda categoria IV. Os achado citológicos das amostras eram atípicos, não sendo possível descartar a possibilidade de carcinoma medular da tireoide, recomendando-se correlação com dados clínicos e dosagem de calcitonina do material aspirado.

Uma cintilografia de paratireoide realizada em 26 de outubro de 2020 evidenciou área de acúmulo precoce e retenção tardia focal correspondente do sestamibi na projeção do terço inferior do lobo direito, podendo corresponder a adenoma de paratireoide ou nódulo tireoidiano hipermetabólico.

Diante dos achados radiológicos e do painel hormonal, o paciente foi submetido a adrenalectomia bilateral e tireoidectomia total, tendo os diagnósticos de feocromocitoma bilateral e CMT confirmados por biópsia e imuno-histoquímica. Para o preparo pré-operatório da adrenalectomia foi realizado bloqueio alfa-adrenérgico com doxazosina 2 mg a cada 8 horas durante 14 dias e bloqueio beta-adrenérgico com propranolol 40 mg a cada 8 horas. O paciente evoluiu com melhora do estado geral e segue em acompanhamento ambulatorial.

Não foi possível obter testagem genética para mutações do gene RET devido à indisponibilidade do exame na rede pública de saúde, entretanto, foram confirmados separadamente os diagnósticos de feocromocitoma, hiperparatireoidismo e CMT, corroborando a hipótese inicial de NEM2A.

DISCUSSÃO

A apresentação clínica e o tratamento da NEM2A, à qual se refere este relato de caso, correspondem às manifestações típicas e tratamentos específicos de cada um dos componentes da síndrome – CMT, feocromocitoma e hiperpatireoidismo primário, descritos adiante.

O CMT é um tumor neuroendócrino que acomete as células parafoliculares da tireoide, também chamadas de células C, produtoras de calcitonina. Trata-se de uma neoplasia multicêntrica, geralmente bilateral, que se manifesta clinicamente como um nódulo ou massa cervical. A faixa etária mais acometida pelo CMT é a de trinta a quarenta anos e 25% dos casos são hereditários, estando a maioria deles relacionada à NEM2A[4].

Em cerca de 50% dos casos há acometimento de linfonodos cervicais no momento do diagnóstico, podendo ocorrer mais tardiamente sintomas paraneoplásicos e metástases à distância, especialmente em fígado, ossos e pulmões. Alguns pacientes apresentam diarreia como manifestação inicial da doença, provavelmente devido à produção de fatores humorais pelo tumor. Pode-se observar também secreção ectópica de ACTH, levando à síndrome de Cushing em casos de doença avançada, com metástases ou tumores volumosos.

O diagnóstico e avaliação do CMT podem ser feitos por meio de USG da tireoide e dosagem de calcitonina, a qual costuma elevar-se proporcionalmente ao grau de hiperplasia da glândula tireoide. O tratamento padrão é cirúrgico, consistindo em tireoidectomia total com dissecção de linfonodos da cadeia central[6]. O antígeno carcinoembrionário (CEA) pode ser usado como marcador tumoral durante o seguimento pós-operatório.

O feocromocitoma é um tumor secretor de catecolamina originado de células cromafins da medula da glândula adrenal. Estima-se que a incidência de feocromocitoma seja de 0,8 casos a cada 100.000 habitantes por ano, entretanto, a sua taxa de incidência entre pacientes com NEM2 chega a 50%. A faixa etária mais acometida é a de quarenta anos e ambos os sexos são igualmente afetados. Apesar de a maioria dos casos ser esporádica, há uma relação genética/familiar em cerca de 40%, entre os quais a apresentação bilateral é mais frequente e a idade de diagnóstico mais precoce[7]. Além da NEM tipo 2, o feocromicitoma também está associado à síndrome de Hippel-Lindau e à neurofibromatose tipo 1.

O paciente do caso relatado apresentava a tríade clássica do feocromocitoma – cefaleia, sudorese e taquicardia. Metade dos pacientes acometidos cursa também com hipertensão paroxística, enquanto outra metade apresenta hipertensão primária ou níveis pressóricos dentro da normalidade. Nos casos de feocromocitoma relacionado à NEM2, ocorre predomínio de sintomas β-adrenérgicos, como taquicardia e palpitações, devido à produção excessiva de adrenalina, e a hipertensão torna-se mais frequente em pacientes com tumores volumosos, em que há também grande produção de noradrenalina[1]. Outros sintomas decorrentes do feocromocitoma incluem tremores, palidez, dispneia, astenia, ataques de pânico, edema agudo de pulmão, hipotensão ortostática, perda ponderal, constipação, leucocitose e hiperglicemia.

O diagnóstico de feocromocitoma é feito pela identificação laboratorial de hipersecreção de catecolaminas em associação a uma imagem compatível em tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome. As indicações de *screening* para feocromocitoma são diversas, dentre as quais destacam-se a sua tríade clássica (cefaleia, sudorese e taquicardia), hipertensão arterial em idade jovem, hipertensão resistente, história familiar de feocromocitoma ou de síndromes associadas e cardiomiopatia dilatada idiopática.

O tratamento do feocromocitoma é a adrenalectomia, unilateral ou bilateral, precedida por alfa-bloqueio medicamentoso. Apesar da alta frequência de acometimento bilateral em casos de feocromocitoma associado a NEM2, alguns autores sugerem que seja dada preferência à adrenalectomia unilateral, quando possível, visando evitar insuficiência adrenal e considerando que não há registro de feocromocitoma metastático em pacientes submetidos a adrenalectomia unilateral[6-8]. Outros autores propõem a adrenalectomia bilateral parcial com preservação do tecido cortical, procedimento associado a manutenção funcional em 80% dos casos, com taxa de recidiva de 20%[1].

Entre os pacientes com NEM, assim como na população geral, o hiperparatireoidismo frequentemente é assintomático, sendo diagnosticado laboratorialmente pela presença de níveis elevados ou normais de PTH em associação a hipercalcemia[9]. O paciente do caso

relatado, todavia, apresentava sintomas relacionados à hipercalcemia, como constipação, vômitos e astenia. A gama de manifestações clínicas e sistemas que podem ser acometidos pelo hiperpatireoidismo é vasta, conforme ilustrado no **Quadro 1**.

Quadro 1. Manifestações clínicas da hipercalcemia. Salvador, Bahia – 2020

Renais	Gastrointestinais	Cardiovasculares	Neurológicas	Muscoesqueléticas
Poliúria	Anorexia	Encurtamento do intervalo QT	Confusão mental	Diminuição da força muscular
Polidipsia	Náuseas e vômitos	Bradicardia	Concentração diminuída	Dor óssea
Nefrolitíase	Constipação	Hipertensão	Fadiga	Osteopenia
Acidose tubular distal	Doença ulcerosa péptica		Coma	Osteoporose
Insuficiência renal aguda e crônica	Pancreatite			

Fonte: Dados retirados do sistema UpToDate, 2021[10].

O tratamento para o hiperparatireoidismo é a paratireoidectomia das glândulas hiperplásicas ou total com implante em antebraço não dominante, em casos de doença grave. Está indicado tratamento cirúrgico para pacientes com hipercalcemia grave sintomática, alterações ósseas, nefrolitíase e nefrocalcinose, clearance de creatinina menor que 60 mL/minuto, doença neuromuscular e idade < 50 anos[1].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O relato de caso apresentado permite concluir que a NEM, apesar de rara, é uma síndrome clínica de grande relevância, tendo em vista os impactos gerados sobre pacientes e famílias acometidas.

Uma das limitações deste estudo foi a impossibilidade de avaliação genética, o que denota a necessidade de que o SUS esteja mais bem preparado para assistir a esse grupo de pacientes.

Por fim, são necessários mais estudos sobre o tema, visando a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado.

COLABORADORES

1. Concepção do projeto, análise e interpretação dos dados: Sâmia Barreto Leal.

2. Redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual: Sâmia Barreto Leal e Nadia de Andrade Khouri.

3. Revisão e/ou aprovação final da versão a ser publicada: Sâmia Barreto Leal.

4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra: Sâmia Barreto Leal.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues P, Castedo JL. Síndrome MEN Tipo 2. Arq Med. 2012;26(6):239-44.
2. Castinetti F, Moley J, Mulligan L, Waguespack SG. A comprehensive review on MEN 2B. Endocr Relat Cancer. 2018;25(2):T29-39.
3. Lips CJ, Ball DW. Clinical manifestations and diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2. Waltham: UpToDate Inc; 2021.
4. Znaczko A, Donnelly DE, Morrison PJ. Epidemiology, clinical features, and genetics of multiple endocrine neoplasia type 2B in a complete population. Oncologist. 2014;19(12):1284-6.
5. Maia AL, Gross JL, Puñales MK. Neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49(5):725-34.
6. Lips CJ, Ball DW. Approach to therapy in multiple endocrine neoplasia type 2. Waltham: UpToDate Inc; 2021.
7. Young Jr WF. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. Waltham: UpToDate Inc; 2021.
8. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenz-Roqueplo An-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915-42.
9. Young Jr WF, Kebebew E. Treatment of pheochromocytoma in adults. Waltham: UpToDate Inc; 2021.
10. Shane E. Clinical manifestations of hypercalcemia. Waltham: UpToDate Inc; 2021.

Recebido: 29.10.2021. Aprovado: 7.12.2021.