

As Bases Bioquímicas Do Feocromocitoma

The Biochemical Bases Of Pheochromocytoma

Gabriela Carvalho Silva¹, Juliana Peixoto Coelho da Silva¹, Leonardo de Figueiredo Augusto¹ e Prof. Mauro Pereira de Carvalho Salek².

Resumo: O feocromocitoma é um tumor das células cromafins, geralmente localizado nas glândulas adrenais, que produz excessivamente catecolaminas. A base bioquímica dessa condição envolve a desregulação na síntese, armazenamento e liberação de catecolaminas, levando a sintomas de hiperatividade do sistema nervoso simpático com a ativação de receptores alfa e beta adrenérgicos, sendo o principal a hipertensão arterial sistêmica. O diagnóstico inclui a medição dos níveis plasmáticos e urinários de catecolaminas e seus metabólitos e a imagem para localizar o tumor, sendo o tratamento mais indicado o cirúrgico.

Abstract: Pheochromocytoma is a tumor of chromaffin cells, usually located in the adrenal glands, that produces excessive catecholamines. The biochemical basis of this condition involves dysregulation in the synthesis, storage and release of catecholamines, leading to symptoms of hyperactivity of the sympathetic nervous system with activation of alpha and beta adrenergic receptors, the main one being systemic arterial hypertension. Diagnosis includes measurement of plasma and urinary levels of catecholamines and their metabolites and imaging to localize the tumor, with the most indicated treatment being surgery.

Introdução

Os feocromocitomas são tumores neuroendócrinos com origem nas células cromafins da medula suprarrenal, do eixo simpático–adrenomedular, as quais são produtoras de catecolaminas, como norepinefrina e epinefrina que, em excesso, desenvolvem grave hipertensão arterial sustentada ou paroxística, e outros sintomas [1]. A incidência mun-

dial anual do tumor varia entre dois e oito casos por milhão de pessoas, afetando igualmente ambos os sexos entre a terceira e a quinta década de vida [2].

A sintomatologia é promovida basicamente por três fatores, isolados ou associados, como a hipersecreção das catecolaminas, a pressão que o tumor faz nos órgãos, e as metástases, os quais podem gerar hipertensão arterial, cefaleia, sudo-

1 Graduando(a) do curso de medicina da Escola de Medicina Souza Marques.

2 Professor da disciplina Bioquímica Médica da Escola de Medicina Souza Marques.

rese, palidez, taquicardia paroxística, palpitações, ansiedade, perda de peso, náuseas, hipotensão ortostática, e outras complicações [3]. Além disso, sinais e sintomas cardiovasculares também podem estar presentes, como arritmias supraventriculares, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, que, ocasionalmente, pode ser crônica, danificando órgãos como o cérebro, o coração e os rins, e agindo como fator de risco para o desenvolvimento de pré-diabetes ou diabetes.

Nesse sentido, os feocromocitomas mostram-se habitualmente como um achado incidental, por análise radiológica e estudos laboratoriais, e o seu tratamento definitivo cirúrgico, com a ressecção do tumor [4]. As manifestações clínicas nem sempre são evidentes, e, normalmente, o tumor da suprarenal é detectado durante a pesquisa de diagnósticos diferenciais. Devido à crescente disponibilidade e utilização da tomografia computadorizada e ressonância magnética, a nível mundial, 50% dos feocromocitomas são descobertos incidentalmente em doentes assintomáticos ou durante a realização de exames imagiológicos por outras causas.

A importância do trabalho realizado reside no fato de esta condição clínica raramente ser suspeitada quando ocorre, de modo a afetar a qualidade de vida, e retardar o seu diagnóstico e prognóstico, o qual é

geralmente favorável, com recuperação completa, em quase todos os casos [5]. Nesse viés, o presente artigo objetivou desvelar os principais pontos relacionados ao feocromocitoma, a partir da discussão da fisiopatologia e da bioquímica, além da apresentação do quadro clínico, das síndromes genéticas associadas, e de os diagnósticos e de os tratamentos ligados a esse tumor neuroendócrino.

Discussão

Fisiopatologia E Bioquímica Do Feocromocitoma

O feocromocitoma, por ser derivado das células cromafins, localizadas principalmente na medula da glândula adrenal, tem como característica principal a hipersecreção de catecolaminas, como adrenalina e noradrenalina [2]. Em situações normais, elas estariam armazenadas em vesículas nas células cromafins e liberadas em resposta ao estresse; sua secreção seria regulada por mecanismos de feedback envolvendo os barorreceptores e o sistema nervoso central. Já no feocromocitoma, a liberação das catecolaminas é contínua, independente dos estímulos fisiológicos; os mecanismos de regulação são prejudicados e a produção descontrolada de catecolaminas ocorre de forma autônoma, possuindo efeitos sistêmicos devido à sua atuação nos receptores α e β -adrenérgicos [1].

Os receptores adrenérgicos são acoplados a uma proteína G; com a ligação das catecolaminas ao receptor, ele sofre uma mudança conformacional, a subunidade alfa se dissocia do GDP e se liga ao GTP, gerando a sinalização. No caso da proteína ser do tipo Gs, que é o caso de todos os receptores beta adrenérgicos, a subunidade alfa ligada ao GTP ativa a enzima adenililciclase, que tem como segundo mensageiro o AMP cíclico, que por sua vez ativa a proteína quinase A, que catalisa a fosforilação de resíduos de serina e treonina, inclusive presente na glicogênio fosforilase [5].

No caso dos receptores alfa 1, a proteína acoplada ao seu receptor é do tipo Gq. Essa proteína ativa a fosfolipase C, que possui dois segundos mensageiros, o diacilglicerol e o IP3. O IP3 tem o seu próprio segundo mensageiro, que é o Ca^{2+} , que sofrerá exocitose do retículo endoplasmático. O aumento do cálcio intracelular, junto com o diacilglicerol, ativa a proteína quinase C, que também promove cascatas de fosforilação em resíduos de serina e treonina em diversos locais [6].

Nos receptores do tipo alfa 1 adrenérgicos, aos quais a noradrenalina tem preferência, seus principais efeitos são vasoconstrição, principal causa da hipertensão arterial sistêmica nos pacientes de feocromocitoma, que, por serem numerosos nos vasos, possuem um efeito

significativo, midríase por conta da contração do músculo radial da íris, e contração do esfíncter urinário e intestinal, diminuindo sua motilidade. No fígado, quando ativado, esse receptor gera um efeito de glicogenólise e gliconeogênese, além de estimular a lipólise nos adipócitos, efeitos que levam a uma hiperglicemia e ao aumento do nível de ácidos graxos livres na circulação [4].

Já a adrenalina tem preferência pelos receptores do tipo beta 1 e 2. Os receptores adrenérgicos beta 1 estão localizados principalmente no coração, portanto, levam a um aumento do inotropismo e do cronotropismo (contratilidade e frequência cardíaca, respectivamente), gerando taquicardia e aumento do débito cardíaco, contribuindo para os sintomas da hipertensão. Além disso, estimulam o aumento da secreção de renina pelos rins, aumentando a retenção hídrica e, conseqüentemente, o volume sanguíneo e a pressão arterial [7].

Os receptores beta 2 estão presentes principalmente nos pulmões, relaxando o músculo liso da traqueia e os brônquios, com conseqüente broncodilatação. Eles também promovem a vasodilatação nos músculos esqueléticos, mas que não é o suficiente para superar a vasoconstrição resultante da ativação de alfa 1. No fígado, eles também estimulam a glicogenólise e a gliconeogênese, além de estimularem a

liberação de insulina pelas células beta do pâncreas, podendo causar resistência insulínica [3].

A hipertensão arterial dos pacientes do feocromocitoma é causada por um conjunto de fatores: a vasoconstrição, o aumento do inotropismo e do cronotropismo e a liberação de renina pelos rins. A vasoconstrição se dá pelo aumento da permeabilidade na membrana celular e no retículo sarcoplasmático ao cálcio após a noradrenalina se ligar aos receptores do tipo alfa 1. O aumento do cálcio intracelular é essencial para a contração da musculatura lisa dos vasos; ele se associa à proteína calmodulina, que por sua vez ativa a enzima miosina quinase. Ela promove uma cascata de fosforilação ativando a miosina que poderá interagir com a actina, contraindo o músculo [8].

Além disso, a renina liberada pelos rins participa da reação que transforma o angiotensinogênio em angiotensina 1, que, através da ECA (enzima conversora de angiotensina), é convertida em angiotensina 2. Dentre as ações da angiotensina 2, estão o estímulo da síntese e secreção da aldosterona, que promove a reabsorção de Na^+ no túbulo contorcido distal e ducto coletor, vasoconstrição, liberação de ADH (hormônio antidiurético) e reabsorção de água e sódio nos túbulos proximais. Todos esses processos promovem o aumento da resistência vascular peri-

férica e o aumento do volume sanguíneo, resultando em hipertensão arterial sistêmica [9].

A glicogenólise hepática começa com a glicogênio fosforilase, que possui a serina como aminoácido catalítico no seu centro ativo e é ativada pela fosforilase quinase, com uma cascata de fosforilação, que por sua vez também é ativada da forma fosforilada. Essa enzima quebra as ligações alfa-1,4 do glicogênio, liberando moléculas de glicose-1-fosfato da extremidade não redutora, que posteriormente sofrerão ação da fosfoglicomutase, que possui o papel inverso que tinha na glicogênese, gerando glicose-6-fosfato. Por fim, a glicose-6-fosfatase, presente principalmente no fígado, transforma a glicose-6-fosfato no produto final que é a glicose. Além disso, a enzima desramificadora quebra as ligações alfa-1,6 deixadas após a ação da glicogênio fosforilase, desfazendo as ramificações [10].

A gliconeogênese ocorre no citoplasma das células hepáticas e tem como substrato principal o oxaloacetato. O oxaloacetato pode ser obtido através de reações de transaminação com o aspartato como substrato, a partir do citrato ou a partir do malato com a enzima malato desidrogenase. Ele também pode ser resultado de uma reação anaplerótica do piruvato, catalisada pela piruvato carboxilase, que tem como único modulador positivo o

excesso de acetil-CoA, que também modula negativamente a piruvato desidrogenase, interrompendo a transformação do piruvato em acetil-CoA, sobrando oxaloacetato, que seria aceptor do acetil-CoA, para a gliconeogênese. Então, obtido o oxaloacetato, ele sofrerá ação da fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK), sendo transformado em fosfoenolpiruvato (PEP), intermediário da glicólise. Assim, com a presença do PEP, a glicólise é revertida na glicose-6-fosfato, que por sua vez será transformada em glicose pela glicose-6-fosfatase [1].

Assim, após esses dois processos, teremos um aumento significativo da glicemia, que estimula ainda mais a liberação de insulina. Isso, somado ao aumento da liberação de insulina pelo receptor beta 2, pode levar à resistência insulínica no paciente, resultando em diabetes mellitus tipo 2 [2].

Ainda, com o estímulo da lipólise pelos receptores do tipo beta 2, há o aumento de ácidos graxos livres na circulação, que sofrerão beta-oxidação, tendo o acetil-CoA como produto final, que será utilizado em processos como o Ciclo de Krebs para a obtenção de energia. Quando muito acelerado, aumenta o consumo de oxigênio pelas células, podendo causar angina.

Quando o acetil-CoA encontra-se em excesso em relação ao oxaloacetato, ele é transformado em

corpos cetônicos, sendo um sintoma comum dos diabéticos descompensados o hálito cetônico por conta deste processo, além do risco de acidose metabólica para o paciente [8].

Quadro Clínico

O quadro clínico do feocromocitoma é variado, sendo a hipertensão arterial a manifestação clínica mais presente, distúrbio que pode se apresentar de forma sustentada ou paroxística [1]. A hipertensão arterial pode ocasionar complicações como acidente vascular encefálico, angina, infarto do miocárdio, edema agudo pulmonar, taquiarritmias graves, insuficiência cardíaca ou renal agudas e até morte súbita [8]. Em raras ocasiões, os doentes apresentam uma condição denominada crise de feocromocitoma, ou crise multissistêmica de feocromocitoma, na qual podem ocorrer hipertensão ou hipotensão, hipertermia (temperatura >40°C), alterações do estado mental e disfunção de outros órgãos [3].

Além disso, outras manifestações clínicas comuns na presença do tumor são cefaleia, sudorese, palidez, rubor facial, dores, náuseas, vômitos, tremores, palpitações, fraqueza generalizada, ansiedade e até mesmo ataques de pânico [4]. A cefaleia pode ser ligeira ou grave e de duração variável. A tríade clássica, composta de cefaleia, sudorese profusa e palpitações, apresenta sensi-

bilidade de 89% e especificidade de 67% no diagnóstico de feocromocitoma [5].

Menos comumente, podem ocorrer hipotensão ortostática, turvação visual, papiledema, perda de peso, poliúria, polidipsia, constipação, aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos, resistência à insulina, hiperglicemia, leucocitose, perturbações psiquiátricas e, raramente, eritrocitose secundária devido à produção excessiva de eritropoietina. Raramente, o feocromocitoma está associado a cardiomiopatia atribuída ao excesso de catecolaminas, que é semelhante à cardiomiopatia induzida pelo estresse [7].

Vale ressaltar que as elevações paroxísticas de pressão, marcadas por hipertensão, taquicardia ou arritmia, não são muito comuns, mas podem estar presentes e ser ocasionadas por diversas situações, como exercícios, estresse, defecação, micção, indução anestésica, exames radiológicos contrastados, palpação do abdome, dilatação uterina durante a evolução da gravidez, entre outras [10]. Além disso, algumas substâncias também podem desencadeá-los, como antidepressivos tricíclicos, nicotina, betabloqueadores (usados sem o bloqueio alfa em pacientes com secreção predominante de epinefrina), ACTH, histamina, opiáceos e droperidol [2].

Os tumores produtores de epinefrina podem cursar com hipoten-

são, uma vez que o agonismo sobre os receptores beta-2 é maior que o agonismo sobre os receptores alfa-1. Em altas concentrações, no entanto, a epinefrina exerce maior efeito sobre os receptores alfa-1, pois esses receptores são mais prevalentes e têm distribuição difusa pelo organismo. Por outro lado, os tumores produtores de norepinefrina cursam mais com hipertensão, pois costumam agir mais sobre os receptores alfa-1 do que sobre os beta-2. Isso porque os receptores alfa-1, presentes principalmente na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, promovem a vasoconstrição, enquanto os receptores beta-2, presentes principalmente na musculatura esquelética, promovem vasodilatação [9].

Em casos mais raros, os pacientes com feocromocitoma podem ser assintomáticos, sendo diagnosticados acidentalmente após realização de exames de imagens por outras razões [11].

Síndromes Genéticas

O Feocromocitoma é um tumor raro das células cromafins da medula adrenal que pode estar associado a várias síndromes genéticas, de modo que são tumores neuroendócrinos com o mais elevado grau de hereditariedade (cerca de 40%) e com mutações somáticas em mais de 25 genes de suscetibilidade [8]. Em razão da notória incidência de mutações, alguns especialistas re-

comendam a análise de mutações somáticas para a realização de testes genéticos abrangentes em indivíduos com feocromocitoma [1].

Nesse viés, existem diversos fatores familiares que podem aumentar o risco de feocromocitoma, todos com herança autossômica dominante, como a Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), a neoplasia múltipla endócrina tipo 2 (MEN 2) e, de forma menos frequente, a neurofibromatose tipo 1 (NF 1) [4]. A etiologia dos feocromocitomas (FEO) e dos paragangliomas (PGL) esporádicos permanece desconhecida, porém, cerca de 25% dos pacientes apresentam uma condição hereditária, incluindo mutações de linhagem germinativa nos genes RET, VHL, NF1, SDHC, SDHD ou SDHAF2 [5]. Nos distúrbios familiares, sobretudo nas neoplasias endócrinas múltiplas 2A e 2B, os tumores são mais frequentemente bilaterais [9].

Na Doença de von Hippel-Lindau (VHL), o gene associado é o VHL e a incidência de feocromocitoma é de 10-20% dos pacientes com mutação nesse gene [3]. É uma doença autossômica dominante, com expressão variável e penetrância relacionada com a idade (>90% aos 60 anos). Essa patologia é causada por mutações no gene supressor tumoral VHL, localizado no cromossoma 3p25.56, que codifica a proteína pVHL envolvida na angio-

gênese, através da regulação da atividade do fator 1 alfa induzido pela hipoxia (HIF-1a). A perda de função desta proteína leva à manifestação clínica da doença, caracterizada pela presença de tumores benignos e malignos. Nesta síndrome, os tumores mais frequentes são os feocromocitomas, habitualmente bilaterais e múltiplos (mais de 50%), e menos de 5% dos doentes têm formas malignas. Esses tumores produzem apenas noradrenalina devido à baixa expressão da feniletanolina-N—metiltransferase (PNMT), pelo que o seu diagnóstico bioquímico se baseia na detecção de elevados níveis de normetanefrina no plasma ou na urina [2].

A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (MEN2) é uma doença autossômica dominante e o gene associado é o RET, localizado no cromossoma 10q11.2, que codifica um receptor transmembranar tirosina cinase envolvido na regulação da proliferação celular e apoptose [7]. Os subtipos são: MEN2A e MEN2B. A incidência de feocromocitoma (FEO) é de cerca de 50% dos casos de MEN2A e MEN2B. Os tumores produtores de catecolaminas que surgem no MEN2 são sobretudo FEO benignos e bilaterais em mais de 50% dos doentes. Menos de 5% são malignos, sendo o risco maior em crianças com MEN 2B, em situações de tumores com grandes dimensões. Nestes casos, a catecolami-

na predominantemente secretada é a epinefrina e os paroxismos hipertensivos são frequentes. Outras afecções que podem estar associadas são: colelitíase, diabetes, hipercalcemia, policitemia e rabdomiólise [10].

A Neurofibromatose tipo 1 (NF1) ou doença de Von Recklinghausen é uma doença autossômica dominante que ocorre em decorrência de mutações inativadoras no gene da neurofibromina, um supressor tumoral, localizado no cromossoma 17q11.26. Caracteriza-se pela presença de múltiplos tumores, entre os quais o feocromocitoma, que pode surgir em 0,1-5,7% dos casos, e nos casos de doentes com NF1 hipertensos, essa percentagem ascende aos 50% [11]. Nesta síndrome, o diagnóstico de FEO/PGL é feito na quinta década de vida (idade média: 42 anos). Na maioria dos casos, os tumores são FEO benignos e unilaterais (84%), seguidos de FEO bilaterais (10%). Os casos de malignidade surgem em cerca de 12%. Os FEO/PGL funcionantes da NF1 produzem sobretudo noradrenalina, pelo que a hipertensão e os sintomas adrenérgicos dominam o quadro clínico. Apesar disso, 22% dos casos surgem sem esses sintomas.

Além dessas, outras síndromes genéticas também podem desencadear o feocromocitoma, mais raras, como Paragangliomas Feocromocitomas Hereditários (SDHx), Síndro-

me de Carney-Stratakis e Síndrome de Carney Complex. No geral, as síndromes são hereditárias e demandam vigilância ativa, pois o feocromocitoma pode ser bilateral e maligno em algumas dessas condições. A triagem genética é importante para pacientes com feocromocitoma, especialmente se houver história familiar ou outros sinais sugestivos dessas síndromes.

Diagnóstico

O diagnóstico de feocromocitoma é baseado na confirmação da produção autônoma de catecolaminas ou seus metabólitos, sendo disponíveis as dosagens de ácido vanililmandélico (VMA), adrenalina e noradrenalina plasmáticas e urinárias, metanefrinas e normetanefrinas urinárias [12][13]. Além disso, são realizados testes funcionais, que são utilizados quando há suspeita da doença, mas as dosagens realizadas não foram esclarecedoras. O teste de supressão com clonidina é o mais usado, baseando-se na administração de um agonista alfa 2 adrenérgico, que provoca em hipertensos verdadeiros a diminuição das catecolaminas em até 3 horas após o uso da droga; entretanto, tal efeito não é observado em casos de feocromocitoma [14].

Além desse diagnóstico clínico e laboratorial, é necessário um diagnóstico anatômico do tumor, pois facilita a ressecção cirúrgica. A ul-

trassonografia é muito utilizada para tal método, mas o padrão ouro para visualização é a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, em casos mais específicos [15].

Vale a pena ressaltar os diagnósticos diferenciais do feocromocitoma, incluindo hipertensão essencial, ansiedade, síndrome do pânico, epilepsia, uso de drogas, falência barorreflexa e hiperplasia medular, entre outros. Tendo em vista a semelhança dos sintomas dessas doenças em comparação ao tumor, o erro diagnóstico é comum, principalmente em casos atípicos ou assintomáticos [16][3].

Tratamento

O tratamento de escolha, na maioria dos casos, é a ressecção cirúrgica, sendo necessário a administração de bloqueadores alfa-adrenérgicos por no mínimo duas semanas antes da cirurgia, para controle dos paroxismos, sendo a fenoxibenzamina e a prazosina os mais usados [1][8]. Há também a utilização de beta-bloqueadores após a utilização de bloqueadores alfa para controlar taquiarritmias e angina. É imperativo realizar o bloqueio alfa em primeiro lugar, pois pode ocorrer piora da hipertensão arterial ou edema agudo de pulmão, uma vez que os beta-bloqueadores podem levar a uma resposta em excesso dos recep-

tores adrenérgicos quando estes se ligam às catecolaminas [3].

Após a ressecção cirúrgica, pode haver casos de hipotensão, já que os receptores adrenérgicos estarão dessensibilizados frente as catecolaminas e os fármacos possuem ação de longa duração [11]. Durante a cirurgia, todo feocromocitoma deve ser tratado como um potencial tumor maligno, sendo necessária a retirada de uma cápsula intacta, com tecido conjuntivo ao redor e gordura. Essa malignidade pode ser constatada pela presença de metástase em ossos, fígado e pulmões [4].

Em geral, o prognóstico é bom, sendo a maioria dos pacientes curados após a cirurgia [10].

Conclusão

Portanto, o feocromocitoma, tumor das células cromafins da medula suprarrenal, é uma patologia em que se deve ter uma enorme atenção ao estar diante dela, uma vez que seus sintomas são muito comuns com outras doenças e que, por isso, pode levar a um erro diagnóstico e desencadear prejuízo ao paciente [1][8]. Desse modo, a compreensão aprofundada da fisiopatologia, do quadro clínico e das particularidades bioquímicas do feocromocitoma é essencial para o manejo eficaz da doença, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e a prevenção de complicações [11][3].

Além disso, é necessário o estudo genético do indivíduo, visto que essa doença possui uma hereditariedade significativa, podendo assim, se manifestar na família [4]. Desse modo, com esse conhecimento dos genes, o diagnóstico da patologia apresenta-se de forma mais rápida e, com isso, há melhores chances de um bom prognóstico, podendo indicá-lo para o melhor tratamento e promover uma recuperação completa do doente [2][6].

Referências Bibliográficas

- [1] Young WF, et al. Pheochromocytoma: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocr Rev.* 2024;45(2):235-263.
- [2] Sánchez Sosa J, Peiger-Flores BM. Feocromocitoma: aspectos clínicos y diagnósticos. *Rev Méd.* 2023;50(3):45-58.
- [3] Malachias MVB, Vinicius M. Pheochromocytoma: clinical presentation and diagnostic criteria. *Braz J Hypertens.* 2002;9(1):45-52.
- [4] Ferreira AC, Vilaverde M. Tratamento do feocromocitoma. *J Endocrinol.* 2014;43(2):34-39.
- [5] Brunton L. Pheochromocytoma: diagnosis and management. *Clin Endocrinol.* 2012;76(5):733-739.
- [6] Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica.* 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- [7] Krieger NR, et al. The role of catecholamines in the pathophysiology of pheochromocytoma. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1185-1192.
- [8] Pacak K. Pheochromocytoma: a clinical perspective. *Am J Hypertens.* 2022;35(3):293-300.
- [9] Pereira SA, et al. Cardiovascular complications of pheochromocytoma. *Eur J Cardiol.* 2004;96(5):119-125.
- [10] Façal SM, Shiota M. Glucose metabolism and pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 1997;29(4):233-238.
- [11] Bovio G, et al. Pheochromocytoma: Diagnosis and Management. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):685-95.
- [12] Lenders, J. W. M., & Pacak, K. (2017). Clinical Presentation and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 102(10), 3675-3681. DOI: 10.1210/jc.2017-01302.
- [13] Timmers, H. J. L. M., et al. (2016). The Diagnosis and Treatment of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Review. *European Journal of Endocrinology,* 175(4), R177-R188. DOI: 10.1530/EJE-16-0521.
- [14] Miller, B. S., et al. (2019). Diagnosis and Management of Pheochromocytoma: A Review of Current Guidelines. *American Journal of Medicine,* 132(3), 333-340. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.10.013.
- [15] Favier, J., et al. (2021). Pheochromocytoma and Paraganglioma: Advances in Diagnosis and Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America,* 50(4), 705-719. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.08.002.
- [16] Kline, G. A., et al. (2018). Clinical Approach to the Diagnosis and Management of Pheochromocytoma: An Update. *Canadian Journal of Diabetes,* 42(5), 486-492. DOI: 10.1016/j.cjcd.2018.03.012.