

## Aspectos clínicos e radiológicos indicadores de malignidade nos paragangliomas

### Clinical and radiological aspects of malignity indicators in paragangliomas

DOI:10.34119/bjhrv4n2-181

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 15/03/2021

#### **Gabriel Albuquerque Mesquita**

Acadêmico do curso de Medicina, pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna  
Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: gabriel\_albuquerque0304@hotmail.com

#### **Victoria Cristina Lodron Pires**

Acadêmica do curso de Medicina, pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna  
Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: vic.lobato@hotmail.com

#### **João Victor de Miranda Avelar**

Acadêmico do curso de Medicina, pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna  
Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: jv\_avelar@hotmail.com

#### **João Pedro Santana Vieira**

Acadêmico do curso de Medicina, pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna  
Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: jpsantanavieira@hotmail.com

#### **Beatriz Martins Guerra Pantuza Almeida**

Acadêmica do curso de Medicina, pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna  
Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: biapantuza@hotmail.com

#### **Luís Fernando Mendes Pereira**

Acadêmico do curso de Medicina, pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna  
Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: f.luis100p@gmail.com

#### **Rômulo Vinícius Dutra Menezes**

Acadêmico do curso de Medicina, pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: romulodutra@hotmail.com

**Thales Rezende Correa**

Acadêmico do curso de Medicina, pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna  
Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: thalesrezendec@gmail.com

**Vitor Carreira Braga**

Acadêmico do curso de Medicina pela Fundação Universidade de Itaúna  
Instituição: Universidade de Itaúna  
Endereço: Rodovia MG 431, Km 45, s/n – Itaúna, Minas Gerais, CEP: 35680-142  
E-mail: vitor.cbraga@hotmail.com

**Luis Fernando Faria Oliveira**

Médico generalista, pela Fundação Universidade de Itaúna e Residente de Radiologia  
pela SCMBH  
Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte - SCMBH  
Endereço: Av. Francisco Sales, 1111 - Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, CEP:  
30150-221  
E-mail: luisfernandofaria@outlook.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Paragangliomas são tumores neuroendócrinos de localização extra-adrenal, originados nos gânglios do sistema nervoso periférico autônomo, distribuídos desde a base do crânio até o assoalho pélvico. São classificados de acordo com sua função em simpáticos e parassimpáticos. A apresentação clínica é variável de acordo com a sua localização e neurotransmissor secretado. Possuem baixa incidência de malignidade, cerca de 25%. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa na literatura com busca nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) utilizando os descritores do DECS: “Paraganglioma”, “Neuroendocrine tumors”, “diagnostic imaging” e “Paraganglioma, Extra-Adrenal”. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A diferenciação entre tumores malignos e benignos ainda é incerta, pois determinadas características podem ser observadas em ambos. Este estudo revisional apresenta parâmetros radiológicos em associação com a medicina nuclear e aspectos clínicos, na tentativa de esclarecer esta diferenciação, tanto no diagnóstico como no estadiamento e tratamento. **CONCLUSÃO:** Até hoje, vários marcadores bioquímicos, histológicos, imunohistoquímicos e radiológicos não demonstraram individualmente a capacidade de determinar malignidade. No entanto, algumas características desses exames quando correlacionados parecem ter relação com o risco potencial maligno.

**Palavras-chave:** Paraganglioma, Tumores Neuroendócrinos, Diagnóstico de Imagem, Paraganglioma Extra-adrenal.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Paragangliomas are neuroendocrine tumors with an extra-adrenal location, originated in the ganglia of the autonomic peripheral nervous system, distributed from the base of the skull to the pelvic floor. They are classified according to their

function into sympathetic and parasympathetic. The clinical presentation is variable according to its location and secreted neurotransmitter. They have a low incidence of malignancy, around 25%. **METHODOLOGY:** This is a narrative review of the literature, using the U.S National Library of Medicine (Pubmed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases using the descriptors “Paraganglioma”, “Neuroendocrine Tumors”, “Diagnostic Imaging” e “Paraganglioma, Extra-Adrenal”. **RESULTS AND DISCUSSION:** The differentiation between malignant and benign tumors is still uncertain, as some characteristics can be observed in both. This revisional study analyzes radiological parameters in association with nuclear medicine and clinical aspects, in an attempt to clarify this differentiation, both in diagnosis and in staging and treatment. **CONCLUSION:** To date, several biochemical, histological, immunohistochemical and radiological markers have not individually demonstrated the ability to determine malignancy. However, some characteristics of these tests correlated seem to be related to the potential malignant risk.

**Keywords:** Paraganglioma, Neuroendocrine Tumors, Diagnostic Imaging, Extra-Adrenal Paraganglioma.

## 1 INTRODUÇÃO

Os paragangliomas (PGL) são neoplasias neuroendócrinas raras, que têm origem embriológica da crista neural, que posteriormente origina as células cromafins e localizam-se ao longo das cadeias ganglionares da região cervical até a cavidade pélvica. Apesar de raros, são os paragangliomas mais comuns os originados na região da cabeça e pescoço (60-70%). Essa neoplasia é, em grande parte das vezes, hipervascularizada, de origem familiar e crescimento lento, e não há predisposição por sexo. Possuem baixa incidência mundial, acometendo 1/300000 indivíduos por ano e geralmente tem preferência por adultos jovens, de 30-50 anos. (PALHA A, et al., 2017).

A manifestação mais comum é a hipertensão arterial, além de cefaléia, taquicardia, diaforese, palidez e ansiedade. A tomografia computadorizada e ressonância magnética são exames de primeira linha, mas estudos funcionais, como cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG), cintilografia com análogos da somatostatina e tomografia por emissão de positrons (PET CT), têm grande importância. Logo, o diagnóstico e estadiamento se baseiam na realização de exames de imagem e funcionais.

Estudos recentes demonstraram que 40% - 60% dos PGL derivam de mutações da linha germinativa, isso indica que o estudo genético também é um exame a ser considerado, auxiliando na precisão diagnóstica adequada. A terapêutica radiometabólica, como <sup>131</sup>I-MIBG e *peptide receptor radionucleotide therapy* estão sendo utilizadas amplamente, apesar da cirurgia ser ainda o tratamento de escolha. (FENG N, et al., 2009).

Os paragânglios são divididos em dois tipos, simpáticos e parassimpáticos, se diferenciando em distribuição e produtos de secreção. Desta forma os tumores também seguem essa classificação. Os paragangliomas simpáticos são encontrados em regiões axiais do tronco ao longo do sistema pré e paravertebral simpático ou em tecido conjuntivo perto de órgãos pélvicos, já os parassimpáticos estão localizados em cabeça e pescoço ao longo dos ramos dos nervos glossofaríngeo (NC IX) e vago (NC X). Os dois tipos de paragânglios produzem catecolaminas, no entanto os tumores simpáticos tem maior relação com sinais clínicos relacionados a produção excessiva desses neurotransmissores, visto que neoplasias associadas a grandes quantidades de epinefrina, em quase todos os casos, são de origem simpática. Apenas 5% dos tumores parassimpáticos produzem catecolaminas, sendo que os seus sintomas são mais associados ao efeito de massa tumoral. (BARNES, et al., 2005).

Ainda não existem critérios padronizados para identificação de malignidades nesses tumores, sendo considerados malignos apenas quando encontradas células com características neoplásicas em áreas em que o tecido para ganglionar é ausente. Por isso alguns aspectos com múltiplas observações microscópicas, tais como necrose tumoral, alta celularidade, monotonia celular, invasão vascular associado a análise imunofenotípica e exames funcionais tem se mostrado promissoras nessa diferenciação. (FENG N, et al., 2009).

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa na literatura que foi realizada a partir de uma busca nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (SciELO) utilizando os descritores do DECS: “Paraganglioma”, “Neuroendocrine tumors”, “diagnostic imaging”, “Paraganglioma, Extra-Adrenal”, os quais foram combinados pelo uso do operador booleano *AND*. A pesquisa bibliográfica foi realizada no mês de dezembro de 2020. Baseou-se em artigos científicos completos, publicados nos últimos quinze anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Critérios de inclusão: leitura e análise de títulos e abstract de estudos recentes. Critérios de exclusão: Artigos publicados há mais de 15 anos, publicações científicas repetidas ou cujo tema não contemplavam o objetivo deste estudo não foram incluídos. Foram selecionados 21 artigos de maior relevância.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora a maioria dos PGLs sejam tumores benignos, cerca de 15 – 35% são malignos, e a diferenciação entre eles pode ser um grande desafio para a equipe médica. (PALHA A, et al., 2017). Não existem ainda marcadores (bioquímicos, histológicos, genéticos ou imaginológicos) capazes de diferenciar com alta especificidade uma lesão maligna de benigna, fazendo com que a confirmação diagnóstica definitiva se dê pela presença de metástases.

No entanto, grande parte dos pacientes portadores de PGLs malignos não apresentam evidências de metastização ao diagnóstico inicial, podendo apresentá-las anos mais tarde. (KANTOROVICH V, ET AL., 2010). Nota-se extrema importância que seja feita uma caracterização precoce do potencial maligno do tumor, evitando que a identificação da evolução maligna da doença seja feita em um momento tardio, quando as metástases já são multifocais e o quadro tem pior prognóstico.

A avaliação meramente clínica do paciente não é um bom diferenciador entre tumores benignos e malignos, já que os sinais e sintomas podem ser semelhantes, principalmente quando o paraganglioma é de origem simpática e funcionante. Inclui dentre as manifestações clínicas a hipertensão arterial, cefaleia, palpitação e sudorese. Em alguns casos também há relatos de dispneia, astenia, perturbação visual, arritmia e distúrbios metabólicos, como a intolerância a glicose. (ANTUNES, et al., 2014). Já quando o PGL tem sua origem parassimpática e assim é geralmente não-funcionante, os únicos indícios de malignidade podem ser as repercussões do efeito de massa do tumor. Além disso, em casos mais avançados já é possível o relato de anorexia e perda de peso, bem como as manifestações consequentes da invasão tecidual, como a dor óssea. (PARENTI G, et al., 2012).

O estudo bioquímico faz parte da avaliação do paciente com PGL, estando indicado para todos os doentes, com sintomatologia adrenérgica ou não. Nele, inclui-se a dosagem de metanefrinas urinárias e plasmáticas fracionadas. Os paragangliomas funcionais benignos majoritariamente secretam noradrenalina, sendo que a secreção parcial ou única de dopamina está relacionada a uma maior chance de o tumor ser menos diferenciado, caracterizando um indício de malignidade. (PARENTI G, et al., 2012). Por isso, níveis aumentados de metoxitiramina, metabólito da dopamina, constituem um marcador de malignidade, com uma sensibilidade de até 70%. (LENDERS JWM, et al., 2014) (EISENHOFER G, et al., 2012). Além disso, PGLs associados a mutação SDHB constituem situações altamente associadas a malignidade. (ANTUNES, et al., 2014)

Especialmente em paragangliomas não-funcionantes, está recomendada a dosagem de cromogranina A (CgA), uma proteína produzida por tumores neuroendócrinos. Valores muito elevados dessa proteína podem sugerir malignidade e os seus níveis são diretamente proporcionais ao volume tumoral. (ANDERSEN KF, et al., 2011). Apesar da alta sensibilidade, este marcador possui baixa especificidade, podendo seu resultado positivo ser falseado por situações como insuficiência renal, hepática ou no uso de inibidores de bombas de prótons. (CROSSMIT EP, et al., 2014). A enolase neuro-específica e a adrenocorticotrofina são outros biomarcadores que também parecem estar mais relacionados com o carácter maligno. Por outro lado, a expressão de secretogranina II e das pró-hormona convertases I e II estão mais relacionadas com os tumores benignos. (ANTUNES, et al., 2014).

Ao contrário de muitos tipos de neoplasias, a histologia ainda não consegue definir o diagnóstico de lesão maligna nos PGLs, raramente apresentando características com importância diferencial. Sendo assim, muitas escalas e escores baseados em parâmetros histológicos e imunohistoquímicos já foram propostos e utilizados durante anos, como a pioneira, apresentada por Linnoila et al. ou o mais conhecido, PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score). Porém, estudos recentes vieram pôr em cheque a validade destes e outros modelos e carecem de mais pesquisas para serem aplicados no uso clínico. (KOREVAAR TIM, et al., 2011).

A genética tem se mostrado uma área muito promissora na avaliação de tumores neuroendócrinos. Com a descoberta de novos genes associados aos PGLs hoje se sabe que pelo menos 40% dos pacientes sejam portadores de mutações da linha germinativa, e estas estão relacionado a um maior risco de recorrência, multifocalidade e malignidade. Espicula-se ainda que esta porcentagem tenda a crescer, pois apesar de ainda não ser encontrada nenhuma mutação pelos métodos actuais, há muitos casos de indivíduos atingidos em idades jovens classificados como esporádicos ou com história familiar positiva. (PALHA A, et al., 2017) (MARTINS R, et al., 2014).

Os paragangliomas também podem estar relacionados a diversas síndromes genéticas, como a Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) tipo 2; a Síndrome de Paraganglioma Familiar; a Doença de Von Hippel-Lindau e a Neurofibromatose. (WELANDER J, et al., 2011). Dentre elas, a Síndrome de Paraganglioma Familiar tipo 4 destaca-se como a com maior taxa de malignidade dos tumores, sendo que a mutação SDHB é a que apresenta o maior risco (até 71%), e por isso é sempre necessária a pesquisa

de lesões metastáticas como parte da avaliação pré-operatória. (TAIB D, et al., 2012) (FISHBEIN L, et al., 2013).

Tanto imagens anatômicas quanto funcionais dos PGLs são necessárias para diagnóstico e estadiamento. A avaliação anatômica inclui tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM). Existem múltiplas modalidades de imagem funcional:  $^{123}\text{I}$  Cintilografia I-MIBG,  $^{18}\text{F}$ -FDA PET,  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET e  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE- PET.

A RM além de ter maior taxa de detecção dos tumores extra-adrenais, não apresenta exposição a radiações e também confere maiores sensibilidade (90-100%) e especificidade (50-100%) que a TC, sendo então preferível. Normalmente espera-se que na TC, ao contrário dos tumores malignos, os tumores benignos se mostrem mais homogêneos (46%) e com margens mais bem definidas (92%). (COSTA SRP, et al., 2008). Na maioria dos casos relatados, os PGLs apresentam sinal hiperintenso na fase T2 da RM por serem tumores altamente vascularizados. Enquanto que nos PGLs malignos, devido a áreas tumorais necróticas e hemorrágicas este sinal pode não se apresentar hiperintenso. A localização e o tamanho do tumor ajudam a guiar o melhor método de imagem. (ANTUNES, et al., 2014).

Maioritariamente quando estamos diante de tumores múltiplos, superiores a 5 cm, de localização extra-adrenal ou mutação no gene SDHB, é indicada a realização de exames de imagem funcionais através de tomografia de emissão de positrões (PET) ou tomografia por emissão de fóton único (SPECT). As células cromafins possuem transportadores de norepinefrina humana (hNETs) que carregam e armazenam em grânulos citoplasmáticos a metaiodobenzilguanidina (MIBG). Assim, a cintigrafia através da MIBG marcada com iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) é a primeira técnica de aquisição de imagem funcional utilizada, permitindo um exame de “corpo inteiro”. O mapeamento com (MIBG) pode auxiliar no diagnóstico tanto no tumor primário, quanto na lesão residual ou recidivada. (ANTUNES, et al., 2014) (KOREVAAR TIM, et al., 2011).

Adicionalmente, especialmente em caso de alta suspeita de malignidade, outras técnicas de medicina nuclear podem ser utilizadas, através de substâncias radiomarcadoras análogas da somatostatina, como o índio-111-DTPA-ocreótido ( $^{111}\text{In}$ DTPAOC, Octreoscan). Tumores ou metástases podem ser pesquisados a partir do uso desses radiomarcadores já que as células cromafins possuem também receptores de somatostatina. Esta técnica obteve, segundo alguns ensaios, uma sensibilidade aproximadamente de 90% para localização de PGLs abdominais ou de cabeça e pescoço

malignos. (KOREVAAR TIM, et al., 2011). Sobretudo na detecção de pequenas lesões e de tumores cujas células apresentavam baixa densidade de receptores de somatostatina, pode usar-se também o gálio-68 para marcar substâncias na PET (68Ga-DOTATOC), mostrando maior sensibilidade que o Octreoscan nesses casos. (ANTUNES, et al., 2014).

A função das técnicas de medicina nuclear e imagiologia ainda são limitadas relativas à determinação do potencial maligno dos tumores, já que permitem apenas confirmar a metastização. Porém, novos métodos em estudo que detectam a ocorrência de apoptose, stress oxidativo e angiogênese no próprio tumor poderão dar às técnicas de obtenção de imagem um papel preditivo mais importante. (ANTUNES, et al., 2014).

### 3.1 PARAGANGLIOMA DE CABEÇA E PESCOÇO

Os paragangliomas dessa região são os mais comuns, sendo que a principal topografia é o corpo carotídeo e normalmente o tumor nessa região é de origem parassimpática não-funcionante. Eles podem se manifestar por uma massa pulsátil abaixo da mandíbula, acompanhado de hipoacusia, disfonia, disfagia e em casos graves com paralisia dos pares de nervos cranianos. (COSTA SRP, et al., 2008). Portanto, apesar de lesões malignas serem raras nos PGLs de cabeça e pescoço, as neoplasias podem apresentar comportamento maligno, devido ao efeito compressivo de massa.

Mais frequentemente, os tumores de cabeça e pescoço malignos metastizam para os gânglios cervicais, com sobrevida em 5 anos de 77%. Entretanto, em apresentações incomuns também podem fazer metástases à distância para os ossos e pulmões, com redução significativa da sobrevida em 5 anos, que passa a ser de 12%.

### 3.2 PARAGANGLIOMAS TORACOABDOMINAIS

Quando presentes em região toracoabdominal, os PGLs são, em sua maioria, de origem simpática, e por isso costumam se manifestar com uma síndrome adrenérgica. Estes são relacionados a apresentações malignas mais frequentes do que os PGLs cervicais, e tendem a metastizar habitualmente para pulmão, fígado e ossos. (CROSSMIT EP, et al., 2014).

Dentre os paragangliomas abdominais, os de topografia pré-aórtica, quando não-funcionantes, são vítimas de um diagnóstico mais difícil. Isso ocorre devido a raridade de se encontrar esses tumores retroperitoneais em sua forma não secretante de catecolaminas. Nesse caso, eles fazem diagnóstico diferencial com os sarcomas



retroperitoneais. (KOREVAAR TIM, et al., 2011). Essa diferenciação deve ser lembrada, já que altera completamente o prognóstico e seguimento do paciente.

### 3.3 TRATAMENTO

#### 3.3.1 Cirurgia

A cirurgia é o tratamento de eleição dos PGLs pelo potencial de cura definitiva. Por vezes uma abordagem mais conservadora pode estar indicada no caso de tumores não secretores, de menores dimensões (< 2-3 cm) e assintomáticos. No entanto, na maioria dos pacientes com doença maligna esta abordagem não é curativa, a não ser que os pacientes apresentem apenas metástases loco-regionais ou isoladas à distância e ressecáveis.

Assim, na doença maligna a cirurgia pode oferecer alguns benefícios, tais como, redução da secreção hormonal para alívio dos sintomas, prevenção de complicações relacionadas com localização anatômica da metástase, por exemplo, compressão de estruturas como o trato urinário, e ainda pode aumentar a eficácia de outras terapêuticas. (ANDERSEN KF, et al., 2011). As metástases ósseas necessitam frequentemente de ser excisadas ou, pelo menos, reduzidas quer cirurgicamente quer por radioterapia, visto provocarem dor intensa. As hepáticas podem ser tratadas por ressecção cirúrgica, embolização ou ablação por radiofrequência. Em caso de alto risco de malignidade, como por exemplo, por mutação SDHB, deve ser realizada uma excisão total do tumor por via aberta. (MILADORVIC R, et al., 2010).

A preparação pré-operatória é fundamental para minimizar as complicações cirúrgicas, estando indicada nos paragangliomas secretores, dado o risco acrescido de crise hipertensiva, arritmias, hipotensão grave ou choque hipovolêmico. (LENDERS JWM, et al., 2014). O bloqueio alfa-adrenérgico deve ser realizado pelo menos de 7 a 14 dias antes da realização da cirurgia, procurando alcançar a normalização da pressão arterial e reduzir a vasoconstrição sistêmica. O bloqueio beta-adrenérgico está indicado na presença de taquicardia ou arritmias e deve ser iniciado só após o bloqueio alfa (2 - 5 dias). A adição de antagonistas dos canais de cálcio pode ser necessária. O tratamento deve ainda incluir reforço hídrico e dieta sem restrição salina para reverter a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas e prevenir hipotensão grave após a remoção do tumor. A cura cirúrgica assenta na normalização das metanefrinas, que só devem ser avaliadas 2 a 4 semanas após a cirurgia, pelo fato de durante esse tempo ocorrer a

liberação de reservas de catecolaminas a partir das terminações adrenérgicas. (SANTOS J, et al., 2009).

### 3.3.2 Radioterapia

Sempre que a cirurgia não é possível ou há evidência de recorrência loco-regional, a radioterapia convencional ou estereotáctica pode ser uma abordagem alternativa, no caso de PGLs não funcionantes. (MILADORVIC R, et al., 2010). Para os casos de doença metastática ou irrecsectável, a radioterapia externa pode providenciar controlo tumoral e alívio sintomático. Um estudo de 17 doentes com PGL maligno submetidos a esta terapêutica, revelou em 76% controlo local e alívio sintomático durante mais de um ano. (SANTOS J, et al., 2009).

### 3.3.3 Terapia com radiofármacos

Para os pacientes com doença metastática e lesões irrecsectáveis pode ser considerado o tratamento com radionuclídeos, como a Metaiodobenzilguanidina (MIBG) e os análogos da somatostatina. A MIBG é um análogo da noradrenalina, porém não possui ação efetiva e é chamada de falso neurotransmissor. Pode ser ligada ao isótopo <sup>131</sup>Iodo que é um emissor de radiação gama e beta. A radiação beta possui alcance de penetração de 0,5 mm e ao atravessar os tecidos, provoca ionização e destruição celular, sendo utilizada para terapia.

As células tumorais dos PGLs apresentam os receptores hNET que promovem a absorção de MIBG. A MIBG conjuga, assim, várias características muito interessantes para o tratamento desta doença, apresentando grande afinidade pelo tumor, baixa absorção por outros tecidos e capacidade de causar dano local quando radiomarcada. Deste modo, esta substância marcada com iodo-131 (<sup>131</sup>I-MIBG), que tem maior tempo de semi-vida que o <sup>123</sup>I, pode ser usada para tratamento de FEO/PGLs malignos quando a cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG é positiva. As quantidades e a radioatividade utilizada com fins terapêuticos são muito maiores do que aquelas para efeitos diagnósticos. O tratamento é normalmente bem tolerado e os efeitos secundários principais são leucopenia e trombocitopenia. A toxicidade medular é proporcional a quantidade de radiação utilizada.

A eficácia dos análogos da somatostatina (octeótido e lanreótido) em PGLs malignos é ainda muito limitada. Não existe consenso nos estudos até agora publicados, enquanto uns apontam para respostas minor num pequeno número de doentes, outros não

foram capazes de demonstrar benefício no controle sintomático e estabilização tumoral. Há ainda autores que consideram esta terapêutica em doentes com PGL maligno, que ainda não sejam candidatos a outras terapêuticas sistêmicas com maior toxicidade. (FISHBEIN L, et al., 2012).

### 3.3.4 Quimioterapia

A quimioterapia é uma forma de terapêutica a ter em conta para os pacientes com doença metastática ou localmente avançada, cujas lesões não são ressecáveis, após a utilização de radiofármacos ter sido posta a parte por ineficácia. A combinação mais utilizada até hoje associa ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina. Esta modalidade não aumenta a sobrevida dos pacientes, mas pode ser útil para o alívio de sintomas, redução do tamanho tumoral e como método neo-adjuvante da cirurgia. O tumor normalmente sofre recorrência após a interrupção do tratamento e quando volta a crescer tende a não responder mais ao tratamento. Visto isto, a quimioterapia deveria ser administrada por longos períodos de tempo, o que indica que a sua utilização deve ser criteriosamente julgada caso a caso. (HUANG H, et al., 2008).

### 3.3.5 Prognóstico e seguimento

A recorrência dos PGLs pode ocorrer até 20 anos após a apresentação inicial, pelo que o seguimento deve ser para toda a vida e incluir uma avaliação clínica, bioquímica e imaginológica. (CROSSMIT EP, et al., 2014). O follow-up pós-operatório com doseamento anual de metanefrinas plasmáticas ou urinárias está indicado em todos os doentes com PGLs funcionantes. Estudos têm, no entanto, demonstrado que doentes operados a lesões não funcionantes podem desenvolver subsequentemente outros tumores bioquimicamente ativos, especialmente no contexto de uma síndrome genética. (BAUDIN E, et al., 2014).

A TC ou RM são os exames imaginológicos de escolha, o último geralmente preferível em doentes com síndromes hereditárias por permitir menor exposição a radiação. Devem ser realizados em todos os PGLs não funcionantes com uma periodicidade anual, dado ser o único método de follow-up na ausência de outros marcadores. Nos PGLs funcionantes o estudo imaginológico está geralmente apenas indicado na presença de estudo bioquímico positivo.

#### **4 CONCLUSÃO**

Embora a maioria dos PGLs sejam tumores benignos, até um terço são malignos, e por ainda não existirem marcadores capazes de diferenciar as duas apresentações, é levada em consideração a presença de metástases para definição de malignidade. A sua apresentação clínica é variável e depende do perfil secretor e localização do tumor. Avanços recentes da genética têm demonstrado que grande parte dos PGL derivam de mutações da linha germinativa indicando que o estudo genético também é um exame importante para diagnóstico mais precoce. A terapêutica radiometabólica tem destaque na atualidade, apesar da cirurgia ser ainda o tratamento de escolha.

**REFERÊNCIAS**

- 1) Palha A, Cortez L. Paragangliomas: Diagnóstico, Tratamento e Seguimento. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2017;12(2):215-222.
- 2) Feng, N., Zhang, W. Y., & Wu, X. T. (2009). Clinicopathological analysis of paraganglioma with literature review. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(24), 3003.
- 3) Barnes, Leon, et al., eds. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Vol. 9. IARC, 2005.
- 4) Kantorovich V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Prog Brain Res.* 2010;182:343-73.
- 5) Antunes PMBB, Ferreira MMSACB. *Feocromocitoma e Paraganglioma Malignos: A Importância do Estudo Genético*. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2014.
- 6) Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giachè V, Mannelli M. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol.* 2012;2012:872713.
- 7) Lenders JWM, 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; 99:1915-42.
- 8) Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R111-22.
- 9) Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, 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;48(11):1739-49.
- 10) Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas - the importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(2):111-9.
- 11) Corssmit EP, Romijn JA. Clinical management of paragangliomas. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R231-43
- 12) Korevaar TIM, Grossman AB. Pheochromocytomas and paragangliomas: assessment of malignant potential. *Endocrine.* 2011;40(3):354-65
- 13) Martins R, Bugalho MJ. paragangliomas/pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:794187.

- 14) Welander J, Soderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(6):R253–R276.
- 15) Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1977–95
- 16) Fishbein L, Nathanson KL. Pheochromocytoma and paraganglioma: understanding the complexities of the genetic background. *Cancer Genet*. 2013;205:1–11.
- 17) Costa SRP, Pinheiro RN, Piazzola LP, Takano GHS, Lupinacci RA. Paraganglioma pré-aórtico gigante. *ABCD, arq. bras. Cir. Dig.* vol. 21 no.4 São Paulo Dec. 2008.
- 18) Milardovic R, Corssmit EP, Stokkel M. Value of 123I-MIBG scintigraphy in paraganglioma. *Neuroendocrinology*. 2010;91:94-100.
- 19) Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: atualizações no diagnóstico e tratamento. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2009;4:99-111.
- 20) Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, Nathanson KL, Cohen DL, Pryma D, et al. External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with 131I-MIBG. *Horm Metab Res*. 2012; 44:405-10.
- 21) Huang H, Abraham J, Hung E, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008;113(8):2020–8