

Paraganglioma de corpo carotídeo

Paraganglioma of Carotid Body

Luis Alberto Schlittler¹, Larissa Müller Gomes², Pedro Lourega³, Nicolas Lazaretti¹, Rodrigo Ughini Villarroel¹

¹ Médico Oncologista do Hospital da Cidade de Passo Fundo – RS

² Acadêmica estagiária do serviço de Cancerologia Clínica do Hospital da Cidade de Passo Fundo – RS

³ Residente do Serviço de Cancerologia Clínica do Hospital da Cidade de Passo Fundo – RS.

Este trabalho foi realizado no Serviço de Oncologia do Hospital da Cidade de Passo Fundo – Passo Fundo/RS

➤ PALAVRAS CHAVE

Paragangliomas,
corpo carotídeo,
pescoço

■ RESUMO

Descrita pela primeira vez em 1886 por Frankel, feocromocitomas são raros tumores secretores de catecolaminas derivados de células cromafins da crista neural embrionário.^{1,2} Estes tumores podem ocorrer em qualquer lugar em que o tecido nervoso simpático é encontrado. Enquanto a maioria dos feocromocitomas surge na medula adrenal, há também extra-adrenais - paragangliomas - do abdome, pelve, tórax e pescoço.³ Embora possuam origem semelhante, possuem manifestações clínicas, prognósticos e tratamento diferentes. O caso descrito de uma paciente de meia idade, com queixa de dor de garganta e rouquidão, sem outras queixas e com ausência de fatores de risco, fora investigada através de exames de imagem os quais demonstraram uma massa hipervascularizada e o diagnóstico confirmado após ressecção cirúrgica e estudo anatomopatológico. Encaminhada para radioterapia devido à ressecção incompleta da lesão e tomografia após tratamento evidenciando redução da lesão e linfonodos negativos.

➤ KEY WORDS

Paragangliomas,
carotid body, neck

■ ABSTRACT

First described in 1886 by Frankel, pheochromocytomas are rare catecholamine-secreting tumors derived from chromaffin cells of the embryonic neural crest.^{1,2} These tumors can occur anywhere in the sympathetic nervous tissue is encountered. While most pheochromocytomas arise in the adrenal medulla, there are also extra-adrenal - paragangliomas - the abdomen, pelvis, chest and neck.³ Although they have similar origin, have clinical manifestations, prognosis and treatment differ. The case described a patient in middle age, complaining of sore throat and hoarseness, no other complaints and with no risk factors, was investigated by imaging studies which showed a hypervascular mass and the diagnosis confirmed after surgical resection and pathology. Referred for radiotherapy due to incomplete resection of the lesion and CT scan after treatment showing a reduction of the lesion and negative lymph nodes.

■ INTRODUÇÃO

Paragangliomas são tumores raros que surgem a partir de células da crista neural dispersos em nosso organismo através de gânglios autonômicos. Estas

células têm a capacidade para secretar neuropeptídeos e catecolaminas.⁴ São considerados feocromocitomas extra-adrenais e podem ocorrer na região braquiométrica (corpo jugulotimpânico, laringe, subclávia e corpo carotídeo – sendo este último o mais comum), intravagais e região aorto-simpática.^{5,6,7} Os tumores

➤ ENVIADO: 22/08/2012 | APROVADO: 28/09/2012

do corpo carotídeo apresentam-se tipicamente de forma indolor, com aumento gradual de massas localizadas, podendo apresentar rouquidão, síndrome de Horner, entre outros, conforme o seu crescimento.⁸ Paragangliomas são componente de uma síndrome herdada em 10 a 50 por cento dos casos^{9,10}, sendo as doenças hereditárias aproximadamente seis vezes mais prováveis entre os pacientes com um tumor do corpo carotídeo, que naqueles com paraganglioma em outros locais.¹⁰

■ RELATO DE CASO

Paciente feminina, 33 anos, branca, casada, costureira, natural e procedente de Soledade – RS. Vem ao ambulatório com queixas de dor de garganta e rouquidão. Nega tabagismo, etilismo e outras patologias. Realizado ultrassom cervical evidenciando de ateromatose leve e presença de massa hipervascularizada do nível da bifurcação carotídea compatível com tumor glômico, medindo 2,82 x 4,06 cm com fluxo de velocidade e resistência normais. Na tomografia computadorizada presença de massa sólida, isodensa em relação as estruturas adjacentes, estendendo-se da bifurcação aórtica até o músculo supra-hiideo, deslocando espaço parafaríngeo e artéria carotídea externa anteriormente e intenso realce pelo meio de contraste, a lesão mede aproximadamente 6,5 x 3,5 x 2,7cm. O estudo anatomopatológico após tentativa de ressecção cirúrgica evidenciou paraganglioma. Foi encaminhada pelo serviço de cirurgia para radioterapia complementar devido ressecção incompleta da lesão. Foi submetida a 33 sessões com a dose total de 66 Gys. Após o tratamento, em nova TC apresentava redução da lesão: 4,8 x 3,4 x 2,0 com linfonodos negativos.

■ Discussão

Feocromocitomas e paragangliomas extra-adrenais são tumores raros provenientes do tecido da crista neural que se desenvolve em paragânglios simpático e parassimpático todo o corpo.¹¹

Paragânglios simpático incluem: medula adrenal, órgão de Zuckerkandl perto da bifurcação da aorta, paragânglios outros ao longo da distribuição do sistema nervoso simpático. Os paragânglios parassimpáticos incluem: corpo carotídeo, paragânglios ao longo dos ramos cervical e torácica dos nervos vago e glossofaríngeo.¹¹

■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Luis Alberto Schlittler
Rua Tiradentes 400 apto 802,
Centro – Passo Fundo – RS
CEP 99010-260
luisalberto@cito.med.br

Para Organização Mundial de Saúde: Feocromocitomas surgem na medula adrenal e são derivadas de células cromafins de origem da crista neural e Paragangliomas extra-adrenais surgem de células cromafins dos Paragânglios simpatoadrenal e parassimpático. Além disso, define também que um Feocromocitoma é um paraganglioma intra-adrenal simpático.¹²

Incidência de feocromocitoma é de 2 a 8 por milhão de pessoas por ano.¹³ Presente em 0,1% a 1% dos pacientes com hipertensão, e em aproximadamente 5% dos pacientes que descobriu incidentalmente massas adrenais.^{14,15} O pico de incidência ocorre na terceira e quinta décadas de vida, sendo a idade média de diagnóstico é de 24,9 anos; Há casos hereditários com idade de aproximadamente 43,9 anos, em casos esporádicos a incidência é igual entre homens e mulheres. Não se conhecem ambientais, fatores de risco alimentares ou de estilo de vida.¹⁶

O feocromocitoma é uma neoplasia com origem em células cromafins, produtoras e metabolizadoras de catecolaminas. Cerca de 95% das neoplasias de células cromafins, produtoras de catecolaminas, ocorrem na medula da glândula supra-renal.¹⁷ No entanto existem células cromafins noutras localizações, nomeadamente nos gânglios simpáticos do sistema nervoso autônomo, que podem originar neoplasias, genética e funcionalmente relacionados com o feocromocitoma, designadas de paragangliomas. Este tipo de paragangliomas ocorre mais frequentemente no retroperitônio, são muitas vezes designados por feocromocitomas extra-adrenais e são quase sempre secretores de catecolaminas.¹⁸ Existem também paragangliomas com origem em células não-cromafins de gânglios do sistema nervoso parassimpático, que podem surgir adjacentes ao arco aórtico, no pescoço ou na base do crânio e que são designados de acordo com a sua localização. Estes últimos, ao contrário do que acontece com os feocromocitomas e paragangliomas de células cromafins, só produzem catecolaminas em cerca de 5% dos casos.¹⁹

O paragânglio caracteriza-se pela presença de depósitos granulares de células principais que contêm substâncias neurotransmissoras, que provavelmente exercem função comum de governar níveis locais de excitação dentro do sistema nervoso autônomo.²⁰ Histologicamente, possuem uma cápsula fina e são compostos por células epitelióides redondas ou poligonais organizados em ninhos compactos (zellballen) ou em padrões trabeculares.^{21,22,23,24} Células fusiformes ou de suporte periférico são encontradas aos ninhos de células principais. As células principais têm uma localização central núcleos com cromatina finamente agregada, e uma quantidade moderada de eosinófilos, citoplasma granular. Os tumores de grau superior são

caracterizados por uma perda progressiva na relação entre as células principais e células de sustentação. Em geral, menos de 10% dos paragangliomas são malignos.^{25,26} A malignidade é menos comum para os tumores jugulotimpânicos (2 a 4%), cerca de 6% para os tumores do corpo carotídeo, sendo a mais elevada para os tumores vagais (16 a 19%).²⁵

De todos os paragangliomas e feocromocitomas extra adrenais, 25% ocorrem no contexto de uma síndrome hereditária como Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A e 2B (*MEN2A* e *MEN2B*), Doença de Von Hippel-Lindau, Neurofibromatose tipo 1, Subunidade gene *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB* e *SDHA*.^{27,28} Feocromocitomas e paragangliomas extra-adrenal também podem ocorrer em duas outras síndromes muito raras: A tríade de Carney: paraganglioma extra-adrenal, tumor estromal gastrointestinal (GIST) e condroma pulmonar;²⁹ e a díade Carney-Stratakis de paraganglioma e GIST.³⁰

Como quadro clínico podemos ter: paroxismos de hipertensão, palpitações, cefaléia, sudorese, palidez facial e massa palpável no local da lesão. Outros sinais e sintomas também podem estar presentes, tais como dispnéia, náuseas, fraqueza, perda de peso, distúrbios visuais, arritmias e problemas mentais.³¹ Nos tumores não-funcionantes, geralmente assintomáticos, podem, ocasionalmente, desenvolver clínica como um resultado do crescimento do tumor metastático.³² Os locais mais comuns de metástases desses tumores são gânglios linfáticos locais, osso (50%), fígado (50%) e pulmão (30%).³³

Os melhores testes de triagem para avaliação inicial de funcionamento dos tumores de células cromafins é a mensuração de metanefrinas em plasma livre e urina.³⁴ No geral, a aferição de metanefrinas é superior às catecolaminas urinárias, pois mostram uma sensibilidade de 99-97% quando comparado com 86-84% de catecolaminas plasmáticas e urinárias, respectivamente.³⁵ Feocromocitomas malignos e feocromocitomas associados a VHL, que produzem principalmente noradrenalina; Associados com MEN 2 geralmente produzem adrenalina e noradrenalina.^{36,37,38} Ocasionalmente, tumores malignos podem secretar preferencialmente dopamina,^{39,40} devido à alterações de síntese de catecolaminas nos feocromocitomas malignos.⁴¹

Feocromocitomas malignos adrenais são geralmente grandes e irregulares em forma com algum grau de necrose e invasão loco-regional;⁴² A doença metastática pode aparecer em locais em que o tecido cromafim é ausente e pode crescer na veia cava inferior, rim e fígado, ou se disseminar localmente.³⁵

Cerca de 10% dos tumores são extra adrenal, mas de 95% estão dentro do abdome e pelve.⁴³ Apesar de qualquer site que contém tecido paragangliônico

podem estar envolvidos, os locais mais comuns extra adrenal de catecolaminas secretoras de paragangliomas são os superiores e inferiores áreas para aórtica abdominal (75% dos tumores extra adrenal), a bexiga (10%), tórax (10%), e a cabeça, pescoço e pelve (5%).³⁴ Como exames de imagem podemos utilizar ultrassom, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e a medicina nuclear.

No geral, métodos de imagem atuais apresentam uma sensibilidade de 90 - 100% para feocromocitoma adrenal e 90% para extra-adrenal da doença, e/ou detecção de metástases ou recorrências.⁴⁴

A arteriografia seletiva desempenha um papel importante na avaliação de paragangliomas, se a cirurgia está a ser considerada. Apesar da extensão do tumor geralmente ser bem demonstrada pela TC e / ou ressonância magnética, sua vascularização é mais bem estudado com angiografia por subtração digital, que é superior à angio-RM.⁴⁵ Além de demonstrar o deslocamento dos vasos sanguíneos, mostra o potencial de invasão do tumor, e a adequação da circulação intracraniana se o sacrifício da artéria carótida interna é necessário, angiografia também pode revelar previamente insuspeitos paragangliomas.^{46,47}

Em feocromocitomas esporádicos a TC ou ressonância magnética do abdome e da pelve é normalmente realizada em primeiro lugar. Ou é um teste razoável em primeiro lugar, tanto como detectar quase todos os tumores esporádicos porque a maioria são 3 cm ou mais de diâmetro. Nestes casos, TC e RM são bastante sensível (98 a 100%), mas são apenas cerca de 70% específica devido à maior prevalência de incidentalomas nas supra-renais.⁴⁸

Com a RM, não há nem radiação, nem corante, porém este teste mais caro pode distinguir feocromocitoma de outras massas adrenais; em T2 feocromocitomas aparecer hiperintensas e outros tumores adrenais isoíntensa, em comparação com o fígado.⁴⁹ No entanto, a ressonância magnética não tem a resolução superior espacial da CT.⁴⁸

Em pacientes com a síndrome MEN2, imagens de computação pode perder cerca de um quarto dos tumores.⁵⁰ Em um grupo selecionado de pacientes com uma incidência de 40% de feocromocitoma, os respectivos valores positivos e negativos de previsão de CT foram de 69 e 98%.⁵¹

O curso clínico da doença em pacientes com feocromocitoma maligno varia. Alguns tumores se repetem após um longo período, enquanto outros seguem um curso agressivo, desenvolvendo metástases precoces.⁵² A sobrevivência global em 5 anos em pacientes com feocromocitomas malignos varia 40-74%.^{53,54,55}

Quanto ao método cirúrgico de tratamento, este raramente é curativo, pode prolongar a sobrevivência,

reduzindo a massa tumoral abdominal e atividade hormonal, por debulking antes a outros tratamentos (quimioterapia e radioterapia) e através da remoção de metástases.⁵⁶ Outra opção é o tratamento com radiofármaco: ¹³¹I-MIBG (metaiodobenzilguanidina). A justificativa para a utilização de MIBG radiomarcado para a terapêutica reside na sua capacidade para entrar na membrana da célula e ser armazenados em grânulos citoplasmáticos através de transportadores VMA.^{57,58} O ¹³¹I-MIBG foi inicialmente utilizado para o tratamento de feocromocitoma maligno em 1984, e desde então várias centenas de pacientes foram tratados com diferentes protocolos terapêuticos usando doses únicas ou cumulativas de ¹³¹I-MIBG, com uma dose variável total.^{57,59,60}

Devido à expressão de receptores de somatostatina em tumores de células cromafins, radiofármacos baseado nos análogos da Somatostatina, Octreotide e Lanreotida, têm sido utilizados. Radiofármacos com diferentes propriedades físicas têm sido aplicados.⁶¹ O esquema de quimioterapia: Ciclofosfamida, Vincristina e Dacarbazina (CVD) têm sido utilizado para o tratamento de feocromocitoma maligno com sintomáticos e hormonal taxas de resposta de 5-10%, mas com o mínimo de respostas tumorais. Como CVD pode induzir crises hipertensivas, o tratamento combinado com a-metil-p-tirosina para inibir a síntese de catecolaminas tem sido defendida.^{62,63}

Além de CVD, os tratamentos com etoposide e cisplatina,⁶⁴ além de antraciclina mais CVD⁶⁵ e citocinas arabinoside⁶⁶ têm sido usados com algum sucesso. De acordo com estudo publicado por Chrisoulidou et al.,⁶¹ sua abordagem tem sido a de usar a combinação de lomustine (CCNU; 1 -(2-cloroetil)-3-cicloexila-1-nitrosuréia) e 5 - fluorouracil (ou, mais recentemente, a sua pró-droga capecitabina) para os tumores de progressão lenta, e etoposide e um medicamento à base de platina para os rapidamente progressivos.

A radioterapia é considerado para o controle de tumores inoperáveis e tratamento paliativo da dor de metástases ósseas. No entanto, durante a radioterapia, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado para evitar a hipertensão aguda exacerbada e sinais inflamatórios causados pela radiação induzindo destruição do tumor.⁶⁷

Quanto aos tumores de corpo carotídeo, geralmente estão localizados na bifurcação da carótida comum e, à medida que expandem, tendem a deslocar e circundam os vasos carótida interna e externa. O tumor começa na adventícia da artéria e, inicialmente, deriva seu suprimento de sangue do vaso vasorum. Um suprimento de sangue acessório pode vir de ramos da artéria vertebral e artéria cervical ascendente. Possuem um baixo risco de metástases à distância, provavelmente na faixa de 5% ou menos.⁶⁸

No quadro clínico encontramos a presença de massa de crescimento lento na parte superior do pescoço, perto da bifurcação carotídea. Grandes massas podem ocupar o espaço parafaríngeo e produzir disfagia, dor e paralisia de nervos cranianos. Síndrome do seio carotídeo pode ocorrer por causa da pressão da massa. Fixação ocorre apenas em grandes tumores com extensão para a coluna e base do crânio. A protuberância submucosa pode ser visto na área tonsilar. Um sopro pode ser ouvido. O diagnóstico diferencial inclui aumento dos gânglios linfáticos, aneurisma da artéria carótida, cisto da fenda branquial, tumores benignos (por exemplo, lipoma), e extensão direta de uma parede lateral da faringe ou câncer de seio piriforme para os tecidos moles do pescoço. A tomografia computadorizada e / ou ressonância magnética com contraste fornece o diagnóstico. A biópsia geralmente produz hemorragia grave e não é recomendado. A angiografia é geralmente desnecessário, a menos que a ressecção é antecipado. O tratamento de lesões pequenas (1-5 cm) pode ser removido com sucesso com pouco risco para o paciente. No entanto, se a ressecção dos vasos da carótida é antecipado ou se uma grande lesão é fixo ou não ressecável por causa do tamanho, RT é o tratamento preferido inicial.⁶⁸

■ REFERÊNCIAS

1. Fränkel F. Ein Fall von doppelseitigem, vo"llig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Vera"nderungen am Circulationsapparat und Retinitis. Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1886;103: 244-263.
2. Classics in oncology. A case of bilateral completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis: Felix Frankel, 1886. CA Cancer J Clin 1984;34:93-106.
3. Adler, JT; MEYER-ROCHOW, GY; Chen, H; Benn, DE; Robinson, BG; Sippel, RS; Sidhu, SB. Pheochromocytoma: Current Approaches and Future Directions. The Oncologist 2008;13:779-793
4. Snyderman, C; Lin, D; Paragangliomas of the head and neck. UpToDate, link: < http://www.uptodate.com/contents/paragangliomas-of-the-head-and-neck?source=search_result&search=paraganglioma&selectedTitle=1~35> Acessado em novembro/2011.
5. Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors. In: Atlas of Tumor Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, fascicle 9, second series, 1974.
6. Paraganglioma. In: World Health Organization Classification of Tumours of the Nervous System, IARC Press, Lyon, France 2000. p.112.
7. Carotid Body Paragangliomas. In: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors, IARC, 2005. p.364.
8. Sajid MS, Hamilton G, Baker DM, Joint Vascular Research Group. A multicenter review of carotid body tumour management. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 34:127.

9. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, et al. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:126.
10. Drovdic CM, Myers EN, Peters JA, et al. Proportion of heritable paraganglioma cases and associated clinical characteristics. *Laryngoscope* 2001; 111:1822.
11. National Cancer Institute: PDQ® Pheochromocytoma and Paraganglioma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified <05/11/2011>. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/pheochromocytoma/HealthProfessional>. Accessed <11/11/2011.
12. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004.
13. Stenström G, Svärdsudd K: Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 220 (3): 225-32, 1986. [PUBMED Abstract]
14. Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH: The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens* 12 (5): 609-15, 1994. [PUBMED Abstract]
15. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al.: Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 27 (3): 193-202, 2004. [PUBMED Abstract].
16. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al.: Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 23 (34): 8812-8, 2005.
17. McClellan M, Walther Harry R, Marston Linehan RW. Pheochromocytoma: Evaluation, diagnosis, and treatment. *World J Urol* 1999;17:35-9.
18. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: No longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 2005;89:193-201.
19. Fitzgerald PA. Adrenal Medulla & Paraganglia. In: Gardner DG, Shoback D, editores. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8ª edição. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2007.
20. Naime FF, Begliomini H, Araújo MC, dos Santos MC, Moraes RSP, Duarte J, et al. Paraganglioma de bexiga: relato de um caso e revisão da literatura. *Rev Bras Cancerol*. 1997;43(2):127-32.
21. Persky MS, Setton A, Niimi Y, et al. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas--a team approach. *Head Neck* 2002; 24:423.
22. Barnes L, Taylor SR. Carotid body paragangliomas. A clinicopathologic and DNA analysis of 13 tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116:447.
23. Kliewer KE, Wen DR, Cancilla PA, Cochran AJ. Paragangliomas: assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. *Hum Pathol* 1989; 20:29.
24. Kliewer KE, Cochran AJ. A review of the histology, ultrastructure, immunohistology, and molecular biology of extra-adrenal paragangliomas. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113:1209.
25. Lee JH, Barich F, Karnell LH, et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002; 94:730.
26. Manolidis S, Shohet JA, Jackson CG, Glasscock ME 3rd. Malignant glomus tumors. *Laryngoscope* 1999; 109:30.
27. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al.: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346 (19): 1459-66, 2002. [PUBMED Abstract]
28. Jiménez C, Cote G, Arnold A, et al.: Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab* 91 (8): 2851-8, 2006.
29. Carney JA: Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 74 (6): 543-52, 1999. [PUBMED Abstract]
30. Carney JA, Stratakis CA: Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 108 (2): 132-9, 2002. [PUBMED Abstract]
31. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Annals of Surgery* 229, 755-766. 1999.
32. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthey KK, Yeo PPB & Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. *Journal of Endocrinological Investigation* 20 648-658. 1997.
33. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Reviews* 15 356-368. 1994
34. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB & Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocrine-Related Cancer* 14 587-599. 2007.
35. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS & Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma:- which test is best? *JAMA* 287 1427-1434. 2002.
36. Rao F, Keiser HR & O'Connor DT. Malignant pheochromocytoma, Chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension*, 2000 36 1045-1052.
37. Eisenhofer G, Walther MM, Huynh TT, Li ST, Bornstein SR, Vortmeyer A, Manelli M, Goldstein DS, Linehan WM, Lenders JW et al. Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001, 86 1999-2008.
38. Van der Harst E, de Herder WW, de Krijger RR, Bruining HA, Bonjer HJ, Lamberts SW, van den Meiracker AH,

- Stijnen TH & Boomsma F. The value of plasma markers for the clinical behavior of pheochromocytomas. *European Journal of Endocrinology*. 2002, 147 85-94
39. Proye C, Fossati P, Fontaine P, Lefebvre J, Decoulx M, Wemeau JL, Dewailly D, Rwamasirabo E & Cecat P. Dopamine secreting pheochromocytoma: An unrecognized entity? Classification of pheochromocytoma according to their type of secretion *Surgery*, 1986. 100 1154-1161.
40. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM & Pacak K. High frequency of SDHB gerline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006, 91 4505-4509.
41. John H, Ziegler WH, Hauri D & Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology*. 1999. 53, 679-683.
42. Francis IR & Korobkin M. Pheochromocytoma. *Radiologic Clinics of North America*. 1996. 34 1101-1112. 1996.
43. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147:1.
44. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein S, GimenezRoqueplo A-P, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol A-M & Tischler AS. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nature Clinical Practice. Endocrinology and Metabolism*. 2007. 3 92-102
45. Van den Berg R, Wasser MN, van Gils AP, et al. Vascularization of head and neck paragangliomas: comparison of three MR angiographic techniques with digital subtraction angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:162.
46. Persky MS, Setton A, Niimi Y, et al. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas--a team approach. *Head Neck* 2002; 24:423.
47. Hu K, Persky MS. Multidisciplinary management of paragangliomas of the head and neck, Part 1. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17:983.
48. Young, WF; Kaplan, NM; Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. UpToDate. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-pheochromocytoma?source=search_result&search=pheochromocytoma&selectedTitle=1~150> acessado em abril/2012.
49. Pomares FJ, Cañas R, Rodriguez JM, et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:195.
50. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40:544.
51. Mornex R, Badet C & Peyrin L. Malignant pheochromocytoma: a series of 14 cases observed between 1966 and 1990. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1992. 15 643-649.
52. John H, Ziegler WH, Hauri D & Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology*. 1999. 53 679-683.
53. Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, Price DC, Hawkins RA, Veatch JJ, Dela Cruz F, Jahan TM, Linker CA, Damon L et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG). *Annals of New York Academy of Sciences*. 2006. 1073 465-490.
54. Nguyen-Martin MA & Hammer GD. Pheochromocytoma: an update on Risk Groups. *Diagnosis, and Management. Hospital Physician*. 2006. 42 17-24.
55. Eisenhofer G, Bornstein S, Brouwers F, Cheung NV, Dahia PL, de Krijger RR, Giordano TJ, Greene LA, Goldstein DS, Lehnert H et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-Related Cancer*. 2004. 11 423-436.
56. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Foley R, Britton KE & Grossmann AB. Treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma with 131I-Meta-Iodobenzylguanidine (MIBG). *Endocrinologist*. 2003. 13 1-13.
57. Ahlman H. Malignant pheochromocytoma. State of the field with future projections. *Annals of New York Academy of Sciences*. 2006. 1073 449-464
58. Sisson J, Shapiro B, Beierwaltes W, Glowniak JV, Nakajo M, Mangner TJ, Carey JE, Swanson DP, Copp JE, Satterlee WG et al. Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 1984. 24 197-206.
59. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P & Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-Related Cancer*. 2005. 12 683-699.
60. Chrisoulidou, A; Kaltsas, G; Ilias, I; Grossman, AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer*. 2007. 14 569-585
61. Wu LT, Dicipinigaitis P, Bruckner H, Manger W & Averbuch S. Hypertensive crises induced by treatment of malignant pheochromocytoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Medical and Pediatric Oncology*. 1994. 22 389-392.
62. Tada K, Okuda Y & Yamashita K. Three cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine combination chemotherapy and alphas-methyl-p-tyrosine to control hypercatecholaminemia. *Hormone Research*. 1998. 49 295-297.
63. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J, Tenenbaum F, Comoy E, Bosq J, Fonseca E, Ghillani PP, Aubert B & Travagli JP. Malignant pheochromocytoma: clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1992. 15 631-642.
64. Nakane M, Takahashi S, Sekine I, Fukui I, Koizumi M, Kage K, Ito Y, Aiba K, Horikoshi N, Hatake K et al. 2003

Successful treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy containing anthracycline. *Annals of Oncology*. 2003. 14 1449-1451.

65. Iwabuchi M, Oki Y & Nakamura H. Palliative chemotherapy for malignant pheochromocytoma: symptomatic palliation of two cases. *Internal Medicine*. 1999. 38 433-435.)

66. Teno S, Tanabe A, Nomura K & Demura H 1996 Acutely exacerbated hypertension and increased inflammatory

signs due to radiation treatment for metastatic pheochromocytoma. *Endocrine Journal*. 1996. 43 511-516.

67. Vincent T. DeVita Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. *Cancer : principles & practice of oncology*. 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2011; Chapter 72: Treatment of Head and Neck Cancer. Disponível em: <http://lwwoncology.com/Textbook/Content.aspx?aid=8789980>. Acessado em: abril de 2012.

PASSO FUNDO – RIO GRANDE DO SUL

22 DE AGOSTO DE 2012

Prezados Editores da SBOC,

Gostaria de encaminhar este trabalho - relato de caso - para sua apreciação e publicação na revista periódica da SBOC. Meu nome é Luis Alberto Schlittler, médico oncologista clínico de Passo Fundo – RS, sócio da SBOC e preceptor do serviço de Residência em Cancerologia do Hospital da Cidade de Passo Fundo – RS.

Confirmando que este trabalho em anexo trata-se de uma revisão inédita e ainda não publicada anteriormente ou duplicada em outra revista. Da mesma forma declaro que não apresento conflitos de interesse relacionado a este trabalho.

A princípio não teríamos interesse em reproduzir ilustrações coloridas.

Desde já agradeço a atenção dispensada e fico a disposição.

Atenciosamente,

LUIS ALBERTO SCHLITTLER

luisalberto@cito.med.br

Rua Tiradentes 400 apto 802,

Centro – Passo Fundo – RS

CEP 99010-260

Dr. Daniel Gimenes - Editor Chefe

Revista Brasileira de Oncologia Clínica

Av. Dos Andradas 2287 Floresta - Belo Horizonte - MG

CEP 30120010