



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo de Revisão

Paragangliomas: Diagnóstico, Tratamento e Seguimento



Ana Palha^a, Luísa Cortez^a

^aServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 28 de setembro de 2016

Aceite a 27 de dezembro de 2016

Online a 30 de dezembro de 2017

Palavras-chave:

Neoplasias da Cabeça e do Pescoço

Paraganglioma/diagnóstico

Paraganglioma/genética

Paraganglioma/tratamento

R E S U M O

Os paragangliomas (PGLs) são tumores neuroendócrinos raros de localização extra-adrenal com origem no sistema nervoso simpático e parassimpático. Os PGLs simpáticos derivam de células cromafins e podem secretar catecolaminas, localizando-se maioritariamente na região abdominal; os PGL parassimpáticos têm origem em células não cromafins, são geralmente não funcionantes e localizam-se mais frequentemente na cabeça e no pescoço.

Avanços recentes da genética têm demonstrado que cerca de 40% a 60% dos PGLs derivam de mutações da linha germinativa, prevenindo-se que o peso da hereditariedade seja ainda mais significativo do que hoje considerado. O estudo genético está indicado em todos os doentes com PGLs, permitindo um diagnóstico mais precoce, vigilância adequada e terapêuticas atempadas.

A apresentação clínica é variável e depende do perfil secretor e localização do tumor. O diagnóstico dos PGLs assenta no estudo bioquímico (doseamento de catecolaminas/ seus metabolitos) e topográfico na identificação da lesão primária, doença síncrona ou metastática.

A tomografia computadorizada e ressonância magnética são exames de primeira linha, mas estudos funcionais, como cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG), cintigrafia com análogos da somatostatina e tomografia por emissão de positrões, têm ganho progressivamente maior importância. Apesar de a cirurgia ser o tratamento de eleição, a terapêutica radiometabólica, como ¹³¹I-MIBG e *peptide receptor radionucleotide therapy*, é cada vez mais utilizada, sobretudo na abordagem da doença metastática ou irrecetável.

A recorrência dos PGLs pode ocorrer até 20 anos após a apresentação inicial, pelo que o seu seguimento deve ser para toda a vida.

Paragangliomas: Diagnosis, Treatment and Follow-up

A B S T R A C T

Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors that arise from the extra-adrenal sympathetic and parasympathetic paraganglia. Sympathetic paragangliomas derived from chromaffin cells, usually secrete catecholamines and are located mostly in abdomen. In contrast, most parasympathetic paragangliomas are nonfunctional, derived from non-chromaffin cells located in the neck and at the base of the skull.

Recent advances in the genetics of PGLs have revealed that 40% to 60% carried a germline mutation, and this rate is likely to increase as additional susceptible genes probably remain to be discovered. Based upon these data, genetic screening is advised for all patients diagnosed with a paraganglioma, allowing an early diagnosis, proper follow up and treatment.

Clinical presentation of paragangliomas is variable and depends upon catecholamine secretion and tumor location. Their diagnosis is typically made by biochemical tests (measurements of catecholamines/metanephrines) followed by radiologic evaluation to locate the tumor and screen for synchronous or metastatic disease.

Keywords:

Head and Neck Neoplasms

Paraganglioma/diagnosis

Paraganglioma/genetics

Paraganglioma/therapy

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anamfpalha@gmail.com (Ana Palha)

Rua São João Nepomuceno N°31, 3° Dto

1250-230 Lisboa

Portugal

Computed tomography and magnetic resonance are the first line imaging modalities, however radioisotope imaging, such as metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy, somatostatin receptor scintigraphy and PET scanning have gained significant importance.

Although surgery is the first choice of treatment for paragangliomas, radionuclide therapy, such as ¹³¹I-MIBG and peptide receptor radioligand, is becoming more often used, mainly in the approach of metastatic or unresectable disease. Recurrence of paragangliomas can occur until 20 years from the initial diagnosis, lifelong follow-up is indicated for all patients.

Introdução

Os paragangliomas (PGLs) são tumores neuroendócrinos com origem extra-adrenal, derivados da crista neural com origem em paragânglios simpáticos ou parassimpáticos.

Embora muitas vezes os termos paraganglioma e feocromocitoma sejam ainda utilizados indiscriminadamente, estes devem ser distinguidos, dado apresentarem diferentes riscos de malignidade e associações a outros tumores e síndromes hereditárias.¹ Em 2004 a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu PGL como um tumor neuroendócrino de localização extra-adrenal, independentemente do seu *status* secretório, reservando o termo feocromocitoma para descrever um paraganglioma intra-adrenal.²

O objetivo dos autores é fazer uma revisão de paragangliomas, baseada na definição usada pela OMS, reforçando aspetos relacionados com estudo genético, diagnóstico, tratamento e seguimento, por vezes ainda não consensuais, inerente ao facto de se tratar de tumores raros.

Epidemiologia

Os PGL são tumores raros, com uma incidência global de 1/30 000 indivíduos por ano.³ Afetam ambos os géneros, embora na literatura seja referido um ligeiro predomínio feminino no grupo dos PGL esporádicos da cabeça e do pescoço.⁴ Têm um pico de incidência entre os 30 e 50 anos, contudo, quando associados a síndromes hereditárias tendem a ocorrer uma década mais cedo.⁵

Classificação

Os PGLs podem classificar-se como simpáticos ou parassimpáticos de acordo com a sua origem nos paragânglios do sistema nervoso autónomo.¹

Os paragangliomas simpáticos são provenientes das células cromafins e desenvolvem-se ao longo da cadeia simpática, que se estende desde a base do crânio até à pélvis, localizando-se a maioria na região abdominal (75%).⁶ Oitenta e seis por cento dos casos têm a capacidade de secretar catecolaminas (funcionante) e 25% têm origem em síndromes genéticas.^{7,8} Por outro lado, os paragangliomas parassimpáticos têm origem em células não cromafins e localizam-se predominantemente na cabeça e pescoço. O PGL do corpo carotídeo é o mais frequente, seguindo-se o jugulo-timpânico, vago ou mais raramente paragânglio laríngeo. A maioria é não funcionante, no entanto cerca de 5% pode produzir catecolaminas. A secreção de dopamina pode também estar elevada sendo observada em cerca de 30% destes tumores. Em metade dos doentes há evidência de etiologia genética.⁶

Etiologia

Os PGLs podem ser esporádicos ou surgir no contexto de uma síndrome familiar. Nas últimas décadas, tem-se assistido a uma grande evolução dos estudos de genética molecular, estimando-se que atualmente cerca de 40% a 60% dos doentes com PGLs sejam portadores de mutações da linha germinativa.^{3,9}

Do ponto de vista biomolecular são hoje conhecidas as principais vias de sinalização intracelular oncogénicas. Os genes mutados estão organizados em dois grupos diferentes (*clusters*), consoante a via de génese tumoral que lhes está associada, estado de pseudo-hipóxia (*cluster* 1) ou ativação de vias oncogénicas de sinalização por cinases (*cluster* 2).⁹

Têm vindo a ser identificados cada vez mais genes envolvidos na patogénese dos PGLs, prevendo-se que o peso da hereditariedade seja ainda mais significativo do que hoje considerado. O estudo genético permite que se faça atualmente uma correlação genótipo-fenótipo bem definida (Tabela 1).¹⁰

1. A **síndrome de paraganglioma familiar** resulta de mutações de genes que codificam as subunidades da enzima succinato desidrogenase (SDH) - *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* e *SDHD* - do complexo mitocondrial II, essencial no ciclo de Krebs e cadeia respiratória mitocondrial.¹¹ Um quinto gene nuclear - *SDHAF2* ou *SDH5* - que codifica uma proteína necessária para a flavinação da subunidade *SDHA* foi também identificado. No conjunto estes genes são designados *SDHx* e acredita-se que funcionem como genes supressores tumorais.⁶ Estão descritos cinco síndromes hereditárias com transmissão autossómica dominante, penetrância e malignidade variável (Tabela 2).¹² A mutação *SDHB* é a que apresenta maior risco de malignidade (31-71%), sendo por isso necessário a pesquisa de lesões metastáticas como parte da avaliação pré-operatória.¹³

2. A **doença de von Hippel-Lindau** é uma patologia rara, com transmissão autossómica dominante e penetrância relacionada com a idade (> 90% aos 60 anos).¹⁴ É causada por mutações no gene supressor tumoral *VHL* que codifica a proteína pVHL. A perda de função desta proteína leva à manifestação clínica da doença, caracterizada pela presença de vários tumores benignos e malignos, tais como angiomas da retina, hemangioblastomas do sistema nervoso central, carcinoma das células renais.

Apesar dos feocromocitomas serem mais frequentes, os PGLs podem estar presentes em menos 10% dos casos.¹⁴

3. A **neoplasia endócrina múltipla tipo 2** é uma síndrome de transmissão autossómica dominante causada por uma mutação ativadora do proto-oncogene *RET* que codifica o recetor transmembranar tirosina cinase.

Os PGLs são raros, contudo os feocromocitomas bilaterais podem ser observados em 63% dos casos.

4. A **neurofibromatose tipo 1** é uma doença de transmissão autossómica dominante, caracterizada por mutações no gene *NF-1*, que codifica a proteína neurofibromina envolvida no crescimento e diferenciação celular. O diagnóstico é clínico e assenta na presença de manchas “café com leite”, neurofibromas periféricos, alterações neurocognitivas, sarcomas e outros tumores.

Nos portadores desta patologia, os paragangliomas/feocromocitomas surgem em 0,1% a 6% dos casos, sendo o feocromocitoma o mais frequente (95%), com envolvimento bilateral em até 14%.¹²

Tabela 1. Correlação entre genótipo e o fenótipo dos paragangliomas.

Gene	Síndrome	Locus	Localização primária	Bilateral/multifocal	Taxa de malignidade	Perfil bioquímico	Imprinting materno
<i>VHL</i>	VHL	3p25-26	SR	40%	<5%	NA	-
<i>RET</i>	MEN2	10Q11.2	SR	60%	<5%	AD	-
<i>NF1</i>	NF1	17q11	SR	15%	≈9%	AD	-
<i>SDHD</i>	PGL1	11q23.1	CP	50%	<5%	NA DA (raro)	+
<i>SDHB</i>	PGL4	1p36.1	Variável (PGL simpático 66%)	20%	30-70%	NA DA (10%)	-
<i>SDHC</i>	PGL3	1q23.3	CP	15-20%	Raro	NA DA (raro)	-
<i>SDHAF2</i>	PGL2	11q12.2	CP	90%	Raro	?	+
<i>SDHA</i>	PGL5	5q15	Variável	-	Raro	Misto	-
<i>TMEM127</i>	-	2q11.2	SR	40%	<5%	Misto	-
<i>MAX</i>	-	14q23	Variável	60%	25%	Misto	+
<i>FH</i>	-	1q43	Variável (++SR e PGL simpáticos)	++?	++?	Misto	-

CP: paraganglioma da cabeça e do pescoço; SR: suprarrenal; NA: noradrenalina; AD: adrenalina; DA: dopamina; +: presente; -: ausente; ?: desconhecida.

(Adaptado de Kirmani S, et al. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. GeneReviews. Seattle: University of Washington; 2016; Benn DE, et al. Endocr Relat Cancer. 2015;22:91-103).

5. A **díada Carney-Stratakis** é uma doença autossômica dominante com penetrância incompleta, caracterizada pela presença de tumores do estroma gastrointestinal (GIST) e PGLs. Cada vez mais mutações da linha germinativa de *SDHB*, *SDHC* ou *SDHD* têm sido descritas nesta síndrome.¹⁵ Ocasionalmente o seu quadro clínico assemelha-se à tríada de Carney, representada por GIST, PGL e condroma pulmonar, predominante no sexo feminino e para a qual uma etiologia genética ainda não foi identificada.¹⁶

6. Outras mutações

O gene *TMEM127* é responsável pela codificação da proteína transmembranar 127 e atua como supressor tumoral. Ainda não é clara a sua função, mas parece relacionar-se com o transporte de proteínas entre a membrana citoplasmática, o complexo de Golgi e lisos-

somas, bem como na regulação das vias de sinalização de mTor.¹⁴

Mutações neste gene foram encontradas em 2% dos doentes com feocromocitoma/PGL, embora a localização adrenal seja mais frequente.¹⁷

O gene *MAX* (*MYC-associated factor X*), atua como supressor tumoral e é responsável pela codificação da proteína MAX, envolvida na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose. A perda de função deste gene tem sido identificada em 1,12% dos casos de feocromocitomas/PGLs.⁶ A manifestação da doença ocorre apenas se a mutação for transmitida pelo pai (*imprinting* materno).¹⁴

O gene *FH* codifica a enzima fumarato hidratase que atua como inibidor competitivo das enzimas HIF (fator indutor de hipoxia) pro-lil hidroxilases, prevenindo a degradação do fator HIF. Tomlison et

Tabela 2. Características clínicas das síndromes de paragangliomas familiares.

	PGL1 (<i>SDHD</i>)	PGL2 (<i>SDHAF2</i>)	PGL3 (<i>SDHC</i>)	PGL4 (<i>SDHB</i>)	PGL5 (<i>SDHA</i>)
Frequência	35%	1%	10%	52%	2%
Idade de diagnóstico	35	30	38	30	Variável
Localização primária	Tóraco-abdominal	20 - 25%	-	50%	< 10 - 30%
	CP	85%	100%	≈ 100%	20 - 25%
	Feocromocitoma	10 - 25%	-	Muito raro	20 - 30%
Penetrância	75% (40 anos)	75 - 100% (45 anos)	Desconhecida	40% (40 anos) 80% (70 anos)	Baixa
Carcinoma células renais	8%	-	Raro	14%	-
Outros	GIST / Hipófise (raro)		GIST	GIST (2%) Tumores da hipófise/CPT (raros)	GIST/ Hipófise

CP: paraganglioma da cabeça e do pescoço; CPT: carcinoma papilar da tireóide; GIST: tumores do estroma gastrointestinal.

(Adaptado de: Evenepoel L, et al. Genet Med. 2015;17:610-20; Benn DE, et al. Endocr Relat Cancer. 2015;22:91-103; Corssmit EP, et al. Eur J Endocrinol. 2014;171:6:231-43; Fishbein L, et al. Cancer Genet. 2012;205:1-11; Taiëb D, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:1977-95).

al (2002) e Pollard *et al* (2005) demonstram que a deficiência desta enzima leva à acumulação de fumarato e subsequente ativação da via pseudo hipoxia, tendo sido associada ao desenvolvimento de leiomioma uterino e carcinoma das células renais. Estudos mais recentes (Castro-Vega *et al*, 2014) identificaram mutações na linha germinativa em 0,83% (5/598) dos doentes com feocromocitomas/paragangliomas, sugerindo a importância de considerar o rastreio genético de mutações inativadoras no gene *FH*.⁹

O gene *MDH2* (malato desidrogenase tipo 2) é um gene supressor tumoral, localizado no cromossoma 17, envolvido na oxidação reversível do malato em oxaloacetato no ciclo de Krebs. Casco *et al* (2015) reportaram pela primeira vez uma mutação germinativa *MDH2* num homem diagnosticado com paragangliomas múltiplos malignos. O estudo genético de 5 familiares assintomáticos mostrou que dois deles eram portadores da mutação, evidenciando a possibilidade de vir a ser considerado um novo gene familiar de paraganglioma.⁹ Existem ainda outras mutações somáticas e/ou germinativas muito raras, como as dos genes *KIF1B*, *EGLN1/PHD2*, *HIF2A*, *IDH1*, *HRAS* e *ZAC/PLAGL1* identificadas em poucas famílias, não sendo por isso pesquisados habitualmente na prática clínica.¹⁴

Manifestações Clínicas

A apresentação clínica é variável dependendo da secreção de catecolaminas e localização tumoral. Como já referido, os PGL simpáticos são maioritariamente funcionantes e tendem a manifestar-se por um quadro relacionado com excesso de catecolaminas, enquanto, os parassimpáticos são habitualmente não secretores e o seu diagnóstico assenta na presença de sintomas compressivos das estruturas adjacentes e nervos cranianos IX – XIII.³

Secreção de catecolaminas

Os PGLs secretam preferencialmente noradrenalina e normetanefrina, ao contrário dos feocromocitomas, onde predomina a secreção de adrenalina.¹⁴ Este aspeto é decorrente da ausência nos paraganglios da enzima noradrenalina N-metil transferase responsável pela metabolização da noradrenalina em adrenalina. Mais raramente podem produzir dopamina, estando a sua secreção mais frequentemente associada a lesões malignas, resultante da desdiferenciação tumoral.¹⁸

O quadro clínico é extremamente variável e geralmente inespecífico, caracterizando-se tipicamente por paroxismos, resultantes da libertação episódica de catecolaminas. A hipertensão arterial (mantida ou paroxística) é a manifestação mais comum, no entanto até 15% dos doentes podem ser normotensos ou mesmo hipotensos, especialmente na presença de uma secreção aumentada de dopamina. Cefaleias, taquicardia, diaforese, palidez, ansiedade e ataques de pânico são também frequentes à apresentação.³

A triada clássica caracterizada por cefaleias, palpitações e sudorese associada à hipertensão arterial, pode providenciar uma especificidade superior a 90%, mas é menos comum nos paragangliomas que nos feocromocitomas.^{3,18,19}

Efeito compressivo

Os PGL da cabeça e do pescoço podem apresentar-se sob a forma de massa pulsátil (abaixo mandíbula), acufenos, hipoacusia, disfonia, disfagia e em situações mais graves paralisia dos pares cranianos.²⁰ Quando localizados nas regiões torácica ou abdominal podem manifestar-se por queixas algicas, massa abdominal, obstipação, crises suboclusivas, hemorragia digestiva ou sintomas neurológicos compressivos.

Por vezes são descobertos de forma acidental em exames de ima-

gem realizadas por outra razão (incidentalomas) ou durante o *screening* de portadores de mutação de síndromes genéticas.

Diagnóstico

O estudo bioquímico está indicado em todos os doentes com PGLs, mesmo na ausência de sintomatologia adrenérgica e deve incluir o doseamento de metanefrinas urinárias e/ou plasmáticas fracionadas.²¹ Níveis elevados de metoxitiramina, metabolito da dopamina, constituem um marcador de malignidade, podendo observar-se em até 70% das mutações *SDHx*.^{3,21}

O doseamento de cromogranina A tem sido recomendado particularmente em doente com PGLs não funcionantes. Os seus níveis estão habitualmente elevados nas lesões malignas e correlacionam-se com a massa tumoral. Tem uma elevada sensibilidade (83% - 93%), mas baixa especificidade, podendo observar-se falsos positivos em doentes com insuficiência renal, hepática ou no uso de inibidores da bomba de protões.¹⁰

O diagnóstico e estadiamento tumoral assentam na realização de exames imagiológicos e funcionais.

A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são considerados exames de primeira linha na deteção de PGLs. Têm uma elevada sensibilidade (77% – 98% e 90% – 100% respetivamente) mas baixa especificidade (29% – 92% e 50% – 100% respetivamente).¹⁰

Na TC os PGLs apresentam um aspeto homogéneo com coeficiente de atenuação superior 10 UH, por vezes podem evidenciar alterações quísticas, necrose ou calcificações, o que lhes confere um aspeto heterogéneo.²²

A utilização de contrastes não iónicos não impõe a realização de bloqueio adrenérgico.

A RM é um exame mais sensível na caracterização tecidular de PGLs localizados na base do crânio ou adjacentes às estruturas vasculares.²³ É especialmente útil nas lesões múltiplas, metastáticas ou recidivantes, exibindo sinal de elevada intensidade em T2. Segundo a *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, deve constituir o método de escolha nas seguintes situações:

- Estudo de PGL da cabeça e do pescoço;
- Alergia ao contraste iodado;
- Presença de *clips* cirúrgicos de titânio ou aço inoxidável que causem artefactos na TC (excetuando-se os *clips* de aneurisma cerebral ferromagnéticos que contraindicam a realização de RM);
- Sempre que se procure limitar exposição a radiação ionizante (crianças, grávidas, estudo de doentes com mutações germinativas ou exposição recente a radiação).²¹

A cintigrafia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com iodo 123, baseia-se na utilização de um composto estruturalmente semelhante à noradrenalina, que é captado e concentrado nos grânulos de secreção do tecido adrenérgico. Apresenta sensibilidade (83% – 100%) e especificidade (95% – 100%) elevadas na deteção de tumores primários, mas baixa sensibilidade na presença de metástases (56% – 83%) e mutações *SDHB* (≈ 50%). Resultados similares de sensibilidade subótima foram também observados nos PGL da cabeça e do pescoço (acumulação ¹²³I-MIBG nas glândulas salivares) ou na doença recorrente.^{10,13} Quando comparado com os feocromocitomas este exame apresenta maior taxa de falsos negativos (29% - 44%), particularmente nos PGL produtores de dopamina.²⁴

A *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* recomenda a utilização da cintigrafia com ¹²³I-MIBG em todos os doentes com evidência de PGL metastáticos sempre que a terapêutica com ¹³¹I-MIBG seja considerada.

A tomografia por emissão de positrões (PET)/CT ^{18}F FDG utiliza como marcador o 18 F-fluorodeoxiglicose (^{18}F FDG), um composto captado pelos tecidos metabolicamente ativos. A sua elevada sensibilidade (74% - 100%), superior à TC, RM ou cintigrafia com ^{123}I -MIBG confere-lhe uma vantagem no estudo de lesões metastáticas, principalmente nos portadores da mutação *SDHB*.¹³ Foram relatados falsos negativos em PGL retroperitoneais, da cabeça e do pescoço ou na síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2.¹³

Nos últimos anos tem havido grandes progressos no desenvolvimento de novos radiofármacos marcados com emissores de positrões, como é o caso do gálio-68-DOTA-NOC ou outros similares como o gálio-68-DOTA-TATE ou gálio-68-DOTA-TOC. Todos apresentam elevada afinidade para os recetores de somatostatina (SST) tipo 2, mas o DOTA-NOC liga-se ainda aos SST3, SST4 e SST5. A PET-68Ga mostrou superioridade à cintigrafia com ^{111}In -pentatreótido e ^{123}I -MIBG, particularmente na deteção de lesões metastáticas associadas a mutação *SDHB*.¹³ Este método parece ainda mostrar superioridade na identificação de PGL da cabeça e pescoço (sensibilidade \approx 100%).

A utilização de outros marcadores como o ^{18}F -DOPA parece ser promissora. Ao contrário do MIBG, não apresenta captação significativa pelas suprarrenais normais, o que poderá revelar-se como uma vantagem diagnóstica. Estudos demonstraram taxas de sensibilidade e especificidade elevadas (79% e 95%, respetivamente), podendo nos PGL da cabeça e do pescoço a sensibilidade chegar mesmo aos 100%, sendo por isso considerada por alguns autores como o exame de eleição nestes casos.¹³

Contudo, estudos recentes têm vindo a demonstrar maior sensibilidade da PET-68Ga-DOTA em doentes com paragangliomas da cabeça e do pescoço e com mutação *SDHX* quando comparados com outros métodos de diagnóstico como TC/RM, PET- ^{18}F -DOPA e PET- ^{18}F FDG, quer na deteção de doença primária quer metastática, sugerindo que este exame poderá vir a torna-se o exame funcional de eleição no estudo de PGLs da cabeça e do pescoço.²⁵

A cintigrafia com análogos da somatostatina (Octreoscan) utiliza como radioisótopo o ^{111}In -pentatreótido, permitindo a deteção de PGLs pela elevada expressão de recetores somatostatina tipo 2. Tem uma sensibilidade elevada (94%) mas inferior à RM, particularmente no estudo dos PGLs da cabeça e do pescoço.¹⁰

Atualmente não existe consenso sobre qual o melhor exame funcional no diagnóstico/*screening* dos PGLs e a sua seleção varia de acordo com os recursos das instituições. Embora a TC e PET-FDG tenham uma grande sensibilidade, por vezes fornecem pouca informação sobre a natureza da lesão, pelo que outros exames funcionais como a cintigrafia com MIBG ou PET-68Ga-DOTA podem ser vantajosos.

A maioria dos autores recomenda a PET ^{18}F -DOPA ou PET-68Ga-DOTA como exames de eleição, seguido da PET-FDG, especialmente no seguimento de lesões metastáticas.¹³

Estudo Genético

Como já referido, as mutações da linha germinativa são comuns em doentes com PGLs e estão associadas a um maior risco de recorrência, multifocalidade e malignidade. O estudo genético reveste-se assim de particular importância, devendo ser considerado em todos os doentes com PGL.²¹

Uma síndrome hereditária deverá sempre ser considerada quando o diagnóstico é feito em idade jovem (< 45 anos), na presença de história familiar, características síndromicas e lesões múltiplas ou metastáticas.²¹

Têm sido propostos vários algoritmos para o estudo sequencial de mutações em doentes com PGLs. Na presença de características síndromicas específicas ou história familiar devem ser pesquisadas as mutações *VHL*, *RET*, *SDHB*, *SDHD*, *NF1*, *FH* ou *HIF2A*.³ Em doentes com PGLs funcionantes (torácico e abdominal) o sequenciamento genético das mutações *SDHB*, *SDHD*, *VHL* e *MAX* está indicado, enquanto que nos da cabeça e do pescoço as *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, devem ser testados primeiro e se negativas continuar o estudo genético com *SDHAF2* e *SDHA*.²⁶ Se a mutação apresentar *imprinting* materno então o *SDHD*, *SDHAF2* e *MAX* deverão ser considerados.¹⁰ Tumores malignos estão associados maioritariamente a mutações germinativas *SDHB*, se esta for negativa deve proceder-se ao estudo adicional de mutações nos genes *VHL*, *SDHD*, ou *MAX*.¹⁰

Atualmente o sequenciamento de nova geração possibilita o estudo de vários genes simultaneamente (*RET*, *VHL*, *NF-1*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *SDHA*, *SDHAF2*, *TMEM127* e *MAX*) e inclui habitualmente a pesquisa “automática” de deleções nas várias subunidades *SDH* nos casos negativos.

Tratamento

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.²⁷

A ressecção por via “aberta” é preferida pela maior parte dos autores, embora uma abordagem laparoscópica possa estar indicada no caso de tumores pequenos, não invasivos e com localização favorável.

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 hipovolémico. Os principais objetivos do tratamento pré-operatório assentam na normalização da pressão arterial, frequência cardíaca e correção da hipovolémia.²¹

O bloqueio alfa adrenérgico deve ser realizado pelo menos 7 a 14 dias antes da cirurgia, procurando alcançar a normalização da pressão arterial, frequência cardíaca e reduzir a vasoconstrição sistémica. O fármaco mais utilizado é a fenoxibenzamina, um bloqueador não seletivo (alfa1 e alfa2) de ação prolongada. A dose inicial é de 10 mg/dia podendo ser aumentada progressivamente (em doses de 10–20 mg), a cada 2 - 3 dias, até que os valores tensionais estejam controlados (\leq 130/85 mm Hg). Os principais efeitos adversos incluem cefaleias, congestão nasal e taquicardia reflexa. Fármacos alternativos incluem a prazosina, doxazosina ou terazosina, bloqueadores específicos (alfa1), com menor duração de ação. O principal efeito adverso é hipotensão postural, por vezes grave, pelo que devem ser administrados antes de deitar.¹¹

O bloqueio beta adrenérgico está indicado na presença de taquicardia ou arritmias e deve ser iniciado só após o bloqueio alfa (2 - 5 dias), uma vez que pode exacerbar a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas e induzir uma crise adrenérgica, se usado isoladamente.¹¹

Em alguns casos, os alfa-bloqueantes não são suficientes para controlar a pressão arterial e a adição de antagonistas dos canais de cálcio está indicada.¹¹ Alguns autores consideram que estes podem ser usados isoladamente, no controlo tensional em doentes com baixo risco e que não toleram os efeitos adversos dos alfa-bloqueantes.

A metirosina é um inibidor competitivo da tirosina hidroxilase que tem sido utilizado em alguns centros na abordagem pré-operatória. Promove a diminuição da síntese de catecolaminas e redução

das suas reservas, facilitando o controlo da pressão arterial antes e durante a cirurgia.¹¹ O tratamento é iniciado numa dose de 250 mg, via oral, a cada 6-8 horas, sendo progressivamente aumentada em doses de 250 - 500 mg a cada 2 - 3 dias, até uma dose total 1,5 - 4 g/dia.

Os principais efeitos adversos incluem letargia, por vezes grave, sintomas neurológicos extrapiramidais e gastrointestinais, sendo por isso, geralmente reservado como tratamento adjuvante na doença metastática e nas grandes massas secretoras, em doentes que não respondem ao bloqueio alfa.

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.²⁷

A cura cirúrgica assenta na normalização das metanefrinas, que só devem ser avaliadas 2 a 4 semanas após a cirurgia, pelo facto de durante esse tempo ocorrer a libertação de reservas de catecolaminas a partir das terminações adrenérgicas.¹¹

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.²⁷ Para os doentes com doença metastática ou irrecetável, 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.²⁸

Outras terapêuticas

A utilização de outros métodos de ação local, nomeadamente, ablação percutânea, quimioembolização e radiofrequência têm sido utilizados em doentes com lesões metastáticas, mas com resultados pouco consistentes. Esta terapêutica pode desencadear uma crise hipertensiva por induzir libertação catecolaminas e por isso a preparação médica está sempre indicada.²⁹

Terapêuticas sistémicas

Não existe ainda consenso sobre o *timing* ideal para a realização de terapêuticas sistémicas. Um estudo retrospectivo recente em doentes “naïves” com PGL/feocromocitoma maligno mostrou que em metade houve estabilização da doença após um ano, desta forma, o seguimento regular parece ser a abordagem inicial mais indicada em doentes assintomáticos.¹⁰

• Terapêutica radiometabólica

- 131I-iodine-labeled meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG)

O tratamento com ¹³¹I-MIBG deve ser considerado em doentes que evidenciem boa captação de ¹²³I-MIBG (60% dos casos) e que apresentem doença sintomática, irrecetável e progressiva, não controlada por tratamento loco-regional.^{30,31} Apesar de menos de 5% dos doentes apresentarem remissão completa, uma resposta bioquímica e sintomática é observada em até 67% e 89% dos casos, respetivamente.^{32,33}

A dose ótima não está ainda estabelecida, a maioria dos estudos referem a utilização de doses únicas entre 100 e 200 mCi com doses cumulativas variando entre 557 to 2322 mCi e médias de 400 e 600 mCi. Para estas doses os efeitos adversos são geralmente bem tolerados e incluem trombocitopenia e leucopénia transitória. Raramente pode levar ao aparecimento de toxicidades mais graves como mielossupressão prolongada, síndrome de dificuldade respiratória, pneumonia criptogénica, síndrome mielodisplásico e leucemia aguda.

Em doentes com doença rapidamente progressiva ou envolvimento ósseo extenso, a quimioterapia é geralmente preferível, mesmo que haja boa evidência de captação na cintigrafia com ¹²³I-MIBG.³⁴

- Peptide receptor radionucleotide therapy (PRRT)

A PRRT baseia-se na ligação de um análogo da somatostatina a um radioisótopo, sendo o mais usado o lutécio (177Lu). A sua utilização tem vindo a aumentar, especialmente na abordagem de tumores irrecetáveis ou recidivantes. Os seus principais efeitos adversos incluem a toxicidade renal e trombocitopenia.

Apesar da carência de estudos comparativos, vários relatos parecem demonstrar uma melhoria da sintomatologia e estabilização tumoral em 50% - 70% dos doentes.²⁷ Estudos adicionais são, no entanto, necessários de forma a perceber quais as doses mais eficazes a serem utilizadas.

• Análogos da somatostatina

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,³⁵ outros não foram capazes de demonstrar benefício no controlo sintomático e estabilização tumoral.^{36,37} Há ainda autores que consideram esta terapêutica em doentes com PGL maligno, que ainda não sejam candidatos a outras terapêuticas sistémicas com maior toxicidade.²⁷

• Quimioterapia

A quimioterapia pode ser considerada em doentes com doença irrecetável e rapidamente progressiva, particularmente na presença de elevado número de metástases ósseas. As combinações mais utilizadas incluem a ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina e doxirubicina. Estudos não demonstraram aumento da sobrevida em doentes tratados com quimioterapia, contudo parecem apontar um benefício no alívio sintomático, redução tumoral e como terapêutica neoadjuvante da cirurgia.²⁷ Pequenas séries sugerem que estes tumores podem responder a temozolamida, principalmente em doentes com mutação *SDHB*.³⁸

• Terapêuticas dirigidas a alvos moleculares

Apesar de não existir atualmente nenhuma terapêutica eficaz no tratamento do PGL maligno, novos tratamentos dirigidas a alvos moleculares têm vindo a ser propostos, particularmente quando as restantes terapêuticas falham.

Destaca-se o sunitinib como um dos inibidores da tirosina cinase mais estudados. Ele é responsável pela inibição de vários recetores, incluindo o fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento derivado plaquetas, c-KIT, FLT3 e RET, demonstrando atividade anti-angiogénica e anti-tumoral.³⁹ Estudos preliminares têm demonstrado respostas positivas num número significativo de doentes, com evidente estabilização da doença, redução dos marcadores tumorais, diminuição do *uptake* de glicose pelas células tumorais e normalização da tensão arterial. A sua eficácia é ainda limitada, parecendo existir uma resistência progressiva ao fármaco, com a maioria dos doentes a desenvolver mais tarde progressão tumoral e reaparecimento dos sintomas. Apesar de a hipertensão ser um dos principais efeitos adversos, esta terapêutica pode ser usada com segurança mesmo nos PGLs secretores.²⁷

O everolimus é um inibidor do mTor e têm vindo a ser proposto no tratamento dos PGLs malignos. Estudos são ainda preliminares, mas parecem sugerir resposta positiva na estabilização da doença, contudo a sua eficácia é muito limitada.⁴⁰

Prognóstico e Seguimento

A maioria dos PGLs é benigna, no entanto entre 15% a 35% podem ser malignos. Não existem ainda marcadores (bioquímicos, histológicos, genéticos ou imagiológicos) que permitam diferenciar uma lesão benigna de maligna e único indicador de malignidade continua a ser a presença de metástases em tecido não cromafim. Há ainda estudos que sugerem que tumores de grande dimensão, secretores de dopamina, a presença de níveis elevados de cromogranina A ou mutações *SDHB*, estão associados a maior potencial maligno.³

Os PGLs da cabeça e do pescoço metastizam mais frequentemente para os gânglios cervicais, mas podem também originar metástases ósseas e pulmonares. A presença de metástases à distância nestes doentes está associada a pior sobrevida aos 5 anos quando comparada com as ganglionares (12% versus 77% respetivamente).²⁷ Por outro lado, os PGLs não cervicais tendem a metastizar habitualmente para o osso, pulmão e fígado.

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 imagiológica.¹⁰

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.¹⁸ Não é consensual a sua avaliação por rotina em PGLs não funcionantes, principalmente nos casos esporádicos, embora alguns autores sugiram a sua determinação em doentes com mutações *SDHx* (particularmente *SDHB* e *SDHD*).

A cromogranina A é também recomendada no seguimento anual destes tumores, particularmente em doentes cujo doseamento de metanefrinas é negativo.¹⁸

A TC ou RM são os exames imagiológicos 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 imagiológico está geralmente apenas indicado na presença de estudo bioquímico positivo.

Estudos funcionais, como a PET-FDG e PET-Ga, têm vindo a ser cada vez mais utilizados no seguimento destes tumores, particularmente na presença de PET previamente positiva.¹⁸

Não existe atualmente um consenso internacional sobre seguimento de portadores assintomáticos e a seleção de exames varia de acordo com o tipo de tumor e recursos de cada instituição. Têm sido sugeridos vários protocolos que incluem uma avaliação clínica, bioquímica e imagiológica em todos os doentes, exceto em crianças de mãe portadoras de mutações *SDHD*, *SDHAF2* e *MAX*, devido ao seu fenómeno de *imprinting* materno.

• Seguimento bioquímico

Os portadores de mutação *SDHX* devem manter seguimento bioquímico anual com doseamento metanefrinas plasmáticas ou urinárias e cromogranina A.

• Seguimento Imagiológico

Na presença de mutações *SDHB*, *SDHD* ou *SDHC* o seguimento imagiológico inclui TC ou RM cervico-toraco-abdomino-pélvico, esta última preferível por minimizar a exposição a radiação. Por outro lado, nos portadores de mutações *SDHC* ou *SDHAF2*, o exame de

primeira linha é habitualmente a RM craniana e cervical.^{10,18,27}

Alguns autores sugerem que estes exames sejam realizados com periodicidade de 3 anos a partir dos 10 anos de idade. Uma vigilância mais apertada (a cada 2 anos) pode ser requerida em portadores *SDHB* e *SDHD* entre os 25 e os 50 anos de idade.

Os exames funcionais têm sido cada vez mais utilizados no *follow-up* de portadores assintomáticos de *SDHX* e podem ser indicados a cada 5 anos após 15 anos de idade. A PET-FDG ou PET-Ga-DOTA são atualmente os exames de eleição devendo a sua realização ser desfasada da RM.

Conclusão

Os PGLs são tumores neuroendócrinos raros de localização extra-adrenal com origem em paragânglios simpáticos ou parassimpáticos. A sua apresentação clínica é variável e depende do perfil secretor e localização do tumor.

Avanços recentes da genética têm demonstrado que 40% a 60% dos PGL derivam de mutações da linha germinativa, prevendo-se que o peso da hereditariedade seja ainda mais significativo do que o atualmente estimado. Desta forma, o estudo genético deve ser considerado em todos os doentes com PGLs, permitindo um diagnóstico mais precoce, vigilância adequada e terapêuticas atempadas.

Apesar da cirurgia ser o tratamento de eleição, a terapêutica radiometabólica tem sido cada vez mais utilizada, sobretudo na abordagem da doença metastática ou irresssecável.

A recorrência dos PGLs pode ocorrer até 20 anos após a apresentação inicial, pelo que o seguimento deve ser para toda a vida.

Perspetivas Futuras

Avanços recentes na genética têm permitindo identificar cada vez mais genes envolvidos na etiologia dos PGLs e prevê-se que esse número venha a aumentar. Uma melhor compreensão da correlação genótipo-fenótipo e dos defeitos moleculares subjacentes, poderá contribuir para o desenvolvimento de terapêuticas moleculares dirigidas, conduzindo a uma melhor abordagem terapêutica destes tumores, em particular nos casos de lesões malignas/metastáticas, para os quais o tratamento é ainda muito insatisfatório.

A utilização de exames funcionais no estudo dos paragangliomas, em particular a PET-68Ga-DOTA tem vindo a ser considerado um exame promissor na identificação destas lesões, em particular quando associado a mutação *SDHX*, e na seleção para terapêutica radiometabólica com PRRT.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Referências

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Tumours of the paraganglionic system: Introduction. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.

- Lyon:IARC Press;2005. p 362.
2. DeLellis RA. Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. In: World Health Organization Classification of Tumours, Lyon:IARC Press;2005.
 3. Martins R, Bugalho MJ. paragangliomas/pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:794187.
 4. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:126-9.
 5. Eisenhofer G. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:375-84.
 6. Lin D, Carty S, Young WF. Paragangliomas: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and histology [acesso em setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
 7. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5210-6.
 8. Lee JA, Duh QY. Sporadic paraganglioma. *World J Surg.* 2008;32:683-7.
 9. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Apr;100:190-208.
 10. Corssmit EP, Romijn JA. Clinical management of paragangliomas. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R231-43.
 11. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Feocromocitoma: atualizações no diagnóstico e tratamento. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2009;4:99-111.
 12. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R253-76.
 13. Taieb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1977-95.
 14. Ferreira MA, Vilaverde J. A genética dos feocromocitomas e paragangliomas. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2014;9:29-35.
 15. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:79-88.
 16. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med.* 2009;266:43-52.
 17. Dahia PL. Novel hereditary forms of pheochromocytoma and paragangliomas; endocrine tumor syndromes and their genetics. *Front Horm Res.* 2013;41:79-91.
 18. 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.
 19. Harthy M, Harthy S, Otieschan A, Velagapudi S, Alzahrani AS. Comparison of pheochromocytomas and abdominal and pelvic paragangliomas with head and neck paragangliomas. *Endocr Pract.* 2009;15:194-202.
 20. Schipper J, Boedeker CC, Maier W, Neumann HP. Paragangliome im Kopf-/halsbereichteil I: systematik und diagnostik. *HNO.* 2004;52:569-74.
 21. 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.
 22. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:684-8.
 23. Olsen WL, Dillon WP, Kelly WM, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH. MR imaging of paragangliomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148:2014.
 24. Milardovic R, Corssmit EP, Stokkel M. Value of 123I-MIBG scintigraphy in paraganglioma. *Neuroendocrinology.* 2010;91:94-100.
 25. Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, Adams KT. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the localization of head and neck paragangliomas compared with other functional imaging modalities and CT/MRI. *J Nucl Med.* 2016;57:186-91.
 26. Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermesen M, et al. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009 ;69:3650-6.
 27. Carty S, Young WF, Lin D. Paragangliomas: Treatment of locoregional disease. [acesso setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
 28. 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.
 29. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, Young WF Jr, Wass TC, Callstrom MR. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2011; 22:1263-70.
 30. Van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [(123I)]metaiodobenzylguanidine and [(111In)]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:685-93.
 31. Pacak K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemical diagnosis, localization and management of pheochromocytoma: focus on multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J Intern Med.* 2005; 257:60-8.
 32. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:725-33.
 33. Chen H, Sippel RS, Pacak K. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma & Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas.* 2010 ; 39: 775-83.
 34. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010; 39:775-83.
 35. Koriyama N, Kakei M, Yaekura K, Okui H, Yamashita T, Nishimura H, et al. Control of catecholamine release and blood pressure with octreotide in a patient with pheochromocytoma: a case report with in vitro studies. *Horm Res.* 2000; 53:4650.
 36. Lamarre-Cliche M, Gimenez-Roqueplo AP, Billaud E, Baudin E, Luton JP, Plouin PF. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 2002; 57:629-34.
 37. Plouin PF, Bertherat J, Chatellier G, Billaud E, Azizi M, Grouzmann E, et al. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with pheochromocytoma: a placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol.* 1995; 42:289-94.
 38. Bravo EL, Kalmadi SR, Gill I. Clinical utility of temozolomide in the treatment of malignant paraganglioma: a preliminary report. *Horm Metab Res.* 2009; 41:703-6.
 39. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M, Knox JJ. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:5-9.
 40. Oh DY, Kim TW, Park YS, Shin SJ, Shin SH, Song EK, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas. *Cancer.* 2012; 118:6162-70.