

Compreendendo a origem dos paragangliomas

Understanding the origin of paragangliomas

Luiz Henrique Perszel¹, Viviane Aline Buffon², Milton Manrique Rastelli Junior², Giovana Nascimento Antochieviz², Ricardo Silva dos Santos², Joel Lavinsky², Gustavo Rassier Isolan³

RESUMO

Introdução: Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros e de crescimento lento, frequentemente agrupados com os feocromocitomas devido às suas semelhanças celulares. Eles surgem a partir de células da crista neural e podem ser encontrados dentro dos sistemas nervosos simpático ou parassimpático, com apresentações clínicas variadas, dependendo da sua localização e funcionalidade.

Objetivo: Elaborar ampla revisão sobre paragangliomas no contexto da neurocirurgia.

Método: A revisão utilizou as bases PubMed, Scopus e Web of Science. Foram incluídos estudos sobre epidemiologia, fisiopatologia, características genéticas e manifestações clínicas. Os critérios de inclusão abrangeram estudos clínicos, revisões sistemáticas e estudos de caso publicados entre 2000 e 2023. A análise foi focada nos aspectos neurocirúrgicos do tratamento, riscos associados e os avanços no diagnóstico e manejo dessas neoplasias.

Resultado: Foram incluídos 68 artigos que focaram o tema referido nesta revisão.

Conclusão: Apesar de serem predominantemente benignos, aproximadamente 10% apresentam comportamento maligno. Sua natureza altamente vascularizada e a proximidade com estruturas neurovasculares críticas apresentam desafios cirúrgicos. O teste genético, especialmente para mutações no gene SDH, desempenha papel importante para o direcionamento do manejo e na avaliação do risco de malignidade.

PALAVRAS-CHAVE: Paragangliomas. Feocromocitomas. Mutações SDH. Tumores neuroendócrinos. Síndromes genéticas. Neurocirurgia. Síndromes familiares. Tumores de cabeça e pescoço.

Mensagem Central

O artigo aborda os paragangliomas, tumores neuroendócrinos raros, que compartilham características com feocromocitomas, focando em suas particularidades, epidemiologia, fisiopatologia, análise genética e apresentação clínica. Ao explorar as características moleculares e genéticas, o artigo revela a importância da diferenciação entre formas esporádicas e hereditárias, destacando mutações específicas como as do complexo enzimático SDH. Além disso, enfatiza os desafios cirúrgicos e a classificação desses tumores como de "risco contínuo" devido ao seu comportamento indeterminado.

Perspectiva

Revisar de forma ampla os paragangliomas no contexto da neurocirurgia é importante, e oferece análise detalhada sobre suas características biológicas, relevância das variantes genéticas, e sua influência na apresentação clínica e seu manejo. O artigo também destaca a importância de abordagem multidisciplinar, incluindo triagem genética para aqueles com diagnóstico de paraganglioma, especialmente com mutações associadas ao risco mais elevado de malignidade ou comportamento agressivo.

ABSTRACT

Introduction: Paragangliomas are rare, slow-growing neuroendocrine tumors, often grouped with pheochromocytomas due to their cellular similarities. They arise from neural crest cells and can be found within the sympathetic or parasympathetic nervous systems, with varied clinical presentations, depending on their location and functionality.

Objective: To prepare a comprehensive review of paragangliomas in the context of neurosurgery.

Method: The review used the PubMed, Scopus and Web of Science databases. Studies on epidemiology, pathophysiology, genetic characteristics and clinical manifestations were included. Inclusion criteria included clinical studies, systematic reviews and case studies published between 2000 and 2023. The analysis focused on the neurosurgical aspects of treatment, associated risks and advances in the diagnosis and management of these neoplasms.

Result: 68 articles that focused on the topic referred to in this review were included.

Conclusion: Although they are predominantly benign, approximately 10% present malignant behavior. Its highly vascularized nature and proximity to critical neurovascular structures present surgical challenges. Genetic testing, especially for SDH gene mutations, plays an important role in directing management and assessing the risk of malignancy.

KEYWORDS: Paragangliomas. Pheochromocytomas. SDH mutations. Neuroendocrine tumors. Genetic syndromes. Neurosurgery. Familial syndromes. Head and neck tumors.

¹Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Rio Grande do Sul, Brasil

²Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

³Centro Avançado de Neurologia e Neurocirurgia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; Cilla Tech Park, Guarapuava, Paraná, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 19/08/2025 | Aceito em: 02/09/2025 | Data de publicação: 25/09/2025 | Correspondência: vivianealine@hotmail.com | Editor Associado: Thelma Larocca Skare

Como citar:

Perszel LH, Buffon VA, Rastelli Junior MM, Antochieviz GN, dos Santos RS, Lavinsky J, Isolan GR. Compreendendo a origem dos paragangliomas. BioSCIENCE. 2025;83:e00016

INTRODUÇÃO

Paragangliomas são raros tumores neuroendócrinos de crescimento lento. Apresentam pouca diferença com os feocromocitomas, sendo indistinguíveis no nível celular. Ressalta-se que tratando de nomenclatura, em 2004 a Organização Mundial da Saúde referiu-se aos paragangliomas como “feocromocitoma extra-adrenal”, atualmente a distinção visa catalogar de forma mais precisa neoplasias associadas, risco de malignidade e testes genéticos. Dessa forma, paragangliomas podem ser definidos como tumores neuroendócrinos dos paraganglios autonômicos extra-adrenais. Via de regra são derivados de células da crista neural embrionária.¹⁻²

A apresentação de um paraganglioma pode ser no sistema nervoso simpático ou parassimpático. Os primeiros costumam ser secretores de catecolaminas, apresentando influência na autorregulação da pressão arterial, manifestando-se com clínica de hipertensão, cefaleia e taquicardia. Eles ficam localizados em gânglios paravertebrais do tórax, abdome e pelve. Por sua vez, os segundos, em sua maioria não são funcionantes e estão ao longo dos nervos glossofaríngeo e vagal, com maior incidência no pescoço e base do crânio.²

Comumente, por seu crescimento lento e histologia característica, tem comportamento tipicamente benigno; porém, em torno de 10% evoluem com características clínicas de malignidade; por esse motivo, são atualmente classificados como tumores de risco contínuo. Ademais, sendo altamente vascularizados e a depender do local de implantação ao longo do feixe vaso-nervoso, representam desafio cirúrgico quando indicado.³⁻⁴ Dessa forma, o presente artigo tem como objetivo elaborar ampla revisão sobre paragangliomas no contexto da neurocirurgia.

MÉTODO

Este estudo utilizou PubMed, Scopus e Web of Science como base de busca. Foram incluídos publicações sobre epidemiologia, fisiopatologia, características genéticas e manifestações clínicas de paragangliomas. Os critérios de inclusão abrangeram estudos clínicos, revisões sistemáticas e estudos de caso publicados entre 2000 e 2023. A análise foi focada nos aspectos neurocirúrgicos do tratamento, riscos associados e os avanços no diagnóstico e manejo dessas neoplasias. Foram incluídos somente artigos que continham o tema referido nesta revisão.

DISCUSSÃO

A incidência de paragangliomas muitas vezes é descrita juntamente com a de feocromocitomas por suas características comuns. Dessa forma, ainda permanece difícil de caracterizar incidência específica de paragangliomas. Entretanto, vale destacar que os estudos concordam sua raridade ao citar que correspondem à aproximadamente 0,6% das neoplasias de cabeça e pescoço, bem como incidência de 0,8 por 100.000 pessoas-ano.¹⁻⁴

Os paragangliomas foram considerados por muitos

anos como esporádicos; entretanto, cada vez mais os estudos mostram a descoberta de tendência genética com tumores de característica própria. Para expor esse fato, pode-se destacar algumas características epidemiológicas dos tumores esporádicos, como o seu surgimento em pacientes de meia idade - 40 a 50 anos - e prevalência de 71% no sexo feminino; ainda não está bem descrito um motivo para tal apresentação. Nesse ponto, percebe-se que embora sejam ainda considerados majoritariamente esporádicos, há recentes dados sobre tendência genética ligada aos paragangliomas e síndromes hereditárias, onde pacientes com carga genética tendem a desenvolvê-los mais cedo, até 10 anos antes da idade habitual. Além disso, torna-se indiferente a prevalência entre homens e mulheres.¹⁻⁵

A carga genética tem mostrado cada vez mais significância, sendo a mutação da proteína SDH a mais descrita. Ainda foram relatadas síndromes hereditárias/familiares, com maior influência nos paragangliomas de cabeça e pescoço, representando até 40% dos casos, e bem como sendo um dos motivos do surgimento deles em crianças.

Fisiopatologia

Os paragangliomas têm origem em células derivadas da crista neural, envolvidos, assim, na pluripotencialidade, capacidade migratória e proliferativa dessas células. Dessa forma embora tenham sido considerados benignos por muitos anos, recentemente a OMS os caracterizou como tumores de risco contínuo, uma vez que não existe sistema de classificação histológica para eles, por serem considerados como tendo potencial biológico indeterminado.⁶

Reforça-se a disparidade observada em paragangliomas esporádicos vs. paragangliomas com traço genético. Percebe-se que os primeiros no corpo carotídeos foram observados com maior frequência em indivíduos expostos à hipóxia crônica, tendo relação com pacientes que habitam grandes altitudes com ar significativamente mais rarefeito, bem como portadores de cardiopatia congênita cianótica e doença pulmonar obstrutiva crônica.

O fator de hipóxia também é relatado perante a malignização de paragangliomas e feocromocitomas. Teoriza-se que com a hipóxia, ocorrem perdas enzimáticas acarretando acúmulo de metabólitos induzindo diretamente fenótipos malignos.⁷ Alguns mecanismos relatados citam a fisiologia do aumento de produção de glóbulos vermelhos, já bem descrita, ressaltando-se a ligação induzida por hipóxia do fator 1 (HIF1) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O primeiro, tido como regulador da expressão de centenas de genes, engloba os que codificam enzimas metabólicas, fatores angiogênicos e reguladores do ciclo celular.⁷⁻⁹ Além disso, um estabilizador do HIF já foi descrito e aprovado no tratamento de anemia. Ademais, inibidores do HIF2 foram desenvolvidos com resultados promissores em cânceres renais, também considerados tumores pseudo-hipóxicos.^{10,11}

Sobre possíveis origens genéticas, há uma gama considerável de estudos sobre variantes moleculares

correspondentes aos paragangliomas. Antes de adentrar nas subdivisões de síndromes hereditárias e possíveis alterações moleculares com posterior origem de paragangliomas, deve-se destacar que, embora os estudos tenham considerado dados juntamente com feocromocitomas, os recentes demonstram que a maioria dos paragangliomas em menores de 18 anos apresentam traço genético, chegando a 56% dos acometidos. Já, quando dado enfoque aos encontrados em crianças menores de 5 anos, essa porcentagem aumenta, chegando em 70-85%.¹²⁻¹⁴ Também é importante destacar que quando comparados com adultos, os paragangliomas pediátricos apresentam-se mais como paragangliomas múltiplos.^{12,15}

Mesmo que a maioria dos paragangliomas continua com diagnóstico esporádico, ressalta-se que com testes genéticos modernos ampla gama de alterações enzimáticas e síndromes hereditárias são descritas como fatores de risco para o seu desenvolvimento, descrita juntamente com feocromocitomas, como explicado na introdução. Dentre as alterações, foram observados genes que codificam algumas subunidades do complexo enzimático, succinato desidrogenase (SDH), bem como 4 síndromes descritas, sendo, neoplasia endócrina múltipla, tipos 2A e 2B (MEN2); neurofibromatose tipo 1 (NF1); doença de von Hippel Lindau (VHL) e a díade Carney-Stratakis, sendo que as variantes patogênicas SDHD, SDHB e SDHC, VHL e NF1 explicam a maioria do paragangliomas familiares.¹⁶

Embora com grande variabilidade patogênica, são descritos traços genéticos em estudos com triagem genética, novamente ressaltando alteração da subunidade SDH, sendo, SDH-D em 9,3%, SDH-B em 4,8%, SDH-C 0,8%, além de 2,2% de NF1. 7 Destaca-se para este artigo que todos os 15 pacientes que apresentaram paragangliomas de base de crânio e pescoço ou paragangliomas secretores, também apresentavam variante patogênica da linhagem germinativa. A estes dados, assemelham-se triagens genéticas publicadas, onde 30% dos pacientes com feocromocitoma/paraganglioma apresentavam síndrome familiar ou gene de suscetibilidade, sendo VHL em 9%, SDHD em 7,1%, SDHB em 5,5%, RET em 5,3% e NF1 em 2,9%.⁷

Como supracitado, a maioria dos estudos não diferencia feocromocitomas de paragangliomas devido sua similaridade à nível celular. Entretanto, quando separados por estudo com triagem genética foi observado diferença significativa quanto à apresentação, onde variantes patogênicas foram encontradas em 83% com paragangliomas em contraste com 57% dos que apresentavam feocromocitoma.^{8,9} Destacam-se, ainda, pacientes com tumores múltiplos -20% de 24,83%.¹⁷

Análise genética do fator SDH

Dentre as variantes do complexo enzimático SDH, destacam-se com maior precisão as síndromes de paraganglioma 1, 2, 3, 4 e 5 (PGL1, PGL2, PGL3, PGL4 e PGL5, respectivamente). De acordo com o erro na subunidade, pode-se identificar características individuais das síndromes que seguem.¹

PGL1

Está associada a variante SDHD no locus genético 11q23, sendo o tipo mais comum das síndromes familiares. Além disso, o SDHD é gene com impressão materna putativa, ou seja, é limitado à herança genética paterna. Deve-se lembrar aqui que variantes patogênicas paternas são consideradas altamente penetrantes na meia idade, chegando a 50% justamente no período de prevalência de paragangliomas.^{7,10,11}

Em se tratando de paragangliomas de cabeça e pescoço, dados interessantes surgem dos 236 pacientes de um estudo holandês, onde, de todos os pacientes, até 83% eram portadores de variante patogênica SDHD, e uma única variante patogênica fundadora, p.Asp92Tyr, foi responsável por 72% dos paragangliomas de base de crânio e pescoço.¹⁶ Já outro estudo na Suécia traz consigo que perante fenótipo temos tanto paragangliomas quanto feocromocitomas; porém, os paragangliomas representaram até 93%.⁷ Além disso, observa-se que os paragangliomas eram majoritariamente parassimpáticos, até 84%, e muitos deles múltiplos, até 56%, ainda que raramente malignos 4%.

PGL2

Está associada à variante de montagem do complexo SDH2 no locus genético 11q12.² relatado apenas em 2 famílias europeias, sendo observados apenas paragangliomas parassimpáticos, sendo múltiplos em sua maioria.^{7,17,18}

PGL3

Está associada à variante SDHC no locus genético 1q21. Demonstra raridade e predomínio em paragangliomas parassimpáticos.

PGL4

Está associada à variante SDHB no locus genético 1p36.1-35, sendo o segundo tipo mais comum de paraganglioma familiar. Modificações genéticas do SDHB também são relatadas com carcinoma de células renais. O fenótipo também contempla feocromocitomas; porém, majoritariamente, até 78%, corresponde à paragangliomas, sendo destes a maioria do sistema simpático, e por vezes múltiplos. A penetrância costuma representar 25% aos 50 anos, sendo que 10% dos investigados demonstraram histórico familiar. Quando se fala de mutações relacionadas à SDHB, apresentam-se com característica típica a secreção de catecolaminas, entre elas, norepinefrina e alguns casos dopamina.

Algumas características importantes sobre paragangliomas relacionados à SDHB são que esses tumores aparecem mais cedo, por volta dos 28 anos, e a secreção de dopamina está relacionada ao pior prognóstico; variantes do SDHB apresentam maior taxa de malignidade. Dessa forma, quando houver diagnóstico de paraganglioma com variante de SDHB, a investigação de doença metastática está indicada.^{10,19-22}

PGL5

Está associada à variante SDHA, sendo relatada

3 variantes patogênicas sem sentido (p.Arg585Trp, p.Arg589Trp, e p.Arg31X). A média de idade foi de 40 anos, e o fenótipo é variável entre feocromocitoma e paraganglioma. Por fim, foram achadas variantes em pacientes controle saudáveis, inferindo baixa penetrância em portadores de SDHA.^{23,24} Considerando os dados de variantes germinativas do SDH acima, recomenda-se triagem genética em todos os pacientes com diagnóstico de paraganglioma.

Análise de outras alterações genéticas

Além dos PGL por variações de SDH, algumas síndromes hereditárias que cursam com o fenótipo paraganglioma ou feocromocitoma são: MEN2, NF1, VHL e a díade Carney-Stratakis. Recentemente foi descoberta também a variante da proteína MAX.

MEN2

Paragangliomas raramente são observados, sendo mais relacionada a feocromocitomas, inclusive bilaterais. Ainda pode ser subdividida em MEN2A e MEN2B de acordo com a variante do proto-oncogene RET. A MEN2A se caracteriza por câncer medular de tireoide, feocromocitoma/ paraganglioma e hiperplasia primária da paratireoide. Já MEN2B se caracteriza por câncer medular de tireoide, feocromocitoma/paraganglioma, mas sem hiperparatireoidismo.⁷

NF1

NF1 é um gene supressor de tumor no cromossomo 17q11.1 que caracteriza a neurofibromatose tipo 1, com gama de achados clínicos incluindo feocromocitomas/ paragangliomas. Importante relatar que variantes patogênicas do NF1 muitas vezes são adquiridas e não herdadas, gerando fenótipo em mosaico. Via de regra, paragangliomas são raros nessa alteração e, quando presentes, se localizam em áreas periadrenais.^{7,25}

VHL

O gene VHL é um gene supressor de tumor no cromossomo 3p25-26, seus produtos regulam a dependência de oxigênio do fator induzível por hipóxia (HIF). Entre 10-34% dos pacientes com von Hippel-Lindau desenvolvem feocromocitoma/paraganglioma noradrenérgico.^{7,17} O risco de desenvolver o tumor é maior em famílias com doença tipo 2 que tipo 1; além disso, há de se destacar que nas famílias de VHL tipo 2, variantes patogênicas Y112H eram diagnosticadas nos mais velhos, e os tumores eram mais propensos a secretar ácido vanilmandélico (VMA), e menos a secretar norepinefrina. Além de se apresentar mais multifocal, apresentavam taxas menores de cura cirúrgica (76% contra 100%), além de taxa maior de malignidade (20% contra 5%) e pior prognóstico.²⁶

Díade Carney – Stratakis

Doença autossômica dominante com penetrância incompleta²⁷, tem principal significância por caracterizar tumores estromais gastrointestinais (GISTs) e paragangliomas, muitas vezes atribuída à variante patogênica germinativa de SDHB, SDHC ou SDHD.^{28,29}

MAX

É um gene localizado no cromossomo 14q23.3. Alguns pacientes com feocromocitoma/paraganglioma sem outras variantes patogênicas foram identificados com variantes patogênicas germinativas no MAX.³⁰

Apresentações

Embora o fenótipo englobe feocromocitoma e paraganglioma, sobre os paragangliomas, e suas apresentações, pode-se citar algumas peculiaridades com algumas classificações a seguir: simpático ou parassimpático, solitários ou múltiplos, esporádicos ou hereditários, benignos ou malignos.

Paragangliomas de gânglios parassimpáticos costumam se localizar ao longo dos nervos glossofaríngeo e vago, tendo maior incidência no pescoço e base do crânio. Até 60% dos tumores do corpo carotídeo estão no pescoço e base do crânio. Nesses casos, a maioria não é funcional, apresentando sintomas geralmente pelo efeito de massa.³¹

Paragangliomas simpáticos se localizam ao longo da cadeia simpática da base do crânio até a bexiga e próstata. A maioria é funcional com hipersecreção de catecolaminas. Até 75% dos tumores aparecem no abdome, com predileção pela junção da veia cava com veia renal esquerda, ou na bifurcação aórtica. Até 10% dos tumores aparecem no tórax. Também podem surgir na tireoide, adjacente à coluna torácica e na cauda equina.³²⁻³⁷

Acredita-se que aproximadamente 26% dos paragangliomas são múltiplos e 1/3 estão associados à síndrome hereditária, como supracitados. Também, observa-se que 15-20% dos tumores com hipersecreção são extra-adrenais. Por fim, tumores múltiplos aparentam ser muito mais frequentes em casos hereditários que esporádicos 17% a 85% contra 1,2%.³⁸

Malignidade é observada em 20% dos paragangliomas secretores extra-adrenais. Já quando encontrados na base do crânio e pescoço costumam ser benignos. Como citado em PGL4 variantes de SDHB costumam ser malignas e ter pior prognóstico.³⁹⁻⁴¹

Os achados normalmente correspondem a um dos seguintes casos: efeito de massa, hipersecreção de catecolaminas, assintomáticos incidental ou assintomático em portador de variante patogênica.^{1,31,42}

Diagnóstico

Devido à sua característica secretora de catecolaminas, todos os paragangliomas devem ser testados para hipersecreção em urina de 24 h, ou em coleta de soro, mesmo diante daqueles sem clínica suspeita. Dito isso, o diagnóstico de paraganglioma secretor se dá por meio de medições de metanefrinas e catecolaminas fracionadas urinárias ou plasmáticas.

Secretores

De modo geral ainda não há consenso na literatura sobre o melhor teste para diagnóstico do paraganglioma. Via de regra, exceto tumores relacionados ao MEN2 que secretam epinefrina, majoritariamente os tumores são

secretores de norepinefrina.

Para localização tumoral, o teste bioquímico deve ser seguido por avaliação radiológica, TC ou RNM, investigando de acordo com a predileção da localização tumoral citada em "apresentação". Cabe citar que RNM pode distinguir paragangliomas de outras massas, além de a TC perder até 1/4 dos tumores relacionados à síndrome MEN2. Após esses processos, justifica-se imagem de corte transversal do tórax/cabeça e pescoço diante de imagens anteriores com resultados negativos. Segue-se com imagem de radioisótopo se persistir negativo. Ressalta-se que imagem de radioisótopo também se justifica como triagem de doença metastática em pacientes com grandes probabilidades de tumores malignos.

Imagem PET convencional é considerada com alto grau de sensibilidade, sendo escolha interessante tanto em tumores primários, quanto em metástases.^{43,44} Com o surgimento de análogos de somatostatina radiomarcadores emissores de pósitrons, é possível combinação com PET integrada à TC; 2 exemplos são gálio Ga-68 DOTATATE e o gálio Ga-68 DOTATOC, podendo melhorar a detecção e estadiamento de tumores neuroendócrinos, incluindo paraganglioma.⁴⁵⁻⁴⁷

Ressalte-se que a para planejamento cirúrgico, ou mesmo decisão clínica, a biópsia por punção de agulha fina é contraindicada para qualquer tipo de tumor secretor de catecolaminas; assim sendo, é contraindicada para a grande maioria dos paragangliomas.⁴⁸

Não secretores

Dos paragangliomas que cursam com efeito de massa se dará destaque nos seguintes casos:

1) Tumores do corpo carotídeo: Via de regra são massas indolores, com aspecto emborrachado, sendo mais móvel horizontalmente que verticalmente, caracterizando o sinal de Fontaine. Apresentam aumento gradual. Pode se apresentar ainda como massa pulsátil e com sopro carotídeo. Deslocam a bifurcação carótida comum pósterio-lateral da carótida interna.⁴⁹

2) Paragangliomas jugulotimpânicos: Também de crescimento lento, culminam em perda auditiva condutiva, ou zumbido pulsátil. Além disso, pode haver déficits dos nervos cranianos inferiores, com maior comprometimento do fácil. Ainda, durante o exame físico pode ser visível massa pulsante azulada atrás da membrana timpânica.⁴⁹

3) Paragangliomas vagais: Pode ocorrer em qualquer ponto do nervo vago cervical, aparecem normalmente no gânglio nodoso inferior. Deslocam a artéria carótida interna e externa anteriormente e provocam erosão e alargamento do forame jugular. Dessa forma, vários podem ser os sintomas, incluindo queda facial, déficits de nervos cranianos ou até mesmo síndrome de Horner.⁵⁰

Vale lembrar que paragangliomas na dura-máter podem cursar com quadro de compressão neurológica.

Considerando exames diagnósticos, inclui-se na avaliação inicial de paragangliomas da base do crânio e do pescoço a ultrassonografia ou imagens transversais de TC ou RM. Em tumor de corpo carotídeo a USG demonstra tumor sólido, bem definido e hipoecóico com alargamento da bifurcação carotídea.^{51,52}

Sobre a TC, os achados clássicos de paraganglioma demonstram massa homogênea com unidades Hounsfield sem contraste na faixa de 40 a 50, além de alterações císticas, necroses e calcificações internas em muitos casos.¹ Dito isso, TC é o melhor exame de imagem inicial quando há suspeita de paraganglioma jugulotimpânico, devido seu melhor método de avaliação da destruição do osso temporal em sua extensão. Contribui com a classificação de Fisch no estádio, embora os estudos não apresentem consenso em sistemas de estadiamento, apresentam importância na escolha da abordagem cirúrgica.

Abordando o uso de contraste, deve-se sinalizar que todos os pacientes devem apresentar resultado bioquímico negativo para hipersecreção de catecolaminas ou submetidos a bloqueio alfa antes de receberem contraste iônico de forma a evitar crise de catecolaminas. O uso de contraste não iônico é considerado seguro.^{53,54}

Com relação à RM com gadolínio, ela fornece maior definição na relação de paragangliomas com estruturas vasculares adjacentes, sendo a recomendada em algumas diretrizes.⁵⁵ Ela é considerada complementar à TC nos jugulotimpânicos, tendo por objetivo detectar infiltração dural e crescimento tumoral intradural. Ademais, também é o exame de escolha em crianças e mulheres grávidas ou em alérgicos ao contraste de TC.

Paragangliomas em crianças

Considerando a limitação de experiências e estudos sobre paragangliomas em crianças, os dados se misturam com a literatura de adultos. Entretanto, torna-se viável a discussão sobre tal tópico com alguns dados recentes.

Novamente, cita-se a similaridade celular entre os fenótipos de paraganglioma e feocromocitoma, que, quando considerados juntos, representam 0,3 casos por milhão por ano, com aproximadamente 20% desses diagnósticos na infância. Quando isola-se a pesquisa em crianças hipertensas a incidência varia de 0,8-1,7%. Outro fato preocupante se dá quando comparado aos adultos; pacientes menores são mais propensos a apresentar tumor maligno e multicêntricos, além de maior ligação com fator genético. Mesmo que até 2/3 não tenham história familiar de doença, até 56% apresentam variantes patogênicas germinativas dos genes RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, SDHAF2 ou SDHA, além de TMEM127 ou MAX.

Sobre a malignidade, ainda não está bem estabelecido um fator causal. Entretanto 2 estudos relataram que quase 50% das crianças tinham doença maligna/metastática^{56,57}, contra aproximadamente 30% em adultos.^{56,57} O aumento da taxa de malignidade entre as crianças foi debatido em um estudo, sendo explicado por sua maior taxa de variantes patogênicas do cluster 1, especialmente SDHB e VHL.⁵⁷

CONCLUSÃO

Os paragangliomas apresentam complexa combinação de fatores genéticos e ambientais que influenciam sua apresentação e prognóstico. A identificação precoce de mutações genéticas pode

orientar o manejo clínico, especialmente em casos com maior risco de malignidade. Avanços no entendimento da fisiopatologia, incluindo o papel do HIF, podem resultar em novas abordagens terapêuticas. No contexto neurocirúrgico, o planejamento adequado para a ressecção de tumores altamente vascularizados continua sendo um desafio, reforçando a importância de abordagem multidisciplinar.

Contribuição dos autores

Luiz Henrique Perszel: Análise formal, Metodologia
 Viviane Aline Buffon: Conceitualização, Investigação
 Milton Manrique Rastelli Junior: Curadoria de dados, Escrita – rascunho original
 Giovana Nascimento Antochieviz: Conceitualização, Investigação
 Ricardo Silva dos Santos: Administração do projeto
 Joel Lavinsky: Curadoria de dados, Escrita – rascunho original
 Gustavo Rassier Isolan: Administração do projeto

REFERÊNCIAS

- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2004.
- Basel H, Bozan N. Open-access Paragangliomas cervicais: experiência de 114 casos em 14 anos. 2021;87(2):127-13. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.05.001>
- Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management, and research directions of pheochromocytoma and paraganglioma: a statement and consensus of the Endocrine Hypertension Working Group of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2020;38(8):1443-56. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002438>
- Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2016;174(5):G1-G10. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0033>
- Lloyd S, Obholzer R, Tysome J. British Skull Base Society Consensus Document on the Management of Head and Neck Paragangliomas. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;163(3):400-9. <https://doi.org/10.1177/0194599820915490>
- Williams MD, Tischler AS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Paragangliomas. Head Neck Pathol. 2017;11(1):88-95. <https://doi.org/10.1007/s12105-017-0786-1>
- Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. Endocr Relat Cancer. 2011;18:R253-76. <https://doi.org/10.1530/erc-11-0170>
- Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. Ann Surg Oncol. 2013;20:1444-50. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2942-5>
- Laird AM, Gauger PG, Doherty GM, Miller BS. Paraganglioma: not just an extra-adrenal pheochromocytoma. Langenbecks Arch Surg. 2012;397:247-53. <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0871-y>
- Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. N Engl J Med. 2019;381(6):552-65. <https://doi.org/10.1056/nejmra1806651>
- van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, van de Kamp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. Lancet. 1989;2:1291-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91908-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91908-9)
- Aluko OA, Ruby E. Paraganglioma. J Endocr Soc. 2021;5(Suppl 1):A596-A597. <https://doi.org/10.1210/jeendo/bvab048.1216>
- Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in non-syndromic pheochromocytoma. N Engl J Med. 2002;346(19):1459-66. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020152>
- Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:1122-32. <https://doi.org/10.1210/je.2016-3829>
- Freier DT, Tanque ES, Harrison TS. Pediatric and adult pheochromocytomas: a biochemical and clinical comparison. Arch Surg. 1973;107:252-5. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1973.0135020014024>
- Hensen EF, Siemers MD, Jansen JC, Corssmit EPM, Romijn JA, Tops CMJ, et al. Mutations in SDHD are the major determinants of the clinical characteristics of Dutch head and neck paraganglioma patients. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75(5):650-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04097.x>
- Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2851-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2178>
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. Lancet Oncol. 2010;11(4):366-72. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70007-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70007-3)
- Cerecer-Gil NY, Figuera LE, Llamas FJ, Lara M, Escamilla JG, Ramos R, et al. Mutation of SDHB is a cause of hypoxia-related high-altitude paraganglioma. Clin Cancer Res. 2010;16(16):4148-53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-0637>
- Srirangalingam U, Walker L, Khoo B, et al. Clinical manifestations of familial paraganglioma and pheochromocytomas in succinate dehydrogenase B (SDH-B) gene mutation carriers. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(4):587-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03274.x>
- Venkatesan AM, Trivedi H, Adams KT, Kebebew E, Pacak K, Hughes MS. Comparison of clinical and imaging features in succinate dehydrogenase-positive versus sporadic paragangliomas. Surgery. 2011;150(6):1186-93. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.09.026>
- Foo SH, Chan SP, Ananda V, Rajasingam V. Dopamine-secreting pheochromocytomas and paragangliomas: clinical features and management. Singapore Med J. 2010;51:e89-93.
- Burnichon N, Brière JJ, Libé R, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. Hum Mol Genet. 2010;19(15):3011-20. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq206>
- Korpershoek E, Favier J, Gaal J, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(9):E1472-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1043>
- Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Mosaicism in sporadic neurofibromatosis type 1: variations on a theme common to other hereditary cancer syndromes? J Med Genet. 2008;45(10):622-8. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.059329>
- Nielsen SM, Rubinstein WS, Thull DL, Armstrong MJ, Feingold E, Stang MT, et al. Genotype-phenotype correlations of pheochromocytoma in two large von Hippel-Lindau (VHL) type 2A kindreds with different missense mutations. Am J Med Genet A. 2011;155A:168-73. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33760>
- 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(1):43-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02110.x>
- Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhin 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(1):79-88. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201904>
- Janeway KA, Kim SY, Lodish M, Nosé V, Rustin P, Gaal J, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(1):314-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009199108>
- Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. Nat Genet. 2011;43:663-7. <https://doi.org/10.1038/ng.861>
- 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. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.11.8034>
- Ramlawi B, David EA, Kim MP, Garcia-Morales LJ, Blackmon SH, Rice DC, et al. Contemporary surgical management of cardiac paragangliomas. Ann Thorac Surg. 2012;93(6):1972-6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.02.040>

33. Brown ML, Zayas GE, Abel MD, Young-Jr WF, Schaff HV. Mediastinal paragangliomas: the mayo clinic experience. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(3):946-51. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.04.105>
34. Armstrong MJ, Chiosea SI, Carty SE, Hodak SP, Yip L. Thyroid paragangliomas are locally aggressive. *Thyroid.* 2012;22(1):88-93. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0110>
35. Castelblanco E, Gallel P, Ros S, Gatiús S, Valls J, De-Cubas AA, et al. Thyroid paraganglioma. Report of 3 cases and description of an immunohistochemical profile useful in the differential diagnosis with medullary thyroid carcinoma, based on complementary DNA array results. *Hum Pathol.* 2012;43(7):1103-12. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.08.022>
36. Simpson LN, Hughes BD, Karikari IO, Mehta AI, Hodges TR, Cummings TJ, et al. Catecholamine-secreting paraganglioma of the thoracic spinal column: report of an unusual case and review of the literature. *Neurosurgery.* 2012;70(4):E1049-52. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31822e5aac>
37. Matsumoto M, Abe K, Baba H, Kinoshita N, Yamauchi T, Shiraishi M, et al. Paraganglioma of the cauda equina: a report of two cases with unusual histopathological features. *Clin Neuropathol.* 2012;31(1):39-43. Paraganglioma of the cauda equina: a report of two cases with unusual histopathological features
38. 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. <https://doi.org/10.1155/2012/872713>
39. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K, et al. 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(6):775-83. <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e3181ebb4f0>
40. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res.* 2012;44(5):328-33. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1301302>
41. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(3):569-85. <https://doi.org/10.1677/erc-07-0074>
42. Lee JA, Duh QY. Sporadic paraganglioma. *World J Surg.* 2008;32(5):683-7. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9360-4>
43. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(9):700-8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs188>
44. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2262-9. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.09.6297>
45. Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(5):689-94. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1115-3>
46. Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, Di Nardo F, Gualano MR, Castaldi P, et al. Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(7):1144-53. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2087-y>
47. Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics.* 2015;35(2):500-16. <https://doi.org/10.1148/rg.352140164>
48. Eisenhofer G, Pamporaki C, Lenders JWM. Biochemical assessment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev.* 2023;44(5):862-909. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad011>
49. Rao AB, Koeller KK, Adair CF. From the archives of the AFIP. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1999;19(6):1605-32. <https://doi.org/10.1148/radiographics.19.6.g99no251605>
50. Miller RB, Boon MS, Atkins JP, Lowry LD. Vagal paraganglioma: the Jefferson experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(4):482-7. <https://doi.org/10.1067/mhn.2000.102807>
51. Stoeckli SJ, Schuknecht B, Alkadhi H, Fisch U. Evaluation of paragangliomas presenting as a cervical mass on color-coded Doppler sonography. *Laryngoscope.* 2002;112(1):143-6. <https://doi.org/10.1097/00005537-200201000-00025>
52. Boedeker CC. Paragangliomas and paraganglioma syndromes. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2011;10:Doc03. <https://doi.org/10.3205/cto000076>
53. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(4):970-4. <https://doi.org/10.2214/ajr.06.0827>
54. Mukherjee JJ, Peppercom PD, Reznick RH, Vatel V, Kaltsas G, Besser M, et al. Pheochromocytoma: effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology.* 1997;202(1):227-31. <https://doi.org/10.1148/radiology.202.1.8988215>
55. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
56. Wong MY, Andrews KA, Challis BG, Park SM, Acerini CL, Maher ER, et al. Clinical practice guidance: Surveillance for pheochromocytoma and paraganglioma in pediatric patients with SDHx mutations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90:499-505. <https://doi.org/10.1111/cen.13926>
57. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, Prejbisz A, Beuschlein F, Timmers HJLM, et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(4):1122-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3829>