

*Tania A. Pimenta
Ivana M.N. Victoria
Eduardo A. Bambirra
José R. Villela
Rogério Z. Darwich
Atos A. Souza
Saulo Purisch
Victor C. Pardini*

Centro de Pesquisas da Endocrinologia da Santa Casa (CEPEN) de Belo Horizonte (TAP,IMNV,SP,VCP), Instituto de Patologia Clínica Hermes Pardini (EAB,JRV,VCP), Universidade Federal de Minas Gerais (EAB,JRV), Hospital Pronto-corr (RZD) e Clínica Neurológica e Neurocirúrgica da Santa Casa Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG

*Recebido em 20/02/98
Revisado em 15/07/98
Aceito em 15/07/98*

RESUMO

Paragangliomas funcionantes são tumores raros, produtores de catecolaminas que se originam da crista neural. Apresentamos o caso de um paciente de 11 anos com quadro de hipertensão arterial grave e massa em região cervical direita. Apresentou aumento das catecolaminas e metabólitos urinários: epinefrina, 97,8 µg/24hs (Valor de Referência (VR)= 0,5 a 20); norepinefrina, 184,8 µg/24hs (VR= 15 a 80); dopamina, 513,5 µg/24hs (VR= 65 a 400); metanefrina, 0,08 mg/g de creatinina (VR< 0,31); normetanefrina, 0,64 mg/g de creatinina (VR< 0,43); ácido vanilmandélico, 69,3 µmol/24hs (VR= 10 a 35). A cintilografia com meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) mostrou a presença de massa hiperfixante em região cervical direita, a qual foi confirmada pela ressonância magnética (RM), que mostrou também uma lesão contra-lateral, que entretanto, não apresentou captação pelo MIBG. Foi realizada a exérese da lesão cervical direita, evoluindo com normalização dos níveis da pressão arterial, catecolaminas e metabólitos urinários. A imuno-histoquímica identificou grânulos de secreção para enolase neuroespecífica, neurofilamentos, cromogranina, somatostatina e serotonina, que confirmaram o diagnóstico de paraganglioma funcionante, e identificou a presença de anti-proteína S100, que é um preditor de bom prognóstico. O paciente será acompanhado com exames clínicos e laboratoriais periódicos, devido à lesão contra-lateral e para se detectar uma eventual recidiva do tumor à direita. Apesar da presença de fatores de bom prognóstico, estes tumores são considerados potencialmente malignos. (**Arq Bras Endocrinol Metab 1998;42/6:478-482**)

Unitermos: Paraganglioma funcionante; Feocromocitoma extra-adrenal; Cintilografia; Meta-iodo-benzil-guanidina; Catecolaminas

ABSTRACT

Functioning paragangliomas are rare tumors originated from the neural crest cells that produce catecholamines. We present the case of an 11 year-old boy with severe arterial hypertension and a mass in the right cervical region. He presented increased levels of catecholamine and urinary fractions of epinephrine, 97.8 µg/24hs (Reference Values (RV)= 0.5 to 20); norepinephrine, 184.8 µg/24hs (RV= 15 to 80); dopamine, 513.5 µg/24hs (RV= 65 to 400); metanephrine, 0.08 mg/g creatinine (RV< 0.31); normetanephrine, 0.64 mg/g creatinine (RV< 0.43); vanilmandelic acid, 69.3 µmol/24hs (RV= 10 to 35). Scintigraphy with metaiodobenzylguanidine (MIBG) showed increased uptake in the right cervical mass, which was confirmed by magnetic resonance image (MRI), which also showed a small mass in the left cervical region without increased MIBG uptake. A surgical procedure removed the right cervical lesion, normalizing blood pressure, catecholamine levels and urinary fractions. Immunohistochemistry was positive for neurospecific enolase, neurofilaments, chromogranin, somatostatin and serotonin that confirmed the diagnosis of a functioning paraganglioma and also identified the presence of anti-S100 protein, which is a predictor for good prognosis. The patient will be followed with periodic clinical and laboratory exams due to the mass in the left cervical region and to detect any possible relapse of the tumor. Despite the presence of good prognostic factors these tumors are considered poten-

tially malignant. (Arq Bras Endocrinol Metab 1998;42/6:478-482)

Keywords: Functioning paraganglioma; Extra-adrenal pheochromocytoma; Scintigraphy; Metaiodine-benzylguanidine; Catecholamine

O PARAGÂNGLIO SÃO COLEÇÕES de células especializadas da crista neural que surgem em associação com os gânglios segmentares e colaterais autonômicos em todo o corpo. O sistema paragangliônico inclui a medula adrenal, os quimiorreceptores (corpos carotídeos e aórtico), o corpo vago e pequenos grupos de células associadas aos gânglios simpáticos cervicais, torácicos e abdominais. Qualquer tumor relacionado a este sistema tem sido chamado de paraganglioma (1). Apesar de ainda controversa, a classificação mais usada é a que define como paraganglioma todo tumor do sistema paragangliônico extra-adrenal e feocromocitoma, o tumor adrenal (2).

Os tumores produtores de catecolaminas acometem aproximadamente 0,002% da população geral, sendo que somente cerca de 18 % desses são de localizações extra-adrenais, paragangliomas funcionantes (2,3). Em crianças, a incidência de paraganglioma extra-adrenal é ainda maior, cerca de 30%, refletindo o maior volume de tecido cromafin extra-adrenal neste grupo etário (15 a 24%) (4,5).

Um sistema de classificação específico para os paragangliomas (extra-adrenais) (2,3) agrupa-os em quatro famílias, baseados na localização anatômica, características histoquímicas e tipos de inervação: I. branquiômérico (associado com nervos cranianos da região da cabeça e pescoço, incluindo o glômus jugular, o corpo carotídeo, e os paragânglios jugulo-timpânico, orbital, intercarotídeo, subclávio, laríngeo, coronariano e pulmonar); II. intravagal (junto ao perineuro do nervo vago); III. aorticossimpático (paragânglios ao longo da aorta, entre as artérias renais, em torno da bifurcação ilíaca, incluindo o órgão de Zuckerkandl); e IV. visceroautonômico (em associação com vasos sanguíneos ou órgãos viscerais). Esta classificação tenta oferecer um melhor entendimento do sistema paragangliônico (6).

Devido à raridade destes tumores apresentamos um caso de paraganglioma funcionante do pescoço.

Relato do caso

Paciente ACS, 11 anos, branco, masculino, previamente hígido (sic). Há cerca de 1 ano notou presença de tumoração em região cervical direita. Nesta época, começou a apresentar episódios freqüentes de cefaléia intensa, sudorese, palpitações, taquicardia e astenia,

além de diminuição da acuidade visual. Foi detectado hipertensão arterial severa, persistente e com episódios de paroxismos, refratária ao tratamento medicamentoso com Alfa-metildopa, 750 mg/dia, Prazosin 1 mg/dia e Propranolol 60 mg/dia. Estava em uso destes medicamentos quando foi admitido no Centro de Tratamento Intensivo (CTI) da Santa Casa de Belo Horizonte apresentando crise hipertensiva. No CTI fez uso de Nitropussiato de sódio 2 mg/kg/min, Captopril 3 mg/kg/dia, Nifedipina 2,4 mg/kg/dia, sem obter controle adequado da pressão arterial, quando foi solicitada nossa avaliação.

Ao exame físico mostrava-se com bom estado geral, peso de 27,0 kg; altura de 1,29 metros, com tumoração na região cervical direita de aproximadamente 5 cm de diâmetro, indolor, sem sinais flogísticos. A pressão arterial era de 210/160 mmHg com freqüência cardíaca de 106 bpm. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações e ausência de massas abdominais palpáveis. Foi medicado com Prazosin em doses progressivas obtendo controle adequado da pressão arterial com a dose de 12 mg/dia de Prazosin e 40 mg/dia de Nifedipina.

Dosagens de catecolaminas e metabólitos urinários de 24 horas foram realizadas e mostraram: epinefrina, 97,8 µg/24hs (Valor de Referência [VR] = 0,5 a 20); norepinefrina, 184,8 µg/24hs (VR = 15 a 80); dopamina, 513,5 µg/24hs (VR = 65 a 400); metanefrina, 0,08 mg/g de creatinina (VR < 0,31); normetanefrina, 0,64 mg/g de creatinina (VR < 0,43); ácido vanil mandélico, 69,3 µmol/24hs (VR = 10 a 35).

A fundoscopia mostrou alterações hipertensivas no fundo de olho, sem apresentar lesões angiomasas. O ecocardiograma mostrou hipertrofia miocárdica concêntrica de ventrículo esquerdo.

Foi realizada cintilografia com meta-iodo-benzilguanidina I131 (MIBG), sendo obtidas imagens 24 horas após administração do radiotraçador, que mostrou a presença de massa hiperfixante em região cervical direita (Figura 1).

A ressonância magnética (RM) cérvico-craniana apresentou lesão expansiva no espaço vascular parafaríngeo à direita estendendo-se desde o interespaço C3-C4 até próximo à base do crânio (5,0 x 3,0 cm). Esta lesão é discretamente hiperintensa nas seqüências ponderadas em T1 e densidade de prótons, com um aumento de sinal significativo nas seqüências ponderadas em T2. Apresentou em todas as seqüências pequenos focos de hipointensidade de sinal ("flow-void"), conferindo-lhe um aspecto de "sal-pimenta". A intensa captação do agente paramagnético por esta



Figura 1 - Cintilografia com meta-iodo-benzilguanidina I131 apresenta imagens obtidas 24 horas após a administração do radiotraçador da região do pescoço

lesão sugere alto grau de vascularização tumoral. Este aspecto é característico dos paragangliomas (4). A RM apresentava também deslocamento anterior das artérias carótídeas comuns, carótídea interna e carótídea externa direitas, sendo que, esta última, apresentava a sua origem e alguns de seus ramos hipertrofiados, sugerindo que ela seria a responsável pela vascularização deste tumor. Observou-se deslocamento ântero-lateral da veia jugular direita. Não houve sinais inequívocos de invasão intravascular da lesão, porém foi encontrada hiperplasia dos linfonodos cervicais posteriores. Notou-se ainda, haver na carótida interna contra-lateral, ou seja, à esquerda, próximo a sua entrada na base do crânio, uma pequena lesão (1,5 x 1,0 cm) que envolvia esta artéria e sofria realce do material de contraste após a sua infusão, podendo significar a existência de uma lesão contra-lateral concomitante (Figura 2). O exame da glândulas adrenais não mostrou anormalidades à tomografia computadorizada (TC).

A cirurgia foi realizada com ressecção total da massa cervical, a qual se encontrava muito vascularizada e aderida a estruturas adjacentes. A massa media 5,0 x 3,5 cm, de cor pardo-acinzentada. Houve queda sig-

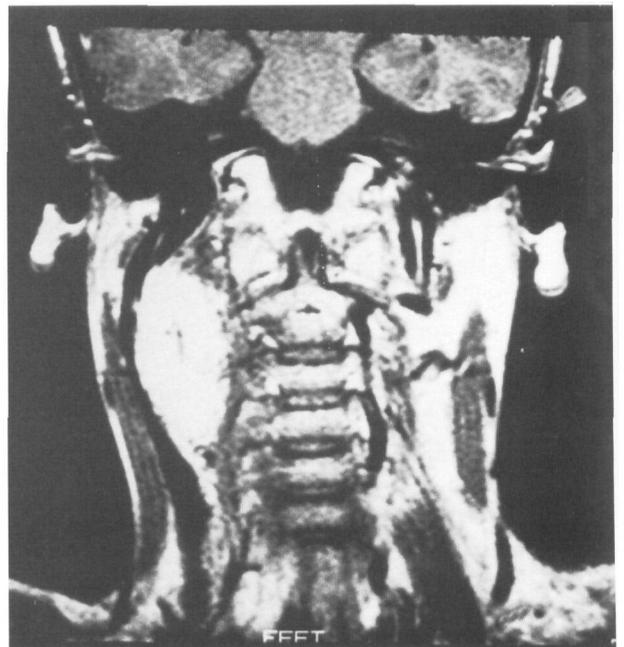


Figura 2 - Ressonância magnética cervico-craniana apresenta lesão expansiva à direita de 5,0 x 3,0 cm com aumento de sinal significativo nas seqüências ponderadas em T2, após a infusão de gadolinium-DTPA. Apresenta também deslocamento anterior das artérias carótídeas: comuns, interna e externa direitas, sem sinais de invasão intravascular da lesão. Nota-se ainda, na carótida interna esquerda, próximo a sua entrada na base do crânio, uma pequena lesão (1,5 x 1,0 cm) que envolve esta artéria e sofre realce do material de contraste após a sua infusão, podendo significar a existência de uma lesão contra-lateral concomitante. O painel A apresenta a região do pescoço em corte coronal e o painel B em corte axial.

nificativa da pressão arterial imediatamente após a clampagem da drenagem venosa do tumor. O paciente evoluiu no pós-operatório com normotensão, sem uso de medicamentos. Houve lesão do nervo laríngeo superior, evoluindo com disфонia discreta.

A dosagem de catecolaminas e metabólitos urinários de 24 horas foram realizadas no 15^o dia de pós-operatório e se apresentaram dentro dos valores da normalidade: epinefrina, 12,7 µg/24hs (VR = 0,5 a 20); norepinefrina, 38,8 µg/24hs (VR = 15 a 80); dopamina, 129,9 µg/24hs (VR = 65 a 400); metanefrina, 0,20 mg/g de creatinina (VR < 0,31); normetanefrina, 0,36 mg/g de creatinina (VR < 0,43).

A imuno-histoquímica do tumor foi positiva para enolase neuroespecífica, neurofilamentos, cromogranina, somatostatina, serotonina e anti-proteína S100.

DISCUSSÃO

Apresentamos um caso de paraganglioma funcionante do pescoço em uma criança de 11 anos de idade. Apesar dos paragangliomas desta região serem os mais comuns, pois se originam do paragânglio branquiômérico, eles raramente são funcionantes (menos de 1% dos casos) (2,6). Apesar da raridade de tal patologia, seu diagnóstico é importante pois a hipertensão é geralmente curável pela ressecção do tumor, sendo, tal condição potencialmente letal se não detectada (2).

A cintilografia com MIBG mostrou a presença de massa hipercaptante em região cervical direita. O MIBG é um análogo neurotransmissor simpático e sua captação e estocagem simulam aquela da norepinefrina (7,8). Tem sido usado para detecção de tumores da crista neural com sensibilidade de aproximadamente 85,0 a 90,0% e especificidade de aproximadamente 95 a 100% (9). É método seguro, não-invasivo e eficaz para localização de feocromocitoma, especialmente para tumores extra-adrenais. Apresenta vantagem sobre outros métodos de imagem por fornecer dado funcional além do anatômico e ainda por detectar tumores pequenos (< 2cm) e múltiplos, os quais técnicas de imagem convencionais não possibilitam localizar. Quando disponível, sugere-se atualmente que a cintilografia com o MIBG deva ser utilizada como método de escolha para iniciar a localização do feocromocitoma, pois possibilita o mapeamento do corpo inteiro orientando a provável localização do tumor, deixando a TC ou RM para confirmação e melhor estudo das relações anatômicas do tumor (7,10). A RM e TC apresentam alta sensibilidade na localização de feocromocitoma e de tumores extra-adrenais,

porém são menos específicas que o MIBG (10). A RM apresenta maior sensibilidade pois o feocromocitoma apresenta um sinal brilhante distinto em T2 que é característico (Edelman and Warach,1993) (10).

A RM confirmou a presença de lesão na região cervical direita deste paciente. Tal lesão causava compressão de estruturas vasculares nobres e era altamente vascularizada, porém ocorreu exérese de toda a lesão preservando todas as estruturas vasculares nobres. A RM mostrou também uma provável lesão contra-lateral concomitante, com características altamente sugestivas de paraganglioma, a qual não apresentou captação pelo MIBG. Tal fato pode ser explicado pela densidade muito pequena de grânulos neurosecretores no tumor contra-lateral (4,10), não permitindo a captação do radiotraçador, indicando que não é funcionante. Tal hipótese é sustentada pela normalização da pressão arterial e dos níveis de catecolaminas urinárias do paciente relatado, após a exérese exclusiva da lesão intercarotídeana direita. Entretanto não se pode descartar a hipótese desta lesão contra-lateral corresponder a gânglios linfáticos hiperplasiados. Optou-se pela não abordagem cirúrgica desta lesão e pelo acompanhamento clínico e laboratorial do paciente. Em trabalho realizado em crianças com feocromocitoma o número de falsos-negativos pela cintilografia com MIBG foi de 22%, o que pode ter ocorrido no caso da lesão à esquerda (4,5).

Como a maioria dos tumores neuroendócrinos, a determinação de malignidade e a predição do prognóstico não estão bem definidos. Alguns autores consideram como diagnóstico de malignidade o encontro de células tumorais em sítios nos quais o tecido paragangliônico não esteja normalmente presente como linfonodos, ossos, fígado e pulmões (11-13). Alguns estudos relatam que tumor maior que 5 cm, doença metastática e invasão tumoral são fatores de risco para um mau prognóstico (3), porém, alguns cientistas consideram todos tumores paragangliônicos como potencialmente malignos, sendo associados à persistência, recorrência e significativa taxa de mortalidade desta doença (12).

A identificação de grânulos de secreção nos paragangliomas tornou-se exequível com a possibilidade de reação imuno-histoquímica em material confinado em parafina. Têm sido descritos células produtoras de sinaptofisina, mesencefalina, leucoencefalina, gastrina, substância P, polipeptídeo intestinal vasoativo, proteína glial, enolase neuroespecífica, neurofilamentos, cromogranina, somatostatina e serotonina, dentre outros (12,14,15). Os cinco últimos foram positivos no paciente relatado confirmando a secreção pelo tumor.

Além disso, os métodos imuno-histoquímicos têm sido utilizados recentemente na avaliação do prognóstico. Estudos de vários investigadores, mostram correlação positiva entre bom prognóstico e a presença de células tipo II, as quais são identificadas imunofenotipicamente por anticorpos anti-proteína S100 (12,15), que estava positiva no caso apresentado. Como o tamanho do tumor encontrado neste caso é um fator de mau prognóstico e como apresenta uma lesão contra-lateral que não ficou esclarecida, este paciente será acompanhado com exames clínicos periódicos e dosagem de catecolaminas urinárias, a fim de que se possa detectar precocemente uma possível recorrência da doença ou uma manifestação da lesão contra-lateral, uma vez que esta doença é potencialmente curável e apresenta alta taxa de morbimortalidade se não detectada precocemente (10,13).

Neste relato, apresentamos um paciente de 11 anos de idade com paraganglioma funcionante do corpo carotídeo à direita que apresentou imagem à RM sugestiva de lesão contra-lateral, apesar de não ter sido captada pelo MIBG. O paciente normalizou os níveis de pressão arterial e de catecolaminas urinárias após exérese do tumor intra-carotídeo direito. Apesar do tamanho do tumor poder representar mau prognóstico, a presença de anti-proteína S100 à imunohistoquímica é preditor de bom prognóstico. Desta forma optou-se pela não abordagem cirúrgica de lesão contra-lateral e o paciente será acompanhado clínica e laboratorialmente com a intenção de se detectar precocemente a funcionalidade da lesão contra-lateral ou a recidiva do tumor à direita uma vez que é potencialmente maligno.

REFERÊNCIAS

1. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EEL. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: Clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Pathol* 1990;21:1168-80.
2. O'Rordian DS, Young WF, Grant CS, Carney JA, van Heerden JA. Clinical spectrum and outcome of functional extra adrenal paraganglioma. *World J Surg* 1996;20:916-22.
3. Whalen RK, Althausen AF, Danels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992;147:1-10.
4. Noble ER, Smoker WRK, Ghatak NR. Atypical skull base paragangliomas. *AJNR* 1997;18:986-90.
5. Bouloux PMG, Fakeeh M. Investigation of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol* 1995;43:657-64.
6. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre P, Wallis J, Beierwaltes WH. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. *J Nucl Med* 1985;26:576-85.
7. Pattiell HJ, Gelfand MJ, Elgazzar AH, Washburn LC, Harris RE, Masters PR, et al. Neural crest tumors: 1-13 MIBG imaging in children. *Radiology* 1994;190:117-21.
8. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumei SS, Begley MG, Linehan WM, et al. Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* 1993;34:173-79.
9. Hoefnagel CA, Voûte PA, Kraker J, Marcuse HR. Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1987;28:308-14.
10. Bonnin F, Lumbroso J, Tenenbaum F, Hartmann O, Parmentier C. Refining interpretation of MIBG scans in children. *J Nucl Med* 1994;35:803-10.
11. Montresor E, Iacono C, Nifosi F, Zanza A, Modena S, Zamboni G, et al. Retroperitoneal paragangliomas: role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignancy and in assessment of prognosis. *Eur J Surg* 1994;160:547-52.
12. Van Heerden JA, Roland CF, Carney JA, Sheps SG, Grant CS. Long-term evaluation following resection for apparently benign pheochromocytoma(s)/paraganglioma(s). *World J Surg* 1990;14:325-9.
13. Milroy CM, Ferlito A. Clinicopathological consultation immunohistochemical markers in the diagnosis of neuroendocrine neoplasms of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:413-8.
14. Kliever KE, Wen DR, Cancilla PA, Cochran AJ. Paragangliomas: assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. *Hum Pathol* 1989;20:29-39.
15. Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptoris). In: Atlas of Tumor Pathology. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, fasc. 9, 1974:1-23.
16. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*. 2nd ed. St. Louis: C.V. Mosby Co., 1988:836-58.

Endereço para correspondência:

Victor C. Pardini
Rua Aimorés, 33 - Funcionários
30140-070 Belo Horizonte, MG.
Tele/fax: (031) 241-4772
e-mail: vpardini@labhpardini.com.br