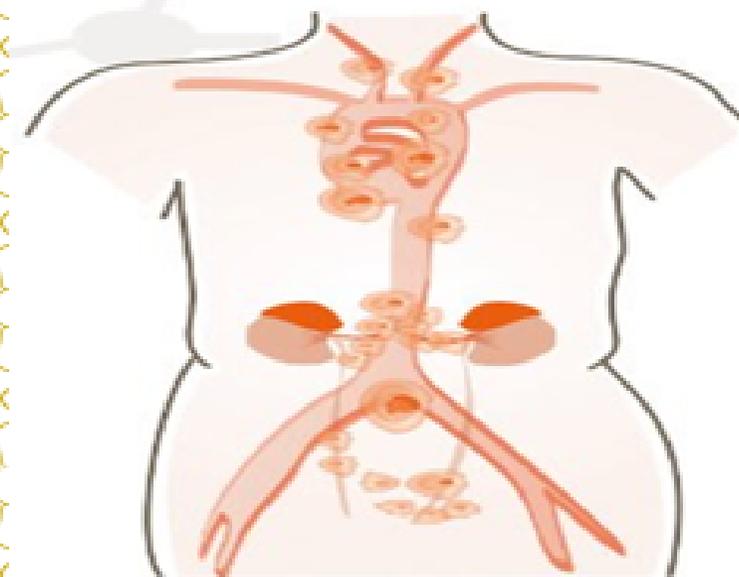


# FEOCROMOCITOMAS PARAGANGLIOMAS



Especializanda: Dra. Eduarda Mendes Saraiva

Orientador: Dr. Rodrigo Lamounier

 **MaterDei**  
Rede de Saúde

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

## Pheochromocytoma and Paraganglioma

Hartmut P.H. Neumann, M.D., William F. Young, Jr., M.D.,  
and Charis Eng, M.D., Ph.D.

SPECIAL FEATURE

Clinical Practice Guideline

### **Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline**

Jacques W. M. Lenders, Quan-Yang Duh, Graeme Eisenhofer,  
Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Stefan K. G. Grebe, Mohammad Hassan Murad,  
Mitsuhide Naruse, Karel Pacak, and William F. Young, Jr

Radboud University Medical Center (J.W.M.L.), 6500 HB Nijmegen, The Netherlands; VA Medical Center and University of California, San Francisco (Q.-Y.D.), San Francisco, California 94121; University Hospital Dresden (G.E.), 01307 Dresden, Germany; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Génétique, (A.-P.G.-R.), F-75015 Paris, France; Université Paris Descartes (A.-P.G.-R.), F-75006 Paris, France; Mayo Clinic (S.K.G.G., M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; National Hospital Organisation Kyoto Medical Center (M.N.), Kyoto 612-8555; Japan; *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health & Human Development (K.P.), Bethesda, Maryland 20892; and Mayo Clinic (W.F.Y.), Rochester, Minnesota 55905

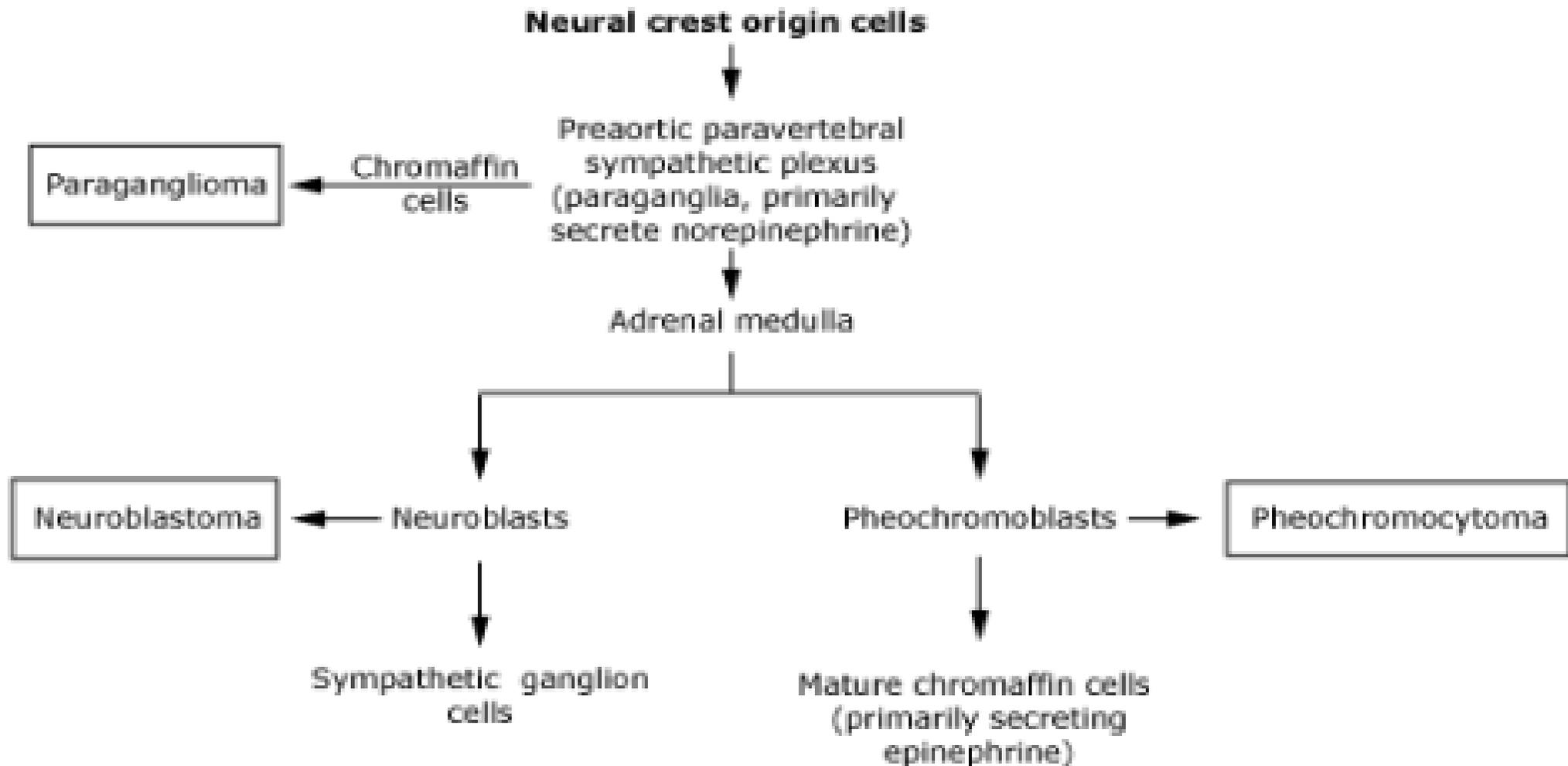
# HISTÓRIA:

- . Max Schottelius foi o primeiro a descrever as características histológicas do feocromocitoma;
- . Descreveu como tumor de células cromafins as massas adrenais bilaterais presentes em uma mulher de 18 anos que morreu em 1886.

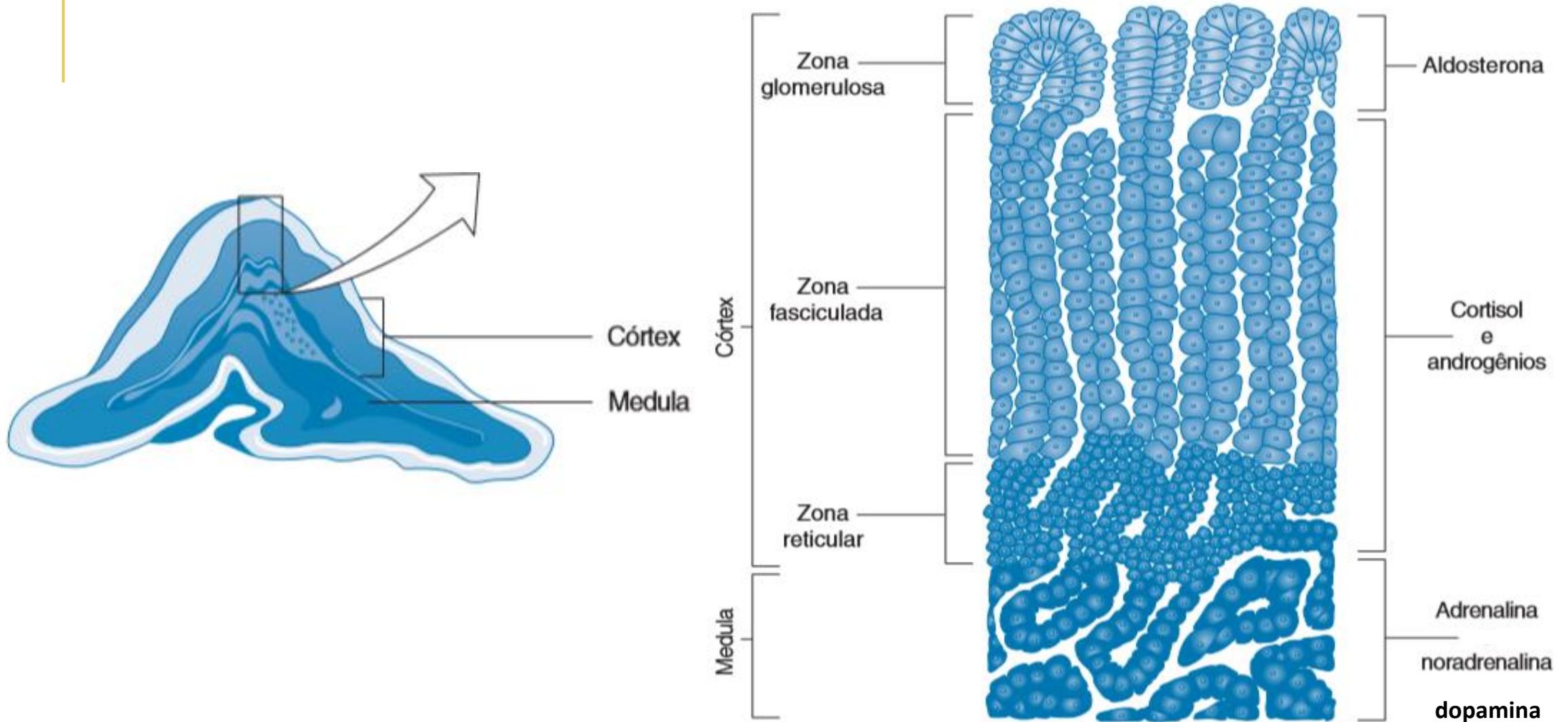


Max Schottelius (1849–1919)

# ORIGEM EMBRIONÁRIA:



# ANATOMIA SUPRARRENAL:



# Catecholamine Synthesis & Metabolism

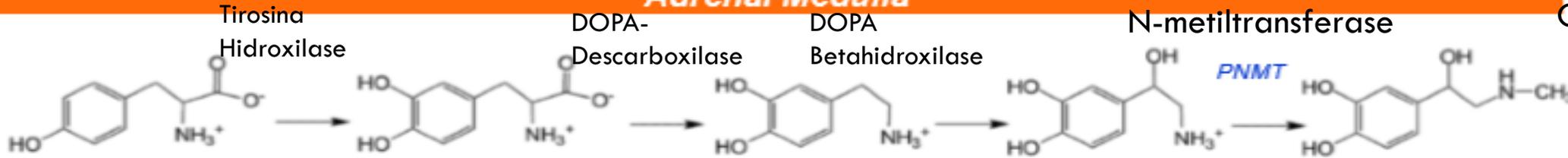
CNS, SNS, extra-adrenal chromaffin cells

Adrenal Medulla

Fentolamina

N-metiltransferase

COMT: Catecolamina-O-metiltransferase



DHPG: 3,4-dihidroxifenilglicol

MAO: Monoamina oxidase

MHBP: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol

Tirosine

L-Dopa

Dopamine

Norepinephrine

Epinephrine

COMT

COMT

MAO

MAO

COMT

Methoxytyramine

Normetanephrine

DHPG

Metanephrine

MAO

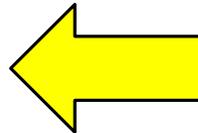
COMT

MAO

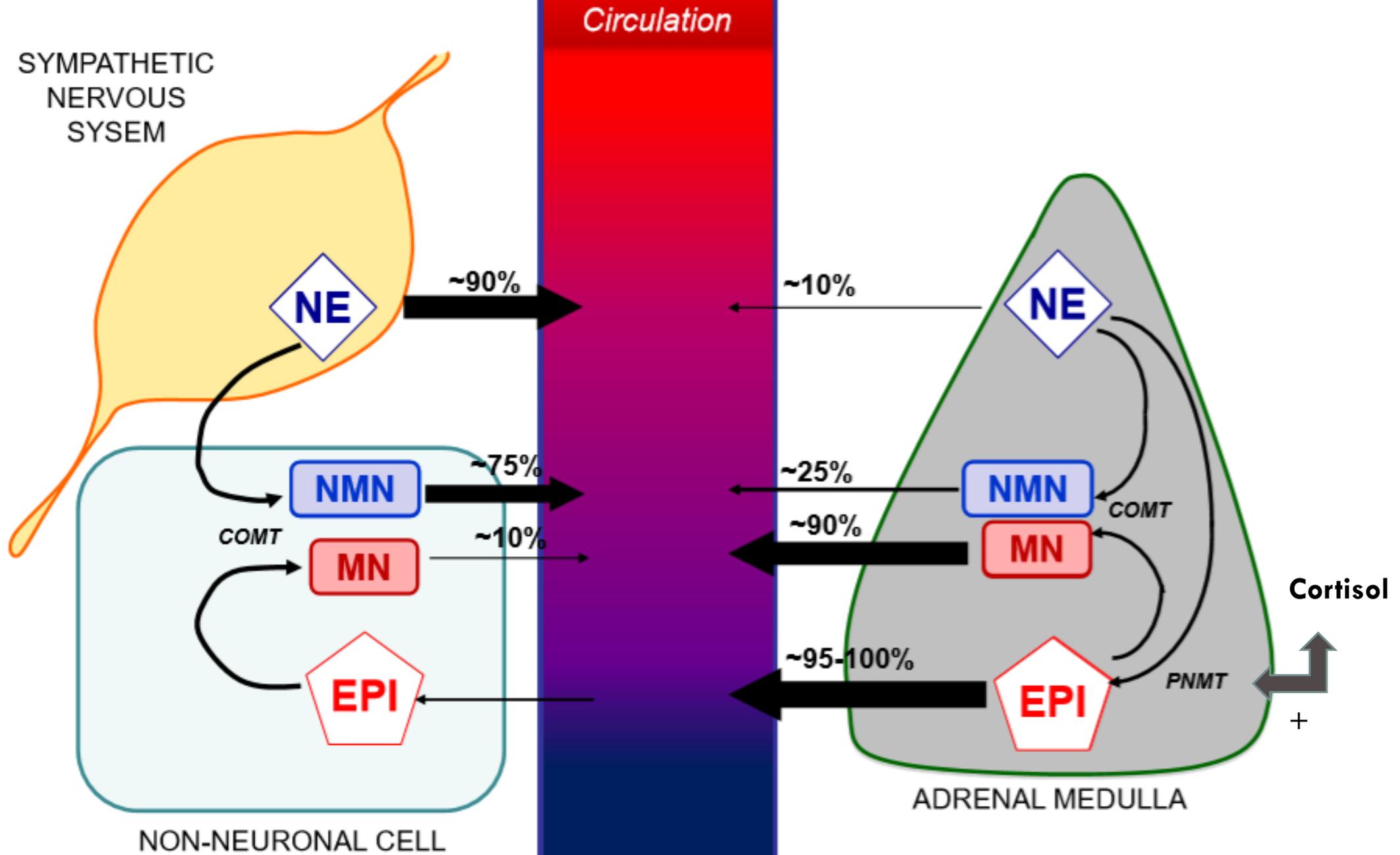
MHPG

LIVER

Urinary Excretion



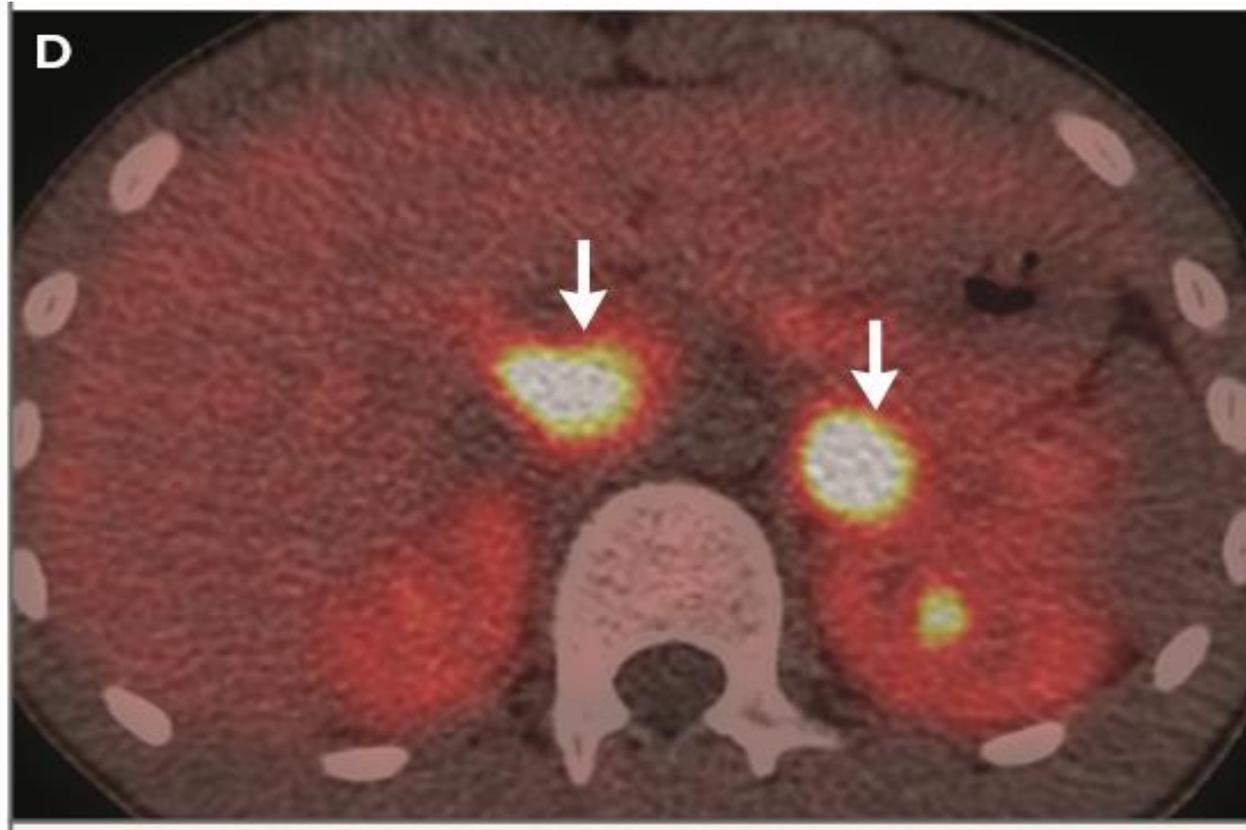
Vanillylmandelic Acid (VMA)



# FEOCROMOCITOMAS (FEOS):

Tumores raros secretores de catecolaminas que surgem das células cromafins da medula adrenal;

Representam 85% do total dos casos.

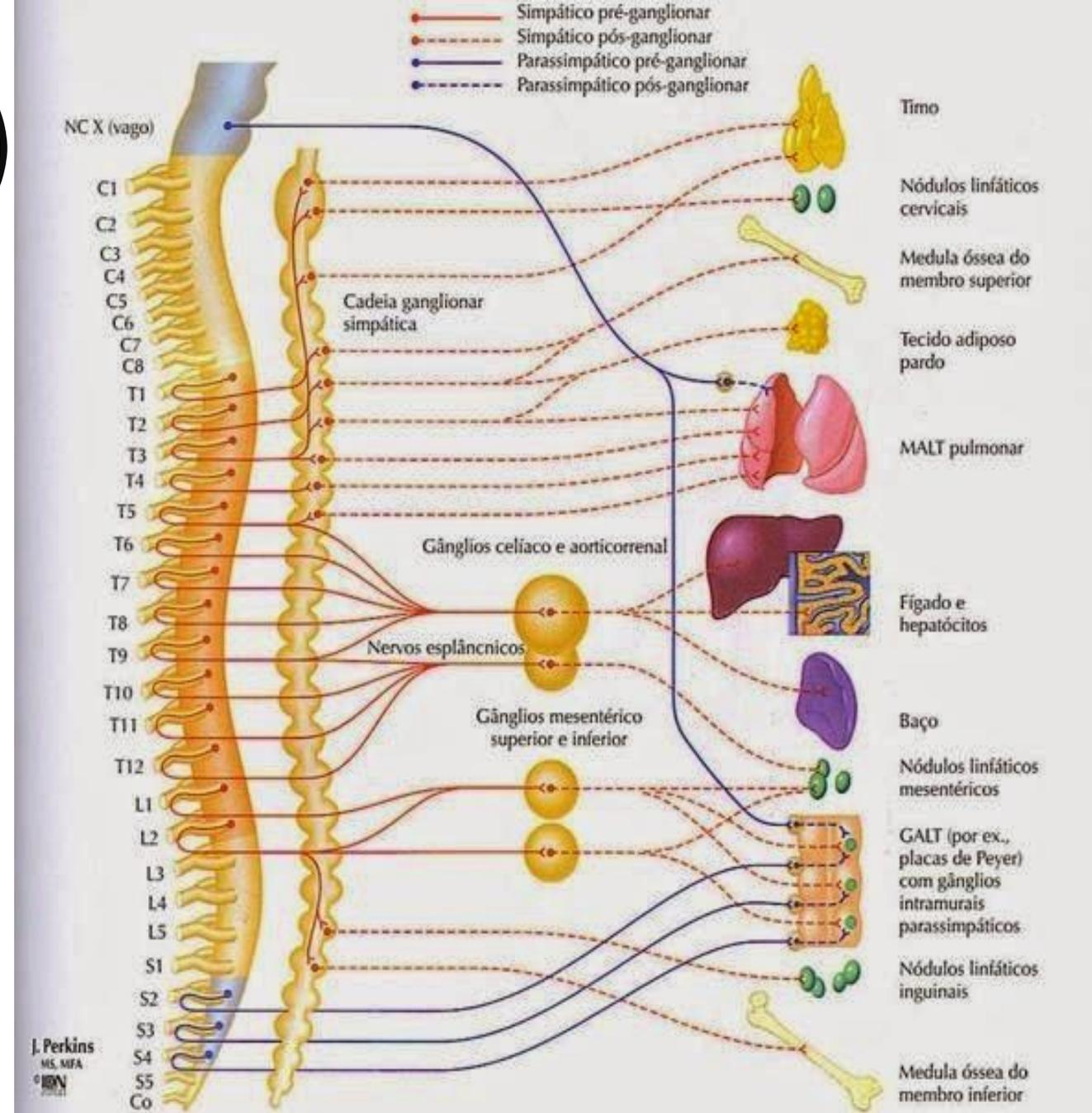


# PARAGANGLIOMAS (PGLs)

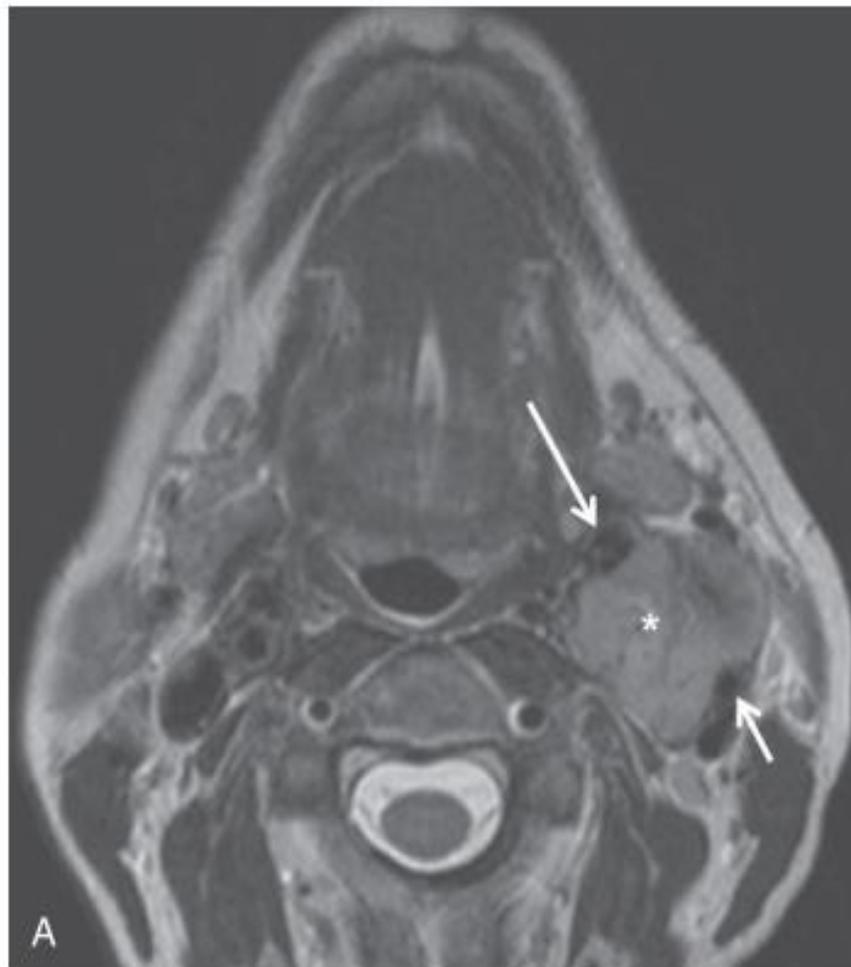
São tumores neuroendócrinos raros;

Surgem dos paragânglios autonômicos extra-adrenais;

Podem produzir catecolaminas, principalmente a noradrenalina.



# PARAGANGLIOMAS:



# PARAGANGLIOMAS:

Dividem-se em:

## **Simpático:**

Secretam catecolaminas;

Localizam-se nos gânglios paravertebrais simpáticos do abdome (75%), tórax (10%) e pelve.

## **Parassimpáticos:**

São não funcionais;

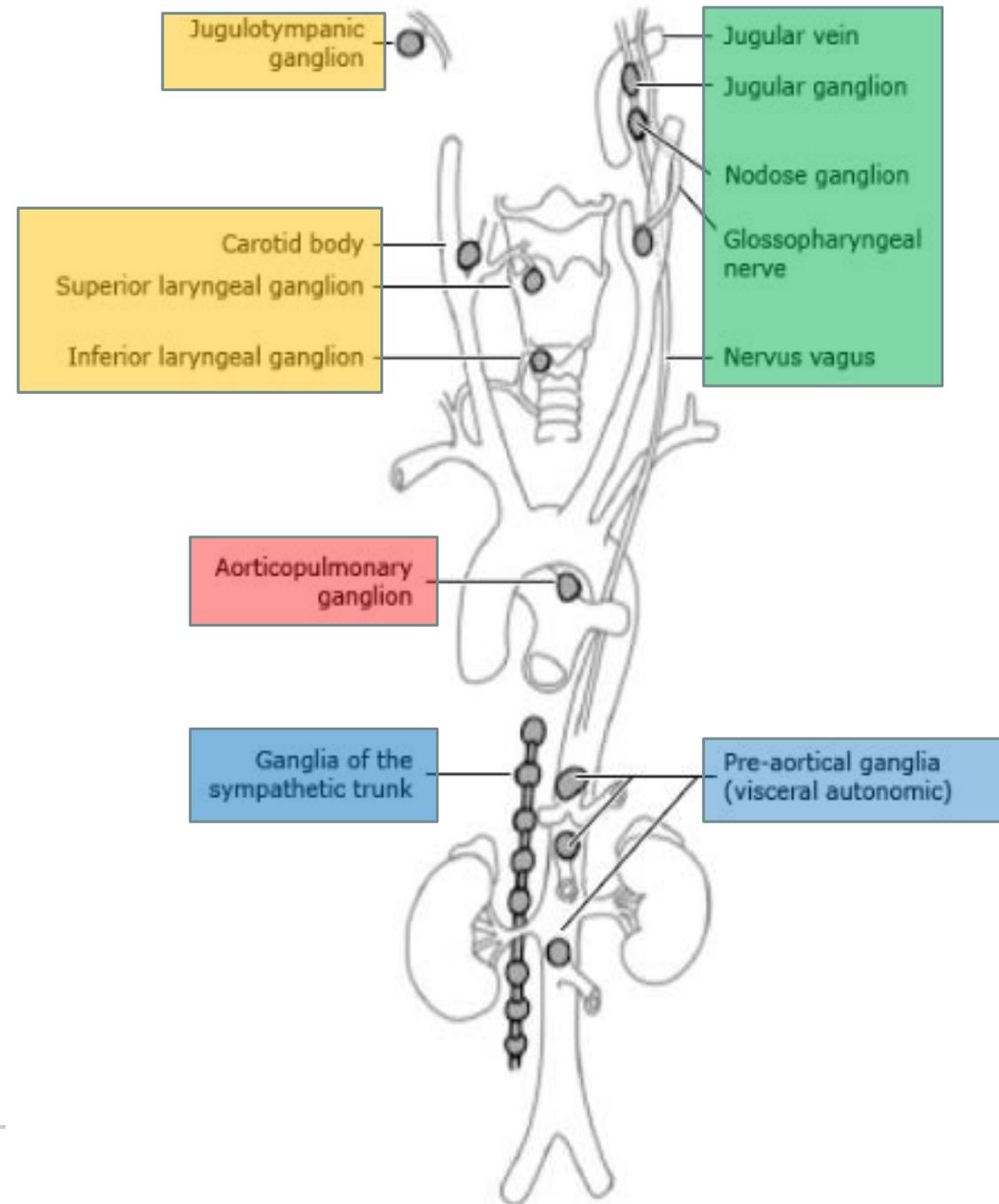
Localizados ao longo dos nervos glossofaríngeo e vagal no pescoço e na base do crânio.

# PARAGANGLIOMAS:

Dividem-se ainda de acordo com sua localização e origem.

Os paragangliomas têm origem em células derivadas do neuroectoderma embriológico. Existem quatro tipos de paragangliomas <sup>[1,2]</sup> :

- **Grupo branquiomérico:** na região dos ramos embrionários (gânglio jugulotimpânico, corpo carotídeo, gânglios laríngeos, gânglio subclávio, gânglio aorticopulmonar). Existe uma estreita relação com os vasos sanguíneos.
- **Grupo intravagal:** Na região dos nervos parassimpáticos (gânglio jugular, gânglio nodoso). Eles têm sua origem dentro do perineuro.
- **Grupo aortossimpático:** na região dos nervos simpáticos da aorta.
- **Grupo autonômico visceral:** no sistema nervoso do coração, trato digestivo, hilo hepático e bexiga.



# PREVALÊNCIA DE FEO E PGL:

Doenças raras;

Acomete 0,6 casos em 100.000 pessoas/ ano;

Presente em 0,5% dos hipertensos;

Representa 5% dos casos de incidentalomas adrenais.



# EPIDEMIOLOGIA DE FEO E PGL:

Apresentam-se com igual frequência em ambos os sexos;

Pico de incidência entre a 4ª e a 5ª década de vida;

10% dos casos manifestam-se na infância;

Raros após os 60 anos de idade.



# FEOS E PGLS DIVIDEM-SE EM:

**Esporádico**

Predominante

Idade entre 40-50  
anos



**Familiar**



Com a descoberta  
dos proto-oncogenes  
>40%

Indivíduos mais jovens

# REGRA DOS 10% PARA FEOS ESPORÁDICOS:

## Quadro 39.3 Regra dos 10% para os feocromocitomas.

- 10% são malignos (até 36%, se incluídos os paragangliomas)
- 10% são bilaterais
- 10% são extra-adrenais
- 10% são extra-abdominais
- 10% ocorrem em crianças
- 10% cursam sem hipertensão
- 10% recidivam após a retirada cirúrgica
- 10% se apresentam como incidentalomas adrenais

# BASES GENÉTICAS:

Em 1993 o protooncogene RET foi o primeiro identificado como fator de risco para FEO;

Desde então, pelo menos 19 genes adicionais de suscetibilidade já foram relatados.

As maiores frequências de mutações na linha germinativa são para SDHB (10,3%), SDHD (8,9%), VHL (7,3%), RET (6,3%) e NF1 (3,3%).

Gene	Syndrome
VHL	VHL
NF1	NF1
RET	MEN-2
SDHA	PGL5
SDHB	PGL4
SDHC	PGL3
SDHD	PGL1
SDHAF2	PGL2
MAX	No name
TMEM127	No name



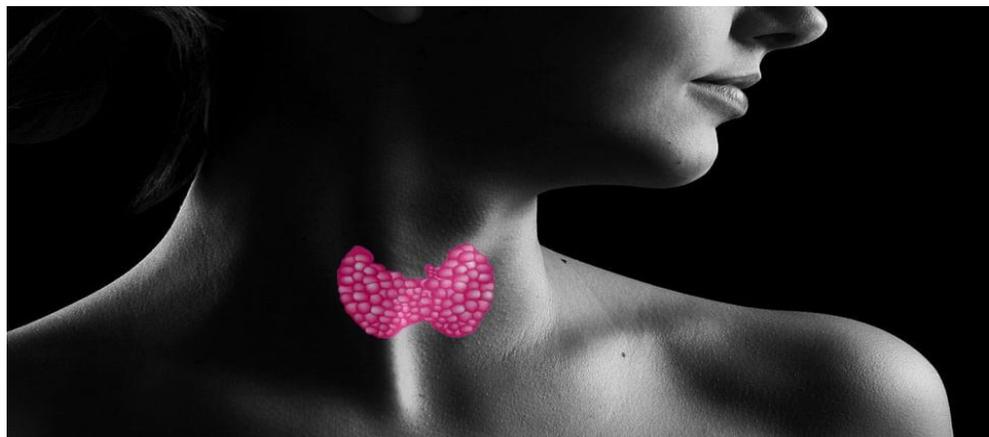
# SÍNDROMES FAMILIARES

# NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2 (NEM2):

Incidência: 1 em 30.000 indivíduos;

Síndrome caracterizada por mutação no gene RET no cromossomo 10;

RET codifica receptor da tirosina quinase transmembrana, envolvido na tradução de sinais associados a proliferação e à diferenciação celular.



# NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2 (NEM2):

## Tipos: NEM2A E NEM2B

### Classificação de neoplasia endócrina múltipla tipo 2

Tipo 2A
MEN2A clássico (câncer medular da tireóide, feocromocitoma, hiperparatireoidismo primário)
MEN2A com líquen amiloidose cutânea
MEN2A com doença de Hirschsprung
Câncer medular familiar sem feocromocitoma ou hiperplasia da paratireóide
Tipo 2B
Câncer medular da tireóide
Feocromocitoma
De outros
Neuromas da mucosa
Ganglioneuromas intestinais
Habitus marfanóide

# NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2 (NEM2):

## Carcinoma Medular da Tireóide:

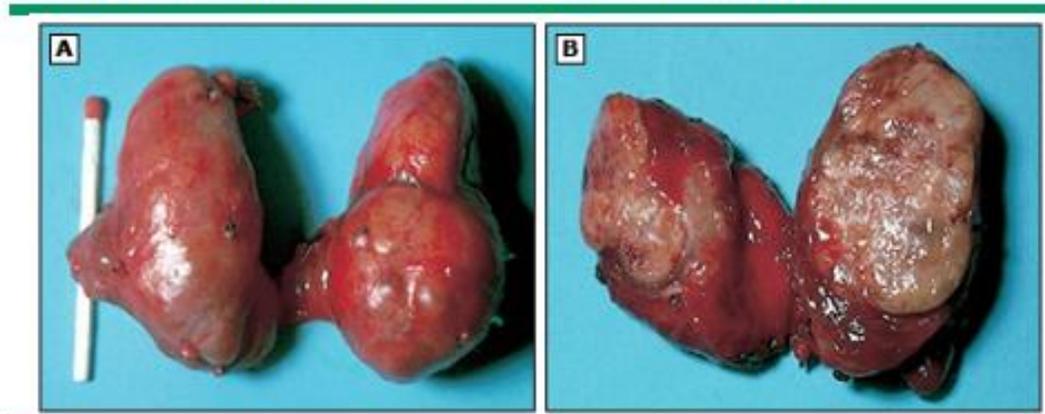
Acomete 90% dos pacientes;

Tumor neuroendócrino das células parafoliculares ou C da glândula tireóide;

É a primeira manifestação clínica;

Manifestam-se como tumores multicêntricos e concentrados no terço superior da glândula tireóide.

Câncer medular da tireoide: espécime cirúrgico



Amostra patológica de câncer medular bilateral e multicêntrico de tireóide.

# NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2 (NEM2):

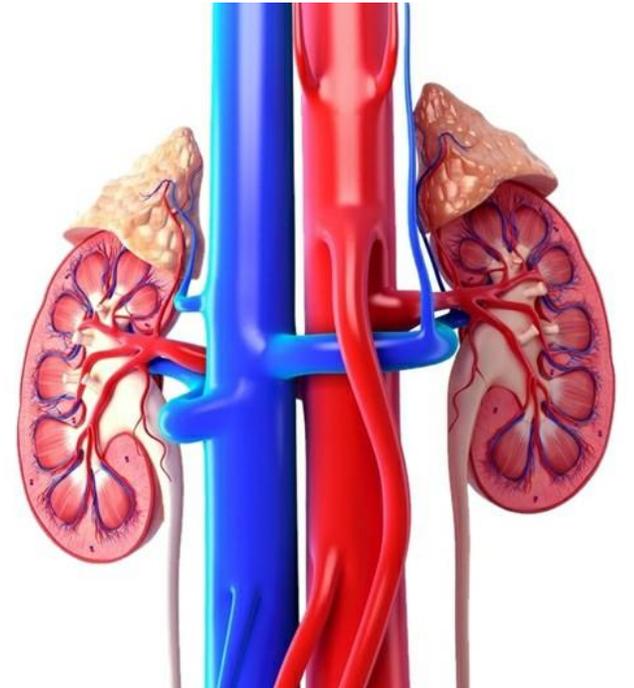
## Feocromocitomas:

Acomete de 10 a 50% dos pacientes com NEM2;

A idade média de apresentação é de 25 a 32 anos;

São bilaterais em aproximadamente 30 a 100% dos pacientes

Malignidade < 5% dos casos.



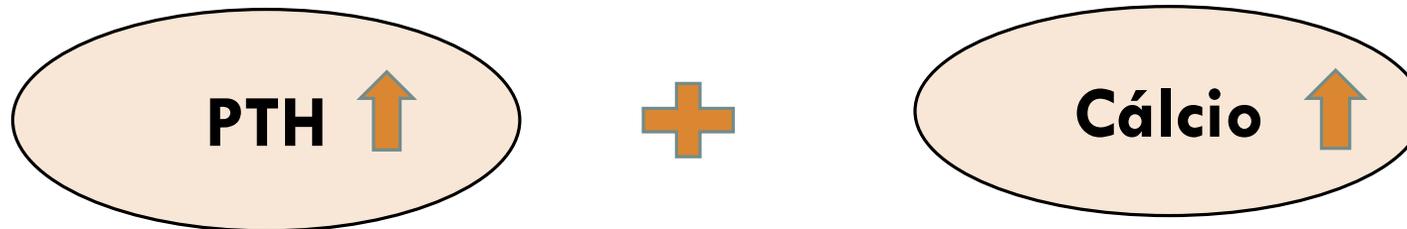
# NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2 (NEM2):

## Hiperparatireoidismo:

Acomete 10 a 20% dos pacientes;

Presente na NEM2A e geralmente poliglandular;

Geralmente o quadro clínico é leve e assintomático;



# NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 2 (NEM2):

## Rastreio:

**A análise da mutação do *RET* no DNA deve ser realizada em membros da família de primeiro grau.**

# SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU:

Síndrome causada por mutações no gene VHL;

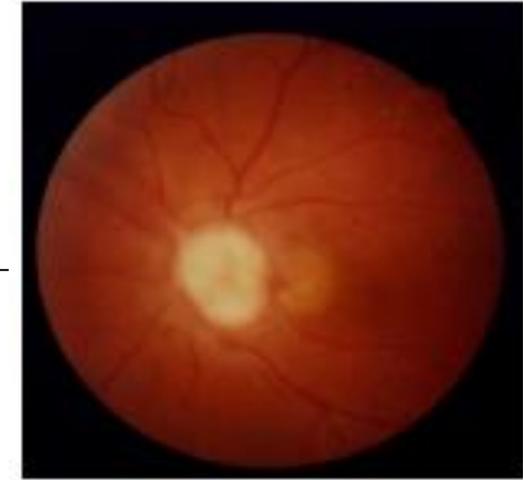
Incidência: 1 em 36.000 indivíduos;

Manifestada por uma variedade de tumores benignos e malignos;

Idade média na apresentação inicial de aproximadamente 26 anos.



# SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU:



## Manifestações clínicas:

- 1) Hemangioblastomas do cérebro (cerebelo) e coluna
- 2) Hemangioblastomas capilares da retina (angiomas da retina)
- 3) Carcinomas de células renais (CCR) de células claras
- 4) Feocromocitomas
- 5) Tumores do saco endolinfático do ouvido médio
- 6) Cistadenomas serosos e tumores neuroendócrinos do pâncreas
- 7) Cistadenomas papilares do epidídimo e ligamento largo

# SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU:

## Tipos:

**Table 1.** Clinical phenotypes of vHL are classified into four types

	Type I	Type IB	Type IIA	Type IIB	Type IIC
Clinical manifestations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinal angioma</li> <li>• CNS HB</li> <li>• RCC</li> <li>• Pancreatic NETs</li> <li>• <b>Low risk for PHEO</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinal angioma</li> <li>• CNS HB</li> <li>• Pancreatic NETs</li> <li>• <b>Low risk for PHEO</b></li> <li>• Low risk for RCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PHEO</b></li> <li>• Retinal angioma</li> <li>• CNS HB</li> <li>• Low risk for RCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PHEO</b></li> <li>• Retinal angioma</li> <li>• CNS HB</li> <li>• Pancreatic cysts</li> <li>• Pancreatic NETs</li> <li>• RCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PHEO</b></li> <li>• CNS HB</li> <li>• Pancreatic NETs (rare)</li> </ul>
Most common <i>VHL</i> variants	Truncating variants, exon deletions	Gene deletions encompassing <i>VHL</i>	Missense variants (e.g., p.Y98H, p.Y112H, p.V116F)	Missense variants (e.g., p.R167Q, p.R167W)	Missense variants (e.g., p.V84L, p.L188V)

NOTE: Based on ref. 6.

Abbreviation: CNS HB, central nervous system hemangioblastoma.

# SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU:

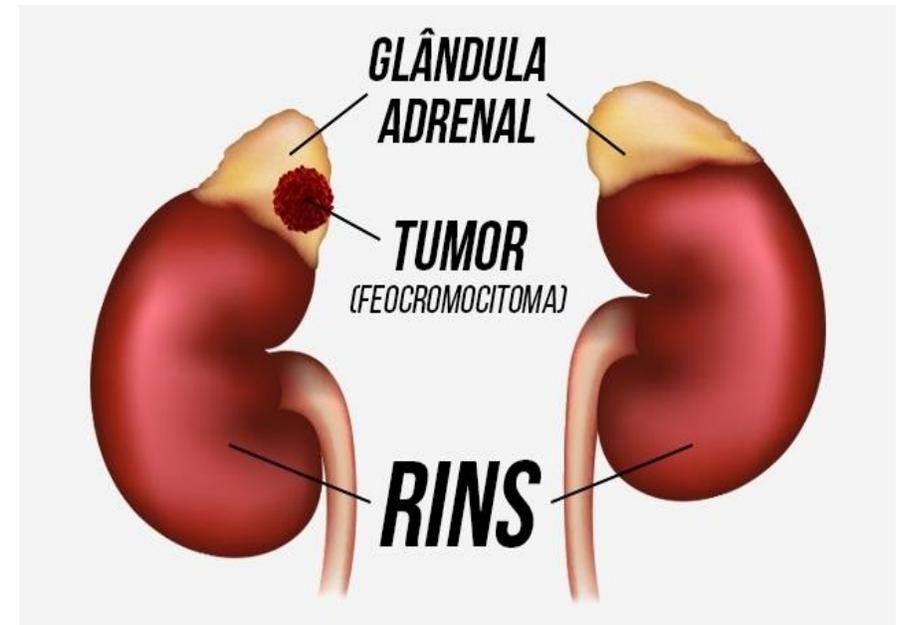
## Feocromocitomas:

A incidência varia entre os tipos da doença com média de 20%;

Geralmente são bilaterais (>50%) e podem ser extra-adrenais em até 25% dos casos;

Cerca de 35% dos pacientes são assintomáticos;

Transformações malignas <7% dos casos.



# SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU:

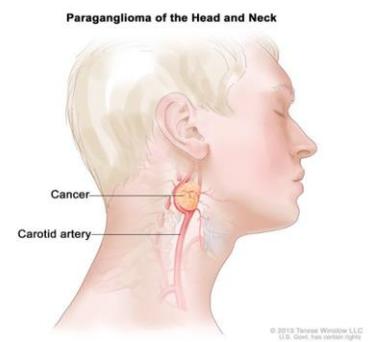
## Rastreio:

**Testes genéticos para familiares de primeiro grau**

**e**

**Crianças diagnosticados com hemangioblastomas, carcinomas ou cistos renais, FEO, cistoadenomas de pâncreas, dentre outros.**

# SÍNDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA FAMILIAR(SFP)



Mutações em genes que codificam as subunidades do complexo succinato desidrogenase (SDH);

Os seguintes genes estão envolvidos: SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2 e SDHA, cada um responsável por manifestações clínicas diferentes;

Esses genes compõem porções do complexo mitocondrial II, que é um gene supressor de tumor envolvido na cadeia de transporte de elétrons e no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA);

Caracteriza-se pela presença principalmente de PGLs em região de base do crânio e pescoço.

# SÍNDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA FAMILIAR(SFP)

SFP-1:

È a mais comum;

Mutação no gene SDHD, que é um gene *supostamente* impresso pela mãe (ou seja, o risco de desenvolver paragangliomas é limitado aos filhos que herdam a mutação do pai);

Predomina-se PGLs(93%) em relação aos FEOs (24%);

Predomina-se PGLs parassimpáticos (84%) e freqüentemente múltiplos (56%), mas raramente malignos (4%).



# SÍNDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA FAMILIAR(SFP)

SFP-4:

Segundo tipo mais comum;

Mutação no gene SDHB, localizado no cromossomo 1;

Predomina-se doença extra-adrenal com PGLs simpáticos, grandes, solitários e localizados no mediastino e pelve;

Tendência a doença metastática com taxas de malignidade com média de 40%;

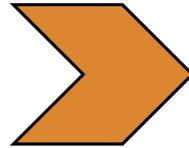
Maior tendência a secreção de dopamina.

## DÍADE DE CARNEY-STRATAKIS:

TUMORES ESTROMAIS



PARAGANGLIOMAS



Relacionam-se com mutações em: *SDHB* , *SDHC* ou *SDHD*;

Casos presentes na infância;

Paragangliomas são simpáticos ou parassimpáticos e a maioria solitários.

# NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 OU DOENÇA DE VON RECKLINGHAUSEN:

Mutação no gene NF1, que é do tipo supressor tumoral.

As manifestações clínicas principais são:

**Máculas café com leite**

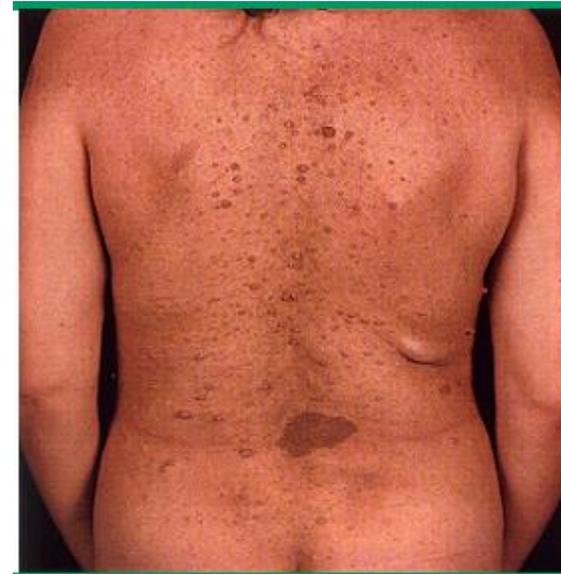
**Sardas axilar**

**Nódulos de Lisch (hamartomas da íris)**

**Neurofibromas**

**Displasias ósseas**

**Gliomas do trato óptico**



# NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 OU DOENÇA DE VON RECKLINGHAUSEN:

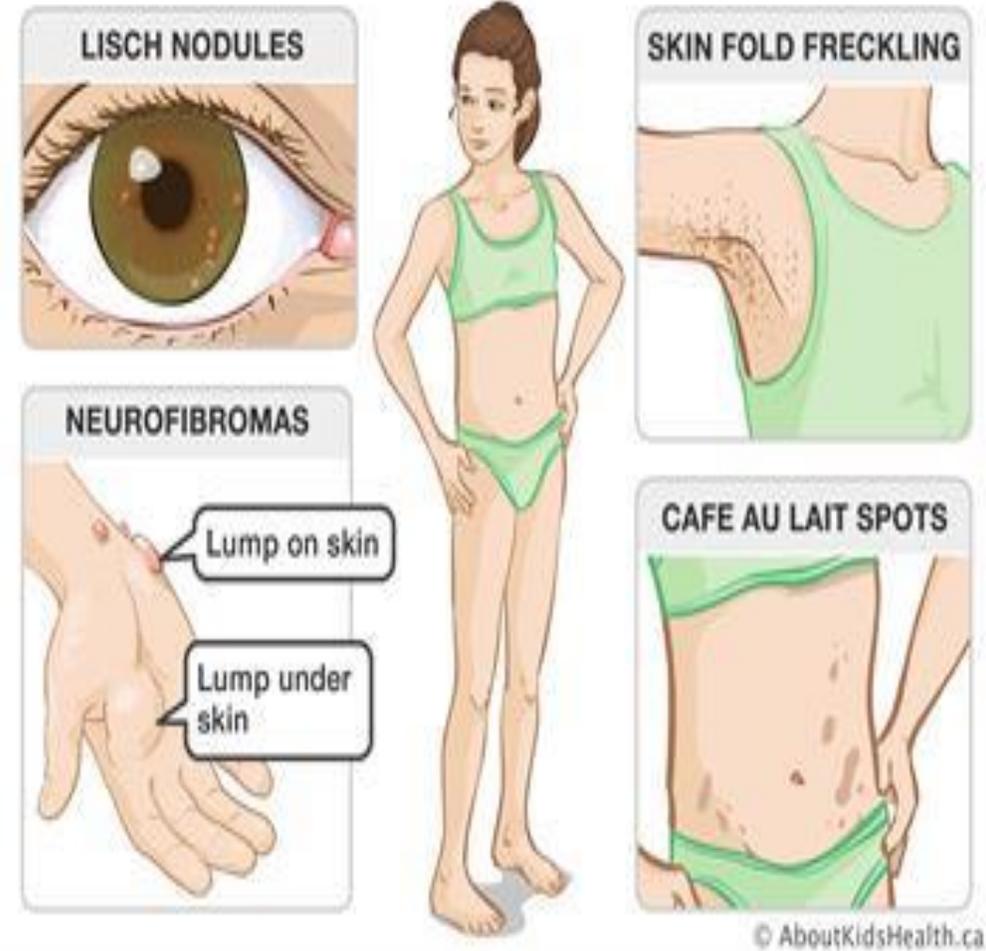
## FEOs e PGLSs:

São encontrados em 0,1 a 6% dos pacientes;

Predominam os FEOs (95%) em relação aos PGLs (6%)

90% são benignos;

Ocorrem por volta de 50 anos de idade.



**Table 2.** Characteristics of Pheochromocytoma-Associated Syndromes.\*

Gene	Syndrome	Nonchromaffin Tumors	Transmission	Adrenal Tumors	Head and Neck Tumors	Extraadrenal Tumors†	Multiple Tumors	Metastatic Tumors‡	Family History§
<i>frequency (percent)</i>									
VHL	VHL	Retinal and CNS hemangioblastomas, RCC, pancreatic neuroendocrine tumor, ELST	Autosomal dominant	>50	<1	10–24	>50	1–9	25–50
NF1	NF1	Cutaneous neurofibromas, malignant peripheral-nerve-sheath tumor, breast cancer	Autosomal dominant	>50	<1	1–9	25–50	1–9	10–24
RET	MEN-2	Medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism	Autosomal dominant	>50	<1	<1	>50	<1	25–50
SDHA	PGL5	Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC	Autosomal dominant	25–50	25–50	25–50	1–9	1–9	1–9
SDHB	PGL4	Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC	Autosomal dominant	25–50	25–50	25–50	10–24	25–50	10–24
SDHC	PGL3	Rarely also pituitary adenoma, GIST	Autosomal dominant	1–9	>50	<1	10–24	Not reported	10–24
SDHD	PGL1	Rarely also pituitary adenoma, GIST, RCC	Autosomal dominant, maternal imprinting	10–24	>50	10–24	>50	1–9	25–50
SDHAF2	PGL2		Autosomal dominant, maternal imprinting	1–9	>50	Not reported	>50	Not reported	>50
MAX	No name	Rarely also RCC	Autosomal dominant	>50	<1	1–9	>50	1–9	25–50
TMEM127	No name		Autosomal dominant	>50	1–9	<1	25–50	10–24	1–9



# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

50% dos sintomas são paroxísticos;

A hipertensão sustentada ou paroxística é o sinal mais comum;

5 a 15% dos pacientes apresentam pressão arterial normal;

Palidez, dispnéia, fraqueza generalizada e sintomas do tipo ataque de pânico também podem ocorrer.



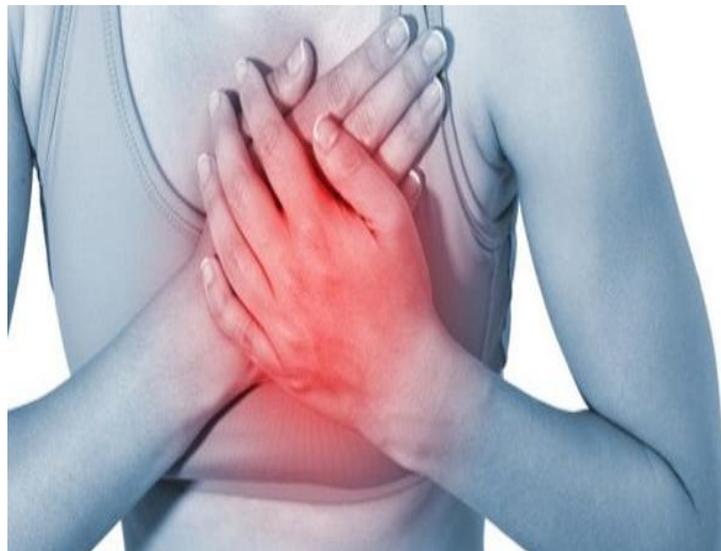
# MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:

## Tríade Clássica:

Dor de cabeça



Palpitações



Sudorese



### Quadro 39.8 Fatores que podem precipitar a liberação de catecolaminas e o surgimento dos paroxismos.

- Secreção espontânea
- Exercícios
- O ato de curvar-se para a frente
- Pressão sobre o abdome
- Palpação do tumor
- Micção,\* defecação
- Esforço físico
- O ato de fumar
- Fármacos (betabloqueadores; agentes anestésicos; contrastes radiológicos; metoclopramida; glucagon; antidepressivos tricíclicos; fenotiazinas; histamina; tiramina; guanetidina; naloxona; droperidol; ACTH; fármacos citotóxicos; saralasin; glicocorticoides)

Class of Drugs	Examples
Dopamine D2 receptor antagonists (including some antiemetic agents and antipsychotics)	Metoclopramide, sulpiride, amisulpride, tiapride, chlorpromazine, prochlorperazine, droperidol
$\beta$ -Adrenergic receptor blockers <sup>a</sup> Sympathomimetics	Propranolol, sotalol, timolol, nadolol, labetalol Ephedrine, pseudoephedrine, fenfluramine, methylphenidate, phentermine, dexamfetamine
Opioid analgesics	Morphine, pethidine, tramadol
Norepinephrine reuptake inhibitors (including tricyclic antidepressants)	Amitriptyline, imipramine,
Serotonin reuptake inhibitors (rarely reported)	Paroxetine, fluoxetine
Monoamine oxidase inhibitors	Tranylcypromine, moclobemide, phenelzine
Corticosteroids	Dexamethasone, prednisone, hydrocortisone, betamethasone
Peptides	ACTH, glucagon
Neuromuscular blocking agents	Succinylcholine, tubocurarine, atracurium



**DIAGNÓSTICO**

# DIAGNÓSTICO:

A maioria dos pacientes diagnosticados estão no estágio pré-sintomático, durante uma avaliação de um incidentaloma adrenal (61%) ou quando é rastreado para uma das formas genéticas da doença (12%).

# QUEM DEVE SER RASTREADO:

- Hipertensos jovens
  - Hipertensos refratários ao tratamento
  - Hipertensos com:
    - Paroxismos
    - Convulsões
    - Choque inexplicável
    - Neuromas mucosos
    - História familiar de FEO ou carcinoma medular de tireoide
    - Perda de peso
    - Hipotensão ortostática
    - Neurofibromatose tipo 1
    - Hiperglicemia
  - Marcante labilidade da pressão arterial
  - História familiar de FEO
  - Choque ou graves respostas pressóricas com:
    - Indução anestésica
    - Cirurgia
    - Procedimentos invasivos
    - Trabalho de parto
    - Fármacos anti-hipertensivos
  - Evidência radiológica de massa adrenal
- Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. Curr Hypertens Rep. 2014

# DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO:

## Rastreo inicial:



**Metanefrinas livres plasmáticas  
ou  
Metanefrinas fracionadas na urina**

Medir em urina de 24 horas ou amostra única de urina.

# DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO:

Test	Expected result in functional Pheo/PGL	Comment
Plasma free metanephrines	<b>&gt;2-4x ULRR</b>	Excellent Screening tests (LC-MS/MS)
24h urinary metanephrines (and fractionated catecholamines)		Sensitivity: ~95-100%, Specificity: ~85-90%

Negative Predictive Value (NPV) very high

~10-15% of individuals who do not have a functional Pheo/PGL will have “positive” biochemistry (false-positive)

**Quadro 39.11** Sensibilidade e especificidade dos exames plasmáticos e urinários para o diagnóstico do feocromocitoma.

Exame	Sensibilidade (%)		Especificidade (%)	
	Lenders et al., 2002*	Boyle et al., 2007**	Lenders et al., 2002*	Boyle et al., 2007**
Metanefrinas livres plasmáticas	99	–	89	–
Metanefrinas fracionadas urinárias	97	100	69	94
Catecolaminas urinárias	86	84	88	99
Catecolaminas plasmáticas	84	76	81	88
Metanefrinas totais urinárias	77	–	93	–
VMA	64	72	95	96

# DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO:

## Recomendações:

- Sugere-se usar a cromatografia líquida como método de detecção espectrométrica ou eletroquímica em massa;

- Para medições das metanefrinas plasmáticas, sugere-se coletar sangue com o paciente na posição supina;

- Os pacientes com resultados positivos nos testes devem receber acompanhamento adequado de acordo com a extensão dos valores aumentados e da apresentação clínica.

# DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO:

**Table 7.** Major Medications That May Cause Falsely Elevated Test Results for Plasma and Urinary Metanephrines

	Plasma		Urine	
	NMN	MN	NMN	MN
Acetaminophen <sup>a</sup>	++	—	++	—
Labetalol <sup>a</sup>	—	—	++	++
Sotalol <sup>a</sup>	—	—	++	++
α-Methyldopa <sup>a</sup>	++	—	++	—
Tricyclic antidepressants <sup>b</sup>	++	—	++	—
Buspirone <sup>a</sup>	—	++	—	++
Phenoxybenzamine <sup>b</sup>	++	—	++	—
MAO-inhibitors <sup>b</sup>	++	++	++	++
Sympathomimetics <sup>b</sup>	+	+	+	+
Cocaine <sup>b</sup>	++	+	++	+
Sulphasalazine <sup>a</sup>	++	—	++	—
Levodopa <sup>c</sup>	+	+	++	+

Abbreviations: MAO, monoamine oxidase; MN, metanephrine; NMN, normetanephrine; ++, clear increase; +, mild increase; —, no increase.

<sup>a</sup> Analytical interference for some but not all methods employing LC-ECD.

<sup>b</sup> Pharmacodynamic interference leading to increased levels affecting all analytical methods.

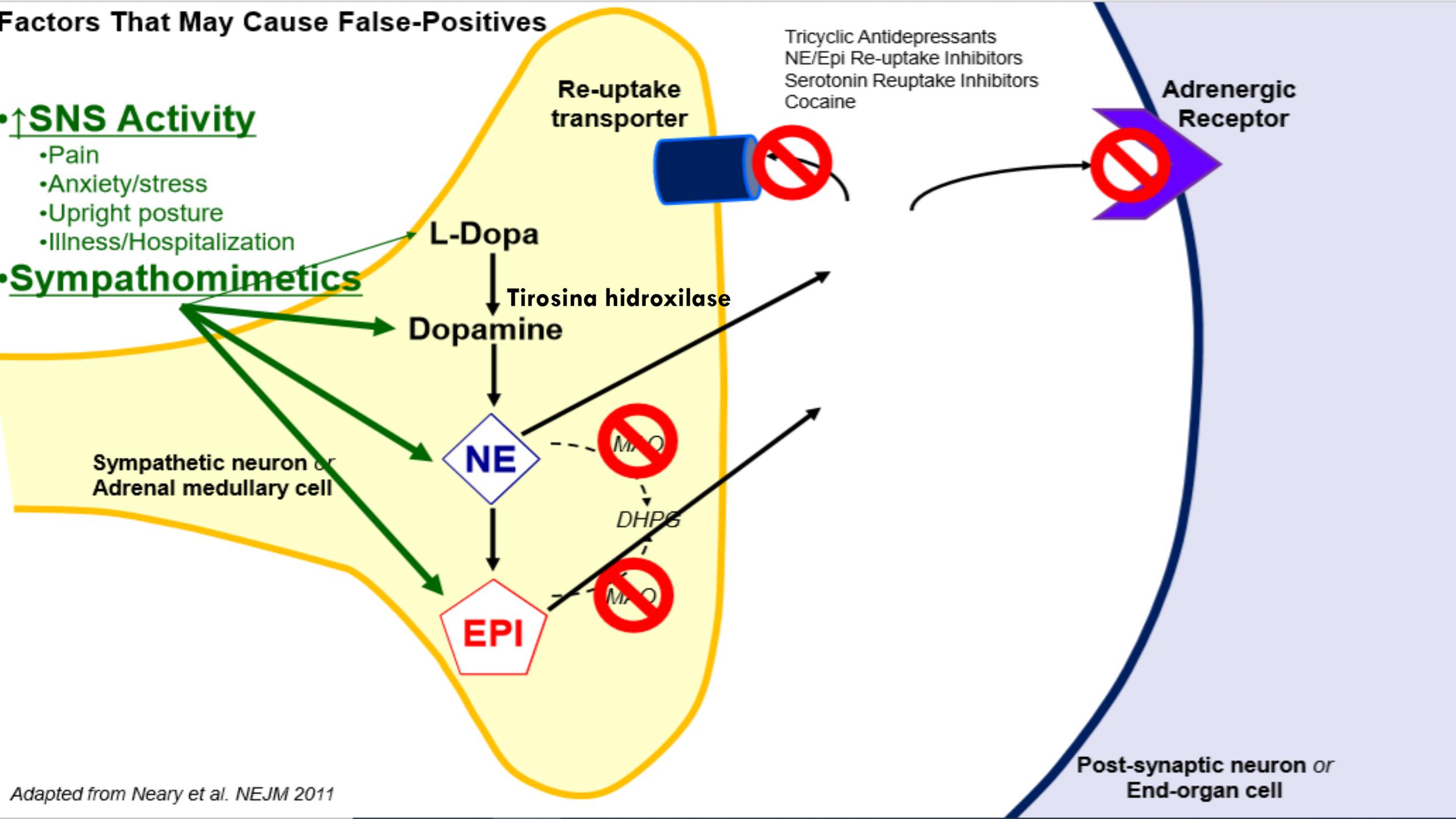
<sup>c</sup> Analytical interference with some LC-ECD assays, and also pharmacodynamic interference increase the dopamine metabolite 3-methoxytyramine affecting all analytical methods.

# Factors That May Cause False-Positives

## • ↑ SNS Activity

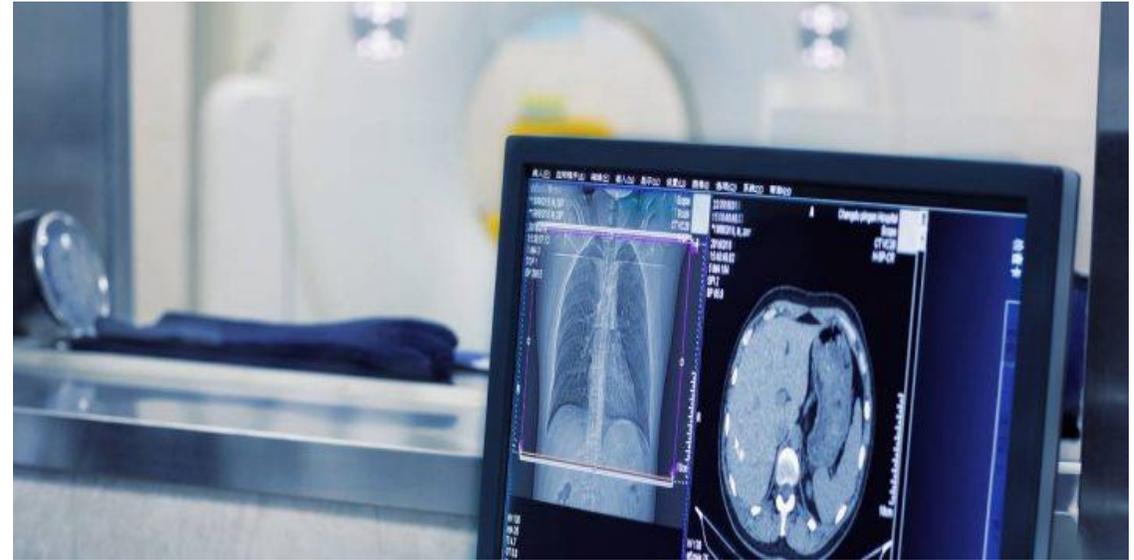
- Pain
- Anxiety/stress
- Upright posture
- Illness/Hospitalization

## • Sympathomimetics



# ESTUDOS DE IMAGENS:

## Recomendação:



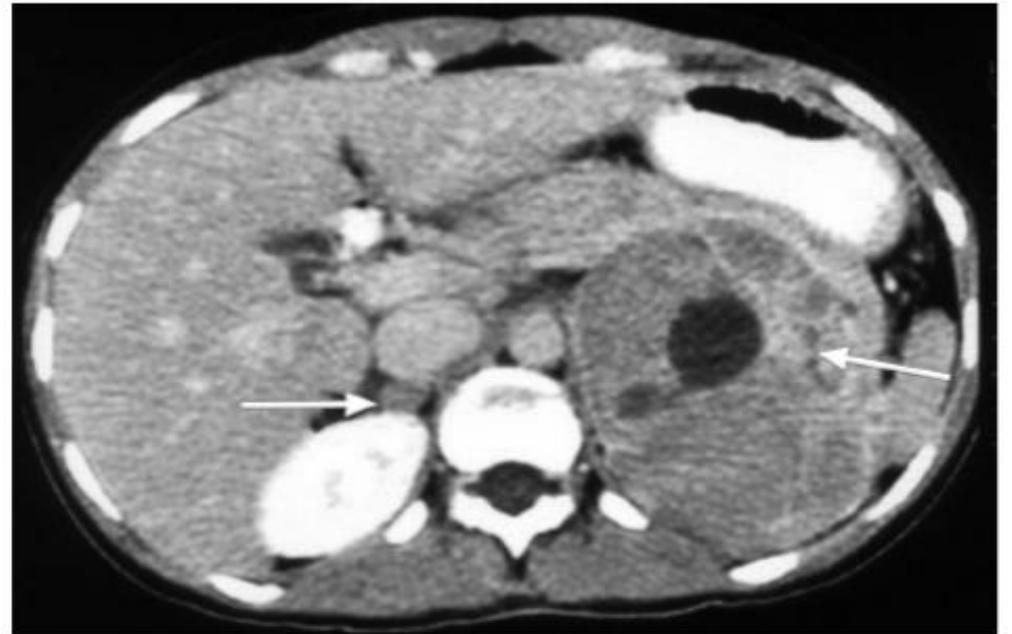
**Apenas se evidência bioquímica clara\***

\* Exceto para paragangliomas de base de crânio e pescoço, bem como para paciente com mutações SDHx .

# ESTUDOS DE IMAGENS:

## Recomendação:

Sugere-se a TC em vez da RM como a modalidade de imagem de primeira escolha devido à sua excelente resolução espacial para tórax, abdômen e pelve.



# ESTUDOS DE IMAGENS:

## Características TC:

- É um excelente método inicial com sensibilidade entre 88 e 100%;
- Deve-se iniciar rastreio com TC contrastada de abdome e pelve;
- Detecta tumores de 5 mm ou mais;
- O uso de contraste não-ionizado pode ser usado em pacientes sem bloqueio de receptor adrenérgico.



# ESTUDOS DE IMAGENS:

## Indicações de RM:

Doença metastática;

Detecção de paragangliomas da base do crânio e pescoço;

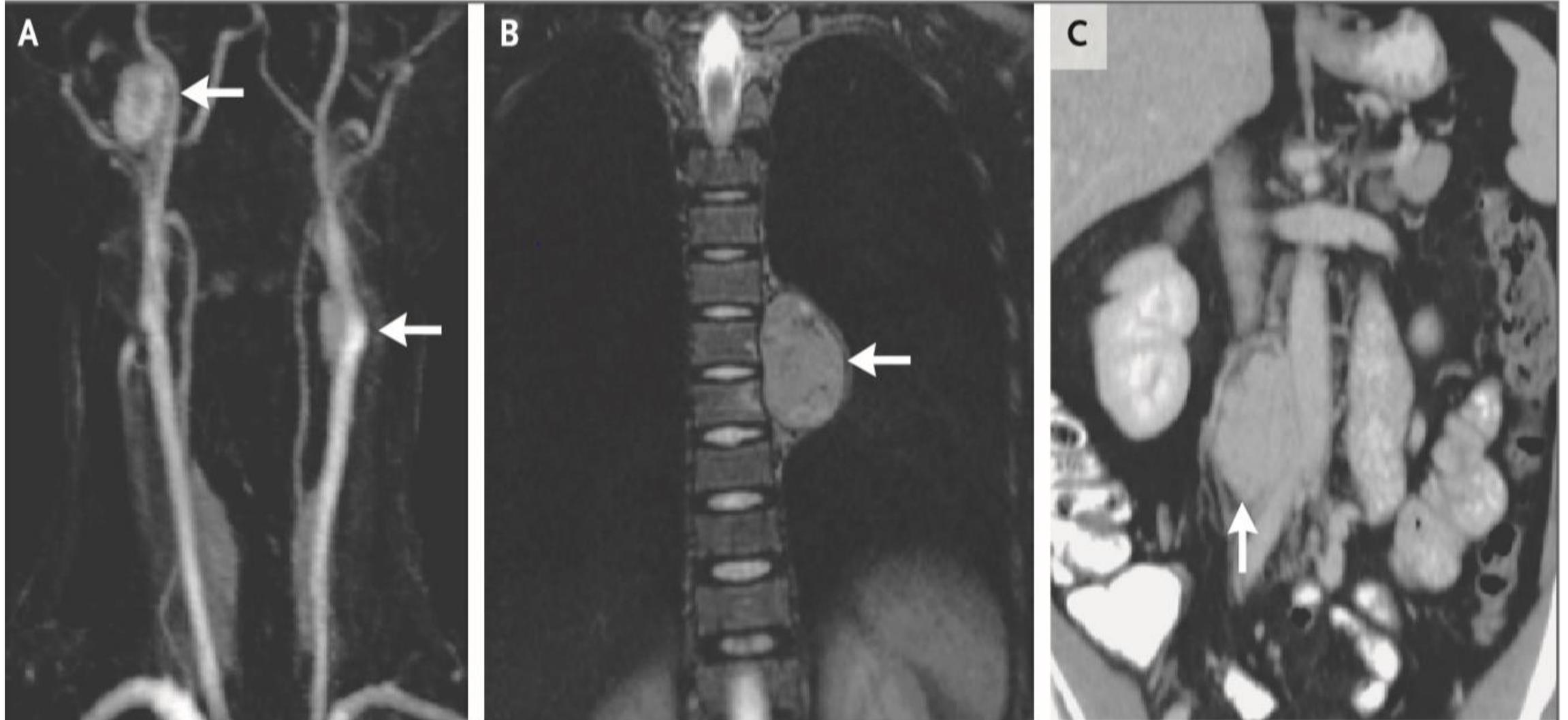
Pacientes com cliques cirúrgicos que causam artefatos ao usar a TC;

Alergia ao contraste da TC;

Pacientes com exposição a radiação devem ser limitados.



# PARAGANGLIOMAS VISTOS POR RM



# ESTUDOS DE IMAGENS:

## Indicações de Cintilografia iodo-123-metaiodobenzilguanidina (MIBG):

Doença metastática detectada por outras modalidades de imagem;

Radioterapia planejada;

Pacientes com risco aumentado de doença metastática devido ao grande tamanho do tumor primário ou extra-adrenal, multifocal;

Doença recorrente.

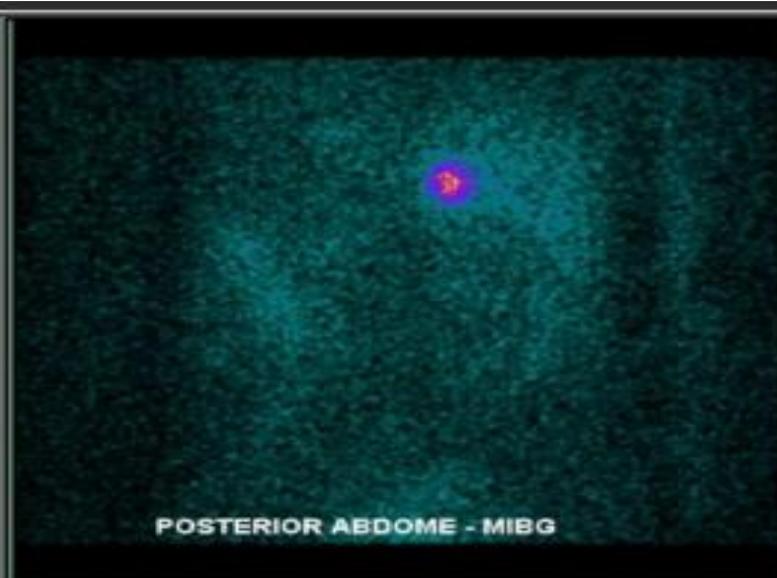
# ESTUDOS DE IMAGENS:

## Interações medicamentosas com iodo-123-metaiodobenzilguanidina (MIBG):

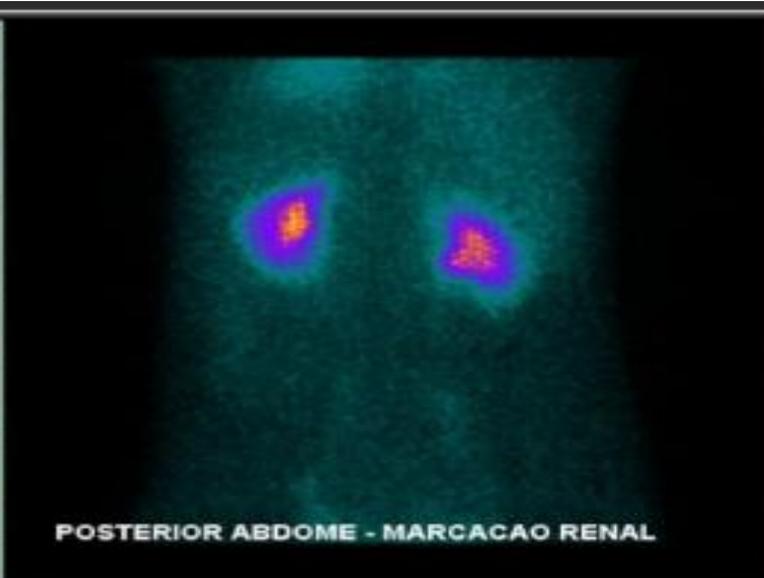
Simpaticomiméticos;

Agentes que bloqueiam a transferência de polimerase por meio de um transportador de adrenalina, tais como bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores tricíclicos;

Agentes como bloqueadores dos canais de cálcio e alguns bloqueadores dos receptores adrenérgicos combinados e (tais como labetalol 125).



POSTERIOR ABDOME - MIBG



POSTERIOR ABDOME - MARCAÇÃO RENAL



SOMA DAS IMAGENS - MIBG+ RENAL



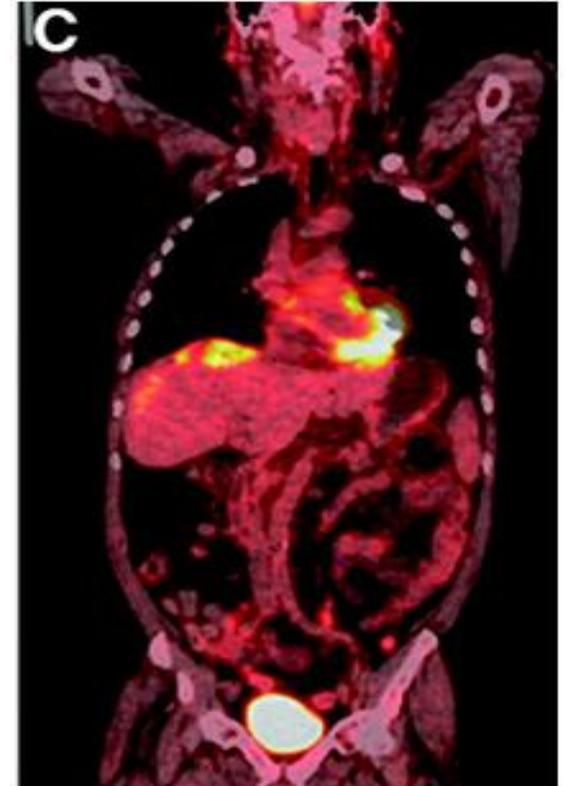
CINTILOGRAFIA COM MIBG

# ESTUDOS DE IMAGENS:

## Indicações PET/CT 18F-Fluordesoxiglicose (FDG):

Doença metastática conhecida, sendo superior a 123I-MIBG;

No geral possuem uma ótima sensibilidade para PGLs e FEOs metastáticos, principalmente relacionados ao SDHB.

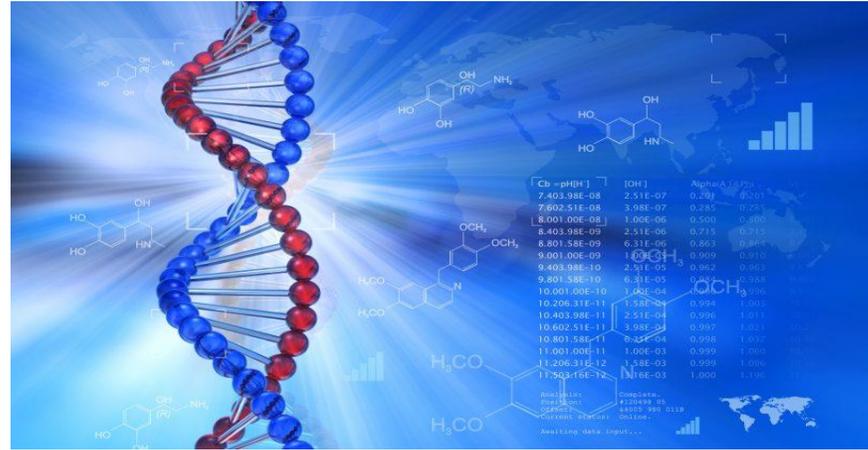




# Testes Genéticos

# TESTES GENÉTICOS:

## Recomendação I:



**Os pacientes devem estar envolvidos na tomada de decisão compartilhada para testes genéticos.**

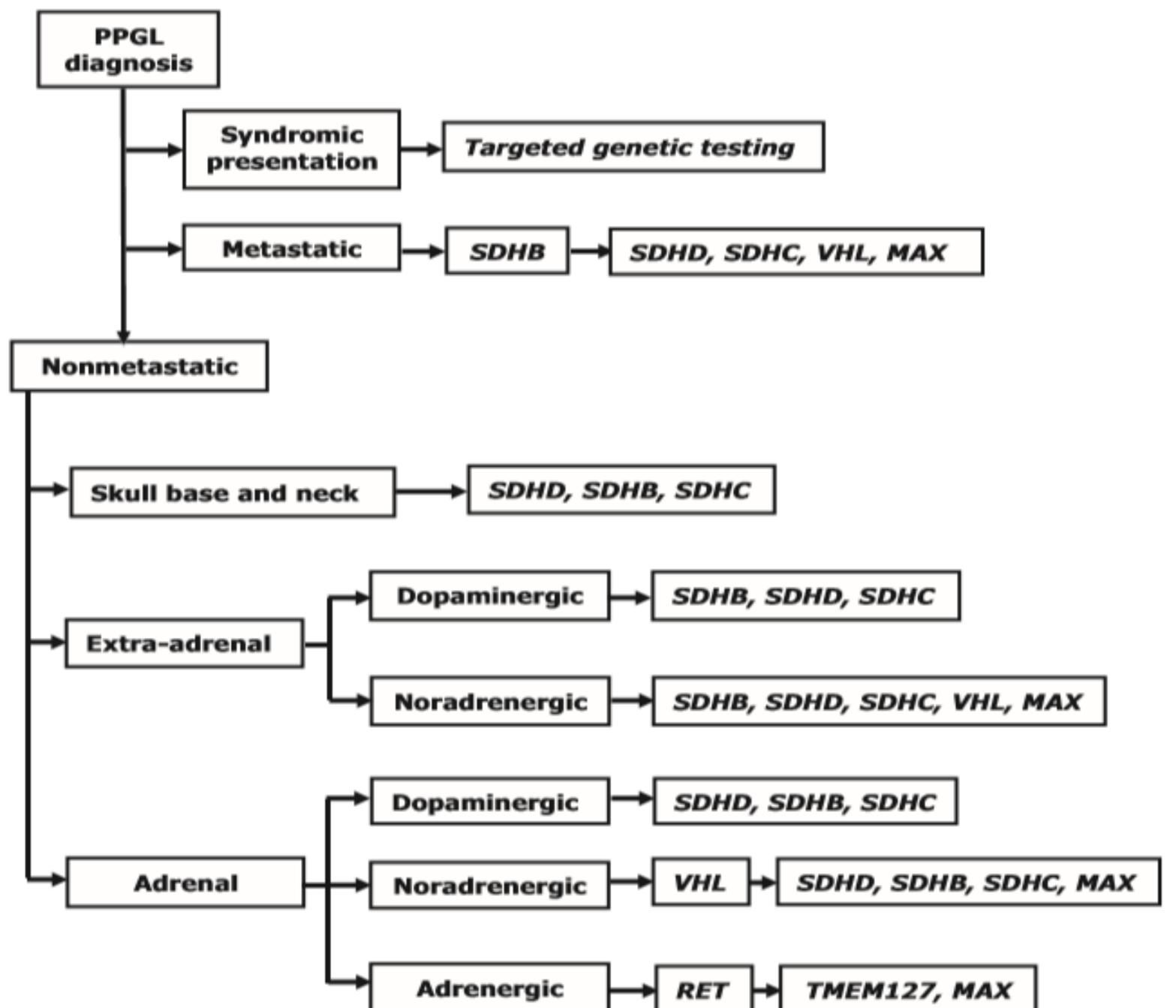
# TESTES GENÉTICOS:

## Motivos que justifiquem a recomendação:

Cerca de 40% dos pacientes apresentam mutações na linha germinativa causadoras de doenças;

Mutações do SDHB levam à doença metastática em 40% ou mais dos pacientes afetados;

Diagnosticar uma síndrome hereditária pode resultar em diagnóstico e tratamento mais precoces para o paciente e seus familiares.



# TESTES GENÉTICOS:

## Recomendação II:

**Sugere-se que os pacientes com paraganglioma sejam submetidos a testes de mutações SDH e os pacientes com doença metastática sejam submetidos a testes de mutações SDHB.**

# TESTES GENÉTICOS:

**Se um paciente for portador de uma mutação, todos os parentes de primeiro grau devem ser submetidos a testes específicos de mutação.**



# MANEJO PERI-OPERATÓRIO

# MANEJO PERI-OPERATÓRIO:

## Recomendação I:

**Pacientes portadores de FEOs/PGLs hormonalmente funcionais devem ser submetidos a bloqueio pré-operatório para evitar complicações cirúrgicas cardiovasculares. Os bloqueadores adrenérgicos são a primeira escolha.**

# MANEJO PERI-OPERATÓRIO:

## Evidências:

Alguns estudos demonstraram superioridade entre os alfabloqueadores seletivos quando comparados com os não-seletivos;

Antagonista de canal de cálcio é a classe de escolha para controle pressórico nos pacientes já em uso de alfabloqueadores;

Os betabloqueadores adrenérgicos é indicado para o controle da taquicardia somente após o alfabloqueio efetivo;

A metiltirosina inibe a síntese de catecolaminas e pode ser usada em combinação com bloqueadores de receptores adrenérgicos por um período antes da cirurgia.

# MANEJO PERI-OPERATÓRIO:

**Table 9.** Presurgical Medical Preparation

Drug	Starting Time	Starting Dose	Final Dose <sup>b</sup>
Preparation 1			
Phenoxybenzamine	10–14 d before surgery	10 mg b.i.d.	1 mg/kg/d
or Doxazosine	10–14 d before surgery	2 mg/d	32 mg/d
Preparation 2			
Nifedipine <sup>a</sup>	As add-on to preparation 1 when needed	30 mg/d	60 mg/d
or Amlodipine <sup>a</sup>	As add-on to preparation 1 when needed	5 mg/d	10 mg/d
Preparation 3			
Propranolol	After at least 3–4 d of preparation 1	20 mg t.i.d.	40 mg t.i.d.
or Atenolol	After at least 3–4 d of preparation 1	25 mg/d	50 mg/d

Abbreviations: b.i.d., twice daily; t.i.d., three times daily.

<sup>a</sup> Add when blood pressure cannot be controlled by  $\alpha$ -adrenoceptor blockade (preparation 1).

<sup>b</sup> Higher doses usually unnecessary.

# MANEJO PERI-OPERATÓRIO:

## Recomendação II:

**Tratamento clínico operacional por 7 a 14 dias para permitir tempo adequado para normalizar a pressão arterial e a frequência cardíaca. O tratamento também deve incluir uma dieta rica em sódio e ingestão de líquidos para reverter a contração do volume sanguíneo induzida por catecolamina no pré-operatório e para evitar hipotensão grave após a remoção do tumor.**

# MANEJO PERI-OPERATÓRIO:

## Recomendação III:

**Monitoramento da pressão arterial, frequência cardíaca e níveis de glicose no sangue com o ajuste das terapias associadas no pós-operatório imediato.**

# MANEJO PERI-OPERATÓRIO:

## Recomendação IV:

**Medir os níveis plasmáticos ou de urina de metanefrinas no acompanhamento para diagnosticar a doença persistente. Sugere-se testes bioquímicos anuais ao longo da vida para avaliar doenças recorrentes ou metastáticas.**



# MANEJO CIRÚRGICO

# MANEJO CIRÚRGICO:

## Recomendação I:

**Adrenalectomia minimamente invasiva para a maioria dos FEOs.**

**Ressecção aberta para feocromocitomas grandes (por exemplo, 6 cm) ou invasivos para garantir a ressecção completa do tumor, evitar a ruptura e evitar a recorrência local.**

**Ressecção aberta para paragangliomas, mas a ressecção laparoscópica pode ser realizada para pequenos paragangliomas não invasivos em locais cirurgicamente favoráveis.**

# MANEJO CIRÚRGICO:

## Recomendação II:

**Adrenalectomia parcial para pacientes selecionados, com feocromocitoma hereditário, com tumores pequenos que já foram submetidos a uma adrenalectomia completa contralateral para prevenir hipocortisolismo permanente.**



# METÁSTASES

# METÁSTASES:

**A única característica de metástase é a presença de células cromafins em locais onde geralmente não estão presentes como em linfonodos, fígado, pulmão e ossos.**

**Potencial de malignidade maior em FEOs >5cm e se presença de SDHB nos PGLs.**



# GERENCIAMENTO PESSOAL

# GERENCIAMENTO PESSOAL:

## Recomendação I:

**Abordagem personalizada para o gerenciamento de pacientes (ou seja, testes bioquímicos, imagem, cirurgia e acompanhamento).**

A vigilância bioquímica deve ser anual. Deve-se levar em consideração o tipo de gene mutado, os fatores de risco e as doenças potenciais.

# GERENCIAMENTO PESSOAL:

## Recomendação II:

**Os pacientes devem ser avaliados e tratados por equipes multidisciplinares em centros com experiência adequada para obter um resultado favorável.**



**CONCLUSÃO:**

# CONCLUSÃO:

**Essas neoplasias endócrinas são raras e muitos médicos nunca as encontrarão. No entanto, é importante que os médicos permaneçam vigilantes e suspeitem, confirmem, localizem e ressuscitem esses tumores, porque os sintomas e a hipertensão associados são curáveis com a remoção cirúrgica.**

**OBRIGADA!**

*Dra. Eduarda Mendes Saraiva*