

PARAGANGLIOMA, SERÁ MESMO O MAU DA FITA?

PARAGANGLIOMA, IS IT REALLY THE BAD GUY?

Marta Braga Martins¹, Luís Dias¹, Olga Pires¹, Bárbara Oliveira¹, Inês Burmester¹, Vânia Gomes², Maria João Regadas³, António Oliveira e Silva⁴

¹ Interno de Formação Específica em Medicina Interna no Hospital de Braga

² Assistente em Medicina Interna no Hospital de Braga

³ Assistente graduado em Medicina Interna no Hospital de Braga

⁴ Diretor de Serviço de Medicina Interna no Hospital de Braga

Contactos do 1º autor: Marta Braga Martins, nº OM 63510

Serviço de Medicina Interna, Hospital de Braga

Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga - Email: martabragamartins@gmail.com

Resumo

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos que surgem dos paragânglios autonómicos. Muitos destes não são funcionantes e localizam-se na base da cabeça e pescoço. É muitas vezes necessária a sua exclusão em doentes que manifestam hipertensão arterial precoce e grave, ou com refratariedade terapêutica. O caso apresentado mostra um exemplo de um doente com hipertensão arterial de difícil controlo, cuja investigação etiológica revelou a presença de um paraganglioma cervical.

Abstract

Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors that arise from the extra-adrenal sympathetic and parasympathetic paraganglia. Most parasympathetic paragangliomas are nonfunctional, derived from non-chromaffin cells located in the neck and at the base of the skull. It is often necessary to exclude it in patients with early and severe arterial hypertension, or with therapeutic refractoriness. This case shows an example of a patient with arterial hypertension that was very difficult to control, whose etiological investigation revealed the presence of a cervical paraganglioma.

Introdução

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros, que surgem dos paragânglios autonómicos extra suprarrenal. Normalmente são constituídos por células neuroendócrinas que derivam da crista neural embrionária. Estes têm a capacidade de secretar catecolaminas. A maioria deles são incidentalomas, surgindo na base do crânio ou pescoço e, muitas vezes, não são secretores⁽¹⁾. Em vários estudos realizados a nível nacional e internacional, apenas 5% dos doentes com este diagnóstico, se revelaram sintomáticos. No caso dos sintomáticos, os sintomas clássicos são a cefaleia, palpitações, ansiedade e/ou sudorese. Estes tumores podem ocorrer em qualquer idade com distribuição de género semelhante⁽²⁾. A hipersecreção de catecolaminas dos tumores pode estar associada a alta morbidade e mortalidade, mesmo quando os tumores são benignos⁽³⁾, geralmente associados a quadros de hipertensão (HTA)

grave/secundária. No entanto, como se tratam de entidades raras, nos doentes submetidos a rastreio de hipertensão, a prevalência varia de 0,1% a 0,6%⁽⁴⁾.

Discussão do Caso

Apresenta-se o caso de um homem de 53 anos, com antecedentes pessoais de pterígio ocular, obesidade, esteatose hepática não alcoólica e ex-fumador de 30 cigarros/dia. Trata-se de um doente seguido em consulta externa de medicina interna por hipertensão (HTA) de difícil controlo. Trata-se de uma hipertensão de grau II, com Medição Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) recente a revelar uma curva tensional dipper, mas com elevação da pressão arterial durante as 24 horas do dia.

Recorre ao serviço de urgência por um quadro de cefaleia intensa, frontal, não pulsátil, que descrevia como sensação de peso, com uma semana de evolução. Apresentava vômitos



associados, 2 picos febris e hipertensão importante (durante observação na urgência com pressão arterial sistólica média de 170 mmHg). Associadamente, referia défice de força no hemicorpo direito, de predomínio braquial (diminuição mais acentuada no membro superior direito) e parestesia do membro inferior direito, sem outros aparentes défices neurológicos. Nesse contexto, durante permanência no serviço de urgência, foi excluída infeção do sistema nervoso central, lesão ocupante de espaço cerebral, evento isquémico ou hemorrágico cerebrais, ou trombose venosa. Foi ainda avaliado por Neurologia, sem alterações ao exame neurológico, sem objetivação dos défices descritos ao exame físico. Aquando da permanência do doente no serviço de urgência, o mesmo referiu regressão dos sintomas. A Angiografia de vasos do pescoço apresentou-se sem alterações. Realizou ainda tomografia axial computadorizada cervical que revelou “formação grosseiramente esférica com cerca de 25 mm de diâmetro, no espaço carotídeo esquerdo”, tendo ficado internado para estudo etiológico. Não foi cumprida qualquer outra terapêutica, à excepção dos anti-hipertensores para controlo tensional.

Durante permanência no internamento mantinha HTA de difícil controlo apesar de terapêutica dirigida com mais de 2 classes de anti-hipertensores. Estaria a cumprir tratamento com perindopril, lercanidipina e indapamida. Iniciada ainda terapêutica com ácido acetilsalicílico e estatina, como prevenção primária de eventos cardiocerebrovasculares.

Para melhor caracterização da lesão, realizou ainda ressonância cervical, tendo sido assumida a hipótese mais provável de paraganglioma do corpo carotídeo.

Do restante estudo etiológico foi ainda pedida Tomografia com emissão de positões com análogos da somatostatina (PET-DOTANOC), observando-se “captação intensa na lesão cervical esquerda, em localização imediatamente posterior à glândula submandibular, compatível com a hipótese de paraganglioma”. No restante estudo não foram evidenciados outros focos aparentes de hiperfixação de radiofármaco que pudessem sugerir lesões com expressão de recetores 2,3 ou 5 da somatostatina.

Com a melhoria das queixas, teve alta e foi enviado à consulta externa de otorrinolaringologia para seguimento, e posterior exérese electiva da massa.

Assim, realizou cervicotomia exploradora, com exérese de tumor do corpo carotídeo, tendo a histologia confirmado o diagnóstico de Paraganglioma. Durante toda a investigação,

doente mantinha perfil hipertensivo sustentado, com tensão arterial sistólica média de 150 mmHg, e diastólica média de 100 mmHg, com necessidade de mais de 2 classes de anti-hipertensores para controlo tensional, sem evidência de episódios de HTA maligna. Da investigação etiológica da HTA, o doente realizou ainda estudo analítico com doseamento de catecolaminas, metanefrinas séricas e urinárias, que se revelaram normais. A monitorização em ambulatório da pressão arterial, incentivada em todas as consultas, revelou perfil hipertensivo nas 24H, sem efeito significativo da bata branca. Mesmo assim, nas seguintes avaliações, o doente manteve-se sempre com perfil tensional elevado e necessidade frequente de ajuste de terapêutica.

Apesar da existência de um paraganglioma que pudesse justificar o quadro clínico com evidência de hipertensão arterial significativa, e sendo esta entidade, um dos diagnósticos diferenciais de HTA secundária, neste caso, não se revelou funcionante, tendo sido assumido o diagnóstico de HTA essencial, sem outra causa evidente.

Após remoção da lesão carotídea o doente apresentou melhoria dos episódios de cefaleia, assumindo-se algum componente compressivo como causa. Atualmente o doente mantém seguimento em consulta especializada de hipertensão de medicina interna, com bom controlo tensional e dos fatores de risco vascular.

Do estudo das lesões órgão-alvo desta hipertensão apenas se destaca ligeira hipertrofia concêntrica ventricular esquerda e ligeira dilatação da aurícula esquerda. Sem evidência de atingimento cerebrovascular ou renal.

Discussão/Revisão teórica

A exclusão de tumores secretores de catecolaminas faz muitas vezes parte da investigação dos doentes com hipertensão de grau elevado, com refratariedade à terapêutica, ou que seja frequentemente sintomática. Neste caso, é demonstrado o caso de um paraganglioma sintomático, que por si só se trata de uma entidade rara. No entanto, apesar de presente, esta entidade não se revelou a causa da HTA.

Nenhum achado clínico, individualmente, tem valor diagnóstico ou de exclusão quando se pensa em paraganglioma, no entanto, uma conjunto de sinais e sintomas pode eventualmente auxiliar no diagnóstico clínico⁽⁴⁾, posteriormente confirmado por imagem. A tríade clássica de sintomas (dor de cabeça, palpitações e hipersudorese) num doente com hipertensão deve fazer

suspeitar do diagnóstico. No caso do caso em estudo, apesar das cefaleias e a hipertensão estarem presentes, o doente negava palpitações e hipersudorese. O doente apresentava ainda défices neurológicos ligeiros e transitórios, que poderiam estar associados com a hipertensão que apresentava e provável Acidente Isquémico Transitório (AIT).

A avaliação diagnóstica deve ser feita com base no doseamento das metanefrinas séricas (livres) e urinárias (fracionadas), com base nas Orientações da *Endocrine Society Clinical Practice Guidelines 2014* ⁽⁵⁾. O gold-standard para o doseamento analítico, com maior sensibilidade e especificidade é a cromatografia líquida por espectrometria de massa, embora seja um método caro. As diretrizes europeias de 2016 recomendam adicionar ao estudo o doseamento da cromogranina A em doentes com resultado negativo das metanefrinas plasmáticas ou urinárias, ou para prognóstico após ressecção do paraganglioma (6). Existem outros marcadores bioquímicos como as catecolaminas séricas e urinárias, e o ácido vanilmandélico na urina, no entanto menos utilizados por baixa sensibilidade e especificidade. De salientar ainda que, a secreção destas substâncias, pode ser periódica e, o momento do doseamento, não ter sensibilidade diagnóstica adequada.

Segundo a literatura, os exames imagiológicos deveriam ser apenas realizados após o doseamento analítico. A tomografia computadorizada (TC) e a Ressonância magnética (RMN) são os métodos preferidos. A imagem funcional por tomografia emissora de positrões (PET) é uma abordagem alternativa, que faz parte da avaliação por radioisótopos. Além disso, a imagem por radioisótopos é, muitas vezes, valiosa para a triagem de doença metastática em pacientes com alta probabilidade de ter um paraganglioma maligno ⁽⁷⁾.

A excisão cirúrgica é o melhor método de abordagem terapêutica nestes casos. Evidências recentes sugerem que a excisão cirúrgica destes tumores está associada à regressão de eventuais anormalidades vasculares e miocárdicas que possam existir concomitantemente ⁽⁸⁾.

Uma gestão eficaz e correta da pressão arterial pré-operatória é obrigatória para prevenir complicações cardiovasculares perioperatórias.

Apesar de o doente apresentado não ter um paraganglioma funcionante, foi realizada excisão do mesmo. Estes doentes devem manter seguimento por muitos anos, em consulta especializada, mesmo após a excisão completa, devido às incertezas de recorrência e o potencial de malignidade dos

novos tumores recidivantes.

Após exclusão de etiologia secundária neste doente, com antecedentes conhecidos de hipertensão, tornou-se mais provável a etiologia primária, mesmo assim de difícil controlo.

Conclusão

Os paragangliomas devem ser excluídos aquando da abordagem diagnóstica de qualquer doente com hipertensão grave ou refractária/resistente às medidas instituídas, nomeadamente e principalmente quando há eventos agudos de agravamento.

A necessidade de um alto índice de suspeição torna-se fulcral no diagnóstico destas entidades, principalmente avaliando se se trata de um tumor funcionante ou não funcionante.

Na consulta especializada de hipertensão, os paragangliomas são uma entidade rara, mas a sua exclusão não deve ser descurada. Após a mesma, o doente deve manter seguimento recorrente da sua HTA, com objetivo de atingimento dos valores alvo para a idade e comorbilidades, com a terapêutica anti-hipertensiva otimizada.

Bibliografia

1. Erickson D, Kudva Y, Ebersold M, Thompson G, Grant C, van Heerden J et al. Benign Paragangliomas: Clinical Presentation and Treatment Outcomes in 236 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(11):5210-5216.
2. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji M. Pheochromocytoma: A review. *Maturitas*. 2014;77(3):229-238.
3. Fishbein L. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2016;30(1):135-150.
4. Pappachan J, Tun N, Arunagirinathan G, Sodi R, Hanna F. Pheochromocytomas and Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2018;20(1).
5. Lenders J, Duh Q, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A, Grebe S, Murad M et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1915-1942.
6. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term followup of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:G1-G10.
7. Timmers H, Chen C, Carrasquillo J, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G et al. Staging and Functional Characterization of Pheochromocytoma and Paraganglioma by 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) Positron Emission Tomography. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(9):700-708.
8. Majtan B, Zelinka T, Rosa J, et al. Long-term effect of adrenalectomy on cardiovascular remodeling in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;102:1208-17.