

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Paragangliomas da Cabeça e do Pescoço

Francisco Flor de Lima Machado

M

2021



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Paragangliomas da Cabeça e do Pescoço

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Estudante: Francisco Flor de Lima Machado

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço eletrónico: up201505096@up.pt

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Orientadora: Doutora Raquel da Inez Correia

Médica Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP)

Assistente do Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Coorientadora: Professora Doutora Ivone Fernandes Santos Silva

Professora Associada convidada com agregação do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Médica Assistente Hospitalar Graduada de Angiologia e Cirurgia Vascular no Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUP)

Porto, Junho de 2021

Paragangliomas da Cabeça e do Pescoço

Estudante:

Francisco Flor de Lima Machado

(Francisco Flor de Lima Machado)

Orientador:

Raquel da Inez Correia

(Raquel da Inez Correia)

Coorientador:

Ivone Fernandes Santos Silva

(Ivone Fernandes Santos Silva)

Porto, Junho de 2021

Agradeço,

à Dra. Raquel Correia, pela sua recetividade, acompanhamento e por toda a consideração,

à Prof. Doutora Ivone Silva, também pela sua disponibilidade e orientação,

aos meus pais, por me possibilitarem construir o meu percurso e terem acreditado em mim,

à minha irmã Mariana, pela sua inestimável e incansável preocupação,

à Cristina, por estar sempre presente,

aos meus amigos e colegas, por todos os bons momentos que passamos.

Resumo

Introdução: Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros que podem surgir em qualquer zona do sistema paraganglionar. Os paragangliomas da cabeça e do pescoço representam menos de 0,5% de todas as neoplasias da cabeça e pescoço e englobam os tumores do corpo carotídeo, os mais frequentes, e os paragangliomas jugulotimpânicos e vagais. Tipicamente apresentam crescimento lento e clínica variável consoante a sua localização. São maioritariamente não-secretores de catecolaminas e, embora maioritariamente benignos, 3-5% dos paragangliomas podem sofrer transformação maligna, estando já identificados alguns fatores associados, como a predisposição genética (30-40%).

Objetivo: Este artigo de revisão bibliográfica tem como principal objetivo reunir e analisar informação sobre os paragangliomas da cabeça e do pescoço, nomeadamente a abordagem diagnóstica e terapêutica, realçando ainda o impacto da predisposição genética nestes tumores e fatores associados a um pior prognóstico.

Metodologia: Realizada no formato de artigo de revisão bibliográfica, a informação contida na presente dissertação baseia-se em artigos indexados na plataforma eletrónica *PubMed*, com escolha de palavras-chave segundo código *MeSH* do *Index Medicus*, cuja seleção se baseou segundo as orientações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). Deste modo, foram incluídos na bibliografia todos os artigos de revisão bibliográfica, revisão sistemática, meta-análise, estudo de caso e estudo clínico randomizado, escritos em inglês e publicados a partir de 2010.

Discussão: O diagnóstico destes tumores baseia-se numa interpretação anatómica das lesões associada à clínica e nas suas características morfológicas e funcionais nos exames de imagem, que permitem ainda identificar doença multifocal e realizar o estadiamento locorregional e à distância. A abordagem terapêutica depende de múltiplos fatores, no entanto a cirurgia continua a ser a única opção capaz de oferecer a possibilidade de cura. Uma vez que a exérese cirúrgica pode implicar elevada morbilidade, em casos selecionados pode-se optar por técnicas de radioterapia ou estratégias conservadoras como sejam vigilância e o seguimento do doente.

Conclusão: Os paragangliomas da cabeça e do pescoço englobam diferentes subtipos, cujo tratamento deve ser adaptado às características do tumor e às comorbilidades dos doentes, proporcionando-lhes melhor qualidade de vida. Embora a maioria apresente um prognóstico muito favorável, recidivas podem ocorrer décadas depois, devendo o *follow-up* ser ajustado caso a caso.

Palavras-chave: Paraganglioma extra-adrenal; Tumor do corpo carotídeo; Paraganglioma jugular; Paraganglioma timpânico.

Abstract

Introduction: Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors that can appear anywhere in the paraganglionic system. Head and neck paragangliomas represent less than 0,5% of all head and neck tumors and include carotid body tumors, the most frequent, jugulotympanic and vagal paragangliomas. Typically, these tumors have slow growth, they are clinically variable depending on their location, they are mostly non-catecholamine-secreting tumors and, although, mostly benign, 3-5% of paragangliomas can undergo malignant transformation, with some associated factors already identified, such as genetic predisposition (30-40%).

Objective: This bibliographic review article has a main objective to gather and analyze information about head and neck paragangliomas, namely the diagnostic and therapeutic approach, also highlighting the impact of genetic predisposition on these tumors and factors associated with a worse prognosis.

Methods: Performed in the format of a bibliographic review article, the information contained in this dissertation is based on articles indexed on the electronic platform PubMed, with a choice of keywords according to the MeSH code of the Index Medicus, whose selection was based on the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). As follows, all articles of bibliographic review, systematic review, meta-analysis, case study and randomized clinical trials, written in English and published from 2010 were included in the bibliography.

Discussion: The diagnosis of these tumors is based on an anatomical interpretation of the lesions associated with the clinic and their morphological and functional characteristics in imaging tests, which also allow the identification of multifocal disease and perform locoregional and distance staging. The therapeutic approach depends on several factors, although surgery remains the only option capable of offering the possibility of a cure. Since surgical excision may imply high morbidity, in selected cases, radiotherapy techniques and conservative strategies may be chosen, such as just surveillance and patient follow-up.

Conclusion: Head and neck paragangliomas include different subtypes, whose treatment must be adapted to the tumor characteristics and the patients' comorbidities, providing better quality of life. Although most have a very favorable prognosis, relapses can occur decades later, so the follow-up must be adjusted case-by-case.

Keywords: extra-adrenal paraganglioma; carotid body paraganglioma; glomus jugulare tumors; glomus tympanicum tumors.

Lista de Abreviaturas

ACC	Artéria carótida comum
ACE	Artéria carótida externa
ACI	Artéria carótida interna
PET	<i>Positron emission tomography</i>
PGCP	Paragangliomas da cabeça e do pescoço
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

Lista de Tabelas

Tabela I – Adaptado da Classificação de Fisch, para estratificação de paragangliomas jugulotimpânicos

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos

Figura 2 – Adaptado da Classificação de Shamblin et al. da dificuldade de ressecção cirúrgica

Índice

Resumo.....	iv
<i>Abstract</i>	v
Lista de Abreviaturas.....	vi
I. Introdução	1
II. Objetivos	2
III. Metodologia	3
IV. Desenvolvimento	4
i. Epidemiologia e Incidência.....	4
ii. Subtipos de Paragangliomas da Cabeça e do Pescoço.....	4
A. Tumor do Corpo Carotídeo	4
B. Paragangliomas Jugulotimpânicos	5
C. Paragangliomas Vagais.....	5
iii. Paragangliomas funcionais.....	6
iv. Variante maligna	7
v. Etiologia.....	7
vi. Diagnóstico.....	10
A. Estudos Bioquímicos	10
B. Estudos imagiológicos	11
C. Estudo Genético	13
vii. Tratamento.....	14
A. Vigilância ativa.....	14
B. Embolização pré-operatória.....	15
C. Cirurgia	16
D. Bloqueio pré-operatório	18
E. Radioterapia	19
F. Terapêutica radiometabólica	20
G. Quimioterapia	21
H. Terapêuticas dirigidas a alvos moleculares.....	21
viii. Prognóstico e <i>Follow-up</i>	21
V. Considerações Finais	23
i. Perspetivas Futuras	23
VI. Tabelas	25
VII. Figuras	26
VIII. Bibliografia	28

I. Introdução

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros com origem em células especializadas da crista neural e que podem surgir em qualquer zona do sistema paraganglionar simpático ou parassimpático.¹

Estes tumores tiveram, no passado, várias designações. Contudo, em 2004, de modo a promover a uniformização e consistência dos registos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu que os tumores com localização intra-adrenal, nomeadamente na medula das glândulas suprarrenais, seriam designados por feocromocitomas, enquanto que todos os outros com localização extra-adrenal seriam designados por paragangliomas.²⁻⁴ Além disso, definiu que o conceito de malignidade destes tumores só seria utilizado face à presença de metástases.⁵

Os paragangliomas, originários de cadeias paraganglionares simpáticas, derivam de células cromafins, são habitualmente funcionais (secretam catecolaminas) e encontram-se maioritariamente na cavidade abdominal. Por sua vez, quando estes tumores provêm de cadeias do sistema nervoso parassimpático, têm origem em células não cromafins, são habitualmente não funcionantes e apresentam uma localização preferencial na cabeça e pescoço.^{1,5-8}

De todos os paragangliomas de localização extra-adrenal, os da cabeça e pescoço representam apenas 3%, sendo por isso considerados bastante raros.⁶ Destes, os mais comuns são os tumores do corpo carotídeo, localizados na bifurcação da artéria carótida comum (ACC), com uma prevalência estimada entre os 60 e 65% dos casos.^{4,7,9-11} Seguem-se os tumores do ouvido médio, nomeadamente os paragangliomas jugulares e os timpânicos, que muitas vezes adquirem a designação comum de jugulotimpânicos quando não conseguem ser diferenciados, com uma prevalência de cerca de 1/3 dos casos. Para além disso, os paragangliomas vagais, que se localizam ao longo do nervo vago, apresentam uma prevalência de cerca de 5 a 10% destes tumores. Por último é de referir que já foram descritos paragangliomas, por exemplo, a nível laríngeo ou a nível da base craniana, mas que são ainda menos frequentes que os restantes.^{7,12,13}

II. Objetivos

Este artigo de revisão bibliográfica tem como principal objetivo reunir e analisar informação sobre estes tumores neuroendócrinos raros que são os paragangliomas da cabeça e do pescoço (PGCP). Também pretende fazer uma abordagem destas lesões tanto em termos de diagnóstico, como nas várias opções de tratamento disponíveis: cirurgia e técnicas radioterapêuticas, ou apenas a vigilância dos doentes. Além disso, a presente dissertação procura realçar o impacto da predisposição genética nestes tumores e salientar alguns fatores que se associam a um pior prognóstico.

III. Metodologia

Para a escolha dos artigos que serviram de fonte de informação para a realização da presente dissertação, recorreu-se à base de dados *PubMed* e optou-se pelas seguintes palavras-chave segundo código *MeSH* do *Index Medicus*: *extra-adrenal paraganglioma*, *carotid body paraganglioma*, *glomus jugulare tumors* e *glomus tympanicum tumors*.

Para a seleção dos artigos, recorreu-se às orientações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). Deste modo, foram incluídos na bibliografia todos os artigos de revisão bibliográfica, revisão sistemática, meta-análise, estudo de caso e estudo clínico randomizado, escritos em inglês e publicados a partir de 2010.

A Figura 1 ilustra o fluxograma referente à escolha e seleção dos artigos que serviram de objeto de estudo da presente revisão.

IV. Desenvolvimento

i. Epidemiologia e Incidência

Os PGCP representam cerca de 0,6% de todos os tumores desta região e apenas 0,03% de todas as neoplasias, o que corresponde a uma incidência de aproximadamente 1 caso por cada 30.000.^{4,11,14-16} Surgem classicamente entre a 4ª e a 6ª décadas de vida, sendo que as formas familiares representam cerca de 30 a 40% destes tumores e as formas malignas surgem habitualmente uma década mais cedo que as formas esporádicas.^{4,6,7,11} Nota-se, ainda, que existe um relativo predomínio no sexo feminino relativamente ao masculino.^{6,7,11}

ii. Subtipos de Paragangliomas da Cabeça e do Pescoço

A. Tumor do Corpo Carotídeo

Os tumores do corpo carotídeo são os PGCP mais comuns. Como os restantes paragangliomas desta zona do corpo, são habitualmente benignos e apresentam uma incidência de malignidade inferior a 10%. Podem ainda ser bilaterais em aproximadamente 3 a 8% das formas esporádicas e, nos casos familiares, essa prevalência pode subir até aos 38%.^{2,10} A maioria destes tumores são assintomáticos ou manifestam-se através de um crescimento lento e frequentemente indolor. A apresentação clínica pode ser através da inspeção e/ou palpação de uma tumefação no exame físico do pescoço ou como achado acidental em estudos de imagem. Além disso, são caracteristicamente móveis num plano lateral, mas não num plano vertical, dada a fixação à vasculatura adjacente. Por vezes, essa massa pode-se apresentar como pulsátil ou possuir um sopro à auscultação. Se esse tumor crescer significativamente, pode ainda provocar clínica compatível com paralisia de pares cranianos, nomeadamente do IX ao XII, e ainda provocar acidentes vasculares cerebrais ou ataques isquémicos transitórios.¹⁷⁻²² Apenas 1 a 3% dos casos podem apresentar-se como um paraganglioma funcional, manifestando clínica resultante da secreção de catecolaminas.^{2,20,21,23}

É de referir que este tipo de paragangliomas é estratificado segundo a classificação de Shamblin (Figura 2), que permite um planeamento da excisão tumoral por parte do cirurgião, tendo em atenção o tamanho e o grau de proximidade com os vasos carotídeos. Este sistema de classificação divide em graus de dificuldade a ressecção dos tumores do corpo carotídeo e a probabilidade de défices funcionais permanentes dos nervos cranianos. Os tumores do tipo 1 são pequenos e minimamente anexados às carótidas, o que implica maior facilidade na ressecção

cirúrgica, com riscos mínimos de complicações neurovasculares. Os tumores do tipo 2 já envolvem parcialmente as carótidas tornando, por isso, mais desafiante uma ressecção cirúrgica completa. Por último, os tumores do tipo 3 apresentam-se com grandes dimensões e encarceramento carotídeo, o que poderá, por vezes, condicionar uma reconstrução vascular a fim de obter uma ressecção completa.^{4,13,21,24}

B. Paragangliomas Jugulotimpânicos

Este subtipo de tumores encontra-se no interior do osso temporal. Quando se localizam junto à adventícia do bulbo jugular, podem ser designados de paragangliomas jugulares e estão frequentemente associados a clínica de paralisia de pares cranianos, nomeadamente disfonia, disfagia ou fraqueza dos ombros e da língua. Por sua vez, quando adquirem uma localização mais próxima do plexo timpânico, dos nervos de Arnold e de Jacobson, são muitas vezes considerados paragangliomas timpânicos e manifestam-se mais com sintomas de tinnitus pulsátil, perda de audição de condução e de plenitude aural. No caso de tumores expansivos, que crescem para a membrana timpânica, pode ainda ocorrer otorreia episódica.^{23,25-27} Neste tipo de tumores, a otoscopia poderá revelar uma lesão retrotimpânica, geralmente reconhecida como uma massa pulsátil, de tonalidade vermelha, no ouvido médio.^{23,25}

Este subtipo específico de tumores é muitas vezes estratificado segundo a escala de classificação de Fisch (Tabela 1), amplamente aceite pelas comunidades científicas, que auxilia os cirurgiões na escolha da atitude terapêutica a adotar e afere alguns dados prognósticos, como, por exemplo, taxas de controlo local ou de eventuais complicações.^{13,27-29} Segundo esta classificação, os paragangliomas timpânicos são categorizados como A ou B, enquanto que os jugulares adquirem a classificação C ou D.¹³

C. Paragangliomas Vagais

Os paragangliomas vagais localizam-se mais cefalicamente do que os tumores do corpo carotídeo, entre a veia jugular e a artéria carótida interna (ACI), e estendem-se por vezes até à base do crânio, pelo forâmen jugular ou pela apófise mastoideia. A clínica que apresenta é muito dependente da localização do tumor ao longo do nervo vago. A maioria destes paragangliomas surge do gânglio inferior do nervo vago e apresenta-se como uma massa assintomática posteriormente ao ângulo da mandíbula. Outros sintomas podem incluir acufenos ou tinnitus pulsátil. É ainda de referir que menos de 50% destes tumores se apresentam com neuropraxia de pares cranianos, nomeadamente disfagia (IX), disfonia (X), fraqueza dos ombros (XI), refluxo nasal

de fluidos, aspiração e hemiatrofia da língua (XII). A invasão intracraniana, que representa a principal causa de mortalidade destes tumores, ocorre em cerca de 22% dos casos. Por último, mais raramente, pode ainda ser observado um envolvimento da orofaringe provocado pelo abaulamento da parede para o interior do lúmen, por compressão extrínseca, com deslocamento medial da amígdala.^{7,13}

iii. Paragangliomas funcionais

Os PGCP, por terem origem em gânglios do sistema nervoso autónomo parassimpático, são, na sua grande maioria, não produtores. No entanto, muito raramente (1 a 3%), estes tumores podem-se apresentar como funcionais devido à produção e libertação de catecolaminas na corrente sanguínea.^{1,7 13,30}

Na verdade, os feocromocitomas produzem tanto norepinefrina como epinefrina, sendo esta última a hormona libertada em muito maior quantidade. Contudo, os paragangliomas secretam exclusivamente norepinefrina, visto que a enzima feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT) necessária à conversão para epinefrina é apenas encontrada na medula das suprarrenais.¹

Portanto, no caso de serem tumores funcionais, os doentes podem ter uma apresentação mais inespecífica e por vezes com sinais e sintomas paroxísticos resultantes do excesso da secreção episódica de catecolaminas, nomeadamente, cefaleias, taquicardia, diaforese, flushing, fadiga ou hipertensão paroxística ou sustentada.¹

Os doentes com tumores produtores essencialmente de epinefrina, como é o caso dos feocromocitomas, para além da hipertensão, que apresenta habitualmente um curso mais paroxístico, estão também mais associados a taquicardia, taquiarritmias e ansiedade. Por sua vez, os tumores que promovem uma exposição prolongada ou repetida de norepinefrina, como os paragangliomas, apresentam uma clínica mais contínua de cefaleias, diaforese, hipertensão e associam-se mais a longos períodos de vasoconstrição e de contração venosa, que resultam na diminuição do volume sanguíneo intravascular. Deste modo, no momento da remoção do tumor e da cessação da vasoconstrição induzida por norepinefrina, poderá induzir-se uma hipovolémia aguda, o que realça a importância do bloqueio pré-operatório e da expansão de volume.¹

Muito raramente, os paragangliomas podem ainda produzir dopamina e nestes casos os doentes não se manifestam com apresentação clássica dos paroxismos de cefaleias, palpitações, diaforese e hipertensão. Pelo contrário, estes doentes estão muitas vezes associados a tensão arterial normal ou mesmo até a hipotensão. Entende-se que níveis elevados de dopamina provoquem esta redução na pressão arterial por reduzirem o retorno venoso e por inibirem os efeitos vasoconstritores da norepinefrina.^{31,32}

iv. Variante maligna

De momento, é quase impossível diferenciar paragangliomas benignos de paragangliomas malignos, uma vez que não há critérios de malignidade fidedignos que permitam fazer a sua distinção em termos histológicos, citológicos, moleculares ou imunohistoquímicos. Deste modo, no caso dos paragangliomas, a malignidade é confirmada pela invasão direta de órgãos adjacentes ou pela presença de células cromafins em locais previamente inexistentes, nomeadamente, em gânglios linfáticos, fígado, ossos e pulmão.^{6,30,33}

De acordo com os vários estudos realizados, a prevalência de malignidade dos paragangliomas depende, efetivamente, da localização primária do tumor. Contudo, ainda existe uma variabilidade considerável entre as diversas publicações. Relativamente aos tumores do corpo carotídeo, a maioria dos estudos refere uma prevalência de malignidade entre os 3 e os 6%, enquanto nos paragangliomas jugulotimpânicos é de aproximadamente 5%. Por último, de todos os subtipos dos PGCP, os vagais são os que apresentam maior taxa de malignização, entre 16 e 19%.^{6,30}

Embora os paragangliomas com potencial de transformação maligna sejam uma minoria, existem, de facto, alguns fatores descritos que se associam com essa progressão. Deste modo, destaca-se a evidência de predisposição familiar, como resultado de uma mutação específica do gene SDHB, nos tumores em que se verificam um crescimento muito acelerado e ainda naqueles que se manifestam em idades muito precoces. Além disso, a funcionalidade secretora dos tumores, nomeadamente, de dopamina, está também relacionada com as formas malignas da doença.^{6,30-32}

v. Etiologia

Os PGCP podem ser esporádicos ou surgir em contexto familiar, sendo que atualmente estão entre os tumores com herança genética mais comuns. Sabe-se que cerca de 30-40% dos casos surge de mutações na linha germinativa.^{1,34}

Existem também estudos em que se verifica um aumento da incidência dos tumores do corpo carotídeo em residentes de zonas de elevada altitude, com risco particularmente aumentado em mulheres. Efetivamente, pensa-se que esta associação seja induzida pela baixa pressão atmosférica de oxigénio nas regiões mais elevadas, que, por sua vez, provoca uma hipoxia crónica e conduz a uma hiperplasia do corpo carotídeo.^{7,15}

A maioria das mutações genéticas hoje conhecidas exercem a sua função em duas grandes vias de sinalização oncogénica, sendo que os genes mutados se dividem em dois grandes grupos,

também designados por *clusters*.³⁵ As mutações *cluster 1* estão envolvidas com a via de pseudo-hipóxia e com uma diminuição da resposta oxidativa. Além disso, neste grupo de tumores *cluster 1* constata-se também um aumento significativo da vascularização, do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *vascular endothelial growth factor*) e dos seus recetores. Esta elevada expressão, por seu turno, poderá ter especial interesse em termos de tratamento e prognóstico, dada a disponibilidade de fármacos que têm como alvo a via de sinalização do VEGF, nomeadamente em caso de tumores metastizados. Deste grupo de mutações são de referir os genes VHL, EGLN1, SDHx (SDHC, SDHD, SDHB, SDHAF2, SDHA), IDH, HIF2A e FH.^{11,32,35} Por sua vez, as mutações *cluster 2* estão associadas a ativação anormal de vias de sinalização oncogénicas por cinases, nomeadamente das vias PI3Kinase/AKT, RAS/RAF/ERK e da via mTOR. Esta última adquire especial relevo uma vez que está na patogénese de vários cancros e já existem fármacos disponíveis que têm como alvo esta via de sinalização. Encontram-se associadas a mutações dos genes RET, NF1, KIF1B β , MAX e TMEM127.^{16,32,35}

Portanto, às mutações atualmente conhecidas, associam-se certas manifestações fenotípicas que incluem os Síndromes de Paragangliomas Familiares, a Doença de von Hippel-Lindau, a Neoplasia Endócrina tipo 2 (MEN2), a Neurofibromatose tipo 1 e a Síndrome Carney-Stratakis.^{5,36}

As Síndromes Paraganglionares Familiares são um grupo heterogéneo de manifestações cuja transmissão se faz através de traços autossómicos dominantes e de que, até à data, se conhecem 5 tipos diferentes. Estas síndromes resultam de mutações na enzima succinato desidrogenase (SDH), que é composta por várias subunidades e que é um elemento fundamental no ciclo de Krebs e na cadeia respiratória mitocondrial. A perda desta enzima resulta na produção de ATP através da glicólise, um processo menos eficiente, e ainda permite o crescimento tumoral em meios com baixa saturação de oxigénio, como é o caso de regiões de elevada altitude. Deste modo, qualquer mutação numa das 5 subunidades específicas da SDH (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD ou SDHAF2) irá dar origem a um fenótipo clínico específico (PGL5, PGL4, PGL3, PGL1 ou PGL2, respetivamente). Os paragangliomas do tipo 1 são causados por mutações no gene SDHD, correspondem à maioria dos casos hereditários e associam-se essencialmente a PGCP não funcionais. Enquanto todas as mutações dos genes de SDH implicam um risco associado de malignidade, a mutação SDHB associada a paragangliomas do tipo 4 é a que mais se relaciona com um comportamento maligno com taxas de metastização entre os 30 e os 50%.^{1,3,5,7,8,22,36,37}

A Síndrome de von Hippel-Lindau, que também apresenta uma transmissão autossómica dominante, predispõe ao surgimento de paragangliomas e de outras neoplasias endócrinas e não endócrinas. Cerca de 7 a 18% dos portadores da mutação VHL vão desenvolver paragangliomas em idades jovens, próximas dos 30 anos e, destes, mais de metade irão desenvolver lesões bilaterais

síncronas ou metácronas. Apesar dos paragangliomas extra-adrenais não serem entidades raras, o seu potencial maligno é considerado baixo, comparativamente com os casos esporádicos de paragangliomas. O diagnóstico de uma mutação no gene VHL deve levar ao diagnóstico precoce de angiomas da retina e de hemangioblastomas do sistema nervoso central, assim como ao rastreio do carcinoma de células renais, também frequentemente associado a esta mutação.^{3,36}

A Neoplasia Endócrina tipo 2 (MEN2) resulta em mutações da linha germinativa no protooncogene RET. Os carcinomas medulares da tiróide (CMT) são, habitualmente, a primeira manifestação, com uma penetrância superior a 90% aos 50 anos. Pelo menos metade dos portadores desta mutação desenvolverão paragangliomas em idades precoces, sendo que em cerca de 1/3 dos doentes esta poderá ser a apresentação inicial. Os paragangliomas mais frequentes são os localizados na medula das suprarrenais, os feocromocitomas, e na maioria dos casos são bilaterais. Por sua vez, a doença extra-adrenal é rara e apresenta ainda uma baixa taxa de malignização.^{3,36}

A Neurofibromatose tipo 1 é uma doença de transmissão autossómica dominante, caracterizada por mutação no gene NF1, e encontra-se associada a uma variedade de tumores neuroendócrinos. Estima-se que a incidência de paragangliomas ao longo da vida seja de 0,1% a 5,5%, sendo estes de manifestação em idades semelhantes às formas esporádicas e mais tardiamente que as outras síndromes hereditárias. Além disso, é de referir que os feocromocitomas são invariavelmente os tumores mais prevalentes, a bilateralidade destas lesões é relativamente comum, podendo atingir 20% dos casos, e apresentam um risco de transformação maligna significativo, superior a 10%.^{3,36}

A Síndrome de Carney-Stratakis é composta por paragangliomas e tumores do estroma gastrointestinal (GIST). Por sua vez, muitas das suas características se sobrepõem com a Tríade de Carney, uma síndrome rara caracterizada pela presença também de paragangliomas, GIST e condromas pulmonares, associada a um predomínio no sexo feminino e a uma idade de apresentação inicial precoce, habitualmente antes dos 30 anos de idade. Relativamente à Síndrome de Carney-Stratakis, esta apresenta uma transmissão autossómica dominante, de penetrância incompleta e verifica-se ainda uma maior frequência relativa de paragangliomas sobre os GIST. Nesta síndrome, os paragangliomas são multicêntricos e os GIST são multifocais em todos os doentes, o que sugere uma suscetibilidade herdada e uma associação entre as duas manifestações. Além disso, é de referir que tem sido associada a mutações na linha germinativa da enzima SDH, nomeadamente nas subunidades A, B, C ou D.^{36,38}

Por último, uma mutação hereditária não sindrómica em TMEM127, que também é de transmissão autossómica dominante, pode provocar PGCP (1-2%) no corpo carotídeo em portadores desta mutação. Além disso, e da mesma forma que outras síndromes paraganglionares,

também podem causar paragangliomas de outras localizações, nomeadamente tórax e abdómen, e ainda feocromocitomas. Contudo, há que ressaltar que de momento, o risco de metástases para esta mutação parece ser baixa.⁷

vi. Diagnóstico

A. Estudos Bioquímicos

Apesar da função neurosecretora dos PGCP ser rara, o rastreio de tumores funcionais continua a ser um passo importante na abordagem destes casos. Neste sentido, todos os doentes com suspeita destes tumores, independentemente de existir ou não clínica sugestiva de ativação adrenérgica, devem ser submetidos a uma avaliação bioquímica para diagnosticar ou excluir a funcionalidade tumoral.^{1,28}

Os metabolitos da epinefrina e da norepinefrina, as metanefrinas e as normetanefrinas, respetivamente, têm sido fundamentais no diagnóstico destes tumores e são superiores às catecolaminas circulantes. Deste modo, os dois melhores métodos atualmente utilizados são o doseamento de metanefrinas plasmáticas fracionadas ou o seu doseamento em urina de 24 horas. A medição de metabolitos séricos apresenta uma elevada sensibilidade (90-100%) e uma especificidade ligeiramente inferior (79-100%), enquanto o doseamento urinário apresenta uma sensibilidade e especificidade um pouco mais reduzidas. Contudo, ambos os métodos são atualmente aceites e ambos podem ser utilizados para diagnóstico ou exclusão de paragangliomas, ainda que o doseamento plasmático possa ser vantajoso em termos de conveniência para o doente.¹

Uma questão importante a reter referente a este rastreio bioquímico prende-se com o facto destes tumores serem entidades efetivamente raras, com uma probabilidade pré-teste de 1%, o que favorece, por isso, uma elevada taxa de falsos positivos.¹ Elevações ligeiras destes metabolitos, tanto na urina como no sangue, podem ser causadas por alterações fisiológicas, erros de laboratório ou, principalmente, por interação medicamentosa.^{1,28} Deste modo, fármacos, como, por exemplo, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina e da norepinefrina, inibidores da monoamina oxidase, levodopa, acetaminofeno, entre outros, podem causar um aumento das catecolaminas endógenas, assim como condições clínicas, nomeadamente uma doença aguda e podem ainda conduzir a falsos positivos. Por estes motivos, deve-se reduzir ou mesmo descontinuar certos fármacos entre 1 a 2 semanas antes da medição, a fim de permitir uma avaliação mais fidedigna.^{1,28}

Por último, a pesquisa de dopamina ou do seu metabolito deve também ser realizada no rastreio bioquímico dos paragangliomas. Comparativamente com a dopamina urinária, o seu metabolito sérico, a metoxitiramina, tem sido considerada um melhor marcador dos tumores que secretam predominantemente dopamina. Portanto, é de salientar que, pela ausência de sintomas sugestivos, os tumores secretores exclusivamente de dopamina seriam muitas vezes não diagnosticados. Deste modo, recomenda-se que a sua pesquisa também seja feita em todos os doentes com suspeita de paragangliomas, a par das restantes catecolaminas.^{31,32}

B. Estudos imagiológicos

A ecografia modo B e com doppler é um meio complementar de diagnóstico não invasivo, barato e facilmente acessível que pode ser utilizado numa primeira abordagem de uma massa cervical.^{3,9,39,40}

Os tumores do corpo carotídeo são habitualmente vistos ecograficamente como uma massa sólida, bem definida, hipervascular e hipoecóica, como uma extensão da bifurcação carotídea. A artéria carótida externa (ACE) geralmente encontra-se deslocada anteromedialmente, enquanto a artéria carótida interna (ACI) está tipicamente deslocada posterolateralmente.^{13,40-42}

Já os paragangliomas vagais tendem a deslocar ambas as artérias ACC e ACI anteromedialmente, sendo a veia jugular interna tipicamente comprimida e com deslocação posterior. Embora não seja frequente, se se tratar de paragangliomas vagais de grandes dimensões, poderá observar-se um afastamento da bifurcação carotídea, simulando um tumor do corpo carotídeo. Na grande maioria dos casos, os PGCP apresentam-se na ecografia com doppler como sendo tumores hipervasculares, apesar da ausência deste achado não implicar necessariamente a exclusão deste diagnóstico.^{3,13,43} Os paragangliomas jugulotimpânicos, por apresentarem uma localização intracraniana e a ecografia ser incapaz de penetrar osso, são, por sua vez, mais frequentemente diagnosticados por outros métodos de imagem. Contudo, se forem tumores de grandes dimensões, localizados no forâmen jugular e que se estendem inferiormente pela veia jugular interna, podem ser detetados por ecografia. Nestes casos, habitualmente pode não se conseguir identificar a origem do tumor e estes apresentam-se como uma massa hipoecóica, que não invade a parede venosa, hipervascular e com um fluxo sanguíneo com uma orientação descendente.⁴⁴

Posteriormente, a avaliação imagiológica destes tumores deve ser sempre complementada por uma tomografia computadorizada (TC) ou por ressonância magnética (RM), de modo a oferecer ao doente a melhor proposta terapêutica para o seu caso.^{1,9} Ambos os métodos de imagem referidos, a TC e a RM, são muito úteis no estudo destes tumores e podem fornecer informações

complementares. Enquanto a TC dá mais informações relativamente à destruição óssea e permite uma melhor avaliação do osso temporal, forâmen jugular e do hipotímpano, a RM fornece informações mais detalhadas sobre a relação do tumor com tecidos moles adjacentes. Além disso, a angio-TC retrata a anatomia com maior rigor comparativamente à angio-RM, devido à sua melhor resolução espacial e capacidade de realce com estruturas hipervascularizadas adjacentes. Por seu turno, a angio-RM com contraste é o método mais adequado para rastreio e deteção de lesões múltiplas. Contudo, sempre que a cirurgia é considerada, a angiografia continua a ser o gold-standard na avaliação vascular destes paragangliomas, sendo de salientar que permite identificar a principal artéria responsável pela vascularização do tumor e, se pertinente, fazer a sua embolização pré-operatória, reduzindo a mortalidade associada à cirurgia.^{1,9,13,40,41}

Os tumores do corpo carotídeo surgem na TC e na RM como tumores hipervasculares localizados entre a ACE e a ACI. Através de uma angiografia convencional ou por imagem em corte transversal, estes tumores demonstram classicamente o sinal da lira, que consiste no afastamento entre estas duas artérias. Além disso, é ainda de salientar que na TC com contraste, a presença de um “halo” lúcido que envolve a carótida indica uma baixa probabilidade de haver envolvimento da parede. A perda desse sinal poderá levantar a suspeita ao cirurgião de que a resseção vascular poderá ser necessária.^{13,40,42,43}

Para o estudo dos paragangliomas jugulares recomenda-se a realização de estudos de imagem do osso temporal tanto por TC, que é o método ideal para avaliar a extensão da destruição óssea, como por RM, pois revela-se superior delimitar os limites tumorais. Por vezes, a TC ou RM de alta resolução poderão ser necessárias para clarificar o envolvimento do tumor na sua extensão intracraniana e na sua relação com o canal hipoglosso e proximidade com o nervo facial. Posto isto, há ainda que identificar a parede inferior do hipotímpano a fim de poder fazer a distinção de paragangliomas jugulares dos jugulotimpânicos. Estes últimos podem ser identificados na TC de alta resolução da parte petrosa do osso temporal como uma massa de tecido mole focal no tímpano.^{13,43}

Por sua vez, os paragangliomas vagais podem surgir na RM com a aparência característica de todos os paragangliomas de “sal e pimenta” nas imagens ponderadas de T1 e T2, secundárias a áreas hiperintensas (fluxo lento ou hemorragia) e intercaladas por áreas hipointensas (fluxo de alta velocidade através de vasos serpiginosos). Refere-se ainda que a angio-RM com contraste poderá ser útil na distinção entre estes tumores e outros menos vasculares, como é o caso dos schwannomas.^{1,42,43}

As técnicas de imagem funcional com recurso a radionuclídeos são uma modalidade útil na suspeita clínica de paragangliomas, particularmente no estudo pré-operatório, como métodos de deteção ou exclusão de doença multifocal ou de disseminação à distância.³

De facto, os paragangliomas da cabeça e pescoço apresentam grande avidéz na captação por estas técnicas funcionais, nomeadamente na tomografia por emissão de positrões (PET, do inglês *positron emission tomography*) ou TC com 18F-FDOPA (18F-fluorodihidroxifenilalanina), 18F-FDG (fluorodesoxiglucose) ou 18F-FDA (18F-fluorodopamina) e ainda por cintigrafia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (123I-MIBG).^{1,3,13}

Como precursor da guanetidina, o 123I-MIBG é captado pelas células nervosas adrenérgicas pré-sinápticas após a sua administração endovenosa. Esta técnica funcional, que tem sido a mais utilizada, apresenta sensibilidades de cerca de 90% e uma especificidade de quase 100%. Contudo, a sua sensibilidade diminui perante doença metastática e recorrente. Além disso, é de sublinhar que esta técnica está especialmente indicada sempre que se considera tratamento com 131I-MIBG radioativo.^{1,3,13} Por sua vez, estudos realizados demonstram que a PET/TC radiomarcada com 18F-FDOPA tem se revelado superior na deteção de paragangliomas localizados na cabeça e no pescoço, com elevadas sensibilidades, mas pode ter um desempenho fraco na deteção de doença metastática, especialmente em doentes portadores da mutação SDHB. Nestes casos, a PET/TC com 18F-FDG fornece maior sensibilidade.^{1,13}

Outras técnicas funcionais como a cintigrafia com análogos de somatostatina, que utiliza 111In-octreotido, tem uma sensibilidade superior a 90% e pode também ter utilidade em casos ambíguos.^{1,3,13} Contudo, esta técnica tem vindo a ser menos utilizada pois, nos últimos anos, têm vindo a ser desenvolvidas outras técnicas funcionais que utilizam a PET com radiofármacos análogos da somatostatina, nomeadamente com gálio-68-DOTA-TATE, cujos estudos realizados têm sido muito positivos e com sensibilidades superiores aos restantes métodos funcionais. Além disso, conferem uma vantagem adicional, pois permitem identificar os doentes que provavelmente beneficiarão da terapêutica radionuclídica com 90Y-DOTA-TATE.^{1,13}

Por fim, é de sublinhar que a citologia ou biópsia são procedimentos contra-indicados, pois estão associados a um risco hemorrágico importante dada a elevada vascularização destes tumores. Contudo, estes métodos podem estar indicados perante doença metastizada para confirmar diagnóstico e instituição de tratamento sistémico.⁹

C. Estudo Genético

Anteriormente, o estudo genético estava apenas indicado nos doentes que tinham diagnóstico em idade precoce, que apresentavam história familiar positiva ou que tinham evidência de doença multifocal. Contudo, devido aos estudos realizados que vieram demonstrar uma forte associação destes tumores com alterações na linhagem germinativa, essa política foi rapidamente ultrapassada.¹

Atualmente, todos os doentes com diagnóstico de paraganglioma em qualquer localização ou mesmo de feocromocitoma têm indicação para realizar estudo genético, independentemente da idade ou da história familiar.¹ Para além disso, estudos demonstram que o estudo genético realizado pré-operatoriamente tem implicações na abordagem terapêutica a optar, nomeadamente no caso da cirurgia. Em particular, portadores da mutação SDHB, que mais frequentemente se associa a doença maligna e mais agressiva, habitualmente são propostos para cirurgia aberta em detrimento de acessos menos invasivos.¹

No caso de doentes com características sindrómicas específicas ou história familiar positiva, devem ser pesquisados os genes mutados em questão. Nos doentes com PGCP sem estas particularidades, deve-se iniciar o estudo com a pesquisa das mutações SDHB, SDHC e SDHD.⁴⁵

vii. Tratamento

Na verdade, são várias as opções terapêuticas disponíveis para abordar os diferentes PGCP, incluindo a ressecção cirúrgica, a radioterapia, a radiocirurgia estereotáxica, embolização permanente e ainda outras terapêuticas sistémicas. Além disso, e se houver indicação, pode-se também optar por uma terapêutica combinada entre as várias possibilidades. No entanto, a melhor opção terapêutica para estes tumores é a cirurgia, pois é a única capaz de ser potencialmente curativa e, por isso, é muitas vezes o tratamento de escolha.^{13,20,46}

A. Vigilância ativa

A abordagem multidisciplinar do doente, na escolha da modalidade terapêutica mais indicada para cada caso, permite antecipar eventuais disfunções do sistema nervoso central pós-operatórias que poderão exigir maiores cuidados de reabilitação. Deste modo, com os conhecimentos atuais sobre a evolução natural destes tumores, opta-se muitas vezes por uma estratégia de vigilância ativa ou mesmo por outras terapêuticas não cirúrgicas para doentes com PGCP.^{11,30}

De facto, uma postura menos interventiva como a observação da progressão tumoral demonstrou ter resultados aceitáveis em doentes selecionados em vários estudos realizados a curto e longo prazo.^{11,30} Assim sendo, sabe-se que a baixa incidência de malignização destes tumores, associados a uma taxa de crescimento indolente com consequente neuropatia craniana lenta e progressiva, permitem uma adequada compensação fisiológica.³⁰

Alguns paragangliomas, em particular os de menores dimensões, que demonstrem um crescimento indolente, podem ser candidatos a vigilância ativa. Além disso, é de referir que

independentemente do tamanho, os paragangliomas vagais implicam um frequente sacrifício do nervo vago para uma ressecção adequada, o que acarreta maior morbilidade para os doentes, como clínica de disfonia e disfagia. Estas complicações são especialmente relevantes para os doentes mais idosos que não se adaptam facilmente a défices neurológicos agudos, o que pode condicionar e muito a sua evolução pós-operatória e restante qualidade de vida.^{11,30}

Por último, sublinha-se que podem ser contraindicações relativas à cirurgia: tumores com um extenso envolvimento da base do crânio ou mesmo intracraniano, a idade avançada do doente e as múltiplas comorbilidades. Ainda, doentes com paragangliomas bilaterais ou múltiplos, cuja cirurgia poderá provocar uma morbilidade pós-operatória muito significativa com paralisias dos pares cranianos bilaterais, podem ser candidatos a uma atitude de vigilância ativa.^{11,30}

B. Embolização pré-operatória

Uma vez que os PGCP são tumores altamente vascularizados, a sua ressecção cirúrgica pode muitas vezes provocar hemorragia. Ocasionalmente, a ACI pode mesmo ter de ser seccionada e reconstruída com uma pontagem, se a localização do tumor não permitir uma excisão segura da lesão. Deste modo, a embolização pré-operatória é uma prática frequente e até muitas vezes protocolada em muitas instituições se a cirurgia for a estratégia terapêutica escolhida, pois está associada a uma redução significativa da hemorragia e da duração da operação, quando comparada com doentes que não realizaram este procedimento.^{14,30,46-49}

Efetivamente, a hipervascularidade é uma característica transversal destes tumores, todavia não deve ser o único motivo de exposição do doente ao risco de um procedimento como este. No caso de doentes selecionados, com tumores pequenos, irrigados maioritariamente por ramos superficiais ou em que as perdas hemorrágicas previstas sejam hemodinamicamente bem toleradas pelo doente, pode-se realizar a cirurgia sem recorrer a esta técnica. No entanto, se se antecipar uma hemorragia significativa, num tumor de grandes dimensões, com múltiplos ramos arteriais de irrigação profundos e inacessíveis, a embolização pré-operatória torna-se muito apelativa e, nestes casos, deve ser realizada entre 24 a 48 horas antes da cirurgia para minimizar a revascularização por colaterais, inflamação e edema local.^{30,46-50} Deste modo, a decisão de embolizar pré-operatoriamente deve depender da localização e da extensão do tumor, assim como da experiência do cirurgião e do radiologista de intervenção.³⁰

É de referir que após a embolização, verifica-se frequentemente uma redução do tamanho dos paragangliomas em cerca de 25%, por diminuição do aporte sanguíneo ao tumor. Além disso, por reduzir as perdas hemorrágicas durante a cirurgia, a embolização vascular do tumor diminui a

necessidade realizar transfusões sanguíneas e ainda melhora a exposição do campo operatório, definindo melhor os planos de disseção.^{30,46-49}

C. Cirurgia

a. Tumores do Corpo Carotídeo

Os tumores do corpo carotídeo, como referido anteriormente, são categorizados segundo a classificação de Shamblin que auxilia o cirurgião na escolha da melhor opção terapêutica para o doente em questão (Fig. 1). A ressecção cirúrgica por cervicotomia é a melhor opção terapêutica, podendo mesmo alcançar-se taxas de controlo local muito consideráveis.^{13,20,51}

A remoção cirúrgica adequada do tumor requer uma disseção subadventicial da artéria carótida, o que implica, por sua vez um controlo proximal e distal das ACC, ACI e ACE. O primeiro passo da disseção cirúrgica passa geralmente pelo isolamento da ACI. Por vezes, a disseção tem mesmo de ser realizada através do tumor, dividindo-o para se libertar a ACI do encarceramento tumoral. Uma vez libertada a ACI, qualquer tumor que se estende inferiormente à bifurcação carotídea deve ser dissecado da ACC. Posteriormente, a ACE e os seus ramos podem ser dissecados, embora a dificuldade desse processo possa implicar um sacrifício vascular de modo a obter uma excisão adequada do tumor. Por fim, o último passo da cirurgia prende-se com a libertação do tumor da bifurcação carotídea onde há um envolvimento mais íntimo da artéria, uma vez que esta neoplasia tem origem no corpo carotídeo.^{30,52}

A cirurgia é o tratamento de escolha nos tumores do corpo carotídeo, sendo que a presença de fatores como dor, risco significativo de progressão para malignidade e rápido crescimento tumoral tornam a intervenção cirúrgica a abordagem preferencial.³⁰ No entanto, a idade avançada e a presença de múltiplas comorbilidades podem tornar a cirurgia menos aconselhável.^{20,30}

As taxas de complicações pós-operatórias estão diretamente relacionadas com o tamanho do tumor. Assim, a classificação de Shamblin, tendo em consideração as características morfológicas do tumor, também permite estimar e prever eventuais riscos cirúrgicos. No caso dos tumores do corpo carotídeo do grupo III, não só o risco de causar défices dos pares cranianos aumenta, mas também se pode observar alterações vasculares e neurológicas como resultado da interrupção da circulação cerebral intra-operatória de modo a permitir uma ressecção tumoral completa. Além disso, mesmo nos casos de sucesso de excisão tumoral, o risco de disfunção dos pares cranianos deve ser tido em consideração.^{13,30,51}

b. Paragangliomas jugulotimpânicos

No caso dos paragangliomas jugulotimpânicos, não existe uma abordagem terapêutica única para ambos os subtipos, sendo que se deve optar por uma abordagem personalizada.^{13,29,53}

No caso dos paragangliomas timpânicos, habitualmente classificados como A ou B segundo Fisch, a ressecção cirúrgica é a primeira opção terapêutica. Embora as complicações pós-operatórias mais relevantes como lesões dos pares cranianos não sejam tão esperadas, podem ocorrer complicações menos graves como perda de audição por condução. Os paragangliomas timpânicos confinados ao ouvido médio (classe A segundo Fisch), podem ser abordados por uma via transmeatal e habitualmente não requerem embolização pré-operatória. Contudo, se as margens tumorais não forem facilmente identificáveis, mas o osso sobre o bulbo jugular e o forâmen carotídeo estão intactos (classe B segundo Fisch), uma abordagem pós-auricular, via mastoidectomia com extensão pelo recesso facial confere uma boa exposição do tumor para receção tumoral, sendo que a timpanoplastia poderá ser realizada no momento da cirurgia, se necessário.^{30,53,54}

No caso dos paragangliomas jugulares, classificados como C ou D segundo Fisch, a taxa de morbidade pós-operatória e de complicações cirúrgicas, nomeadamente lesões dos pares cranianos, são muito mais significativas e devem, por isso, ser consideradas. No passado, o tratamento preconizado para estes tumores era a ressecção radical. Atualmente, consideram-se as ressecções subtotais e as técnicas de radiocirurgia na abordagem terapêutica destes doentes. Neste sentido, o que é atualmente mais recomendado para estes doentes é, em primeira linha, uma vigilância apertada do tumor, uma vez que apresenta um curso geralmente benigno, mesmo nos doentes mais jovens, em que estão mais associados a uma maior progressão tumoral. Posteriormente, perante uma evolução da situação clínica em termos de crescimento tumoral ou de invasão local, a radiocirurgia poderá ser a melhor opção pois está associada a menores taxas de complicações e a taxas de controlo local semelhantes ou superiores, quando comparadas com a abordagem cirúrgica convencional.^{13,26,29,54-59}

Do ponto de vista cirúrgico, nos paragangliomas jugulares, o envolvimento do bulbo jugular requer uma abordagem combinada por via transmastóideia e por via cervical. Se houver um envolvimento muito limitado do bulbo jugular sem envolvimento carotídeo, realiza-se uma mastoidectomia completa com extensão ao recesso facial.^{30,53,54} Todavia, se já houver um envolvimento mais extenso do bulbo jugular com envolvimento da artéria carótida interna, no seu componente intrapetroso, uma abordagem infratemporal é a estratégia preferida. Esta via permite acesso à área do forâmen jugular, aos compartimentos labiríntico e apical do osso petroso, ao segmento vertical da ACI e ao espaço jugulocarotídeo superior. Nesta abordagem, o ponto essencial

que permite uma ótima exposição e controlo da área da lesão prende-se com a transposição anterior do nervo facial.^{26,30,53}

c. Paragangliomas vagais

Relativamente aos paragangliomas vagais, ao contrário dos restantes subtipos de PGCP, não existe uma classificação aceite pela comunidade científica que permita a sua estratificação nem a prevenção de um eventual risco cirúrgico. Todavia, é de referir que o risco de complicações cirúrgicas aumenta proporcionalmente ao tamanho do tumor e do grau de invasão local, a par dos restantes paragangliomas. Neste sentido, a abordagem cirúrgica é a primeira opção terapêutica. Sendo realizada com sucesso, pode alcançar taxas de controlo local muito significativas.^{13,34}

A localização destes tumores pode ser muito variável, podendo ser encontrados na extensão da base do crânio ou com algum envolvimento intracraniano. Por este motivo, uma abordagem combinada cervico-mastoideia é uma boa opção para se obter uma exposição ampla e segura do tumor, para além de que o deslocamento anterior da mandíbula permite ainda um bom acesso ao espaço parafaríngeo.³⁰

Os paragangliomas vagais sem envolvimento da base craniana podem ser ressecados com segurança através da disseção das estruturas da bainha carotídea e dos nervos cranianos do IX par ao XII par até à base do crânio, conjuntamente com uma disseção cuidadosa da ACI, obtendo também um bom controlo vascular.³⁰

Por sua vez, se o tumor se estende para o canal jugular, deve-se realizar uma mastoidectomia com mobilização e transposição do nervo facial de forma a permitir um acesso ao bulbo jugular. O seio sigmoide pode ser removido ou anastomosado com posterior remoção do complexo da veia jugular interna, bulbo jugular e sigmoide. O forâmen carotídeo é dissecado superiormente e a ACI é separada cuidadosamente do tumor. Deste modo o tumor pode ser excisado, mas este processo envolve frequentemente o sacrifício do nervo vago intra-operatoriamente e, eventualmente, também de outros nervos cranianos, consoante o tamanho e o grau de invasão local do paraganglioma.^{30,34}

Embora a cirurgia confira a maior probabilidade de cura para estes doentes, está associada a uma morbilidade pós-operatória muito significativa decorrente de défices nervosos, com destaque para a paralisia do nervo vago. Neste sentido, a vigilância ativa e posteriormente o recurso a terapêuticas com radiação, consoante a progressão tumoral, são as estratégias a ser consideradas, especialmente em doentes de idade avançada ou com tumores bilaterais.^{30,34}

D. Bloqueio pré-operatório

Os doentes com paragangliomas funcionais que são submetidos a ressecção cirúrgica apresentam um risco elevado de virem a desenvolver crises hipertensivas, arritmias, hipotensão grave ou choque hipovolémico. Neste sentido, a preparação pré-operatória é crucial para minimizar estas complicações cirúrgicas e apresenta como principais objetivos a normalização da tensão arterial, da frequência cardíaca e a correção da hipovolémia. Para além de uma intervenção farmacológica, essa preparação passa também pela hidratação oral ou endovenosa do doente (2.5 litros por dia) e por uma dieta rica em sódio (5 gramas por dia).^{28,33}

O bloqueio alfa adrenérgico é a estratégia mais utilizada na preparação pré-operatória destes doentes e deve ser iniciada pelo menos 7 dias antes da cirurgia. Esse bloqueio pode ser alcançado através de bloqueadores alfa não seletivos, como é o caso da fenoxibenzamina, o fármaco atualmente mais utilizado, ou através de bloqueadores seletivos alfa1, nomeadamente prazosina e a daxazosina. Após cada 2 a 3 dias, pode-se aumentar a dose de bloqueador alfa até que a pressão arterial sistólica se mantenha consistentemente inferior ou igual a 130 mmHg.^{28,33}

Posteriormente, o bloqueio beta adrenérgico pode ter indicação nesta preparação se ocorrerem arritmias ou frequências cardíacas sistematicamente superiores a 100 batimentos por minuto, desde que seja iniciado sempre 3 a 4 dias após o bloqueio alfa. Isto porque o bloqueio beta isolado poderá desencadear crises hipertensivas graves ou descompensações cardiopulmonares, visto que a estimulação alfa adrenérgica sem oposição, induzida pela secreção das catecolaminas do tumor poderá exacerbar a vasoconstrição já existente.^{28,33}

Se os valores tensionais desejados não forem alcançados com os bloqueadores alfa, pode-se recorrer aos bloqueadores dos canais de cálcio com terapêutica adjuvante ou como alternativa aos primeiros. Por último, para os doentes incapazes de tolerar os bloqueadores alfa ou com hipertensão arterial refratária à terapêutica conjunta, a metirosina, inibidor da tirosina hidroxilase, poderá ser considerada.^{28,33}

E. Radioterapia

A radioterapia tem sido tradicionalmente o tratamento de escolha para os paragangliomas irresssecáveis ou no caso de doentes com idades muito avançadas e com múltiplas comorbilidades. Quando aplicada, pode diminuir o tamanho dos tumores ou mesmo impedir o seu crescimento, sendo por isso recomendada a muitos doentes que apresentem um elevado risco cirúrgico.^{30,34,39}

No entanto, esta não é uma abordagem terapêutica inócua, estando associada naturalmente a algumas complicações, nomeadamente xerostomia, hipoacúsia e perdas de equilíbrio, assim como a um risco aumentado de vir a desenvolver neoplasias a longo-prazo, o que merece especial deliberação no caso de doentes mais jovens.³⁹

Nos últimos anos a radioterapia tem provado ser uma opção terapêutica eficaz e até tem sido mesmo considerada uma forma de tratamento primário em algumas situações clínicas. Além disso, estudos vieram demonstrar que a associação de cirurgia com radioterapia não veio melhorar as taxas de controlo local, quando comparadas com tratamento único de opções terapêuticas com radiação. Salienta-se ainda que não existe um benefício óbvio entre uma resseção subtotal de citorredução em associação com radioterapia.^{27,30,53}

Quando se fala de tratamentos com recurso a radiação ionizante, a radioterapia fracionada convencional ou a radiocirurgia estereotáxica têm sido utilizadas. Esta última oferece a possibilidade de realizar um único tratamento, com um campo de ação muito localizado e com um gradiente de radiação muito marcado para poupar o máximo de tecido saudável circundante. A radiocirurgia estereotáxica tem sido aplicada em inúmeros estudos como tratamento primário de paragangliomas jugulares, por apresentar elevadas taxas de controlo local e taxas de morbilidade muito inferiores, em termos de disfunções nervosas, quando comparadas com a cirurgia convencional.^{27,30,34,55-65} Além disso, esta terapêutica pode ainda ser utilizada como um tratamento adicional, nos casos com doença recorrente ou com tumor residual após resseção cirúrgica.⁶³

F. Terapêutica radiometabólica

a. 131I-metaiodobenzilguanidina (131I-MIBG)

O tratamento com 131I-MIBG tem sido utilizado em paragangliomas metastizados e nos casos de doença localmente avançada, em que o controlo locorregional já não é viável. Além disso, só constitui uma opção nos doentes que apresentam captação na cintigrafia com 123I-MIBG. Esta opção terapêutica consegue uma melhoria sintomática na ordem dos 76%, uma resposta bioquímica de cerca de 45% e uma sobrevida média aos 5 anos estimada de 64%. Contudo, mais estudos devem ser realizados de modo que se defina a dose ótima a ser instituída e o perfil de doentes que mais beneficiaria dessa estratégia terapêutica.^{16,33}

b. Terapêutica radionuclídica do recetor de péptidos (TRRP)

O tratamento com TRRP é uma opção terapêutica emergente que utiliza análogos de somatostatina radiomarcados nos tumores neuroendócrinos com evidência de metastização, incluindo os paragangliomas. Os radioisótopos 90Y-DOTA-TATE ou 177Lu-DOTA-TATE têm sido alvo de vários estudos, em particular nos paragangliomas que apresentam doença metastizada, evidência de progressão da doença ou falência no controlo sintomático. Nestes casos, a evidência tem vindo a demonstrar que esta terapêutica conduz a uma melhoria na sintomatologia do doente

e a uma melhoria na sobrevida livre de progressão do tumor. No entanto, mais estudos têm de ser desenvolvidos no sentido de identificar o análogo radionuclídeo ideal para estes tumores.^{16,33}

G. Quimioterapia

O regime de quimioterapia que tem sido mais utilizado no tratamento de paragangliomas malignos é o da combinação com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD). Contudo, outros regimes têm também sido alvo de estudo, nomeadamente com doxorrubicina ou cisplatina. A evidência tem demonstrado que estes regimes promovem um benefício sintomático aos doentes, com respostas parciais da doença a par de efeitos laterais toleráveis.^{16,33}

Nos últimos anos, a temozolomida, um fármaco alternativo à dacarbazina, tem sido utilizado também no tratamento de paragangliomas metastizados. Neste caso, os estudos têm demonstrado uma resposta parcial em cerca de um terço dos doentes, estando a sua efetividade relacionada com a mutação SDHB. Portanto, respostas parciais foram apenas observadas em doentes com esta mutação, tendo-se ainda verificado que a sobrevida livre de progressão da doença foi estatisticamente maior em doentes sem essa mutação.^{16,33}

H. Terapêuticas dirigidas a alvos moleculares

Dadas as opções limitadas das terapêuticas citotóxicas com eficácia demonstrada nos paragangliomas avançados, tem havido um interesse crescente pelas terapêuticas dirigidas a alvos moleculares. Alguns tumores, nomeadamente com mutações identificadas nos genes SDHB, SDHC e SDHD, têm sido associados a uma sobreexpressão de angiogénese e de moléculas angiogénicas, nomeadamente do VEGF e dos seus recetores. Destaca-se um modesto benefício de um inibidor múltiplo dos recetores da tirosina cinase, o sunitinib, que tem sido especialmente eficaz nos portadores da mutação SDHB. Embora alguns estudos demonstrem resultados promissores e comprovem a sua efetividade terapêutica em cerca de 72,2%, a sobrevida livre de progressão da doença é ainda muito reduzida: cerca de 4,1 meses. Estes dados, por sua vez, indicam que se deve continuar a investir na procura de tratamentos alternativos para oferecer aos doentes com paragangliomas metastizados e que outros estudos prospetivos multi-insitucionais devem ser realizados neste sentido.^{16,33}

viii. Prognóstico e *Follow-up*

A maioria destes tumores apresenta efetivamente uma evolução benigna, com um prognóstico muito favorável. Embora ainda não existam marcadores capazes de prever a evolução tumoral, algumas características conferem um comportamento tumoral mais agressivo, sendo de destacar a presença da mutação SDHB, que confere um risco maior de doença metastática e, conseqüentemente, uma diminuição da sobrevida. Estudos realizados evidenciaram que, em doentes com metástases identificadas, a sobrevida aos 5 anos após o diagnóstico, em doentes com mutação SDHB, era de cerca de 36% em comparação com os 67% para aqueles sem a mutação detetada.^{7,33}

Após o diagnóstico e tratamento, têm sido descritas taxas de recidiva na ordem dos 2 a 6,5% em doentes inicialmente considerados com características benignas.^{11,33} Deste modo, e uma vez que a recidiva pode surgir várias décadas após o diagnóstico inicial, deve considerar-se um *follow-up* para o resto da vida.^{7,33}

Após a ressecção tumoral, deve-se efetuar uma avaliação completa do doente para estabelecer um novo ponto de referência, realizando uma avaliação bioquímica com os mesmos métodos utilizados pré-operatoriamente. Quanto à frequência e à duração do *follow-up*, não existe consenso atual e defende-se uma abordagem individualizada do doente, consoante o julgamento clínico do médico assistente, tendo em conta a idade do doente, as características do tumor e as mutações identificadas. Relativamente ao *follow-up* com exames de imagem, estes são geralmente reservados para doentes sintomáticos e com testes laboratoriais positivos. Nos casos de paragangliomas não funcionantes, pode-se proceder a uma vigilância com TC ou RM, sendo que a última é preferível nas síndromes hereditárias.^{7,33}

Relativamente aos doentes com história familiar de paragangliomas, a literatura sugere que o *follow-up* deve ser mantido a longo-prazo e que se deve realizar um rastreio aos restantes membros da família. Nestes casos, deve-se manter uma vigilância mais apertada a fim de detetar precocemente estes tumores e reduzir assim a morbilidade cirúrgica associada à progressão da doença.⁴¹

V. Considerações Finais

Os PGCP são tumores neuroendócrinos raros, que podem ter uma clínica muito variável consoante a sua localização e capacidade secretora, embora sejam na sua maioria não funcionantes.^{1,4-9,32} Uma vez que se sabe que 30 a 40% surgem de mutações da linha germinativa, estando estes tumores por sua vez mais associados a malignidade, o reconhecimento precoce de síndromes paraganglionares de transmissão genética é de especial importância pois poderá prevenir condições de morbilidade potencialmente graves ao iniciar rastreio dos familiares em risco, ainda assintomáticos.^{3,4,6,7}

O tratamento destes tumores evoluiu consideravelmente ao longo das últimas três décadas, acompanhando a melhor compreensão da sua história natural. A seleção do tratamento baseia-se no tamanho e localização do tumor, no risco cirúrgico, na idade do doente e no risco potencial de défices neurológicos, resultantes da cirurgia, em contraposição com o potencial benefício das abordagens terapêuticas não cirúrgicas.^{11,30,34}

Embora a cirurgia seja a melhor opção terapêutica com intuito curativo para estes tumores, esta não é livre de complicações, pelo que a escolha de técnicas de radioterapia (radioterapia externa fracionada convencional, a radiocirurgia estereotáxica e a radiocirurgia) têm sido o tratamento de escolha no caso de doentes com elevado risco cirúrgico ou de doença irremediável.^{13,30,34,39} Por fim, é de sublinhar que a benignidade da maioria destes tumores se associa a um prognóstico muito favorável. Contudo, a presença de recidiva pode ocorrer até décadas após o primeiro diagnóstico, pelo que o *follow-up* destes doentes deve ser realizado e ajustado a cada caso.^{7,33}

i. Perspetivas Futuras

Os avanços da ciência, nomeadamente na área da genética, têm possibilitado um maior conhecimento destes tumores, através da descrição de vários perfis de genes e proteínas em diferentes grupos hereditários. A sequenciação genética permite identificar mutações patológicas que são importantes tanto para a compreensão da patogenia da doença, como para o desenvolvimento de terapias genéticas direcionadas para o tratamento destes doentes. Assim, é de todo o interesse continuar a investir nesta área de diagnóstico (biomarcadores) e na terapêutica (dirigida a alvos moleculares).³²

Há ainda um crescente interesse na utilização da radioterapia no tratamento dos paragangliomas. Embora a radioterapia não erradique o tumor, pode travar um crescimento

adicional, mantendo-se estável após a abordagem terapêutica inicial. Esta abordagem tem-se mostrado eficaz e segura nos casos indicados.^{30,34,39}

Os estudos disponíveis sobre resultados a longo prazo dos tratamentos com radioterapia, terapêutica radiometabólica e a dirigida a alvos moleculares são ainda insuficientes, pelo que são necessários mais estudos direcionados para a abordagem terapêutica destes tumores, nomeadamente no caso de lesões malignas ou metastáticas.^{16,29,33}

VI. Tabelas

Tabela I – Adaptado da Classificação de Fisch, para estratificação de paragangliomas jugulotimpânicos²⁹

Classificação de Fisch	Localização e extensão do tumor
A	Surgem ao longo do plexo timpânico no promontório
B	Surgem sobre o hipotímpano; osso cortical sobre o bulbo jugular intacto
C1	Tumor com erosão do forâmen carotídeo
C2	Tumor com destruição do canal carotídeo
C3	Tumor com invasão do canal carotídeo; forâmen lácero anterior intacto
C4	Tumor com invasão do forâmen lácero anterior e do seio cavernoso
De	Tumor intracraniano com extensão extradural
Di	Tumor intracraniano com extensão intradural

VII. Figuras

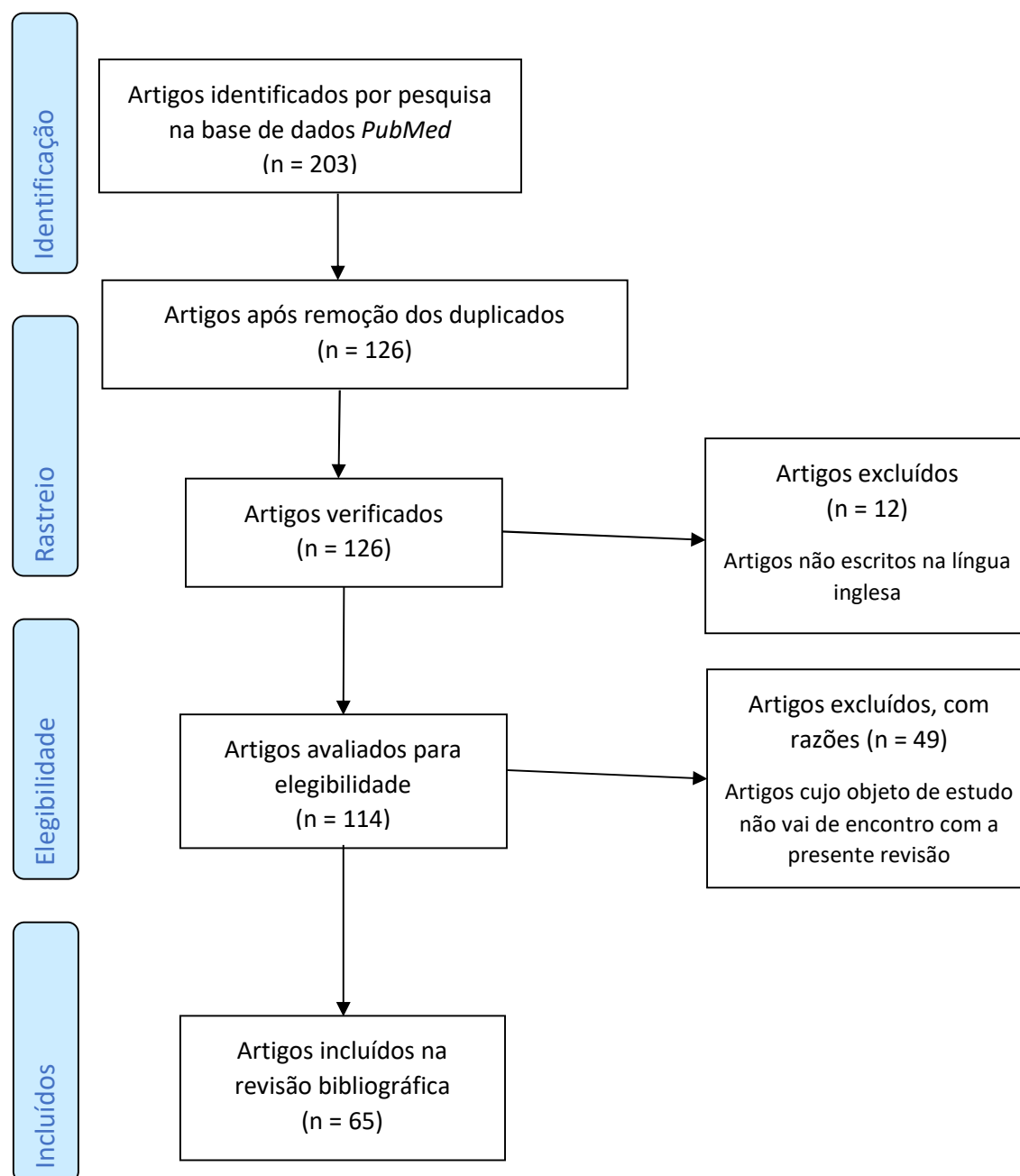


Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos

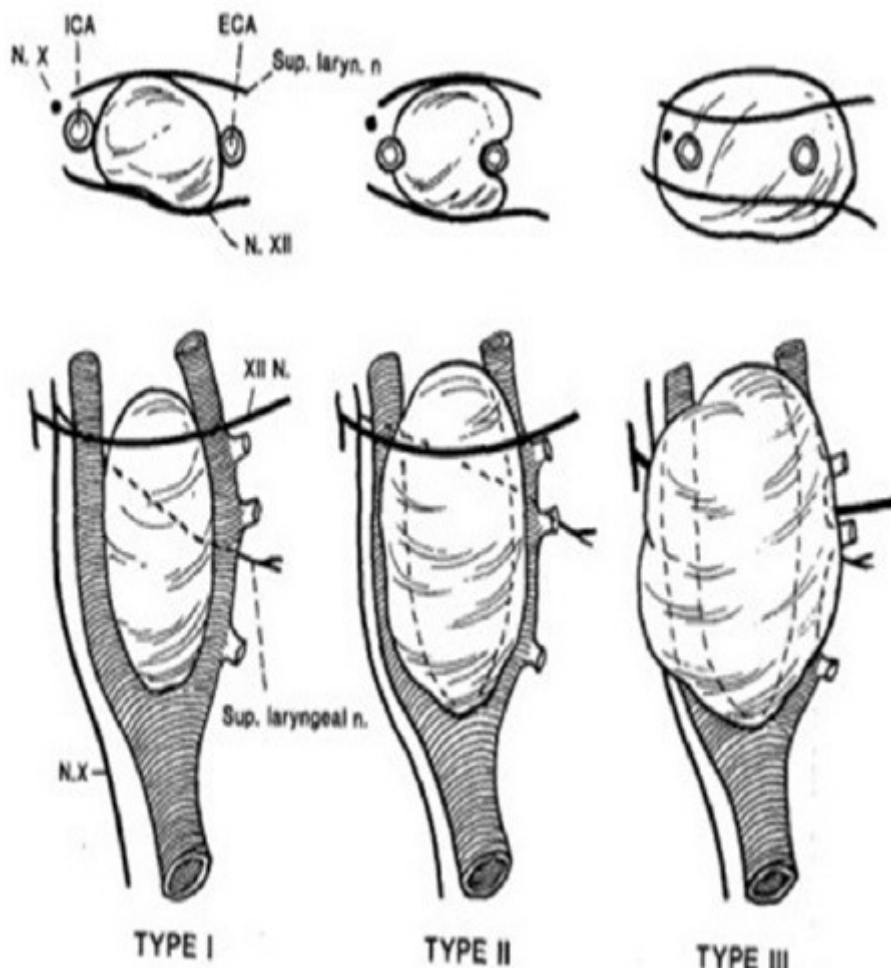


Figura 2 – Adaptado da Classificação de *Shamblin et al.* da dificuldade de resseção cirúrgica⁴

VIII. Bibliografia

1. Patel D, Phay JE, Yen TWF, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(5):1329-1337.
2. McNicol AM. Update on tumours of the adrenal cortex, phaeochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma. *Histopathology*. 2011;58(2):155-168.
3. Ingram M, Barber B, Bano G, Patel U, Vlahos I. Radiologic appearance of hereditary adrenal and extraadrenal paraganglioma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(4):W687-695.
4. Bensaid B, Khalil J, Ould Salek E, et al. A Rare Case of a Massive Carotid Body Tumor in a 3-Year-Old Infant: Case Presentation and a Literature Review. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(8):1661.e1669-1615.
5. Cocieru A, Saldinger PF. Surgical management of the succinate dehydrogenase-associated familial paraganglioma syndromes. *Arch Surg*. 2012;147(1):89-91.
6. Harrison L, Corbridge R. Active surveillance management of head and neck paragangliomas: case series and review of the literature. *J Laryngol Otol*. 2017;131(7):580-584.
7. Williams MD. Paragangliomas of the Head and Neck: An Overview from Diagnosis to Genetics. *Head Neck Pathol*. 2017;11(3):278-287.
8. Müller U. Pathological mechanisms and parent-of-origin effects in hereditary paraganglioma/pheochromocytoma (PGL/PCC). *Neurogenetics*. 2011;12(3):175-181.
9. Werter IM, Rustemeijer C. Head and neck paragangliomas. *Neth J Med*. 2013;71(10):508-511.
10. Economopoulos KP, Tzani A, Reifsnnyder T. Adjunct endovascular interventions in carotid body tumors. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):1081-1091.e1082.
11. Naughton J, Morley E, Chan D, Fong Y, Bosanquet D, Lewis M. Carotid body tumours. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(10):559-564.
12. Ruzevick J, Koh EK, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Clival paragangliomas: a report of two cases involving the midline skull base and review of the literature. *J Neurooncol*. 2017;132(3):473-478.
13. Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):19-28.
14. Alaraj A, Pytynia K, Carlson AP, et al. Combined preoperative onyx embolization and protective internal carotid artery covered stent placement for treatment of glomus vagale tumor: review of literature and illustrative case. *Neurol Res*. 2012;34(6):523-529.
15. Chen Y, Li Y, Liu J, Yang L. The clinical characteristics and outcomes of carotid body tumors in Chinese patients: A STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e18824.
16. Xing J, Cheng Y, Ying H, Guan M, Jia N, Bai C. Systemic treatment of a metastatic carotid body tumor: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(47):e22811.
17. Hoang VT, Trinh CT, Lai TAK, Doan DT, Tran TTT. Carotid body tumor: a case report and literature review. *J Radiol Case Rep*. 2019;13(8):19-30.
18. Butt N, Baek WK, Lachkar S, et al. The carotid body and associated tumors: updated review with clinical/surgical significance. *Br J Neurosurg*. 2019;33(5):500-503.
19. Westbrook BJ, Harsha WJ, Strenge K. Original report of bilateral carotid body tumors with 2 rare concomitant anatomic findings, an ectopic parathyroid gland and cervical thymus, with literature review. *Head Neck*. 2013;35(3):E65-68.
20. Darouassi Y, Alaoui M, Mliha Touati M, et al. Carotid Body Tumors: A Case Series and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg*. 2017;43:265-271.

21. Ng E, Duncan G, Choong AM, Francis L, Foster W, Kruger A. Sclerosing Paragangliomas of the Carotid Body: A Series of a Rare Variant and Review of the Literature. *Ann Vasc Surg.* 2015;29(7):1454.e1455-1454.e1412.
22. Peterson LA, Litzendorf M, Ringel MD, Vaccaro PS. SDHB gene mutation in a carotid body paraganglioma: case report and review of the paraganglioma syndromes. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(5):1321.e1329-1312.
23. Sweeney AD, Carlson ML, Wanna GB, Bennett ML. Glomus tympanicum tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(2):293-304.
24. Kuchakulla M, Shah AH, Armstrong V, Jernigan S, Bhatia S, Niazi TN. Multimodal management of pediatric carotid body tumors: a systematic review and case illustrations. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;23(3):325-332.
25. Sismanis A. Pulsatile tinnitus: contemporary assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19(5):348-357.
26. Odat H, Shin SH, Odat MA, Alzoubi F. Facial nerve management in jugular paraganglioma surgery: a literature review. *J Laryngol Otol.* 2016;130(3):219-224.
27. Wanna GB, Sweeney AD, Haynes DS, Carlson ML. Contemporary management of jugular paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(2):331-341.
28. Neumann HPH, Young WF, Jr., Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med.* 2019;381(6):552-565.
29. Jansen TTG, Timmers H, Marres HAM, Kaanders J, Kunst HPM. Results of a systematic literature review of treatment modalities for jugulotympanic paraganglioma, stratified per Fisch class. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(2):652-661.
30. Persky M, Tran T. Acquired Vascular Tumors of the Head and Neck. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):255-274.
31. Soh AW, Kek PC. Dopamine-secreting carotid body paragangliomas-biochemical control with radiotherapy. *Intern Med.* 2012;51(6):613-618.
32. Eisenhofer G, Tischler AS, de Krijger RR. Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification. *Endocr Pathol.* 2012;23(1):4-14.
33. Patel D, Phay JE, Yen TWF, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine and Head and Neck Disease Site Working Group, Part 2 of 2: Perioperative Management and Outcomes of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1338-1347.
34. Suárez C, Rodrigo JP, Bödeker CC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck.* 2013;35(8):1195-1204.
35. Lam AK. Update on Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31 Suppl 1:105-112.
36. Khurana A, Mei L, Faber AC, Smith SC, Boikos SA. Paragangliomas in Carney-Stratakis Syndrome. *Horm Metab Res.* 2019;51(7):437-442.
37. Korevaar TI, Grossman AB. Pheochromocytomas and paragangliomas: assessment of malignant potential. *Endocrine.* 2011;40(3):354-365.
38. Chen CF, Chuang CH, Liu MK, Hsu WH, Lin HJ, Hsieh JS. Clinical, radiologic and pathologic characteristics of the Carney triad: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010;26(8):428-434.
39. Dorobisz K, Dorobisz T, Temporale H, et al. Diagnostic and Therapeutic Difficulties in Carotid Body Paragangliomas, Based on Clinical Experience and a Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(6):1173-1177.
40. Ifeoluwa A, Lázár I, Szövördi É, Karosi T. Management of carotid body tumor in pediatric patients: A case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;93:47-52.

41. Hall TC, Renwick P, Stafford ND. Recurrent familial malignant carotid body tumour presenting with lymph node metastasis: case report, and review of diagnosis and management of familial carotid body tumours. *J Laryngol Otol*. 2010;124(12):1344-1346.
42. Griauszde J, Srinivasan A. Imaging of vascular lesions of the head and neck. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(1):197-213.
43. Kuwada C, Mannion K, Aulino JM, Kanekar SG. Imaging of the carotid space. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45(6):1273-1292.
44. Deng Q, Wang Y, Chen X, Zhou Q. Case report of a rare glomus jugulare tumor extended within the extracranial internal jugular vein: emphasis on initial ultrasound findings and literature review. *Med Ultrason*. 2018;1(1):111-113.
45. Jayashankar N, Sankhla S. Current perspectives in the management of glomus jugulare tumors. *Neurol India*. 2015;63(1):83-90.
46. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, Abergel A, Fliss DM. Impact of preoperative embolization on the outcomes of carotid body tumor surgery: A meta-analysis and review of the literature. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2386-2394.
47. Texakalidis P, Charisis N, Giannopoulos S, et al. Role of Preoperative Embolization in Carotid Body Tumor Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2019;129:503-513.e502.
48. Katagiri K, Shiga K, Ikeda A, et al. Effective, same-day preoperative embolization and surgical resection of carotid body tumors. *Head Neck*. 2019;41(9):3159-3167.
49. Jackson RS, Myhill JA, Padhya TA, McCaffrey JC, McCaffrey TV, Mhaskar RS. The Effects of Preoperative Embolization on Carotid Body Paraganglioma Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153(6):943-950.
50. Ashour R, Aziz-Sultan A. Preoperative tumor embolization. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(3):607-617.
51. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, Ross Naylor A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Presentation and Surgical Management of Patients With Carotid Body Tumours. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(4):477-486.
52. McDougall CM, Liu R, Chow M. Covered carotid stents as an adjunct in the surgical treatment of carotid body tumors: a report of 2 cases and a review of the literature. *Neurosurgery*. 2012;71(1 Suppl Operative):182-184; discussion 185.
53. Prasad SC, Mimouni HA, Khardaly M, Piazza P, Russo A, Sanna M. Strategies and long-term outcomes in the surgical management of tympanojugular paragangliomas. *Head Neck*. 2016;38(6):871-885.
54. Nakamizo A, Akagi Y, Watanabe T, Kawahara N, Sasaki T. Posterior transjugular and transcervical approach for glomus tumours within the head and neck. *Br J Neurosurg*. 2013;27(2):212-217.
55. Chen PG, Nguyen JH, Payne SC, Sheehan JP, Hashisaki GT. Treatment of glomus jugulare tumors with gamma knife radiosurgery. *Laryngoscope*. 2010;120(9):1856-1862.
56. El Majdoub F, Hunsche S, Igressa A, Kocher M, Sturm V, Maarouf M. Stereotactic LINAC-Radiosurgery for Glomus Jugulare Tumors: A Long-Term Follow-Up of 27 Patients. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129057.
57. Genç A, Bicer A, Abacioglu U, Peker S, Pamir MN, Kilic T. Gamma knife radiosurgery for the treatment of glomus jugulare tumors. *J Neurooncol*. 2010;97(1):101-108.
58. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e497-502.
59. Shapiro S, Kellermeyer B, Ramadan J, Jones G, Wiseman B, Cassis A. Outcomes of Primary Radiosurgery Treatment of Glomus Jugulare Tumors: Systematic Review With Meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2018;39(9):1079-1087.
60. Chweya CM, Patel NS, Young WF, Jr., Pollock BE, Link MJ, Carlson ML. Salvage Radiosurgery After Subtotal Resection for Catecholamine-secreting Jugular Paragangliomas: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Otol Neurotol*. 2019;40(1):103-107.

61. Sahyouni R, Mahboubi H, Moshtaghi O, et al. Radiosurgery of Glomus Tumors of Temporal Bone: a Meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2018;39(4):488-493.
62. Jacob JT, Pollock BE, Carlson ML, Driscoll CL, Link MJ. Stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannoma and glomus jugulare: indications, techniques, and results. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48(3):515-526.
63. Kano H, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery of intracranial chordomas, chondrosarcomas, and glomus tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24(4):553-560.
64. Navarro Martín A, Maitz A, Grills IS, et al. Successful treatment of glomus jugulare tumours with gamma knife radiosurgery: clinical and physical aspects of management and review of the literature. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(1):55-62.
65. Ivan ME, Sughrue ME, Clark AJ, et al. A meta-analysis of tumor control rates and treatment-related morbidity for patients with glomus jugulare tumors. *J Neurosurg*. 2011;114(5):1299-1305.