

Đorđe Marina¹, Svetlana Jelić², Vera Popović³, Božo Trbojević⁴

OPASNOST ZVANA PARAGANGLIOM

Sažetak: Paragangliomi su retki tumori porekla hromafinih ćelija, koji se razvijaju iz ćelija neuralne kreste. Parasimpatička podgrupa tumora koja se razvija iz ganglija nalazi se skoro isključivo na bazi lobanje i u vratu i obično ne luči kateholamine. Nasuprot tome, većina simpatičkih tumora koji se razvijaju iz ganglija se uglavnom nalaze u abdomenu i stvaraju veću količinu kateholamina. Oni koji rastu unutar srži nadbubrežne žlezde su poznati pod imenom feohromocitomi. Ostali simpatički paragangliomi su takođe poznati kao ekstra-adrenalni feohromocitomi. Oni nastaju van nadbubrežne žlezde i mogu se naći bilo gde duž simpatičkog lanca od baze lobanje i vrata (u 5% slučajeva), do bešike i prostate (10% slučajeva). Termin paragangliom se odnosi na ekstra-adrenalne tumore, a feohromocitom se odnosi na tumore unutar nadbubrežne žlezde. Većina paraganglioma simpatičkog porekla je nasledno i najčešće je udruženo sa mutacijama SDHB gena (sukcinat-dehidrogenaza kompleks sa subjedinicom B) i SDHD gena (sukcinat-dehidrogenaza kompleks sa subjedinicom D). Mnogi su malignog karaktera. Lečenje kateholamin-sekretujućih paraganglioma je isto kao i kod feohromocitoma. Paragangliomi u abdomenu, koji su lako dostupni, pogodni su za laparoskopsko uklanjanje, ali operacija paraganglioma predstavlja veći izazov nego adrenalektomija zbog feohromocitoma.

Ključne reči: paragangliom, hromafine ćelije, kateholamini, feohromocitom.

¹ Dr Đorđe Marina, Nede Spasojević 11/9, 11070 Novi Beograd, Srbija, e-mail: dr.djordjemarina@gmail.com, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

² Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“

³ Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

⁴ Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

Istorijat paraganglioma

Von Haller je 1743. prvi opisao tkivo paraganglioma u karotidnom telu, ali njihova funkcija ostaje nejasna narednih decenija. Godine 1862. i 1891. u Evropi Von Luschka i Marchand su prvi opisali tumore karotidnih tela. Scudder u SAD opisuje uklanjanje tumora karotidnih tela 1903. Anatomici su opisali ganglione duž toka Džekobsonovog nerva još tokom 1840, ali veza sa paragangliomima nije uspostavljena do 1941. godine. Potom je Guild 1953. opisao vaskularizovano tkivo na krivini bulbus venae jugularis i promontorijumu srednjeg uha koje je nazvao glomusno tkivo (1). Nomenklatura koja se odnosi na paragangliome još uvek nije jasna. Neki autori ih označavaju kao glomus-tumori, hemodektomi, ne-hromafini tumori i tumori karotidnog tela. Glenner i Grimely su 1947. razjasnili ovu činjenicu, podelom tumora na adrenalne paragangliome ili feohromocitome i na ekstra-adrenalne tumore koji su se potom delili na brahiomerične, intravagalne, aortosimpatetičke i viscerootonomne. Brahiomerični paragangliomi se dalje dele na aortno-pulmonalne, pulmonalne i koronarne, ukazujući na činjenicu da su svi udruženi sa arterijskim krvnim sudovima porekla brahijalnog luka. Nasuprot tome, torakalni aortikosimpatički paragangliomi se javljaju duž simpatičkog lanca i ganglija. Viscero-autonomni paragangliomi se javljaju u visceralnim organima, npr. srcu.

Opasnost vreba

Paragangliomi su tumori hromafinih ćelija koje se razvijaju iz ćelija neuralnog grebena a mogu se podeliti na tumore koji se razvijaju iz parasimpatičkih i simpatičkih ganglija. Iako retki, ovi tumori čine 10–18% svih hromafinih tumora (2–5). Tumori porekla parasimpatičkih ganglija se mogu naći gotovo isključivo na bazi lobanje i u vratu i nastaju unutar karotidnog tela i globus jugulotimpanicus. Pregledom 236 pacijenata sa paragangliomima, Erickson i saradnici su utvrdili da se 69% paraganglioma nalazi u regiji glave i vrata i da je većina porekla parasimpatičkih ganglija (2). Najpoznatiji i najčešći tumori porekla simpatičkih ganglija su feohromocitomi koji se nalaze u nadbubrežnoj žlezdi. Nasuprot njima, simpatički paragangliomi, takođe poznati i kao ekstraadrenalni feohromocitomi, nastaju van nadbubrežne žlezde i mogu se naći duž celog simpatičkog lanca i to u predelu baze lobanje i vrata (5% slučajeva), bešike i prostate (10% slučajeva). Oni koji su lokalizovani duž aorte, u 10% slučajeva se nalaze u grudnom košu i u 75% slučajeva u abdomenu, a većina drugih se nalazi u Zuckerkandlovom telu koje je smešteno oko korena donje mezenterične arterije (3, 6). Prezentacija paraganglioma je vrlo varijabilna, ali je rano prepoznavanje i odgovarajuće lečenje najvažnije kako bi se smanjio morbiditet udružen sa simptomatskim i malignim oboljenjem.

Klinička prezentacija paraganglioma

Većina paraganglioma se dijagnostikuje od treće do pete decenije života (7). Klinička prezentacija zavisi u prvom redu od porekla nastanka paraganglioma, iako postoje određena preklapanja kada su u pitanju simpatički i parasimpatički paragangliomi. Paragangliomi se mogu prezentovati na više načina: simptomi usled efekta mase tumora, simptomi povećanog lučenja kateholamina i asimptomatski, kao slučajno otkriven tumor (tzv. incidentalom). U slučaju naslednih, familijarnih paraganglioma, treba uvek uraditi genetski skrining članova porodice. Većina paraganglioma (posebno parasimpatičkih) se otkrije incidentalno ili usled kompresivnih simptoma i pojave tumefekta na vratu (poznati pod zajedničkim imenom kao „mass” efekti) (2). U eri sve veće sofisticiranosti imidžing metoda, 36–40% slučajeva feohromocitoma i paraganglioma se prezentuje kao incidentalom nadbubrega (2, 8). U velikim kohortnim studijama zaključeno je da je incidenca feohromocitoma i paraganglioma kod bolesnika sa incidentalomom oko 4% (9). Oko 20–30% bolesnika sa paragangliomom koji nije lokalizovan u vratu će imati manifestacije pojačane sekrecije kateholamina (2). Do 50% pacijenata sa paragangliomima grudnog koša imaće hipersekreciju kateholamina (10). Upravo je pojačano lučenje kateholamina jedna od najozbiljnijih manifestacija jer neposredno može ugroziti život. Većina kateholamin-sekretujućih paraganglioma se nalazi u abdomenu i maloj karlici, dok svega 3.6–4% paraganglioma glave i vrata pojačano stvaraju kateholamine.

Klasični simptomi pojačanog lučenja kateholamina podrazumevaju: glavobolju (26% bolesnika), lupanje srca (21% bolesnika), pojačano znojenje (25%), epizode skokova krvnog pritiska (64%) (2, 6, 11). Treba imati na umu da će samo trećina pacijenata imati jasno izražene simptome kateholaminskog ekscesa. Drugi, manje ubedljivi, načini prezentacije pojačanog lučenja kateholamina su: hiperglikemija, napadi panike, groznica, gubitak težine, infarkt miokarda, osteolitične koštane metastaze i Raynaudov fenomen. Paragangliom mokraćne bešike se kod 50% pacijenata prezentuje trijasom simptoma: hipertenzija, epizode hematurije i simptomi nakon mokrenja ili seksualne aktivnosti (12).

Većina pacijenata ima neki oblik hipertenzije, bez obzira na to da li je u pitanju paroksizmalna (48% pacijenata) ili stabilna hipertenzija (29–50%) (8, 13). Svega 2–13% bolesnika je normotenzivno. Zanimljiva je činjenica da stepen hipertenzije nije u korelaciji sa koncentracijom cirkulišućih kateholamina (14). Nasuprot očekivanju, veliki tumori imaju veću šansu da budu asimptomatski jer se najveća koncentracija kateholamina interno metaboliše a potom oslobađa u obliku metabolita metanefrina i vanilmandelične kiseline (VMA). Srećom, u praksi će mali broj pacijenata imati „feo krizu”, u kojim slučajevima kateholamini mogu dovesti do ekstremnih skokova krvnog pritiska usled čega može nastati srčani i moždani udar, kongestivna srčana insuficijencija i kompletni kardiovaskularni kolaps.

Dijagnoza

Pacijenti koje treba testirati pod sumnjom na pojačano lučenje kateholamina su: pacijenti sa klasičnom kliničkom slikom, sa labilnom hipertenzijom, trudne pacijentkinje sa novonastalom hipertenzijom, deca sa hipertenzijom, pacijenti sa incidentalomom nadbubrega, pozitivna porodična anamneza za feohromocitom i određeni genetski sindromi (MEN 2a i 2b, Von-Hippel Lindau sindrom). Najbolji test za procenu kateholaminskog ekscesa je merenje koncentracije metanefrina u 24-h uzorku urina, uz obaveznu kontrolu vrednosti kreatinina zbog adekvatnosti analize. Ovaj test ima senzitivnost 87–90% a nameće se svojom dobrom specifičnošću od 99% ili više (15, 16). Nasuprot tome, merenje metanefrina u plazmi ima visoku senzitivnost od 96% ali specifičnost samo 85% (15, 17, 18). Relativno niža senzitivnost ali vrlo visoka specifičnost metode određivanja metanefrina u urinu dovodi do manjeg broja lažno-pozitivnih rezultata, zbog čega predstavlja metodu izbora za skrining. Zbog svoje visoke senzitivnosti ali male specifičnosti, određivanje metanefrina u plazmi ima neprihvatljivo veliki broj lažno-pozitivnih rezultata od 10 do 15%, zbog čega ne može biti adekvatan skrining za hipersekreciju kateholamina. Lažno-pozitivni rezultati su još češći kod starijih osoba. Ipak, kada pre testiranja postoji velika mogućnost za paragangliom (npr. pacijenti sa pozitivnom porodičnom anamnezom feohromocitoma ili sa genetskim sindromima), visoka senzitivnost skrininga smanjuje šansu da će oboleli pacijent ostati nedijagnostikovani. Važno je zapamtiti da propratna oboljenja i neki lekovi mogu ometati adekvatno određivanje kateholamina: bubrežna insuficijencija, starije životno doba, jedna kontrastna sredstva (koja smanjuju koncentraciju metanefrina), stres, alkohol i neki lekovi (triciklični antidepresivi, levodopa, α - i β -blokatori). Ipak, prelaskom sa standardnih hromatografskih na fluorometrijske analize, broj lažno-pozitivnih rezultata zbog terapije lekovima (npr. Metildopom) je značajno smanjen. Interesantno je da kod pacijenata koji imaju visoku koncentraciju noradrenalina u urinu a normalnu ili blago povišenu koncentraciju adrenalina u urinu postoji veća šansa za postojanjem paraganglioma, jer ovim perifernim tumorima nedostaje enzim feniletanolamin-N-metiltransferaza koji omogućava konverziju noradrenalina u adrenalin. Ipak, većina pacijenata sa ovakvim biohemijskim profilom će imati feohromocitom. Povećanje koncentracije metanefrina u plazmi ili urinu dva puta ili više u odnosu na normalnu vrednost je suspektno za dijagnozu paraganglioma, dok jednostruko povećanje koncentracije praktično odbacuje dijagnozu paraganglioma. Situacija je komplikovanija kod pacijenata sa granično povišenom koncentracijom metanefrina (tj. jednostruko do dvostrukog povećanja). Pojedini autori navode svoja iskustva sa pacijentima koji su imali incidentalom nadbubrežne žlezde i granično povišene vrednosti metanefrina. U toj seriji pacijenata njih 30% sa jednostrukim do dvostrukim povećanjem vrednosti metanefrina u urinu je imalo hromafini tumor (19). U tom slučaju, autori predlažu α -blokadu ili dalju dijagnostiku (MIBG sken ili metanefrini u plazmi) za ovu grupu pacijenata.

Postoji određen broj drugih biohemijskih markera koji su predloženi kao dijagnostički testovi za kateholamin-sekretujuće tumore, ali najveći broj njih je odbačen. Npr. merenje koncentracije hromogranina A (protein lokalizovan u sekretornim granulama neuroendokrinih ćelija) ima neke prednosti u odnosu na merenje kateholamina ali problem je dostupnosti merenja ovog markera u raznim institucijama, a i senzitivnost i specifičnost su 83%, odnosno 93% (20). Neki lekari još uvek koriste provokativne testove, ali njih treba koristiti sa velikim oprezom, budući da mogu dovesti do „feokrize“ (21).

Lokalizovanje paraganglioma

Jednom kada se uspostavi dijagnoza kateholaminske hipersekrecije, sledeći korak je lokalizovanje tumora. Kao što je ranije već pomenuto, većina simpatičkih paraganglioma je smeštena u predelu abdominalnog dela simpatičkog lanca, naročito u Zuckerkandlovom organu u blizini početka donje mezanterične arterije. Ipak, paragangliomi se mogu naći bilo gde duž simpatičkog lanca od lobanje pa sve do mokraćne bešike. U praksi se preporučuje detaljno snimanje abdominalne i karlične regije. Ukoliko se na ovaj način ne lokalizuje tumor, indikovano je snimanje grudi i vrata. Ne postoji jasan konsenzus da li je za lokalizaciju paraganglioma bolje uraditi magnetnu rezonancu (MRI) ili kompjuterizovanu tomografiju (CT).

Kompjuterizovana tomografija – CT snimanje sa tankim preseccima od 2 do 5mm uz intravensku primenu kontrastnog sredstva ima senzitivnost od 98% i specifičnost od 92% (22, 23, 24). Kateholamin-sekretujući tumori se obično nalaze u intervalu od 40 do 50 Haunsfieldovih jedinica. Kako bi se utvrdilo eventualno postojanje tumora na više mesta u telu, neophodno je uraditi snimanje abdomena i male karlice. Glavna ograničenja CT snimanja su što daje anatomska a ne funkcionalnu informaciju i što se na njemu mogu videti artefakti – pokret i hirurški klip. S obzirom na činjenicu da jodna kontrastna sredstva dovode do hipertenzivne krize, treba koristiti nejodna kontrastna za koje je u studijama potvrđeno da ne dovode do hipertenzivnih kriza tako da su bezbedna u dijagnostici paraganglioma (25, 26).

Magnetna rezonanca – MRI može detektovati kateholamin-sekretujuće tumore u 95% slučajeva i ima senzitivnost u intervalu od 93 do 100% (27, 28). Karakteristika paraganglioma je hiperintenzivan signal u T2 sekvenci zbog pojačane vaskularizacije tumora. Ovo karakteristično rasvetljenje (koje se takođe može videti kod nekih kancera i metastaza) daje određene podatke prilikom pregleda. Kod trudnica, dece i pacijenata sa alergijom na jodna kontrastna sredstva MRI je pregled izbora. Ipak, pored ovih prednosti mnogi kliničari daju prednost CT zbog bolje slike anatomske detalja.

Snimanje metajodbenzilguanidinom (MIBG) – selektivno se smešta u adrenergičke vezikule zbog čega predstavlja dobar funkcionalni test jer ukazuje na kateholamin-sekretujuće tumore. Ovaj test koristi radioaktivni jod tako da pacijento-

va tiroidna žlezda mora biti blokirana unosom kalijum-jodida pre davanja kontrasta. MIBG je manje senzitivna za paragangliom nego za feohromocitom, uz stopu lažno-negativnih rezultata do 29% (2, 29, 30). Prednost MIBG skena je što može ukazati na postojanje tumora u drugim delovima tela ili na eventualno postojanje metastaza. Lažno-negativni rezultati se mogu javiti zbog nejednakog preuzimanja u nadbubrežnu žlezdu što može imitirati feohromocitom (31).

Pozitronska emisiona tomografija – PET sken se zasniva na činjenici da tumori zbog svog hipermetabolizma koriste glukozu u mnogo većoj meri nego zdravo tkivo. Posle davanja 18-fluorodeoksiglukoze, „vruće tačke“ na snimku pokazuju hipermetabolično tkivo. Iako je ovo obećavajuće dijagnostičko sredstvo, nedostaci su manjak anatomskih detalja i činjenica da su drugi tumori, poput kancera, takođe PET pozitivni (30). U današnje vreme, većina kliničara ne koristi PET sken kao metodu izbora već u slučajevima negativnog nalaza na MIBG skenu ili kod brzorastućih tumora koji imaju veliki metabolički obrt (32).

Lečenje paraganglioma

Standardan način lečenja paraganglioma je kompletna hirurška resekcija. Na sreću, većina paraganglioma je benigne prirode i veličine koja je operabilna (prosečna veličina je 17.1cm³ za paragangliome glave i vrata i 94.1cm³ za druge lokalizacije) (2). Preoperativna priprema pacijenta mora da bude ozbiljna kako bi se izbegle katastrofalne posledice.

Preoperativna priprema

Klasično dejstvo kateholaminskog ekscesa kod paraganglioma je vazokonstrikcija. U perioperativnom periodu mogu se javiti hemodinamske promene opasne po život što zbog kateholaminskog ekscesa to i zbog same manipulacije tumorom. Nakon otklanjanja tumora može doći i do kardiovaskularnog kolapsa. Zato je u pripremi za operaciju neophodno pacijentu davati α -blokatore minimum 2 nedelje pre operacije kako bi se smanjila vazokonstrikcija. Tokom ovog perioda neophodno je da se pacijentu obezbedi adekvatan intravaskularni volumen koji je hronično snižen kod ovih pacijenata zbog stalne vazokonstrikcije. Takođe je neophodno da pacijent bude na neslanoj ishrani. Sa α -blokadom treba nastaviti dok pacijent ne bude relativno normotenzivan i da ima blage simptome (npr. blaga ortostaza). Ukoliko je pacijent nakon α -blokade stalno tahikardičan, treba razmišljati o uvođenju β -blokatora. Ukoliko se sa β -blokadom počne pre nego sa α -blokadom, to dovodi do α -posredovane vazokonstrikcije što može dovesti do „paradoksalne hipertenzije“. U poslednje vreme poneki stručnjaci preporučuju

upotrebu Ca-blokatora, koji dovode do arterijske vazodilatacije a služe kao efikasna i pouzdana alternativa α -blokadi. Prednost Ca-blokatora podrazumeva manji broj neželjenih efekata, odsustvo „prekomerne” hipotenzije i prevenciju vazospazma koronarnih arterija.

Hirurško lečenje paraganglioma

Najbolji način lečenja paraganglioma je hirurško lečenje. Vrsta operacije zavisi od lokalizacije i veličine tumora. Cervikalni paragangliomi se mogu ekscidirati kroz cervikalnu inciziju. Lokalizacija paraganglioma mokraćne bešike je gotovo uvek u njenom trigonumu, zbog čega treba voditi računa o zaštiti ili ponovnoj implantaciji uretera. Paragangliomi grudnog koša se mogu rešavati torakoskopskim ili otvorenim pristupom. Paragangliomi abdomena, naročito oni u blizini nadbubrežne žlezde ili iznad tog nivoa, najbolje se rešavaju laparoskopskim transabdominalnim pristupom. Apsolutna indikacija za otvorenu resekciju podrazumeva lokalna-regionalna invazija, veliki stepen sumnje na malignitet ili anatomska prepreka laparoskopskom pristupu. Treba naglasiti da su paragangliomi izuzetno prokrvljeni tumori. Za razliku od feohromocitoma, paragangliomi najčešće imaju veliki broj manjih arterija koje dolaze direktno od okolnih većih arterija. Iz ovog razloga, hirurška resekcija paraganglioma može nositi sa sobom rizik od profuznog krvarenja. Ipak, ovi tumori retko vrše invaziju u velike krvne sudove tako da se mogu lako odvojiti od aorte i donje šuplje vene. Tokom operacije neophodna je odlična saradnja anesteziologa i hirurga. Uz adekvatnu preoperativnu pripremu, pacijenti ne bi trebalo da osećaju velike varijacije u srčanoj frekvenciji i krvnom pritisku. Ipak, anesteziolozi bi trebalo da imaju kratkodelujuće vazoaktivne supstance u slučaju nestabilnosti pacijenta. Posebno se naglašava upotreba kratkodelujućih lekova jer su pacijenti podložni velikim varijacijama krvnog pritiska i srčane frekvence. U slučaju hipotenzivnih epizoda, bolusi tečnosti su terapija izbora.

Lečenje malignih paraganglioma

Pacijentima sa malignim i suspektno malignim oblicima paraganglioma sa metastazama treba uraditi postupak uklanjanja što većeg dela tumora u cilju smanjenja metaboličkih posledica kateholaminskog ekscesa. Kod inoperabilnih paraganglioma ili metastatskih promena, lečenje je simptomatsko – α - i β -blokadom. Poneki agensi poput α -metil-L-tirozina, inhibišu sintezu kateholamina što u određenoj meri može dovesti do redukcije simptoma. Na kraju, može se primeniti ablativna doza I-131 MIBG, mada je ovaj postupak još uvek u fazi istraživanja i konačno mišljenje će se dati tek nakon dovoljnog broja studija.

Praćenje i skrining

Kako bi se potvrdila činjenica da su svi kateholamin-sekretujućí tumori odstranjeni iz organizma, neophodno je uraditi analizu metanefrina iz 24-h urina ili plazme 3–6 meseci nakon operacije. Ukoliko su koncentracije normalizovane, smatra se da je lećenje uspešno. Ukoliko su koncentracije kateholamina i dalje povišene, treba razmišljati o dodatnim tumorima na drugim mestima u telu ili o okultnim metastazama. Treba svakako uraditi analizu plazma ili urinarnih metanefrina jednom godišnje kako bi se utvrdilo da li postoje metastatske lezije ili ponovna pojava primarnog tumora. Ukoliko su koncentracije povišene, treba ponoviti snimanje u cilju lokalizacije tumora. Za razliku od feohromocitoma koji su maligni u 10% slučajeva, paragangliomi (i to naročito abdominalni!) su maligni u 14% pa sve do 50% slučajeva, u zavisnosti od saopštenja u različitim istraživanjima. Ovi maligni tumori najčešće imaju hematogene i limfogene metastaze ili se šire lokalnom invazijom. Nažalost, čak ni histopatološki nalaz ne predviđa sa dovoljnom sigurnošću stepen maligniteta. Najbolji pokazatelj stepena maligniteta je metastatska promena ili rekurentna pojava tumora. Iz ovog razloga se u postoperativnom periodu preporučuju redovne kontrole kateholamina uz imidžing metode. U proseku, oko 25% simpatičkih i 50% parasimpatičkih paraganglioma su nasledni (33, 34, 35, 36). Što su pacijenti mlađi u vreme postavljanja dijagnoze, to je veća mogućnost da je u pitanju nasledno oboljenje. Primera radi, kod osoba starosti do 10 godina, rizik za nasledno oboljenje je 70%, dok taj rizik sa godinama postepeno opada kada je gotovo 0% kod osoba starosti 60 godina (35). Većina stručnjaka preporučuje genetsko testiranje kod svih pacijenata sa paragangliomom. Ukoliko se testiranjem otkrije genetska mutacija, utoliko treba odmah testirati rođake prve linije na istu mutaciju. U dodatku na testiranje, pacijentima treba ponuditi i opciju genetskog savetovanja.

LITERATURA

1. Myssiorek D. Head and Neck Paragangliomas. *Otolaryngol Clinics N Am*, 34:5 pp. 829-836.
2. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11):5210–5216.
3. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147(1):1–10.
4. Young WF Jr. Paragangliomas: clinical overview. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073:21–29.
5. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 2005; 89(3):193–201.
6. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1(1):49.

7. Scalfani LM, Woodruff JM, Brennan MF. Extraadrenal retroperitoneal paragangliomas: natural history and response to treatment. *Surgery* 1990; 108(6):1124–1129; discussion 9–30.
8. Gifford RW Jr, Manger WM, Bravo EL. Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(2):387–404.
9. Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48(5):583–591.
10. Ogawa J, Inoue H, Koide S et al. Functioning paraganglioma in the posterior mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1982; 33(5):507–510.
11. Plouin PF, Duclos JM, Menard J et al. Biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus plasma determinations. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6267):853–854.
12. Leestma JE, Price EB Jr. Paraganglioma of the urinary bladder. *Cancer* 1971; 28(4):1063–1073.
13. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24(4):539–553.
14. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW et al. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med* 1979; 301(13):682–686.
15. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4533–4539.
16. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ et al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2):553–558.
17. Lenders JW, Eisenhofer G, Armando I et al. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin Chem* 1993; 9(1):97–103.
18. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1995; 123(2):101–109.
19. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT et al. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrines and the “subclinical” pheochromocytoma. *Arch Surg* 2007; 142(9):870–873; discussion 73–74.
20. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyyuddin MA et al. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine* 1991; 70(1):33–45.
21. Young WF Jr. Pheochromocytoma: how to catch a moonbeam in your hand. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(1):28–29.
22. Manger WM, Eisenhofer G. Pheochromocytoma: diagnosis and management update. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6(6):477–484.
23. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnostic imaging of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004; 31:107–120.

24. Quint LE, Glazer GM, Francis IR et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: comparison of MR imaging with CT and I-131 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1987; 165(1):89–93.
25. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(4):970–974.
26. Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznek RH et al. Pheochromocytoma: effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology* 1997; 202(1):227–231.
27. Francis IR, Korobkin M. Pheochromocytoma. *Radiol Clin North Am* 1996; 4(6):1101–1112.
28. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol* 2002; 41(2):113–122.
29. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2007; 25(16):2262–2269.
30. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2):479–491.
31. Elgazzar AH, Gelfand MJ, Washburn LC et al. I-123 MIBG scintigraphy in adults. A report of clinical experience. *Clin Nucl Med* 1995; 20(2):147–152.
32. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium, October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(2):92–102.
33. Grufferman S, Gillman MW, Pasternak LR et al. Familial carotid body tumors: case report and epidemiologic review. *Cancer* 1980; 46(9):2116–2122.
34. Amar L, Bertherat J, Baudin E et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2005; 23(34):8812–8818.
35. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346(19):1459–1466.
36. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004; 292(8):943–951.