



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA – FAV
Programa de Residência em Anatomia Patológica Veterinária

**PARAGANGLIOMA NA LÍNGUA DE UM CHOW-CHOW: RELATO
DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Fábio Ranyeri Nunes Rodrigues
Orientador: Prof. Dr. Márcio Botelho de Castro

BRASÍLIA – DF
FEVEREIRO/2021



FÁBIO RANYERI NUNES RODRIGUES

**PARAGANGLIOMA NA LÍNGUA DE UM CHOW-CHOW: RELATO
DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de pós-graduação apresentada à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília, como parte das exigências do Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Anatomia Patológica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Botelho de Castro

BRASÍLIA – DF
FEVEREIRO/2021

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. RELATO DE CASO	7
3. DISCUSSÃO	10
4. CONCLUSÃO.....	14
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	15

RESUMO

Nos últimos 20 anos, um conhecimento substancial foi desenvolvido em Oncologia Veterinária, e tumores previamente relatados apenas em humanos foram identificados em animais. Os paragangliomas primários da língua são tumores extremamente raros em humanos e nunca foram relatados em animais. Um cão da raça Chow-Chow apresentava um nódulo ulcerado no corpo lingual, profundamente infiltrado, que se estendia até a base da língua. Foi realizada investigação clínica e patológica completa, e o acompanhamento pós-cirúrgico de 6 meses não detectou recidiva. Características citológicas, histológicas e imuno-histoquímicas são apresentadas e apoiam o diagnóstico de paraganglioma lingual. O paraganglioma da língua relatado neste cão Chow-Chow compartilha muitas semelhanças com o homólogo humano.

Palavras-chave: citologia, cão, imunoistoquímica, neoplasma, paragânglio, cavidade oral

ABSTRACT

Over the last 20 years, substantial knowledge has been developed in Veterinary oncology, and tumors previously reported only in humans have been identified in animals. Primary paragangliomas of the tongue are extremely rare tumors in human beings and have never been reported in animals. A Chow Chow dog showed an ulcerated nodule at the lingual body, deeply infiltrated, which extended to the base of the tongue. A full clinical and pathological investigation was conducted, and a post-surgical follow-up of 6 months did not detect recurrence. Cytological, histological, and immunohistochemical features are presented and support the diagnosis of lingual paraganglioma. The paraganglioma of the tongue reported in this Chow Chow dog shares many similarities with the human counterpart.

Keywords: cytology, dogs, immunohistochemistry, neoplasm, paraganglia, oral cavity

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos 20 anos, um conhecimento substancial foi desenvolvido em Oncologia Veterinária. Tumores previamente relatados apenas em humanos foram identificados em animais, havendo uma melhora considerável no diagnóstico e tratamento das neoplasias associados ao aumento na sobrevida. As neoplasias da língua são responsáveis por 54% das lesões linguais e 64% são tumores malignos, com incidência particularmente alta em cães das raças Chow-Chow e Chinese Sharpei (Dennis et al., 2006).

Os paragangliomas primários da língua são tumores extremamente raros em humanos e nunca foram relatados em animais. Os paragangliomas de cabeça e pescoço geralmente têm origem parassimpática e não são secretores (Wasserman; Savargaonkar, 2001; Pellitteri et al., 2004). Os paragangliomas extra-adrenais (PEs), também conhecidos como quimiodectomas, são tumores neuroendócrinos derivados de paragânglios do sistema nervoso autônomo (Pellitteri et al., 2004; Galac; Kopershoek, 2017). Em cães, as localizações mais comuns de PEs são mediastino (corpo aórtico), cabeça e pescoço (corpos carotídeos e jugulares), e também ocorrem em outros locais infrequentes, como órbita e abdômen (Ilha; Styer, 2013; Yamamoto et al., 2013; Romanucci et al., 2014; Galac; Kopershoek, 2017; Fischer et al., 2018). PEs também foram relatados em órbita (Miesner et al., 2009) e abdômen de cavalos (Herbach; Breuer; Hermanns, 2010), e na região retroperitoneal e renal de gatos (Friedlein et al., 2017; Borchert; Berent; Weisse, 2018).

No presente trabalho, descrevemos a ocorrência de paraganglioma na língua de um cão da raça Chow-Chow que compartilha semelhanças com a contraparte humana.

2. RELATO DE CASO

Uma cadela Chow-Chow, 11 anos de idade, foi encaminhada para atendimento clínico com sialorreia, sangramento oral durante a alimentação, hálito fétido (halitose) e disfagia por 20 dias. A inspeção da cavidade oral evidenciou nódulo de superfície irregular, exofítica e ulcerado do lado direito do corpo lingual, profundamente infiltrado, que se estendia até a base da língua (Figura 1A). Linfonodos regionais não apresentavam alterações na avaliação clínica, e nenhuma outra massa tumoral foi detectada na cavidade oral. Foi indicada radiografia torácica, ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada (TC) de crânio, hemograma completo e exame bioquímico, citologia pré-cirúrgica da neoplasia e glossectomia parcial.

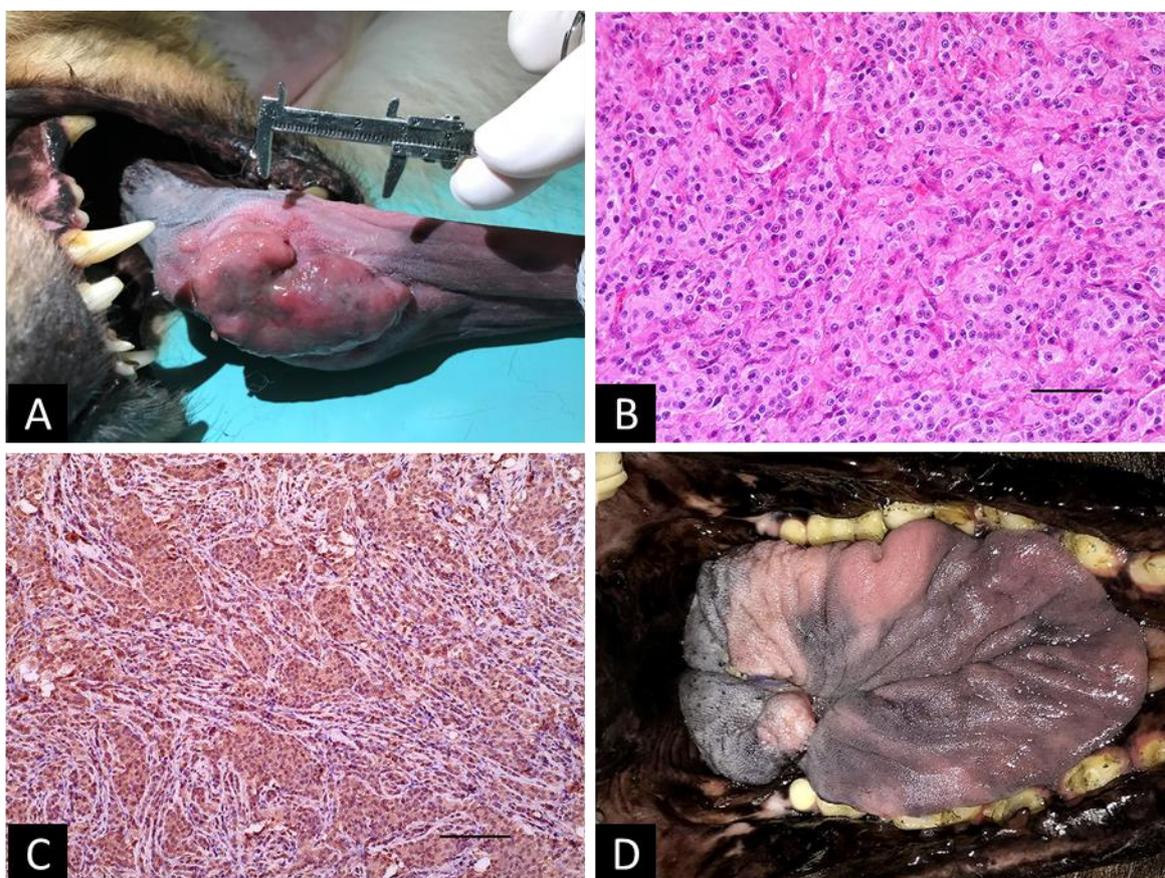


Figura 1 - Língua, paraganglioma. (A) Nódulo exofítico ulcerado do lado direito do corpo lingual, que se estendia até a base da língua. (B) Células neoplásicas dispostas em ninhos arredondados circundados por finas trabéculas fibrovasculares (aspecto “Zellballen”) Barra = 50 μ m. (C) Marcação imunológica de células tumorais para Sinaptofisina. Barra = 100 μ m (D) Cicatrização adequada da língua 1 mês após glossectomia parcial.

Amostras de tecidos foram fixadas em formalina tamponada com fosfato a 10% (pH 7,0), embebidas em parafina, e cortes de 4 µm corados com hematoxilina e eosina (H&E), ácido periódico de Schiff (PAS) e reticulina prata. As amostras tumorais também foram submetidas à imunistoquímica pelo método da biotina-peroxidase-estreptavidina (ImmunoDetector DAB, HRP, BioSB Inc.) com anticorpos primários incubados durante a noite (Tabela 1). Os anticorpos primários foram omitidos nas seções de tecido e usados como controles negativos.

Tabela 1 - Antígeno, origem dos anticorpos primários¹, diluições e imunomarcação do paraganglioma lingual.

Antígeno	Anticorpos ^{2,3,4}	Diluição	Controle Positivo ⁵	Imunomarcação
CrA	DAK-A3	1:500	Pâncreas, ilhotas	+
SYN	DAK-SYNAP	1:500	Pâncreas, ilhotas	+
S100	Polyclonal	1:400	Cérebro, astrócitos	+ ⁶
VIM	Vim3B4	1:400	Fibrossarcoma	+
GFAP	Polyclonal	1:400	Cérebro, astrócitos	+
Melan-A	A103	1:500	Melanoma	-
WS CK	Polyclonal	1:1.000	CCE	-
EMA	E29	1:500	Cólon, enterócitos	-

¹ - Dako Corporation; ² -Recuperação de antígeno: citrato pH 6,0, 125°C, 3 min, realizada em uma panela de pressão; ³ - Método de detecção: biotina-peroxidase-estreptavidina; ⁴ - Cromógeno: DAB 3,3'-diaminobenzidina; ⁵ - Tecidos caninos; ⁶ - Somente células sustentaculares; CCE - Carcinoma de células escamosas; CrA, Cromogranina A; SYN, Sinaptofisina; S100, proteína S100; VIM, Vimentina; GFAP, Proteína ácida fibrilar glial; Melan-A, Antígeno de melanoma; WS CK, Citoqueratina de amplo espectro; EMA, Antígeno de membrana epitelial.

Além disso, foi realizada uma revisão de manuscritos publicados sobre paraganglioma da língua em animais e humanos. Uma consulta no banco de dados da PubMed foi realizada com as seguintes palavras-chave: paraganglioma, tongue, pharynx, dog, canine, animals, veterinary, head, and neck. Os artigos foram selecionados com base na localização dos paragangliomas e na relevância científica os quais foram utilizados para comparar as características entre o cão e o ser humano.

A TC revelou uma neoformação mal delimitada no corpo da língua, isodensa e heterogênea nos músculos próprios da língua, estiloglosso, hioglosso e genioglosso. A radiografia torácica e a ultrassonografia abdominal não detectaram massas tumorais ou outras anormalidades. A avaliação pré-cirúrgica mostrou aumento da atividade sérica da creatina fosfoquinase (CPK 435,7 UI / L, faixa de referência: 69-214 UI / L). O hemograma completo e os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), γ -glutamil transferase (GGT), creatinina (CR), nitrogênio ureico (NU), proteína total (PT), albumina (ALB), colesterol (COL), triglicerídeos (TRI), cálcio (Ca) e fósforo (P) estavam dentro dos intervalos de referência (13).

A citologia da massa lingual revelou células arredondadas a poligonais dispostas em grupos ou isoladas, anisocitose e anisocariose moderadas, núcleos com cromatina finamente granular, ocasionais núcleos nus e presença de um ou dois nucléolos. As células tumorais apresentavam citoplasma levemente basofílico. Ocasionalmente estruturas acinares e células binucleadas também foram observadas. A glossectomia parcial foi bem-sucedida com a ressecção completa de um nódulo branco-amarronzado sólido, firme e medindo 6,5 x 5,0 x 4,0 cm.

Histologicamente, a massa lingual era densamente celular e composta por células redondas a poligonais dispostas em ninhos distintamente arredondados circundados por um fino estroma fibrovascular (aspecto de "Zellballen") evidenciado pela coloração de reticulina. As células neoplásicas apresentavam núcleos arredondados, cromatina heterogênea, anisocitose moderada, anisocariose e, ocasionalmente, nucléolos únicos evidentes (Figura 1B). A massa tumoral também apresentou duas figuras mitóticas em 10 campos de grande aumento (2,37 mm²). O citoplasma era eosinofílico e ligeiramente granular, com coloração PAS negativa. Havia infiltrações tumorais multifocais para os tecidos musculares e as margens cirúrgicas eram escassas. A imunistoquímica de amostras de tumor (Tabela 1) mostrou forte imunomarcagem para os marcadores neuroendócrinos Cromogranina A e Sinaptofisina (Figura 1C), e vimentina, positividade GFAP moderada e notável imunocoloração da proteína S100 de células sustentaculares (Figura 2C).

O cão retornou um mês após glossectomia parcial para acompanhamento clínico, e houve melhora na ingestão alimentar e ganho de peso. A língua apresentou boa cicatrização (Figura 1D), e a halitose desapareceu. O

acompanhamento pós-cirúrgico ocorreu por 6 meses, e não houve recidiva do tumor. Características morfológicas e ensaio de imunoistoquímica apoiaram o diagnóstico de paraganglioma primário da língua. A consulta realizada no PubMed não demonstrou paragangliomas da língua na literatura veterinária e alguns casos em humanos.

3. DISCUSSÃO

O paraganglioma lingual no cão do presente caso compartilha muitas semelhanças com a contraparte humana. A dificuldade de engolir associada a uma disfunção parcial da língua devido à infiltração do tumor e lesões traumáticas possibilitou sialorreia, dificuldade de alimentação, sangramento e halitose. A hemorragia durante a alimentação também foi relacionada a lesões traumáticas da massa tumoral na base da língua no primeiro relato de paraganglioma lingual primário em humanos (Bertogalli; Calearo; Pignataro, 1959). Não foi detectado sangramento em outros casos de paragangliomas em humanos com nódulos neoplásicos pequenos, o que, possivelmente, reduziu o risco de lesões traumáticas e hemorragias.

Parestesia faríngea (Bertogalli; Calearo; Pignataro, 1959), dor e inchaço da língua (Lustmann; Ulmanky, 1990), irritação da garganta (Nielsen; Séjean; Onerheim, 2000), engasgo (Duran Alvarez; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019) e ronco (Liu et al., 2017) são outros sinais clínicos detectados em pacientes humanos com paragangliomas da língua. A localização anatômica do tumor na língua possivelmente não afetou as áreas faríngeas, reduzindo a variabilidade dos sinais clínicos no cão. Também é importante considerar a dificuldade em avaliar alguns sinais clínicos e sensações em cães relativos ao paraganglioma lingual em comparação com seus homólogos em humanos.

A grande massa tumoral ulcerada no cão mostrou infiltração profunda dos músculos linguais do corpo da língua até a base. A alta atividade sérica da creatina fosfoquinase, possivelmente, demonstra dano muscular relacionado ao crescimento e infiltração tumoral. A localização dos paragangliomas na língua humana é

semelhante à observada no cão, porém ulceração e anormalidades bioquímicas séricas não foram relatadas (Lustmann; Ulmanky, 1990; Nielsen; Séjean; Onerheim, 2000; Duran Alvarez; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019). A ausência de outras alterações hematológicas ou bioquímicas indica o bom estado físico geral do cão, apesar das dificuldades de alimentação e perda de peso.

As características citológicas da lesão lingual ulcerada no Chow-Chow, como formação semelhante a acinar ou grupos soltos de células com núcleos redondos a ovais com cromatina pontilhada, anisocitose moderada e anisocariose, e alguns núcleos nus (Varma; Jain; Mandal, 2008; Jashnani; Patil; Balsarkar, 2013; Ntanasis-Stathopoulos et al., 2017), forneceram a suspeita pré-cirúrgica de tumor de origem neuroendócrina. Achados citológicos semelhantes também foram relatados em um gato com paraganglioma renal (Friedlein et al., 2017). O moderado pleomorfismo celular sugeriu neoplasia maligna, entretanto o seguimento de 6 meses não detectou recorrência ou metástase. Paraganglioma orbital em cão com pleomorfismo leve das células neoplásicas não apresentou recorrência pós-cirúrgica por 25 meses (Fischer et al., 2018). A maioria dos paragangliomas extra-adrenais (PEs) de cães surgem em corpos aórticos e carotídeos, e raramente em outras localizações, com características citológicas variáveis e pleomorfismo celular, independentemente do grau de malignidade (Ilha; Styer, 2013; Yamamoto et al., 2013; Romanucci et al., 2014).

Em pacientes humanos, existem diferentes apresentações citológicas dos paragangliomas da cabeça (Varma; Jain; Mandal, 2008; Ntanasis-Stathopoulos et al., 2017), incluindo características morfológicas semelhantes às observadas no cão. O diagnóstico citológico de paragangliomas da língua nunca foi realizado em pacientes humanos (Bertogalli; Calearo; Pignataro, 1959; Lustmann; Ulmanky, 1990; Nielsen; Séjean; Onerheim, 2000; Duran Alvarez; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019; Liu et al., 2017). Os achados citológicos podem sugerir o diagnóstico de paragangliomas; entretanto, apenas a combinação de histopatologia, imunohistoquímica, estudos radiográficos e localização do tumor é confirmatória (Varma; Jain; Mandal, 2008; Jashnani; Patil; Balsarkar, 2013). A citologia aspirativa

por agulha fina da língua provou ser útil no pré-operatório do cão, e também deve ser considerada para investigar casos suspeitos de recorrência ou metástase.

A característica diagnóstica mais relevante detectada na histologia do tumor foi o aspecto "Zellballen" composto por ninhos de células neoplásicas arredondadas a poligonais PAS-negativas. Microscopicamente, infiltração tumoral para os músculos linguais também foi um achado significativo. Estroma fibrovascular dividindo pacotes ou ninhos de células epitelioides a poligonais variavelmente pleomórficas são notáveis em PEs de cães (Ilha; Styer, 2013; Yamamoto et al., 2013; Fischer et al., 2018) e têm um padrão de "empacotamento neuroendócrino" semelhante em cavalos (Miesner et al., 2009; Herbach; Breuer; Hermanns, 2010) e gatos (Friedlein et al., 2017; Borchert; Berent; Weisse, 2018).

Os paragangliomas da língua em pacientes humanos são histologicamente semelhantes aos observados em outros tecidos (Lustmann; Ulmanky, 1990; Nielsen; Séjean; Onerheim, 2000; Wasserman; Savargaonkar, 2001; Duran Alvarez; Ntanasis-Stathopoulos et al., 2017; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019) e também em animais domésticos (Miesner et al., 2009; Herbach; Breuer; Hermanns, 2010; Ilha; Styer, 2013; Yamamoto et al., 2013; Friedlein et al., 2017; Borchert; Berent; Weisse, 2018). O baixo número de mitose na massa tumoral da língua também foi relatado em paragangliomas benignos e malignos de cães (Ilha; Styer, 2013; Yamamoto et al., 2013; Fischer et al., 2018). Um alto índice mitótico foi observado em um gato com paraganglioma renal maligno (Friedlein et al., 2017). Os critérios de malignidade com base nas características patológicas dos paragangliomas podem ser imprecisos para avaliar, incluindo índice mitótico, grau de infiltração e tamanho do tumor. A metástase à distância é considerada o único achado diagnóstico de tumores malignos (Wasserman; Savargaonkar, 2001). Apesar da ausência de recidiva ou metástase por 6 meses, não podemos afirmar sobre a ausência de malignidade do tumor lingual no cão.

A imunomarcção para anticorpos cromogranina A, sinaptofisina, vimentina e GFAP é uma marca registrada dos paragangliomas extra-adrenais em cães e humanos (Wasserman; Savargaonkar, 2001; Pellitteri et al., 2004; Ilha; Styer, 2013;

Yamamoto et al., 2013; Romanucci et al., 2014; Galac; Kopershoek, 2017; Fischer et al., 2018), e também em cavalos (Miesner et al., 2009; Herbach; Breuer; Hermanns, 2010) e gatos (Friedlein et al., 2017; Borchert; Berent; Weisse, 2018). Os paragangliomas da língua em pacientes humanos apresentam características imunoistoquímicas semelhantes (Nielsen; Séjean; Onerheim, 2000; Liu et al., 2017; Duran Alvarez; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019), conforme observado no cão.

A positividade exclusiva da proteína S100 de células sustentaculares no cão Chow-Chow também foi relatada em paragangliomas da língua em humanos (Nielsen; Séjean; Onerheim, 2000; Liu et al., 2017; Duran Alvarez; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019) e em PEs em um cão (Romanucci et al., 2014) e gato (Friedlein et al., 2017). A maioria dos PEs de cães são negativos para a proteína anti-S100 (Yamamoto et al., 2013; Galac; Kopershoek, 2017). As imunomarcações negativas para Melan-A, Citoqueratina e EMA das células tumorais da língua foram fundamentais para a diferenciação de tumores orais comuns em cães, como melanomas e carcinomas. O ensaio imunoistoquímico mostrou alta similaridade entre o paraganglioma lingual do cão e de seres humanos (Nielsen; Séjean; Onerheim, 2000; Duran Alvarez; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019).

A língua é um sítio anatômico inesperado de surgimento de paragangliomas, hipótese sustentada pela ausência de casos relatados na literatura veterinária e pela raridade em seres humanos. Uma vez que a distribuição anatômica dos paragânglios menores não é totalmente conhecida, os paragangliomas da língua podem surgir de paragânglios parassimpáticos relacionados aos ramos dos nervos faciais ou glossofaríngeos, ou nas paredes das artérias (Prajsnar et al., 2011). Embora a origem dos paragangliomas da língua seja incerta, uma mutação germinativa no gene B da succinato desidrogenase (SDHB) destacou uma base genética para o desenvolvimento de paragangliomas em seres humanos (Duran Alvarez; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019).

Feocromocitomas e paragangliomas caninos apresentaram alterações genéticas semelhantes dos genes SDHB e SDHD e outras alterações

cromossômicas significativas, como a perda do cromossomo 5 (Korpershoek et al., 2019).

Os tumores de células granulares (TCGs) na língua de cães (Geyera et al., 1992; Patnaik, 1993; Rallis et al., 2001) são um dos diagnósticos diferenciais mais desafiadores, compartilhando algumas características macroscópicas e microscópicas semelhantes com os paragangliomas (Lustmann; Ulmansky, 1990; Nielsen; Séjean; Onerheim, 2000; Duran Alvarez; Tavares Rodriguez; Robledo, 2019). Citologicamente, os TCGs linguais são compostos por células com aspecto plasmocitoide e citoplasma granular volumoso (Fitzhugh et al., 2009), que não foram observados neste caso. A negatividade citoplasmática para PAS das células tumorais foi uma característica histológica determinante na diferenciação entre o paraganglioma da língua do cão e o TCG (Geyera et al., 1992; Patnaik, 1993; Rallis et al., 2001). A imunomarcagem de células neoplásicas para cromogranina A, tal como detectada em cães, não é observada em casos humanos de tumores de células granulares orais (Williams; Williams, 1997). A imunomarcagem S100 de células tumorais em cães com TCG na língua pode ser variável (Geyera et al., 1992; Patnaik, 1993; Rallis et al., 2001) e contrasta com a positividade para S100 das células sustentaculares e falta de imunomarcagem de células neoplásicas no paraganglioma.

4. CONCLUSÃO

Apesar da raridade, os paragangliomas de língua também devem ser incluídos no diagnóstico diferencial das neoplasias linguais mais frequentes em cães, como melanomas, carcinomas, fibrossarcomas, hemangiossarcomas e alguns tumores benignos como papiloma escamoso, plasmocitomas e TCG. Novas investigações sobre a distribuição anatômica dos paragangliomas na cavidade oral e a análise genética dos genes SDH podem contribuir para o conhecimento dos paragangliomas linguais em cães.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bertogalli D, Calearo C, Pignataro O. Les paragangliomes non chromatophiles a siege rare. A propos de deux cas. **Ann Otol.** (1959) 76:688–99.

Borchert C, Berent A, Weisse C. Subcutaneous ureteral bypass for treatment of bilateral ureteral obstruction in a cat with retroperitoneal paraganglioma. **JAm Vet Med Assoc.** (2018) 253:1169–76. doi: 10.2460/javma.253.9.1169

Dennis MM, Ehrhart N, Duncan CG, Barnes AB, Ehrhart EJ. Frequency of and risk factors associated with lingual lesions in dogs: 1,196 cases (1995–2004). **JAm Vet Med Assoc.** (2006) 228:1533–37. doi: 10.2460/javma.228.10.1533

Duran Alvarez MA, Tavarez Rodriguez JJ, Robledo M. Paraganglioma of the tongue with SDHB gene mutation in a patient with graves' disease. **Clin Case Rep.** (2019) 7:726–30. doi: 10.1002/ccr3.2065

Fischer MC, Taeymans ON, Monti P, Scurrill EJ, Eddicks L, Matiasek K, et al. Orbital paraganglioma in a dog. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.** (2018) 46:410–15. doi: 10.1055/s-0038-1677406

Fitzhugh VA, Maniar KP, Gurudutt VV, Rivera M, Chen H, Wu M. Fine-needle aspiration biopsy of granular cell tumor of the tongue: a technique for the aspiration of oral lesions. **Diagn Cytopathol.** (2009) 37:839–42. doi: 10.1002/dc.21112

Friedlein RB, Carter AJ, Last RD, Cliff S. The diagnosis of bilateral primary renal paragangliomas in a cat. **J S Afr Vet Assoc.** (2017) 88:e1–6. doi: 10.4102/jsava.v88i0.1412

Galac S, Korpershoek E. Pheochromocytomas and paragangliomas in humans and dogs. **Vet Comp Oncol.** (2017) 15:1158–70. doi: 10.1111/vco.122915.

Geyera C, Hafner A, Pflieger S, Hermanns W. Immunohistochemical and ultrastructural investigation of granular cell tumours in dog, cat, and horse*. **Zentralbl Veterinarmed B.** (1992) 39:485–94. doi: 10.1111/j.1439-0450.1992.tb01197.x

Herbach N, Breuer W, Hermanns W. Metastatic extra-adrenal sympathetic paraganglioma in a horse. **J Comp Pathol.** (2010) 143:199–202. doi: 10.1016/j.jcpa.2010.01.008

Ilha MRS, Styer EL. Extra-adrenal retroperitoneal paraganglioma in a dog. **JVet Diagn Invest.** (2013) 25:803–6. doi: 10.1177/1040638713506579

Jashnani KD, Patil RD, Balsarkar DJ. Loose cell clusters with vascular coats: zellballen pattern of paraganglioma on cytology. **J Cytol.** (2013) 30:278–9. doi: 10.4103/0970-9371.126670

Korpershoek E, Dieduksman DAER, Grinwis GCM, Day MJ, Reusch CE, Hilbe M, et al. Molecular alterations in dog pheochromocytomas and paragangliomas. **Cancers**. (2019) 11:607. doi: 10.3390/cancers11050607

Krimer PM. **Generating and interpreting test results: test validity, quality control, reference values, and basic epidemiology**. In: Latimer KS, editor. *Duncan & Prasse's Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology*. 5th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell (2011). p. 365–82.

Liu HB, Kang PP, Liu SR, Zhao JG, Zhang SH. Paraganglioma in the bottom of tongue: one case report. **Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi**. (2017) 52:547–8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.07.017

Lustmann J, Ulmansky M. Paraganglioma of the tongue. **J Oral Maxillofac Surg**. (1990) 48:1317–9. doi: 10.1016/0278-2391(90)90490-S

Miesner T, Wilkie D, Gemensky-Metzler A, Weisbrode S, Colitz C. Extraadrenal paraganglioma of the equine orbit: six cases. **Vet Ophthalmol**. (2009) 12:263–68. doi: 10.1111/j.1463-5224.2009.00706.x

Nielsen TO, Séjean G, Onerheim RM. Paraganglioma of the tongue. **Arch Pathol Lab Med**. (2000) 124:877–9. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<0877:POTT>2.0.CO;2

Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Klapsinou E, Daskalopoulou D, Vaida S, Arnogiannaki N, et al. Challenging differential diagnosis of an extra-adrenal paraganglioma; the role of fine needle aspiration cytology. **Diagn Cytopathol**. (2017) 45:565–8. doi: 10.1002/dc.23696

Patnaik AK. Histologic and immunohistochemical studies of granular cell tumors in seven dogs, three cats, one horse, and one bird. **Vet Pathol**. (1993)30:176–85. doi: 10.1177/030098589303000211

Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Gary Jackson C, Bradley PJ, Devaney KO, et al. Paragangliomas of the head and neck. **Oral Oncol**. (2004) 40:563–75. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.09.004

Prajsnar A, Balak N, Walter GF, Stan AC, Deinsberger W, Tapul L, et al. Recurrent paraganglioma of meckel's cave: case report and a review of anatomic origin of paragangliomas. **Surg Neurol Int**. (2011)2:45. doi: 10.4103/2152-7806.79763

Rallis TS, Tontis DK, Soubasis NH, Patsiaura KK, Papazoglou LG, Adamama-Moraitou KK. Immunohistochemical study of a granular cell tumor on the tongue of a dog. **Vet Clin Pathol**. (2001) 30:62–6. doi: 10.1111/j.1939-165X.2001.tb00260.x

Romanucci M, Malatesta D, Berardi I, Pugliese G, Fusco D, Della Salda L. Cytological, histological and ultrastructural nuclear features of monster cells in a canine carotid body carcinoma. **J Comp Pathol**. (2014) 151:57–62. doi: 10.1016/j.jcpa.2014.03.001

Varma K, Jain S, Mandal S. Cytomorphologic spectrum in paraganglioma. **Acta Cytol.** (2008) 52:549–56. doi: 10.1159/000325596

Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. **Otolaryngol Clin North Am.** (2001) 34:845–62. doi: 10.1016/S0030-6665(05)70351-03.

Williams HK, Williams DM. Oral granular cell tumours: a histological and immunocytochemical study. **J Oral Pathol Med.** (1997) 26:164–9. doi: 10.1111/j.1600-0714.1997.tb00452.x

Yamamoto S, Fukushima R, Hirakawa A, Abe M, Kobayashi M, Machida N. Histopathological and immunohistochemical evaluation of malignant potential in canine aortic body tumours. **J Comp Pathol.** (2013) 149:182–91. doi: 10.1016/j.jcpa.2012.12.007