

Feocromocitom - Paragangliom

2. Ce este un feocromocitom? Ce este un paragangliom și o tumoră glomică?

Sistemul nervos coordonează un mare număr de funcții din organism. Numeroase reglări sunt inconștiente (involuntare), ca de exemplu: bătăile inimii. Reglarea presiunii arteriale, concentrația sanguină de oxigen, echilibrul acido-bazic, respirația, circulația sanguină la nivelul organelor, reglarea termică, activitatea digestivă. Din acest motiv organismul uman a dezvoltat un sistem de comandă specific, foarte ramificat, sistemul nervos autonom sau paraganglionar format din paraganglioni (figura 1). Partea internă a celor două suprarenale numită medulosuprarenală constituie cel mai voluminos paraganglion. Fiecare suprarenală măsoară aproximativ 3x3x1 cm, și acoperă polul superior al rinichiului. Suprarenala este formată din două structuri, un strat periferic, extern numit corticosuprarenală și o parte centrală, numită medulosuprarenală. Tumorile care se dezvoltă din medulosuprarenală se numesc feocromocitoame. (figuri 1 și 2).

Figura 1

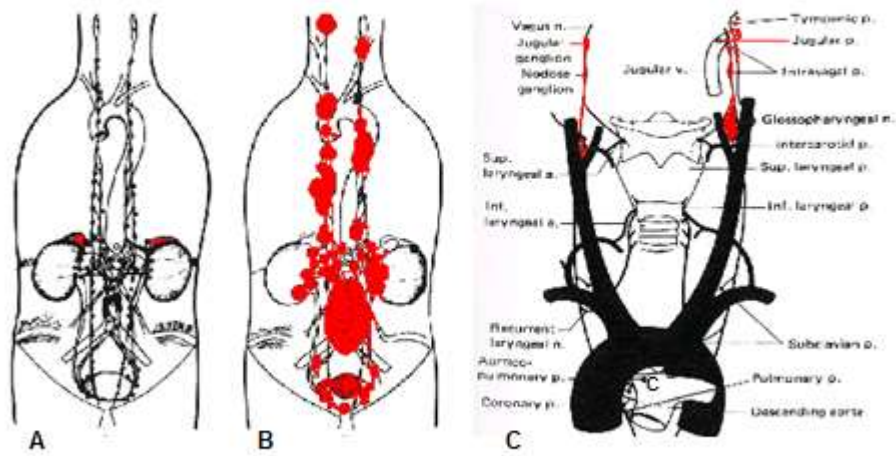
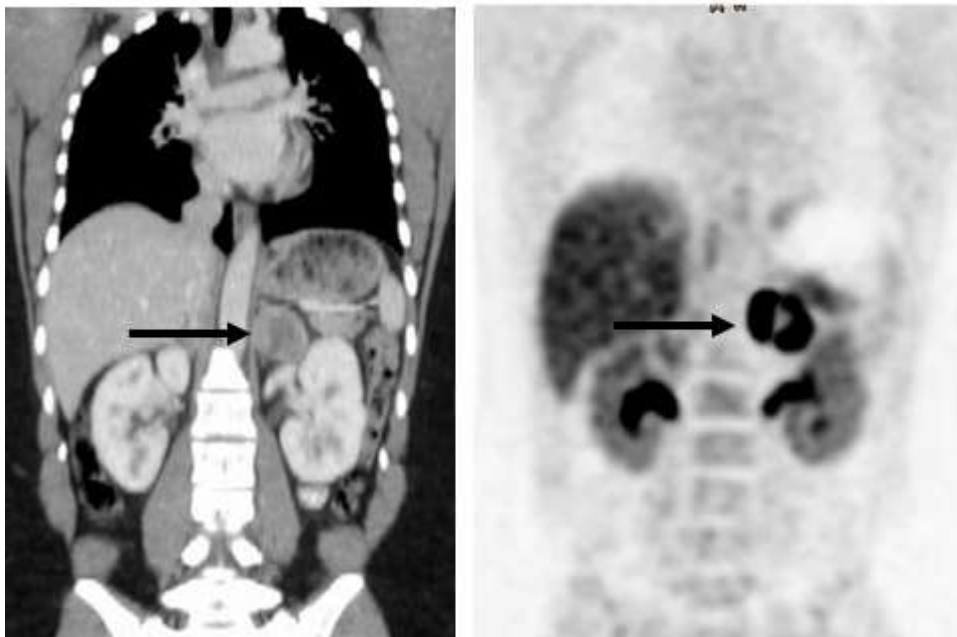


Figura 2

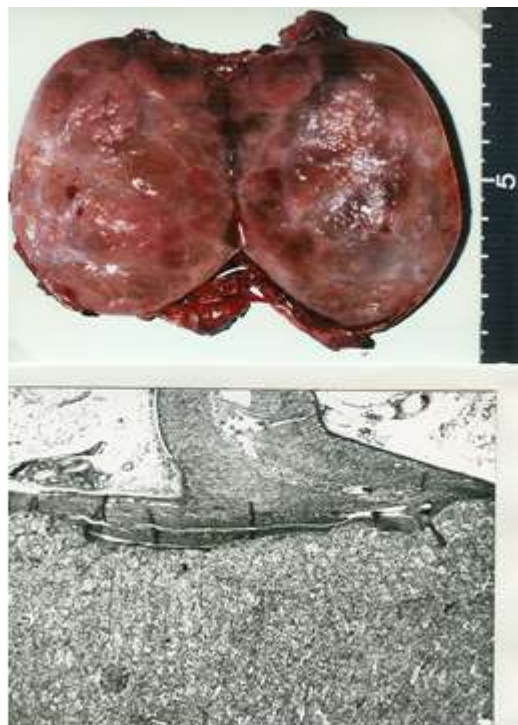


Paraganglionii sunt prezenti cu diferite localizări: torace (mediastinul superior), abdomen (în vecinătatea marilor vase sanguine). Tumorile care se dezvoltă

plecând de la acești paraganglioni se numesc feocromocitoame extrasuprarenaliene (care se dezvoltă la distanță de suprarenale) (figura 3) sau paraganglioame.

Feocromocitoamele (fig 3 și 4) sunt în general benigne, ceea ce înseamnă că nu se însoțesc de metastaze. Feocromocitoamele produc în exces hormoni pe care medulosuprarenala și paraganglionii îi sintetizează prin funcția lor normală, adrenalina și noradrenalina. Acești hormoni, ca și produșii lor de degradare (cataboliți), metanefrina, normetanefrina și acidul vanilmandelic se dozează în sânge și/sau urină. Simptomele clinice ale feocromocitoamelor sunt date de secreția excesivă de hormoni de către tumoră. Simptomele sunt variate și corespund în principal repercursiunilor excesului hormonal asupra aparatului cardio-circulator. Hipertensiunea arterială este pe primul plan. În formele severe, puseele hipertensive pot periclita viața ca și pot fi responsabile de fiind o hemoragie cerebrală sau de o afectare cardiacă.

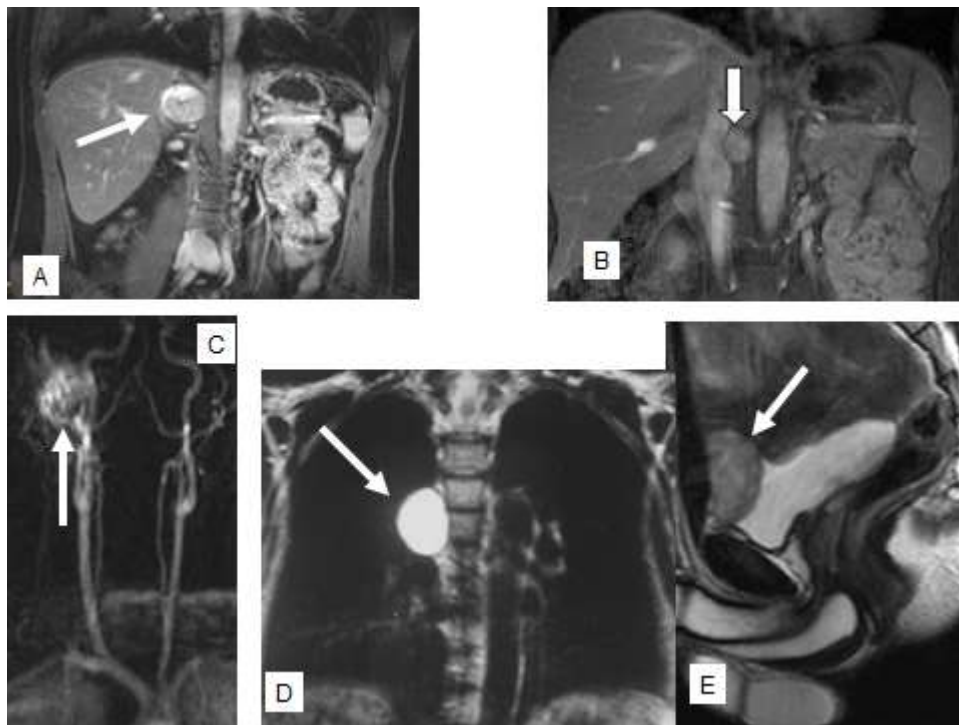
Figura 3



Feocromocitoamele care apar în afara unor contexte ereditare se numesc "sporadice". Altele aparțin formelor familiale ereditare. Mai mult de 90% din

feocromocitoame se dezvoltă în suprarenala. Feocromocitoamele extrasuprarenale se situează în vecinătatea suprarenalei sau în proximitatea marilor vase apropiate de suprarenale. Feocromocitoamele intratoracice sunt foarte rare. Feocromocitoamele survin cu frecvență egală la ambele sexe. Vârsta obișnuită de apariție a feocromocitoamelor se situează între 30 și 60 de ani.

Figura 4



Tumorile glomice (fig 3 și 4) sunt tumori ale paraganglionilor situați în regiunile de la baza craniului și gât. Aceste tumori pot avea denumiri particulare în funcție de localizarea lor cum ar fi glomusul carotidian, jugular, timpanic sau vagal. Putem vorbi de exemplu de "tumori de glomus carotidian".

Terminologie

Terminologia feocromocitoamelor și tumorilor glomice nu este uniformă. În această lucrare informativă noi am recurs la terminologia utilizată cel mai frecvent. OMS propune o nomenclatură puțin diferită.

Feocromocitoamele își trag numele de la colorația lor (proprietățile tinctoriale) în prezența sărurilor de crom (din grecul *phaos*, "brun, sumbru, întunecat" *chroma*, "colorație, culoare" dar și "sensibilitate la colorația cu crom", *cytome* "celulă", *oma* "tumoră". În total: colorație închisă la crom a corpului celulelor tumorale. OMS limitează denumirea de feocromocitoame la

tumorile dezvoltate pornind de la medulosuprarenală. Noi utilizăm termenul de feocromocitom pentru tumorile suprarenaliene sau extra-suprarenaliene.

Pentru clinician nu contează atât de mult distribuția aceasta particulară a tumorilor, ci faptul ca acestea corespund mai ales unui tablou clinic evocator asociind hipertensiune arterială, tahicardie (frecvența cardiacă rapidă, atacuri sudorale (crize de transpirație) și cefalee (dureri de cap). Sunt incluse și tumorile extrasuprarenaliene, dacă au o prezentare clinică identică putând fi desemnate ca feocromocitoame. În aceste circumstanțe, termenul de feocromocitom este completat cu un calificativ de localizare cum ar fi feocromocitom extra-suprarenalian abdominal, toracic sau mediastinal chiar feocromocitom vezical.

Paraganglioame

Denumirea de paragangliom definește tumorile din paraganglioni și poate ca și termenul de feocromocitom se servescă la numirea tuturor tumorilor cu această origine. OMS restricționează utilizarea acestei denumiri numai la tumorile extrasuprrenaliene. În acest context, această terminologie înglobează de asemenea tumorile glomice. Aceasta explică denumirea de paraganglioame toracice sau paraganglioame ale capului sau gâtului.

Sistemul paraganglionar este format din sistemul simpatic și parasimpatic cu funcții diametral opuse. De –a lungul timpului denumirea veche facând referire la afinitatea tinctorială a fost utilizată pentru calificarea tumorilor. Tumorile dezvoltate din sistemul simpatic au o expresie clinică bogată, legată de eliberarea unei cantități importante de adrenalină și de noradrenalină în circulația sanguină. Vorbim de tumori secretante (în engleză secreting paraganglioma, de exemplu feocromocitoame). Dimpotrivă, tumorile sistemului parasimpatic, cum ar fi tumorile de la baza craniului, gât și mediastinul anterior nu sunt în general secretante. Vorbim de tumori nesecretante (în engleză non-secreting paraganglioma).

3. Care este riscul feocromocitoamelor?

Răspunsul la întrebarea în legătură cu riscul feocromocitoamelor este abordat în această lucrare, dar este numai parțial. Istoria naturală a bolii trebuie cunoscută în ansamblul său. Fiecare caz clinic are propria sa prezentare.

Pacienții operați de feocromocitom pot avea un istoric ce trenează de mulți ani înaintea diagnosticului. Primele simptome au determinat pacienții să consulte medicul de familie la o vârstă relativ tânără. Acuzele sunt adesea nespecifice, ceea ce nu ar evoca de la început o patologie suprarenală asociată cu o hipersecreție de hormoni de stress. O slăbiciune generală, simptome cardiace puțin evocatoare sau de cauză inexplicabilă sunt în general pe primul plan. Adesea o electrocardiogramă (ECG) efectuată cu această ocazie se dovedește perfect normală.

Modalitatea de prezentare este multiplă: o parte dintre pacienți au tensiune arterială normală, alții au o hipertensiune arterială aparent banală. Tratamentul lor nu este specific feocromocitomului și constă adesea în betabloccante.

O recidivă a simptomatologiei conduce adesea la consultarea unui specialist cardiolog care este urmată de investigații ca ecografia cardiacă sau realizarea unei electrocardiografii de efort. O parte dintre pacienți beneficiază de coronarografie. Toate aceste examene arată cauza noncardiacă („inocența cordului”). Nu este rară situația când în fața „evidenței” un mare număr de pacienți sunt convinși de lipsa organicității tulburărilor și în contextul prezenței unei anxietăți, sunt orientați către un psihiatru. Sunt evenimente particulare care în urma conversației cu medicul de familie cu solicitarea de continuare a investigațiilor sau de schimbare a tratamentului medical care nu este satisfăcător conduc la reconsiderarea simptomatologiei cu un ochi nou ce conduce la diagnostic. Pentru unii pacienți prescrierea unui examen imagistic cum ar fi un scanner abdominal sau IRM de către medicul curant sau de către altul permite evidențierea unei tumori. Dozarea de catecolamine sanguine și urinare permit evocarea unei tumori dovedită prin imagistică (ecografie, scanner sau IRM). În acest stadiu de mare suspiciune diagnostică sarcina medicului capătă o cu altă turnură. Unii pacienți sunt informați în acest stadiu de existența tumorii, spitalizați de urgență necesitând operație fără întârziere. Devine dintr-odată un „caz foarte interesant”, „vizitat” de anturajul chirurgului și anestezistului, „pregătit” medical, ceea ce determină multe zile de întârziere, înainte de a fi în fine operat „cu toate regulile artei”, printr-o incizie enormă pe abdomen, „suficientă”, având ca argument (scuză!) necesitatea unei vederi suficiente și adaptată pentru a putea extirpa fără grijă o tumoră așa periculoasă.

Prin urmare, trebuie spus pacienților că analiza histopatologică minuțioasă pune în evidență de cele mai multe ori o tumoră benignă sau mai recent că tumora beneficiază de cuantificarea după scorul Thompson (scor PASS, cf paragraf 10) ce poate conduce uneori la o teribilă incertitudine în raport cu benignitatea și prognosticul. Cât despre urmărirea postoperatorie, se limitează cel mai adesea la dozarea de catecolamine, în timp ce evaluarea genetică este rareori abordată.

Acest rezumat clinic exaricaturizează efortul derulat de obicei de la declanșarea unui feocromocitom și traduce destul de bine riscul său.

1. Feocromocitoamele produc hormoni de stress care sunt adrenalina și noradrenalina, deversați neregulat și în cantitate total impredictibilă în circulația sanguină, generând simptome cum ar fi palpitațiile cardiace, crizele sudorale ca și o tensiune arterială paroxistică sau permanentă. Intervenția chirurgicală permite ablația tumorii, ceea ce abolește simptomele și hipertensiunea arterială. Experiența Registrului Internațional de Feocromocitom de la Fribourg, care conține mai multe sute de pacienți cel mai adesea tineri sau de vârstă medie, a arătat că această tumoră poate pune în joc prognosticul vital cu ocazia unui puseu brutal. Totuși complicații amenințătoare pentru viața pacienților nu sunt observate în zilele noastre decât în cazuri rare. Ele sunt în general precedate un timp îndelungat de luni, de simptomele descrise și de fluctuații tensionale. Numeroase episoade de tahicardie și crize de sudorație preced în general puseele de insuficiență cardiacă și atacurile cerebrale (accidentele vasculare cerebrale sau AVC). Multe circumstanțe particulare favorizează diverse complicații acute, de exemplu dacă tumora nu a fost recunoscută înainte de operație ca și feocromocitom și operatorul manipulează fără precauții în timpul intervenției, poate provoca o secreție masivă de hormoni în sînge.
2. Se pune încă problema dacă administrarea intravenoasă de produși de contrast este periculoasă. Grație experienței Serviciului Universitar de Imagistică Fribourg, răspunsul este nu. Cert, nu există publicații științifice, dar coronarografiile stânse în acest registru s-au derulat fără complicații. Totuși, o angiografie tumorală (fig 5), adică un examen radiologic realizat pentru determinarea de la ce organ intraabdominal s-a dezvoltat tumora poate fi periculoasă.

Este importantă normalizarea tensiunii arteriale înaintea operației (vezi paragraf 7). Pentru aceasta recurgem la medicamente numite alfablocante. Betablocantele nu se recomandă în feocromocitom decât în cazul unei tahicardii

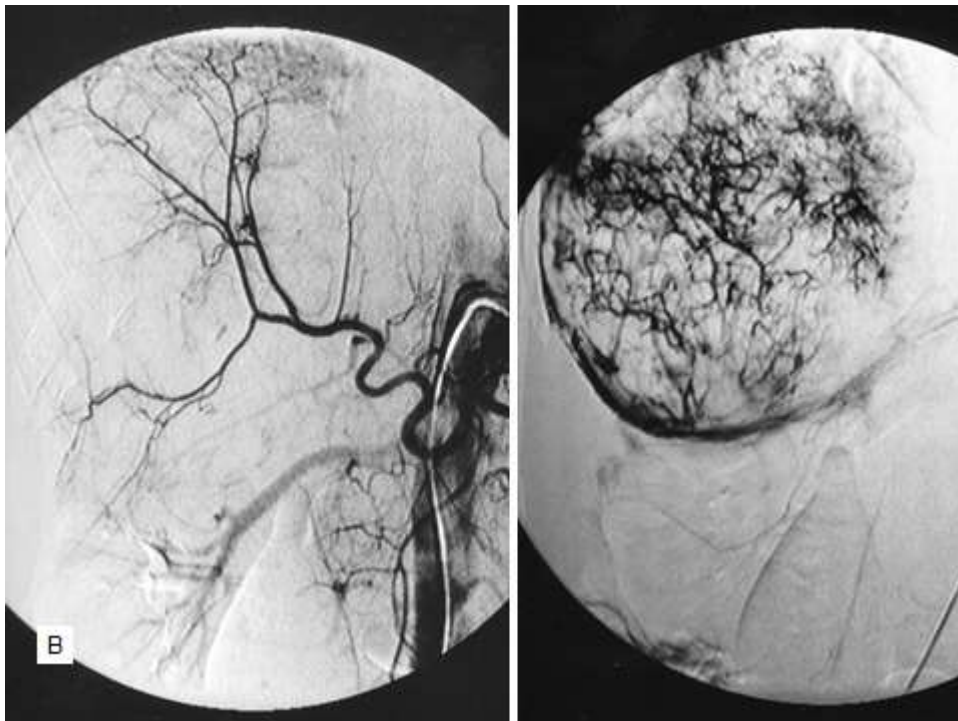
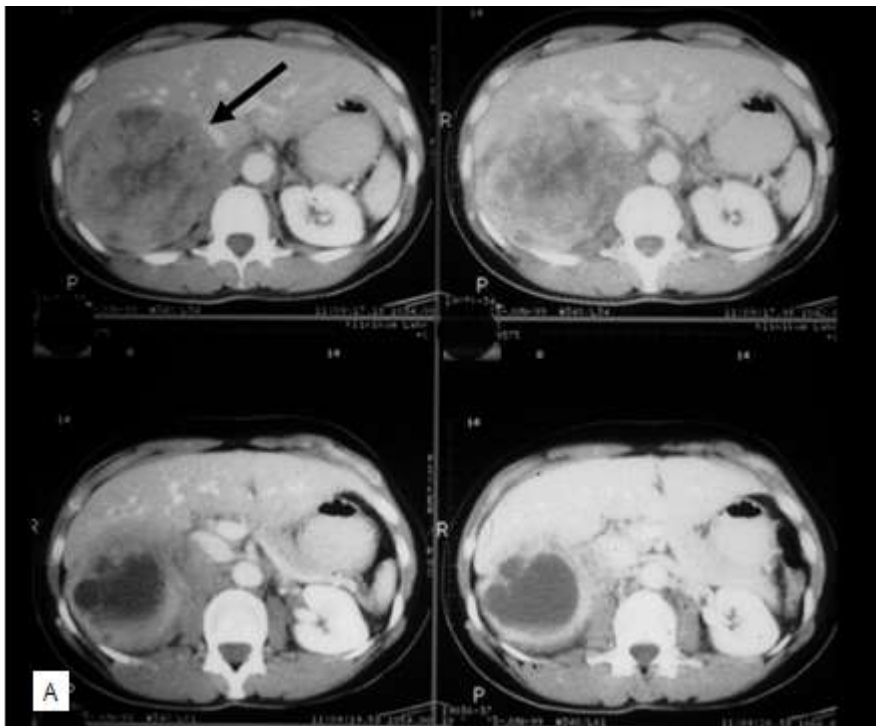
și după introducerea unui alfablocant. Experiența arată totuși că introducerea unui betablocant înaintea prescrierii unui alfablocant este mai puțin periculoasă decât teama.

În Franța o altă clasă de hipotensoare este utilizată cu eficiență dovedită de 20 de ani pentru controlul valorilor tensionale și reducerea morbi-mortalității peri- și peroperatorie: dihidropiridinele (nifedipina și nicardipina). Aceste molecule sunt eficiente și au puține efecte secundare. Nu este o durată optimă de tratament validată. Obiectivul principal este echilibrarea hipertensiunii arteriale. Tratamentul trebuie menținut până la intervenție.

1. În cursul sarcinii există incontestabil un risc crescut de pusee paroxistice de hipertensiune consecința creșterii uterului și mișcărilor fetale (vezi și paragraf 18)
2. Tratăm riscul de feocromocitom malign de ordinul a 5% în paragrafele 10 și 12
3. În rezumat nu există o regulă generală a situațiilor care pun în joc prognosticul vital pentru feocromocitomul diagnosticat cu oarecare întârziere. O pregătire rapidă a intervenției și o operație dirijată cu iuțeală este recomandabilă. O spitalizare în urgență nu este indicată decât în cazul simptomelor acute.

O situație particulară este aceea a descoperirii unui feocromocitom asimptomatic la un pacient purtător al unei mutații al uneia din genele următoare: RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, NF1. Plecând de la faptul că purtătorii unei mutații de SDHB care expune la un risc crescut de malignitate pare justificat așteptarea apariției simptomelor. Totuși trebuie discutat profund cu pacientul. Experiența noastră se bazează pe o îndelungată supraveghere a pacienților.

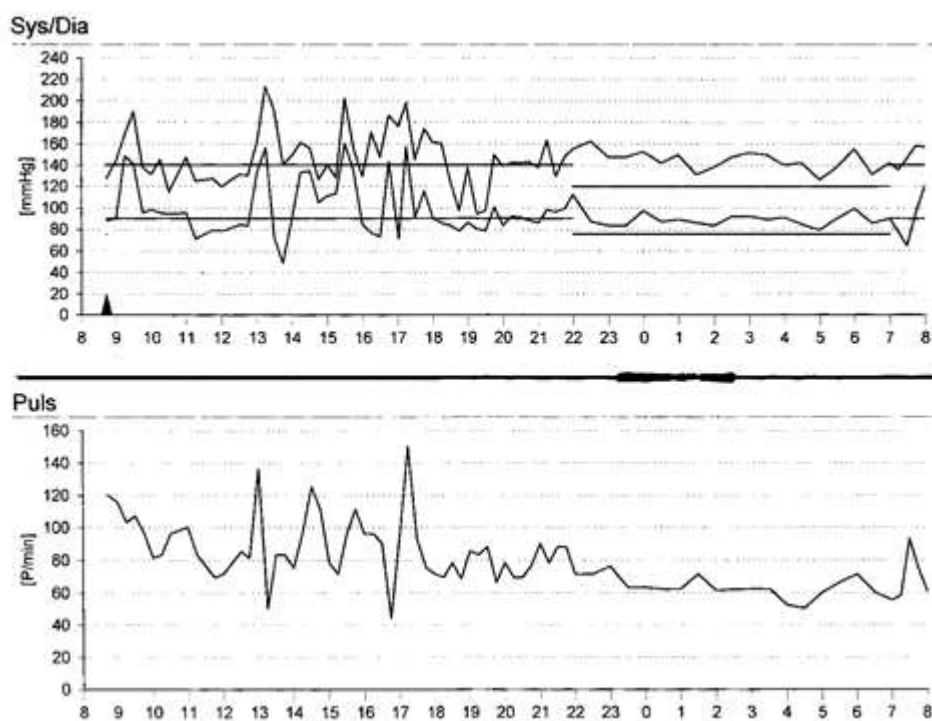
Figura 5



4. Semnele bolii: simptome și diagnostic

Feocromocitomul se manifestă prin efectele hormonilor sintetizați și secretați în circulația sanguină asupra organismului. Simptomele clinice sunt dominate de creșterea activității cardio-circulatorii. Cordul este hiperstimulat și bătăile sale sunt mai rapide și puternice. Simptomatologia este în general intermitentă și evoluează în pusee. Frecvența cardiacă poate fi foarte rapidă. Ea poate depăși 200 de bătăi pe minut. Pacienții își simt inima lor, ceea ce este neobișnuit. Mulți consultă medicul generalist curant, un internist sau un cardiolog. Adesea în ziua consultației simptomele lor sunt ameliorate și medicul nu găsește nimic anormal. Repercursiunile asupra cordului se traduc și prin creșterea tensiunii arteriale intermitent sau constant (fig 6). O evoluție intermitentă, în pusee tensionale severe este foarte evocatoare pentru un feocromocitom.

Figura 6



Alte simptome frecvente sunt cefaleea (durerea de cap) și crizele sudorale (accese de transpirație). Unii pacienți au transpirații („nădușeli”) profuze fără cea mai mică explicație și trebuie să-și schimbe mereu hainele lor udate. Aceste simptome survin de manieră neregulată, uneori având intervale libere de săptămâni, alții, dimpotrivă, de manieră zilnică. Lista simptomelor este lungă. Puseele se pot manifesta sub forma atacului de panică sau crizei de anxietate. Ele sunt adesea de de o paloare intensă și de dilatarea pupilelor. Accesele de

slăbiciune, căderea din picioare, micțiunea imperioasă (nevoia presantă de a merge să urinezi), episoade de diaree, o creștere a glicemiei (creșterea zahărului din sânge echivalent cu diabetul), tulburări de ritm cardiac sau o insuficiență cardiacă pot surveni (tabel 1). Simptomele feocromocitomului sporadic (nonereditar) nu se diferențiază cu nimic de feocromocitomul ereditar care survine la pacienți purtători ai unei mutații a genelor RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD și TMEM127. Toate feocromocitoamele sunt la origine cu aceleași acuze. Acuzele nu sunt totuși legate de localizarea tumorii.

Tabel 1

Feocromocitoamele asimptomatice sunt găsite cu o frecvență în creștere datorită căutării lor preventive, de exemplu la aparținătorii pacienților purtători ai unei mutații predispozante la boală. Aceste persoane care beneficiază de un examen minuțios sunt adesea asimptomatice. Ele pot avea o tensiune arterială normală, dar pot cu toate acestea să prezinte concentrații crescute ale catecolaminelor în plasmă și în urină.

Feocromocitom vademecum

Tumorile glomice antrenează o simptomatologie mai mult legată de localizarea lor și de creșterea lor. Tumorile glomusului carotidian pot fi descoperite la palparea gâtului sau pot fi de asemenea, uneori, vizibile (figura 7). Ele pot de asemenea să se dezvolte în profunșimegât, ceea ce poate ocasiona fenomene compresive ce antrenează dificultăți la înghițre. Tumorile glomusului timpanic pot antrena acufene (zgomote în urechi), sincrone cu pulsațiile cardiace sau scăderea auzului. În funcție de spațiul osos spre care aceste tumori se dezvoltă, aceasta poate determina fenomene compresive chiar dacă ele sunt încă de talie mică. Tumorile glomice nu antrenează de obicei creșterea concentrației de catecolamine plasmatică sau urinare.

Figura 7



6. Diagnosticul biologic

Diagnosticul de feocromocitom se bazează pe analize biologice și examene de imagistică medicală. Analizele se efectuează fie din urina din 24 de ore, fie din plasmă după recoltarea de sânge. Colectarea urinei trebuie efectuată într-un borcan conținând un conservant ca 10 ml acid clorhidric 10%. Prelevatul sanguin trebuie imediat pus pe un pat de gheață și îndreptat către laborator fără a întrerupe răcirea din jur.

Valorile normale ale catecolaminelor și cataboliților lor

Valorile normale ale laboratoarelor din Fribourg și Dresda sunt date mai jos cu titlu informativ

Tabele pag 21, 22, 23

Sinteza și degradarea catecolaminelor

Hormonii sunt produși chimici elaborați de glandele endocrine. Ei sunt deversați direct în circulația sanguină. Catecolaminele sunt hormoni care se sintetizează esențial în suprarenale, dar și de alte celule ale sistemului paraganglionar. *Stricto senso*, numai adrenalina și noradrenalina constituie catecolaminele, cunoscute ca fiind secretate într-un stress. Se numesc catecolamine deoarece derivă dintr-un produs chimic numit catechol (sinonim: 1,2-dihidroxibenzen și 1,2-benzendiol și benzen-1,2-diol). Sinteza adrenalinei se face în principal în medulosuprarenală. În schimb, noradrenalina este sintetizată în medulosuprarenală, dar în mod egal și în alte celule nervoase care o secretă în calitate de mesager de semnal (transmițător). Sinteza și degradarea (catabolismul) catecolaminelor sunt procese complexe. Sinteza catecolaminelor este rezumată în figura 8. Precursorul catecolaminelor este un aminoacid aminat numit tirozină. Sub acțiunea unei enzime, tirozin-hidroxilaza, tirozina este transformată mai întâi în Dopa. În timpul secund, Dopa este transformată în dopamină, ea fiind transformată în noradrenalină în etapa următoare. Până în acest stadiu elaborarea catecolaminelor este identică în medulosuprarenală și în celulele nervoase. Într-o etapă ulterioară, în medulosuprarenală, noradrenalina poate fi metabolizată mai departe în adrenalină sub acțiunea unei enzime numită phenyl-etanolamin-N-metil-transferaza.

Degradarea catecolaminelor conduce în mai multe etape la un catabolit inactiv numit acid 3-metoxi-4-hidroxi mandelic (sau acid vanilmandelic). Acest catabolism necesită enzime specializate. Două etape principale constau într-o

metilare realizată de catecholamin-O-Methyl-Transferaza sau COMT apoi o dezaminare oxidativă sub acțiunea monoaminoxidazei (MAO). Catecolaminele circulante sunt în mare parte degradate în ficat, dar în parte egală și de celulele adrenergice. Prima etapă conduce la transformarea prin O-metilare a adrenalinei și noradrenalinei în metadrenalină și respectiv normetadrenalină. Enzima principală din această etapă este catecholamin-O-Metil-Transferaza sau COMT, donorul de metil este S-adenosilmetionina. Monoaminoxidaza este la originea transformării oxidative secundare a două metoxiamine în acid 3-metoxi-4-hidroxi mandelic (sau acid vanilmandelic). Alături de adrenalină, de noradrenalină, de metadrenalină și de normetadrenalină, acidul vanilmandelic este catabolitul principal eliminat pe cale urinară. Figura 9 arată calea catabolică a catecolaminelor. Dozarea catecolaminelor și cataboliților lor sunt realizate prin diverse tehnici (HPLC, ELISA, RIA). Rezultatele obținute pot fi diferite de la o tehnică la alta, ceea ce impune întotdeauna precizarea tehnicii utilizate de laboratorul consultat și referirea la normalul acestei tehnici pentru laboratorul considerat.

Figura 8

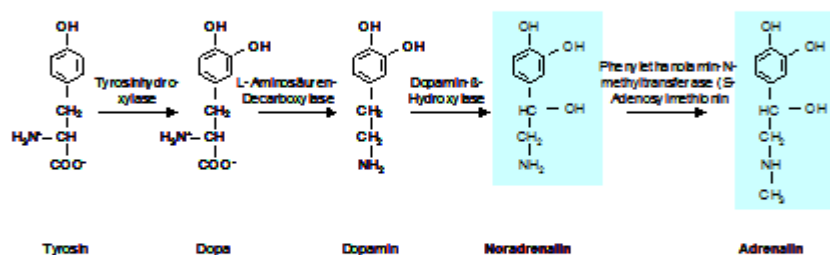
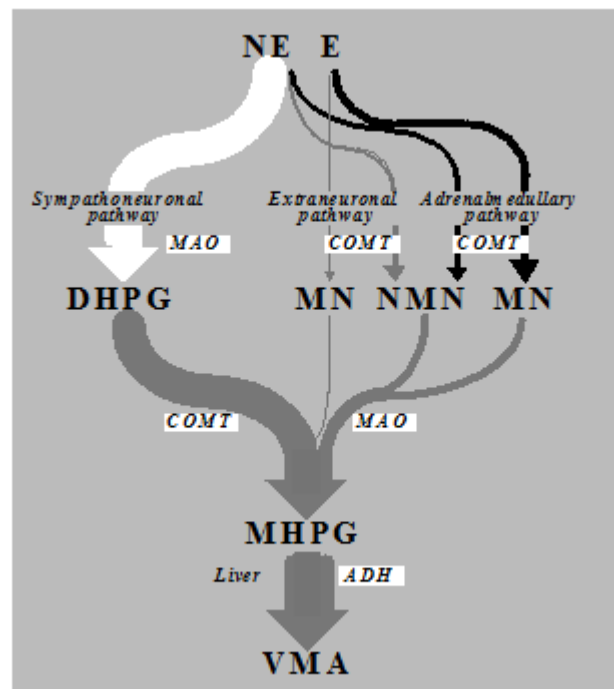


Figura 9



Testul de inhibiție prin clonidină

Clonidina este un medicament hipotensor. El inhibă secreția de noradrenalină și adrenalină. Se utilizează pentru diferențierea unei hipersecreții moderate de adrenalină și noradrenalină în cursul unei hipertensiuni comune, de aceea masivă observată într-un feocromocitom. Pentru acest test administrăm pe cale orală 300 μg de clonidină o dată la pacient. Dozăm normetadrenalina în sânge (plasmă) imediat înainte și la 3 ore după medicament. O revenire a nivelului de normetadrenalină la valoarea normală permite eliminarea unui feocromocitom.

7. Explorarea imagistică a feocromocitomului

Ecografia, scanerul (CT) sau tomodesitometria (TDM), imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau explorarea izotopică (scintigrafia cu MIBG, scintigrafia cu octreotid marcat) imagistica prin emisie de pozitroni (TEP cu ¹⁸F(FDG, DOPA-TEP), sunt tehnici imagistice utilizate în cercetarea unui feocromocitom. Unele explorări imagistice pot fi cuplate cu tehnica de imagistică clasică (de exemplu DOPA-TEP-TDM sau DOPA-PET-CT în engleză).

Ecografia este disponibilă oriunde. O mare parte dintre pacienți purtători ai unui feocromocitom au beneficiat de o ecografie abdominală determinată de o simptomatologie abdominală atipică. Informațiile clinice insuficiente asociate cu caracterul retroperitoneal al tumorii sunt la originea unei reale lipse de sensibilitate a acestei tehnici imagistice. Noi am demonstrat în 1993 o sensibilitate de 40%. În mâini experimentate această sensibilitate este superioară.

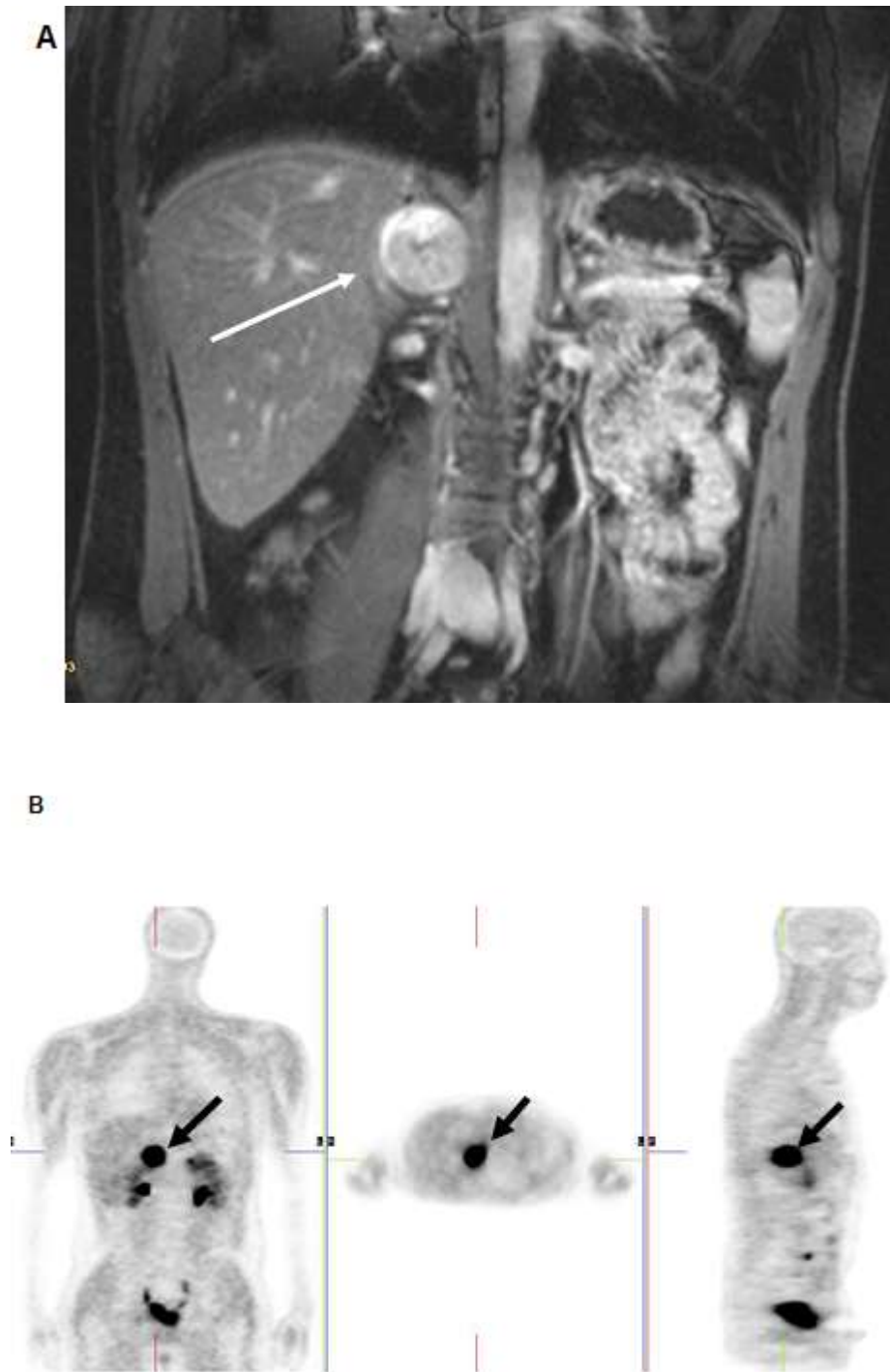
Scannerul (CT) sau tomodesitometria (TDM) după injectarea unui produs de contrast este o tehnică bună care are inconvenientul iradierii. În măsura în care poate deteriora o funcție renală deja alterată anterior, trebuie dozată creatinina în sânge (ser) înainte efectuării acestui examen. Scannerul nu se face cu injectare dacă creatinina depășește 15mg/l (ceea ce corespunde unui clearance de creatinină în jur de 30 ml/min). O rehidratare va fi făcută înainte verificării funcției renale. Produsul de contrast iodat poate demasca o hiperfuncție tiroidiană, motiv pentru care s-a convenit aprecierea funcției tiroidiene prin dozarea TSH înainte realizării scannerului. Scannerul permite realizarea de cupe transversale traversând abdomenul (ca tranșe). Imaginile se reconstituie în plan coronal și /sau sagital (în plan vertical). Puterea de rezoluție a acestui examen este de ordinul a 1 la 2mm.

Imagistica prin rezonanța magnetică (IRM) (figura 3A,B, D, E, 10A și 11) este realizată după injectarea unui produs de contrast pe bază de gadolinium. Administrat cu bună știință acest produs nu este periculos pentru rinichi. Clearance-ul creatininei trebuie să fie superior la 30ml/min. Imaginile sunt realizate de un mare magnet care crează un câmp magnetic. Examenul este zgomotos, motiv pentru care o cască sau dopuri „*Quies*” sunt puse la dispoziția pacientului pe durata examinării. Pacientul este glisat printr-un tunel relativ

îngust și acoperit de o centură largă anterior. Trebuie să rămână imobilizat circa 30-40 de minute. Numeroși pacienți, în particular copiii și persoanele care suferă de claustrofobie consideră aceasta dezagreabil, o încercare. Adiministrarea unui anxiolitic înaintea examenului poate fi utilă. Imaginea IRM poate beneficia de „ponderare” diferită(T1/T2), ceea ce permite modificarea contrastelor și detectarea țesuturilor diferite (cu structură diferită). Ca și în cazul scannerului un produs de contrast este administrat în timpul examinării pe cale intravenoasă, de felul cu pasaj precoce ce traverserază organele (faza arterială, de circa 15-20 secundedupă injectare), permițând o diferențiere încă și mai bună a structurilor anatomice.

De notat că în Franța numărul de aparate IRM este mic în raport cu numărul de locuitori. Examenul IRM trebuie înlocuit cu scannerul care durata de rendez.vous mai scurtă, dar care este o metodă imagistică iradiantă.

Figura 10



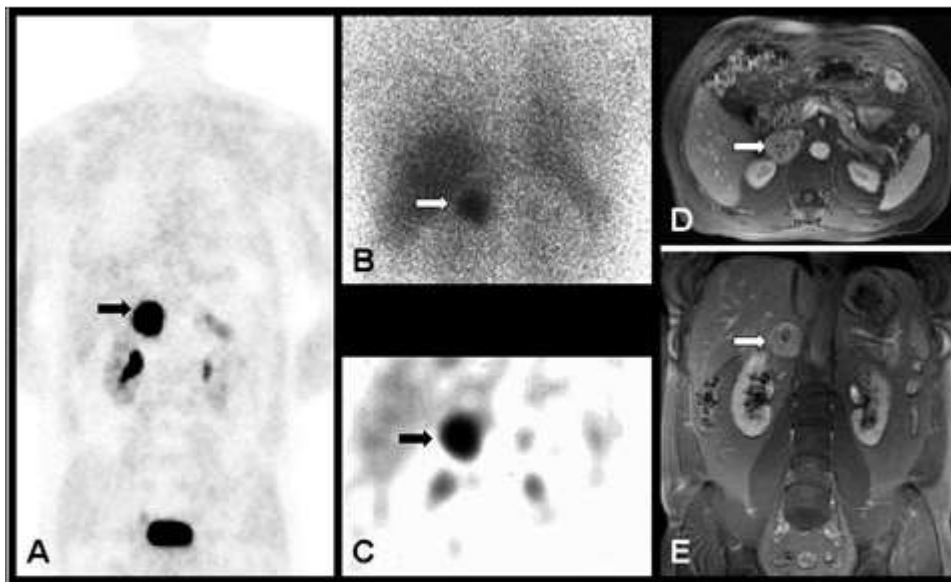
De regulă, în plus față de cupele transversale se fac imagini în plan frontal (coronar). Este posibilă, grație acestui fapt o mai bună explorare a spațiului profund al abdomenului numit spațiul retroperitoneal unde se dezvoltă mai mult de 95% dintre feocromocitoame. Se realizează cupe de 5mm grosime

pe 8-10 imagini. Sensibilitatea IRM este echivalentă cu a scannerului. Este posibil de trecut pe lângă tumori sub 1 cm situate în locuri neobișnuite.

Imagistica nucleară

Explorarea imagistică nucleară cu izotopi(figura 10, 11, 14) traduce activitatea biologică a feocromocitomului. Este utilizată pentru a lega un feocromocitom unei imagini tumorale pusă în evidență cu imaginile pe cupe (scanner sau IRM) și pentru detectarea feocromocitomului multiplu (mai multe tumori cu localizări diferite). Pentru scintigrafia convențională, un traser este [¹²³I] MIBG. Este disponibil oriunde, uneori cu o întârziere de 2-3 zile pentru comandare (figura 11).

Figura 11



O imagine pozitivă la scintigrafia cu [¹²³I] MIBG corespunde în general unui feocromocitom suprarenalian sau extra-suprarenalian. În prezența unui feocromocitom malign, acest examen poate vizualiza metastazele. El este totuși limitat de rezoluția sa și uneori feocromocitoamele mici pot trece fără a fi remarcate. Iodul liber conținut în traserul injectat se poate fixa fiziologic în tiroidă și poate masca fixarea anormală. Pentru a evita aceasta trebuie saturată tiroida cu picături de soluție iodată Lugol (început în ajunul examenului). Achizițiile sunt realizate între 4 și 24 ore după administrarea unui traser radioactiv care necesită un randey-vous cu medicul de medicină nucleară.

Numeroase medicamente pot interfera cu scintigrafia, ceea ce constituie un dezavantaj al acestei tehnici. Printre aceste medicamente remarcăm numeroase antihipertensive, medicamente utilizate în cardiologie și antidepresive. Este necesară întreruperea temporară a tratamentului dacă vrem să realizăm acest examen.

Scintigrafia cu octreotid marcat este mai sensibilă decât scintigrafia cu [^{123}I] MIBG în această indicație.

Tomografia cu emisie de pozitroni (TEP) bazată pe utilizarea de trăsori diferiți (emițători de pozitroni, cu durată de viață omologată) a căror captare este vizualizată pe camere foarte sensibile. Aceste camere conțin de asemenea un scanner, ceea ce permite cuplarea imaginilor funcționale și anatomice. TEP este prezentă de acum înainte în numeroase centre mari în particular în CHU (Centres Hospitalo-Universitaires).

18-Fluoro-deoxiglucoza (^{18}F -FDG) și 18-Fluoro-dihidroxifenilalanina (^{18}F -DOPA) (figurile 9B, 10 și 11) sunt trăsorii cei mai utilizați.

^{18}F -FDG este un zahar radioactiv care este captat de către celule în același fel ca și glucoza. În mod nespecific este captat în cea mai mare parte de feocromocitom. TEP cu ^{18}F -FDG necesită a fi a jeun de minim 6 ore înaintea injectării traserului și în caz de diabet un echilibru glicemic satisfăcător.

^{18}F -DOPA este un acid aminat marcat cu fluor 18. Este utilizat ca un precursor de catecolamine și metabolizat de feocromocitom de aceeași manieră cu DOPA. Nu este utilă blocarea tiroidei înaintea examenului, timpul cuprins între injectarea traserului și realizarea imaginii este de ordinul a 90 de minute. Contrastul și puterea discriminatorie a imaginii cu ^{18}F -DOPA TEP este net superioară celei a scintigrafiei cu [^{123}I] MIBG, ceea ce permite punerea în evidență a feocromocitoamelor de talie foarte mică. Pentru vizualizarea feocromocitoamelor, alte tehnici de medicină nucleară alternativă, cum ar fi TEP cu [^{68}Ga]DOTATOC sau [^{68}Ga]DOTATATE TEP/CT nu sunt decât rareori utilizate. Utilizăm voi aceste tehnici în explorarea feocromocitoamelor maligne (vezi capitolul 12 consacrat feocromocitoamelor maligne).

Examenele de medicină nucleară și IRM sunt complementare și au un interes particular în explorarea feocromocitoamelor intratoracice și de bazin. De exemplu feocromocitoamele intratoracice, situate în mediastinul posterior,

sunt vizibile în figurile 18, 29, și 62, feocromocitoamele paracardiacă în figurile 19, 56, și 57 și feocromocitoamele intravezicale în figurile 3E și 17.

Explorarea imagistică a feocromocitoamelor de la cap și gât

Strategia imagistică dezvoltată pentru paragangliomatoamele de la cap și gât (tumorile glomice) este diferită de feocromocitoame. Scintigrafia cu octreotid marcat este mai sensibilă decât scintigrafia cu [^{123}I] MIBG în această indicație. Achizițiile sunt realizate de la 4 la 24 de ore și uneori 48 de ore după administrarea traserului radioactiv, ceea ce necesită o programare la medicul de medicină nucleară. Acest examen necesită cel mai adesea o pregătire digestivă pentru a putea explora regiunea abdominală.

TEP cu ^{18}F -DOPA este probabil unul din examenele cele mai performante. Permite detectarea eventualelor tumori abdominale asociate. Pe lângă aceasta, explorarea cu ^{68}Ga]DOTATOC sau [^{68}Ga]DOTATATE TEP/CT dau rezultate bune pentru evidențierea tumorilor glomice multiple.

Ecografia permite măsurarea creșterii dimensiunilor unor structuri cervicale. Diferențierea între un mare ganglion limfatic și o tumoră glomică poate fi dificilă.

IRM este pentru moment examenul imagistic de ales pentru explorarea unei tumori glomice. Necesită administrarea intravenoasă a unui produs de contrast pe bază de gadolinium. Tumorile glomice carotidiene sunt prezente în figurile 12 și 20, tumorile glomice jugulare și timpanice în figura 21 și a glomusului vagal în figura 13.

Figura 12

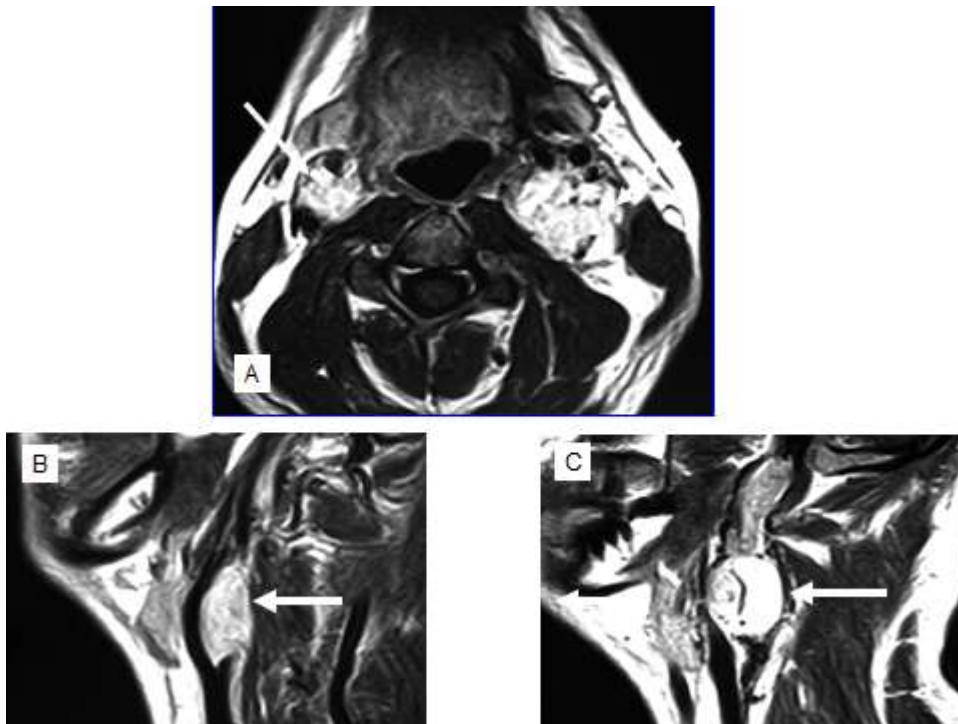


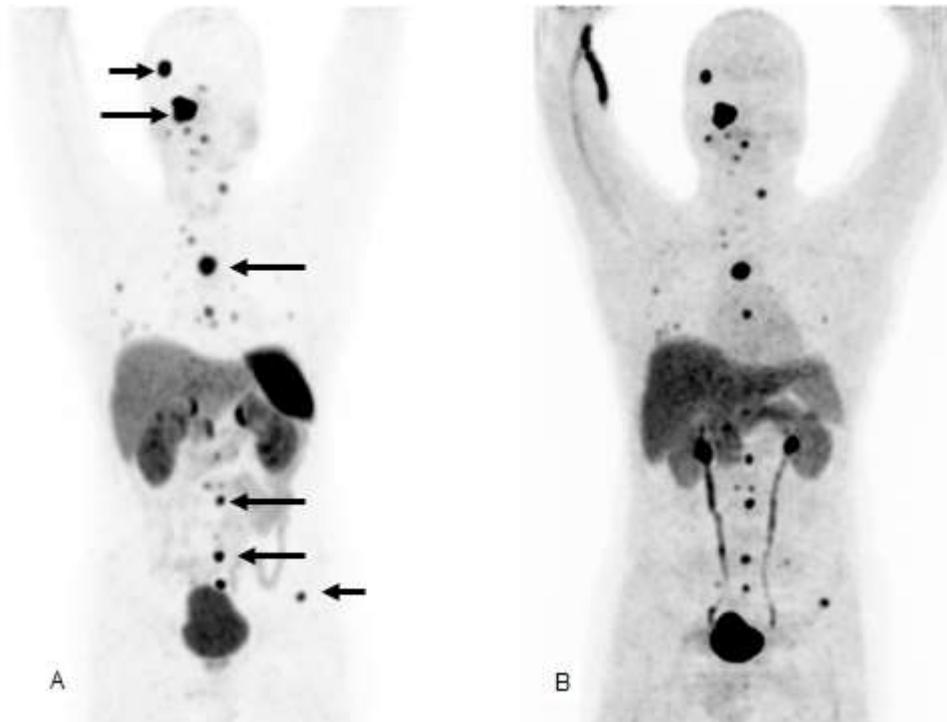
Figura 13



Explorarea cu ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga]DOTATOC sau ^{68}Ga]DOTATATE TEP/CT sunt echivalente pentru punerea în evidență tumorile glomice. Durata examenului este între 90 de minute și 2 ore. Aceasta permite o explorare de la

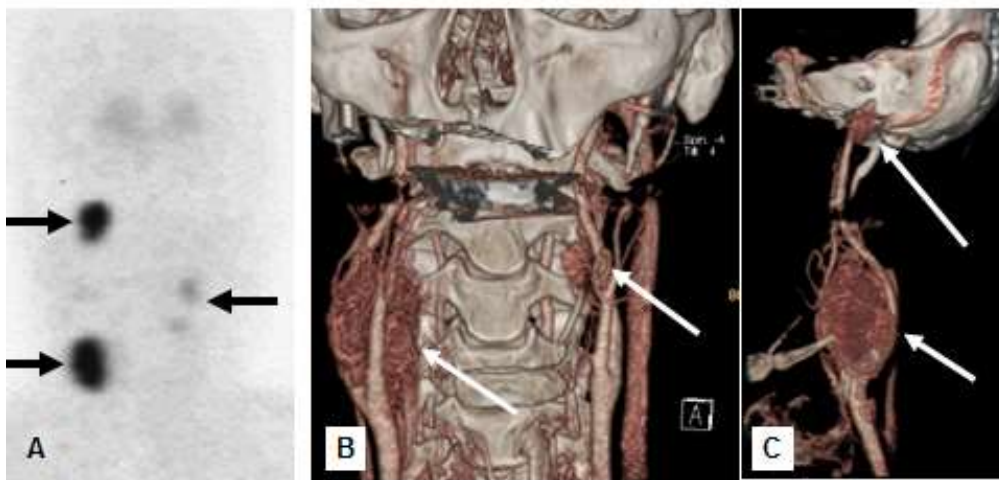
cap la bazin. Acest examen are o rentabilitate mai mare (sensibilitate) pentru căutarea tumorilor multiple sau metastazelor. (figura 14)

Figura 14



Angio-IRM și angio-scanerul (figura 15) vin să îmbogățească arsenalul diagnosticul. Este vorba de un examen realizat după un bolus de produs de contrast cu debit mare în timpul arterial. Rezultatele sunt prezente grație a numeroase prelucrări digitale a imaginilor (MIP, VRD) care pun în evidență vasele. Acest examen este prețios pentru studierea vascularizației tumorilor.

Figura 15



Câteva probleme de organizare

Multiplele tehnici de diagnostic hormonologic și imagistic pune întrebaarea strategiei de punere în practică a acestor investigații diferite. Pentru feocromocitom aceste tehnici sunt complementare. Locul tehnicii de explorare izotopică este redus pentru diagnostic, dar important în perspectiva unei intervenții chirurgicale, în măsura în care permite punerea în evidență localizarea tumorilor multiple. O problemă organizatorică este producerea și livrarea traserului izotopic în perspectiva planificării examenelor izotopice. O alta este durata examenului. Astfel, sunt necesare 24 ore pentru relizarea unei scintigrafii cu MIBG și numai 1 oră pentru examenul DOPA TEP. Dozarea catecolaminelor nu este efectuat de rutină, cotidian în multe laboratoare.

8. Pregătirea preoperatorie

Pentru pregătirea preoperatorie examenele complementare următoare sunt de asemenea realizate: o hemogramă, un bilanț al hemostazei (coagularea sanguină) și o electrocardiogramă (ECG). Obținerea unui echilibru tensional perfect în prealabil este foarte important. Pentru aceasta, idealul este atingerea unui nivel de referință tensional cu menținerea de cursă lungă a tensiunii arteriale.

Într-un mare număr de țări europene și în SUA alfa blocantele, datorită activității antagoniste catecolaminelor, au un loc privilegiat în arsenalul destinat echilibrării tensiunii arteriale. În măsura în care ele dilată arterele, alfablocantele, pot antrena uneori foarte drastic presiunea arterială, la originea unui colaps arterial. De aceea utilizarea acestor molecule necesită o atență urmărire a pacienților care trebuie bine hidratați. Este recomandat de a bea 1 litru în 30-60 minute, apoi circa 3 litri pe zi. Posologia inițială a alfablocantelor obișnuit este de 3x10mg de fenoxibenzamină (nedisponibil în Franța, labetalolul este uneori administrat). O creștere a dozelor la 3x20 sau 3x30mg conduce în general la normalizarea tensiunii.

Manipularea preoperatorie a tumorii de chirurg este susceptibilă să antreneze o descărcare crescută de catecolamine în circulația sanguină. Pentru a evita un puseu tensional brutal secundar, un alfablocant este administrat pe siringa electrică pe toată durata intervenției sub anestezie. Deși pare logică o normalizare a tensiunii preoperator, nu este sigur că această măsură poate fi eficace perfect, și mai rău cu toate măsurile, un puseu brutal de hipertensiune poate presăra intervenția chirurgicală. De asemenea ne putem întreba asupra finalității acestor măsuri de pregătire riguroasă preoperatorie,. Cu toate aceasta în stadiul actual al problemei este imposibil de avut o atitudine uniformă și pacienții se pot confrunta cu medici care exagerează această pregătire.

Intervenția chirurgicală este practică sub anestezie generală. Înaintea debutului intervenției un cateter fin este introdus într-o arteră a pumnului pentru măsurarea presiunii arteriale de manieră foarte precisă și supravegherea pe tot parcursul operației. Pentru a putea contracara un puseu de tensiune preoperatorie, un al doilea cateter este montat la o venă a gâtului (vorbim de

cale venoasă centrală). Aceasta permite anesteziștilor să fie foarte prompt în cazul creșterii tensionale și să administreze un medicament antihipertensiv puternic și activitate în proximitatea inimii pentru a evita o criză hipertensivă periculoasă. În acest fel este posibil să controlăm fluctuațiile tensionale în cursul operației, ca și în absența unei pregătiri preoperatorii minuțioase. În centrele experimentate pacienții sunt transferați în sălile de trezire pentru o supraveghere de 2-3 ore, apoi duși într-un serviciu de acuți. Numai în cazuri excepționale o supraveghere de 24 ore este necesară în reanimare.

9. Operația de feocromocitom

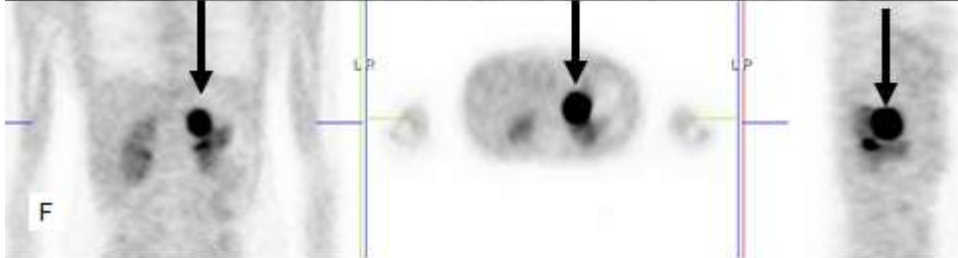
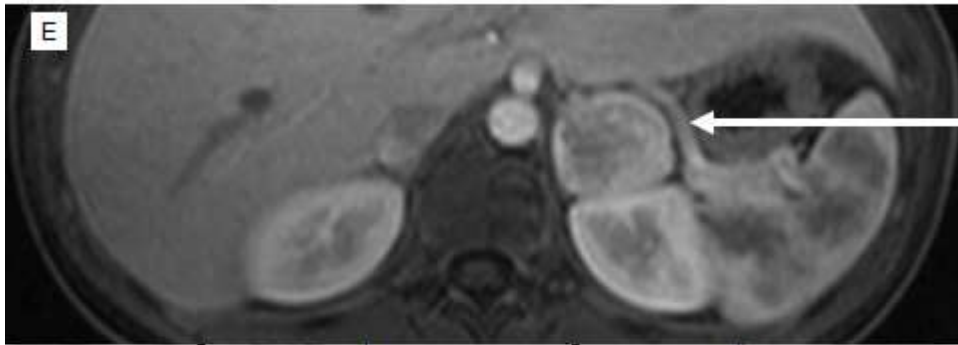
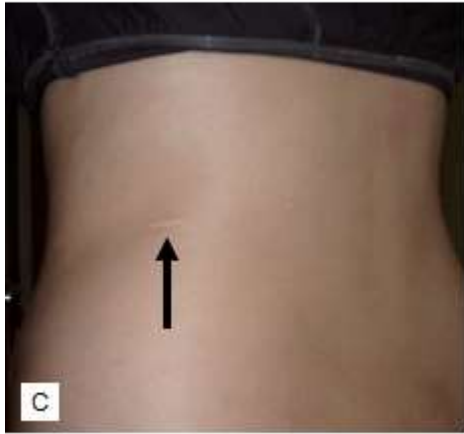
Tumori suprarenaliene

Intervenția chirurgicală de feocromocitom a evoluat considerabil în ultimii ani. Un progres esențial este dezvoltarea chirurgiei endoscopice, încă denumită chirurgie minim invazivă prin „gaură de broască” sau „butonieră” (figura 16).

În funcție de localizare de localizarea celor mai multe feocromocitoame la una dintre suprarenale, sau în imediata lor vecinătate (extra-suprarenalian, retroperitoneal), calea de abord preferată este fie laparoscopică, traversând abdomenul, fie retroperitoneoscopică, prin spate.

Figura 16





Aceste tehnici operatorii necesită o experiență consecventă și nu trebuie practică decât de chirurghii antrenați în chirurgia endoscopică a suprarenalelor. Avantajele sunt numeroase. Cicatricile sunt foarte mici consecințele estetice perfecte. Șocul operator este minim și timpul de recuperare redus. Durata spitalizării este scută și durează în medie 3-5 zile. Complicațiile cum ar fi sângerările sau infecțiile sunt excepționale. Cercetarea științifică nu a demonstrat creșterea lor prin durata a înseși operației.

Calea de abored nu necesită în general decât trei mici deschideri pentru sistemul optic al instrumentului operator. În cazul unei dificultăți de punere în evidență a tumorii, o sondă endoscopică ecografică se poate insera printr-o deschidere pentru detectarea peroperatorie a feocromocitomului. Este important de precizat că chirurgia minim invazivă poate fi folosită în toate circumstanțele și indiferent de dimensiunea tumorii. Nu există practic argumente în favoarea unei laparatomii cu o mare cale de acces abdominală. Experiența cu tehnica „prin gaură de butonieră” permite la ora actuală rezecarea a majorității feocromocitoamelor extrasuprarenaliene pe cale endoscopică. Progresele au făcut posibilă, la unii pacienți, introducerea tuturor instrumentelor printr-o singură mică incizie și de scoatere a tumorii pe această cale. (figura 16)

Feocromocitomul suprarenalian trebuie, dacă e posibil, să fie operat printr-o tehnică conservatoare, permițând prezervarea unei cantități de țesut sănătos din suprarenala operată. Limita dintre țesutul tumoral și țesutul normal al suprarenalei este în general mai bine vizibil în cazul intervenției endoscopice decât în cazul laparotomiei, ceea ce face gestul conservator mai facil. În cazul feocromocitoamelor bilaterale, tehnica endoscopică permite în cazul rezecării celor două tumori prezervarea unui maxim de parenchim (țesut) suprarenalian normal. Aceasta permite prezervarea producției vitale de cortizon la circa 9 din 10 pacienți având feocromocitom bilateral. După intervenția pe cele 2 suprarenale în cazul feocromocitomului bilateral sau după intervenția pe o suprarenala atunci când suprarenala contralaterală e deja fragilizată după trecerea printr-o altă operație sau un accident, este posibilă testarea aptitudinii funcționale a țesutului suprarenalian cruțat de un test la ACTH (vezi paragraful următor operației).

Reintervenții

O reintervenție este întotdeauna delicată pentru un chirurg. Noua intervenție poate fi localizată fie la distanță de prima, fie interesând aceeași regiune anatomică. O primă intervenție, de exemplu apendicectomie, o colecistectomie sau o histerectomie poate fi la originea constituirii unor bride care se formează în abdomen. La reintervenția pe cale endoscopică trebuie consacrat timp pentru degajarea căii de acces la feocromocitom de aceste bride. Aceasta poate fi întotdeauna evitată dacă la reintervenție se urmărește o altă cale de abord (de exemplu prin spate) față de prima operație.

Intervenția este și mai delicată dacă se efectuează pe un teritoriu deja operat, de exemplu dacă există o recidivă (un nou feocromocitom) pe un suprarenal deja operat. Eliberarea și ablația tumorii pe cale endoscopică este de asemenea foarte cronofagă, dar ea se poate reduce pe cât posibil în mâini experimentate.

Tumorile la copil

Feocromocitoamele și tumorile glomice sunt rare la copil, se dezvoltă asemănător cu cele de la adult și adolescent. Gestul operator este făcut și mai dificil de talia mică a organismului. În aceste circumstanțe localizarea precisă preoperatorie a tumorii prin tehnici de imagistică, este capitală. Recurgerea la chirurgia endoscopică este favorabilă cu incizie minimă. În aceste circumstanțe trebuie să luăm în considerare măsura posibilă de a interveni pentru rezecția tumorii printr-o singură butonieră.

Tumorile abdominale extrasuprarenaliene și tumorile din vecinătatea vaselor

Multe feocromocitoame extrasuprarenaliene sunt situate în vecinătatea imediată a suprarenalelor. Uneori este imposibil înaintea operației de determinat dacă feocromocitomul se dezvoltă pornind de la suprarenală sau este distinct. Aceste tumori sunt mereu situate în vecinătatea imediată a marilor vase, artere cum ar fi aorta sau vene cum ar fi vena cavă inferioară (fig. 3B, 16A, 50C, 50I). Unele tumori se dezvoltă între aceste structuri vasculare. Astfel de intervenții sunt dificile pentru chirurghi. Nu sunt rare situațiile când se discută preoperator și

se convine de a face o laparotomie sau este posibilă intervenția pe cale endoscopică. Datele despre mărimea tumorii, caracterul unic sau multifocal, potențialul său malign sunt luate în calcul pentru decizia strategiei operatorii. Totuși, plecând de la experiența centrului de referință nu există argumente decisive pentru impunerea unei laparotomii clasice. De exemplu argumentul care spune că o incizie largă permite o ameliorare a câmpului operator nu este convingătoare. În consecință feocromcitoamele extrasuprarenaliene pot și trebuie de asemenea operate pe cale endoscopică. Tumorile situate în peretele vaselor (fig. 3^E și 17) sunt rare, dar clasice. Până în prezent aceste tumori erau rezecate printr-o chirurgie „deschisă“ rezecând de asemenea și o parte din vas. Acest tip de intervenție constă în decuparea unui orificiu în vas ale cărui margini sunt secundar alipite și suturate. Ablația pe cale endoscopică a acestor tumori nu conduce tot timpul la deschiderea vaselor și nici la rezecția vezicală parțială.

Fig. 17

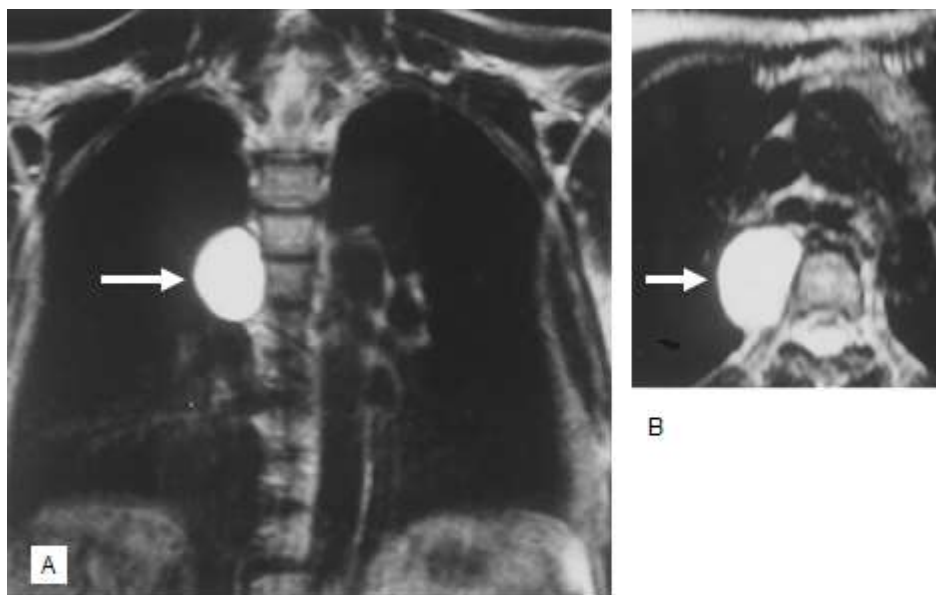


Tumorile cavității toracice

Fecromocitoamele toracice se dezvoltă fie în partea posterioară a cutiei toracice în vecinătatea lanțurilor ganglionare paravertebrale fie în proximitatea inimii adică în mediastin. Exemple de tumori ale lanțurile ganglionare paravertebrale sunt date în fig. 18, 60 și 62; exemple de tumori paracardiace în fig. 19.

Ablația tumorilor lanțurilor ganglionare paravertebrale este în general posibilă pe cale endoscopică. În timpul anesteziei generale un singur plămân este ventilat, ceea ce este suficient pentru asigurarea unei oxigenări corespunzătoare. Celălalt plămân este colabat, ceea ce lasă avantajul plasării operatorului în centrul cutiei toracice unde se situează tumora. În acest spațiu instrumentele de chirurgie endoscopică pot fi utilizate în siguranță pentru a proceda la ablația tumorii. Pentru tumorile de volum mare operatorul trebuie să se asigure să nu lase structuri vasculare de proximitate care asigură vascularizația măduvei spinării.

Figura 18



Tumorile mediastinului trebuie extirpate de un chirurg cardiac sau toracic. Pentru tumorile de talie mică gestul este în general simplu și necomplicat. Pentru tumorile foarte voluminoase (de exemplu ilustrate în fig. 20), lezarea potențială a multor nervi este inevitabilă.

Figura 19



Abordarea feocromocitoamelor mute

Fecromocitoamele mute sunt tumori care respectă criteriile imagisticii medicale pentru feocromocitoame dar nu produc nici un simptom. Astfel de feocromocitoame sunt întâlnite din ce în ce mai frecvent. Le găsim mai ales la persoane identificate ca și purtătoare a unor mutații genetice predispozante la feocromocitom (RET, VHL, SDHB și SDHD). Descoperirea unei astfel de tumori poate avea loc:

- fie în cadrul unui bilanț clinic inițial și paraclinic la o persoană explorată într-un context de afectare familială;
- fie în cadrul urmăririi efectuată la o persoană deja operată de un feocromocitom în trecut;

- fie urmând descoperirii unei alte patologii care poate surveni asocierii cu un feocromocitom în contextul sindroamelor de boli asociate.

În acest caz de exemplu este asocierea unui cancer de medulară tiroidiană în contextului unei neoplazii endocrine de tip II, determinat de o mutație a genei RET.

La ora actuală, experții nu sunt toți de acord pentru definirea abordării unei astfel de tumori, în special de a conveni dacă se operează sau dacă se lasă pe loc.

Din acest motiv este indispensabilă urmărirea stabilizării tensiunii arteriale la acești pacienți. Trebuie repetată măsurarea tensiunii arteriale și punerea unui holter tensional pentru 24 ore. Toate argumentele trebuie luate în considerare în această decizie.

Evocăm mai jos câteva situații particulare:

1. La o femeie tânără ablația tumorii este favorabilă în măsura unei eventuale sarcini care se acompaniază de crize hipertensive, legate de stimularea mecanică a unui feocromocitom prin uterul gravid sau prin mișcările feteului. Aceste considerații sunt valabile pentru feocromocitoamele intraabdominale, aducă pentru 95% dintre feocromocitoame.

2. Punerea în evidență a unei mutații predispozante poate servi ca și ghid decizional în sensul unei decizii chirurgicale sau dimpotrivă o simplă urmărire. Mutațiile genelor RET sau SDHD sunt excepțional asociate cu evoluția dramatică a feocromocitomului. Aceasta constituie un argument împotriva intervenției chirurgicale. În contextul unei mutații a genei VHL sunt descrise observații izolate de evoluție malignă. Aceasta nu înseamnă întotdeauna suficient pentru a sugera o operație. Dimpotrivă, în cazul unei mutații a genei SDHD circa o treime din pacienți cunosc o evoluție malignă, ceea ce reprezintă un argument important în favoarea exerezei tumorale. Catecolaminele sau metanefrinele pot fi normale sau crescute. În consecință dacă concentrația lor este ridicată este logic să se exploreze dacă tumora secretă hormoni în circulația sanguină. Nu există directive în favoarea unei operații decât dacă hormonii circulanți sun crescuți, majoritatea specialiștilor fiind de acord în favoarea unei sancțiuni medicale în aceste circumstanțe.

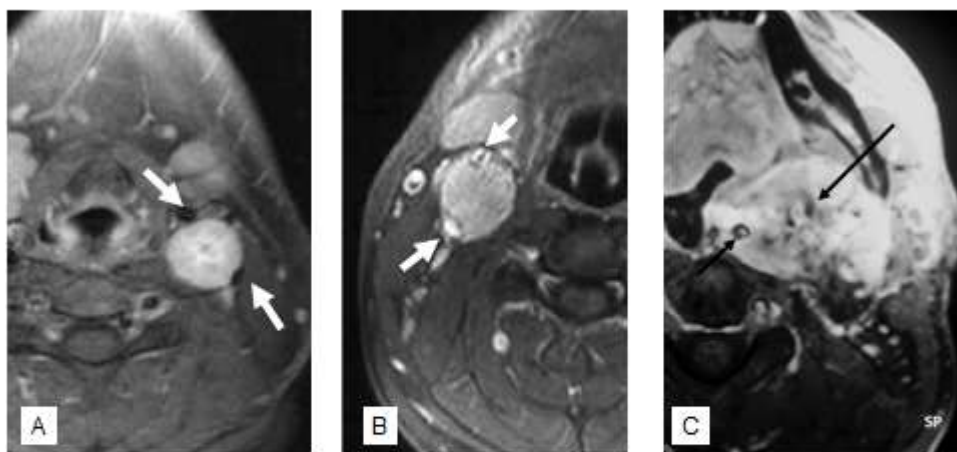
9. Abordarea chirurgicală și non chirurgicală a paragangliomelor de la cap și gât

Paragangliomurile capului și gâtului, numite de anglo-saxoni „*Head and Neck Paragangliomas*” se identifică de multe ori ca o entitate aparte. Nu se manifestă prin simptomele clasice de hipertensiune arterială sau de crize sudorale, dar prin extensia lor în spațiu, prin semne de compresiune sau de infiltrare a structurilor vecine.. Ele sunt atașate sistemului parasimpatic al sistemului nervos autonom și se colorează prost prin tehnicile de colorare histologică pe secțiuni fine, ceea ce le-a adus denumirea de „non cromafine”. Apartenența lor de sistemul parasimpatic al sistemului nervos autonom nu face obiectul unor considerații particulare, ele fiind abordate de chirurgii ORL sau neurochirurgi.

Cele mai frecvente sunt tumorile glomusului carotidian (figurile 7, 12 și 20). Ele

Sunt situate în vecinătatea imediată a arterelor carotide primitive dividerea lor în carotida externă și carotida internă. Ele sunt de asemenea foarte aproape de nervii vagi și de marile trunchiuri venoase care drenează capul și gâtul. Ca toate tumorile paraganglionare, feocromocitoamele și tumorile glomice sunt bogat vascularizate. O clasificare a repartiției și extensiei tumorilor glomusului carotidian a fost propusă de un chirurg ORL, Shamblin. Clasificarea Shamblin comportă 3 stadii. Stadiul I corespunde tumorilor situate în proximitatea vaselor mari ale gâtului, în imediata vecinătate a arterelor carotidiene interne și externe (figura 20 A). Tumorile de stadiul II (figura 20 B) încep înconjurarea acestor vase și le invadează parțial pînă când structurile vasculare sunt complet înglobate, invadate în tumorile de stadiu III (figura 20 C)

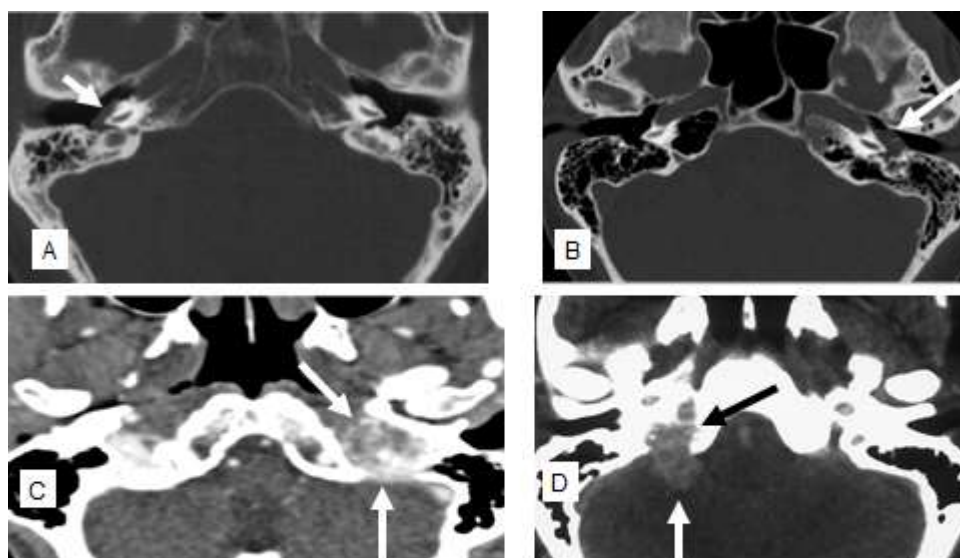
Figura 20



Din proximitatea stânsă cu vasele cu debit sanguin important, este de înțeles că abordarea chirurgicală a tumorilor glomusului carotidian este în mod particular dificilă. Nu este rar când condițiile sunt dificile tehnic și intervenția durează mai multe ore. Pe de o parte trebuie evitate structurile vasculare și nervoase învecinate, pe de altă parte trebuie imperativ ligaturate vasele afluate (care pătrund în tumoră) și efluate (care ies din tumoră). Printre complicațiile clasice semnalăm leziunile nervilor cranieni, în particular a nervilor vagi și pneumogastric. Afectarea nervului vag poate antrena tulburări de deglutiție (cale falsă) și răgușeală.

Tumorile glomusului jugular și timpanic (figura 21) sunt foarte rare. Cele două structuri anatomice sunt foarte apropiate și vorbim de tumorile glomusului jugulo/timpanic. Aceste tumori sunt clasificate în patru stadii (de la A la D) descrise de chirurgul ORL Fisch. Exemple de tumori în stadii de la A la D sunt ilustrate în figurile 21A la D.

Figura 21



Clasificarea Fisch permite punerea indicației operatorii și urmărirea postoperatorie. Pacienții purtători de astfel de tumori se plâng frecvent de ygomote în urechi (acufene) au de scăderea auzului (hipoacuzie) după locul de dezvoltare a tumorii. Aceste tumori se dezvoltă în vecinătatea unor artere, vene sau nervi importanți. Nervul vag și nervul facial pot fi înglobați de tumoră. Abilitatea chirurgului este foarte importantă. Sechele ireversibile se pot dezvolta de la tumoră sau de la intervenție. Genetica moleculară joacă un rol important în abordarea tumorii glomice. Ea permite o mai bună înțelegere a istoriei naturale a acestor tumori. Se identifică persoanele purtătoare de gene SDHB, C și D care au un mare potențial evolutiv. Aceasta duce la investigarea imagistică a pacienților care prezintă risc tumoral important. Imagistica descoperă paragangliome asimptomatice sau în stadii pre sau infraclinice. Indicația operatorie depinde de evolutivitatea tumorii.

Tratamentul de referință al PGL glomic este chirurgical. Totuși morbiditatea imediată a chirurgiei atinge 40% din cazuri având grade variabile. Radioterapia externă poate constitui o alternativă în cazuri selecționate. Există un consens pentru iradierea formelor inextirpabile, recidivante după chirurgie, survenite la pacienți neoperabili din cauza vârstei și pentru iradierea postoperatorie a formelor maligne. Efectele secundare ale radioterapiei sunt foarte rare și în general moderate, mergând de la o esofagită la o xerostomie (uscăciunea gurii) și

excepțional toxicitate pe nervii cranieni. Riscul de cancer secundar pe termen lung este minim (mult inferior la 1/1000), face această opțiune dificilă la pacienții tineri purtători al unei forme puțin evolutive. Radioterapia antrenează o oprire a creșterii tumorii cu o stabilizare imagistică; un răspuns complet este observat la aproximativ 20% din cazuri. Aportul iradierii pe stereotaxie permite ameliorarea cruțării țesutului sănătos înconjurător, mai ales a glandelor salivare. Radiochirurgia prin energie gama este de considerat în unele cazuri dar această tehnică este accesibilă doar în spitalele universitare.

Informații suplimentare se găsesc în capitolul consacrat diagnosticului de genetică moleculară.

10.Examenul histologic

Feocromocitoamele și paraganglioamele sunt constituite din celule și din celule de susținere, care constituie mici cordoane celulare numite ”Zelballen”. Celulele principale sunt în general mari cu nucleu voluminos. Ele asigură sinteza de catecolamine. Punerea în evidență de Chromogranina A este proba este vorba de o tumoră endocrină activă. Celulele de susținere sau celulele susținătoare au un aspect fusiform și un nucleu mic. O caracteristică a tumorilor este bogăția lor vasculară, unde domină capilarele, dar în mod egal și vase de calibru mai mare. Feocromocitoamele pot prezenta semne degenerative cum ar fi remanierele necrotice sau cicatricile conjunctive.

Tumorile se dezvoltă cel mai adesea în cordoanele ”Zelballen” și este bine vascularizată (figura 22). Analiza histologică nu permite, spre deosebire de alte tipuri tumorale să se determine dacă feocromocitomul este benign sau malign. Nu putem afirma caracterul malign al unei astfel de tumori decât dacă se însoțește de metastaze. Metastazele sunt răspândiri, migrări de celule tumorale în ganglionii limfatici sau în organe la distanță; vorbim de metastaze viscerale sau sistemice. Aceste metastaze se dezvoltă mai frecvent în plămân, în ficat sau os.

Progresia tumorii în țesutul adipos adiacent (figura 24) poate fi un argument în favoarea malignității, dar nu este patognomonic (nu este o certitudine). Alte semne de malignitate sunt descrise dar nu dau certitudine: multiplicări celulare numeroase, forme celulare foarte neregulate (figura 23) și progresia de burgeoane celulare tumorale în interiorul vaselor (figura 25).

Astfel de constatări permit anatomopatologului (medicul care analizează piesa operatorie), să atribuie puncte acestor observații, apoi adunând aceste puncte să elaboreze un scor care reflectă potențialul de malignitate a tumorii. Scorul cel mai utilizat este Thompson (tabel 2). Acest sistem de scor nu este unanim acceptat de specialiști. O utilizare nesocotită a unui scor poate genera neliniște pacientului. Acest scor aduce argumente pentru propunerea unei urmăriri apropiate.

O altă învățătură importantă a analizei microscopice a tumorii este analiza limitelor secțiunilor piesei operatorii. Aceasta permite de a ști dacă tumora este ezechată (ridicată) în totalitate (până în țesut sănătos) sau rămâne tumoră în organism (limită în zona tumorală). Aceasta poate fi sursă de neînțelegere, pentru că chirurgul afirmă că a extirpat tumora în totalitatea sa, ceea ce nu poate

fi confirmat de anatomopatolog. În caz de dubiu judecata chirurgului este preponderentă.

Tabel 2

Un scor $PASS \leq 3$ este în favoarea unui comportament benign.

Un scor $PASS \geq 4$ este un argument în favoarea potențialului malign.

Figura 22

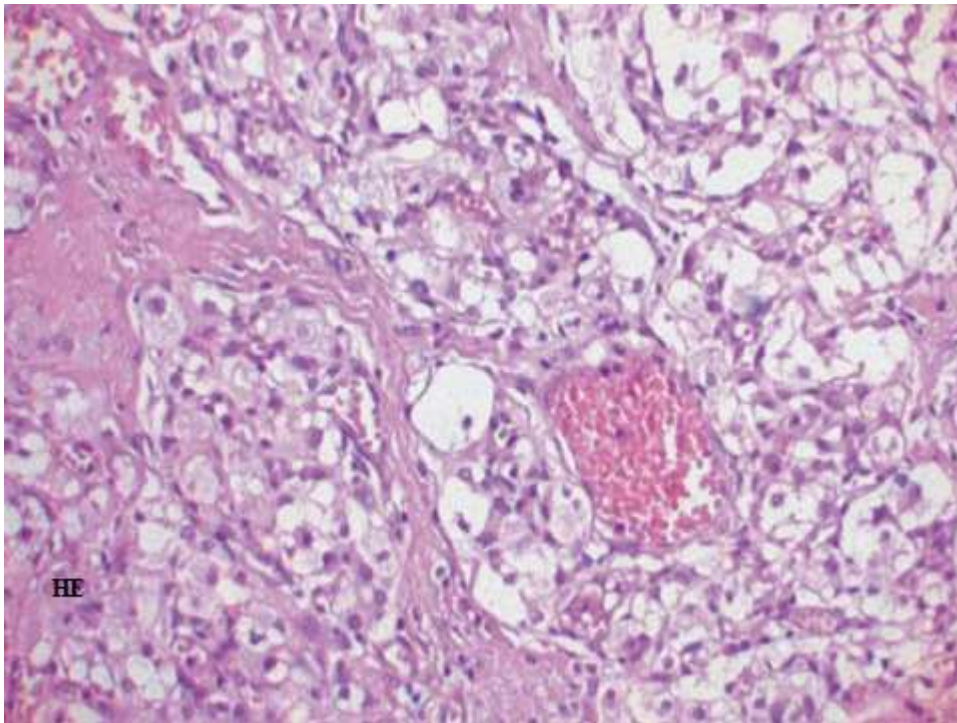


Figura 23

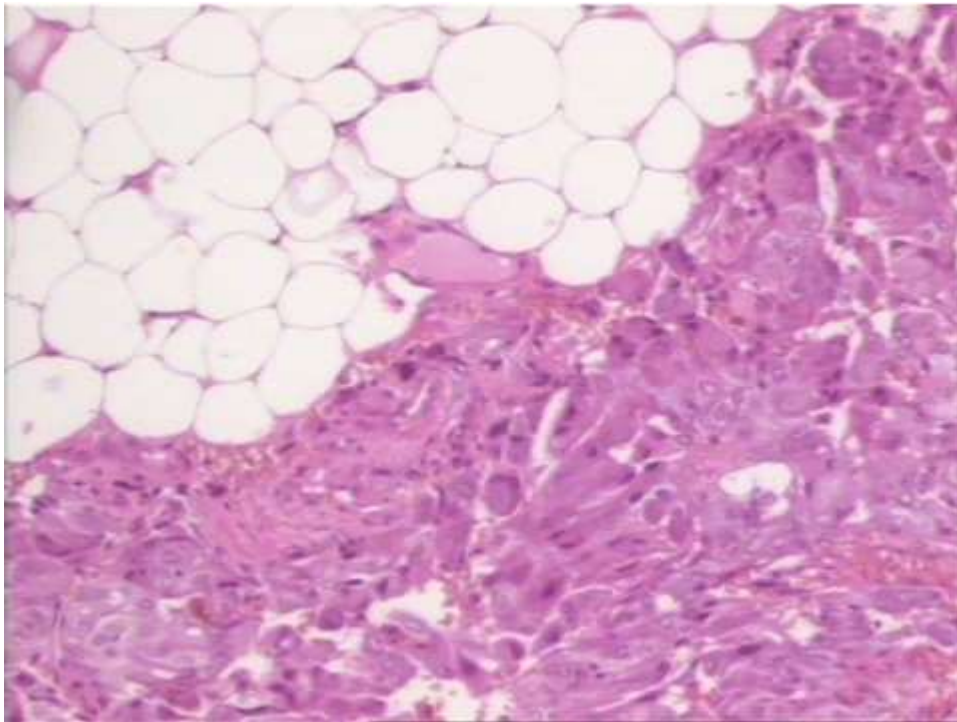


Figura 24

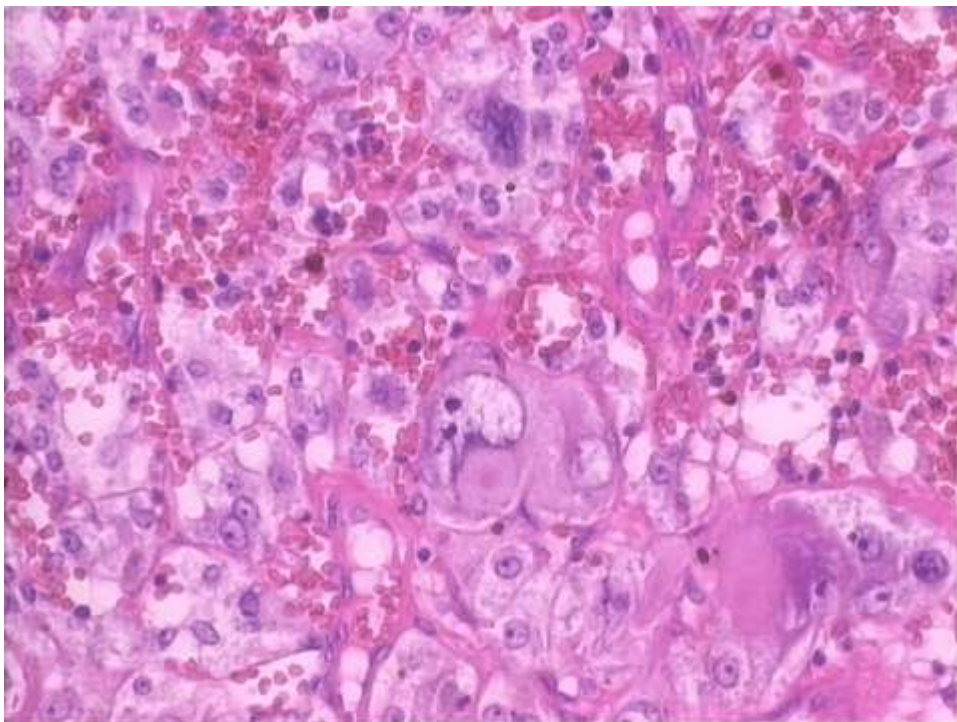
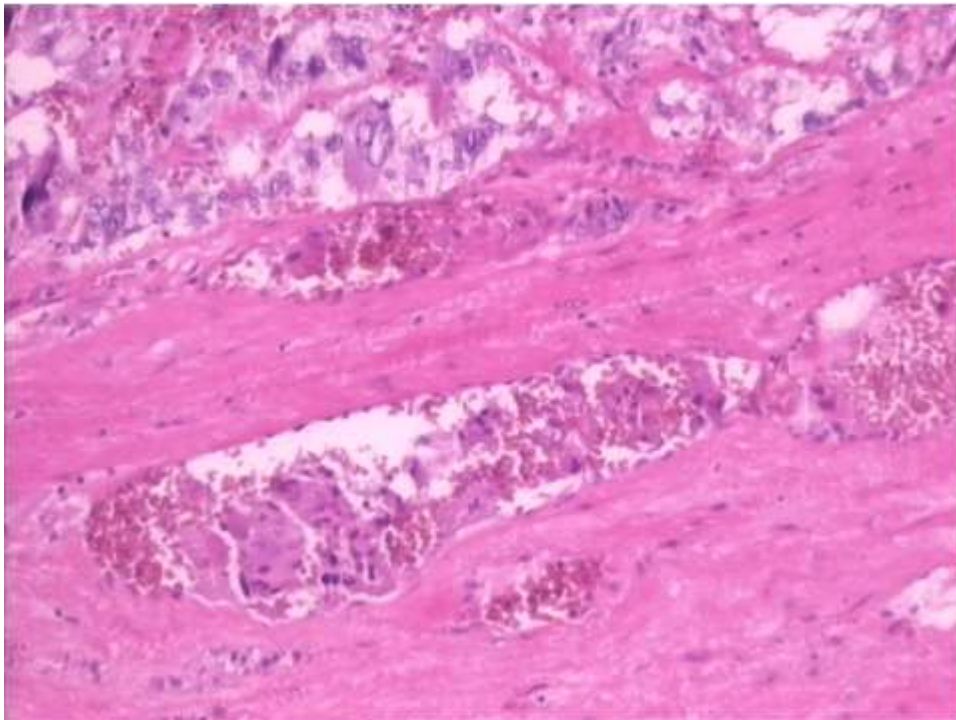


Figura 25

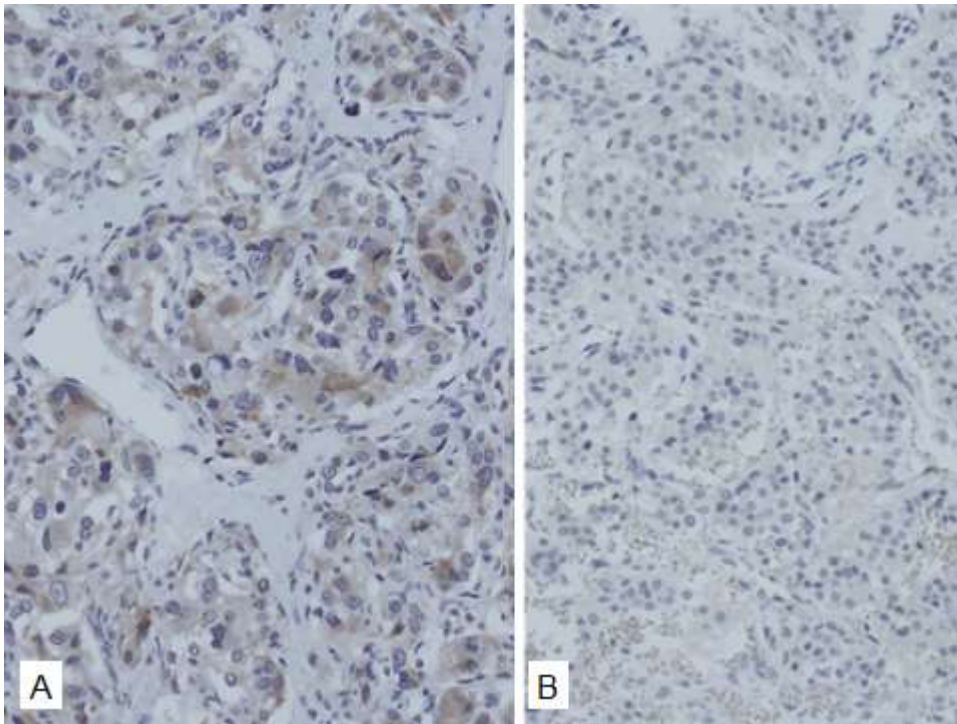


Imunohistochimie

Studiile de imunohistochimie utilizează marcajul prin anticorpi antiproteine. Analiza histologică de rutină în feocromocitom și paragangliome utilizează imunomarcajul pentru Chromogranina A pentru a diferenția tumora de țesuturile care o înconjoară.

De curând marcajul imunohistologic analizează prezența de proteine codate prin gene țintă, Dacă marcajul este anormal este posibil proteinele să aibă o structură alterată urmare a mutațiilor genelor care le codează. De exemplu un examen normal arată clar marcajul corespunzător complexului SDHB+SDHC+SDHD (figura 26A). Dacă marcajul este absent mutația la una din aceste gene este probabilă (figura 26 B) Rezultatele orientează în consecință pentru cercetarea geneticii sanguine. La ora actuală dispunem de studii imunohistochimice pentru proteinele MEM127, SDHA și MAX.

Figura 26 A și B



11. Urmărirea postoperatorie

Urmărirea postoperatorie a feocromocitoamelor și tumorile glomice au ca obiectiv:

1. aprecierea succesului operației

2. determinarea riscului de dezvoltare a altor tumori prin studii de genetică moleculară a genelor de susceptibilitate (RET, VHL, SDHB, SDHD, SDHC, TMEM 127)

3. discutarea cu pacientul despre rezultatele analizării microscopice a piesei operatorii. În cazul foarte rar al unui feocromocitom malign sau a unei tumori glomice maligne, trebuie inițiate tratamente complementare de medicină nucleară sau chimioterapie și dacă e cazul oranzat.

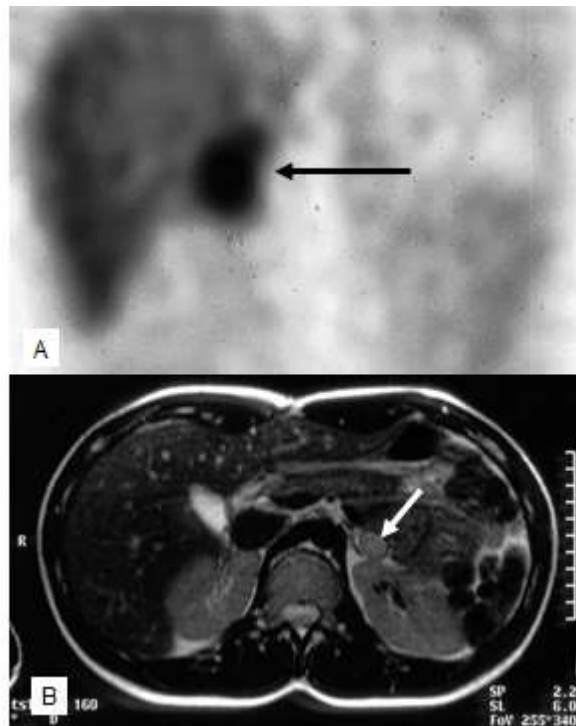
De regulă, chirurgul informează pacientul despre caracterul complet sau incomplet al exerezei tumorii. Din acest motiv urmărirea postoperatorie este trunchiată. Tratamentul preoperator s-a încheiat iar pacientul este considerat ca și vindecat, ceea ce se întâmplă în cele mai multe cazuri. Pacienții sunt neliniștiți de a fi purtătorii unei tumori foarte rare, propunerea unei supravegheri postoperatorii fiind pertinentă când se impune. Această supraveghere este în general asigurată de un endocrinolog sau de medicul generalist și în caz de tumoră glomică de un orelist.

Tensiunea arterială trebuie urmărită regulat. Se așteaptă normalizarea ei sub tratament sau spontană.. dacă ablația tumorii a fost completă, se așteaptă o normalizare a hormonilor secretați în exces (catecolamine sau/ și derivați metoxilați). De aceea acești parametri sunt repetați pentru studierea scăderii acestor hormoni la valori de referință.

O investigație imagistică de control postoperator nu se realizează în general. Nu este necesară dacă tensiunea arterială și nivelul hormonilor se normalizează.

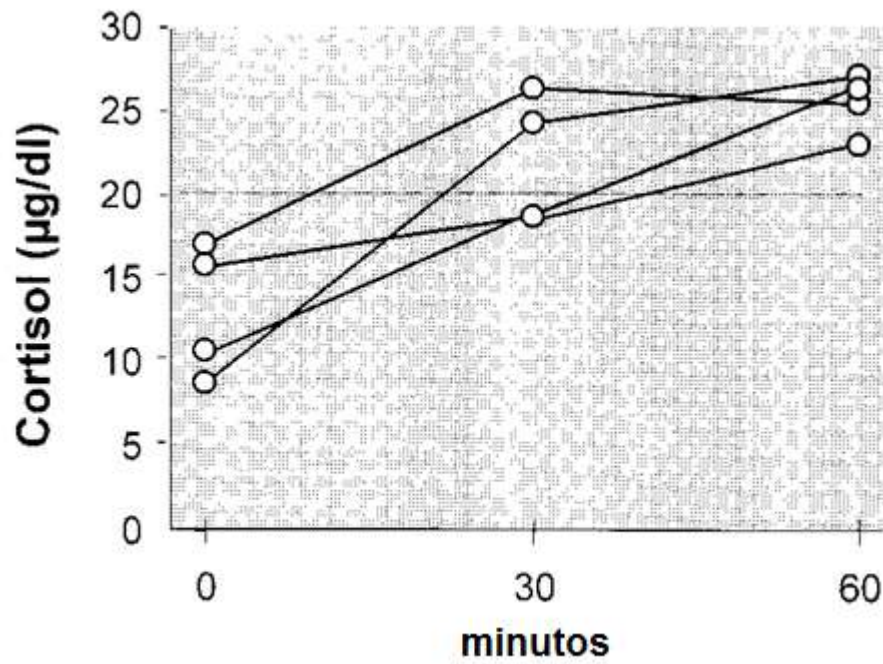
Ablația feocromocitomului suprarenalian bilateral este o situație particulară ca și rezecția unui feocromocitom la un pacient deja operat pe suprarenala contralaterală (figura 27).

Figura 27



În acest caz este necesară evaluarea funcțională a țesutului suprarenalian restant realizat printr-un test la ACTH. Ca urmare contrar cazului în care o medulosuprarenală este pierdută funcția este compensată de sistemul nervos autonom, pierderea ambelor suprarenale conduce la insuficiență corticosuprarenală. Testul la ACTH permite testarea funcției glucocorticoide. Capacitatea de răspuns a cortexului suprarenalian este apreciată de creșterea cortisolului sanguin la 30 și 60 de minute după administrarea de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Acest test se poate realiza ambulatoriu. (figura 28)

Figura 28

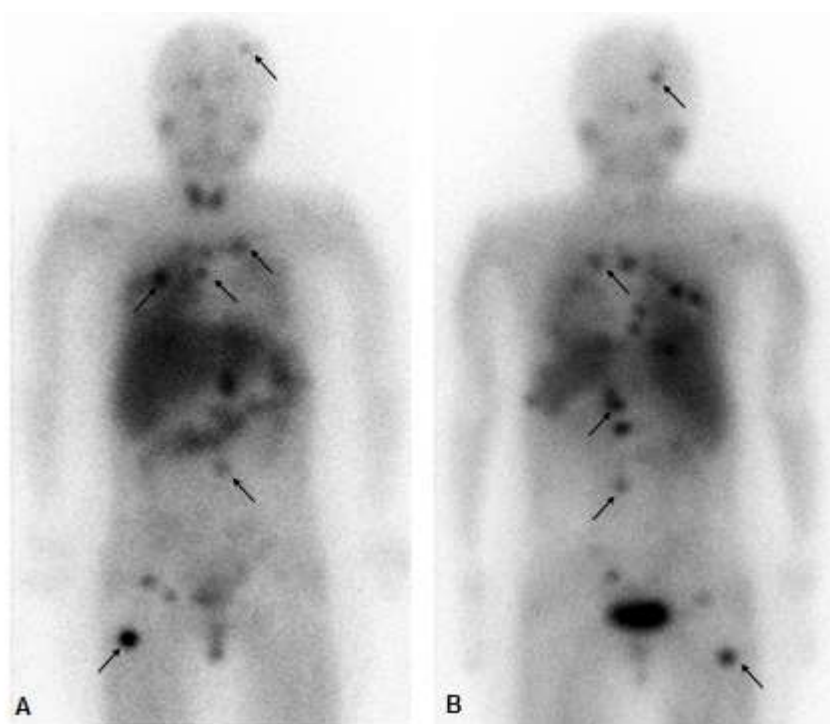


În cazul mutației unei gene de susceptibilitate predispune la forme multiple sau recidive, supravegherea durând toată viața pacientului. Programele de urmărire sunt detaliate în paragrafele consacrate fiecărei astfel de boli.

12. Feocromocitoamele și paraganglioamele maligne

Abordarea feocromocitoamelor maligne sau tumorilor glomice maligne este identică. Feocromocitoamele sunt rar maligne: doar 5% din toate originile dar într-un context genetic (SDHB) malignitatea atinge o treime din pacienți. Tumorile glomice maligne sunt încă și mai rare. Trebuie să fim siguri de diagnosticul de malignitate. Numai apariția unei metastazr la distanță permite afirmarea diagnosticului de malignitate. Diagnosticul sigur de metastaze este histologic (prin analizarea de prelevate). Detectarea clinică de metastaze se face în fața asocierii de leziuni la imagistica medicală (IRM sau scaner) și concentrația crescută de catecolamine circulante sau urinare. Punerea în evidență a leziunilor reclamă ulterior realizarea unor examene multiple ca scintigrafia cu [¹²³I] MIBG, TEP cu [¹⁸F]FDG și [¹⁸F]DOPA. Aceste examene sunt adesea mai performante decât scanerul și IRM. Rezultatele analizelor genetice pot ghida examenele nucleare. TEP cu [⁶⁸Ga]DOTATOC sau [⁶⁸Ga]DOTATATE TEP/CT sunt în curs de evaluare. Localizările cele mai frecvente ale metastazelor sunt plămânii, ficatul și scheletul (figura 29).

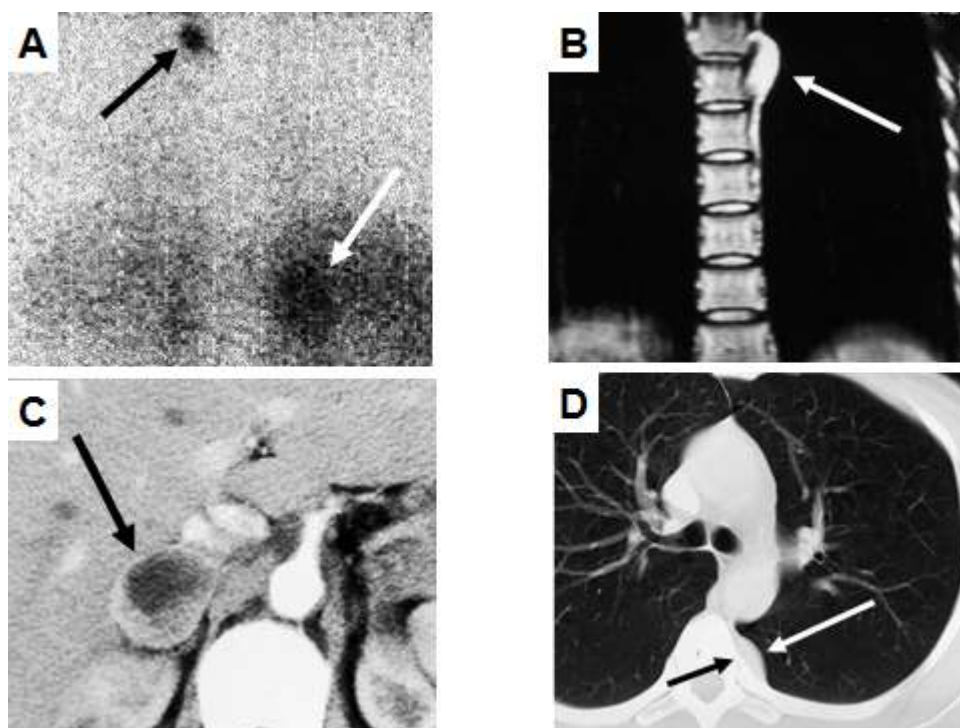
Figura 29



Diagnosticul eronat de feocromocitom malign poate fi pus în fața:

1. Apariția succesivă de mai multe feocromocitoame extra-suprarenaliene de exemplu în abdomen, unde sunt dificil de distins de metastazele în ganglionii limfatici
2. Interpretarea eronată a tumorilor multiple sincrone ca metastaze (figura 29)

Figura 30



Punerea în evidență a metastazelor modifică atitudinea terapeutică. În prezența unor metastaze ganglionare descoperite cu ocazia unei curățiri ganglionare complete sau a modificărilor histologice de malignitate nu există indicația unei reintervenții chirurgicale, dar este convenită o supraveghere apropiată. Elementul cel mai important în cura terapeutică este operația. Astfel, va trebui întotdeauna când aceasta este posibil, să procedăm la ablația chirurgicală a metastazelor. Alte posibilități terapeutice au eficiență minoră.

Radioterapia vectorizată

Un tratament prin IRA-terapie metabolică prin $[^{131}\text{I}]$ MIBG (recurgerea la radiațiile emise de iodul 131 cuplat la MIBG) este indicată dacă metastazele sunt puse în evidență prin scintigrafia de urmărire la MIBG. Dozele

recomandate sunt de 3,7 la 11,2 GBq pe cură. În general sunt necesare mai multe secvențe. O nouă doză de [¹³¹I] MIBG poate fi administrată la două luni după doza inițială. Grupul P.A.Fitzgerald la San Francisco utilizează doze net crescute de ordinul a 29,6 GBq. Principalele efecte secundare sunt o diminuare semnificativă a globulelor albe (leucopenie) și a trombocitelor (trombocitopenie) în sângele circulant, motiv pentru care este recomandată efectuarea unei prelevări de celule sușe sanguine înaintea administrării la pacient a dozelor terapeutice masive de MIBG. Pacienții cei mai responsivi sunt cei cu tumori de talie mică. Astfel o reducere chirurgicală este indicată înaintea radioterapiei vectorizate. Acest tratament permite stabilizarea bolii în multe cazuri.

O alternativă la IRA-terapie metabolică prin [¹³¹I] MIBG este reprezentată de [¹⁷⁷Lu]DOTATATE sau [⁹⁰Y]DOTATOC sau mai precis [⁹⁰Y]DOTATATE, terapie indicată pentru feocromocitoamele maligne cu metastaze puse în evidență cu [⁶⁸Ga]DOTATOC sau mai precis [⁶⁸Ga]DOTATATE sau la scintigrafia cu octreotid marcat (Octreoscan). Tratamentul constă în administrarea a 1,5 GBq/m² suprafață corporală cu [⁹⁰Y]DOTATOC sau [⁹⁰Y]DOTATATE sau a unei doze fixe de 7,4 GBq de [¹⁷⁷Lu]DOTATATE. Obișnuit se fac 4 cure terapeutice la interval de 2 luni. Datorită nefrotoxicității (toxicitate la nivel renal) al [⁹⁰Y]DOTATOC sau [⁹⁰Y]DOTATATE măsuri de protecție renală sunt luate înaintea tratamentului (o perfuzie de acizi aminați de exemplu). Șansele de succes cu acest tratament sunt puțin cunoscute. Absența progresiei bolii este deja considerată ca un cert succes terapeutic.

Chimioterapie

Chimioterapia feocromocitoamelor maligne poate fi asociată unui tratament isotopic sau este propusă după IRA-terapie metabolică dacă acest tratament s-a dovedit ineficace. Protocolul de chimioterapie standard (protocolul d' Averbouch) asociază Cyclophosphamida, Vincristina și Dacarbazina (CVD). Această secvență de 48 de ore este repetată de manieră lunară 3 până la 6 luni în funcție de răspuns și de toleranță. Eficiența terapeutică a chimioterapiei este apreciată pe reducerea catecolaminelor în plasmă și urină sau reducerea taliei tumorii. O remisiune completă este obținută la 20% dintre pacienți, o remisiune parțială la 45%.

În absența eficienței protocolului CVD, alte molecule pot fi încercate ca Vindesina/DTIC, AraC, CDT plus antraciclina, combinații de Vepeside,

Carboplatin, Vincristin, Ciclofosfamida, Adriamicina sau Temozolomide plus Thalidomide.

Feocromocitoamele și paraganglioamele sunt caracterizate printr-o neovascularizație importantă cu arhitectură neregulată. Această vascularizație este legată adesea de caracterul malign și are supraexpresia VEGF și a unuia din receptori VEGFR2. Dezvoltarea recentă a inhibitorilor multipli de proteinkinaze permitețiintire a acestor tipuri de neoplazieprin intermediul receptorilor activați atunci când se pune în evidență neoangiogeneza (VEGFR2, PDGFR), dar și a căii de semnalizare activată când sunt proliferați celulare tumorale (cRaf, c-KIT, FLT-3). Studiile preclinice încearcă să evalueze potențialul a doi inhibitori multipli de proteinkinaze, Sunitinib și Sorafenib de a fâna proliferarea celulelor tumorale și neoangiogeneza în feocromocitoame/paraganglioame.

Secundar este evaluat interesulasocierii lor cu Temozolomide, un agent alkylant utilizat în tratamentul feocromocitoamelor/paraganglioamelor maligne dar eficacitatea rămâne scăzută.

Aceste studii preclinice sunt realizate paralel cu noi încercări clinice (First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma: FIRSTMAPP) în interiorul ENS@T care asociază 10 laboratoare internaționale.

La termen, aceste studii își propun o noua abordare terapeutică pentru a putea îmbunătății eficiența tratamentelor actuale utilizate pentru acest tip de tumori.

Grefa de celule sușe autologe

Înainte începerii unei chimioterapii planificate sau IRA-terapii prin MIBG cu iod 131 în doză forte, este recomandabil să se efectueze o afereză (prelevarea de celule sușe). Aceasta permite să avem la dispoziție celule sușe din propriul corp (autologe) în cazul în care pacientul prezintă o distrugere a celulelor sale imunitare (aplazie medulară) ca urmare a toxicității tratamentului. Această precauție este în mod particular indicată în cazul infiltrării scheletului cu celule tumorale. Trebuie avut în vedere că în acest caz recoltarea de celule sușe poate fi dificilă. Stocul de celule sușe poate beneficia de o stimulare prealabilă a producției lor prin GM-CSF (Neupogen sau Granocyte) Acest produs se administrează sub forma unei injecții zilnice sub piele (subcutanat) timp de câteva zile. În zilele noastre o cură de ciclofosfamidă nu este decât excepțional asociată.

13. Diagnosticul molecular

Boli ereditare asociate cu feocromocitomul sau cu o tumoră glomică

Diagnosticul molecular sau genetic este ținut pentru bolile ereditare. În ceea ce privește bolile ereditare asociate unui feocromocitom sau unei tumori glomice, acestea prezintă interes pentru prevenție, dar și pentru abordarea inițială pentru urmărirea. Recunoașterea unei anomalii genetice la un individ permite, în funcție de mutația găsită la subiectul purtător, de a prevedea vârsta de apariție a tumorilor, localizarea lor, caracterul lor potențial multiplu, comportamentul lor de malignitate sau benignitate, asocierea lor posibilă cu alte boli sau tumori. De exemplu, pentru tumorile sistemului nervos autonom, adică de tumorile paraganglionare, există o asociere cu cancerul de tiroidă, boli de piele, de ochi, de sistem nervos central, de rinichi și de pancreas.

Bolile ereditare asociate cu feocromocitomul sau o tumoră glomică sunt neoplazii endocrine multiple de tip 2 (NEM-2), boala von Hippel-Lindau, neurofibromatoza de tip 1 sau maladia von Recklinghausen și sindroamele feocromocitom-paragangliom tip 1 la 4. Principalele caracteristici ale acestor boli sunt rezumate în tabelul 3. O descriere mai detaliată este făcută în paragrafele 14-17.

Tabel 3

Tiparea genetică

Tiparea genetică se bazează pe un examen de genetică riguroasă și complexă. O prelevare sanguină este suficientă. Acest examen studiază capitalul genetic al pacientului. Este centrat pe genomul cunoscut a fi responsabil de boală. Fiecare genă comportă părți utile numite „exoni“ care sunt numerotate ca paginile unei cărți. Fiecare exon este format din mai multe mii de componente elementare numite „baze“. Mutația izolată a unei baze (mutație punctuală) sau dezordinea în aranjamentul exonilor (polimorfism) sunt responsabile de declanșarea bolii.

În funcție de genele care urmează a fi studiate, mai multe părți de ADN sunt izolate cu ajutorul unei sonde speciale. Fragmentele de gene sunt multiplicare prin tehnici numite PCR la sfârșitul căreia obținem o mare cantitate pentru analiză. Conținutul de exoni care formează genele este analizat prin tehnica numită de secvențiere. Secvențierea pune în evidență anomalii de structură a codului genetic sub formă de mutații punctuale sau de polimorfism.

În laboratorul de la Fribourg tehnica utilizată este DHPLC. Rezultatele se asează sub forma unei curbe (cromatografie) care se compară cu o curbă de referință (vezi fig. 31). Pentru analizarea fragmentelor de gene mai importante, adică cu mai mulți exoni alte tehnici sau pus în operă: fie MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification; fig. 31), fie QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Mutația genelor considerate sunt indicate sub formă tabelară.

Fig. 31

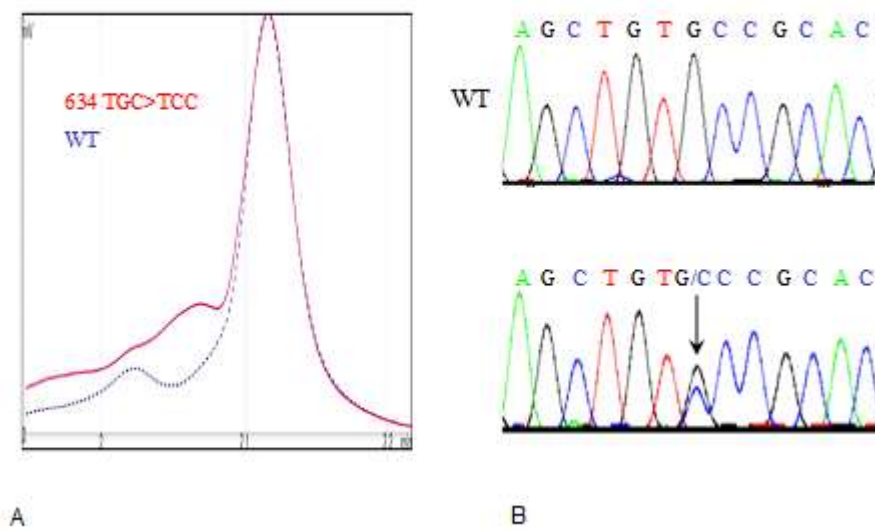
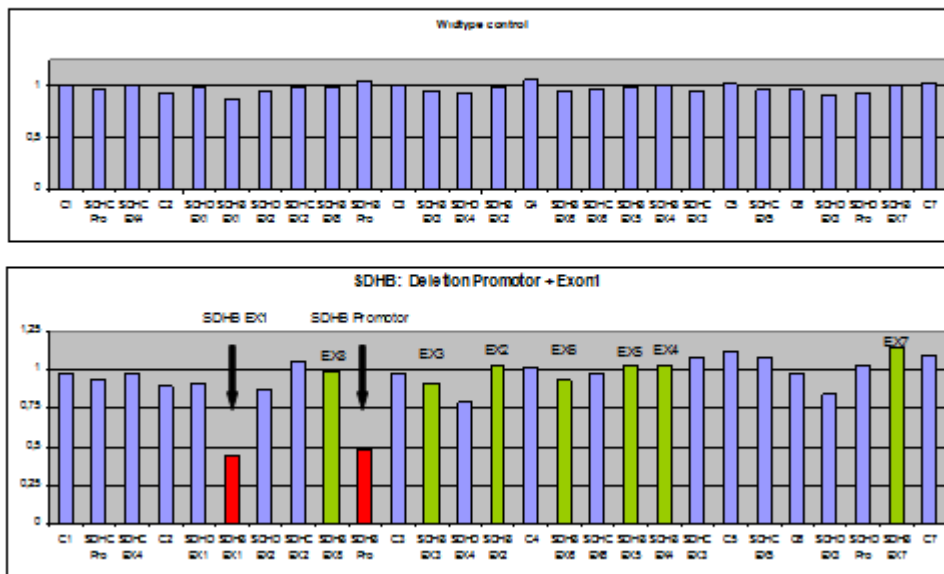


Fig. 32



Structura și analiza genelor responsabile

Gena RET

Mutația genei RET predispune la neoplazie endocrină multiplă de tip II abreviată NEM2. Boala este descrisă în paragraful 14. Gena RET este analizată când un pacient este purtător al unui cancer medular tiroidian sau feocromocitom.

Gena RET conține 21 exoni. O mutație a genei RET este regăsită practic la toți pacienții având NEM2. Mutația nu există decât într-un loc precis pe câțiva exoni. Aceasta permite limitarea cercetării la aceste localizări particulare.

Expresia clinică a bolii diferă mult de la o mutație la alta.

Putem regăsi lista de mutații ale genei RET pe site-ul de internet: http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m.

Multe mutații care afectează mai mult de $\frac{3}{4}$ din pacienții cu NEM2 ating un singur codon, codonul 634 situat pe exonul 11. Mai rar se întâlnesc mutații pe codoanele 609, 611, 618 și 620 situate pe exonul 10. Forma cea mai severă de NEM2 este NEM2D. Ea este caracterizată printr-o evoluție foarte agresivă și

prin nevrome submusculare. De obicei este forma de o mutație a codonului 918 pe exonul 16. Un feocromocitom nu apare decât la 50% din pacienții cu NEM2 și nu a fost observată decât aproape exclusiv în asocieră cu o mutație a exonilor 10, 11 și 16. În populația noastră de aproximativ 2000 pacienți purtători a unui feocromocitom sau a unei tulburări glomice am pus în evidență doar o singură mutație situată în afara acestor exoni, apărută la exonul 13. Nici o anomalie genetică de talie mare cum ar fi pierderea unui exon întreg sau mai multor exoni (deleție), nu a fost descrisă în cursul NEM2. Nu este necesară deci punerea în lucru a unor tehnici destinate evidențierii unor astfel de anomalii. Analiza genei RET se face unic prin secvențiere.

Practic toți pacienții afectați de NEM 2 vor dezvolta un cancer de medulară tiroidian care își poate semnala prezența prin concentrația crescută de calcitonină în sânge. Descoperirea unui feocromocitom la un adult nu face necesară cercetarea mutației RET care se asociază cu cancerul medular al tiroidei semnat printr-o creștere a calcitoninei plasmatică.

Gena VHL

Gena VHL este mutantă în cursul maladiei Von Hippel-Lindau. Această boală este descrisă în paragraful 15. Ea asociază feocromocitom, hemangioblastom al retinei sau a sistemului nervos central. Alterarea acuității vizuale într-un context de boli familiale evocă diagnosticul de boală Von Hippel-Lindau și declanșează ancheta genetică. Tumorile sistemului nervos central ating mai frecvent cerebelul, trunchiul cerebral sau măduva spinării. Pacienții atinși de boala Von Hippel-Lindau pot de asemenea dezvolta cancer de rinichi. Apariția acestor cancere în familie este de asemenea un argument pentru diagnosticul bolii. Feocromocitomul poate fi primul eveniment al bolii Von Hippel-Lindau. Gena VHL se constituie din 3 exoni: aceștia codează o proteină (pVHL) de 213 aminoacizi. Mutațiile sunt situate între locurile 54 și 213. Denumirile de nucleotide s-au schimbat de-a lungul timpului. Mutația numită „mutația pădurii negre“ se scrie VHLc.5005T>C, într-o denumire mai veche, actual numită 292T>C (p.Y98H). Lista mutațiilor genei VHL poate fi consultată pe internet: <http://www.umd.be/VHL/>.

Mutațiile punctuale sunt puse în evidență prin secvențiere. Alături de aceste mutații există pierderi cantitative importante de material genic al genei VHL.

Unul sau mai mulți exoni pot dispărea. Aceste anomalii se evidențiază prin tehnica MLPA.

Gena SDHA

Gena SDHA este o nouă genă identificată la pacienții purtători de paragangliome familiale. Conține 15 exoni, ceea ce înseamnă că analiza este laborioasă și scumpă. Pacienții identificați până în prezent au o vârstă de diagnostic sub 30 de ani, tumori multiple, extrasuprarenaliene și maligne. Datele actuale sunt limitate, informații suplimentare sunt necesare pentru a stabili abordarea specifică a acestui tip de mutație.

Gena SDHB

Gena SDHB este analizată pentru a descoperi pacienții afectați de sindrom paragangliom/feocromocitom ereditar de tip 4. Acest sindrom este descris în paragraful 17. Pacienții purtători ai mutației genei SDHB pot dezvolta feocromocitoame suprarenaliene sau supraextrarenaliene în abdomen, în bazin în cutia toracică și în mod egal tumori glomice. Tumorile asociate altor organe sunt descrise mai rar. Cancerule renale sunt regăsite, dar mult mai rar decât în boala Von Hippel-Lindau.

Gena SDHB conține 8 exoni. Codează pentru proteina (SDHB) de 280 aminoacizi, ceea ce semnifică faptul că mutația poate afecta unul din cei 280 codoni. Lista mutațiilor genei SDHB poate fi consultată pe internet: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB Mutațiile se pot situa în exoni în pozițiile +1, +2, -1 sau -2 ai acestor exoni. Mutațiile sunt puse în evidență prin secvențiere. Alături de aceste mutații există pierderi cantitative de material genetic al genei SDHB. Unul sau mai mulți exoni pot lipsi. Aceste anomalii nu pot fi determinate prin secvențiere. Este folosită o tehnică specială de analiză QMPSF

(Quantitative Multiplex PCR of Sort fluorescent Fragments). Mutațiile genei SDHB descrise de laboratorul din Fribourg sunt prezente în paragraful 23.

Genele SDHC

Genele SDHC sunt analizate pentru identificarea pacienților afectați de sindromul paraganglion/feocromocitom ereditar de tip 3. Sindromul este descris în paragraful 17. Pacienții purtători ai mutației SDHC nu dezvoltă în general decât tumori glomice. Doar câteva cazuri izolate sunt de pacienți purtători de feocromocitoame suprarenaliene sau extrasuprarenaliene abdominale sau toracice. Putem să limităm studiul genei SDHC la pacienții purtători de tumori glomice. Gena SDHC este formată din 6 exoni. Ea codifică o proteină (SDHC) de 169 aminoacizi, ceea ce înseamnă că o mutație poate afecta unui din cei 169 codoni. Lista mutațiilor genei SDHC escrise poate fi consultată pe internet: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC

Mutațiile se pot situa pe exon în pozițiile +1, +2, -1 sau -2. Aceste mutații se pun în evidență prin secvențiere.

Alături de aceste mutații există pierderi cantitative de material genetic al genei SDHC. Unul sau mai mulți exoni pot lipsi. Aceste anomalii nu pot fi determinate prin secvențiere. Este folosită o tehnică specială de analiză QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Sorth fluorescent Fragments). Mutațiile genei SDHC descrise de laboratorul din Fribourg sunt prezente în paragraful 23.

Gena SDHD

Genele SDHD sunt analizate pentru identificarea pacienților afectați de sindromul paraganglion/feocromocitom ereditar de tip 1. Sindromul este descris în paragraful 17. Pacienții purtători ai mutației SDHD pot dezvolta feocromocitoame suprarenaliene sau extrasuprarenaliene în abdomen, bazin, cutia toracică și în mod egal tumori glomice. Gena SDHD este formată din 4 exoni. Ea codifică o proteină (SDHD) de 160 aminoacizi, ceea ce înseamnă că o mutație poate afecta unui din cei 160 codoni. Lista mutațiilor genei SDHC escrise poate fi consultată pe internet: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD

Mutațiile se pot situa pe exon în pozițiile +1, +2, -1 sau -2. Aceste mutații se pun în evidență prin secvențiere.

Alături de aceste mutații există pierderi cantitative de material genetic al genei SDHD. Unul sau mai mulți exoni pot lipsi. Aceste anomalii nu se pot fi determinate prin secvențiere. Este folosită o tehnică specială de analiză QMPSF

(Quantitative Multiplex PCR of Sort fluorescent Fragments). Mutațiile genei SDHD descrise de laboratorul din Fribourg sunt prezente în paragraful 23.

Gena SDHAF2 (SDH5)

A fost observată recent o mutație a genei SDHAF2 la pacienții purtători de tumori glomice. Sindroamele paragangliome/feocromocitoame ereditare de tip 2 care îi sunt atașate, sunt descrise la paragraful 17. Până în prezent doar câteva familii afectate de acest sindrom au fost descrise în lume, ceea ce ne face să nu căutăm mutații ale acestei gene decât la pacienții cu tumori glomice din familii cu alți purtători de tumori glomice. Gena SDHAF2 este formată din 4 exoni. Codifică o proteină (SDHAF2) de 167 aminoacizi, ceea ce semnifică faptul că mutația poate atinge unul din cei 167 codoni. Mutația poate fi în principiu situată în exoni la pozițiile +1, +2, -1 sau -2. Totuși în ciuda numeroaselor cercetări efectuate la numeroși pacienți purtători de tumori glomice, o singură mutație a acestei gene a fost descrisă până astăzi.

Gena TMEM127

Gena TMEM127 este o genă nouă identificată la pacienții purtători de paragangliome familiale. Ea conține 3 exoni iar analiza sa este laborioasă și scumpă. Pacienții identificați până în prezent au o vârstă la diagnostic mai mică de 30 de ani, tumori multiple extrarenaliene și supraextrarenaliene. Datele actuale sunt limitate, informații suplimentare fiind necesare înaintea abordării acestui tip de mutație.

Gena MAX

Gena MAX este de asemenea o genă nouă identificată la pacienții purtători de paragangliome familiale. Conține 3 exoni, ceea ce face analiza sa laborioasă și scumpă. Pacienții identificați până în prezent au o vârstă la diagnosticare sub 30 de ani, tumori multiple, extra-suprarenaliene și maligne. Datele actuale sunt

încă limitate, informații suplimentare sunt necesare înaintea stabilirii unei abordări specifice, legată de acest tip de mutație.

Când trebuie să realizăm o cercetare de mutație?

Ce gene trebuie analizate?

Noi ne sprijinim pe rezultatele proiectului de cercetare a feocromocitoamelor și tumorilor glomice susținut prin Programul German de Luptă împotriva Cancerului (nr de proiect 106024|) entru a tenta să răspundem la această întrebare. Aceste rezultate au contribuit la 3 travoux de cercetare centrate pe această tematică în 2009. Toate rezultatele se bazează de asemenea pe datelor registrului internațional de feocromocitoame și tumori care s-a realizat la Fribourg. Proporția cea mai importantă de pacienți examinați, aproximativ 950 de pacienți, vin din Germania. Pacienții purtători de feocromocitom au 20-30% șanse de a prezenta o mutație, pacienții purtători de tumori glomice circa 27%. Ținând cont de aceste date se pune întrebarea de a ști când procedăm la o analiză genetică, și vis-a vis de care gene. Riscurile sunt atât de importante pentru pacienți că mult timp s-a admis că trebuie realizată o analiză genetică la toți pacienții. Costurile financiare ne obligă la reconsiderarea acestei atitudini și a o face mai pertinentă.

A. Feocromocitomul – Informații aduse de istoricul bolii

Înaintea tuturor analizelor genetice trebuie colectate diverse informații la sfârșitul cărora determinăm genele cu cele mai mari șanse de a fi afectate de o mutație.

Vârsta de descoperire a feocromocitomului este foarte coborâtă la pacienții purtători ai unei mutații decât la pacienții suferind de feocromocitom sporadic. Nu există o separare francă a vârstei de apariție, dar putem considera intervalul 30-45 ani ca o frontieră rezonabilă.

Interogatoriul și examinarea ne pot conduce la bolile asociate. După operația unui cancer de medulară tiroidiană, analiza genetică se poate cantona la căutarea unei mutații a genei RET. Prezența unui angiom retinian sau al sistemului nervos central permite limitarea la analiza genei VHL. În prezența antecedentelor de cancer renal, prima analiză efectuată este a genei VHL, apoi SDHB. La pacienții afectați la ficat de feocromocitoame și tumori glomice,

trebuie studiat prioritar genele SDHD și SDHB. La pacienții purtători de neurofibromatoză sau de alte stigmatice de neurofibromatoză de tip 1, putem fi siguri că o mutație a genei NF 1 va fi pusă în evidență.

Constituirea unui arbore genealogic este un demers important. Se studiază bolile diferiților ascendenți, colaterali și descendenți. Aceasta informează bine asupra probabilității de descoperire a unei mutații.

Focalizându-ne pe unele caracteristici cum ar fi vârsta tînă (<45 de ani la momentul diagnosticului), o anamneză familială pozitivă, cu mai mult de un feocromocitom (feocromocitame multiple), feocromocitoame extrasuprarenaliene abdominale, feocromocitoame ale cutiei toracice (feocromocitoame toracice) și pacienți afectați de feocromocitoame maligne, putem determina repartițiile cum sunt cele din figurile 33 la 38. Plecând de la aceasta devine posibil de determinat algoritmul (figura 43) ce permite determinarea dacă o mutație este verosimilă și la care genă este ea regăsită. O abordare similară poate fi propusă pentru tumorile glomice (tumori glomice multiple și tumori glomice maligne (figurile 39-42).

B. Paraganglioamele capului și gâtului- Informații aduse de istoricul bolii

Pentru pacienții afectați de o tumoră glomică, tiparea se poate limita la genele SDHB, SDHC și SDHD. Desigur, acest tip de tumoră poate surveni de asemenea într-un context de mutație RET (NEM 2), de VHL sau NF1, dar apariția sa este secundară, mult după alte simptome obișnuite ale bolilor. De asemenea, analizarea genelor RET, VHL, și NF1 nu este indicată la pacienții purtători ai unei tumori glomice indemne de manifestări clinice orientate către una sau alta din maladiile asociate acestei mutații. Criteriile vârstă tînă la debut, tumori glomice multiple, apariția concomitentă de feocromocitoame și tumori glomice maligne aduc informații foarte utile pentru a alege între genele SDHB, SDHC și SDHD, pe aceea care are cele mai mari șanse de a prezenta o mutație la un pacient. 40 de ani este o limită de vârstă rezonabilă. Apariția de tumori glomice multiple, existența simultană de feocromocitom și/sau antecedente familiale de tumori glomice pledează pentru o mutație SDHD, apariția unei tumori glomice maligne, în favoarea unei mutații SDHB.

Figura 33

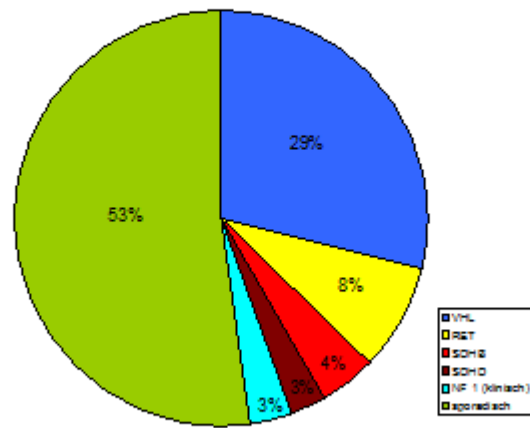


Figura 34

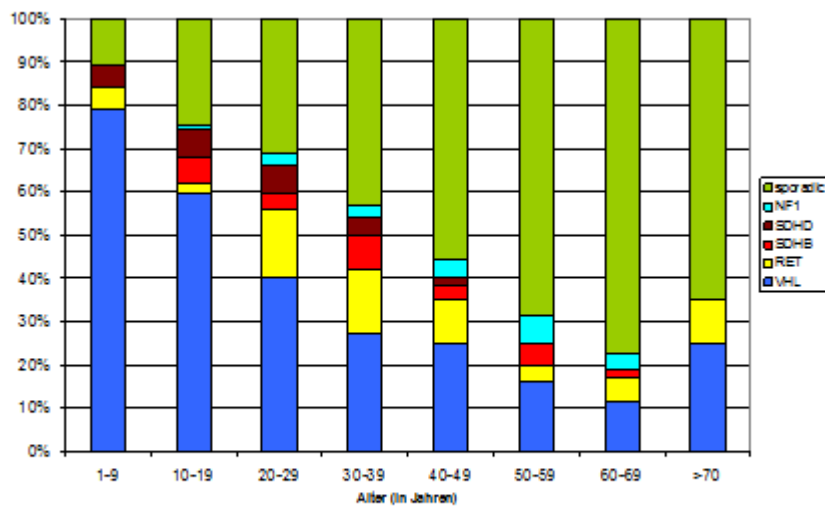


Figura 35

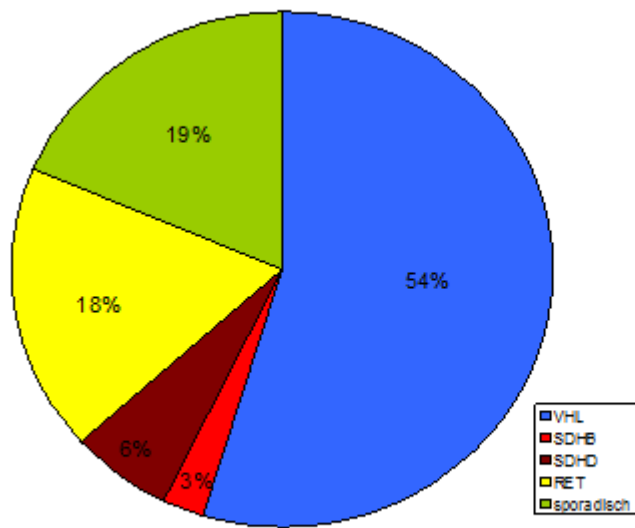


Figura 36

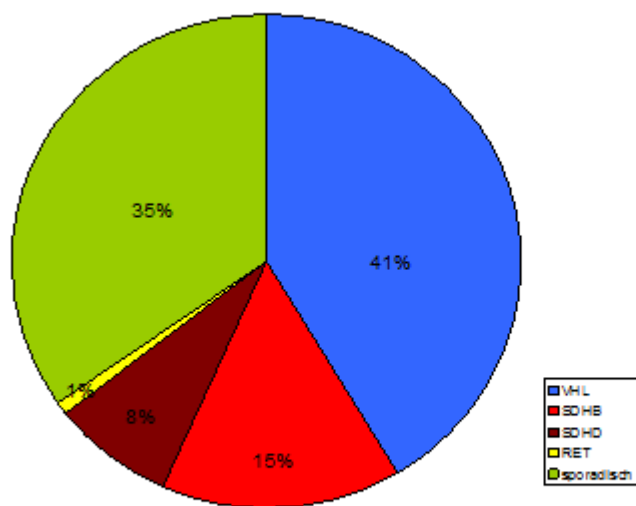


Figura 37

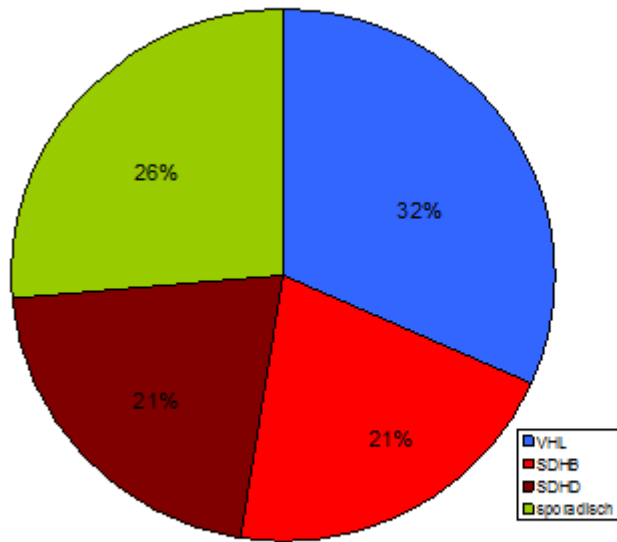


Figura 38

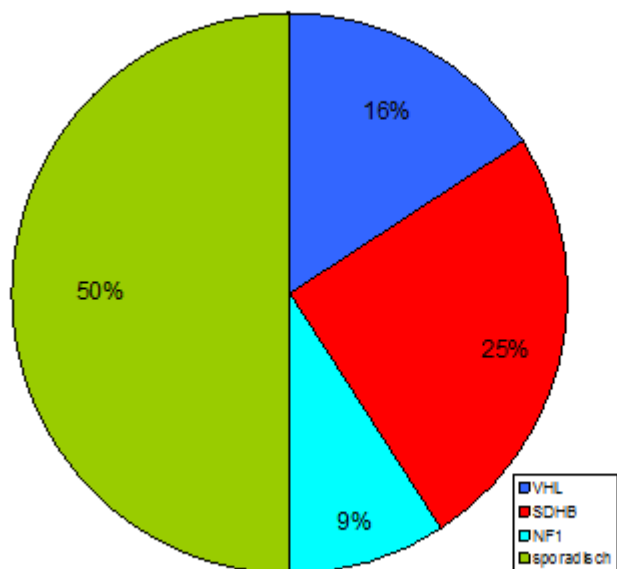


Figura 39

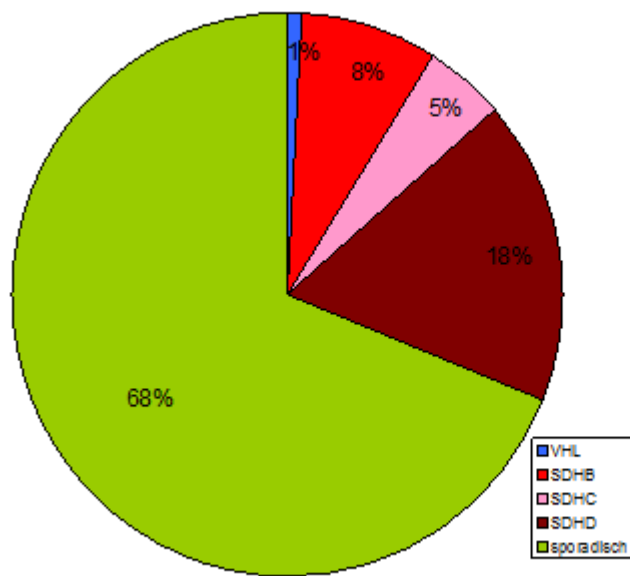


Figura 40

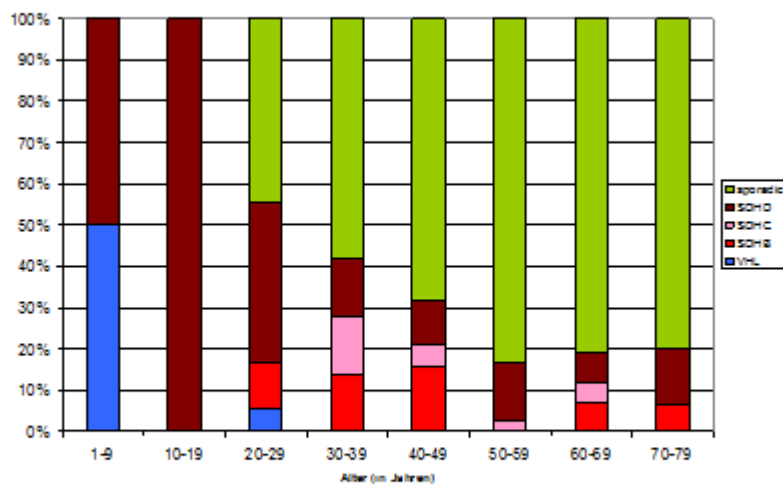


Figura 41

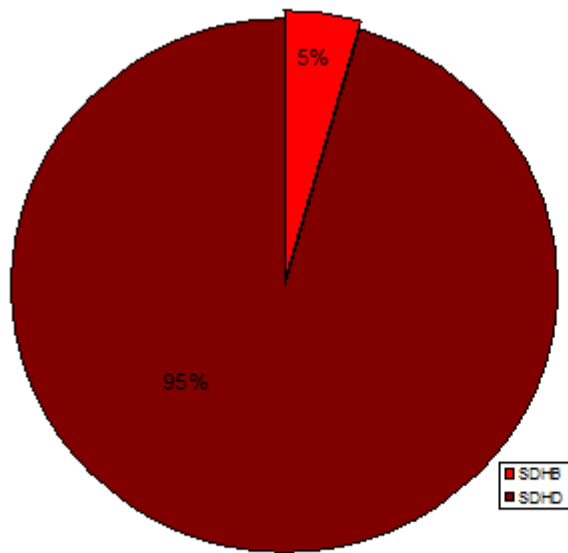
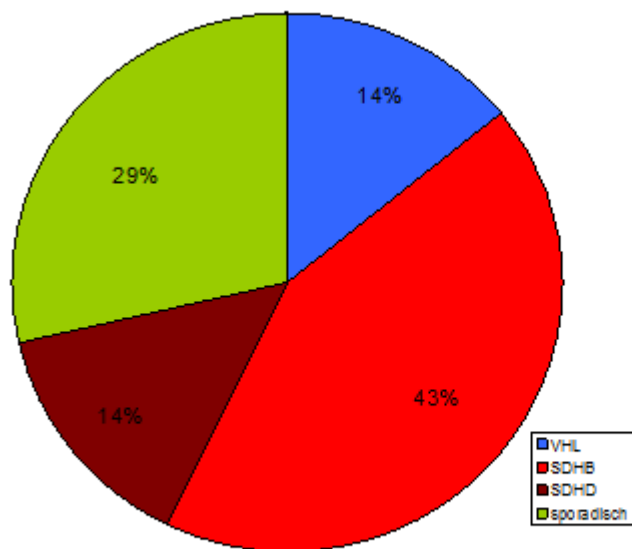


Figura 42



Rezumat pentru un pacient prezentând un feocromocitom suprarenalian unic și benign

Toate genele: sunt puține șanse ca un pacient peste 30 de ani purtător al unei mutații, în absența argumentelor contrare legate de antecedente familiale, de localizările tumorale, numărul tumorilor sau comportamentul lor malign.

RET: un cancer de medulară tiroidiană a fost pus în evidență purtători ai unei mutații RET. Creșterea nivelului calcitoninei serice este stigmatul biologic. Mutații nu au fost puse în evidență decât pentru exonii 10, 11, 13 și 16. Studiul genei RET nu este pertinent decât în prezența concentrației crescute de calcitonină sau a cancerului de medulară tiroidiană.

VHL: Circa o treime din pacienți sunt purtători de angioame retiniene sau de hemangioblastom al sistemului nervos central. O altă treime dintre pacienți au un istoric familial menționat de tumori cu spectru VHL. Este deci pertinent de studiere a mutațiilor genei VHL.

SDHD: Circa jumătate dintre pacienți prezintă o tumoră glomică. Circa jumătate dintre pacienți au o istorie familială de feocromocitom sau de tumoră glomică. Este legitimă testarea genei.

SDHB: Găsim rareori o istorie familială de feocromocitom sau de tumoră glomică. Prezența a mai mult de o tumoră glomică este rară. Analiza este pertinentă.

NF1: Toți pacienții au manifestări cutanate sau oculare stigmate ale NF1. Se poate amțna analiza genetică.

SDHC: Tumorile localizate pe suprarenale sunt foarte rare. Analiza genetică nu este pertinentă.

SDHAF2: Nu au fost descrise tumori localizate în suprarenale. Analiza genetică nu este pertinentă.

TMEM127: Nu există date concrete până astăzi referitoare la prezentarea clinică. Analiza genetică ar putea să se dovedească pertinentă.

Rezultatele privitoare la punerea în evidență a unei tumori unice localizate în suprarenale este rezumată în figurile 44 și 45. Se recunoaște că în absența datelor anamnestice familiale evocatoare și a semnelor clinice sau biologice de

orientare (stadiul cutanat, concentrația calcitoninei serice) la un pacient de peste 40 de ani este foarte rar să găsim o mutație la una din genele candidate.

Figura 43

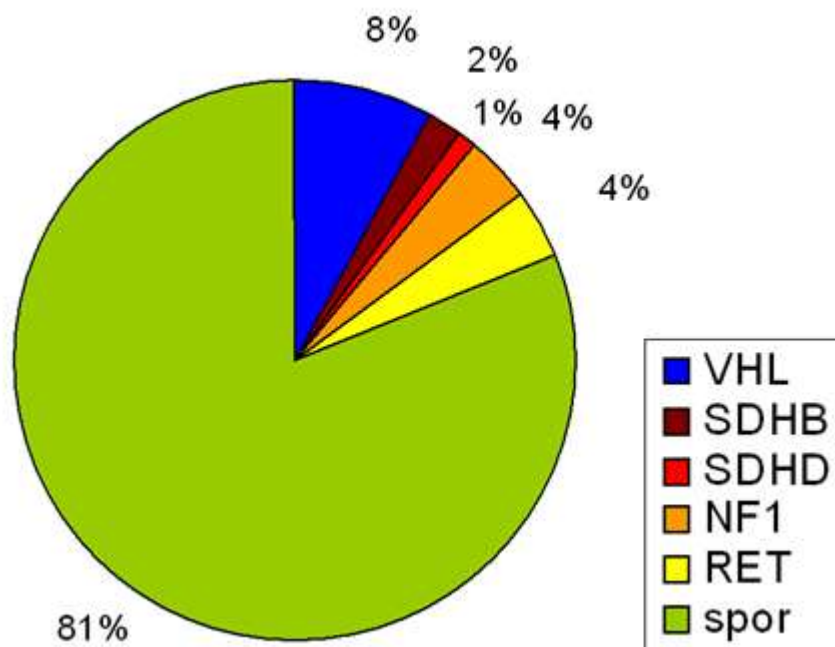
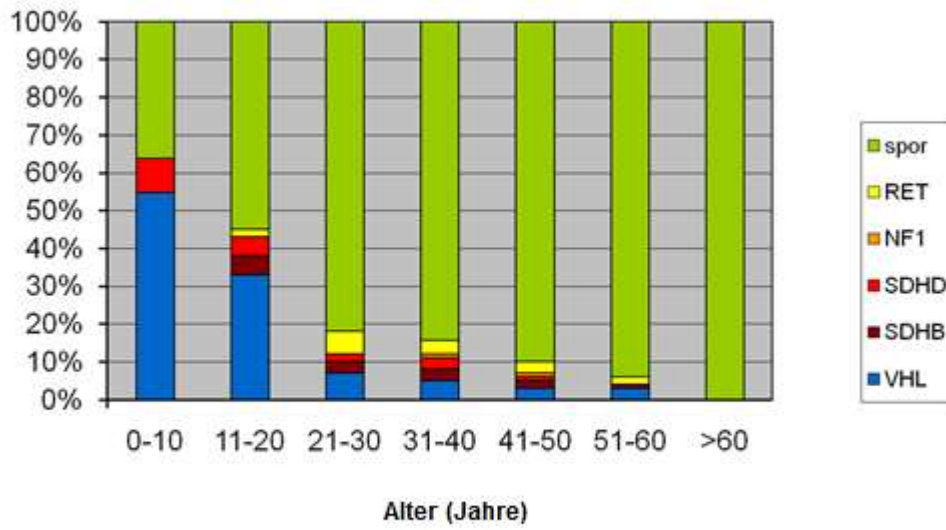


Figura 44



14. Neoplazia Endocrină Multiplă de tip 2 (NEM 2)

Neoplazia Endocrină Multiplă de tip 2 (NEM 2)(figura 45) este o boală ereditară având la origine diferite variante de tumori. Ea este legată de o mutație a genei RET (*rearranged in transfection*). Se disting 3 subtipuri:

NEM 2A care asociază un cancer medular tiroidian, un feocromocitom și o hiperplazie paratiroidiană;

NEM 2B care asociază un cancer medular de tiroidă, un feocromocitom și anomalii constituționale cu aspect marfanoid, nevroame ale limbii, ale conjunctivei și colonului;

CMTF (cancer medular tiroidian familial) în cursul căruia numai tiroida este afectată. Nu există feocromocitom în această formă de boală.

Cancerul medular tiroidian este elementul important în jurul căruia se concentrează medicina de prevenție și depistare. Se dezvoltă plecând de la celulele parafoliculare ale tiroidei, încă numite celule C, care produc calcitonina. O hiperplazie de celule C este o etapă ce precede apariția cancerului. Cancerul de medulară tiroidiană (CMT) poate metastaza în ganglionii regionali ai gâtului și mediastinului anterior. Metastazele sistemice afectează înainte de toate osul, ficatul și plămânul. În prezența metastazelor, abordarea este dificilă. Aceasta deoarece, scopul abordării preventive este detectarea cancerului medular tiroidian suficient de devreme pentru a evita dezvoltarea metastazelor. Aceasta poate fi realizată prin punerea în evidență a unei predispoziții familiale recunoscută prin mutații ale genei RET identică la apartenenții la o familie. Este recomandat să se propună o tiroidectomie totală la vârsta de 6 ani la purtătorii unei mutații genice în sânul unei familii NEM 2A.

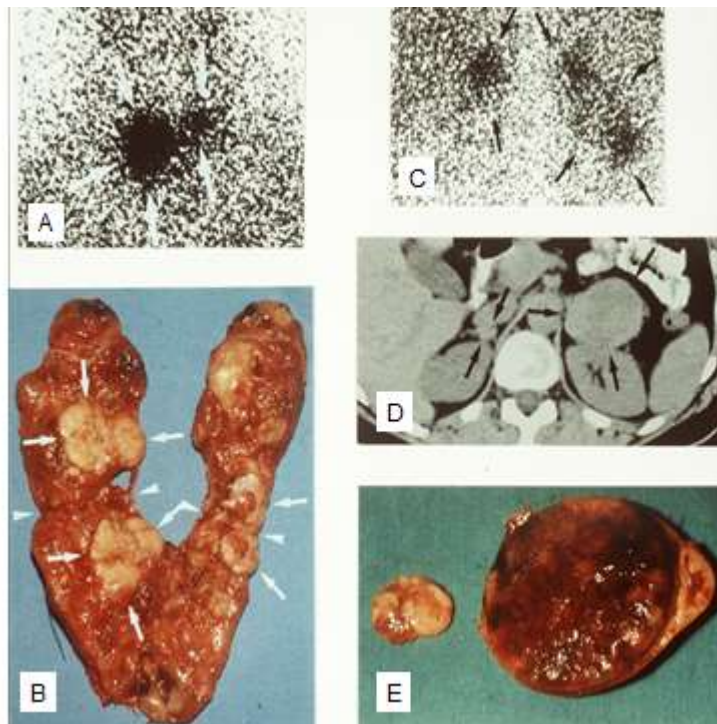
Pentru purtătorii unei gene predispozante NEM 2B, această tiroidectomie profilactică este propusă încă și mai devreme, în primul an de viață, ținând cont de comportamentul particular agresiv și de apariția foarte precoce a CMT. Spectrul mutațiilor genei RET este listat în paragraful 18. Cele mai multe mutații afectează codonul 634 care este situat pe exonul 11. Alte mutații predispozante la NEM 2A sunt situate în exonii 609, 611, 618 și 620. Mutațiile codonului 918 din exonul 16 predispun în cvasi-totalitatea cazurilor de NEM 2B.

Feocromocitomul este prezent la circa 50% din cazurile de NEM 2A și NEM 2B. Dezvoltarea simultană în cele două suprarenale sau succesiv într-o

suprarenală, apoi, câțiva ani mai târziu în cealaltă suprarenală, sunt clasice. Feocromocitoamele din NEM 2 sunt arope totdeauna localizate într-o suprarenală. Localizările extra-suprarenale sunt rare, localizările extra-suprarenale intratoracice sau cervicale, sunt foarte rare. Vârsta de apariție a feocromocitoamelor în cursul NEM 2 este cuprinsă între 15 și 75 de ani, 35 de ani în medie. Feocromocitoamele sunt foarte rar maligne în NEM 2.

Mutațiile RET din registrul internațional fribourghez consacrate feocromocitoamelor sunt rezumate în paragraful 18. Dacă o mutație este pusă în evidență la un pacient purtător al unui feocromocitom, trebuie practicat bilanțul endocrin complet în căutarea unui NEM 2 (tabel 4). Calcitonina trebuie dozată în stadiul bazal și apoi la 2 și 5 minute după administrarea de pentagastrină (testul la pentagastrină). Acest test permite depistarea practic a tuturor CMT. Din păcate pentagastrina nu este la ora actuală disponibilă în practică. ACE (antigenul carcino-embriionar) este de asemenea crescut în cea mai mare parte din timp. Dozarea calciului și parathormonului permit explorarea paratiroidii. Pentru tehnica operatorie și etapele operatorii a unui CMT informații speciale trebuie să fie strânse.

Figura 45

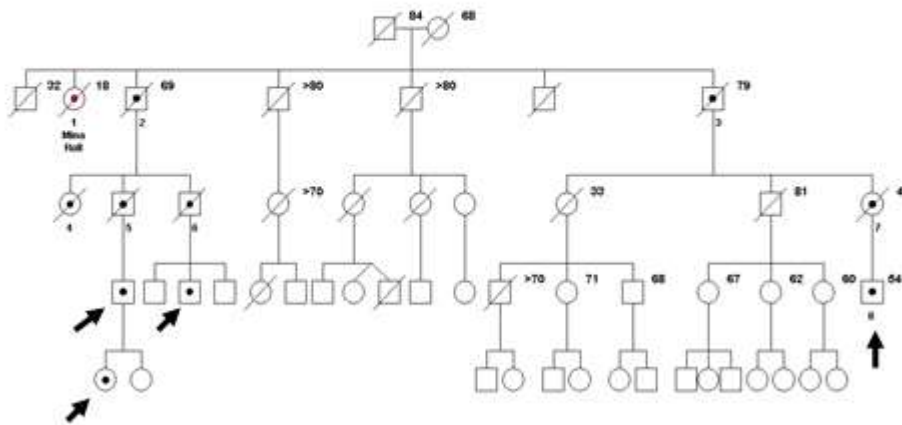


Tabel 4: Bilanțul endocrin non suprarenalian în Neoplazia Endocrină Multiplă de tip 2

- ❖ Calcitonina serică
- ❖ Calcitonina înainte și la 2 și 5 minute după stimulare cu pentagastină
- ❖ Antigenul carcinoembrionar (ACE) seric
- ❖ Parathormonul, calciul, fosforul seric

Un exemplu clasic de arbore genealogic al unei familii cu NEM 2 este propus în figura 46. Este vorba de familia Minna Roll, căreia medicul fribourghez Felix Frankel i-a descris un feocromocitom suprarenalian bilateral în 1886. Aspectul clinic, rezultatele histopatologice, și în 2007 punerea în evidență a unei mutații în sânul familiei a permis atașarea feocromocitomului la o NEM 2A.

Figura 46

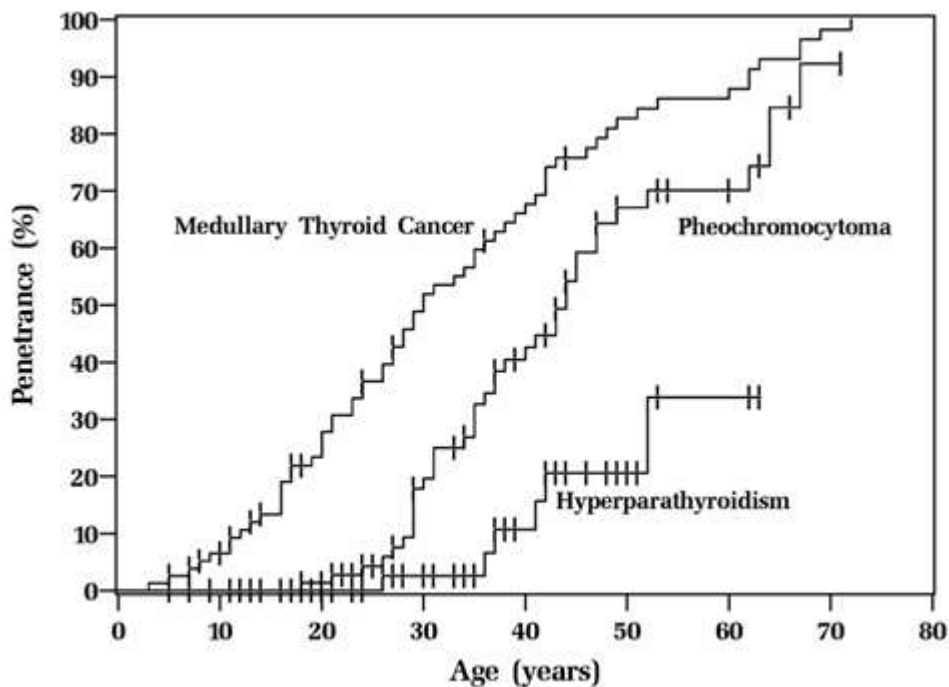


Penetrația

Pentru a putea determina profilul de risc al unui pacient purtător al unei mutații date, important ar fi să dispunem de un număr foarte important de persoane purtătoare ale aceleiași mutații. Este de asemenea posibil de determinat modul de apariție a bolii, ca și diferitele componente individuale ale tabloului clinic. Pentru NEM 2, aceste componente sunt cancerul medular tiroidian (CMT), feocromocitomul și hiperparatiroidia (HPT). Pentru CMT este posibil să

coroborăm rezultatele analizelor histopatologice ale pieselor operatorii și/sau măsurarea concentrației sanguine a calcitoninei. Pentru feocromocitom vom ține seama de analiza piesei operatorii, de imagistica suprarenalelor prin IRM sau scanner și concentrația de catecolamine, pentru hiperparatiroidie dozarea sanguină a parathormonului. Astfel de investigații au fost realizate de echipa noastră pentru mutația p.C634W regăsită pe gena RET la 92 pacienți (figura 47).

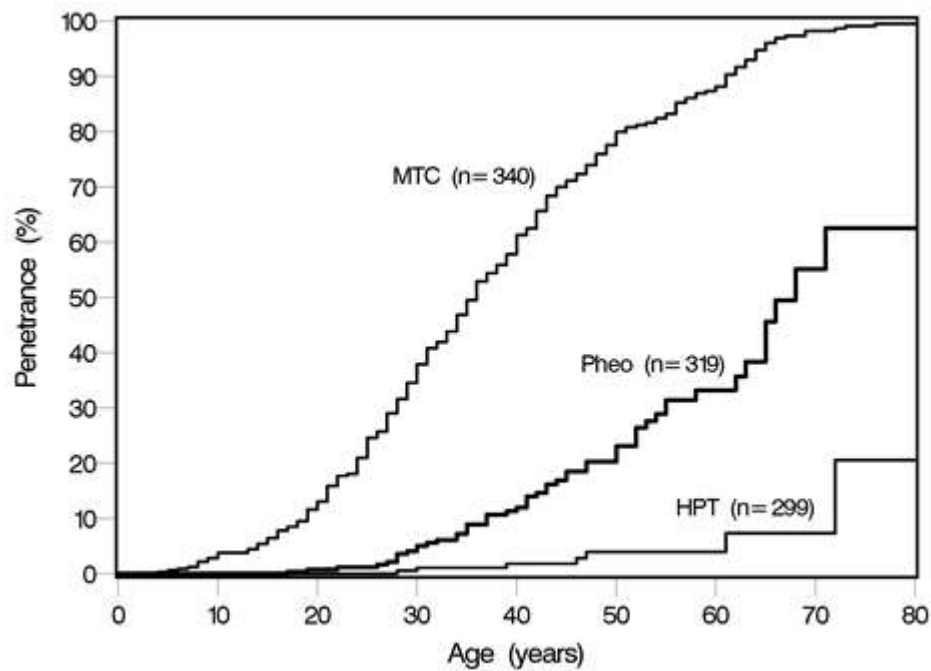
Figura 47



Penetranța pentru CMT este de 52% la vârsta de 30 de ani, 83% la vârsta de 50 de ani. Pentru feocromocitom, penetranța este de 20% la vârsta de 30 de ani și de 67% la vârsta de 50 de ani. Pentru HPT penetranța este de 3% la 30 de ani, 21% la 50 de ani.

Pentru pacienții purtători ai unei mutații în exonul 10, cum ar fi 609, 611, 618 și 620, informațiile cu privire la penetranța diferitelor simptome au fost determinate pornind de la datele internaționale ale registrului fribourgeez (figura 48).

Figura 48



Noi am putut pune în evidență 22 de mutații diferite în rândul a 340 de pacienți purtători de mutații. Riscul specific pentru fiecare codon nu a putut fi individualizat. Prevalența la 50 de ani a fost de 57% pentru CMT, 23% pentru feocromocitom și 4% pentru HPT. Datele complementare privitoare la prevalența anomaliilor poate fi găsită în literatura științifică.

15. Boala Von Hippel-Lindau

Un vademecum consacrat bolii Von Hippel-Lindau și destinat bolnavilor și medicilor a fost deja elaborat în 2010 de echipa noastră (Alsmeier și Neumann 2010). De aceea noi nu abordăm aici boala Von Hippel-Lindau decât din punctul de vedere al feocromocitomului. Abordarea profilactică este în mod particular eficientă în boala Von Hippel-Lindau deoarece majoritatea anomaliilor dezvoltate în evoluția bolii răspund bine la abordarea precoce. Tratamentul cu laser pentru angioamele retiniene, intervenția chirurgicală pentru hemangioblastoamele cerebelului, trunchiului cerebral și măduvii spinării, nefrectomie conservatoare pentru cancerul renal, chirurgie endoscopică pentru feocromocitoame. Feocromocitoamele dezvoltate în evoluția bolii Von Hippel-Lindau, vizibile în figurile 49 și 50, sunt demonstrative. Alte manifestări importante sunt reamintite în figura 51.

În funcție de dezvoltarea unui feocromocitom în cursul evoluției boala Von Hippel-Lindau este subdivizată în tipul 1 (majoritatea fără feocromocitom) și tipul 2 (majoritatea asociază un feocromocitom). O subdivizare a tipului 2 conduce la tipul 2A (majoritatea fără cancer de rinichi), 2B (majoritatea cu cancer de rinichi) și 2C în cadrul cărora, familiile prezentând o mutație a genei VHL nu dezvoltă decât un feocromocitom.

Substratul bolii Von Hippel-Lindau este o mutație a genei VHL. Apariția unui feocromocitom este asociată cu numeroase mutații diferite repartizate pe exonii genei. Mutația pusă în evidență în cadrul Registrului Internațional de Feocromocitom ținut la Fribourg ca și tumorile survenite în alte țesuturi sunt redată în paragraful 23. Bilanțul realizat la pacienții purtători ai unui feocromocitom întrădevăr cu o mutație VHL este detaliat în tabelul 5.

Figura 49

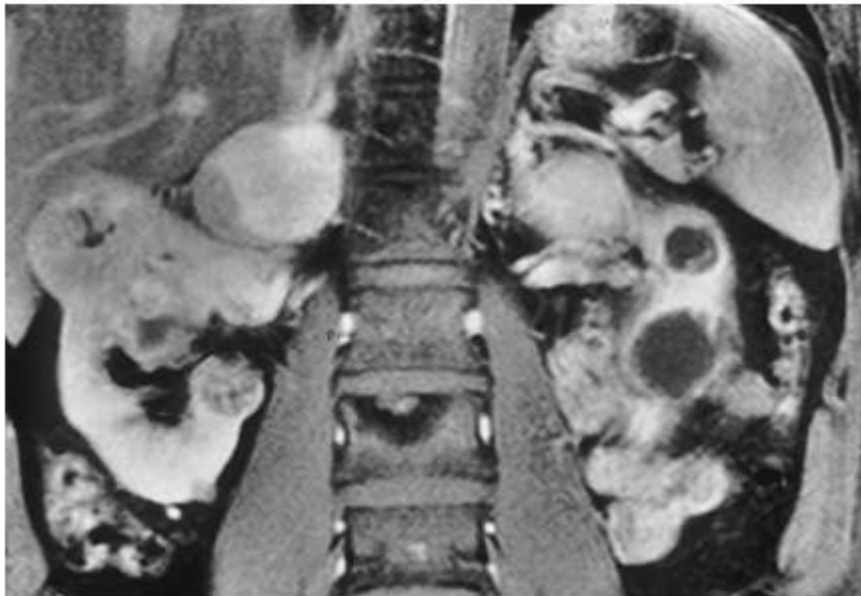


Figura 50

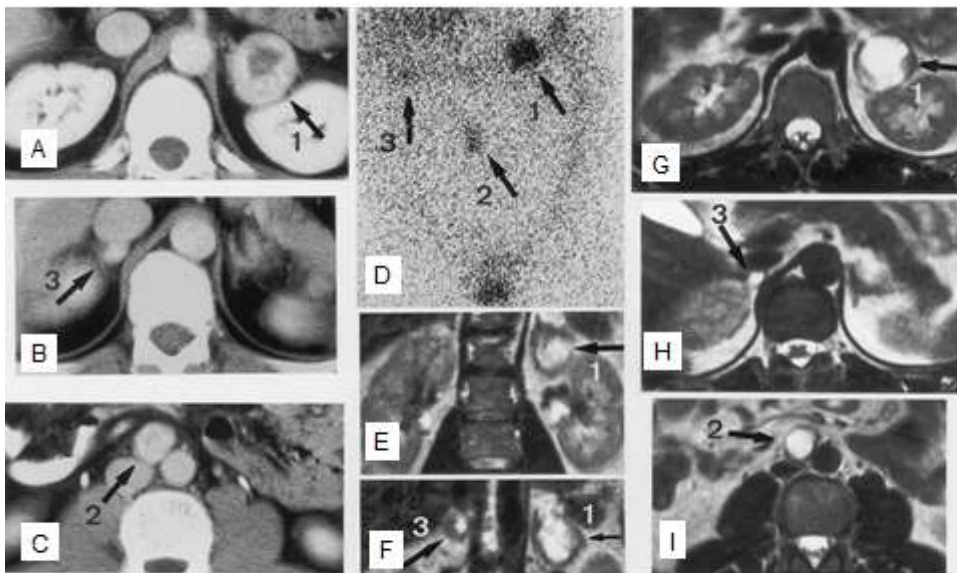
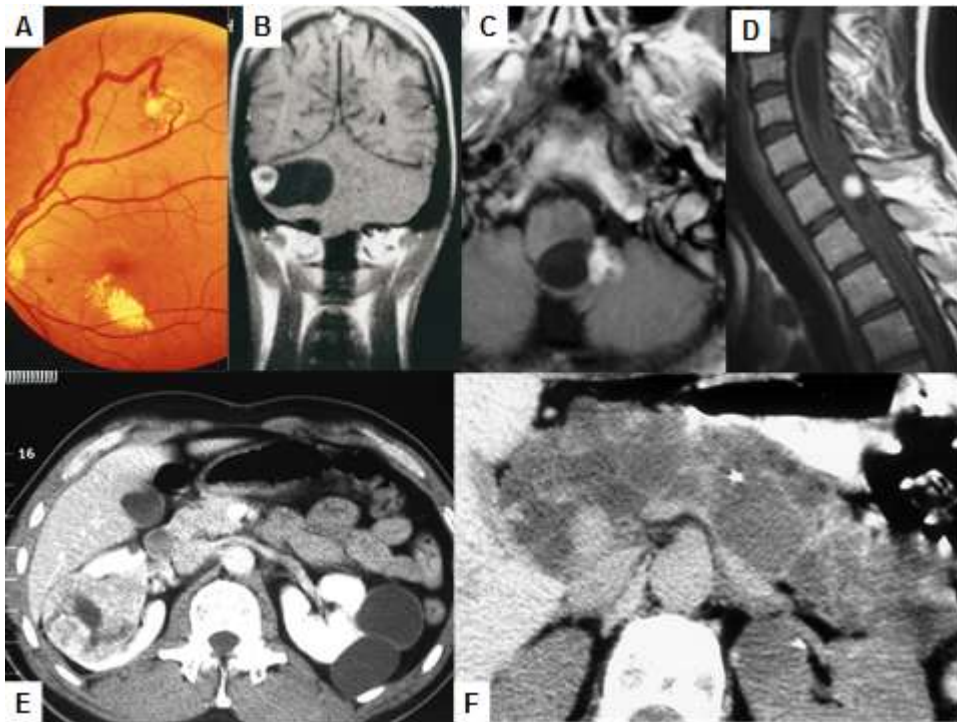


Figura 51



Tabelul 5: bilanțul în cursul bolii Von Hippel-Lindau

- ❖ **Examenul fundului de ochi și angiofluorografie**
- ❖ **IRM cerebral**
- ❖ **IRM medular**
- ❖ **Scaner sau IRM de abdomen**
- ❖ **Catecolamine și derivații lor metilați în plasmă și urina din 24 de ore**

16. Feocromocitomul și neurofibromatoșa de tip 1

Neurofibromatoza de tip 1, numită de asemenea boala Recklinghausen este caracterizată prin neurofibroame multiple pe piele. Această boală ereditară asociază o mare contribuție a mutațiilor spontane ale genelor responsabile. Aceasta, numită NF1 este localizată pe cromozomul 17 (17q11.2). Alte simptome caracteristice sunt petele "cafe au lait" macule care simulează pistrii în regiunea axilară (pseud-efelide) și nodozități cafenii ale irisului numite nodulii Lish(figurile 52 și 54). Pe deasupra se mai adaugă diverse varietăți de tumori benigne sau maligne cu punct de plecare la nivelul sistemului nervos sau organelor endocrine.

Pacienții afectați de un feocromocitom în evoluția neurofibromatozei de tip 1 sunt rare. În registrul internațional fribourghez de feocromocitom nu sunt decât în jur de 5%. Totuși pe serii clinice de neurofibromatoză de tip 1 feocromocitoamele sunt rare, prezente la numai aproximativ 3% din cazuri. Din acest motiv datele culese de la pacienți asociind NF1 cu feocromocitomul sunt rare.

Boala este legată de mutațiile genei NF1. Această genă este constituită din 57 exoni ceea ce constituie una din cele mai mari gene la om. Din acest motiv analiza este în același timp cronofagă și costisitoare. Această analiză dificilă este în plus amplificată de existența a 36 pseudogene și necesită căutarea unor anomalii de segmente de genă foarte lungi (deleții de talie mare). Grupul de lucru de la Fribourg a realizat 3 publicații în 2006 și 2007, consacrate datelor de genetică moleculară și clinică ale pacienților suferind de NF1, și la examenul lor cu feocromocitom. Principalele rezultate, și cele mai importante pentru clinică sunt: la circa 90% din acești pacienți, mutația NF1 poate fi pusă în evidență. Mutația pusă în evidență nu ne informează totuși asupra tabloului clinic așteptat. De altfel, apariția unui feocromocitom nu se corelează cu o mutație particulară a genei NF1. O mutație a NF1 este pusă în evidență doar la pacienții prezentând manifestări cutanate compatibile cu boala Recklinghausen. Ansamblul acestor rezultate permit să se concluzioneze că analiza genei NF1 nu se impune în practica clinică, aceasta datorită stigmatelor clinice ale bolii și de costul ridicat al studierii genei.

În contextul NF1, feocromocitoamele sunt în principal suprarenaliene. Sunt bilaterale în 20% din cazuri, maligne în 12% din cazuri. O istorie familială evocatoare nu este regăsită decât la 16% din pacienți.

Figura 52



Figura 53

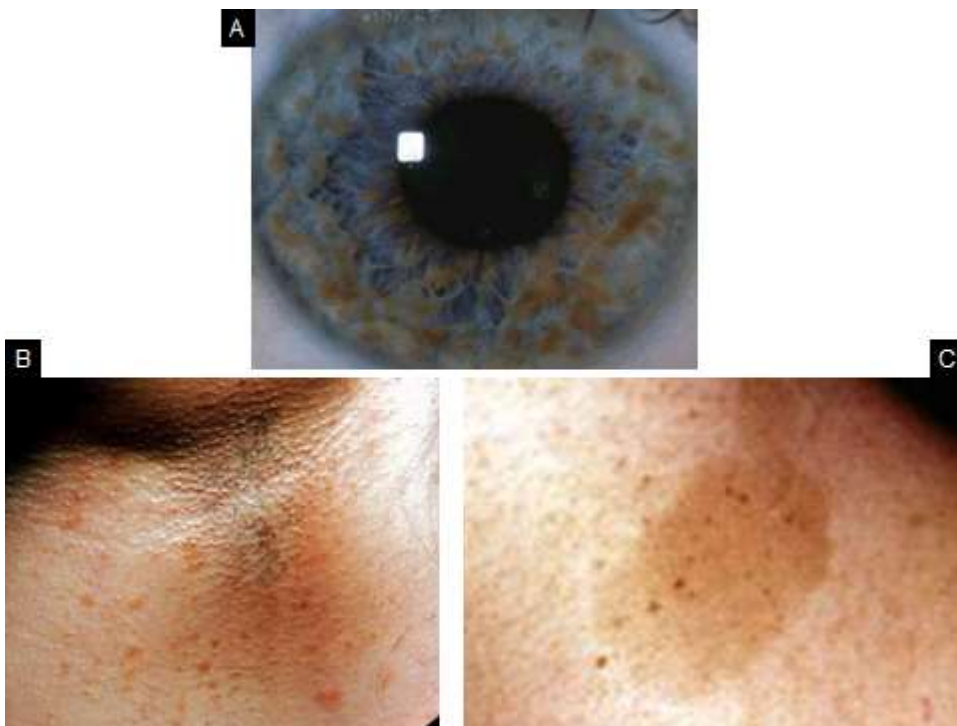
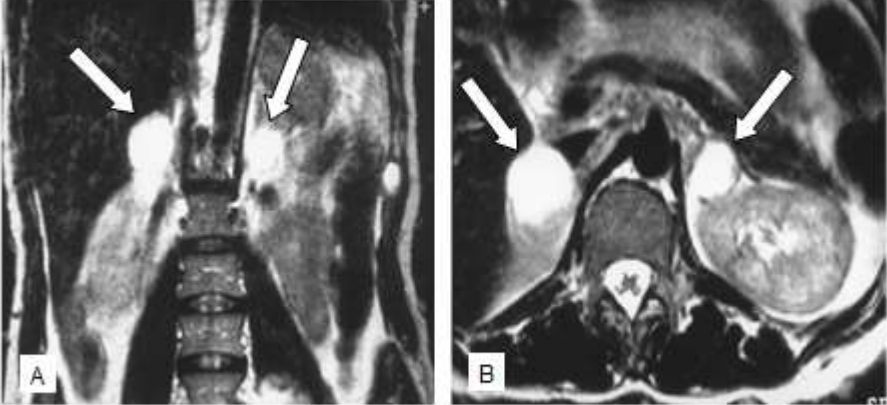


Figura 54



17. Sindromul paragangliom/feocromocitom ereditar (sindromul PGL/PH ereditar) de tip 1 la 4

Sindromul paragangliom/feocromocitom ereditar (sindromul PGL/PH ereditar sau PHEO/PGL ereditar) este un ansamblu de boli ereditare caracterizate prin dezvoltarea de feocromocitoame și de tumori glomice. Se disting 4 tipuri. Numerotarea în funcție de data lor de descriere, în 2000 (tip 1), înainte (tipul 2) sau după (tipul 3 și 4). Denumirea ” sindrom de paragangliome ereditare” bazate pe faptul, că inițial, numai pacienții purtători de tumori glomice (paragangliome de la baza craniului și gâtului, head and neck paraganglioma) au fost descrise în studiile științifice. În zilele noastre, apartenența pacienților la unul din cele 4 tipuri este determinată de studiile genetice. Pacienții afectați de un sindrom PHEO/PGL ereditar de tip 1 sunt purtătorii unei mutații a genei SDHD, de tip 2 al unei mutații de SDHAF2, de tip 3 al unei mutații a genei SDHC, de tip 4 al unei mutații de genă SDHB.

Denumire	gena	Localizare pe cromozom
Sindrom PGL/PH tip 1	SDHD	11q23
Sindrom PGL/PH tip2	SDHAF2(SDH5)	11q13
Sindrom PGL/PH tip3	SDHC	1q21-23
Sindrom PGL/PH tip 4	SDHB	1q36
Sindrom fără nume,	SDHA	5p15.33

Pentru moment

Gena modificată	Boala
SDHA	Sindrom PGL/PH ereditar fără nume
SDHB	Sindrom PGL/PH tip 4
SDHC	Sindrom PGL/PH tip 3
SDHD	Sindrom PGL/P H tip1
SDHAF2(SDH5)	Sindrom PGL/PH tip2

Sindromul feocromocitom/ paragangliom ereditar tip 1 (PGL 1)

Pacienții afectați de sindromul feocromocitom/ paragangliom ereditar tip 1 (PGL 1) sunt purtători ai unei mutații a genei SDHD. Este vorba fie de o mutație a exonului 4, detectată prin secvențiere, fie de o pierdere a unui fragment important, cu deleția unuia sau mai multor exoni detectați prin *QMPSF* (*Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments*). PGL1 este cel mai frecvent dintre sindroamele feocromocitom/ paragangliom ereditare. Prezentarea tipică asociază la cei mai mulți pacienți mai multe tumori printre care este vorba de tumori glomice sau feocromocitoame. Totuși au fost descrise mutații ale SDHD la pacienții purtători ai unei tumori unice. Registrul fribourgez înregistrează mai mult de 100 de persoane suferind de mutații SDHD și purtători de tumori. Vârsta în momentul diagnosticului variază între 5 și 70 de ani, cu o medie de 30 de ani.. Ambele sexe sunt afectate în proporție egală. Tumorile glomice au fost găsite la aproape toți pacienții. O mare parte dintre pacienți au o tumoră glomică carotidiană. Aproximativ 1/3 dintre pacienți sunt purtătorii de tumori glomice multiple. Aproximativ 1/4 pacienți sunt purtători de feocromocitoame, în majoritate de feocromocitoame multiple. Jumătate din feocromocitoame sunt extrasuprarenaliene, intraabdominale, și 1/3 sunt intratoracice. Feocromocitoamele maligne sau tumorile glomice maligne sunt observate la mai puțin de 5% dintre pacienți. Ereditatea în PGL1 are o particularitate importantă. Predispoziția genetică este transmisă din generație în generație la jumătate dintre descendenți. Aceasta înseamnă că anomalia este potențial transmisă la jumătate din copiii unei persoane predispuse. Boala nu afectează decât pacienții care au predispoziția ereditară de la tatăl lor (figura 55). Acest mod de transmitere numită ”parent-of-origin-effect” sau încă (dar de manieră incorectă) ”maternal imprintig”. Exemple de PGL1 sunt date în figurile 56 și 57. Un tabel al mutațiilor genei SDHD puse în evidență în laboratorul din Fribourg este reprodus în paragraful 23.

Figura 55

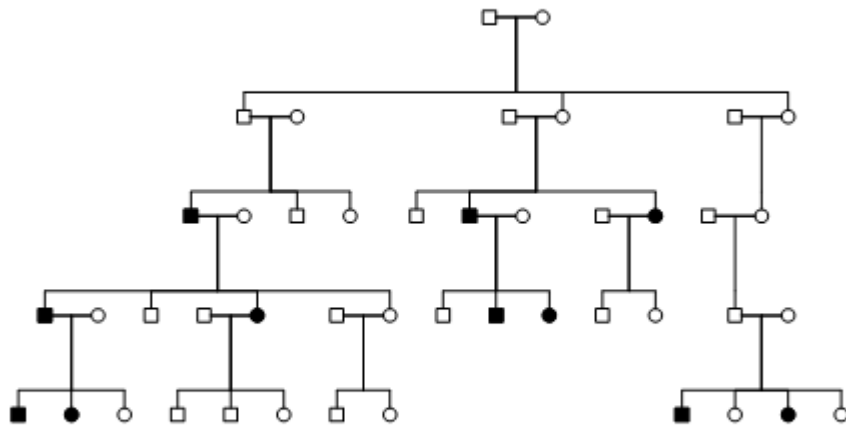


Figura 56

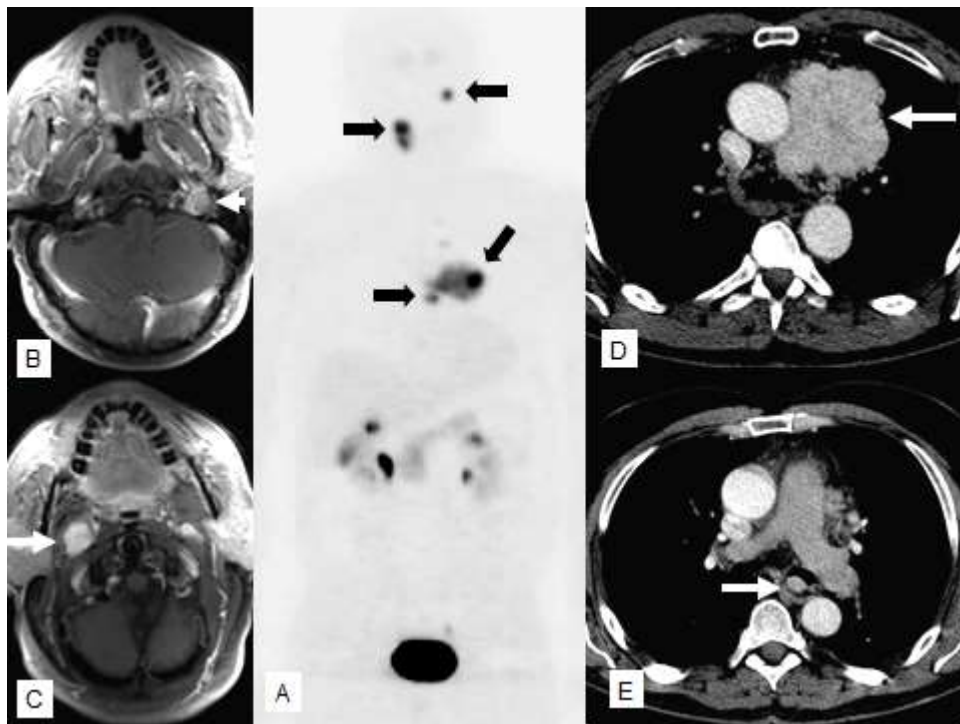
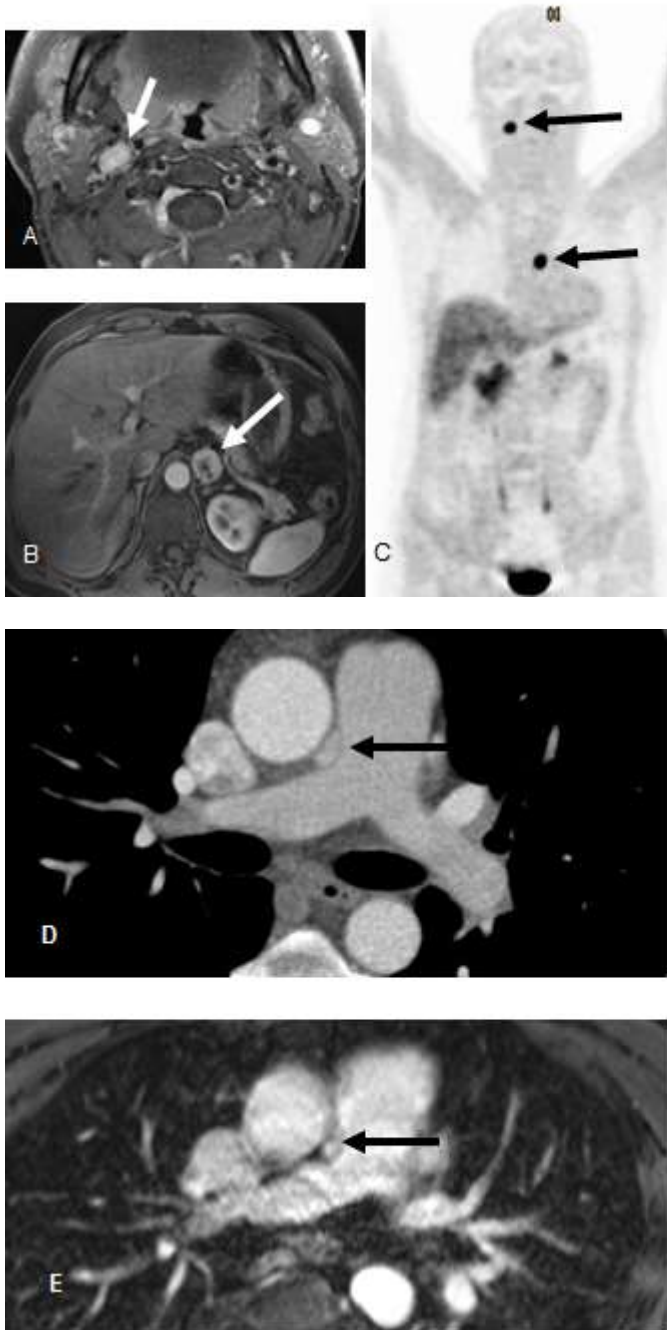


Figura 57



Sindromul feocromocitom/ paragangliom ereditar tip 2 (PGL)

Pacienții afectați de sindromul feocromocitom/ paragangliom ereditar tip 2 (PGL 2) sunt purtătorii unei mutații a genei SDHAF2. Până acum o singură mutație a acestei gene a fost pusă în evidență. Este situată în imediata apropiere a exonului 4 și se desemnează SDHAF2c232G>A(p.Gly78Arg).

Toți pacienții afectați de PGL 2 aveau exclusiv tumori glomice. Vârsta de debut a variat între 30 și 70 de ani, cu o medie de aproximativ 40 de ani. Ambele sexe sunt afectate în mod egal. Transmiterea este autosomal dominantă. Boala afectează de asemenea fiecare generație și ambele sexe.

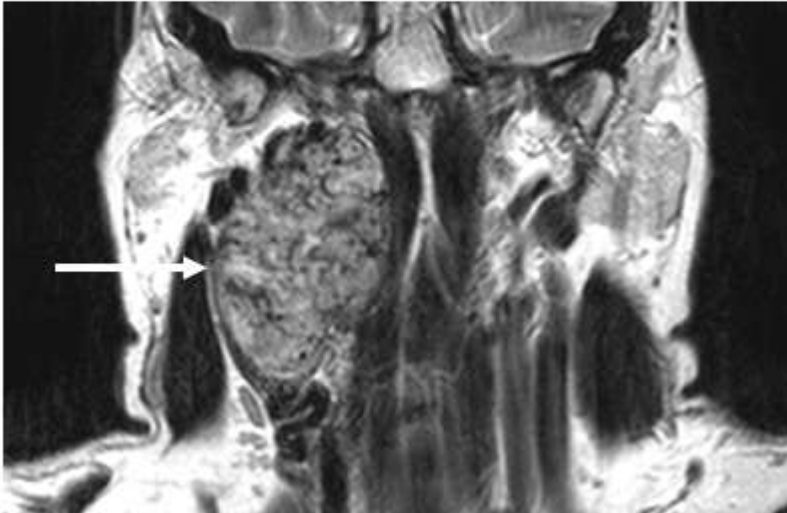
Sindromul feocromocitom/ paragangliom ereditar tip 3 (PGL 3)

Pacienții afectați de sindromul feocromocitom/ paragangliom ereditar tip 3 (PGL 3) sunt purtătorii unei mutații a genei SDHC (figura 58). Este vorba fie de o mutație pe exonul 6, detectată prin secvențiere, fie de pierderea unui segment important, cu deleția unuia sau mai multor exoni detectați prin *QMPSF* (*Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments*). PGL 3 este rar. PGL 3 se caracterizează prin apariția unor tumori glomice. În registrul internațional fribourgezh, mai mult de 30 de pacienți au fost înregistrați. Aproape toate aceste persoane aveau o tumoră glomică. Puțini pacienți aveau antecedente familiale evocatoare. Vârsta în momentul diagnosticului variază între 30 și 70 de ani, cu o medie în jur de 40 de ani. Din acest motiv pacienții purtători de tumori glomice într-un context de mutație SDHC nu pot fi distinși de pacienții purtători de tumori glomice fără mutații puse în evidență (tumori sporadice).

După mult timp în care s-a presupus că mutația genei SDHC nu predispune la apariția unui feocromocitom, s-au descris mai multe observații de feocromocitom asociat acestei mutații. Acești pacienți aveau fie un feocromocitom suprarenalian, fie un feocromocitom extra-suprarenalian în abdomen sau torace. Aceste observații sunt totuși foarte rare.

Transmiterea PGL 3 este autozomal dominantă. Boala afectează toate generațiile și ambele sexe. Prevalența bolii este scăzută, ceea ce explică faptul istoricul familial al bolii este sărac. Un exemplu de PGL 3 este redat în figura 59. Un tabel conținând mutațiile SDHC puse în evidență în laboratorul Fribourg este redat în paragraful 23.

Figura 58



Sindromul Feocromocitome/ Paragangliomul ereditar de tip 4

Pacientii afectati de un sindrom feocromocitomic/ paragangliomul ereditar de tip 4 (PGL 4) sunt purtatorii unei mutatii ale genei SDHB (ilustratiile 59-61).

Este vorba fie de o mutatie la nivelul unuia dintre cei 8 exoni, detectata prin secventiere, fie de pierderea unui fragment mare, cu stergerea unuia sau mai multor exoni, detectata prin tehnica QMPSF (Quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments). Dupa paragangliomul ereditar de tip 1 (PGL 1), PGL 4 este al 2-lea cel mai frecvent sindrom feocromocitomic/ paragangliom ereditar.

De obicei, pacientii afectati de PGL 4 dezvoltă feocromocitoame extrasuprarenaliene sau tumori glomice. Adesea pacientii au doar o singura tumora. Numai 2/3 din pacientii PGL 4 sunt purtatori de un feocromocitom sau de o tumora glomica. Treimea restanta corespunde celor aparent purtatori ai mutatiei dar indemni de orice tumora. Varsta in momentul diagnosticului variaza intre 15- 70 ani, cu o medie de aproximativ 40 ani. Cele 2 sexe sunt afectate in mod similar.

Tumorile glomice sunt detectate la aproximativ 1/3 din pacienti; o jumătate ating glomusul carotidian. Ele sunt rar multiple.

Jumatate din pacienti dezvoltă un feocromocitom, din care doar o treime este localizat în suprarenală și 2/3 sunt feocromocitoame extrasuprarenaliene abdominale. În jur de 10 % din pacienții afectați de un feocromocitom au feocromocitoame multiple, 10 % au o localizare toracică. Aproape o treime din feocromocitoame sau tumori glomice sunt maligne.

Cativa pacienți au dezvoltat cancer renal în contextul PGL 4. Aceasta a interesat numai un număr mic de familii. După realizarea unui RMN abdominal, un studiu minution al structurii renale trebuie să fie regula. Transmiterea PGL 4 este autosomal dominantă. Boala afectează astfel fiecare generație și ambele sexe. Penetranta bolii este scăzută, ceea ce explică faptul că istoricul familial este în general sărac. Exemple de PGL 4 sunt date în ilustrațiile 59 și 61.

Figura 59



Figura 60

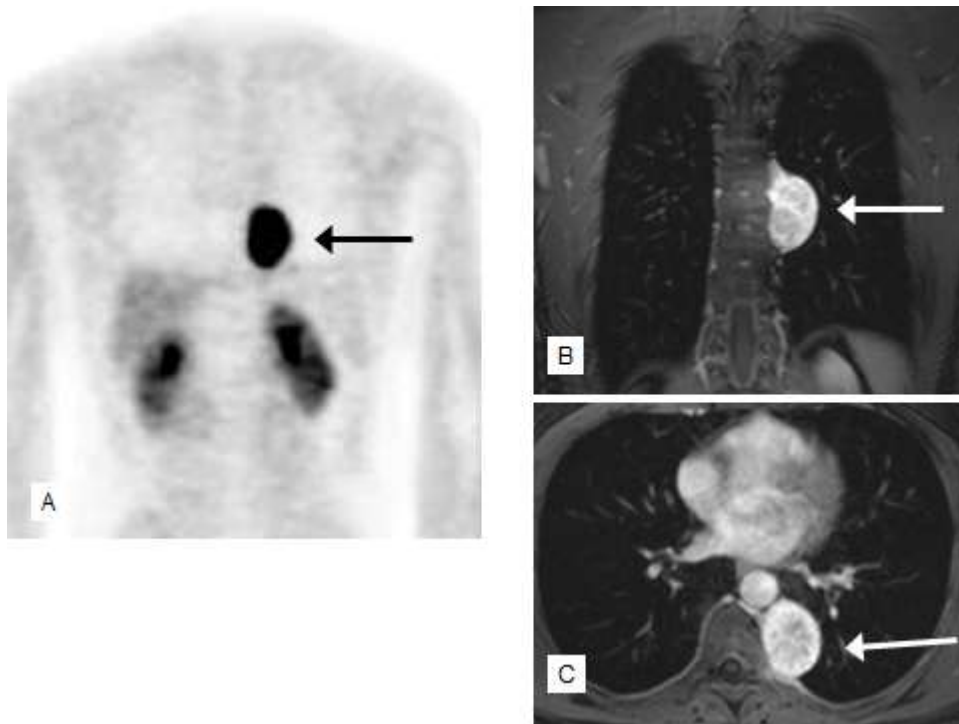
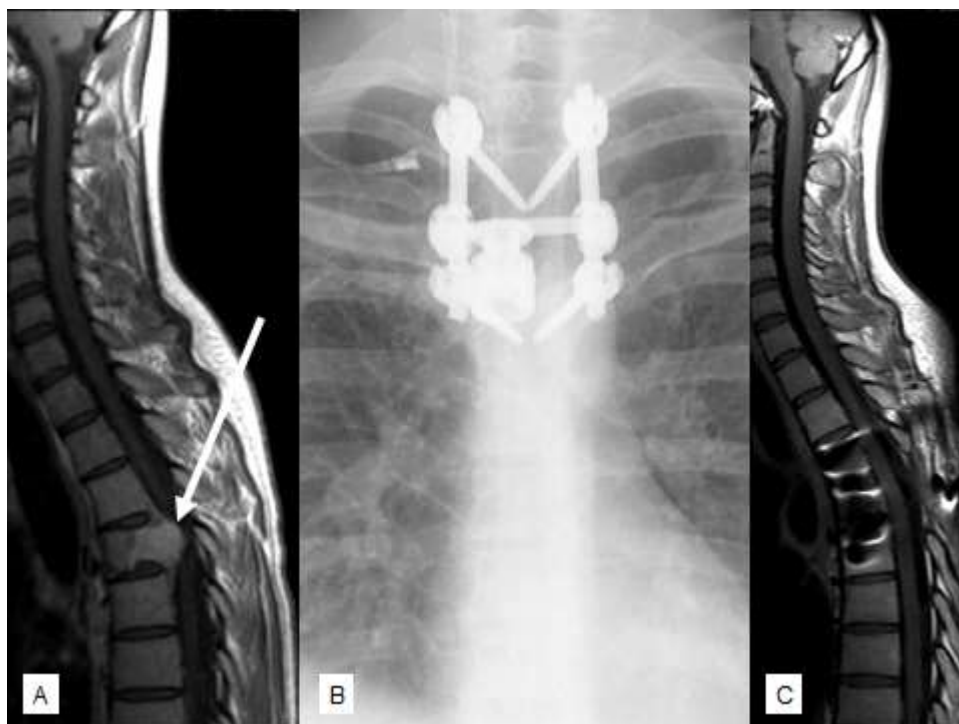


Figura 61



Un tabel identificand mutatiile SDHD, puse in evidenta in laboratorul din Fribourg este reprodus in paragraful 23.

Un studiu de penetranta legat de varsta a fost recent realizat pe pacienti care prezentau mutatii SDHD/SDHB inregistrate la Fribourg. Rezultatele sunt prezentate in ilustratiile 62 A-C. Exista diferente intre tumorile capului si tumorile gatului/toracice/ abdominale (63 A). O diferenta notabila este prezenta la nivelul penetrantei, cand comparam pacienti purtatori de o mutatie SDHB avand tumori secretante cu membri familiei (62 B). Acesta nu este cazul purtat orilor de o mutatie SDHD (62 C).

Figura 62 A

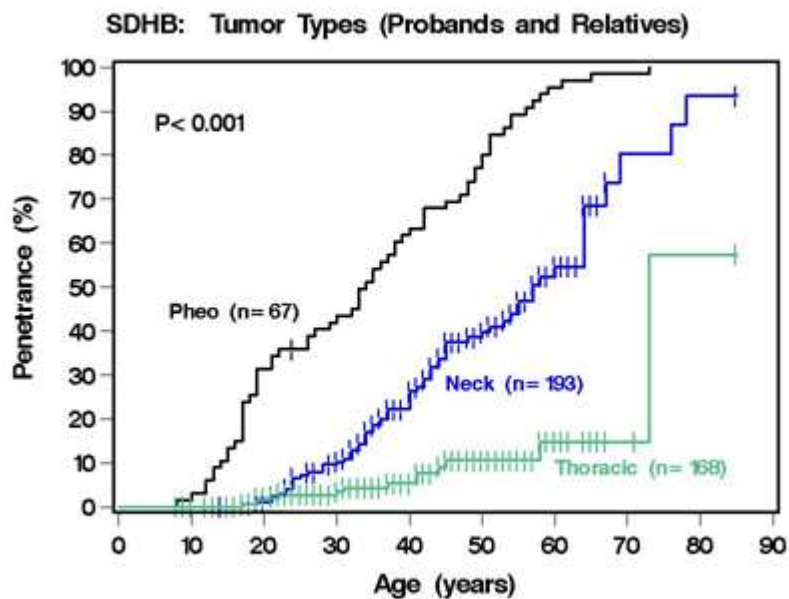


Figura 62 B

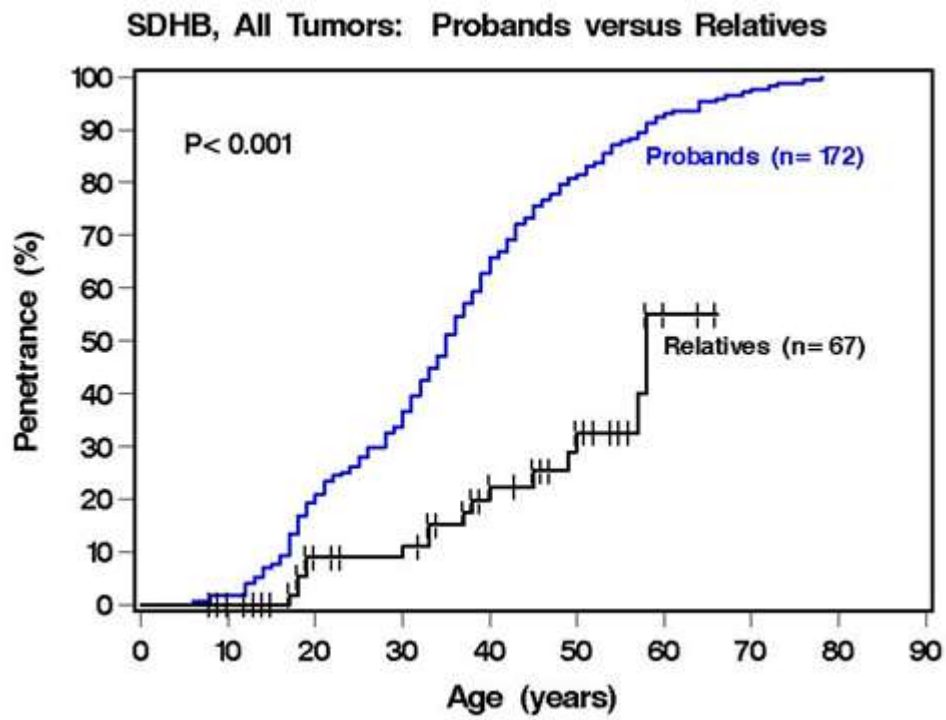
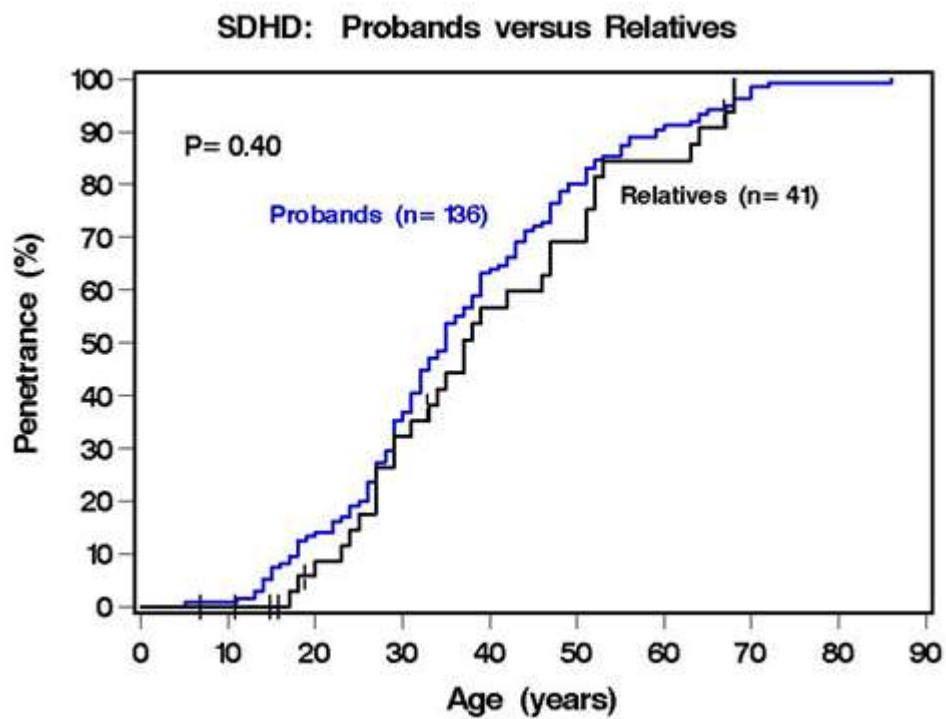


Figura 62 C



Plan de investigatii pentru pacientii afectati d PGL 1 sau de PGL 4

Toti purtatorii mutatiei (exceptand descendentii pacientilor cu mutatie SDHD) trebuie sa beneficieze de un examen atent. Investigatiile incearca sa puna in evidenta un feocromocitom sau un paragangliom cu orice localizare – fie la nivel cervical, la baza craniului, in cutia toracica, abdominal sau pelvin. Investigatiile standard includ:

Tabel 6 – bilant efectuat la pacienti purtatori ai unui PGL 1 sau PGL 4

- **RMN** de baza de craniu si de gat
- **RMN** toracic
- **RMN** abdomino-pelvin
- Dozarea catecolaminelor sau metanefrinelor plasmatice sau urinare pe 24 ore

Acest program standard poate suferi modificari, in functie de puncte de vedere:

O imagistica scintigrafica cu ¹²³I-MIBG, 18-F-DOPA sau Octreoscan poate inlocui RMN ul, cu o sensibilitate medie.

O scintigrafie poate fi cuplata cu RMN ul sau cu o tomografie, de exemplu in timpul unui examen numit 18-F DOPA PET CT.

In Germania, in cazul asigurarilor de sanatate, se ramburseaza numai o explorare imagistica per regiune corporala per zi, iar explorarea RMN completa ar necesita 3 zile, in timp ce realizarea unui 18 – F DOPA PET CT ar permite o explorare corporala totala intr-o singura zi.

Pentru purtatorii unei mutatii SDHC, recomandarile sunt de a efectua o data un examen imagistic toraco-abdominal. Ulterior, este posibil sa se focalizeze pe cap si gat, intrucat acesti pacienti dezvoltă aproape exclusiv paraganglioame in aceste localizari.

Supravegherea pacientilor PGL 1 si PGL 4

Pacientii purtatori ai unei mutatii a genei SDHB sau SDHD descoperiti dupa chirurgie trebuie sa beneficieze de un bilant care ar trebui sa fie propus inaintea interventiei. Este foarte important a acesti pacienti sa beneficieze de o supraveghere regulata. Calendarul precis al acestei supravegheri variaza de la un centru specializat la altul, la nivel international. Cu toate acestea, pare rezonabil:

- La pacientii cu PGL 1 de a se efectua supraveghere anuala, dups modalitatile enumerate anterior. In absenta anomaliilor intr-un teritoriu al organismului, supravegherea poate fi mai spatiata in acea zona. In absenta tuturor anomaliilor, periodicitatea supravegherii poate fi largita la 3 ani;
- La pacientii PGL 4, tinandu-se cont de posibilitatea dezvoltarii unui feocromocitom malign, este imperios necesar de a se initia o supraveghere supra-anuala, chiar daca nu dezvolta noi tumori de-a lungul anilor. Surprinzator, nu se intampla rar sa observam pacienti purtatori de o muttie SDHB decelata in timpul depitarii familiale a anomaliei, indemni de toate tumorile, chiar la o varsta uneori avansata. Pentru astfel de persoane, o supraveghere o data la 3 ani pare a fi suficienta.

Plan de investigare si supraveghere a pacientilor PGL 2 si PGL 3

Pacientii PGL 2 si PGL 3 sunt rari.

La pacientii cu PGL 3, dupa punerea in evidenta a unei mutatii de SDHC, este rezonabil de a propune o explorare completa a sistemului nervos autonom prin examinari radiografice sau imagistice combinate – scintigrafice si radiologice. Sindromul PGL 3 este foarte rar asociat dezvoltarii de tumori multiple sau maligne; din aceasta cauza, supravegherea o data la 3 ani pare suficienta.

Cunoasterea sindroamelor feocromocitomic/paragangliomice ereditare este recenta, bazata pe cercetari stiintifice si date care depasesc cu foarte putin 10 ani. Publicatiile ulterioare vor servi la aducerea de noi cunostinte, susceptibile de a antrena modificari in investigarea si supravegherea acestor maladii.

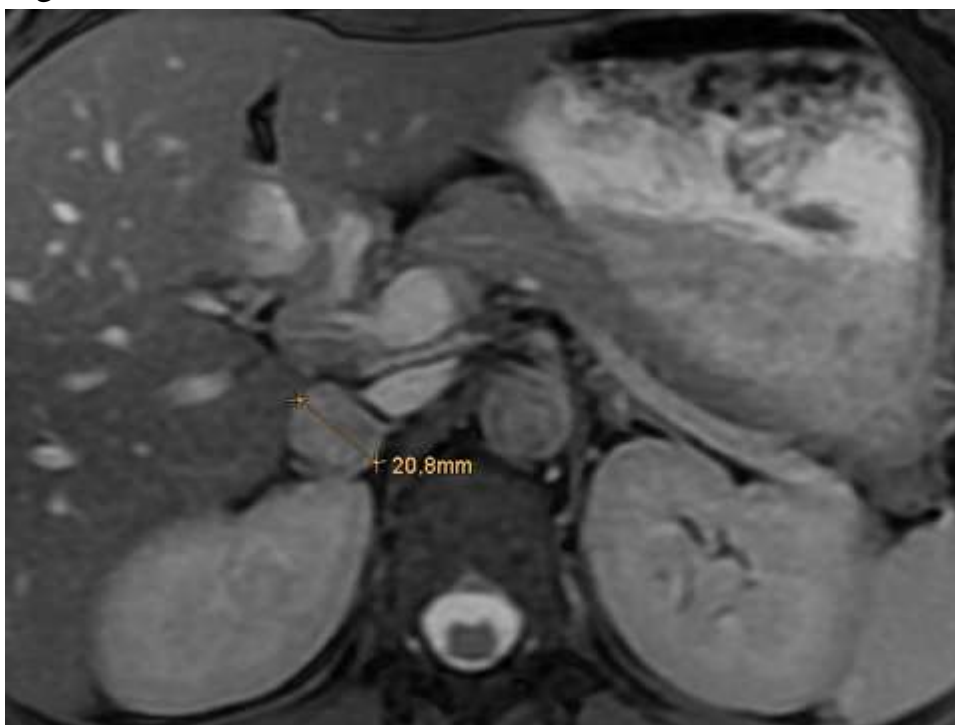
Situatii particulare

Feocromocitomul in timpul sarcinii

Aparitia unui feocromocitom in timpul unei sarcini este mentionat foarte rar, dar duce la o situatie periculoasa. In literatura stiintifica si in registrul international americano-european din Fribourg astfel de situatii au fost adunate. Poate fi in joc prognosticul vital. Autorii nu detin date despre astfel de situatii recente. Ilustratia 63 arata cu siguranta o femeie gravida, al carei feocromocitom, cu localizare toracica, nu risca sa fie comprimat

sau influentat de uterul gravid, situat la distanta, evitandu-se astfel puseurile hipertensive.

Figura 63



O alta observatie, raportata in 1979, a avut o problema mai dramatica. O femeie tanara de 22 ani, se plangea de cca 6 luni de manifestari severe. Ea descria frecvent cefalee severa, diferita de migrenele ei obisnuite, pe care le cunostea bine. Ea semnala in plus crize sudorale profuze. Tensiunea arteriala era considerabil crescuta, cu valori putand atinge 280/120 mmHg. In cea de-a 9-a luna de sarcina, o interventie dificila a permis de a efectua in acelasi timp operato o cezariana si ablatia unui feocromocitom. Atat mama cat si copilul s-au refacut bine dupa operatie. O analiza genetica a permis, cativa ani mai tarziu, de a incadra acest feocromocitom la o boala Von Hippel-Lindau.

Des intalnit pentru un feocromocitom, recunoasterea simptomelor si analiza semnificatiei lor sunt esentiale. Chirurgia feocromocitomului in timpul sarcinii a fost mereu delicata. Progresul anesteziei si chirurgiei endoscopice atenuaza riscurile pentru mama si fat, fara a le suprima totusi.

Feocromocitomul la copil si adolescent

Aparitia unui feocromocitom la copil sau adolescent indeamna a se pune indeosebi problema etiologiei. Asa cum am mentionat deja, pentru sindroamele asociate unui feocromocitom, aparitia unui feocromocitom, foarte timpuriu in cursul existentei, poate fi deja expresia unui astfel de sindrom. Varsta aparitiei este intr-adevar mai tanara decat pentru feocromocitoamele sporadice. Analiza datelor registrului international din Fribourg a aratat faptul ca un feocromocitom, la copii de 4-10 ani apare in contextul unui sindrom de predispozitie in mai mult de 90% din cazuri, iar la adolescenti (11-18 ani) in 70% din cazuri. In acest grup de varsta, aparitia unui feocromocitom permite deci luarea in evidenta a unei mutatii in imensa majoritate de cazuri. Mutatia cel mai frecvent intalnita este cea a genei VHL.

Noi gene candidate in feocromocitoamele ereditare

in prezenta unui feocromocitom sau a unei tumori glomice cu mai multe localizari, trebuie evocata existenta unei mutatii genice predispozante la toate persoanele afectate. In ciuda acestui fapt, se pare ca, la astfel de pacienti, analiza genetica nu reuseste sa identifice o astfel de mutatie. Este foarte probabil ca astfel de mutatii exista in mod egal la pacienti purtatori de tumori multiple sau care au dezvoltat o tumora foarte tineri (inainte de 20 de ani). La acesti pacienti, intr-un numar restrans de cazuri, analiza genica n-a reusit sa identifice mutatia, fara a exclude in mod oficial existenta lor. Ea doar nu a fost inca identificata pana in zilele noastre.

Gena TMEM127

Mutatiile genei TMEM127 au fost recent descrise la pacientii purtatori de paragangliomi, in principal de tumori suprarenaliene. Cu toate acestea, cateva tumori extrasuprarenaliene au fost raportate.

Gena MAX

Cei cativa pacienti purtatori ai mutatiei genei MAX raportati pana in prezent au dezvoltat numai tumori suprarenaliene.

Gena SDHA

Cazurile raportate raman pana in prezent putin numeroase. Se asteapta dovezi pe serii mai numeroase.

Denumirea mutatiilor

1. Baze genetice

Genetica moleculara are ca obiective sa gaseasca anomaliiile de material ereditar (patrimoniu genetic) care sunt la originea bolilor. In acest demers, genele candidate, bine definite, sunt analizate in cautarea mutatiilor. Odata cu punerea in evidenta a unei mutatii, problema originii a bolii tumorale la un pacient este rezolvata. O perspectiva majora este de a propune un plan de ingrijiri profilactic, la purtatorii unei astfel de mutatii, indemni de orice simptom. Vorbim in acest caz de diagnostic presimptomatic. Supravegherea va fi dirijata in functie de natura mutatiei. Pacientul trebuie informat asupra riscurilor la care il supune mutatia al carui purtator este. Continutul complex al acestei informatii, prin prisma riscurilor la care va fi supus, trebuie sa fie detaliat apoi in cadrul unei consultatii specializate de sfat genetic. Pacientul trebuie apoi sa se intoarca la medicul curant care sa-l ia in evidenta si sa inceapa strategia terapeutica. Acesta din urma ii repeta riscurile intampinate si ii explica supravegherea care va urma si pune la punct examenele complementare. Pentru a intelege ce semnifica o ereditate defectuoasa, poate fi util sa expunem cateva cunostinte de baza. Informatiile care urmeaza aduc informatii utile pentru intelegerea consecintelor clinice ale mutatiilor.

2. Cromozomii

Genele sunt localizate, la specia umana, pe 46 cromozomi. Exista 22 perechi, fiind 44 autozomi, si 2 cromozomi sexuali. Sunt numerotati in functie de marimea lor. Cel mai mare este cromozomul 1. Cromozomii sexuali sunt numiti X (feminin) si Y (masculin). Femeile sunt purtatoare

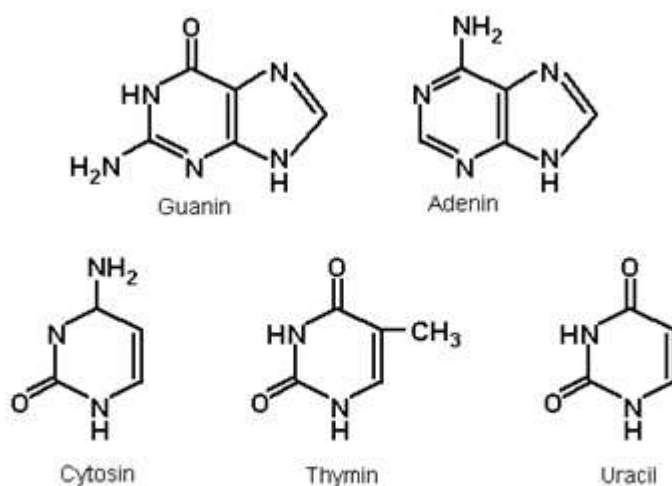
de 2 cromozomi X si barbatii de un cromozom X si unul Y, ca ce-a de-a 23-a perech cromozomica. Cromozomii sunt formati din centromer, dintr-un brat scurt (p) si un brat lung (q).

Coloratia Giemsa permite vizualizarea benzilor pe cromozomi. Aceste benzi sunt numerotate plecand de la partea centrala, numita centromer. Unele dintre benzi sunt ele insele subimpartite in sub-benzi. Sub-benzile sunt de asemenea numerotate. Aceasta permite o localizare precisa pe cromozomi. De exemplu, gena sindromului SDHD este situata pe 11q2.3, ceea ce semnifica ca ea este purtata de bratul lung al cromozomului 11, la nivelul benzii 2 si sub-benzii 3.

Structura cromozomilor nu se poate vedea cu un microscop optic. Cromozomii sunt constituiti dintr-o molecula ADN dublu-catenara. Cele 2 catene, care sunt unite prin resturi de fosfati si glucide, formeaza un dublu helix, in forma de spirala. Fiecare catena este constituita din acid dezoxiribonucleic (ADN). Bazele (nucleotidele) care le compun sunt guanina G, adenina A, timina T si citozina C.

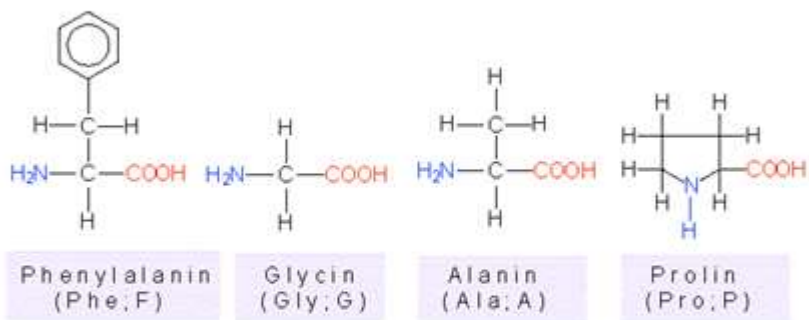
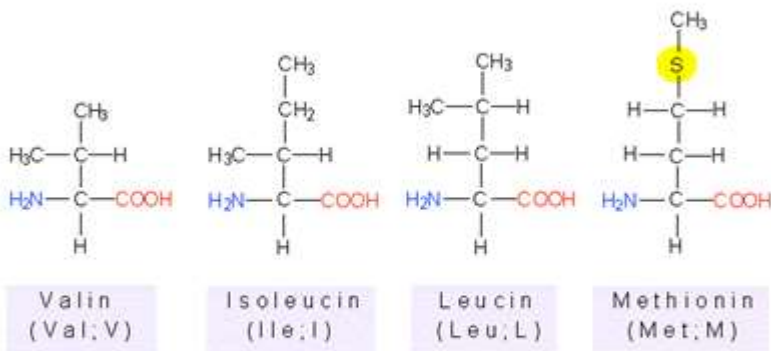
ADN – ul si aminoacizii

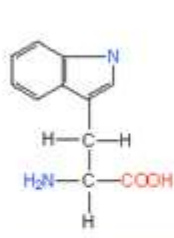
Elementele constitutive ale ADN ului sunt cele 4 baze, care sunt purtate pe un schelet compus din resturi de fosfati si zaharuri. Asocierea dintre o baza, un zahar si un reziduu fosfat constituie o nucleotida. ADN ul este, astfel, caracterizat si definit de succesiunea secventiala a 4 baze. Bazele sunt guanina, adenina, timina si citozina, abreviate G, A, T, C. (imaginea 64).



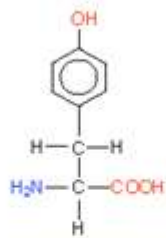
O gena este constituita din ADN care codifica sinteza unei proteine specifice. Genele sunt asadar constituite din secvente de ADN. Secventa (ordinea succesiunii) bazelor (cu natura lor, numele lor si locul lor pe catena ADN) este determinanta pentru natura si dimensiunea proteinei sintetizate. Aceasta proteina este ea insasi compusa din elemente numite aminoacizi, care sunt incorporati in proteina dupa o codificare foarte precisa, dependenta de natura si secventa bazelor. Exista 20 de aminoacizi. Formula lor chimica este desfasurata in imaginea 65.

Figura 65

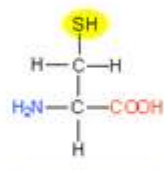




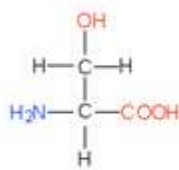
Tryptophan
(Trp; W)



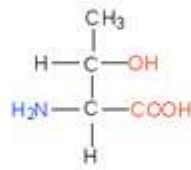
Tyrosin
(Tyr; Y)



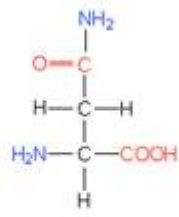
Cystein
(Cys; C)



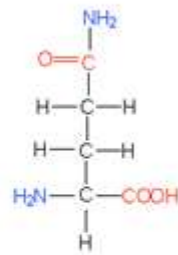
Serin
(Ser; S)



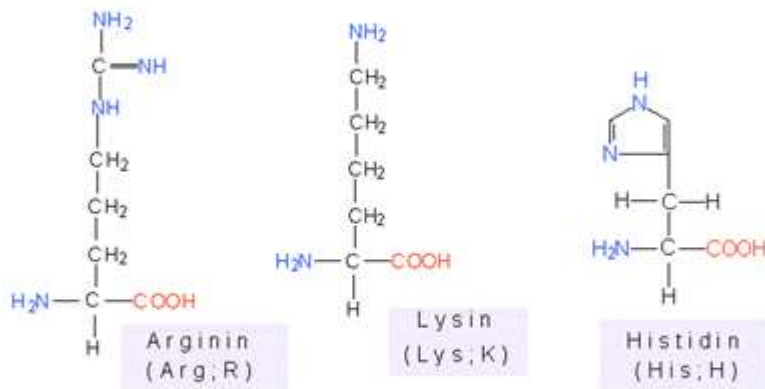
Threonin
(Thr; T)



Asparagin
(Asn; N)



Glutamin
(Gln; Q)



Abreviatii sunt folosite pentru aminoacizi, fie sub forma de 3 litere fie sub forma unei singure litere majuscule. (tabel 7)

Codul genetic

Codul genetic este fundamentul geneticii umane moderne, si, dincolo de asta, al multor intrebari importante in biologie si in medicina. O modificare in codul genetic conduce la sinteza de proteine anormale. Modificarile cele mai insignifiante pot avea consecinte majore.

Codul genetic este definit prin succesiuni de baze ADN. O succesiune de 3 baze, de ex. ATC sau TCC sau GGG definesc un aminoacid – aa. Pornind de la 4 baze A, T, C si G, este matematic posibil de a forma 64 de combinatii diferite de 3 baze, triplete numite codoni cand ele codeaza un aa. De aceea, exista mult

mai multi codoni decat cei 20 de aminoacizi pe care ii codeaza. Codul genetic include in egala masura informatii pentru inceputul si sfarsitul proteinei. Inceputul este intotdeauna reprezentat de amino acidul metionina, al carei codon este ATG. sfarsitul este definit prin ceea ce se numeste un codon stop. Acesta poate fi fie TGA, fie TAA sau TAG, carora li s-au dat nume, opal, ocru si chihlimbar. Raman 60 de triplete diferite disponibile pentru cei 19 aa restanti. Anumiti aa sunt codati de mai multe triplete (codoni) diferite. Intors intr-un fel diferit, unul din 6 codoni codifica de fiecare data un aa. Faptul ca anumiti aa sunt codati de mai multi codoni diferiti se numeste degenerescenta a codului genetic.

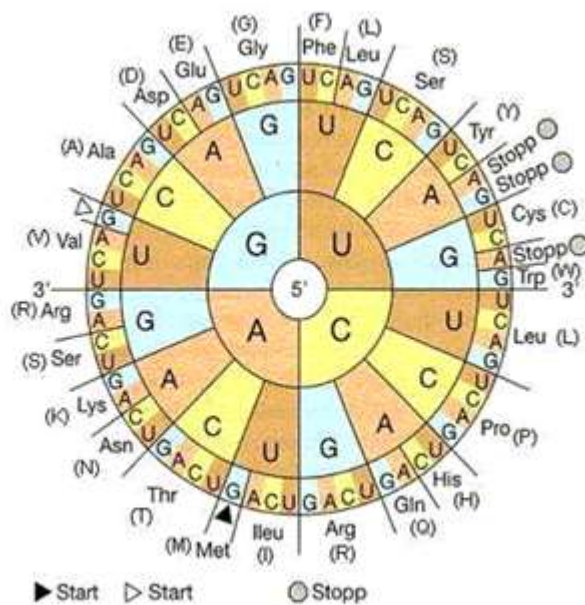
ADN, ARN, Exoni, Introni, Promotor

ADN ul genomic este ADN ul pe care il regasim in fiecare celula din organism la nivelul nucleului. Leucocitele, care se gasesc in circulatie si au nucleu, sunt deci detinatoare de ADN genomic. Cum examenele genetice necesita ADN genomic, este posibil de a dispune de acesta plecand de la o simpla proba de sange.

Pentru ca sinteza proteinelor sa poata avea loc, trebuie ca informatiile sa fie transferate de la nucleul altor structuri celulare. Aceasta transmisie se face de intermediarul ARN ului mesager, copii usor modificate ale genelor purtate de ADN ul genomic. aceste copii folosesc baza numita uracil, abreviata U, in locul timinei. Lantul informatiei elaborata in acest fel nu mai este purtata de ADN, ci de ARN. Acest ARN care vehiculeaza informatia de la nucleu este numit *mesager*. Gena de plecare (ADN) este deci transcrisa in ARN care va fi el insusi tradus, permitand astfel sinteza unei proteine. De aceea, pentru codul genetic, in cea mai mare parte a timpului, in loc sa fie indicata timina ADN ului, este notat uracilul (U) ARN ului. (imaginea 66). Genele sunt constituite din asamblarea fragmentelor ADN care au anumite caracteristici structurale. Acest fragmente sunt numite promotori, exoni si introni. Cea mai mare parte a genelor poseda mai multi exoni si deci mai multi introni, care sunt denumiti printr-un numar. Promotorul serveste pentru a regla transcriptia genei. Secventa codanta a unei gene debuteaza la nivelul exonului 1 prin codonul de initiere, ATG corespunzator metioninei. Secventa codanta a unei gene se termina printr-un codon stop – TGA, TAA sau TAG. Secventa codanta a unei gene este impartita in exoni care sunt intrerupti de secvente non codante numite introni. Numai

exonii ofera informatii pentru sinteza unei proteine. Rolul intronilor ramane necunoscut. ARN-ul mesager este o copie de ADN a tuturor exonilor unei gene, fiind eliminati intronii. Informatiile exonilor trebuie sa fie reasamblate si lipite dupa eliminarea datelor intronice. Aceasta operatie se numeste despicare. (splicing la anglo-saxoni). Pentru a fi eliminati, intronii sunt recunoscuti intrucat poseda 2 situsuri de despicare: unul la debut, dinucleotida CG, celalalt la sfarsit, dinucleotida AG a secventei intronice. Traducerea inversa, a ARN-ului in ADN conduce la o secventa ADN care va fi constituita numai din ADN-ul exonilor. ADN-ul care contine informatia codanta este inca denumit ADN complementar, notat ADN_c. O gena este asadar caracterizata de ADN-ul sau codant. Secventele ADN-c ale tuturor genelor cunoscute si informatiile complementare privind acele gene sunt disponibile in baze de date disponibile pe internet.

Figura 66



Variante ale ADN si localizarea lor in cadrul ADN_c si a codonilor.

Sucesiunea bazelor este denumita o secventa. **Analiza** unei succesiuni de baze este de aceea apelata secvensaj. Secvensajul unei gene permite a ne da seama daca secventa care le constituie este normala sau daca exista o abatere raportat la secventa normala- numita „varianta”. Secventa normala este inca numita "secventa salbatica".

Cand o abatere este observata, ea trebuie localizata. Pentru aceasta, se vor numara bazele ADNc. Se scriu una dupa alta in gena, c pentru bazele ADNc, numarul, baza normala, simbolul > pentru a semnifica schimbarea si la sfarsit baza gasita. Astfel, de exemplu, VHL c. 505 T>C semnifica faptul ca, pentru gena VHL, baza timina in pozitia 505 a ADNc este inlocuita de o citozina.

- Alberts MW, McMeekin JO, George JM. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. *JAMA* 1980;244:1236-1237
- Alsmeier G, Neumann HPH (Hrg). Die Von Hippel-Lindau Erkrankung – Eine Patienten – orientierte Krankheitsbeschreibung Hrg: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V. 2010
- Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. *J Endourol.* 2002 Apr;16(3):171-4.
- Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Stropf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23:8812-8
- Amar, L.; Servais, A.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Zinzindohoue, F.; Chatellier, G.; Plouin, P.F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005b Apr;90(4):2110-2116.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):565-612. Review. Erratum in: *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1295
- Andersen GS Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *Journal of Human Hypertension* 1988;2:187-189
- Anouar, Y.; Desmoucelles, C.; Yon, L.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide (SgII(187-252)) in adult and fetal human adrenal glands using antibodies raised against the human recombinant peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998a Aug;83(8):2944-2951.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Desmoucelles, C.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res.* 1998b Aug-Nov;24(3-4):731-736.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Barbier, L.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Grouzmann, E.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Elkahoul, A.G. Development of novel tools for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma using peptide marker immunoassay and gene expression profiling approaches. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:533-540.
- Astuti D, Douglas F, Lennard TW, Aligianis IA, Woodward ER, Evans DG, Eng C, Latif F, Maher ER. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001;357:1181-1182
- Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Skoldberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001;69:49-54
- Averbuch SD, Steakley CS, Young RC. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristin and dacarbacin. *Ann Int Med* 1988; 109: 267-273
- Azizi, M.; Fumeron, C.; Jebara, V.; Day, M.; Fagon, J.Y.; Plouin, P.F. Pheochromocytoma revealed by type A acute aortic dissection. *J Hum Hypertens.* 1994 Jan;8(1):69-70.
- Badenhop RF, Cherian S, Lord RS, Baysal BE, Taschner PE, Schofield PR. Novel mutation in the SDHD gene in pedigree with familial carotid body paraganglioma and sensorineural hearing loss genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:255-263
- Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Roufe J, Berdelou A, Moon B, Al Ghuzlan A, Patel S, Leboulleux S, Jimenez C. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014 Sep;171(3):R111-22. doi: 10.1530/EJE-14-0113. Epub 2014 Jun 2. Review.
- Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Opocher G, Eng C and Neumann HP Genetic and Clinical Investigation of Pheochromocytoma: A 22-year experience, from Freiburg, Germany to International Effort. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073: 112-121.
- Bausch B, Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, Cascon A, Harenberg T, Schiavi F, Pawlu C, Peczkowska M, Letizia C, Calvieri S, Arnaldi G, Klingenberg-Noftz RD, Reisch N, Fassina A, Brunaud L, Walter MA, Mannelli M, MacGregor G, Palazzo FF, Barontini M, Walz MK, Kremens B, Brabant G, Pfäffle R, Koschker AC, Lohoefer F, Mohaupt M, Gimm O, Jarzab B, McWhinney SR, Opocher G, Januszewicz A, Kohlhase J, Eng C, Neumann HP; European-American Pheochromocytoma Registry Study Group. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2784-92
- Bausch B, Borozdin W, Neumann HP and the European-American Pheochromocytoma Study working Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 2006;354(25): 2729-31.
- Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C, Allolio B and Neumann HP. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9): 3478-81
- Bausch B, Wellner U, Bausch D, Schiavi F, Barontini M, Sanso G, Walz MK, Peczkowska M, Weryha G, Dall'igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Moeller LC, Bockenbauer D, Patocs A, Rácz K, Zabolotnyi D, Yaremchuk S, Dzivite-Krisane I, Castinetti F, Taieb

D, Malinoc A, von Dobschuetz E, Roessler J, Schmid KW, Opocher G, Eng C, Neumann HP. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Dec 16;21(1):17-25. doi: 10.1530/ERC-13-0415. Print 2014 Feb Bauters C, Vantuyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet*. 2003 Jun;40(6):e75.

Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suárez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol*. 2010 Apr;11(4):366-72.

Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suarez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. In: *Lancet Oncol*. 2010;11:366-372

Bayley JP, Oldenburg RA, Nuk J, Hoekstra AS, van der Meer CA, Korpershoek E, McGillivray B, Corssmit EP, Dinjens WN, de Krijger RR, Devilee P, Jansen JC, Hes FJ. Paraganglioma and pheochromocytoma upon maternal transmission of SDHD mutations. *BMC Med Genet*. 2014 Oct 10;15:111. doi: 10.1186/s12881-014-0111-8.

Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, 3rd, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-851

Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Drovdic CM, Savul SA, McLeod DR, Yee HA, Brackmann DE, Slattery WH, Myers EN, Ferrell RE, Rubinstein WS. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002;39:178-183

Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings* 1983;58:802-804

Beldjord, C.; Desclaux-Arramond, F.; Raffin-Sanson, M.; Corvol, J.C.; De Keyzer, Y.; Luton, J.P.; Plouin, P.F.; Bertagna, X. The RET protooncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Jul;80(7):2063-2068.

Benn, D.E.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Reilly, J.R.; Bertherat, J.; Burgess, J.; Byth, K.; Croxson, M.; Dahia, P.L.; Elston, M.; Gimm, O.; Henley, D.; Herman, P.; Murday, V.; Niccoli-Sire, P.; Pasiaka, J.L.; Rohmer, V.; Tucker, K.; Jeunemaitre, X.; Marsh, D.J.; Plouin, P.F.; Robinson, B.G. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):827-836.

Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontrny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HP. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1938-44.

Bonnet, S.; Durand, X.; Baton, O.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Baudin, E.; Visset, J.; Algayres, J.P.; Baranger, B. [Malignant hereditary paraganglioma: problems raised by non-functional forms management]. *Ann Chir*. 2006 Dec;131(10):626-630.

Brauckhoff M, Gimm O, Nguyen-Thanh P, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 2003; 134: 1020 – 1028

Brauckhoff M, Stock K, Stock S, Lorenz K, Sekulla C, Brauckhoff K, Nguyen Thanh P, Gimm O, Spielmann RP, Dralle H. Limitations of intraoperative adrenal remnant volume measurement in patients undergoing subtotal adrenalectomy. *World J Surg* 2008; 32: 863 – 874

Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET Imaging of Paraganglioma Syndrome. *Clinical Nuclear Medicine* 2006;31(1):39-41

Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1196-204.

Burnichon, N.; Briere, J.J.; Libe, R.; Vescovo, L.; Riviere, J.; Tissier, F.; Jouanno, E.; Jeunemaitre, X.; Benit, P.; Tzagoloff, A.; Rustin, P.; Bertherat, J.; Favier, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2009;19(15):3011-3020.

Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney Triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139

Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenolcortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-552

Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ: The variable panetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124: 1106-1114

Cascón A, Escobar B, Montero-Conde C, Rodríguez-Antona C, Ruiz-Llorente S, Osorio A, Mercadillo F, Letón R, Campos JM, García-Sagredo JM, Benítez J, Malumbres M, Robledo M. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. *Hum Mutat.* 2007 Jun;28(6):613-21.

Cascón A, Inglada-Pérez L, Comino-Méndez I, de Cubas AA, Letón R, Mora J, Marazuela M, Galofré JC, Quesada-Charneco M, Robledo M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients. *Endocr Relat Cancer.* 2013 May 30;20(3):L1-6. doi: 10.1530/ERC-12-0339. Print 2013 Jun.

Cascon A, Landa I, López-Jiménez E, Díez-Hernández, A, Buchta M, Montero-Conde C, Leskelä S, Leandro-García LJ, Letón R, Rodríguez-Antona C, Eng C, Neumann HPH, Robledo M. Molecular characterisation of a common SDHB deletion in paraganglioma patients. *J. Med. Genet.* 2008;45:233-238

Cascón A, López-Jiménez E, Landa I, Leskelä S, Leandro-García LJ, Maliszewska A, Letón R, de la Vega L, García-Barcina MJ, Sanabria C, Alvarez-Escolá C, Rodríguez-Antona C, Robledo M. Rationalization of genetic testing in patients with apparently sporadic pheochromocytoma/paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):672-5.

Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diezt JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identification of novel SDHD mutations in patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:457-461

Cascon, A.; Pita, G.; Burnichon, N.; Landa, I.; Lopez-Jimenez, E.; Montero-Conde, C.; Leskela, S.; Leandro-Garcia, L.J.; Leton, R.; Rodriguez-Antona, C.; Diaz, J.A.; Lopez-Vidriero, E.; Gonzalez-Neira, A.; Velasco, A.; Matias-Guiu, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Robledo, M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1701-1705.

Castellano M, Mori L, Giacchè M, Agliozzo E, Tosini R, Panarotto A, Cappelli C, Mulatero P, Cumetti D, Veglio F, Agabiti-Rosei E. Genetic mutation screening in an Italian cohort of nonsyndromic pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:156-65.

Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohlk N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):648-55. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70154-8. Epub 2014 Apr 15

Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014 May 1;23(9):2440-6. doi: 10.1093/hmg/ddt639. Epub 2013 Dec 13.

Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014 May 1;23(9):2440-6. doi: 10.1093/hmg/ddt639. Epub 2013 Dec 13

Clark GR, Sciacovelli M, Gaude E, Walsh DM, Kirby G, Simpson MA, Trembath RC, Berg JN, Woodward ER, Kinning E, Morrison PJ, Frezza C, Maher ER. Germline FH Mutations Presenting With Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):E2046-50. doi: 10.1210/jc.2014-1659. Epub 2014 Jul 8.

Comino-Méndez I, de Cubas AA, Bernal C, Álvarez-Escolá C, Sánchez-Malo C, Ramírez-Tortosa CL, Pedrinaci S, Rapizzi E, Ercolino T, Bernini G, Bacca A, Letón R, Pita G, Alonso MR, Leandro-García LJ, Gómez-Graña A, Inglada-Pérez L, Mancikova V, Rodríguez-Antona C, Mannelli M, Robledo M, Cascón A. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Hum Mol Genet.* 2013 Jun 1;22(11):2169-76. doi: 10.1093/hmg/ddt069. Epub 2013 Feb 14.

Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, Honrado E, Ramos-Medina R, Caronia D, Pita G, Gómez-Graña A, de Cubas AA, Inglada-Pérez L, Maliszewska A, Taschin E, Bobisse S, Pica G, Loli P, Hernández-Lavado R, Díaz JA, Gómez-Morales M, González-Neira A, Roncador G, Rodríguez-Antona C, Benítez J, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011 Jun 19;43(7):663-7.

Cotesta D, Petramala L, Serra V, Pergolini M, Crescenzi E, Zinnamosca L, De Toma G, Ciardi A, Carbone I, Massa R, Filetti S, Letizia C. Clinical experience with pheochromocytoma in a single centre over 16 years. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2009 Dec;16(4):183-93

Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of MEN1 develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1118-1123

Dackiw APB, Cote GJ, Fleming JB, Schultz PN, Stanford P, Vassilopoulou-Sellin R, Evans DB, Gagel RF, Lee JE. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery* 1999;126:1097-1104

Dannerberg H, Dinjens WNM, Abbou M, Van Urik H, Pauw BKH, Mouwen D, Mooi WJ, de Krijger RR. Frequent germ-line Succinate Dehydrogenase Subunit D Mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-2066

de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2841-9. Epub 2009 Jun 30

DeLellis R H, PU, Lloyd R, Eng C, eds *Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs)*. IARC Press, Lyon 2003

Dluhy RG. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002;346:1486-1488

Dralle H, Schürmeyer T, Kotzerke T, Kemnitz J, Grosse H, von zur Mühlen A. Surgical aspects of familial pheochromocytoma. *Horm Metab Res - Suppl* 1989; 21 (Suppl): 34 – 38

Eisenhofer G, Aneman A, Hooper D, Rundqvist B, Friberg P. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans. *J Neurochem* 1996;66:1565-1573

Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872-1879

Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Grebe SK, Timmers HJ, Bornstein SR, Lenders JW. *Endocr Relat Cancer.* 2010 Dec 21;18(1):97-111.

Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M, King KS, Vocke CD, Linehan WM, Bratslavsky G, Pacak K. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):375-84.

Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjöld M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-1579

Erlic Z, Hoffmann MM, Sullivan M, Franke G, Peczkowska M, Harsch I, Schott M, Gabbert HE, Valimäki M, Preuss SF, Hasse-Lazar K, Waligorski D, Robledo M, Januszewicz A, Eng C, Neumann HP. Pathogenicity of DNA Variants and Double Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):308-13.

Erlic Z, Neumann HP. Diagnosing patients with hereditary paraganglial tumours. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):741.

Erlic Z, Neumann HPH. Clinical question: When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 epub ahead

Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Müssig K, Muresan M, Schäffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klöse S, Fottner C, Forrer F, Plöckinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HPH for the European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical Predictors and Algorithm for the Genetic Diagnosis of Pheochromocytoma Patients. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 15;15(20):6378-85. Epub 2009 Oct 13

Favier, J.; Briere, J.J.; Stropf, L.; Amar, L.; Filali, M.; Jeunemaitre, X.; Rustin, P.; Gimenez-Roqueplo, A.P. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res.* 2005;63(4):171-179.
Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:675-677

Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Ann Surg Oncol.* 2013 May;20(5):1444-50. doi: 10.1245/s10434-013-2942-5. Epub 2013 Mar 20.

Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, Cybulla M, Wilhelm C, Kohlhase J, Scherer G, Neumann HP. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlations in VHL patients. *Hum Mutat.* 2009 May;30(5):776-86.

Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hüfner M, Wohlk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwytynska M, Skasko E, Barontini M, Sanso G, Vorländer C, Maia AL, Patocs A, Links TP, de Groot JW, Kerstens MN, Valk GD, Miehle K, Musholt TJ, Biarnes J, Damjanovic S, Muresan M, Wüster C, Fassnacht M, Peczkowska M, Fauth C, Golcher H, Walter MA, Pichl J, Raue F, Eng C, Neumann HP; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat.* 2011 Jan;32(1):51-8.

Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic surgery indicated in pheochromocytoma? *Surgery* 1996;120:1076-79

Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1992 Oct 1;327(14):1033.

Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, Niccoli P, Leboulleux S, Amar L, Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Delemer B, Chabolle F, Coupier I, Libé R, Peitzsch M, Peyrard S, Tenenbaum F, Plouin PF, Chatellier G, Rohmer V. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):E162-73. doi: 10.1210/jc.2012-2975. Epub 2012 Nov 15.

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Mourad JJ, Plouin PF, Corvol P, Rotig A, Jeunemaitre X. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of Complex II in mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 2001;69:1186-1197

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X; COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63(17):5615-21.

Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann HP, Opocher G, Maher ER, Plouin PF Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clinical Endocrinology* 2006;65(6):699-705

Gimenez-Roqueplo, A.P. New advances in the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:112-121.

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Burnichon, N.; Amar, L.; Favier, J.; Jeunemaitre, X.; Plouin, P.F. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008 Apr;35(4):376-379.

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Dupuy, M.; Delalande, O.; Visot, A.; Jedynak, C.P.; Peillon, F.; Derome, P.J. [Prolactin microadenoma in men. Study of 14 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1992;143(2):94-97.

Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HPH, Eng C. Somatic and occult germline mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in non-familial pheochromocytomas. *Cancer Res* 2000;60:6822-6825.

Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extraadrenal paragangliom system. *Armed Forces Institute of Pathology* 1974

Grumolato, L.; Elkahloun, A.G.; Ghzili, H.; Alexandre, D.; Coulouarn, C.; Yon, L.; Salier, J.P.; Eiden, L.E.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Microarray and suppression subtractive hybridization analyses of gene expression in pheochromocytoma cells reveal pleiotropic effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on cell proliferation, survival, and adhesion. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2368-2379.

Guerin, M.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Pierre, A.; El-Yamani, F.Z.; Montero-Hadjadje, M.; Dubessy, C.; Magoul, R.; Lihmann, I.; Anouar, Y.; Yon, L. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: Implications for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma. *Regul Pept*. Nov 30;165(1):21-29.

Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turquier, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Involvement of multiple signaling pathways in PACAP-induced EM66 secretion from chromaffin cells. *Regul Pept*. 2006a Nov 15;137(1-2):79-88.

Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turquier, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. PACAP stimulates the release of the secretogranin II-derived peptide EM66 from chromaffin cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2006b Jul;1070:309-312.

Guillemot, J.; Anouar, Y.; Montero-Hadjadje, M.; Grouzmann, E.; Grumolato, L.; Roshmaninho-Salgado, J.; Turquier, V.; Duparc, C.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Klein, M.; Muresan, M.; Chow, B.K.; Vaudry, H.; Yon, L. Circulating EM66 is a highly sensitive marker for the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *Int J Cancer*. 2006c Apr 15;118(8):2003-2012.

Guillemot, J.; Barbier, L.; Thouennon, E.; Vallet-Erdtmann, V.; Montero-Hadjadje, M.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Plouin, P.F.; Seidah, N.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Expression and processing of the neuroendocrine protein secretogranin II in benign and malignant pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006d Aug;1073:527-532.

Guillemot, J.; Compagnon, P.; Cartier, D.; Thouennon, E.; Bastard, C.; Lihmann, I.; Pichon, P.; Thuillez, C.; Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Anouar, Y.; Kuhn, J.M.; Yon, L.; Lefebvre, H. Metoclopramide stimulates catecholamine- and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT4) receptors. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar;16(1):281-290.

Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57

Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*. 2009 Aug 28;325(5944):1139-42.

Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1985;55:471-475

Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser, E, Neumann HPH. ¹⁸F DOPA positron emission tomography for detection of glomus tumors: comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:689-694

Hoegerle S, Nitzsche E, Althöfer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH. High diagnostic accuracy of 18Fluor-DOPA whole-body positron emission tomography for detection of pheochromocytomas *Radiology* 2002;22:507-512

Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, Vialard L, Kilby G, Kumar AV, Izatt L, Lalloo F, Brennan P, Cook J, Morrison PJ, Canham N, Armstrong R, Brewer C, Tomkins S, Donaldson A, Barwell J, Cole TR, Atkinson AB, Aylwin S, Ball SG, Srirangalingam U, Chew SL, Evans DG, Hodgson SV, Irving R, Woodward E, Macdonald F, Maher ER. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):898-906. doi: 10.1111/cen.12074. Epub 2013 Apr 6.

Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, Neumann HPH. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 1998;160:330-334

Kopp I, Bartsch D, Wild A, Schilling T, Nies C, Bergenfelz A, Reider H, Simon B, Rothmund M. Predictive genetic screening and clinical findings in multiple endocrine neoplasia type I families. *World J Surg* 2001;25:610-616

Lamarre-Cliche, M.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Billaud, E.; Baudin, E.; Luton, J.P.; Plouin, P.F. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):629-634.

Langrehr JM, Bahra M, Kristiansen G, Neumann HP, Neumann LM, Plöckinger U, Lopez-Hänninen E. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1291-4

Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75

Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Nguyen Thanh P, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3999 – 4003

Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002;11:2347-2354

Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, Schmid KW, Jilg C, Straeter J, Deger S, Hoffmann MM, Bosse A, Rasp G, Eng C, Neumann HP. Biallelic inactivation of the *SDHC* Gene in Renal Carcinoma associated with Paraganglioma Syndrome Type 3 Endocrine Related Cancer, in press

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2002; 4:62-72

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma: a clinical review. In: Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd edition. Eds.: Laragh JH, Brenner BM. Raven Press, New York 1995

Mannelli M, Ercolino T, Giache V, Simi L, Cirami C, Parenti G. Genetic screening for pheochromocytoma: should *SDHC* gene analysis be included? *J Med Genet* 2007;44:586-587

Masuoka J, Brandmer S, Paulus W, Soffer D, Vital A, Chimelli L, Jouvet A, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Germline *SDHD* mutation in paraganglioma of the spinal cord. *Oncogene* 2001;20:5084-5086

McWhinney SR, Pilarski RT, Forrester SR, Schneider MC, Sarquis MM, Dias EP, Eng C Large germline deletions of mitochondrial complex II subunits *SDHB* and *SDHD* in hereditary paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5694-9.

Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA, Stockton BR, Zorn KC, Weiss RE, Kaplan EL, Shalhav AL. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. *Urology*. 2006 Apr;67(4):693-6. Epub 2006 Apr 11.

Milos IN, Frank-Raue K, Wohlk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line *RET* Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15

Milunsky JM, Maher TA, Michelis VV, Milunsky A. Novel mutations and the emergency of common mutation in the *SDHD* gene causing familial paraganglioma. *Am J Med Genet* 2001;100:311-314

Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, Feingold M, Calmettes C Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med*. 1995 Oct;238(4):363-7.

Nathanson K, Baysal B, Drovdic C, Komminoth P, Neumann H. Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes characterized by *SDHB*, *SDHC* and *SDHD* mutations. In: DeLellis R, Heitz PU, Lloyd R, Eng C, eds, Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs), IARC Press, Lyon 2003

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reinke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-1466

Neumann HP, Cybulla M, Gläsker S, Coulin C, Van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schäfer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini FJ, Hetzel A, Boedeker CC. Von Hippel-Lindau Erkrankung. Interdisziplinäre Patientenversorgung. *Ophthalmologie*. 2007;104:119-26

Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Stroh M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Esser D, Walter MA, Kaftan H, Stöver T, Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kühnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Välimäki M, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A, Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C. Clinical

predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009 Apr 15;69(8):3650-6.

Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007;357:1311-5

Neumann HP. My life for pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 May 8;21(3):P1-8. doi: 10.1530/ERC-13-0528. Print 2014 Jun

Neumann HPH, Bender BU, Gimm O. Nebennierenmarktumoren. In: *Molekularmedizinische Grundlagen von Tumoren der Nebenniere.* Hrg. Ganten D, Ruckpaul K. Springer-Verlag Heidelberg/Berlin 2001:315-364

Neumann HPH, Bender BU, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G. Adrenal sparing surgery for Pheochromocytoma. *Brit J Surg* 1999;84:94-97

Neumann HPH, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Parmer RJ, Schmidt D, Volk B, Kirste G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau syndrome *N Engl J Med* 1993;329:1351-1358

Neumann HPH, Eng C, Mulligan LM, Glavac D, Zäuner I, Ponder BAJ, Crossey PA, Maher ER, Brauch H. Consequences of direct genetic testing for germline mutations in the clinical management of families with multiple endocrine neoplasia type 2 *JAMA* 1995;274:1149-1151

Neumann HPH, Erlic Z. Maternal Transmission of Symptomatic Disease with SDHD Mutation: Fact or Fiction? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1573-5

Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2608-2610

Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15.

Neumann HPH. Malignes Phäochromozytom In: *Das rote Buch - Hämatologie und internistische Onkologie.* Hrg. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. ECO MED, Landsberg 2002
Neumann HPH. *Von Hippel-Lindau Erkrankung - Monographie Selbstverlag* 2002

Neumann, H.P.H. et al in: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G (eds): *Rare Kidney Diseases.Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2001, vol 136, pp 193-207

Neumann, HPH. Pheochromocytoma, Chapter 343, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition. Eds: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, & Joseph Loscalzo McGraw-Hill Companies 2011

Nguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, Bastie D, Maes B, Chabrier G, Chabre O, Rohmer V, Lecomte P, Henry JF, Conte-Devolx B; French Calcitonin Tumors Study Group. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study.*Eur J Endocrinol.* 2001 Jan;144(1):37-44

Niemann S, Müller U, Engelhardt D, Lohse P: Autosomal dominant malignant and catecholamine-producing paraganglioma caused by a splice donor site mutation in SDHC, *Hum Genet* 2003;113:92-94.

Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nature Genet* 2000;26:268-270

Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EP. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Nov;81(5):642-51. doi: 10.1111/cen.12542. Epub 2014 Jul 30.

Pacak K, Eisenhofer G, Carasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS. [18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6-8

Park VM, Pivnik EK. Neurofibromatosis type 1: a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet* 1998;35:813-820

Peczowska M, Cascon A, Prejbisz A, Kubaszek A, Cwikla BJ, Furmanek M, Erlic Z, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:111-5

Peczowska M, Erlic Z, Hoffmann MM, Furmanek M, Cwikla J, Kubaszek A, Prejbisz A, Szutkowski Z, Kawecki A, Chojnowski K, Lewczuk A, Litwin M, Szyfter W, Walter M, Sullivan M, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Impact of Screening Kindreds for SDHD p.Cys11X as a Common Mutation Associated with Paraganglioma Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4818-25. Epub 2008 Sep 30

Peczowska M, Januszewicz A, Jarzab B, Neumann HP, Kubaszek A, Janaszek-Sitkowitzka H, Litwin M, Antoniewicz J, Aksami-Bialoszewska E, Roslonowska E, Prejbisz A, Januszewicz M, Michalowska I, Ciwla J, Furmanek M, Walecki J. Pheochromocytoma in children and adolescents based on the Polish Pheochromocytoma registry. *Ann Diagn Paed Pathol* 2007;11:15-20

Pheochromocytoma Study Group in Japan, Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M. Frequent EPAS1/HIF2 α exons 9 and 12 mutations in non-familial pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May 6;21(3):405-14. doi: 10.1530/ERC-13-0494. Print 2014 Jun.

Pick L. Ganglioma embryonale sympathicum. Eine typische bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems. *Berliner klinische Wochenschrift* 1912;49:16-22

Pigny, P.; Cardot-Bauters, C. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma: new developments. *Ann Endocrinol (Paris)*. Mar;71(2):76-82.

Pigny, P.; Vincent, A.; Cardot Bauters, C.; Bertrand, M.; de Montpreville, V.T.; Crepin, M.; Porchet, N.; Caron, P. Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1609-1615.

Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HP. WHO Classification of CNS tumors: Von Hippel-Lindau disease and haemangioblastoma. In: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Eds Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1480-1486.

Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Chatellier, G.; Billaud, E.; Azizi, M.; Grouzmann, E.; Epelbaum, J. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with phaeochromocytoma: a placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Mar;42(3):289-294.

Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Grouzmann, E.; Azizi, M.; Denolle, T.; Comoy, E.; Corvol, P. Plasma neuropeptide Y and catecholamine concentrations and urinary metanephrine excretion in patients with adrenal or ectopic phaeochromocytoma. *J Hypertens Suppl*. 1991 Dec;9(6):S272-273.

Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Rougeot, M.A.; Comoy, E.; Menard, J.; Corvol, P. Plasma renin activity in phaeochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1988 Jul;6(7):579-585.

Plouin, P.F.; Degoulet, P.; Tugaye, A.; Ducrocq, M.B.; Menard, J. [Screening for phaeochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1981a Mar 7;10(11):869-872.

Plouin, P.F.; Duclos, J.M.; Menard, J.; Comoy, E.; Bohuon, C.; Alexandre, J.M. Biochemical tests for diagnosis of phaeochromocytoma: urinary versus plasma determinations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981b Mar 14;282(6267):853-854.

Plouin, P.F.; Menard, J.; Corvol, P. Hypertensive crisis in patient with phaeochromocytoma given metoclopramide. *Lancet*. 1976 Dec 18;2(7999):1357-1358.

Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, Lechleiter JD, Sass M, Aronin N, Schiavi F, Boaretto F, Opocher G, Toledo RA, Toledo SP, Stiles C, Aguiar RC, Dahia PL (2010) Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;43:229-233

Reach, G.; Thibonnier, M.; Simon, A.; Plouin, P.F.; Parienty, R.; Pradel, J.; Wellers, M.; Siboulet, J.; Alexandre, J.H.; Corvol, P.; Milliez, P. [Phaeochromocytoma: localisation by computerised scanner tomography. 5 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1979 Jun 30;8(29):2391-2393.

Reisch N, Peczowska M, Januszewicz A, Neumann HP Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment *Journal of Hypertension* 2006;24(12): 2331-2339

Reisch N, Walz MK, Erlic Z, Neumann HPH Das Phäochromozytom – noch immer eine Herausforderung *Der Internist* 2009 Jan;50(1):27-35.

Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627

Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, Cole TR, Armstrong R, Kumar VK, Morrison PJ, Atkinson AB, Douglas F, Ball SG, Cook J, Srirangalingam U, Killick P, Kirby G, Aylwin S, Woodward ER, Evans DG, Hodgson SV, Murday V, Chew SL, Connell JM, Blundell TL, Macdonald F, Maher ER. Tumor risks and genotype-phenotype-protectotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*. 2010;31:41-51.

Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, Freel EM. Management of metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM*. 2014 Sep 29. pii: hcu208. [Epub ahead of print]

Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP for the European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005;294(16):2057-63

Schiavi F, Milne RL, Anda E, Blay P, Castellano M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat*. 2010 Jun;31(6):761-2.

Schiavi F, Savvokidis T, Trabalzini F, Grego F, Piazza M, Amistà P, Demattè S, Del Piano A, Cecchini ME, Erlic Z, De Lazzari P, Mantero F, Opocher G. Paraganglioma syndrome: SDHB, SDHC, and SDHD mutations in head and neck paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:190-7.

Schovanek J, Martucci V, Wesley R, Fojo T, Del Rivero J, Huynh T, Adams K, Kebebew E, Frysak Z, Stratakis CA, Pacak K. The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014 Jul 21;14:523. doi: 10.1186/1471-2407-14-523.

Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 May-Jun;12(4):173-8

Sigl E, Behmel A, Henn T, Wirnsberger G, Weinhausl A, Kaserer K, Niederle B, Pfragner R. Cytogenetic and CGH studies of four neuroendocrine tumors and tumor-derived cell lines of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Oncol* 1999;15: 41-51

Sjursen W, Halvorsen H, Hofslie E, Bachke S, Berge A, Engebretsen LF, Falkmer SE, Falkmer UG, Varhaug JE. Mutation screening in a Norwegian cohort with pheochromocytoma. *Fam Cancer*. 2013 Sep;12(3):529-35. doi: 10.1007/s10689-013-9608-0.

Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225-232

Taieb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR Jr, Pacak K. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev*. 2014 Oct;35(5):795-819. doi: 10.1210/er.2014-1026. Epub 2014 Jul 17.

Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, Der Mey AG, Van Ommen GJ, Cornelisse CJ, Devilee P. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by founder mutations in the SDHD gene. *Gene Chromosome Cancer* 2001;31:274-281

Thompson (2002) Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms. *Am J Surg Pathol* 26: 551-566

Thouennon, E.; Elkahloun, A.G.; Guillemot, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Pierre, A.; Ghzili, H.; Grumolato, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Lefebvre, H.; Ouafik, L.; Vaudry, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology of pheochromocytoma malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4865-4872.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Tanguy, Y.; Guillemot, J.; Manecka, D.L.; Guerin, M.; Ouafik, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullin RDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endocr Relat Cancer*. Sep;17(3):637-651.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol*. Nov;30(8):1383-1389.

Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, Eisenhofer G, Martiniova L, Adams KT, Pacak K. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4757-67.

Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K. 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 Jun 1;25(16):2262-9.

Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun;16(2):391-400.

Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun;16(2):391-400.

Tischler AS Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1272-1284

Toledo RA, Qin Y, Srikantan S, Morales NP, Li Q, Deng Y, Kim SW, Pereira MA, Toledo SP, Su X, Aguiar RC, Dahia PL. In vivo and in vitro oncogenic effects of HIF2A mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2013 May 21;20(3):349-59. doi: 10.1530/ERC-13-0101. Print 2013 Jun

Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, and Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996;89:653-669

Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Camp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2:1291-1294

van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derckx P, Riviere J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruine AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Ling A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):764-71

Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol*. 2000 Jul;164(1):14-7.

Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*. 1999 Nov;162(5):1582-6.

Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarra JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 1):659-64.

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006;140:943-8

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW and Mann K Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. *World Journal of Surgery* 2006;30: 1-10.

Walz MK, Peitgen K, Neumann HPH, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002;26:1005-1012

Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *British Journal of Surgery* 2005;92(6):719-23

Welander J, Andreasson A, Brauckhoff M, Bäckdahl M, Larsson C, Gimm O, Söderkvist P. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Jun;21(3):495-504. doi: 10.1530/ERC-13-0384. Epub 2014 Apr 16.

Wohlk N, Schweizer H, Eric Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, Neumann HP. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;24(3):371-87

Yang C, Zhuang Z, Flidner SM, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P, Zhu R, Elkahlon AG, Kourlas PJ, Merino M, Kebebew E, Pacak K. Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med (Berl)*. 2014 Sep 30. [Epub ahead of print]

Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, Toledo RA, Ercolino T, Rapizzi E, Ricketts CJ, Mori L, Giacchè M, Mendola A, Taschin E, Boaretto F, Loli P, Iacobone M, Rossi GP, Biondi B, Lima-Junior JV, Kater CE, Bex M, Vikkula M, Grossman AB, Gruber SB, Barontini M, Persu A, Castellano M, Toledo SP, Maher ER, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Dahia PL. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*. 2010 Dec 15;304(23):2611-9.

Yon, L.; Guillemot, J.; Montero-Hadjadje, M.; Grumolato, L.; Leprince, J.; Lefebvre, H.; Contesse, V.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Identification of the secretogranin II-derived peptide EM66 in pheochromocytomas as a potential marker for discriminating benign versus malignant tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2579-2585.

Zantour, B.; Guilhaume, B.; Tissier, F.; Louvel, A.; Jeunemaitre, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertagna, X. A thyroid nodule revealing a paraganglioma in a patient with a new germline mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *Eur J Endocrinol*. 2004 Oct;151(4):433-438.