

**FEOCROMOCITOMA, PARAGANGLIOMA, TUMOR GLÓMICO
Y SÍNDROMES ASOCIADOS**

**SÍNDROME VON HIPPEL-LINDAU, NEOPLASIA ENDOCRINA
MÚLTIPLE TIPO 2, NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 Y
SÍNDROME PARAGANGLIOMA TIPO 1-4**

Un folleto para pacientes y sus familiares

Hartmut P. H. Neumann, MD, Friburgo, Alemania

Edición en Español por

Nelson Wohlk, René E. Díaz y Elisa S. Millar

Aprobado por

Carlos Suarez, Mercedes Robledo, Alberto Cascón, Maritina Sevilla, Bartolomé Scola

Edición 2014

From the Traducido al Inglés (Septiembre, 2011) por: Kathrin S. Michelsen, PhD, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA; Run Yu, MD, PhD, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA. Aprobado por: Marta Barontini, Graeme Eisenhofer, Oliver Gimm, Ronald de Krijger, Jaques WM Lenders, William M Manger, Mihaela M Muresan, Giuseppe Opocher, Mercedes Robledo, Kurt W Schmid, Henri Timmers, Martin Walz, Nelson Wohlk, William F Young.

© 2014 por Prof. Neumann

Correos electrónicos de los médicos e investigadores que contribuyeron a la traducción en Español:

Marta Barontini, MD; PhD, Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIE-CONICET Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina. E-mail: mbarontini@cedie.org.ar

Alberto Cascon, PhD, Spanish National Cancer Center (CNIO), Madrid, Spain. Email: acascon@cnio.es

Mercedes Robledo, PhD, Spanish National Cancer Center (CNIO), Madrid, Spain. Email: mrobledo@cnio.es

Carlos Suarez, MD, PhD, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain, Email: csuarezn@seorl.net Oviedo, Spain

Maritina Sevilla, MD, PhD, Hospital de Rio Tinto, Huelva, Spain, Email: maritina.sevilla@gmail.com

Camilo Jimenez, MD, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Email: cjimenez@mdanderson.org

Bartolome Scola, MD, PhD, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, Email: bscolay@seorl.net

Miquel Quer, MD, PhD, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, Email: mquer@santpau.cat

Miguel Aristegui, MD, PhD, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, Email: aristegui@ctv.es

Nelson Wohlk, MD. Hospital del Salvador. Universidad de Chile. Santiago, Chile. Email: nwohlk@gmail.com

Este folleto tiene como finalidad, proporcionar una completa información sobre el feocromocitoma, los tumores glómicos (paragangliomas) y sus respectivas formas hereditarias.

Este folleto se originó a partir del interés de nuestros pacientes y sobre la base de años de trabajo clínico, científico y de múltiples publicaciones científicas que cubren este tema tan complejo. Este folleto se basa en los resultados colaborativos con muchos colegas en Friburgo, en Alemania y el extranjero. Me gustaría aprovechar esta oportunidad para darles las gracias a todos ellos por los innumerables contactos, ya sea personales o a través de los correos electrónicos, relacionados con una historia familiar específica o con un proyecto científico.

Para la versión alemana, me gustaría agradecer a los integrantes mi laboratorio en Friburgo y a muchos colegas de otras especialidades en Friburgo, que son mencionados en la página especial de corrección del manuscrito y además por el aporte de muchas ideas. Para la confección de este folleto se han usado resultados procedentes de publicaciones científicas, coordinadas por mí o en las que participé y que se enumeradas a continuación.

Tabla de contenidos:

	Pagina
1. Consejos para el lector	6
2. ¿Qué es el feocromocitoma?, ¿Qué es el tumor glómico?	7
3. ¿Cuán peligroso es el feocromocitoma?	14
4. Signos y síntomas de feocromocitoma y del tumor glómico	19
5. Bioquímica de las catecolaminas y metanefrinas	23
6. Imágenes	29
7. Manejo preoperatorio de los feocromocitomas y tumores glómicos	39
8. Manejo operatorio de los feocromocitomas	41
9. Manejo operatorio de los tumores glómicos	48
10. Histología	54
11. Cuidados Postoperatorios	60
12. Feocromocitomas malignos y tumores glómicos malignos	63
13. Análisis genético-moleculares	68
14. Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2 y Feocromocitomas	90
15. Enfermedad Von Hippel-Lindau y Feocromocitomas	96
16. Neurofibromatosis Tipo 1 y Feocromocitomas	99
17. Síndrome de paragangliomas Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3 y Tipo 4	102
18. Feocromocitoma en el Embarazo y en la Infancia /Juventud	117
19. Nuevos genes candidatos para feocromocitomas (TMEM127, MAX)	120
20. Mutaciones, tablas de mutaciones y código genético	120
21. Criterios de centros con experiencia en el manejo de feocromocitomas y tumores glómicos	135
22. Tablas de Mutaciones	136
23. Referencias Seleccionadas	148

1. Consejos para el lector

Este folleto sobre feocromocitoma, paraganglioma, tumores glómicos y otros síndromes asociados, está dirigido a pacientes para proporcionarles la información más actualizada y de la más alta calidad.

Es importante conocer la situación específica del paciente y por lo tanto del lector ya que serán diferentes, si el tumor se sospecha, si ya ha sido diagnosticado, pero todavía no se ha resecado, o si el paciente está en proceso de seguimiento. Otros lectores pueden buscar información sobre el papel del estudio genético o de la significación clínica de las mutaciones específicas. Aunque podríamos haber escrito un folleto distinto para cada uno de estos temas, ello habría resultado en una gran cantidad de información superpuesta y repetida. Por lo tanto, nos hemos esforzado en ofrecer al lector una amplia pero concisa guía de los feocromocitoma, paraganglioma, tumores glómicos y otros síndromes asociados. Cada sección incluye comentarios sobre preguntas claves y sus respuestas.

Este folleto se basa en la experiencia a lo largo de los años de nuestra clínica especializada en este tipo de pacientes, ubicada en Friburgo, Alemania, y también en la investigación científica sobre los aspectos clínicos, genéticos y moleculares. Muchas figuras se han incluido para ilustrar imágenes y conceptos claves. Estaremos muy agradecidos por cualquier sugerencia que servirá para mejorar este folleto y que en el futuro podrán ser incorporadas en nuevas versiones actualizadas de este folleto.

2. ¿Qué es un feocromocitoma? ¿Qué es un tumor glómico?

El sistema nervioso regula una serie de procesos en el cuerpo humano. Muchos de ellos son regulados de forma autónoma (es decir “automáticamente”), por ejemplo la frecuencia cardíaca, la presión arterial, los niveles de oxígeno en la sangre, la regulación del pH sanguíneo, la respiración, el suministro de sangre a los órganos, la regulación de la temperatura corporal y la digestión. El cuerpo humano tiene una amplia y especial red reguladora, llamada sistema nervioso autónomo o paraganglionar. La acumulación de células de este sistema forman los paraganglios (Figura 1). Las glándulas suprarrenales, concretamente el núcleo de las glándulas

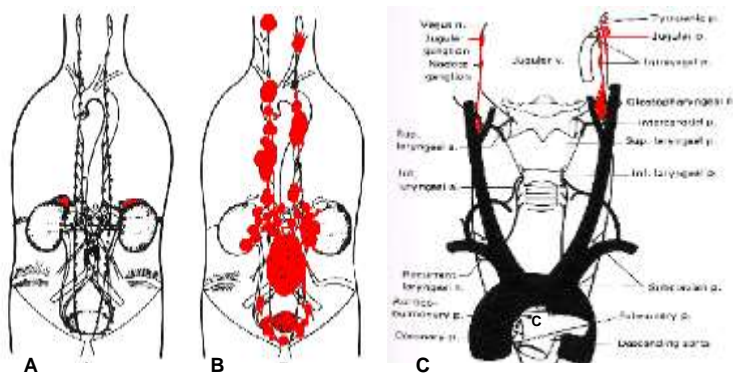


Figura 1: El sistema paraganglionar y localizaciones de feocromocitoma en la glándula suprarrenal (Izquierda), feocromocitoma extra- adrenal (medio) y tumores glómicos (derecha). Las localizaciones de los feocromocitomas y tumores glómicos están representadas en rojo. De: Manger C and Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72 con permiso del Dr Manger, C de Glenner CC, Grimley PM Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 9, Washington DC, AFIP 1974

suprarrenales (llamada "médula"), son los paraganglios más grandes del cuerpo humano. Las glándulas suprarrenales tienen un tamaño aproximado de 3 x 3 x 1 cms y están localizadas por encima de los riñones. La glándula suprarrenal consta de un núcleo (médula) y la corteza que lo rodea. Los tumores derivados de la médula suprarrenal son llamados feo cromocitomas (Figuras 1, 2).



Figura 2: Feocromocitoma de la glándula suprarrenal izquierda (vista frontal). A izquierda: TC de tórax, abdomen y pelvis con medio de contraste. A derecha: PET [^{18}F] DOPA de la misma región corporal. Se observa que el tumor de la glándula suprarrenal izquierda, el hígado, ambos riñones y pelvis renales se contrastan fuertemente y también se observa actividad de fondo.

Los paraganglios están ubicados en diferentes partes del cuerpo, en particular en el tórax y el abdomen, frecuentemente en cercanía a las grandes arterias. Los tumores que se desarrollan en estos paraganglios son llamados feocromocitomas extra-adrenales. (localizados fuera de la glándula adrenal) (Figura 3).

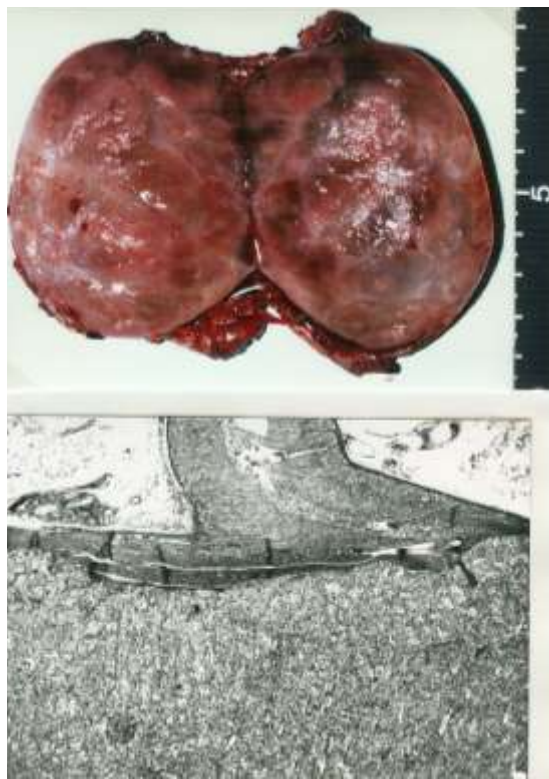


Figura 3: Feocromocitoma de la glándula suprarrenal de 7 cm. de diámetro. Arriba: Tumor resecaado, cortado por la mitad y abierto. Abajo: Corte histológico. El tejido tumoral está localizado en los 2/3 inferiores de la imagen, encima del tumor se ve el tejido normal de la glándula suprarrenal rodeada a ambos lados por tejido adiposo brillante.

Los feocromocitomas (Figuras 2 a 4) son mayoritariamente benignos y no metastásicos. Los feocromocitomas producen cantidades excesivas de adrenalina

(epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina). Ambas hormonas son producidas por las glándulas suprarrenales y otros paraganglios, y son importantes para la función de esta glándula. Estas hormonas y sus metabolitos metanefrina, normetanefrina y ácido vainillmandélico pueden ser detectados en la sangre y orina. Los síntomas del feocromocitoma son debidos en gran parte al alto nivel de estas hormonas en la sangre. Los síntomas son multifacéticos y en particular, afectan al sistema cardiovascular. La presión arterial elevada es el signo más común. Una elevación excesiva de la presión arterial en casos extremos puede amenazar la vida y llevar a la insuficiencia cardíaca y hemorragia cerebral (accidente cerebro vascular).

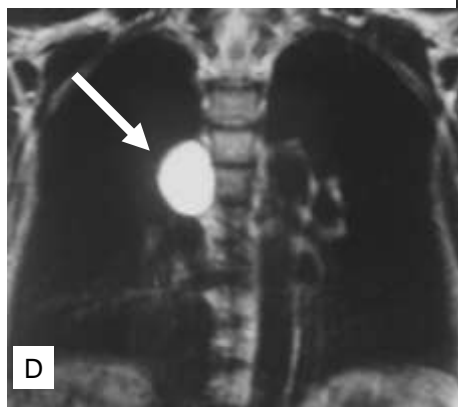
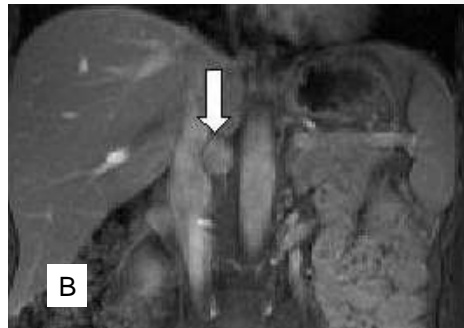
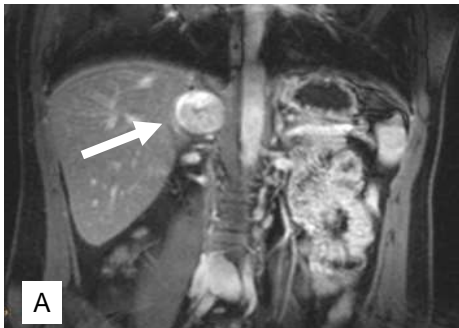


Figura 4: Feocromocitoma y tumores glómicos en imágenes radiológicas.

Arriba izquierda: Feocromocitoma de la glándula suprarrenal derecha (flecha). RM, vista frontal. Arriba derecha: Feocromocitoma extra-adrenal (flecha) RM vista frontal. Abajo izquierda: Tumor glómico del glomus yugular (flecha). Angiografía, vista frontal. La salida de grandes vasos sanguíneos que se originan en la aorta y se dirigen hacia los brazos y región de cabeza-cuello son visibles abajo. Al lado derecho se ve el tumor redondeado con un gran suministro de sangre. Abajo, al medio: Feocromocitoma del tórax (flecha). RM Vista lateral. El tumor está localizado en el extremo inferior del tórax por delante de la columna vertebral. Abajo derecha: Feocromocitoma de la vejiga (flecha). RM vista lateral. La vejiga llena con medio de contraste es visible detrás del tumor. A de Neumann HP et al Ophthalmologe 2007;104:119–126 con el amable permiso del publicador. D de Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997 con el amable permiso del publicador (para una complete referencia por favor ver sección referencias)

Los feocromocitomas son tumores infrecuentes. Estos tumores pueden ser familiares o no familiares. La mayoría, aproximadamente un 90%, se originan en la glándula suprarrenal. Los Feocromocitomas extra-adrenales (paragangliomas, PGL) se encuentran principalmente en la proximidad de las glándulas suprarrenales o a lo largo de las grandes arterias cercanas a las glándulas suprarrenales. Los feocromocitomas localizados en el tórax, llamado feocromocitoma torácico, son muy raros. Los feocromocitomas se presentan con similar frecuencia en ambos sexos. La edad promedio de diagnóstico varía entre los 30 a 50 años.

Los tumores glómicos (Figura 3, 4) son tumores de los paraganglios en el área de la base del cráneo y el cuello. Estos paraganglios llevan el nombre de su ubicación específica, glómico carotídeo, yugular, timpánico, o vagal, y los tumores reciben el nombre de tumor glómico carotídeo, etc.

Nomenclatura:

La nomenclatura de los feocromocitomas y tumores glómicos no están bien definida. En este folleto utilizamos la nomenclatura común usada por la mayoría de los médicos.

La nomenclatura publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) difiere levemente de la nomenclatura utilizada en este folleto.

El feocromocitoma recibió su nombre debido al patrón de tinción con sales de cromo (feo = apariencia, cromo = tinción con cromo, citoma = crecimiento celular anormal, tumor). La OMS limita el uso de un feocromocitoma a los tumores de las glándulas suprarrenales. En este folleto, no utilizamos la definición de la OMS, sino más bien la definición más amplia de feocromocitoma. Los médicos clínicos definen feocromocitoma no solo por la localización e histología del tumor (hallazgos vistos bajo microscopía), sino también por los síntomas acompañantes como elevación de la presión arterial, pulso rápido, sudoración excesiva y cefalea. Estos síntomas también se aplican al feocromocitoma extra-adrenal. Estos tumores son a menudo llamados feocromocitoma extra- adrenal de abdomen, tórax o de la vejiga.

Paraganglioma: El paraganglioma se refiere al tumor del paraganglio y podría ser usado para todos los tumores del sistema paraganglionar. La OMS limita el término de paraganglioma a todos los tumores extra-adenales. De acuerdo con esta clasificación, los tumores glómicos son también paragangliomas. La nomenclatura de la OMS los señala como paraganglioma torácico, de cabeza y cuello. El término paraganglioma no será usado en este folleto.

El sistema paraganglionar consta del sistema nervioso simpático y parasimpático, con funciones opuestas.

A veces las antiguas características de las tinciones en los tejidos se utilizan para clasificar los tumores: simpático = tumores cromafines; parasimpático = tumores no cromafines. Los tumores del sistema nervioso simpático generalmente se vuelven sintomáticos debido a la liberación de niveles altos de adrenalina y noradrenalina. Estos tumores también se llaman paraganglioma secretores (o funcionales). Los tumores del sistema nervioso parasimpático (es decir, principalmente los tumores de la base del cráneo, cuello y tórax) son generalmente no secretores de ahí su designación como paraganglioma no secretores.

3. ¿Cuán peligroso es el feocromocitoma?

Antes de describir los riesgos del feocromocitoma en detalle, nos gustaría

describir el curso de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con

feocromocitoma han tenido una historia prolongada de enfermedad. Por lo general, acudieron a su médico de atención primaria con dolor abdominal comenzando a una edad relativamente temprana. Los síntomas son inespecíficos y los médicos no suelen hacer directamente el diagnóstico de un tumor suprarrenal con secreción de hormonas de estrés. Más bien presentan malestar general, dolor torácico, y / o sudoración excesiva. El electrocardiograma (ECG) se realiza frecuentemente pero no muestra ninguna anomalía. Muchos de los pacientes tienen una presión arterial normal o elevada que no llama la atención y que son tratados con medicamentos para la hipertensión arterial (como los beta-bloqueadores). Si los síntomas persisten, los pacientes son referidos generalmente a un cardiólogo y se les realiza un ecocardiograma o un electrocardiograma de esfuerzo. Algunos pacientes son sometidos a coronariografía y en la mayoría de los casos no hay alteraciones. Otros pacientes son derivados a psiquiatría, en particular cuando sufren también de ansiedad. En casos especiales el paciente insiste en realizarse más exámenes, o en tener una segunda opinión, o en reemplazar al médico de atención primaria, lo que conlleva una reevaluación y revisión del diagnóstico original. Algunos pacientes son sometidos a exámenes de ultrasonografía abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética que conduce a la detección del tumor especialmente cuando conjuntamente se miden catecolaminas y metanefrinas en sangre y de orina. Con el

diagnóstico o una fuerte sospecha, la evaluación y recomendación de los médicos cambia súbitamente. Entonces a los pacientes se les informa que tienen un tumor peligroso, son ingresados en un hospital, y son preparados para la cirugía en breve. Repentinamente se convirtió en un caso muy interesante y el cirujano y el anestesista preparan al paciente lo antes posible para la cirugía.

Los tumores en la mayoría de los casos son resecados con una incisión "suficientemente grande", justificada por la necesidad de contar con una visión amplia de la zona, para extirpar ese tumor peligroso. La mayoría de los pacientes en el postoperatorio son informados de que en el examen histológico se encontró un tumor benigno. Más recientemente a los pacientes se les asigna una puntuación de acuerdo con la puntuación de Thompson (ver capítulo 10), que a veces genera confusión acerca de la benignidad y el pronóstico. Las recomendaciones para el seguimiento, si es que son dadas, se limitan a la medición de catecolaminas, mientras que el estudio genético rara vez es mencionado.

Esta descripción resume el curso típico del feocromocitoma y describe el peligro que conlleva.

1. El feocromocitoma produce hormonas de estrés, (adrenalina y noradrenalina), que se secretan en forma descontrolada, con intervalos impredecibles y en diferentes cantidades al torrente sanguíneo. Esto conduce a síntomas como aumento de la frecuencia cardíaca, cefalea y sudoración excesiva, así como elevación de la presión arterial ya sea episódica o permanente. La cirugía erradica el tumor y los síntomas relacionados, como la presión arterial alta

desaparecen. Estos tumores que afectan principalmente a jóvenes y a adultos previamente sanos (experiencia del Registro Internacional de Feocromocitoma de Friburgo) pueden llegar a amenazar la vida de una manera repentina. Sin embargo, las complicaciones potencialmente mortales son raras hoy en día. Por lo general son precedidas de síntomas durante un período prolongado y por cambios en la presión arterial. Palpitaciones frecuentes, sudoración excesiva, y bochornos, por lo general preceden dentro de unos pocos días una posible falla cardíaca o un accidente cerebrovascular (ACV). Situaciones especiales pueden conducir a una crisis súbita, por ejemplo, cuando un tumor no se reconoce como un feocromocitoma antes de la cirugía y la palpación del tumor por el cirujano conduce a la liberación masiva de las hormonas.

2. Una pregunta que frecuentemente se hace es si la inyección intravenosa de un medio de contraste es peligroso. Años de experiencia del Departamento de Radiología de la Universidad de Friburgo han demostrado que no es así. No hay informes científicos de esto, pero incluso las angiografías coronarias (existentes en nuestro registro) no presentaron complicaciones. Sin embargo, la angiografía del tumor puede ser peligrosa, es decir, el examen que se utiliza para definir que el órgano abdominal es el que origina el tumor. (Figura 5).

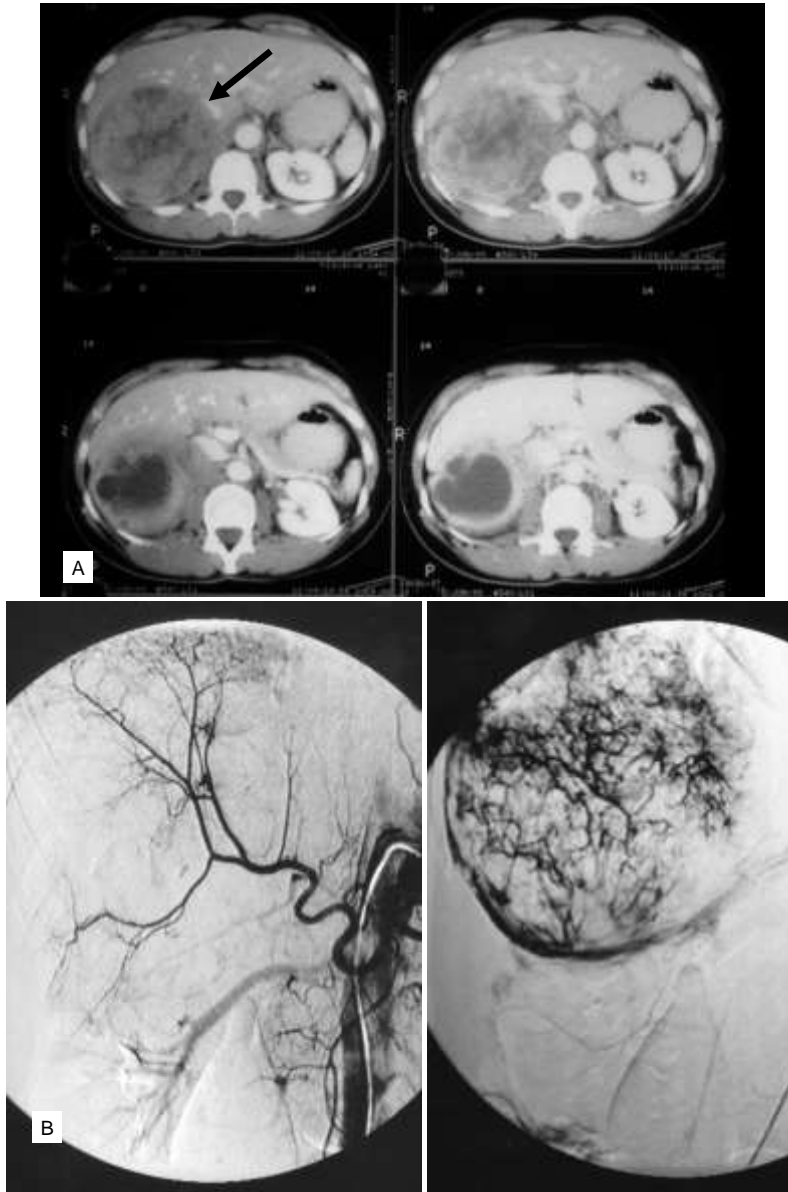


Figura 5: Tumor asintomático en el cuadrante superior derecho (A: TC con medio de contraste) descubierto en un estudio diagnóstico preoperatorio de una miomatosis uterina. El paciente no tenía hipertensión. Durante la angiografía (B: Izquierda: Hígado y riñón derecho; a derecha se observa el tumor). El tumor está localizado en la bifurcación de la zona vista en la imagen izquierda, al centro y a la izquierda), produciéndose una emergencia con hipertensión arterial severa. La adrenalina en orina estaba elevada a 4648 mg/día (Normal <20) y la noradrenalina a 22893 mg/día (normal <80). El tumor se pudo extirpar. No hubo complicaciones.

3. Previo a la cirugía la presión arterial debería ser estabilizada (ver capítulo 7) con alfa bloqueadores. Los betabloqueadores sólo deberían ser usados en el feocromocitoma cuando la frecuencia cardíaca esté elevada y el alfa bloqueador ya fue administrado. La experiencia ha mostrado que el uso de los betabloqueadores, previa administración de un alfabloqueador es aparentemente mucho menos peligrosa de lo que se pensaba.
4. Durante el embarazo el riesgo de una crisis súbita aumenta significativamente debido al crecimiento de la placenta y a los movimientos del feto. (Ver capítulo 18)
5. El feocromocitoma puede ser maligno en aproximadamente un 5% de los casos y el feocromocitoma maligno se discutirá en los capítulos 10 y 12.
6. En resumen, bajo circunstancias normales el feocromocitoma no amenaza la vida. La cirugía se recomienda realizarla lo antes posible. La hospitalización debe realizarse rápidamente cuando se presentan síntomas agudos de la enfermedad. A veces surgen circunstancias especiales en pacientes con feocromocitoma asintomáticos, cuando los pacientes son portadores de mutaciones en los genes RET, VHL SDHD, SDHB, SDHC, SDHA, TMEM127, MAX y NF1. Con la excepción de los pacientes con mutaciones SDHB (en las cuales el feocromocitoma maligno no es infrecuente), se aconseja esperar hasta que se presenten síntomas. Esto debería ser discutido ampliamente con el paciente. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes apoyan esta línea de acción.

4. Signos y síntomas de feocromocitomas y paraganglioma.

El feocromocitoma se caracteriza por los efectos que las hormonas producidas tienen en el cuerpo, particularmente en el sistema circulatorio. El corazón es estimulado por estas hormonas y late más rápido y más fuerte. Por lo general esto ocurre en fases, a menudo en episodios. El pulso puede ser muy rápido, i.e. sobre 200 latidos por minuto. Muchos pacientes pueden sentir su corazón y son principalmente vistos por su médico de atención primaria o cardiólogo. A menudo las enfermedades no son aparentes durante la visita al doctor y el medico no puede encontrar la causa que origina las molestias del paciente. La presión arterial está constantemente o episódicamente elevada (Figura 6).

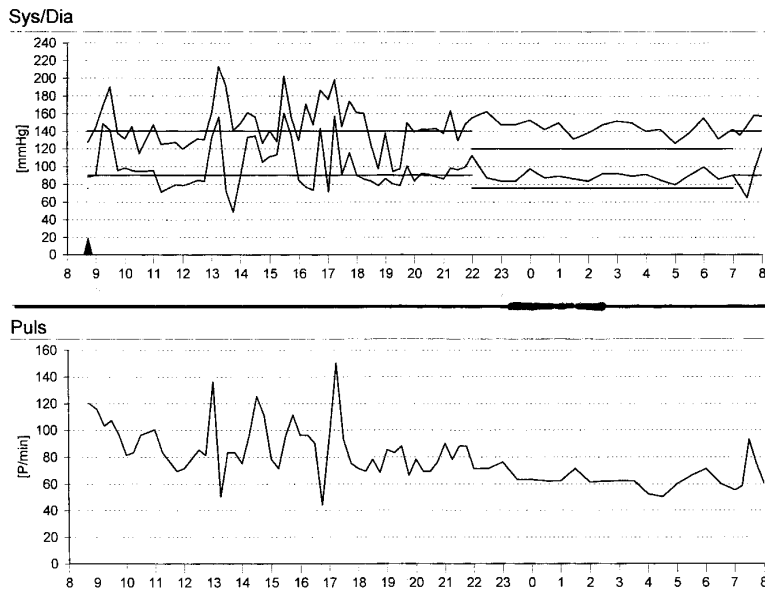


Figura 6: Registro de Presión sanguínea (sistólica y distólica, el rango normal son las líneas horizontales) y de frecuencia cardiaca de 24 hrs. En el registro superior, se reconocen intensos aumentos de corta duración de la presión sanguínea. En el registro inferior, se observan múltiples incrementos cortos de la frecuencia cardiaca.

Típico de los feocromocitomas son las crisis de aumento de la presión arterial (también llamados hipertensión intermitente). Otros signos son cefaleas y sudoración excesiva. Algunos pacientes experimentan bochornos húmedos sin ninguna causa y tienen que cambiar su ropa. Estos bochornos son muy irregulares, a veces solo una vez en varias semanas, pero en otras ocasiones pueden ocurrir diariamente o varias veces al día. La lista de síntomas de feocromocitomas es larga. Los ataques pueden provocar ansiedad y pánico. A menudo estos ataques se acompañan de palidez facial y dilatación pupilar. También puede ocurrir fatiga, pérdida de peso, urgencia miccional, y diarrea, así como también azúcar elevada en la sangre (diabetes mellitus), anomalías del ritmo

Tabla 1: Síntomas frecuentes de los feocromocitomas

Cefalea	92 %
Bochornos/sudoración excesiva	65 %
Frecuencia cardíaca elevada	73 %
Ataques de pánico	60 %
Agitación	51 %
Dolor en el tórax, abdomen, pelvis	48 %
Naúseas, vómitos	43 %
Fatiga	38 %
Pérdida de peso	14 %

cardíaco o falla cardíaca (Tabla 1). Los síntomas en los feocromocitomas no hereditarios son indistinguibles de los síntomas de pacientes con feocromocitoma

hereditario (i.e. pacientes con mutaciones en los genes RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, TMEM127 y MAX). Todos los feocromocitomas causan los síntomas descritos. Los síntomas no indican una localización particular del tumor.

Los feocromocitomas asintomáticos son observados más frecuentemente durante chequeos preventivos, debido a una historia familiar de las mutaciones descritas. Estos pacientes asintomáticos usualmente se presentan con presión arterial normal pero pueden tener niveles elevados de catecolaminas en las sangre u orina.

Los Tumores glómicos producen malestar debido a su localización y al crecimiento del tumor. Los tumores glómicos carotídeos pueden ser palpables o incluso visibles (Figura 7) a simple vista. Algunas veces crecen hacia el interior y pueden producir problemas al tragar. Los tumores glómicos timpánicos pueden provocar ruidos en los oídos sincrónicos con el pulso o pérdida de la audición. Debido al espacio confinado al oído, los tumores relativamente pequeños también pueden provocar síntomas. Los tumores glómicos usualmente no producen niveles elevados de catecolaminas en sangre u orina.



Figura 7: Tumor glómico del glomus carotideo izquierdo.

5. Diagnóstico de laboratorio (bioquímico)

El diagnóstico de feocromocitoma se confirma por el laboratorio e imágenes. El diagnóstico por laboratorio se lleva a cabo con plasma sanguíneo u orina de 24 horas.

Niveles normales de catecolaminas y sus metabolitos.

Las mediciones son informadas en gramos (g), (mg, ng, pg) o en moles (mmol, nmol, pmol).

Rango normal para **orina de 24 horas** en adultos (para Friburgo, y en paréntesis para Dresden)

Noradrenalina: < 504 (< 473) nmol/24 h

Adrenalina: < 121 (< 109) nmol/24 h

Dopamina: < 3.2 umol/24 h

Metanefrinas: 122-1540 nmol/24 h

Normetanefrinas: 874-2846 nmol/24 h

Rango normal para **orina de 24 horas** en adultos (para Friburgo, y en paréntesis para Dresden) en mili y microgramos

Noradrenalina: < 85.5 (< 80) ug/24 h

Adrenalina: < 22 (< 20) ug/24 h

Metanefrinas: < 302 ug/24 h

Normetanefrinas: < 527 ug/24 h

3-metoxitiramina: < 434 ug/24 h

Rango normal para mediciones en plasma en Friburgo y Dresden:

Noradrenalina: < 460 ng/l

Adrenalina: < 90 ng/l

Metanefrinas: < 70 ng/l

Normetanefrinas: < 120 ng/l

Las siguientes conversiones pueden ser aplicadas:

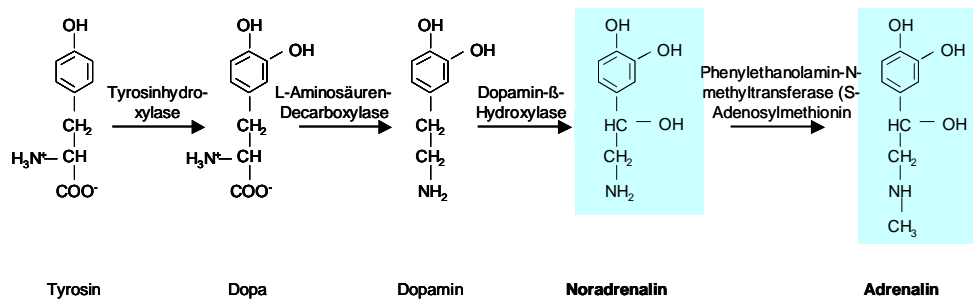
Noradrenalina:	$\text{ng/l} \times 0.0059 = \text{nmol/l}$
Adrenalina:	$\text{ng/l} \times 0.0055 = \text{nmol/l}$
Dopamina:	$\text{ng/l} \times 0.0065 = \text{nmol/l}$
Metanefrinas:	$\text{ng/l} \times 0.0051 = \text{nmol/l}$
Normetanefrinas:	$\text{ng/l} \times 0.0054 = \text{nmol/l}$

Biosíntesis y metabolismo de catecolaminas

Las hormonas son sustancias producidas por glándulas y liberadas al torrente sanguíneo. Las catecolaminas son hormonas producidas principalmente en las glándulas suprarrenales pero también por células del sistema paraganglionar (nervioso simpático). Las catecolaminas están representadas por la adrenalina y noradrenalina, liberándose en situaciones de tensión. Se llaman catecolaminas debido a que químicamente derivan del catecol (1,2-dihidroxibenceno). La médula de las glándulas suprarrenales produce principalmente adrenalina. La noradrenalina es producida principalmente en células nerviosas del sistema paraganglionar y en menor extensión en la médula suprarrenal. La biosíntesis y degradación de las catecolaminas es compleja y está resumida en la figura 8. El primer paso en la biosíntesis es el aminoácido tirosina. La tirosina es primero convertida en Dopa por la enzima tirosina-hidroxilasa y Dopa es luego convertida en Dopamina la cual es entonces convertida en Noradrenalina. Hasta este paso la biosíntesis de catecolaminas es idéntica en la médula adrenal y en las células nerviosas. En la médula adrenal, la Noradrenalina es convertida en Adrenalina por la enzima feniletanolamina N- metiltransferasa.

Los pasos de la degradación y sus enzimas se muestran en la figura 9. Las catecolaminas y sus metabolitos son medidos en sangre por diferentes métodos

(HPLC, LC-MS/MS, ELISA, RIA). EIISA y RIA son inferiores a HPLC y LC-MS/MS para una medición confiable de las metanefrinas. Los rangos de normalidad para cada método pueden variar en cierta medida y por lo tanto se recomienda interpretar las concentraciones plasmáticas medidas de catecolaminas y metanefrinas basándose en los valores de referencia según el método seleccionado.



Feldfunktion geändert

Figura 8: Síntesis de catecolaminas.

La elevación de catecolaminas y/o metanefrinas pueden tener diversas causas. Algunos alimentos, medicamentos y factores endógenos como la tensión influyen sobre

los niveles plasmáticos de catecolaminas y metanefrinas. Niveles plasmáticos levemente elevados sobre el rango alto normal (conocido como el “área gris”) no necesariamente significan que existe un feocromocitoma dado que varios de los factores antes mencionados podrían ser responsables de estas elevaciones leves. El área gris, sin embargo, no está definida exactamente. Para la noradrenalina esta área gris es hasta dos veces el valor más alto del rango normal. En estos casos el médico debe discutir con el paciente si los medicamentos o alimentos pueden explicar estas mediciones elevadas. Se recomienda eliminarlos/evitarlos si es posible y eventualmente realizar un test de supresión con Clonidina.

Deben evitarse los factores que pueden producir una elevación de catecolaminas y metanefrinas, para garantizar una determinación segura de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas o plasma. Los medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de MAO, metildopa y estimulantes deben ser suspendidos y alimentos como el té, plátanos y almendras debieran ser evitados.

La orina debe ser recolectada en un recipiente que contenga ácido clorhídrico al 10%. El propósito de este ácido es prevenir la degradación de las catecolaminas y sus metabolitos. Algunos laboratorios ya no agregan el ácido al recipiente pero sí añaden un ácido a la orina en el momento que la orina llega al laboratorio. Esto es realizado antes de almacenar la orina por un tiempo prolongado.

En el caso de la muestra de sangre, debe instalarse una cánula venosa en el antebrazo y la muestra sanguínea debe tomarse después de más de 20 minutos de reposo en

posición supina (acostado). Después de recolectada la sangre, la muestra debe ser enfriada inmediatamente en hielo hasta que ésta llegue al laboratorio.

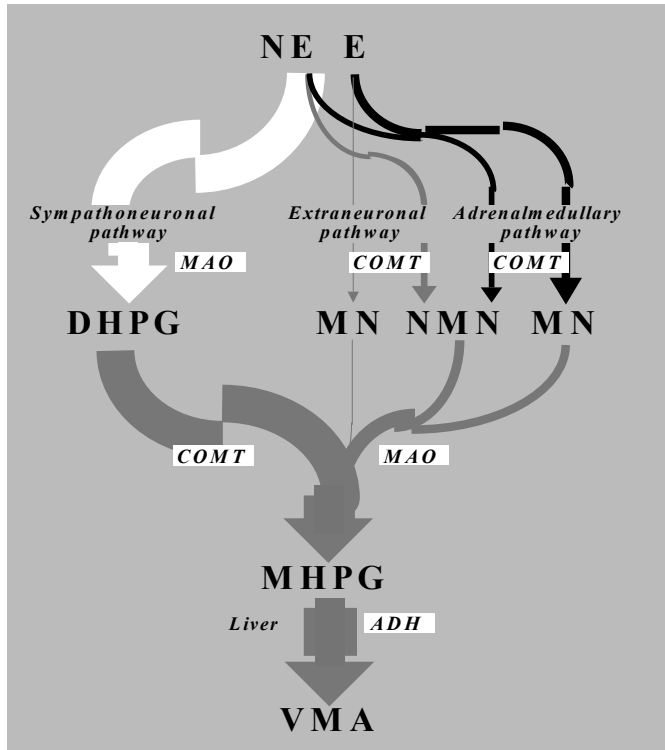


Figura 9: Degradación y excreción de catecolaminas. NE: noradrenalina, E: epinefrina, DHPG: 3-4 dihidroxifenilglicol, MN: Metanefrina, NMN: Normetanefrina, MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, VMA: ácido vanililmandélico, MAO: Monoaminoxidasa. COMT: Catecolamina – O- Metil- Transferasa, ADH: alcohol deshidrogenasa, Simpático-neural: nervios simpáticos, Extraneuronal: Células endoteliales de los vasos sanguíneos, cardiomiocitos, Adrenomedular: Procesos metabólicos en la glándula suprarrenal.

Test de supresión con Clonidina

La clonidina es una droga utilizada para el tratamiento de la hipertensión que inhibe la liberación de adrenalina y noradrenalina. El efecto de la Clonidina en reducir la

noradrenalina circulante es usado como un test para investigar el feocromocitoma. En el test de supresión con clonidina, los niveles plasmáticos de normetanefrinas son medidos antes y 3 horas después de dar al paciente una dosis oral de 300 ug. Un test negativo (disminución de normetanefrinas plasmáticas) excluye la presencia de un feocromocitoma. El test de supresión con clonidina puede ser realizado ambulatoriamente. Sin embargo, dado que la clonidina puede provocar ligera somnolencia, el paciente no debería conducir de regreso a casa.

6. Imágenes

Para diagnosticar un feocromocitoma se utilizan el Ultrasonido, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), o exámenes de medicina nuclear, i.e. cintigrama MIBG, Octreoscan, DOTATATE-PET, DOPA-PET y FDG PET. Los exámenes de medicina nuclear pueden ser combinados con TC o RM, i.e. DOPA-PET-CT.

Ultrasonografía (Ecografía)

El ultrasonido es muy común y ampliamente disponible. A la mayoría de los pacientes con feocromocitoma se les realiza ecografía abdominal en caso de que presenten dolor abdominal inespecífico. Sin embargo, los feocromocitomas se localizan por lo general en el abdomen posterior por lo que este examen es poco sensible. Hemos demostrado una sensibilidad de aproximadamente 40% en 1993. La sensibilidad puede ser mucho más alta si el ultrasonido es realizado por médicos experimentados.

Tomografía computarizada (TC)

La TC se realiza con medio de contraste. La creatinina sérica se debe determinar previamente a la TC. El medio de contraste puede empeorar el daño renal en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Por lo tanto, no se aconseja realizar una TC si la creatinina sérica está sobre 1.5 mg/dl. El medio de contraste puede también inducir hiperfunción tiroidea. El nivel de TSH debería ser medido previamente a la TC. La TC produce cortes transversales (i.e. cortes horizontales de una persona de pie) del cuerpo. La resolución de la TC es de 1-2 mm.

Resonancia magnética (RM) (figura 4a, b, d, e, 10a, 11)

La RM también se hace con medio de contraste, pero el riesgo de daño renal es menor comparado con el medio de contraste de la TC. La RM no es aconsejada si la creatinina sérica está sobre 1.5 mg/dl. Los escáneres de la RM son muy ruidosos por lo que se aconseja el uso de auriculares. El paciente es colocado en una pequeña habitación y el examen dura 20-40 minutos. Muchos pacientes, en particular los niños y aquellos que sufren de claustrofobia, se sienten incómodos durante la RM por lo que se les debe administrar un sedante. La RM produce imágenes basadas en ciertas propiedades de los diferentes tejidos, lo cual resulta en diferentes intensidades de señal (secuencias T_1 y T_2). La imagen T2 muestra una hiperintensidad remarcable de los feocromocitomas y paragangliomas. Los medios de contraste se dan justo antes de la exploración lo cual mejora aún más la detección de las diferencias estructurales de los tejidos. La RM produce cortes transversales, frontales y laterales del cuerpo. Los cortes frontales permiten una visualización completa de los tumores (con una resolución de 5 mm, el tumor es visible en 8-10 imágenes) en el abdomen posterior (también llamado retroperitoneo) donde se localizan más del 95% de los feocromocitomas.

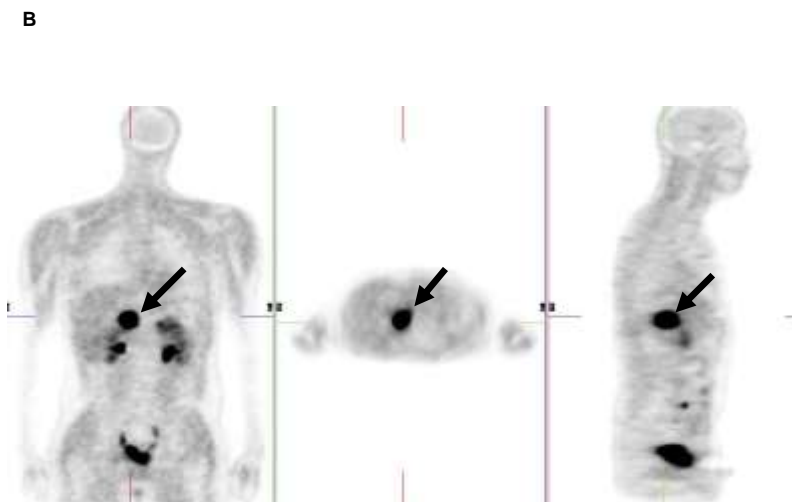
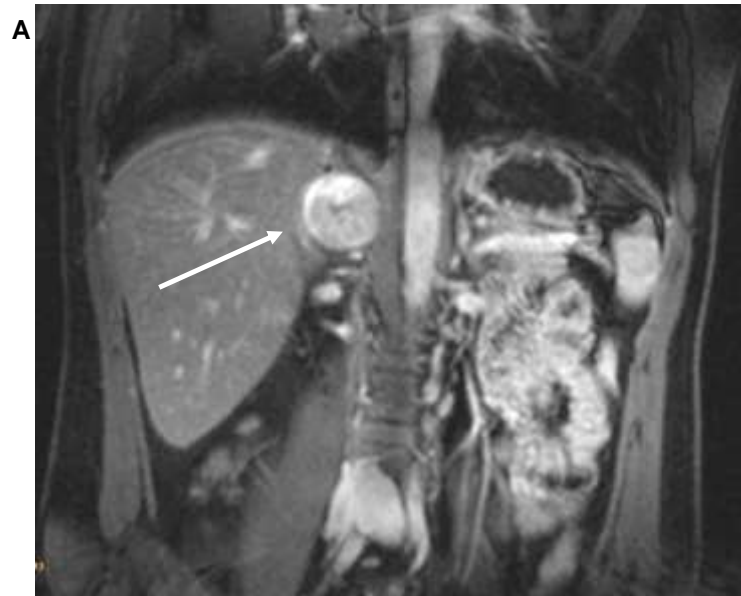


Figura 10: Feocromocitoma de la glándula suprarrenal derecha. RM (A) y PET- ^{18}F DOPA (B). El PET- ^{18}F DOPA muestra el tumor (flecha) en proyección frontal y lateral. Se aprecia un intenso contraste en la pelvis renal y en la vejiga. De Neumann HP et al Ophthalmologie 2007;104:119–126 con el amable permiso del publicador.

Exámenes de medicina nuclear (Figuras 10, 11, 14)

Los exámenes de medicina nuclear se utilizan habitualmente para confirmar los tumores detectados por RM o CT, para excluir feocromocitomas múltiples y para caracterizar funcionalmente los feocromocitomas y paragangliomas. Varias sustancias están disponibles para los exámenes de medicina nuclear de estos tumores.

Para la cintigrafía se utiliza especialmente el [¹²³I] MIBG (Figura 11). Un hallazgo positivo es generalmente indicador de un feocromocitoma adrenal o extra adrenal. En el caso de un feocromocitoma maligno, el cintigrama con [¹²³I] MIBG permite la detección de metástasis. Los feocromocitomas muy pequeños ocasionalmente no son detectados debido al límite de resolución. A los pacientes se les administra perclorato oral al menos 30 minutos antes de la inyección de [¹²³I] MIBG para prevenir la captación de yodo-123 radioactivo en la glándula tiroides. Las imágenes son realizadas 4 y 24 horas después de la inyección por lo que se requieren 2 citas. Otra desventaja es la interferencia de muchos medicamentos con el [¹²³I] MIBG por lo que deben ser suspendidos si es posible. Entre los medicamentos que interfieren con el [¹²³I] MIBG están algunos para la presión arterial y el corazón como también algunos antidepresivos.

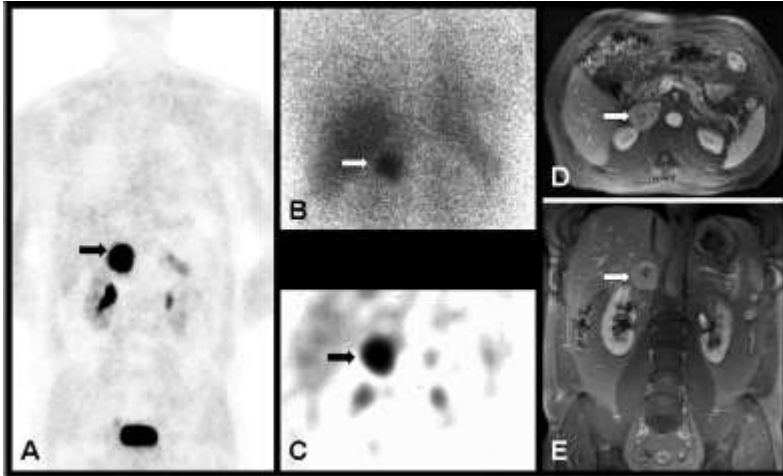


Figura 11: Imágenes del mismo feocromocitoma por PET-[¹⁸F] DOPA (A), Cintigrama MIBG (B), SPECT (C), RM proyección horizontal (D) y frontal (E). Se aprecia la mejor calidad del PET-[¹⁸F] DOPA comparado con MIBG y SPECT. De Hoegerle S et al Radiology 2002; 222:507–512 con el amable permiso del publicador. (para la referencia complete ver sección referencias).

El [¹⁸F] DOPA-PET (Figuras 10b, 11) y [¹⁸F] DOPA-PET/TC producen imágenes mucho más precisas y están disponibles en centros médicos más grandes. La DOPA es un precursor de las hormonas producidas por el feocromocitoma y el [¹⁸F] es incorporado a estas hormonas y enriquecido. Con este examen, el pretratamiento de la tiroides no es necesario y el examen solo toma 90 minutos desde la inyección hasta el final del examen. En comparación al cintigrama con [¹²³I] MIBG y el SPECT, el [¹⁸F] DOPA-PET ofrece un mayor contraste y una mejor resolución permitiendo la detección de feocromocitomas muy pequeños. Exámenes de medicina nuclear alternativos como el Octreoscan, [⁶⁸Ga] DOTATOC-PET y el [⁶⁸Ga] DOTATATE-PET/CT son raramente utilizados. Una excepción es el diagnóstico de feocromocitoma maligno (ver capítulo

12). Para el feocromocitoma metastásico el [^{18}F] FDG PET es muy sensible para la detección de tumores, especialmente en el caso de mutación de SDHB.

La combinación de RM y exámenes de medicina nuclear son particularmente importantes en el feocromocitoma del tórax o de la pelvis. Se muestran ejemplos de feocromocitomas en el tórax posterior (figuras 18, 30), en la proximidad del corazón (figuras 19, 57, 58), o en la pelvis (figuras 3e, 17).

Imágenes de los tumores glómicos

Los mismos métodos de imágenes podrían ser utilizados para los tumores glómicos. Adicionalmente [^{68}Ga] DOTATOC-PET/CT y [^{68}Ga] DOTATATE-PET/CT ofrecen buenos resultados para la exclusión de tumores glómicos múltiples.

El ultrasonido permite la detección de estructuras aumentadas de tamaño en el área cervical. Sin embargo la distinción entre linfonodos aumentados de tamaño y tumores glómicos a veces es difícil.

La RM es actualmente el patrón de oro de las imágenes de los tumores glómicos. El medio de contraste es administrado por vía intravenosa. Los tumores glómicos carotídeos se muestran en las Figuras 12 y 20, los tumores glómicos yugulares y timpánicos en la Figura 21 y los tumores glómicos vagales se muestran en la figura 13.

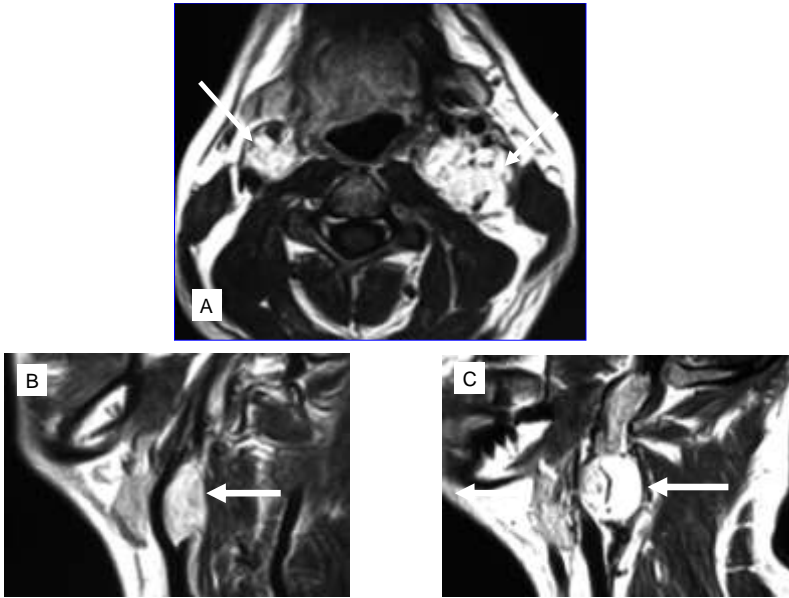
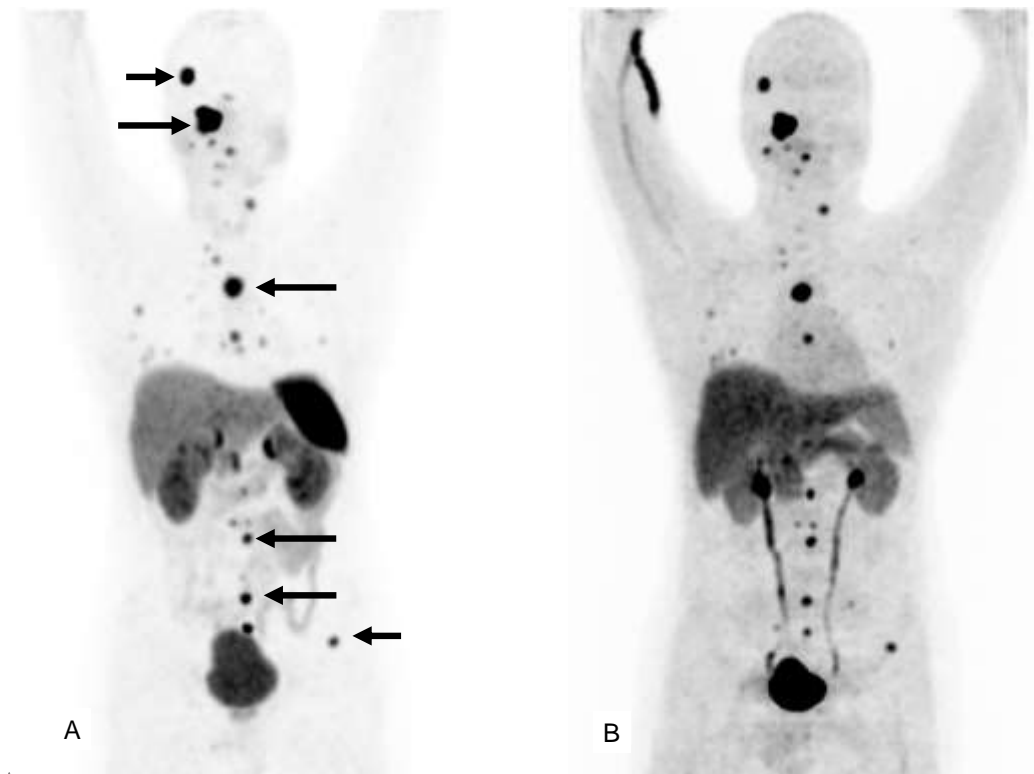


Figura 12: Tumor bilateral del glomus carotídeo por RM en proyección horizontal (A) y lateral (B, C).



Figura 13: Tumor del glomus vagal. Representado por RM (izquierda) y angiografía (derecha).

Tanto $[^{18}\text{F}]$ DOPA, $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATOC-PET/CT, y $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE-PET/CT son exámenes comparables para el estudio de los tumores glómicos. La duración de estos métodos de obtención de imágenes varía entre 90 minutos y 2 horas. El cuerpo del paciente es escaneado desde la cabeza hasta la pelvis. Estos métodos de imágenes (i.e. PET/TC) son superiores para los tumores múltiples o metástasis, comparado con otros métodos. (Figura 14).



Feldfunktion geändert

Figura 14: Tumor glómico maligno. A: PET - $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE, B: PET - $[^{18}\text{F}]$ DOPA. Las metástasis del tumor (puntos redondos negros en la cabeza, tórax y dentro del uréter) son detectable en forma similar por ambos métodos. Algunas de las metástasis son marcadas por flechas en la imagen izquierda y se corresponden con las de la imagen derecha.

La angiografía RM o angiografía TC (Figura 15) son métodos adicionales para el diagnóstico de estos tumores.

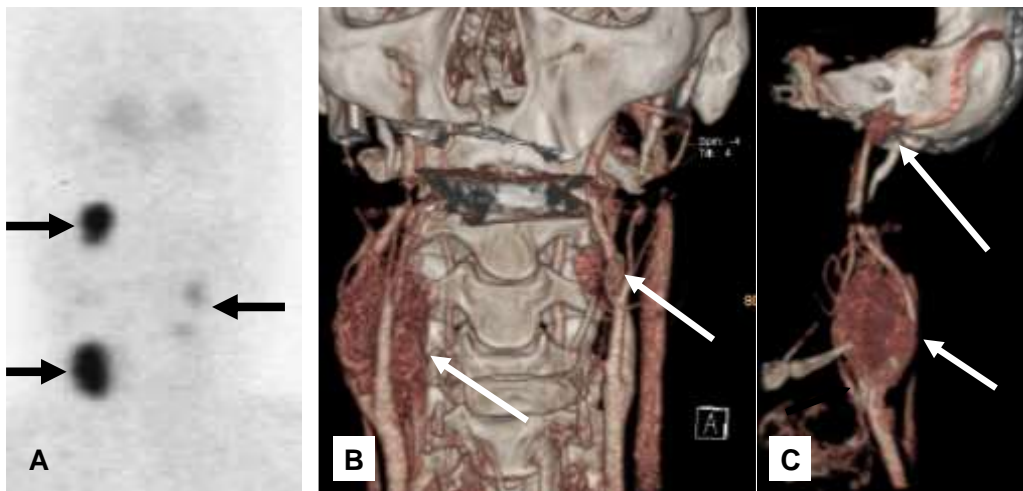


Figura 15: Imágenes de 3 tumores de cabeza y base del cráneo por angiografía – TC. [^{18}F] DOPA-PET (A) y angiografía -TC (B, C) con tumores del glomus yugular (A y C) y glomus carotídeo bilateral (A, B y C). De Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-94 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección referencias).

Consideraciones organizativas

La multitud de métodos basados en hormonas e imágenes para el diagnóstico conducen a la pregunta de cuál(es) método(s) deberían ser utilizados para propósitos

diagnósticos. Los exámenes basados en hormonas e imágenes son complementarios para el diagnóstico de feocromocitoma. Los exámenes de medicina nuclear son utilizados para confirmar el diagnóstico y para excluir tumores múltiples como preparación para la cirugía.

Como consideraciones organizativas se incluyen la elaboración y entrega de radionucleótidos para planificar el examen como también la duración de los exámenes. El cintigrama MIBG lleva 24 horas mientras el DOPA PET solo 1 hora. Además, las mediciones de catecolaminas no están disponibles en el día.

7. Manejo preoperatorio de feocromocitomas y tumores glómicos

Los preparativos preoperatorios incluyen hemograma, pruebas de coagulación y ECG. Además, la presión sanguínea debe ser normalizada con mediciones de la misma a largo plazo. Los alfabloqueadores tienen un importante rol en el tratamiento de la presión arterial debido a que bloquean la acción de las catecolaminas. Los alfabloqueadores dilatan los vasos sanguíneos y por lo tanto tienen el riesgo de inducir un colapso cuando la presión sanguínea llega a ser demasiado baja. Los pacientes deberían ser monitorizados estrechamente, especialmente en el comienzo del tratamiento y demás debe beber bastante líquido. Se recomienda a los pacientes beber 1 litro de líquido durante los primeros 30 a 60 minutos y después 3 litros al día. Los alfabloqueadores se deben dar en una dosis inicial de 10 mg de fenoxibenzamina (nombre comercial: Dibenzylina) 3 veces al día. Incrementos a 20 mg o 30 mg 3 veces al día usualmente conducen a la normalización de la presión arterial.

La manipulación de los tumores productores de catecolaminas puede conducir a una excesiva liberación de esas hormonas durante la cirugía. La fenoxibenzamina es usada tradicionalmente para prevenir incrementos severos de la presión arterial durante la cirugía. Se recomienda comenzar la medicación una semana antes de la cirugía. En el caso de pulso rápido y sostenido, se recomienda agregar un betabloqueador pero sólo después que se ha comenzado el tratamiento con el alfabloqueador. El paciente deberá tener un perfil de presión arterial de 24 horas normal previo a la cirugía.

Sin embargo, el efecto de la preparación médica para la cirugía no ha sido demostrado concluyentemente. Aún con medicamentos (incluso en dosis altas) existe una

posibilidad de un aumento severo de la presión arterial durante la cirugía, haciendo cuestionable la preparación médica. Desafortunadamente, hoy no existen respuestas claras acerca de si un paciente debe ser tratado o no y algunos médicos recomiendan el tratamiento mientras otros lo objetan cuando el paciente es normotenso.

La cirugía es realizada bajo anestesia general. A menudo, previamente a la cirugía, se inserta un catéter en una arteria de la muñeca para permitir un control constante de la presión arterial durante toda la cirugía. Un segundo catéter es colocado en una vena central del cuello para regular la presión sanguínea si se liberan catecolaminas. Estos catéteres son utilizados por el anestesiólogo para detectar los primeros signos de incremento de la presión sanguínea y para inyectar medicamentos en forma rápida y efectiva para prevenir una crisis hipertensiva.

En centros médicos experimentados la observación postoperatoria en UCI se limita sólo a 2-3 horas después de lo cual los pacientes pueden ser trasladados a unidades de hospitalización. Sólo en casos raros los pacientes son observados en la UCI durante 24 horas.

8. Cirugía del feocromocitoma

Tumores de las glándulas suprarrenales

La cirugía del feocromocitoma ha cambiado drásticamente en los últimos años. La introducción de la cirugía mínimamente invasiva fue un hito en el tratamiento quirúrgico del feocromocitoma (Figura 16). La mayoría de los feocromocitomas están localizados en una de las glándulas suprarrenales o próximas a éstas (retroperitoneal extraadrenal) y el punto de entrada se realiza ya sea a través del abdomen (i.e. laparoscópico) o por la espalda (retroperitoneoscópico). La cirugía endoscópica requiere suficiente práctica y debe ser realizada sólo por cirujanos especializados en cirugía mínimamente invasiva de las glándulas suprarrenales. Es importante mencionar que hoy en día, la cirugía mínimamente invasiva debe ser utilizada en casi todos los feocromocitomas (independientemente del tamaño y la ubicación), haciendo de la cirugía abierta una técnica obsoleta.



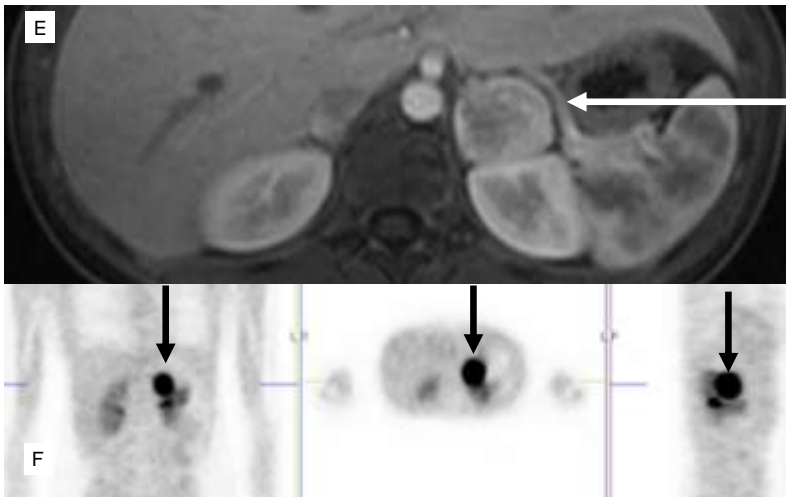
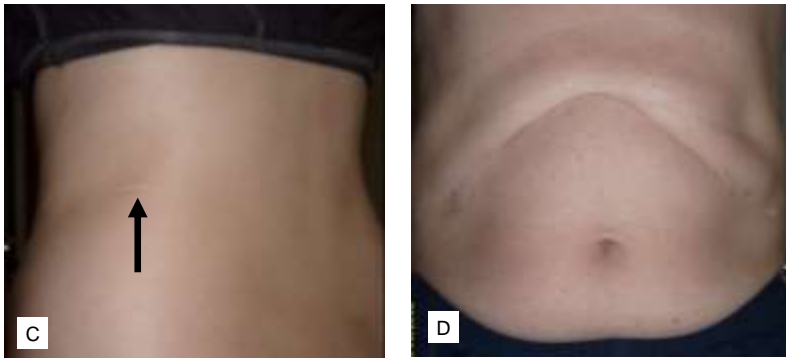


Figura 16: Cicatrices después de una cirugía abierta (A, D) y endoscópica (B,C) de feocromocitoma. A: Cicatriz después de 2 cirugías de feocromocitoma de las glándulas suprarrenales. B: Cicatrices después de cirugía endoscópica bilateral. C: Condición después de la resección endoscópica de un feocromocitoma localizado bajo la glándula suprenal izquierda (el mismo paciente que en E). D: Condición después de 10 años de una cirugía abierta de feocromocitoma bilateral de las glándulas suprarrenales en el padre. E: RM, vista frontal; F: PET [^{18}F] DOPA vista frontal, desde arriba y lateral. Mismo paciente que en C

Incluso los feocromocitomas extra-adrenales han sido extirpados exitosamente con técnicas endoscópicas. Aunque la cirugía mínimamente invasiva de las glándulas suprarrenales se realiza bajo anestesia general, la recuperación de la cirugía es más rápida y el dolor postoperatorio más limitado. Por lo tanto, es posible la ingesta oral y movilización desde el día de la cirugía. El promedio de estancia en el hospital es de sólo 3-5 días. Complicaciones como las infecciones y sangrado son muy raras. Los informes científicos han demostrado que el tiempo operatorio de la adrenalectomía mínimamente invasiva no es mayor comparado con la cirugía abierta tradicional. La cirugía adrenal endoscópica es realizada con 3-5 pequeñas incisiones de 5-10 mm de largo para la introducir la cámara y los instrumentos quirúrgicos. En el caso de dificultades para encontrar el tumor, se puede introducir una sonda ultrasónica. Los avances en la cirugía endoscópica han llevado a la exéresis por vía endoscópica de tumores con una incisión única (también llamada: técnica de SARA); en esta técnica todos los instrumentos son insertados a través de una incisión mínima.(Figura 16).

Siempre que sea posible, la resección quirúrgica del feocromocitoma debe ser realizada con preservación de la función adreno-cortical.(también llamada cirugía conservadora de la suprarrenal o adrenalectomía parcial). Esto significa que el tumor debe ser extirpado dejando el tejido normal de la glándula asuprarrenal. Este tipo de cirugía conservadora de la función es de gran importancia en los pacientes con feocromocitomas bilaterales. En tal caso, se debe preservar tanto tejido normal como sea posible en ambos lados. Como la cirugía mínimamente invasiva ofrece una magnificación de los órganos y tejidos, la cirugía suprarrenal endoscópica facilita la distinción entre el tejido normal adrenal y el tumor. De este modo, la cirugía con

preservación de la función adrenal es relativamente fácil de realizar endoscópicamente en manos experimentadas. Se ha demostrado que en 9 de cada 10 pacientes con feocromocitomas bilaterales se puede lograr una suficiente producción de cortisol mediante adrenalectomía parcial. Sólo en casos de tumores bilaterales muy grandes (> 6-8 cm) la cirugía con preservación de la función puede ser imposible.

Después de la cirugía bilateral, la producción de cortisol debe ser evaluada a través del test de ACTH (ver seguimiento, Capítulo 11) para confirmar que las glándulas suprarrenales producen cantidades suficientes de cortisol.

Seguimiento/Segunda Cirugía

La segunda cirugía por un feocromocitoma recurrente es un desafío particular para el cirujano. Las cicatrices que se desarrollan en el campo operatorio después de la primera cirugía hacen más difícil el segundo procedimiento. Se ha demostrado que el mejor acceso en la segunda operación es el abordaje endoscópico por la parte posterior. Esta técnica llamada retroperitoneoscópica permite una remoción segura del feocromocitoma recurrente.

Tumores en la infancia

Los feocromocitomas y los tumores glómicos son muy raros en niños. Sin embargo, se localizan en los mismos sitios que en adultos y adolescentes. La cirugía es un gran

desafío debido al tamaño de los pacientes pero siempre debe ser realizada con técnicas mínimamente invasivas.

Tumores abdominales extra-adrenales y tumores de la vejiga

La mayoría de los tumores extra-adrenales se localizan cercanos a las glándulas suprarrenales o a los grandes vasos abdominales, i.e. aorta y/o la vena principal (vena cava inferior) (Figuras 4B, 17,50). Algunos tumores también se localizan entre estos vasos sanguíneos. Estas cirugías siempre son un desafío para el cirujano que tiene que decidir cual es el mejor y más seguro abordaje (cirugía abierta o endoscópica). Entre los factores que influyen en esta decisión están el tamaño tumoral, número de tumores (único vs. tumores múltiples), o el comportamiento biológico del tumor. Sin dudas, una cirugía mínimamente invasiva ofrece las mismas ventajas para los pacientes con feocromocitomas extra-adrenales como para aquellos con feocromocitomas suprarrenales en cuanto al dolor postoperatorio y rápida recuperación. Pero como estas cirugías son realmente raras y dificultosas deben ser realizadas sólo en centros altamente especializados.

Los feocromocitomas de la vejiga (Figuras 4E, 17) son muy raros. Tradicionalmente estos tumores son extirpados mediante cirugía abierta. Se realiza una incisión en la vejiga y luego se suturan los bordes. En algunos casos, es posible la cirugía endoscópica, pero esta tiene que restringirse a pacientes seleccionados.



Figura 17: Feocromocitoma de la vejiga. TC en proyección horizontal: la parte superior de la imagen corresponde a la parte anterior y la inferior a la parte posterior. El tumor (flechas) sobresale desde atrás hacia la vejiga.

Tumores de la cavidad torácica

Los feocromocitomas del tórax se localizan ya sea en la cavidad torácica posterior, en el área del así llamado tronco simpático, o en cercanía al corazón, el así llamado mediastino. Ejemplos de tumores del tronco simpático son mostrados en las Figuras 18, 61, y un ejemplo de un tumor próximo al corazón se muestra en la Figura 19.

Los tumores del tronco simpático pueden ser extirpados mediante cirugía endoscópica. Durante la anestesia general se ventila solo un pulmón, lo cual es suficiente para

garantizar el suministro de oxígeno. El otro pulmón se colapsa y provee espacio para la remoción del tumor. Los instrumentos endoscópicos se insertan en este espacio y los tumores se extirpan. Cuando se resecan grandes tumores del tronco simpático, es imperioso prevenir daños al suministro sanguíneo de la médula espinal.

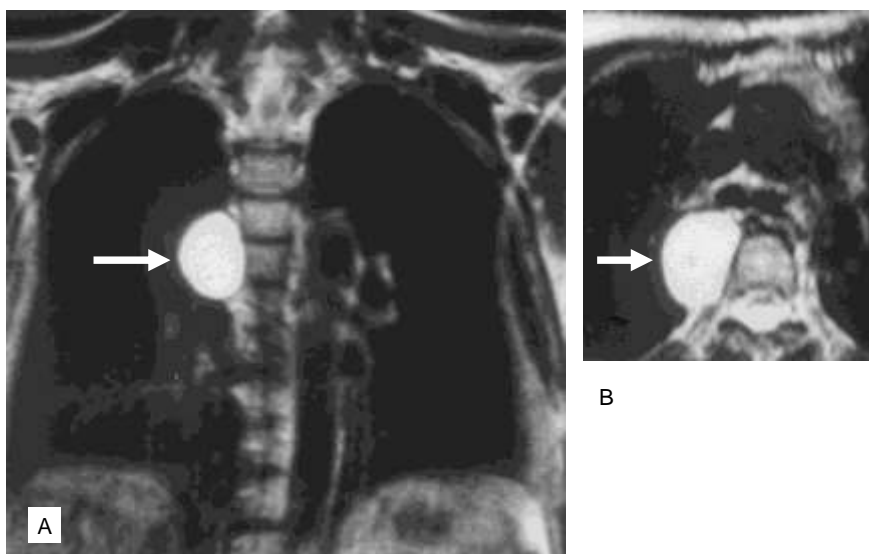


Figura 18: Feocromocitoma del tórax (flechas). Vista frontal (izquierda) y horizontal (derecha). El tumor está localizado en la región posterior del tórax, al lado derecho de la columna vertebral en la región del tronco simpático. (De Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997) con el amable permiso del publicador (para la referencia completa ver sección referencias).

Los tumores del mediastino deben ser intervenidos por un cirujano cardiovascular o por un cirujano torácico. Los tumores pequeños se extirpan generalmente sin complicaciones. En grandes tumores (Figura 19), sin embargo, debe considerarse si la operación posee un alto riesgo de efectos colaterales nuevos y permanentes tales como el daño a varios nervios. Algunos tumores pueden ser irreseccables.



Figura 19: Feocromocitoma del tórax (flechas). Vista horizontal. El tumor está localizado en la región anterior del tórax, también llamado mediastino, en estrecha proximidad a los grandes vasos sanguíneos y nervios.

Tratamiento del feocromocitoma silente

Los feocromocitomas silentes son tumores que han sido diagnosticados como feocromocitomas usando métodos de imágenes pero no provocan síntomas. Estos feocromocitomas son generalmente identificados en pacientes con mutaciones de los genes RET, VHL, SDHB, y SDHD. Los feocromocitomas en estos pacientes se diagnostican habitualmente durante el examen clínico de una familia completa, o durante el seguimiento de un paciente con feocromocitoma previo, o pacientes con tumores relacionados (i.e. cáncer medular de tiroides) que han sido identificados como portadores de una mutación, i.e. del gen RET. Actualmente, hay controversia acerca de

si esos tumores deben ser intervenidos o no. En cualquier caso, se deben realizar mediciones de presión arterial durante varios días consecutivos siendo aconsejable establecer un perfil de presión arterial de 24 horas. Se deben tomar en consideración los siguientes aspectos:

1. En mujeres jóvenes se recomienda extirpar el tumor debido a que durante el embarazo el aumento de presión del útero grávido y los movimientos del bebé podrían iniciar síntomas o incluso una crisis de catecolaminas. Esto se aplica a todos los tumores del abdomen.
2. La mutación específica puede favorecer o posponer una cirugía. Las mutaciones del RET y del gen SDHD muy raramente conducen a tumores malignos. Esto es un argumento para posponer la cirugía. Las mutaciones del gen VHL algunas veces conducen a tumores malignos pero no parece suficiente para recomendar una cirugía. Las mutaciones del gen SDHB causan tumores malignos en un tercio de los pacientes por lo que se recomienda la intervención del tumor en estos pacientes.
3. Las catecolaminas o metanefrinas podrían estar normales o elevadas. Esto último conduce a la conclusión de que el tumor libera hormonas a la circulación sanguínea. No está claro si se debe recomendar la cirugía en pacientes con niveles hormonales elevados, sin embargo, la mayoría de los médicos recomendarían la cirugía.

9. Cirugía de los tumores glómicos

Los tumores glómicos de cabeza y cuello (o paragangliomas de cabeza y cuello) son un grupo bien definido. Estos tumores dan síntomas debido a su expansión espacial, presión e infiltración de las estructuras vecinas y sin presentar síntomas generales como presión arterial elevada o bochornos. Derivan del sistema nervioso parasimpático y se tiñen débilmente con los colorantes histológicos (no cromafines). La mayoría de estos tumores paraganglionares del sistema nervioso son habitualmente tratados por cirujanos otorrinolaringólogos, y otras veces por cirujanos vasculares y neurocirujanos.

Los tumores glómicos carotídeos son los más comunes (Figuras 7, 12, 20 localizándose en proximidad a la arteria carótida común y a las ramas externas e internas de las arterias carótidas. En estrecha cercanía se encuentra también el nervio vago y los grandes vasos venosos de la cabeza y del cuello. Estos tumores reciben abundante aporte de sangre y tienen muchos vasos sanguíneos pequeños, como ocurre también en todos los tumores paraganglionares (feocromocitoma y tumores glómicos).

Existe una clasificación especial para valorar el grado de expansión de los tumores glómicos carotídeos llamada clasificación de Shamblin (Figura 20): así en la clase I de Shamblin (Figura 20A): los tumores están muy cercanos a los grandes vasos sanguíneos (arterias carótida externa e interna); en la clase II de Shamblin (Figura 20B): los tumores están comenzando a rodear los grandes vasos sanguíneos; finalmente en la clase III de Shamblin (Figura 20C) los vasos sanguíneos están localizados dentro del tumor y están completamente rodeados por el mismo.

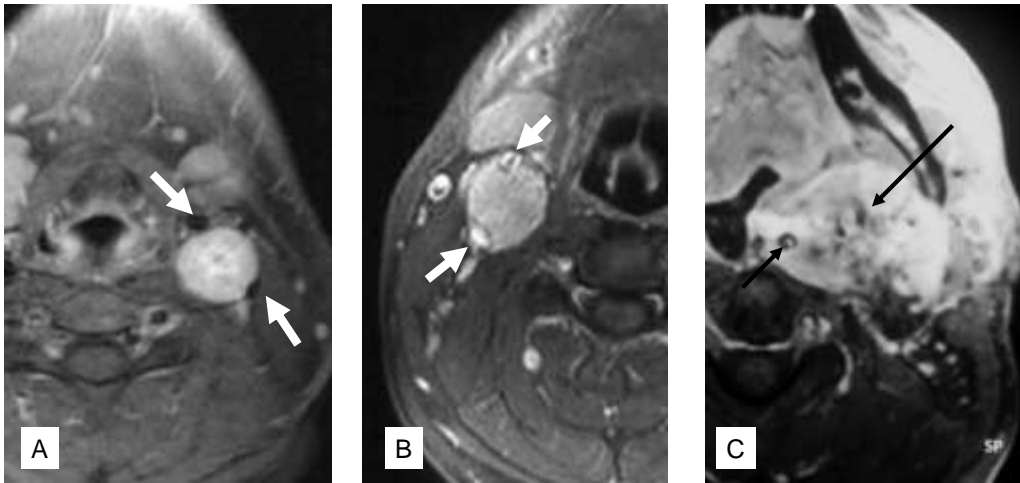


Figura 20: Ejemplos de la clasificación de Shamblin de tumores del glomus carotídeo. A: Tumores del lado izquierdo Shamblin clase I. B: Tumores del lado derecho Shamblin clase II. C: Tumores del lado izquierdo Shamblin clase III. Las flechas apuntan a los grandes vasos sanguíneos, arteria carótida interna y arteria carótida externa. Estos vasos están localizados fuera del tumor (A), adyacente al tumor (B) y dentro del tumor (C). De Neumann et al N Engl J Med 2002;346:1459-66, con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección referencias).

La cirugía de los tumores glómicos carotídeo es extremadamente desafiante por su cercanía con importantes vasos sanguíneos e contenido de innumerables vasos sanguíneos pequeños. Estas cirugías son técnicamente muy difíciles y consumen mucho tiempo. Por un lado, los vasos sanguíneos y los nervios adyacentes no deben ser dañados; por otro lado, todos los vasos sanguíneos que entran y salen de los tumores deben ser ligados o coagulados. Las complicaciones conocidas incluyen

hemorragiascataclísmicas, lesión de los nervios craneales, en particular el nervio vago con subsecuente dificultad para deglutir y dolor de garganta.

Menos comunes son los tumores glómicos yugular y timpánico (figura 21). Estas dos estructuras están muy cerca por lo que algunas veces son llamados tumores yugulo-timpánicos. Estos tumores se clasifican en 4 estadios (estadio A al D) de acuerdo con la clasificación del otorrinolaringólogo Fisch. Ejemplos de tumores yugulares y timpánicos de estadio A al D se muestran en las Figuras 21A-D.

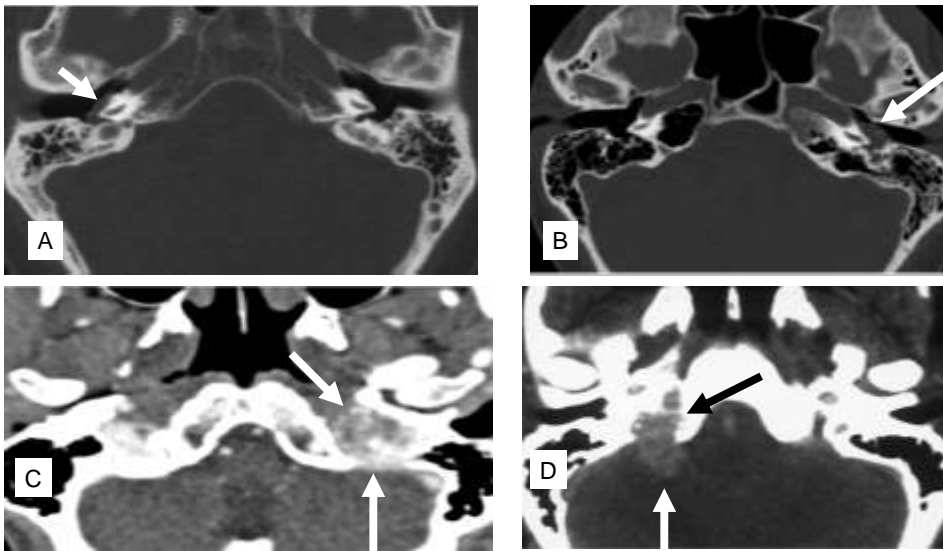


Figura 21: Tumor glómico de la base del cráneo en la región del hueso petroso. Estadios de acuerdo a Fisch (Estadio A- D). Los tumores en estadios A y B se originan en el glomus timpánico, mientras que los tumores en los estadios C y D se originan en el glomus yugular. A: Tumor del glomus timpánico derecho, en estadio A de Fisch, TC corte transversal de la región del oído medio. B: Tumor del glomus timpánico izquierdo en estadio B de Fisch, TC corte transversal de la región del oído medio. C: Tumor del glomus yugular izquierdo en estadio C de Fisch, TAC corte transversal de la región del oído medio. D: Tumor del glomus yugular derecho en estadio D de Fisch, TC corte horizontal de la región del oído medio.

Esta clasificación ayuda a preparar la cirugía y comparar los resultados postoperatorios. Los pacientes con estos tumores a veces sufren de zumbido en los oídos sincrónico con cada latido del corazón (tinnitus pulsátil) y pérdida auditiva en el oído afectado. Los tumores también están localizados muy cerca de arterias importantes, venas y nervios (i.e. nervio vago y nervio facial). La cirugía de estos tumores es desafiante para los cirujanos. Las lesiones permanentes pueden ser causados tanto por los tumores como también por la cirugía.

Los logros en el área de la genética molecular tienen un impacto significativo en el tratamiento de los tumores glómicos. Además de una mejor comprensión de las causas de los tumores glómicos, el conocimiento de que pacientes con mutaciones en los genes SDHB, SDHC, y SDHD tienen un alto riesgo de desarrollar tumores glómicos exige realizar exámenes radiológicos que conduzcan a la detección de estos tumores en una etapa asintomática. Debería tomarse en consideración si los tumores deben ser intervenidos tempranamente o si los tumores con una progresión lenta conocida deben ser extirpados más tardíamente. Se da una información adicional en el capítulo 13 de Diagnóstico genético molecular y síndrome paraganglionar.

10. Histología

Los feocromocitomas y paragangliomas consisten en células principales y células de soporte estructural en una disposición anidada de células (“Zellballen”). El aspecto de las células principales puede ser muy pleomórfico, frecuentemente con un núcleo grande y prominente. Estas células sintetizan y almacenan catecolaminas. La detección de cromogranina A y sinaptofisina confirma que estos son tumores endocrinos. Las células de soporte estructural o sustentacular son delgadas con proyecciones dendríticas y tienen núcleos pequeños. Una característica típica de estos tumores es el rico suministro de pequeños capilares y algunas veces también grandes vasos sanguíneos. Los feocromocitomas pueden tener cambios degenerativos como necrosis o cicatrices de tejido conectivo.

Los tumores habitualmente crecen en una disposición anidada, estando bien irrigados por los vasos sanguíneos (Figura 22). Al contrario de la mayoría de otros tumores, el análisis histológico no es capaz de distinguir entre tumores benignos y malignos. Solo puede hacer un diagnóstico definitivo de tumor maligno cuando se detectan metástasis. Las metástasis incluyen extensiones del tumor a los nódulos linfáticos o a otros órganos, también llamadas metástasis a distancia, mayoritariamente en los pulmones, hígado o hueso.

La penetración del tumor en el tejido adiposo circundante puede ser (Figura 24), pero no necesariamente, un indicador de malignidad. Otros signos inciertos de malignidad son una tasa aumentada de proliferación, pleomorfismo celular, núcleos atípicos (Figura 23), e invasión dentro de los vasos sanguíneos. (Figura 25).

El estudio histológico es realizado por un patólogo y algunas veces clasificado por un sistema de puntuación. El más común es el sistema de puntuación de Thompson (Tabla 2). El sistema de puntuación apoya la predicción de una posible evolución maligna de los tumores. Sin embargo, el sistema de puntuación no es aceptado ampliamente.

Tabla 2: Sistema de puntuación histomorfológica para el estudio de los feocromocitomas benignos y malignos. (PASS=Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score). PASS < 3; indicador de tumor benigno; PASS ≥ 4; indicador de tumor maligno (modificado de Thompson, Am J Surg Pathol 2002;26: 551-566).

Característica	Puntaje
Crecimiento difuso/grandes nidos celulares	2
Mitosis atípicas	2
Necrosis	2
Invasión extraadrenal	2
Alta densidad celular	2
Invasión de vasos	1
Imagen células monótona	2
Invasión capsular	1
Células fusiformes	2
Alto pleomorfismo nuclear	1
Mitosis (>3/campo de altoaumento)	2

Un uso no crítico del sistema histológico de puntuación puede llevar a una considerable incertidumbre de los pacientes. El sistema de puntuación provee sólo un cierto grado de sospecha para un seguimiento adecuado.

Esto puede llevar a malentendidos cuando el cirujano indica que ha habido una extirpación completa del tumor mientras el patólogo puede no ser capaz de verificarlo.

En el caso de dudas, se le debe dar más valor a la pericia del cirujano.

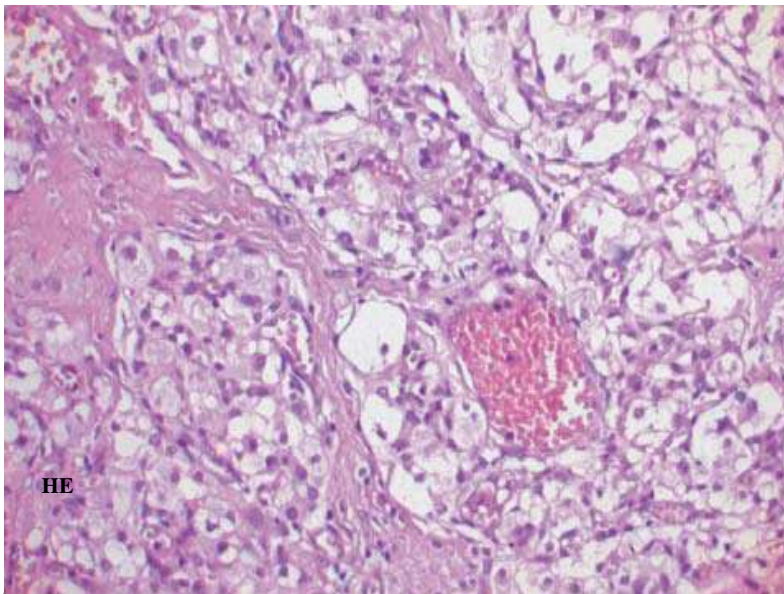
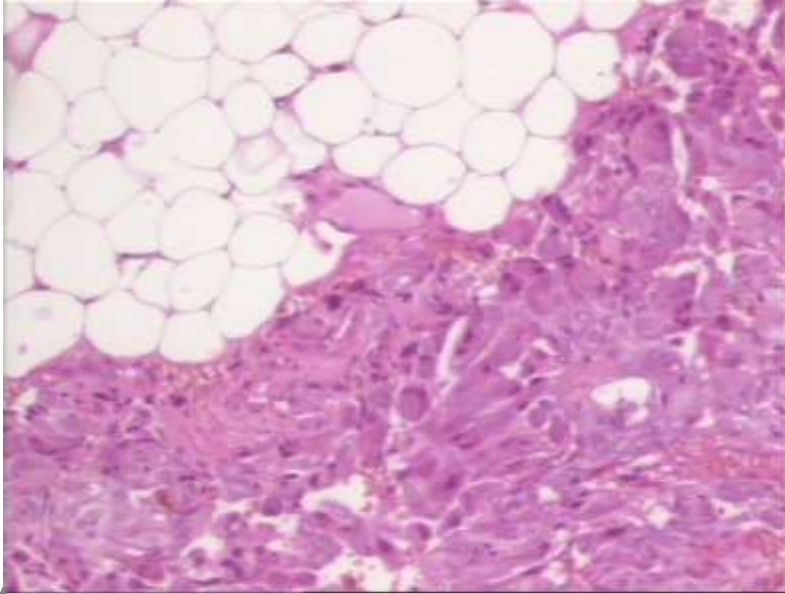


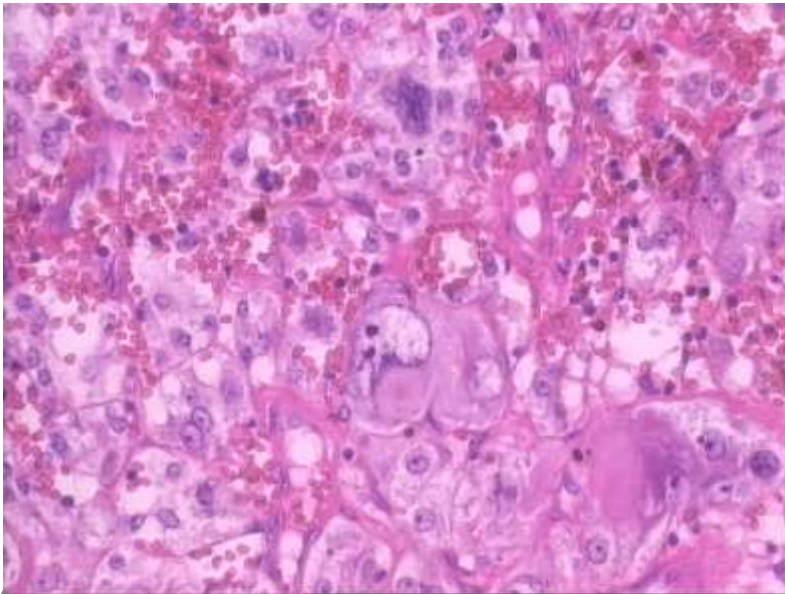
Figura 22: Histología de feocromocitoma. Se observa una formación anidada del tumor, adyacente a vasos sanguíneos llenos de glóbulos rojos.

Feldfunktion geändert



Feldfunktion geändert

Figura 23: Histología de feocromocitoma. Infiltración del tejido graso circundante (invasión extra - adrenal). Invasión del tumor (abajo a la derecha de la imagen) en el tejido graso (arriba y a la izquierda de la imagen).



Feldfunktion geändert

Figura 24: Histología de feocromocitoma. Polimorfismo de los núcleos. Las células tumorales tienen núcleos de diferentes tamaños.

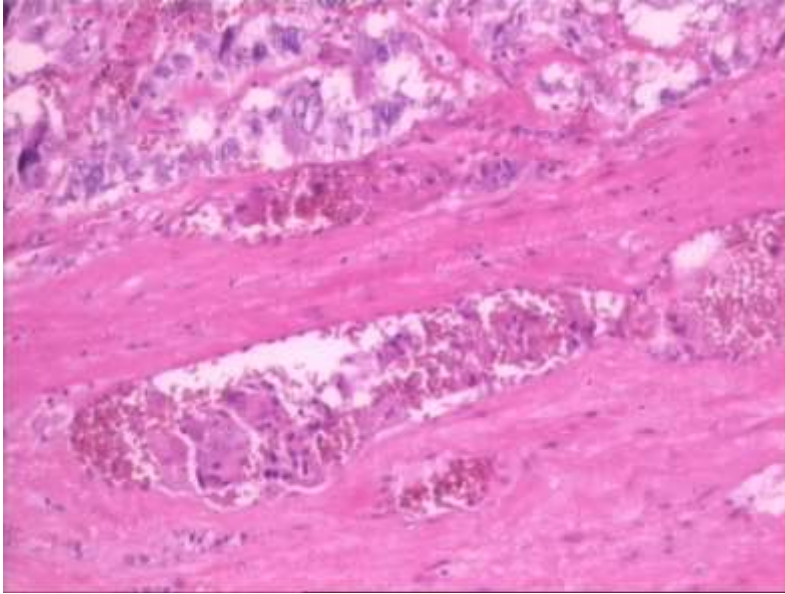


Figura 25: Histología de feocromocitoma: Invasión de un tumor en un vaso sanguíneo. El tejido tumoral (Arriba y la izquierda de la imagen) e islotes del tumor junto a los glóbulos rojos en los vasos sanguíneos afectados.

Inmunohistoquímica

La tinción inmunohistoquímica se basa en anticuerpos dirigidos contra proteínas. En la histología de rutina para feocromocitomas y paragangliomas la tinción de cromogranina A y sinaptofisina a menudo es utilizada para diferenciar el tumor y el tejido adyacente.

En los últimos años se ha introducido la tinción inmunohistoquímica con el fin de obtener información respecto a si las proteínas codificadas por los genes dianas muestran tinción anormal. Si la tinción inmunohistoquímica es anormal, es probable que esa proteína esté mal estructurada debido a una mutación. Por ejemplo: Normalmente Anti-SDHB muestra claramente el complejo SDHB-SDHC-SDHD mediante la tinción positiva (Figura 26a). Si no existe tinción, debe asumirse que existe

una mutación en uno de los 3 genes. (Figura 26b). Esto permite seleccionar los genes que deben ser analizados en una muestra de sangre del paciente.

Hasta el momento la inmunohistoquímica está disponible además para las proteínas MEM127, SDHA y MAX, aunque es necesaria mayor experiencia para apoyar su utilidad práctica.

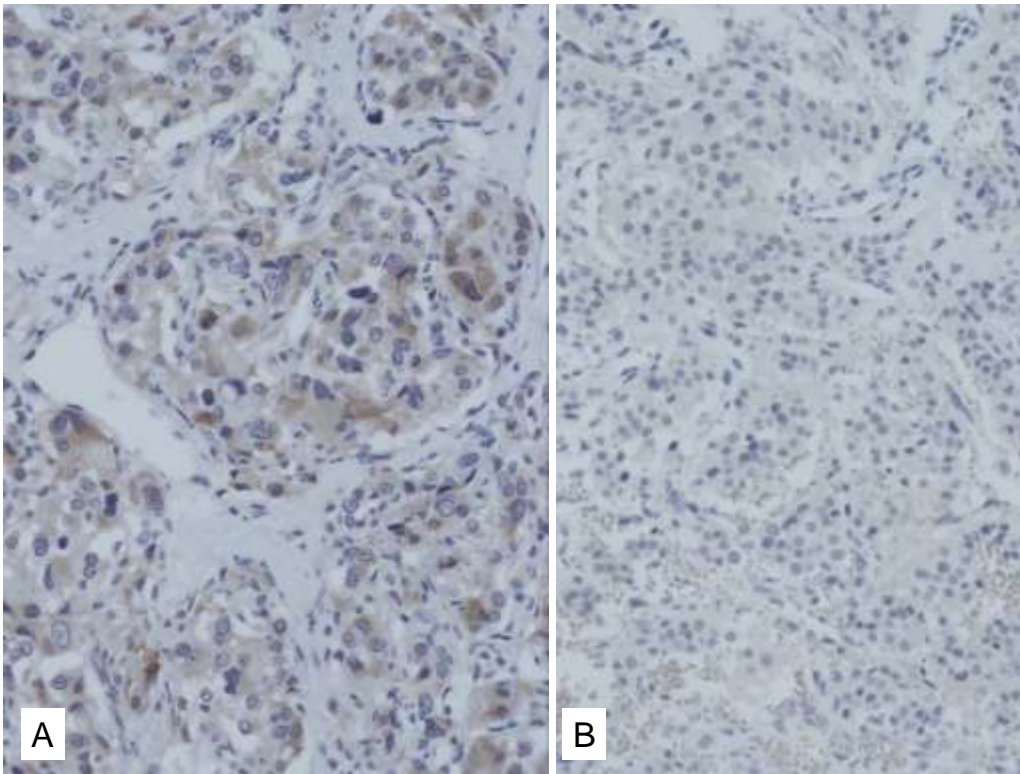


Figura 26: Inmunohistoquímica de un feocromocitoma. Tinción con Anti- SDHB. A: Una tinción positiva indica que el anticuerpo reconoce la proteína. En estos casos reconoce proteínas SDHB, SDHC y SDHD. Esto es un resultado “normal”. B: Tinciones negativas indica cambios en la proteína correspondiente. Aquí indica que probablemente hay una mutación en uno de los genes SDHB, SDHC o SDHD. En este caso el paciente portaba una mutación germinal del gen SDHB. De Offergeld et al Clinics 2012;67(S2): con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección de referencias).

11. Cuidados postoperatorios

El seguimiento de los feocromocitomas y tumores glómicos tiene por objetivo:

1. Documentar el éxito de la cirugía
2. Analizar el riesgo de posibles tumores adicionales mediante estudios de genética molecular de mutaciones en genes susceptibles (i.e. RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 y MAX)
3. Discutir los hallazgos histológicos con el paciente. En casos excepcionales de feocromocitoma maligno y tumor glómico, la terapia con medicina nuclear o la quimioterapia deben ser evaluadas y posiblemente aplicadas.

Bajo circunstancias normales el cirujano informará al paciente que el tumor fue extirpado completamente. Por este motivo a menudo no hay seguimiento. Si el paciente seguía un tratamiento, estos eran suspendidos y el paciente se considera curado en la mayoría de los casos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes quedan insatisfechos con esta situación y con el hecho de tener un tumor raro, siendo aconsejable el seguimiento. El seguimiento debe ser llevado a cabo por un endocrinólogo o por un médico de atención primaria o por un médico otorrinolaringólogo en el caso de los tumores glómicos.

La presión sanguínea debe ser estudiada a menudo, debiendo normalizarse sin medicamentos.

Después de la exéresis completa del tumor las hormonas elevadas (catecolaminas y/o metanefrinas) se normalizarán. Las mediciones hormonales (i.e. mediciones de

catecolaminas y/o metanefrinas) se deben repetir y la disminución de estas hormonas al rango normal debe documentarse.

Las imágenes postoperatorias para confirmar la extirpación completa del tumor habitualmente no se realizan y por no ser necesarias cuando la presión sanguínea y las hormonas se han normalizado.

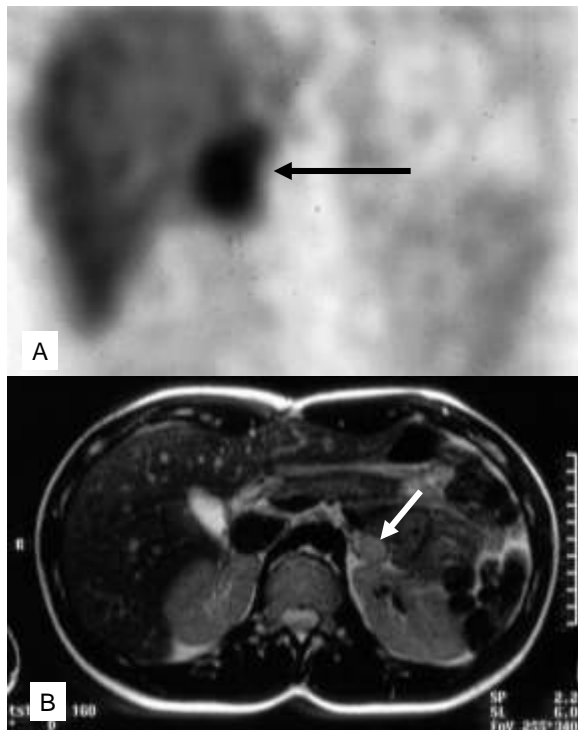


Figura 27: Paciente de 17 años con una mutación VHL. Estado después de la resección completa de la glándula suprarrenal derecha a los 12 años de edad. A los 17 años, resección endoscópica de un feocromocitoma de la glándula suprarrenal izquierda (Abajo) con preservación de la corteza suprarrenal. El test de ACTH mostró un aumento normal del cortisol después de la administración de ACTH.

Una situación especial es la cirugía de los feocromocitomas bilaterales o la cirugía de un tumor de la glándula suprarrenal en pacientes con extirpación previa de un tumor en la otra glándula suprarrenal. (Figura 27). En este caso es necesario documentar la producción suficiente de hormonas suprarrenales realizando un test de ACTH aún

cuando el paciente no tenga síntomas. En contraste a la producción compensatoria de hormonas de la médula adrenal por el sistema nervioso autónomo, las hormonas de la corteza adrenal no se compensan. El test de ACTH verifica la función normal de la corteza adrenal. La hormona ACTH (hormona adrenocorticotrófica) se administra a los pacientes y los niveles de cortisol se miden a los 30 y 60 minutos después de la inyección. El test puede ser realizado en forma ambulatoria. (Figura 28).

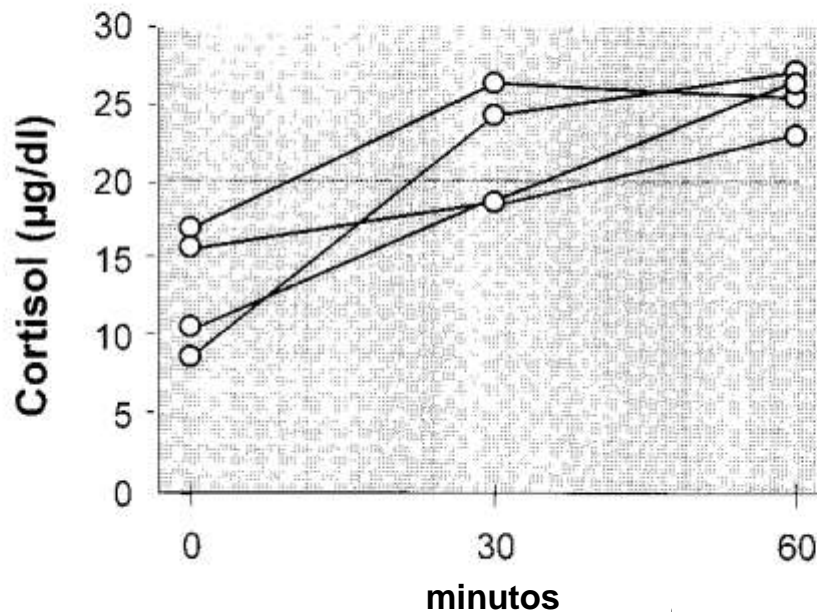


Figura 28: Niveles de cortisol de 4 pacientes después de una cirugía endoscópica “conservadora de función de la corteza suprarrenal” de un feocromocitoma bilateral: mediciones antes y después de administración de ACTH. Se esperaba un aumento de cortisol superior a 20 ug/dl. Se encontró un significativo aumento después de la administración de ACTH, indicando que se conservó suficiente tejido suprarrenal funcional. De: Neumann et al. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2608–2610 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección de referencias).

En el caso de mutaciones en uno de los genes de susceptibilidad, es necesario un seguimiento de por vida. El seguimiento preciso es descrito en los capítulos que describen los tumores respectivos.

12. Feocromocitoma malignos y tumores glómicos malignos

El feocromocitoma y los tumores glómicos malignos se tratan de forma similar a los tumores benignos. Los feocromocitomas son habitualmente benignos. Sólo el 5-10% de los feocromocitomas son malignos y los tumores glómicos malignos aparentemente son aún más raros. El diagnóstico de un feocromocitoma o de un tumor glómico maligno se hace cuando se detectan las metástasis y se confirman por histología. Las metástasis son además confirmadas por TC o RM y por la y elevación concomitante de catecolaminas. Aún más definitivos son los diagnósticos utilizando cintigrafía con [^{123}I] MIBG , [^{18}F] DOPA, [^{18}F] FDG [^{68}Ga] DOTATOC, o [^{68}Ga] DOTATATE-PET/TC. Las metástasis se localizan habitualmente en los nódulos linfáticos, pulmones, hígado o hueso (Figura 29).

La presencia de feocromocitomas múltiples fuera de las glándulas suprarrenales, por ejemplo en el abdomen, donde podrían ser fácilmente confundidos con metástasis en los ganglios linfáticos o la interpretación errónea de metástasis que son realmente tumores múltiples algunas veces conduce al diagnóstico falso de feocromocitoma maligno.(Figura 30).

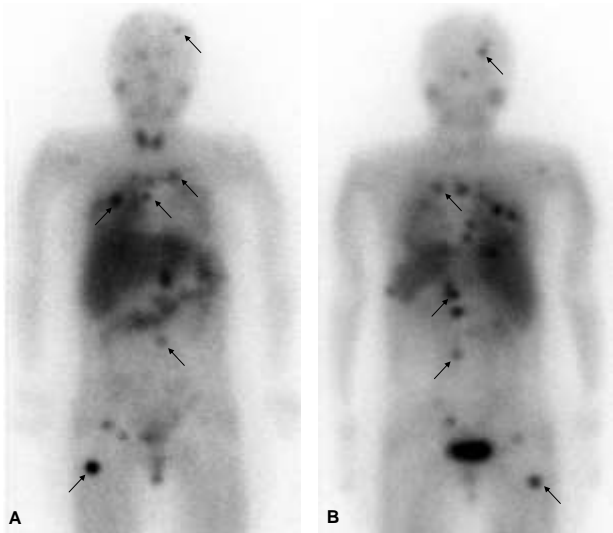


Figura 29: Cintigrama MIBG [^{123}I] de una paciente de 16 años con feocromocitoma maligno. Las flechas apuntan a las metástasis óseas. A: Proyección frontal. B: Proyección posterior. El examen es la base para una terapia con altas dosis de [^{131}I] MIBG.

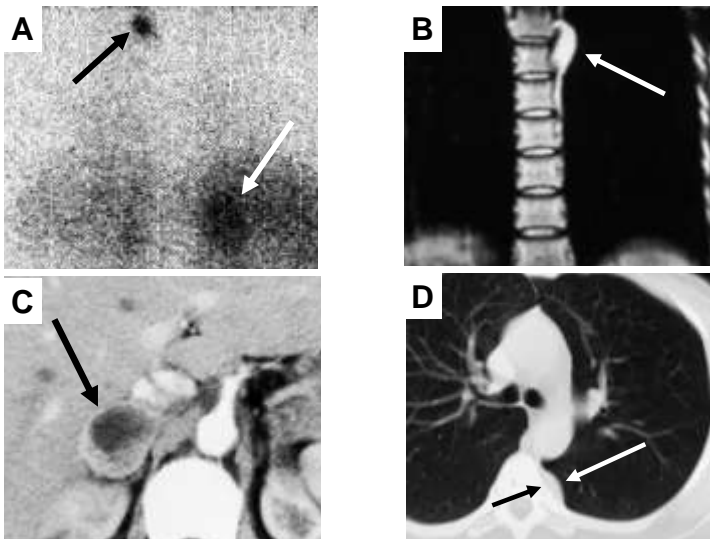


Figura 30: Diagnóstico erróneo de un feocromocitoma maligno. Cintigrama [^{123}I] MIBG muestra una captación torácica izquierda (vista dorsal, panel A, flecha negra) y una captación de un tumor suprarrenal derecho (flecha blanca). Los paneles B y D muestran el tumor torácico como un paraganglioma del tronco simpático. Panel C tumor suprarrenal. De Bausch B et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1073: 122–137 (2006)_ 2006 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1353.013 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección de referencias).

Una indicación para el tratamiento viene dada por la identificación de metástasis. Sin embargo, si las metástasis en los ganglios linfáticos han sido extirpadas completamente o si los cambios histológicos en los tumores son descritos como indicadores de posible malignidad, entonces no hay indicación para el tratamiento. Estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el seguimiento.

El tratamiento más importante es la cirugía. Si es posible, todas las metástasis deberían ser intervenidas. Otras opciones de tratamiento tienen resultados cuestionables.

Tratamiento con medicina nuclear

El tratamiento con [¹³¹I] MIBG es la radiación con yodo-131 radioactivo que ha sido conjugado con MIBG y es usado cuando las metástasis han sido diagnosticadas por cintigrama con [¹²³I] MIBG. El tratamiento estándar con [¹³¹I] MIBG utiliza una dosis de 3.7 a 11.2 GBq por tratamiento. Por lo general son necesarios varios tratamientos. El tratamiento se puede repetir cada dos meses. El equipo de P.A. Fitzgerald en San Francisco trata los pacientes con una dosis considerablemente más alta de 29.6 GBq. Los efectos adversos pueden ser una disminución severa de los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas (neutropenia y trombocitopenia). Esta alta dosis de tratamiento con MIBG debe ser por lo tanto combinada con una recolección previa de células madre.

Los tratamientos con [¹⁷⁷Lu] DOTATATE, [⁹⁰Y] DOTATOC, o [⁹⁰Y] DOTATATE son opciones para los feocromocitomas malignos con metástasis identificadas por [⁶⁸Ga] DOTATOC, o [⁶⁸Ga] DOTATATE-PET/CT, o cintigrama para receptores de somatostatina Octreoscan). Los tratamientos con [⁹⁰Y] DOTATOC, o [⁹⁰Y] DOTATATE

utilizan una dosis de 1.5 GBq/m² de superficie corporal o una dosis fija de 7.4 GBq para [¹⁷⁷Lu] DOTATATE. Habitualmente se administran cuatro tratamientos en intervalos de dos meses. Los tratamientos con [⁹⁰Y] DOTATOC, o [⁹⁰Y] DOTATATE pueden conducir a daño renal y se deben tomarse medidas preventivas.

La tasa de éxito de este tratamiento es difícil de evaluar. El éxito se mide frecuentemente como una falta de progresión de la enfermedad.

Quimioterapia

La quimioterapia en el feocromocitoma maligno es utilizada como tratamiento combinado con la terapia de medicina nuclear o si el tratamiento con medicina nuclear no fue exitoso. La combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina (el llamado protocolo Averbuch) (CVD) es la quimioterapia estándar para el feocromocitoma maligno. El tratamiento de 2 días es repetido 3 a 6 veces en intervalos de un mes dependiendo de la respuesta y tolerancia al tratamiento. El éxito del tratamiento se mide por la disminución de los niveles de catecolaminas en plasma u orina y la reducción del tamaño tumoral. Se consigue una remisión completa en el 20 % de los pacientes y la remisión parcial en el 45 %.

Después de una terapia CVD no exitosa otras sustancias como Vindesina/DTIC, AraC, CTD más Antraciclina, combinaciones de Vepesid, Carboplatino, Vincristina, Ciclofosfamida, Adriamicina, o Temozolamida más Talidomida pueden ser utilizadas.

Nuevas terapias, experimentales incluyen tratamiento con HSP-90 e inhibidores hTERT, Lomustina, Capecitabina, Talidomida, Lenalidomida, o Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus, Bevacizumab, y combinaciones de ellos. El tratamiento preferido actualmente es Sunitinib.

Preservación (autóloga) de células madre de pacientes

Se recomienda realizar una aféresis de células madre previamente a una quimioterapia programada o a un tratamiento con MIBG en altas dosis. Esto sirve como una preservación de las células madre propias del paciente (autóloga) en caso de una caída en el número de células inmunológicas (aplasia) después de la quimioterapia o del tratamiento con MIBG. Esto es particularmente importante cuando existe infiltración de células tumorales dentro de la médula ósea. Sin embargo, la preservación de células madre de estos pacientes es muy difícil. La recolección de células madre es habitualmente precedida por estimulación con G-CSF (Neupogen o Granocyte). El G-CSF es administrado a través de inyecciones diarias (durante algunos días) en forma subcutánea. La movilización de células madre utilizando ciclofosfamida es utilizada hoy en día sólo en casos excepcionales.

13. Diagnóstico genético molecular

El diagnóstico molecular o diagnóstico genético molecular tiene como objetivo detectar enfermedades hereditarias. La detección de feocromocitomas o tumores glómicos

Tabla 3. Enfermedades hereditarias con feocromocitoma y tumores glómicos

	NEM 2	VHL	NF 1	PGL1	PGL3	PGL4
Edad promedio al momento del diagnóstico	<30 años	30 años	42 años	32 años	41 años	31 años
Tumores únicos/múltiples	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26 / 74%	89% / 11%	72% / 28%
Localización en glándulas suprarrenales; extra-adrenales en el abdomen posterior	Casi exclusivamente en glándulas suprarrenales	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Muy raro	28% / 50%
Feocromocitoma torácico	Extremadamente raro	Raro	Muy raro	18%	Muy raro	9%
Tumores glómicos	Muy raro	Muy raro	Muy raro	79%	100 %	31%
Malignidad	4%	Raro	12%	Raro	Nunca ha sido observado	35%
Otros tumores	Cáncer medular de tiroides, hiperparatiroidismo	Angioma retinal, Hemangioblastoma del sistema nervioso central, carcinoma renal, tumores de los islotes del páncreas	Neurofibroma, hamartoma del iris, tumores de las vainas nerviosas	Ninguno	Ninguno	Carcinoma renal (raro)
Herencia	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Autosómico dominante*	Autosómico dominante	Autosómico dominante
Nombres de los genes	<i>RET</i>	<i>VHL</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHB</i>
Ubicación cromosómica de los genes	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Número de exones	21	3	60	4	6	8

*sólo aplica a los hijos de padre portador

Adaptado de Bausch et al. N Engl J Med 2006

hereditarios permite una prevención y seguimiento apropiados. Los pacientes que son portadores de mutaciones específicas conllevan un más alto riesgo de una evolución clínica particular dependiendo del gen mutado: edad de aparición de los tumores, localización de los tumores, multiplicidad de los tumores, benignidad y malignidad de los tumores dentro del sistema autónomo (i.e. tumores paraganglionares) y fuera de este sistema como por ejemplo tumores de la glándula tiroides, piel, ojos, sistema nervioso central, riñón y páncreas.

Las enfermedades “clásicas” que agrupan feocromocitomas hereditarios y tumores glómicos son: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2, enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1, y los síndrome de paragangliomas tipo 1 al 4. Estas enfermedades están resumidas en la tabla 3 con sus respectivas características. Una descripción más detallada se muestra en los capítulos 14 al 17.

Análisis genético molecular

El análisis genético molecular utiliza principios similares. Se utiliza una muestra de sangre para el análisis del material genético (i.e. ADN). Dependiendo del gen de interés, uno o varios fragmentos pequeños de la región codificadora (exones) serán amplificados usando algún método especial (PCR) y examinados en detalle. Estos fragmentos posteriormente son secuenciados. Dado que la secuenciación es más bien costosa, se usan otros métodos para determinar si el gen de interés contiene una mutación o un polimorfismo. El método llamado DHPLC (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography) se utiliza para adquirir una curva (cromatografía)

tanto con el alelo normal (perfil cromatográfico normal) o con perfiles alterados (Figura 31). Para la detección de grandes deleciones en un gen (i.e. uno o varios exones) se utilizan los métodos MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification) (Figura 32) o QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments). Todas las mutaciones en los genes discutidos aquí son resumidos en una tabla en el Capítulo 22.

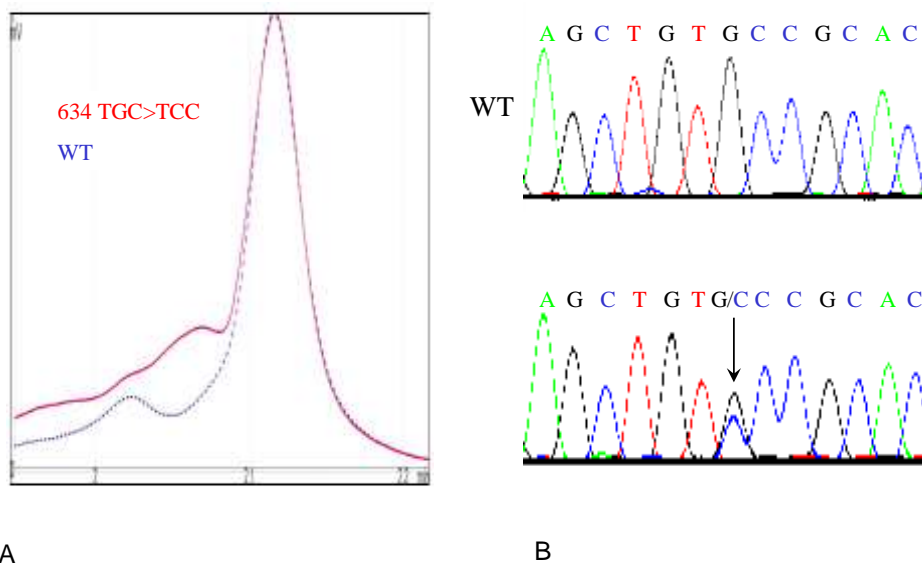


Figura 31: Cromatografía (también llamada método DHPLC) y secuenciación. A: DHPLC. Se puede ver una clara diferencia entre la curva roja y la curva normal de puntos. B: La secuenciación correspondiente con los hallazgos normales (WT: tipo virgen o “wild”) en la parte superior, y un doble pico en azul (C: citosina) y negro (G: guanidina) (Flecha) en la parte inferior. De: Neumann et al. *New England Journal of Medicine*, 2007;357:1311-5, con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección de referencias).

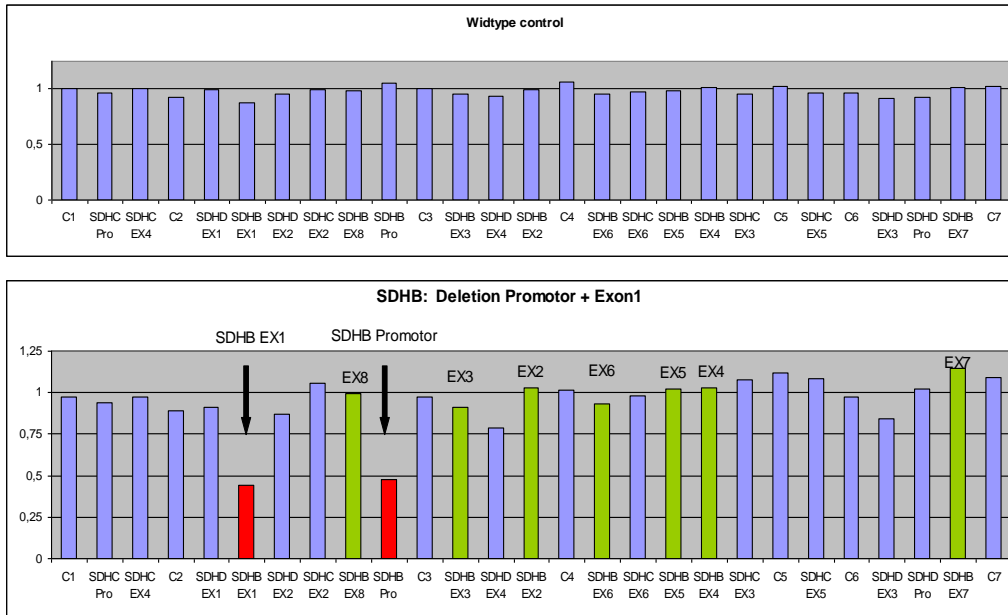


Figura 32: Confirmación de una larga deleción del gen SDHB usando el método MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification). Arriba: hallazgos normales. Abajo: Mutación. Se espera no encontrar un gen o el exón de los 2 genes dentro de la región analizada. La disminución de la altura de la barra a la mitad indica una mutación. Este gráfico muestra mutaciones de exón 1 SDHB (SDHB Ex 1) y el promotor que lo precede (SDHB) (barras rojas, flechas). Los otros exones del gen SDHB son verdes y alcanzan una altura de 1 (=100%).

Estructura y análisis de los genes candidatos

El gen MAX

El gen MAX es un nuevo gen identificado en pacientes con tumores paraganglionares hereditarios. El gen MAX contiene 5 exones. Hasta el momento las mutaciones del gen

MAX se han encontrados en pacientes menores de 30 años con feocromocitomas suprarrenales uni o bilaterales. Entre los portadores afectados se ha encontrado evidencia de la transmisión preferencial paternal de las mutaciones MAX. Esto significa que los portadores de la mutación tendrán tumores sólo si la mutación ha sido heredada del padre. Los datos disponibles son aún limitados y es necesaria más información para establecer cuando hay que buscar mutaciones en este gen.

El gen NF1

El gen NF1 es uno de los genes más grandes. Éste consta de 60 exones. Las mutaciones asociadas con feocromocitoma que han sido descritas se extienden a través de todo el gen. Además se han publicado grandes deleciones del gen NF1 asociadas con feocromocitoma. Es importante conocer que todos los pacientes con feocromocitoma y una mutación del gen NF1 tenían también manifestaciones cutáneas de neurofibromatosis tipo 1. Por lo tanto, el análisis de mutaciones – el cual es muy caro – del gen NF1 no es recomendable.

El gen RET

El gen RET es analizado para detectar mutaciones que predisponen a la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2). Esta enfermedad es descrita en el Capítulo 14. El gen RET debe ser analizado cuando el paciente o un miembro de la familia es diagnosticado de cáncer medular de tiroides. Sin embargo, la historia familiar no siempre está disponible o completa y el feocromocitoma puede ser el primer síntoma.

El gen RET consta de 21 exones. Casi todos los pacientes con NEM 2 tienen mutaciones del gen RET. Estas mutaciones están presentes sólo en unos pocos exones de los 21 y son esos exones los que deben ser analizados. Algunos de esos exones están mutados muy frecuentemente, otros exones están raramente mutados, y otros están mutados excepcionalmente.

Se puede encontrar la lista completa de las mutaciones RET en la siguiente dirección de internet: http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m.

La mayoría de las mutaciones (el 75 % de los pacientes con NEM2) están localizadas en el codón 634 del exón 11. Menos frecuentes son las mutaciones en los codones 609, 611, 618, y 620, todas ellas ubicadas en el exón 10. La forma más severa de NEM 2, también llamada NEM 2B, se asocia con una evolución agresiva de la enfermedad, hábito marfanoide y talla alta y estando habitualmente caracterizada por mutaciones en el codón 918 localizado en el exón 16. Los feocromocitomas se observan sólo en el 50% de los pacientes con NEM 2 en asociación con mutaciones en los exones 10, 11, y 16. Nosotros hemos visto sólo un caso de una mutación en el exón 13 en toda nuestra cohorte de casi 2000 pacientes con feocromocitoma o tumores glómicos.

Las deleciones de grandes fragmentos (i.e. uno o varios exones) no han sido descritas en la NEM 2 por lo que no es necesario un análisis especial para esas largas deleciones. Para el análisis molecular del gen RET se utiliza la secuenciación.

Casi todos los pacientes con NEM 2 desarrollan cáncer medular de tiroides que puede ser identificado por niveles elevados de calcitonina en la sangre. Dado que la mayoría de los pacientes con NEM 2 desarrollan feocromocitoma cuando son adultos (i.e. en un

momento cuando el cáncer medular de tiroides ya debería estar presente con una alta probabilidad), niveles normales de calcitonina hacen poco probable la presencia de NEM2.

El gen SDHA

El gen SDHA es un nuevo gen identificado en pacientes con tumores paraganglionares hereditarios. El gen SDHA consta de 15 exones haciendo el análisis lento y costoso. Hasta el momento, las mutaciones del gen SDHA han sido encontradas en pacientes menores de 30 años de edad al momento del diagnóstico, en pacientes con tumores múltiples, tumores extras-adrenales y tumores malignos. Los datos disponibles son aún limitados y es necesaria más información para determinar cuando hay que buscar mutaciones en este gen.

El gen SDHB

El gen SDHB es analizado para identificar los pacientes con síndrome paraganglionar tipo 4 (descrito en el Capítulo 14). Los pacientes con mutaciones en el gen SDHB pueden desarrollar feocromocitoma de las glándulas suprarrenales, feocromocitoma extraadrenal en el abdomen, pelvis y tórax como también tumores glómicos. Las mutaciones del gen SDHB muy raramente producen tumores en otros órganos. Un ejemplo es el carcinoma renal; sin embargo, son mucho menos comunes que en la enfermedad de von Hippel-Lindau.

El gen SDHB consta de 8 exones y codifica para una proteína (SDHB) de 280 aminoácidos. Las mutaciones pueden aparecer en los 280 codones. Una lista de todas las mutaciones descritas está disponible en la siguiente dirección de internet: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB. Las mutaciones seleccionadas del gen SDHB que han sido identificadas en nuestro laboratorio en Friburgo están enumeradas en el Capítulo 22.

El gen SDHC

El gen SDHC se analiza para identificar los pacientes con síndrome paraganglioma tipo 3 (descrito en el capítulo 17). Los pacientes con mutaciones en el gen SDHC mayoritariamente sólo desarrollan tumores glómicos. Las mutaciones del gen SDHC son muy raras en pacientes con feocromocitoma de las glándulas suprarrenales y en feocromocitomas extrarrenales del abdomen y tórax. El análisis del gen SDHC puede ser restringido a pacientes que solo tengan tumores glómicos.

El gen SDHC consta de 6 exones y codifica para una proteína (SDHC) de 169 aminoácidos. Las mutaciones pueden aparecer en los 169 codones. Una lista de todas las mutaciones descritas está disponible en la siguiente dirección de internet: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC. Las mutaciones seleccionadas del gen SDHC que han sido identificadas en nuestro laboratorio en Friburgo están enumeradas en el Capítulo 22.

El gen SDHD

El gen SDHD es analizado para identificar los pacientes con síndrome paraganglionares tipo 1 (descrito en el capítulo 17). Los pacientes con mutaciones en el gen SDHD pueden desarrollar feocromocitoma de las glándulas suprarrenales, feocromocitoma extraadrenal en el abdomen, pelvis y tórax como también tumores glómicos. Frecuentemente, los pacientes con mutaciones del gen SDHD tienen más de un tumor.

El gen SDHD consta de 4 exones y codifica para una proteína (SDHD) de 160 aminoácidos. Las mutaciones pueden aparecer en los 160 codones. Una lista de todas las mutaciones descritas está disponible en la siguiente dirección de internet: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD. Las mutaciones seleccionadas del gen SDHD que han sido identificadas en nuestro laboratorio en Friburgo se enumeran en el Capítulo 22.

El gen SDHAF2 (SDH5)

Se han identificado muy recientemente mutaciones del gen SDHAF2 en pacientes con tumores glómicos. El síndrome asociado es el síndrome paraganglionar tipo 2 (descrito en el capítulo 17). Hasta el momento se han descrito sólo dos familias con mutaciones en este gen en todo el mundo. Sólo los pacientes con tumores glómicos y una historia familiar de tumores glómicos deben ser estudiados para buscar mutaciones del gen SDHAF2. Sólo se han descrito pacientes que han heredado la mutación del padre.

El gen SDHAF2 consta de 4 exones y codifica para una proteína (SDHAF2) de 167 aminoácidos. Aunque se validó este gen en una gran población de pacientes con tumores glómicos, sólo se ha descrito una mutación en el gen SDHAF2.

El gen TMEM127

El gen TMEM127 es también un nuevo gen identificado en pacientes con tumores hereditarios de los paraganglios. El gen TMEM127 contiene 4 exones. Hasta el momento, las mutaciones del gen TMEM127 han sido encontradas principalmente en pacientes menores de 42 años de edad en el momento del diagnóstico, en pacientes con tumores múltiples, tumores extra-adrenales y a veces en aquellos con tumores malignos. Los datos disponibles son aún limitados y es necesaria más información para establecer una política de cuando buscar mutaciones en este gen.

El gen VHL

El gen VHL es analizado para identificar los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau. Esta enfermedad se describe en el capítulo 15. Los pacientes con feocromocitoma que también sufren de hemangioblastoma, angiomas retinales, o

hemangioblastoma del sistema nervioso o que tienen un miembro de la familia con esta condición deben ser estudiados. Estos tumores conducen a un deterioro de la visión de uno o, menos comúnmente de ambos ojos por lo que los pacientes deben ser interrogados acerca de deterioro de la visión. Los tumores del sistema nervioso están

localizados mayoritariamente en el cerebelo. Los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau también pueden desarrollar carcinoma renal y una historia familiar de estos tumores podría ser un indicador importante. Sin embargo, el feocromocitoma no es infrecuentemente el primer indicador de la enfermedad de von Hippel-Lindau.

El gen de VHL consta de 3 exones y codifica para una proteína (pVHL) de 213 aminoácidos. Las mutaciones han sido encontradas sólo en los aminoácidos 54 al 213 (i.e. codones 54 al 213). La designación de los nucleótidos ha cambiado a través del tiempo. La nueva designación resta 213 nucleótidos y así la antigua designación para la mutación Schwarzwald VHL 505 T>C es ahora designada como 292 T>C (p.Y98H). Una lista de todas las mutaciones descritas está disponible en la siguiente dirección de internet: <http://www.umd.be/VHL/>.

¿Cuándo se deben buscar mutaciones en los pacientes?

¿Qué gen deben ser analizado?

Las respuestas a estas preguntas están basadas en los resultados obtenidos de nuestro proyecto de investigación sobre feocromocitomas y tumores glómicos patrocinado por la Ayuda Alemana sobre el Cáncer (*German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe)*). Todos los resultados están basados en el Registro Internacional de Feocromocitomas y Tumores Glómicos cuya base está en Friburgo, Alemania (*International Pheochromocytoma and Glomus Tumors Registry (based in Friburgo, Germany)*). La mayoría de los pacientes (aprox. 950) viven en Alemania.

Los pacientes con feocromocitoma tienen un 20 a 30% de riesgo de portar una mutación y los pacientes con tumores glómicos tienen un riesgo de aproximadamente el 27%. Basados en estos datos, se puede plantear la pregunta de cuándo realizar un estudio genético y qué gen o genes deben ser analizados. Los riesgos relativos para los pacientes son altos y por largo tiempo fue una práctica común ofrecer a todos los pacientes un análisis genético. Sin embargo se deben considerar los costos de estos exámenes.

Feocromocitoma—detalles importantes de la historia de los pacientes

Previo a un análisis genético, se debe recolectar información específica para identificar el posible gen o genes de interés. La edad de diagnóstico de los pacientes con feocromocitomas producto de una mutación germinal es considerablemente menor comparada a los pacientes con feocromocitoma esporádico. No hay un límite claro, pero una edad menor de 30 a 45 años podría indicar una mutación.

Otras enfermedades adicionales también deben ser tomadas en consideración. Después de una cirugía de un cáncer medular de tiroides el análisis genético debe limitarse al estudio del gen RET; angiomas del ojo o del sistema nervioso central requieren un análisis del gen VHL. En el caso de carcinoma renal debe ser analizado primero el gen VHL y luego el gen SDHB. En los pacientes con feocromocitoma y tumores glómicos deben analizarse posibles mutaciones en los genes SDHD y SDHB. Los pacientes con neurofibromas y otros indicadores de neurofibromatosis tipo 1 no

requieren análisis genético. Es casi seguro que estos pacientes portan una mutación del gen NF1.

Siempre se debe realizar una historia familiar o análisis del árbol genealógico. Se debe dar especial énfasis a las enfermedades mencionadas arriba. Este análisis podría dar una indicación de qué genes tienen mutaciones con mayor probabilidad.

Pacientes jóvenes (menores de 45 años al momento del diagnóstico), una historia familiar, feocromocitomas múltiples, feocromocitomas extradrenales, feocromocitomas del tórax, y pacientes con feocromocitoma maligno tienen una distribución de mutaciones como la que se muestra en las figuras 33 a 38.

o tumores glómicos (tumores glómicos múltiples y tumores glómicos malignos) (Figura 39-42).

Tumores glómicos— detalles importantes de la historia de los pacientes

El estudio de los pacientes con tumores glómicos puede limitarse al análisis de los genes SDHB, SDHC, y SDHD. Los tumores glómicos aparecen infrecuentemente en concomitancia con NEM2, enfermedad de VHL, y NF1. Cuando lo hacen sólo aparecen después de las manifestaciones típicas de las respectivas enfermedades. El análisis de los genes RET, VHL, y NF1 por lo tanto no está indicado en los pacientes con tumores glómicos a menos que estos pacientes tengan lesiones adicionales. La edad joven (<40 años), tumores glómicos múltiples, feocromocitoma concomitante y malignidad de los tumores glómicos y/o historia familiar de feocromocitomas o tumores glómicos son

indicadores útiles para seleccionar los genes más probables para el análisis de mutaciones: el gen SDHB está a menudo mutado en tumores únicos extra-adrenales, no infrecuentemente en tumores malignos, SDHC típicamente en tumores glómicos únicos benignos, y SDHD frecuentemente en tumores benignos, feocromocitomas múltiples suprarrenales y extradrenales y tumores glómicos múltiples.

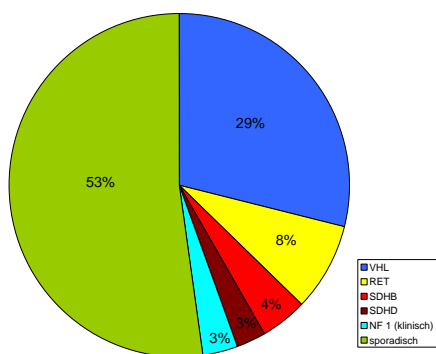


Figura 33: Distribución de mutaciones de 698 pacientes con feocromocitoma. Registro de Friburgo, Alemania. Informe final. 2007. Proyecto ayuda sobre el Cáncer, Alemania 106024.

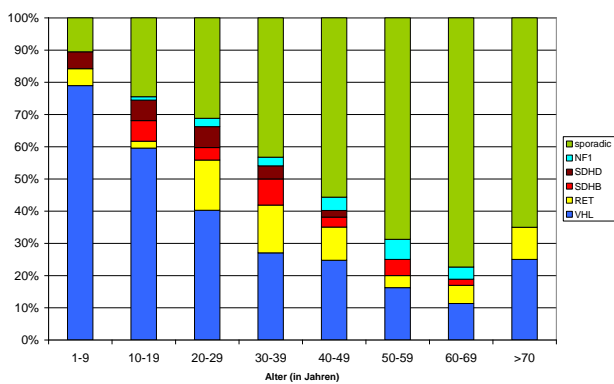


Figura 34: Distribución de las mutaciones de 698 pacientes con feocromocitoma. Los pacientes son presentados por décadas, ej. 1-9 años, 10-19 años, etc. Cada década se expresa como 100%. El código de color indica cuántos pacientes desarrollan tumores esporádicos o tumores hereditarios basados en las mutaciones de los genes respectivos.

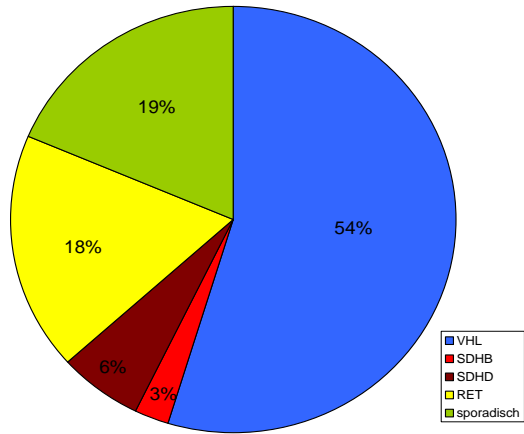


Figura 35: Distribución de mutaciones en pacientes con múltiples feocromocitomas

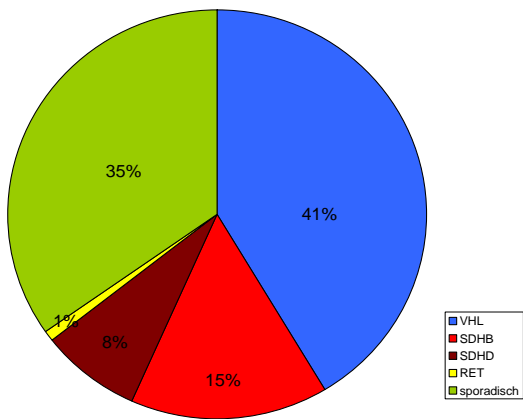


Figura 36: Distribución de mutaciones en pacientes con feocromocitoma abdominal extrarenal.

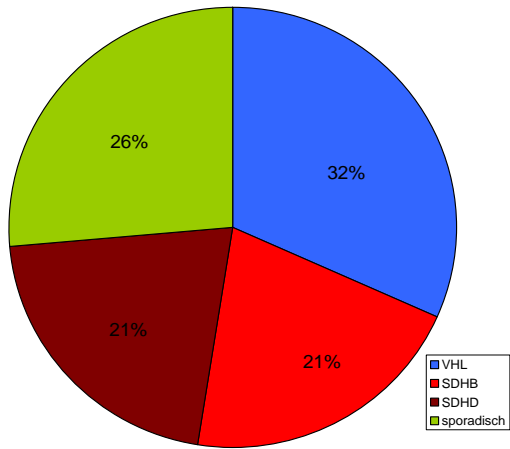


Figura 37: Distribución de mutaciones en pacientes con feocromocitoma torácico.

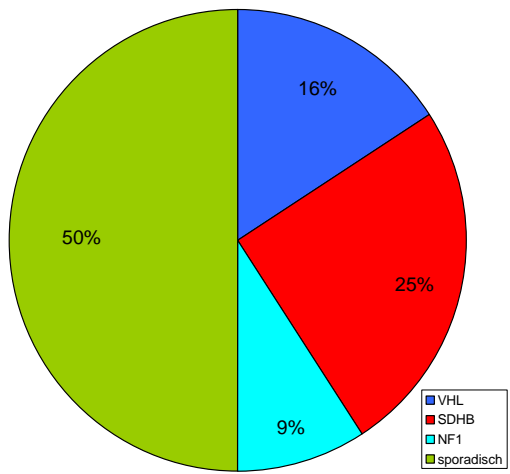


Figura 38: Distribución de mutaciones en pacientes con feocromocitoma maligno.

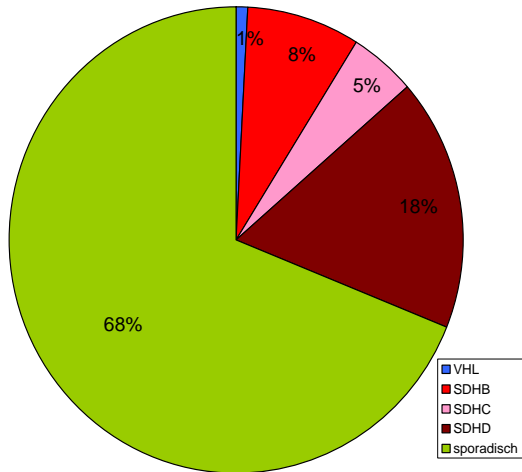


Figura 39: Distribución de mutaciones en 259 pacientes con tumores glómicos. Registro de Friburgo, Alemania. InformeFinal en 2007. Poyecto Alemán de ayuda sobre Cáncer 106024.

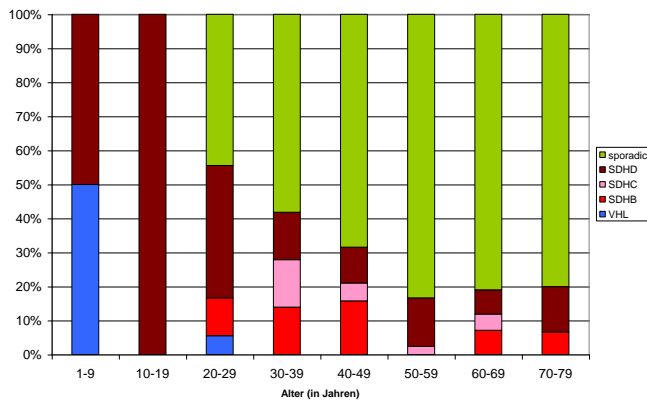


Figura 40: Distribución de las mutaciones en pacientes con tumores glómicos. Los pacientes son presentados por décadas, ej. 1 -9 años, 10-19 años etc, cada década se expresa como 100%. El código de color indica cuantos pacientes desarrollan tumores esporádicos o tumores de origen hereditario basados en las mutaciones de los genes respectivos.

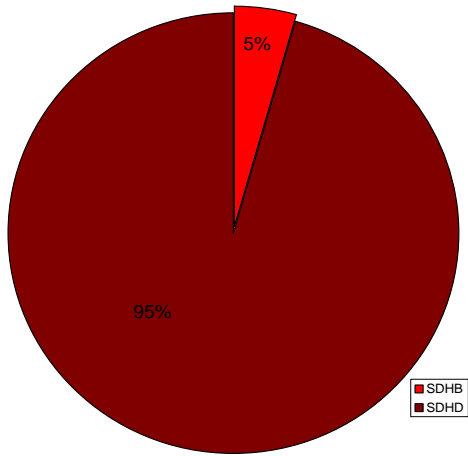


Figura 41: Distribución de mutaciones en pacientes con tumores glómicos múltiples.

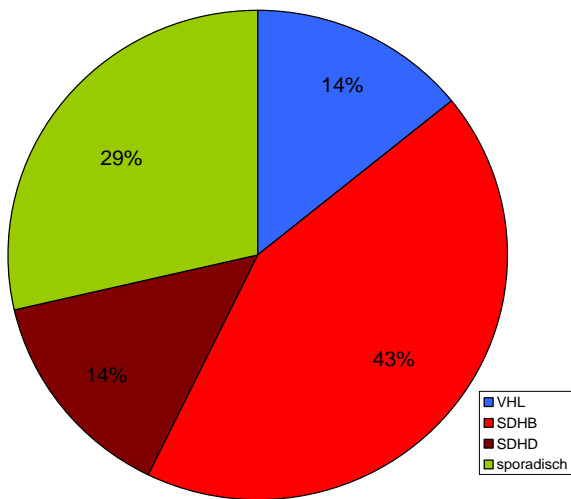


Figura 42: Distribución de mutaciones en pacientes con tumores glómicos malignos.

Resumen para los pacientes con feocromocitoma único, benigno localizado en las glándulas suprarrenales

Todos los genes: las mutaciones son muy poco probables en pacientes mayores de 30 años en el momento del diagnóstico de un feocromocitoma a menos que haya otros indicadores en la historia familiar, localización del tumor o malignidad.

Gen MAX: la información disponible es limitada, mostrando los pacientes sólo tumores suprarrenales.

Gen NF1: Todos los pacientes que muestren síntomas cutáneos u oculares de NF1. El análisis genético del gen NF 1 no es necesario.

Gen RET: Todos los pacientes con mutaciones en el gen RET fueron diagnosticados de cáncer medular de tiroides. Estos pacientes tienen niveles elevados de calcitonina sanguínea. Las mutaciones sólo han sido detectadas en los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16. El análisis del gen RET es por lo tanto razonable cuando los niveles de calcitonina están elevados o el paciente ha sido diagnosticado de un cáncer medular de tiroides.

Gen SDHA: Los datos publicados son escasos y están pendientes las publicaciones que muestren el comportamiento de la enfermedad

Gen SDHB: es rara una historia familiar de feocromocitoma o tumores glómicos. Los tumores múltiples o tumores glómicos son raros. El análisis genético es razonable.

Gen SDHC: Los tumores localizados en las glándulas suprarrenales son muy raros. El análisis genético no es razonable

Gen SDHD: Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen tumores glómicos. Otro 50 % de los pacientes tienen una historia familiar de feocromocitoma o tumores glómicos. El análisis genético es razonable, en particular, si es conocida la presencia de feocromocitoma o tumor glómico en el padre.

Gen SDHAF2: No han sido descritos tumores localizados en las glándulas suprarrenales. El análisis genético no es razonable.

Gen VHL: Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen angiomas retinales o un hemangioblastoma del sistema nervioso. Otro tercio de los pacientes tienen una historia familiar de tumores relacionados con el VHL. El análisis genético del gen VHL es razonable.

Gen TMEM 127: Hasta el momento hay sólo una publicación respecto al cuadro clínico. El análisis genético puede ser útil.

Los resultados de los análisis genéticos en tumores unilaterales y benignos de las glándulas suprarrenales están resumidos en las Figuras 43 y 44. Es fácil reconocer que los pacientes mayores de 40 años de edad rara vez tienen mutaciones en los genes candidatos, teniendo en cuenta una historia familiar completa y un resumen de los hallazgos clínicos importantes (estado de la piel, nivel de calcitonina).

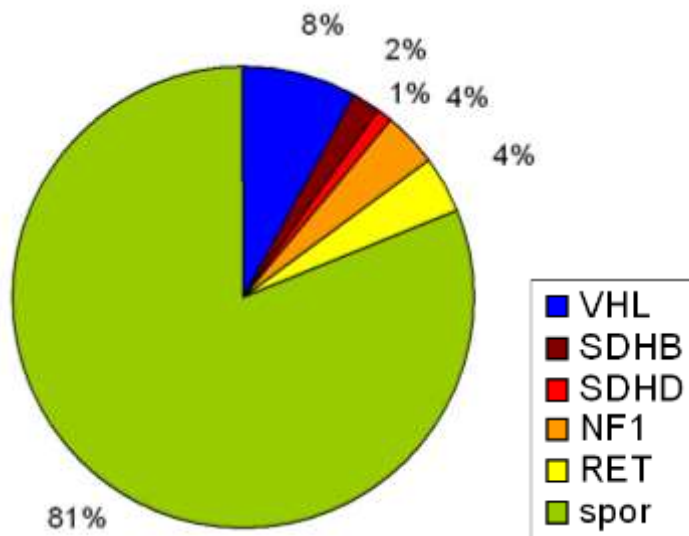


Figura 43: Distribución de mutaciones en pacientes con Feocromocitoma unilateral benigno, localizado en la glándulas suprarrenales.

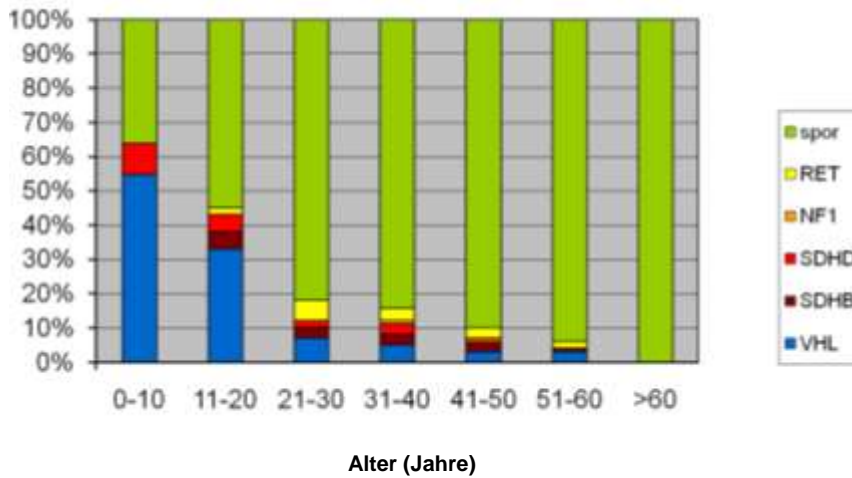


Figura 44 Distribución de mutaciones en pacientes con Feocromocitoma unilateral benigno, localizado en la glándulas suprarrenales por décadas.

14. Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 2 (NEM 2)

La neoplasia endocrina múltiple tipo 2 es una enfermedad hereditaria autosómica dominante producto de la mutación del proto-oncogen RET (**RE**arranged during Transfection) (fig. 45). Se distinguen 3 subtipos:

NEM2A: cáncer medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo (hiperplasia de las glándulas paratiroides).

NEM2B: cáncer medular de tiroides, feocromocitoma y anomalías constitucionales como talla alta y hábito marfanoide, neurofibromas de la lengua, conjuntiva y colon.

CMTF: cáncer medular de tiroides familiar que afecta sólo la glándula tiroides. Los feocromocitomas no ocurren en el CMTF.

Es de particular interés la prevención de cáncer medular de tiroides (CMT). Éste se desarrolla a partir de las células parafoliculares de la glándula tiroides, también llamadas células C que producen calcitonina. La hiperplasia de las células C precede al CMT. Los cánceres medulares de tiroides metastizan a los ganglios regionales del cuello y del tórax. Las metástasis a distancia habitualmente se localizan en huesos, hígado y pulmones. El tratamiento es difícil cuando existen metástasis a distancia. El objetivo de la medicina preventiva es detectar y tratar el CMT tempranamente, i.e. antes de que desarrollen metástasis. Esto se puede conseguir con la historia familiar y el análisis genético de los miembros de las familias con mutaciones conocidas. Las recomendaciones actuales para los portadores de las mutaciones que predisponen a NEM2A incluyen la extracción de la

glándula tiroides antes de los 5 años. Para los portadores de mutaciones que predisponen a NEM2B la resección de la glándula tiroides es recomendada antes del año de vida, debido a que el CMT de la NEM2B es mucho más agresivo. El espectro de mutaciones del gen RET se señala en el Capítulo 22. La mayoría de las mutaciones afectan el codón 634, localizado en el exón 11. Las otras mutaciones que predisponen a la NEM 2A se localizan en los codones 609, 611, 618, y 620 en el exón 10. Las mutaciones en el codón 918 en el exón 16 predisponen en casi todos los casos a la NEM 2B.

El feocromocitoma se desarrolla en cerca del 50 % de los pacientes con NEM2A y NEM2B. Han sido descritos tumores simultáneos en ambas glándulas suprarrenales como también el desarrollo de un 2º tumor en la glándula adrenal contralateral años más tarde. En casi todos los casos con NEM2 los feocromocitomas se localizan en las glándulas suprarrenales. Son menos comunes los feocromocitomas extraadrenales en el retroperitoneo, mientras que los paragangliomas del tórax y cabeza/cuello son muy raros.

Las mutaciones RET en el Registro Internacional de Feocromocitomas se resumen en el Capítulo 22. Es aconsejable realizar el diagnóstico endocrinológico de NEM2 (Tabla 4) en pacientes con feocromocitoma y mutaciones en el gen RET. Los niveles de calcitonina se deben determinar basalmente y a los 2 y 5 minutos después de la estimulación con pentagastrina (test de pentagastrina). Este test identifica casi todos los CMT. El antígeno carcino embrionario (ACE) habitualmente también está elevado. Para diagnosticar la hiperfunción de las glándulas paratiroides (hiperparatiroidismo) se determinan los niveles de calcio y hormona

paratiroidea. Para la cirugía y el tratamiento post-operatorio del CMT se debe consultar información específica.

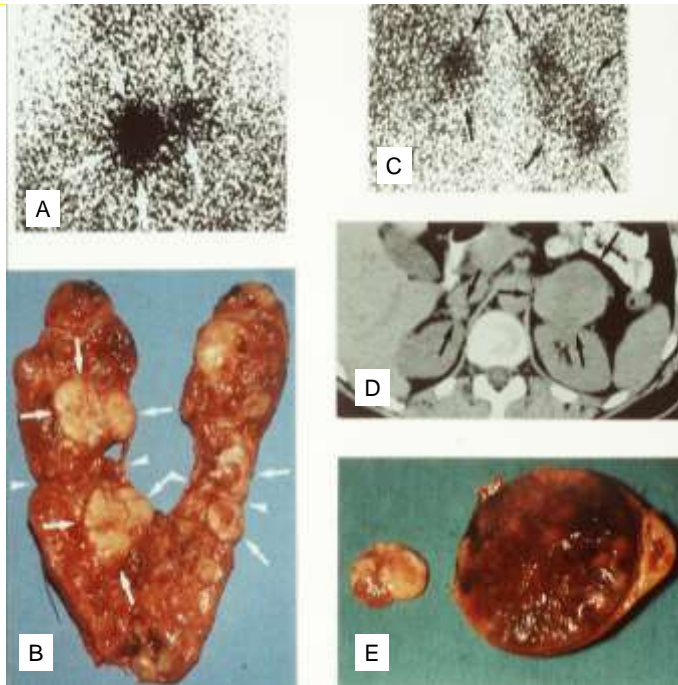


Figura 45: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) en un paciente de 44 años. A y B: Carcinoma medular de tiroides; cintigrafía MIBG (A, C) y la pieza quirúrgica (B) con múltiples tumores (flechas largas); las flechas cortas apuntan al puente de tejido del corte y la preparación abierta). C-E: Feocromocitoma bilateral (D: TC, vista horizontal). De Neumann HPH. The Keio J Med 2005;5:15-21 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección referencias).

Tabla 4: Pruebas analíticas para el diagnóstico de neoplasia endocrina múltiple tipo 2

- Calcitonina sérica
- Basal, 2 y 5 minutos después de estimulación con pentagastrina
- Antígeno carcinoembrionario (ACE) sérico
- Hormona paratiroidea, calcio y fósforo sérico.
- Metanefrinas urinarias de 24 horas

Como ejemplo de una historia familiar de NEM 2, el árbol genealógico de una familia clásica está representado en la Figura 46. En él se refleja la familia de la paciente Minna Roll que el médico de Friburgo Dr. Felix Fränkel describió en 1886 con tumores bilaterales de las glándulas suprarrenales, basado en el cuadro clínico e histología. La mutación fue confirmada en Friburgo en 2007 en los miembros de la familia vivos, lo que confirmó el diagnóstico de feocromocitoma bilateral en una NEM2A.

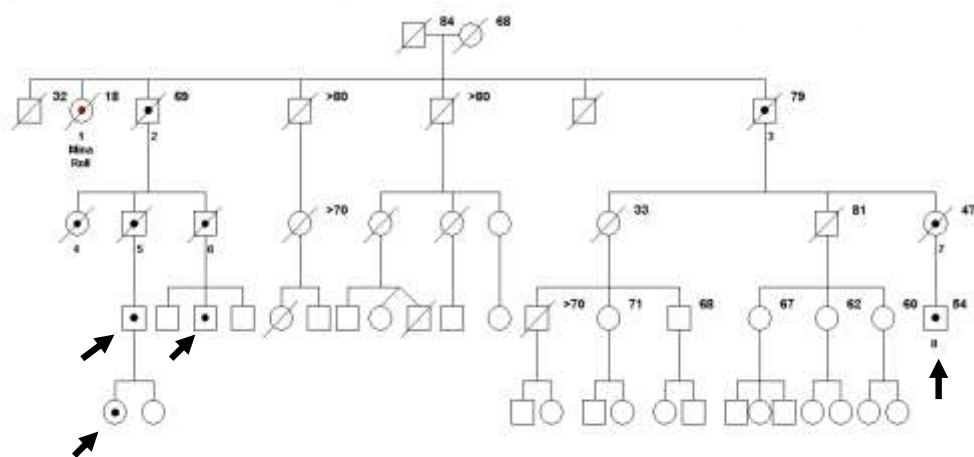


Figura 46: Árbol genealógico de una familia clásica con neoplasia endocrina múltiple tipo 2. La historia familiar de Minna Roll fue descrita en 1886. Las mutaciones fueron confirmadas el año 2007 en Friburgo (Neumann et al., New England Journal of Medicine, 2007). Las flechas indican los familiares vivos con las mutaciones confirmadas, de las cual Minna Roll también era portadora: RET codón 634 Cisteína>Triptófano (Cys634Trp o C634W). De Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5, con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección de referencias).

Penetrancia

Para determinar el riesgo relativo de los pacientes portadores de mutaciones, se debe analizar una gran población de pacientes portadores de esta mutación y el desarrollo de la enfermedad y de sus componentes separadamente. Para NEM2 estos componentes son el cáncer medular de tiroides (CMT), feocromocitoma, e hiperfunción de la glándula paratiroides (hiperparatiroidismo). Para el CMT se recolectan los hallazgos histológicos de las cirugías de tiroides y/o niveles sanguíneos de calcitonina; para el feocromocitoma se registran los hallazgos quirúrgicos, RM o TC de las glándulas suprarrenales y las mediciones de catecolaminas; para las hiperplasias de paratiroides se determinan los niveles sanguíneos de hormona paratiroidea. El análisis de riesgo para portadores de la mutación RET C634W se basó en el análisis de 92 portadores de la mutación (Figura 47).

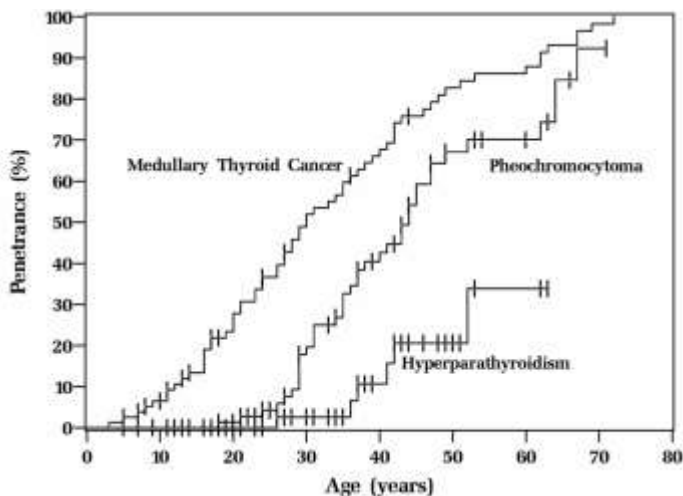


Figura 47: Penetrancia para la presencia de cáncer medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo en pacientes con mutación RET codón 634 Cisteína>Triptófano (Cys634Trp o C634W). De Milos I et al. Endocrine-Related Cancer 2008 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección referencias).

La penetrancia de cáncer medular de tiroides es de 52% a los 30 años y de 83% a los 50 años de edad. La penetrancia de feocromocitoma es de 20% a los 30 años y del 67% a los 50 años de edad, para el hiperparatiroidismo es del 3% a los 30 años y del 21% a los 50 años de edad.

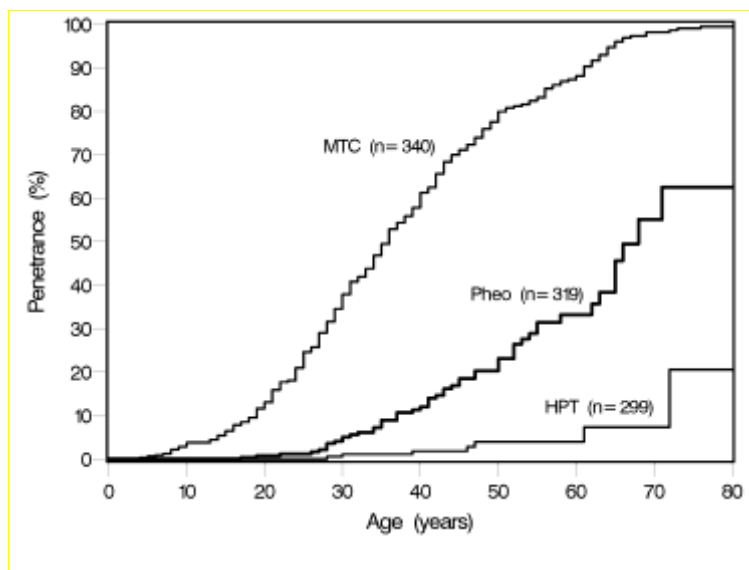


Figura 48: Penetrancia para la presencia de cáncer medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo en pacientes con mutaciones del gen RET en el exón 10 (codones 609, 611, 618, 620). De Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección referencias).

Para los pacientes portadores de mutaciones del exón 10 i.e. codones 609, 611, 618, y 620, se ha determinado la penetrancia por el consorcio internacional (Figura48). Recolectando los datos de 340 portadores de mutaciones se identificaron un total de 22 mutaciones diferentes. No hubo diferencias en lo que respecta al riesgo relativo entre las diferentes mutaciones. A la edad de 50 años la penetrancia de CMT es de 57%, la del feocromocitoma es de 23%, y la del hiperparatiroidismo del 4 %, respectivamente. Información más detallada sobre la penetrancia está disponible en la literatura especializada.

15. Enfermedad de Von Hippel-Lindau

Se han publicados folletos acerca de la enfermedad de von Hippel-Lindau para pacientes y médicos en varios idiomas por la Alianza familiar de VHL (VHL Family Alliance). En este folleto sólo describiremos el aspecto del feocromocitoma en los pacientes con von Hippel-Lindau. La medicina preventiva ofrece una enorme posibilidad en los pacientes con von Hippel-Lindau, dado que la mayoría de los tumores pueden ser tratados muy bien cuando son diagnosticados tempranamente. Esta particularidad se aplica a los angiomas retinales (terapia con láser), hemangioblastomas del cerebelo, tronco cerebral, y médula espinal (extirpación neuroquirúrgica), carcinoma renal (cirugías con preservación de órganos), y feocromocitoma (cirugías endoscópicas). El feocromocitoma en pacientes con la enfermedad de von Hippel-Lindau y los otros tumores más comunes de esta enfermedad se muestran en las figuras 49-51.

La enfermedad de von Hippel-Lindau se subdivide en dos tipos diferentes dependiendo de la presencia de feocromocitoma: tipo 1 (principalmente sin feocromocitoma), y tipo 2 (principalmente con feocromocitoma). Además existe una subdivisión para el tipo 2: mayoritariamente sin carcinoma renal (tipo 2A), a menudo con carcinoma renal (tipo 2B), casi sólo con feocromocitoma (tipo 2C).

La enfermedad de von Hippel-Lindau es causada por mutaciones del gen VHL. Los feocromocitomas son el resultado de muchas mutaciones. Las mutaciones se detectan en todos los exones. Las mutaciones (identificadas en el Registro Internacional de Feocromocitomas de Friburgo) y los tumores observados en otros órganos se enumeran en el Capítulo 22. Los pacientes con feocromocitoma y las mutaciones

respectivas en el gen VHL deben ser sometidos a los estudios clínicos señalados en la Tabla 5.

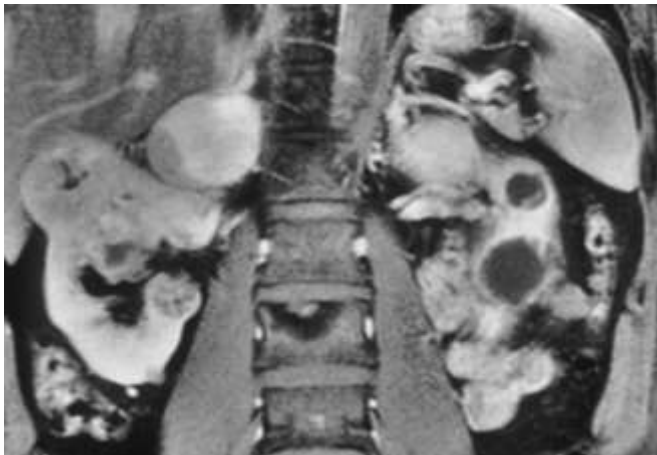


Figura 49: Enfermedad de Von Hippel- Lindau con feocromocitoma bilateral de la glándulas suprarrenales y carcinoma renal parcialmente quístico bilateral. RM de un paciente de 34 años.

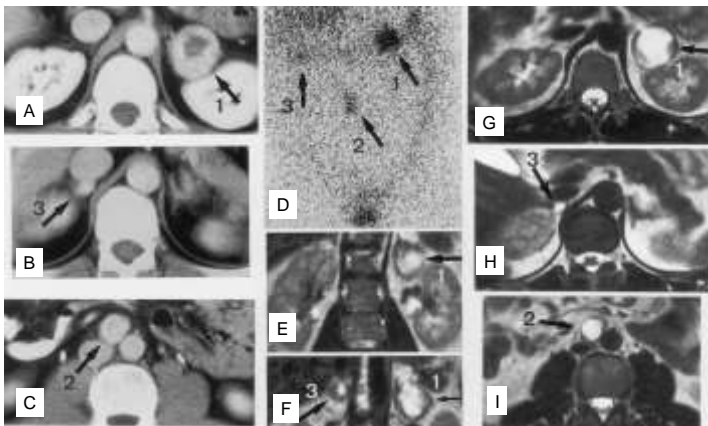


Figura 50: Un paciente de 30 años con feocromocitoma bilateral de las glándulas suprarrenales (1,3) y feocromocitoma extraadrenal en el abdomen (2). A-C: TC, D: Cintigrama MIBG (vista frontal), E, F: RM corte coronal (vista frontal), G-I: RM visión horizontal. Los 3 tumores fueron resecados vía laparoscópica.

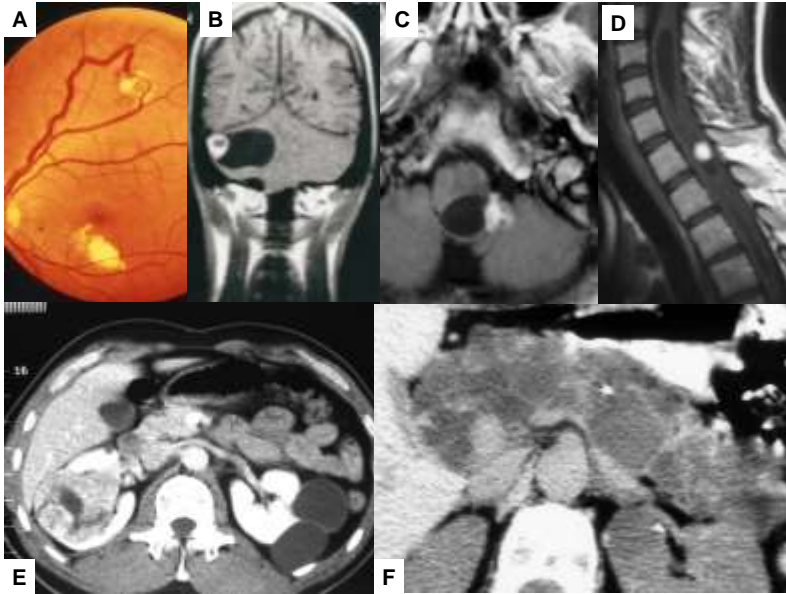


Figura 51:: Cambios de la enfermedad de von Hippel-Lindau fuera del sistema paraganglionar: Angioma de la retina (A), hemangioblastoma del SNC: cerebelo (B, vista frontal), tronco encefálico (C, visto desde arriba), médula espinal, región cervical (D, vista lateral), carcinoma renal y quistes renales (E) y quistes pancreáticos múltiples (F). De Neumann HP et al *Contrib Nephrol* (Karger) 2001;136:193-207 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección de referencias).

16. Feocromocitoma y neurofibromatosis tipo 1 (NF 1)

La Neurofibromatosis tipo 1, también llamada enfermedad de von Recklinghausen, se caracteriza por la presencia de múltiples neurofibromas de la piel. La enfermedad se hereda en forma autosómica dominante y en ella ocurre una alta tasa de mutaciones espontáneas en el gen de NF1 localizado en el cromosoma 17 (17q11.2). Los pacientes con NF 1 desarrollan lesiones de la piel llamadas manchas café con leche (*café au lait*), pecas axilares o nódulos parduscos del iris (nódulos de Lisch) (Figuras 52-54). Además pueden aparecer diferentes tumores benignos y malignos del sistema nervioso o de órganos endocrinos.

Los pacientes con feocromocitomas y neurofibromatosis tipo 1 son raros. En el Registro Internacional de Feocromocitomas de Friburgo sólo el 5% de los pacientes pertenecen a esta categoría. Igualmente, en otros registros de neurofibromatosis tipo 1, sólo el 3% de los pacientes tienen feocromocitoma. Por lo tanto, hay muy pocos casos publicados de pacientes con NF1 y feocromocitoma.

La causa de esta enfermedad es la mutación del gen NF1. El gen NF1 consta de 57 exones y es uno de los genes humanos más grandes. El análisis de este gen requiere mucho tiempo y es costoso. El gran número de los llamados pseudogenes complica el análisis. Además el análisis de grandes deleciones es también muy complicado.

El grupo de Friburgo publicó 3 artículos en el 2006 y 2007 investigando la genética molecular y los hallazgos clínicos de los pacientes con NF1 y feocromocitoma. Los hallazgos esenciales y clínicamente importantes se describen a continuación: en aproximadamente el 90% de estos pacientes fue detectada una mutación en el gen NF1. La mutación no evidenció ninguna indicación para un comportamiento específico

en el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado no hubo correlación entre mutaciones específicas del gen NF1 y presencia de feocromocitoma. El tercer hallazgo fue que las mutaciones del gen NF1 sólo fueron identificadas en pacientes que tenían concomitantemente cambios en la piel. En resumen, el análisis del gen NF1 no se recomienda en la práctica debido a razones clínicas y costos.

Los feocromocitomas de la NF1 habitualmente se localizan en las glándulas suprarrenales, y en el 20% de los pacientes es bilateral. El 12% de los pacientes desarrollan un feocromocitoma maligno. Sólo el 16% de estos pacientes tienen una historia familiar de NF1.



Figura 52: Neurofibromatosis con neurofibromas múltiples en la piel.

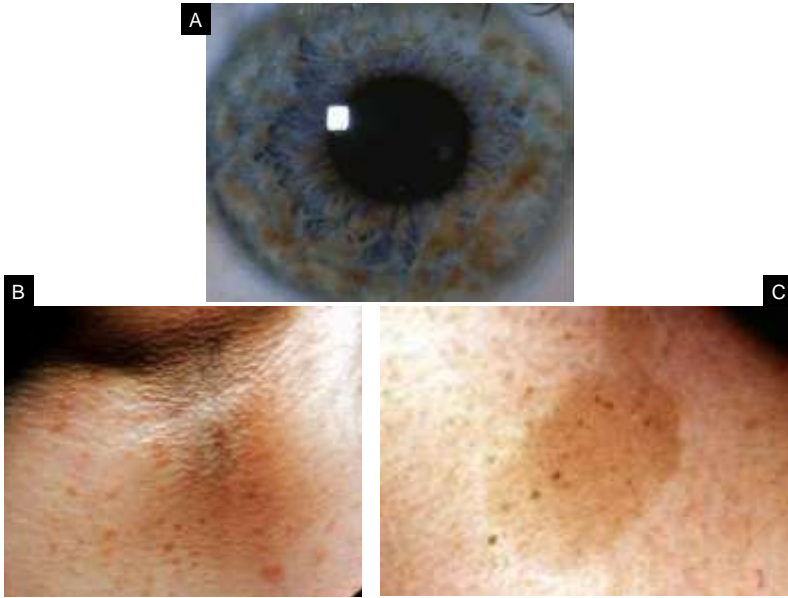


Figura 53: Neurofibromatosis de von Recklinghausen. A: Nódulos de Lisch en el iris. B: Pecas axilares. C: manchas café con leche. B de Neumann HPH et al The Keio J Med 2005;5:15-21 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección referencias).

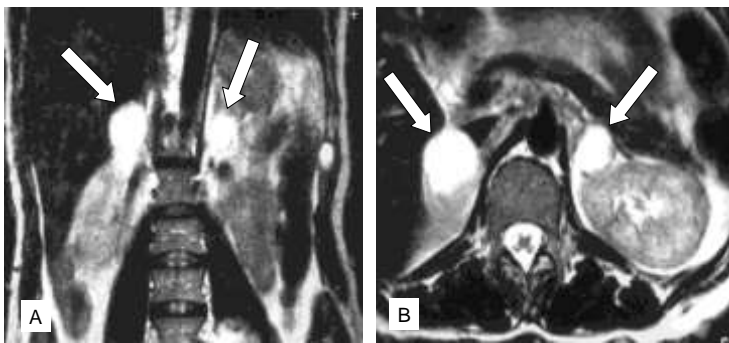


Figura 54: Neurofibromatosis tipo 1 con feocromocitoma bilateral de las glándulas suprarrenales. RM, vista frontal (A), vista horizontal (B).

17. Síndrome de los paragangliomas tipo 1-4

Los síndromes de paragangliomas (PGL) son enfermedades hereditarias que se caracterizan por el desarrollo de feocromocitomas y tumores glómicos. Se han distinguido cuatro tipos diferentes: el tipo 1 fue descrito en el año 2000, el tipo 2 previo al año 2000, y los tipos 3 y 4 después del año 2000. La designación de síndrome de paraganglioma se basa en el hecho de que inicialmente sólo fueron publicados casos en pacientes con tumores glómicos (paragangliomas de cabeza y cuello). La clasificación de los pacientes en los cuatro tipos se basa actualmente en los hallazgos de la genética molecular. Los pacientes con PGL1 tienen mutaciones en el gen SDHD, los pacientes con PGL2 tienen mutaciones en el gen SDHAF2, los pacientes con PGL3 tiene mutaciones en el gen SDHC, y los pacientes con PGL4 tienen mutaciones en el gen SDHB.

Nombre	Gen	Ubicación cromosómica
Síndrome paraganglioma tipo 1	SDHD	11q23
Síndrome paraganglioma tipo 2	SDHAF2 (SDH5)	11q13
Síndrome paraganglioma tipo 3	SDHC	1q21-23
Síndrome paraganglioma tipo 4	SDHB	1q36

Gen Mutado	Enfermedad
SDHA	sin nombre
SDHB	síndrome paraganglioma tipo 4
SDHC	síndrome paraganglioma tipo 3
SDHD	síndrome paraganglioma tipo 1
SDHAF2 (SDH5)	síndrome paraganglioma tipo 2

El síndrome de paraganglioma tipo 1 (PGL1)

Los pacientes con el síndrome paraganglioma tipo 1 tienen mutaciones en el gen SDHD. Las mutaciones puntuales están presentes en uno de los 4 exones y pueden ser detectadas por secuenciación, las deleciones de uno o múltiples exones pueden ser detectadas por PCR cuantitativa múltiples de fragmentos cortos (QMPSF). El PGL1 es el síndrome paraganglioma más común.

Habitualmente, los pacientes con PGL1 tienen tumores múltiples, tanto tumores glómicos como también feocromocitomas. Sin embargo, las mutaciones del gen SDHD pueden ser detectadas también en pacientes con un tumor único.

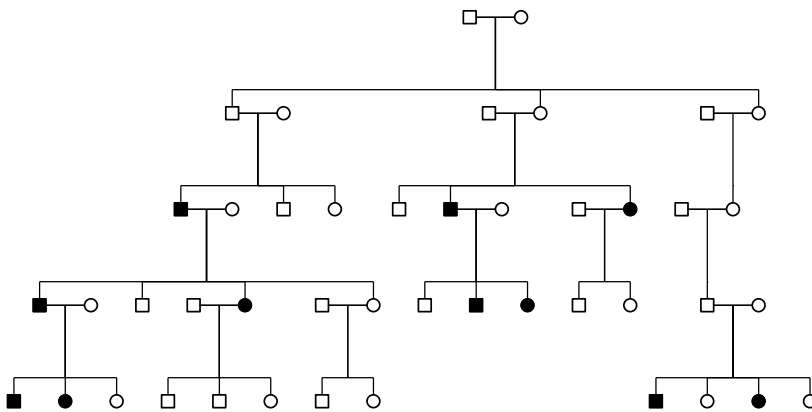


Figura 55: Árbol genealógico ficticio de una familia con mutaciones en el gen SDHD. Círculos: mujeres, Cuadrados: Hombres, Negro: afectados. Los pacientes sólo desarrollaron tumores cuando la mutación fue heredada del padre. Un pedigrí similar fue publicado por Van der Mey AG et al. Lancet 1989;2:1291-1294

Se han registrado más de 100 personas con mutaciones en el gen SDHD y tumores en el Registro de Friburgo. La edad de diagnóstico varía de 5 a 70 años de edad y la edad promedio es de 30 años. Ambos géneros están igualmente afectados. Los tumores glómicos están presentes en casi todos los pacientes, teniendo la mayoría de ellos un tumor glómico carotídeo. Casi un tercio de los pacientes tienen tumores múltiples. Aproximadamente un cuarto de los pacientes presenta unfeocromocitoma, la mayoría de los cuales son múltiples. Aproximadamente la mitad de los pacientes con feocromocitoma tienen tumores extraadrenales ubicados en el abdomen y un tercio de los pacientes tienen un feocromocitoma torácico. Los feocromocitomas y tumores glómicos malignos solo ocurren en un 5 % de los pacientes.

La predisposición para PGL 1 es transmitida de generación en generación teóricamente al 50 % de los hijos. Sin embargo, la enfermedad sólo ocurre en personas que heredaron las mutaciones del padre (Figura 55). Esto es llamado "efecto de origen paterno" o algunas veces (incorrectamente) "*imprinting* materno". Ejemplos de PGL 1 se muestran en las Figuras 56 y 57.

En el capítulo 22 se puede ver una tabla con las mutaciones del gen SDHD detectadas en el laboratorio de Friburgo.

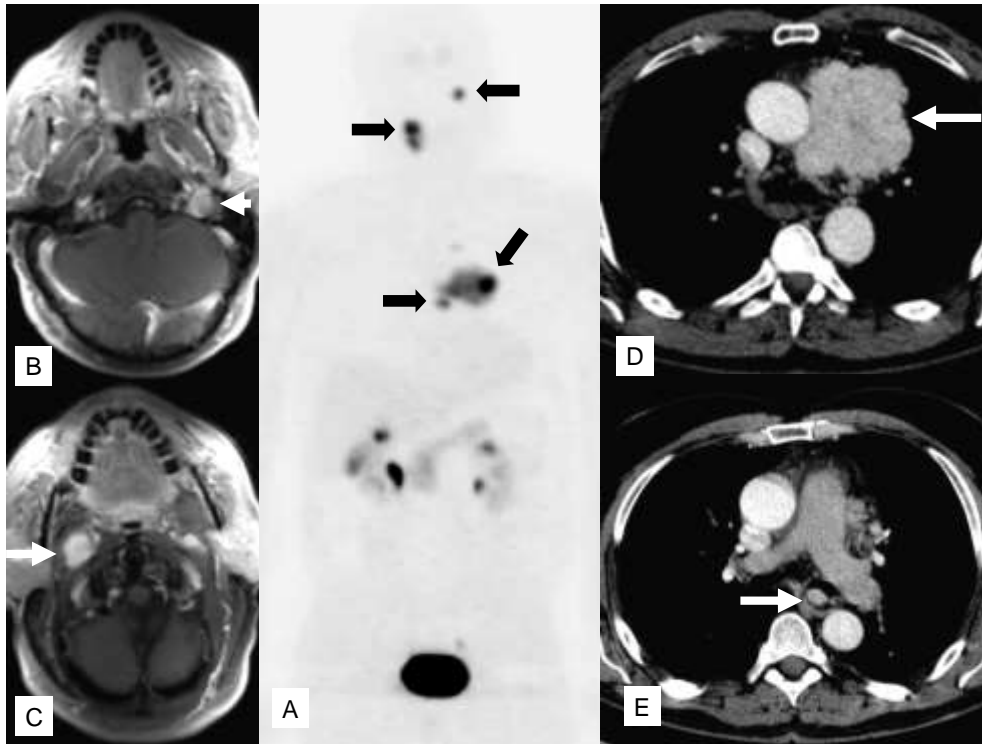


Figura 56: Paciente de 56 años con mutación SDHD. A: PET- [^{18}F] DOPA con tumores glómicos bilaterales (las 2 flechas de arriba) y 2 feocromocitomas mediastínicos (las 2 flechas de abajo). B y C: Tumores glómicos que están indicados por las flechas de arriba en A. D y E: feocromocitoma torácico (mediastínico) que está indicado por las flechas de abajo en A. A: Proyección frontal. B-E: Proyección transversal, RM. De Reisch N et al. Der Internist 2009;50:27-35 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección referencias).



Figura 57:: Paciente de 36 años con mutación de SDHD. En las imágenes después de la cirugía de tumores glómicos, se identificó un nuevo tumor glómico carotídeo del lado derecho (A y C, flecha de arriba), un feocromocitoma al lado izquierdo (B) y un pequeño feocromocitoma torácico entre la arteria pulmonar y la aorta. (D,E; D-TAC, E- RM). C: PET- ^{18}F DOPA muestra claramente el glomus carotídeo y el tumor en estrecha proximidad al corazón (flechas). En contraste, el tórax solo revela actividad de fondo. No se detectó tumor sospechoso.

El síndrome paraganglioma tipo 2 (PGL2)

Los pacientes con síndrome paraganglioma tipo 2 tienen mutaciones en el gen SDHAF2 del que sólo se ha descrito una mutación hasta el momento. La mutación localiza en proximidad al exón 4 y es llamada SDHAF2 c.232G>A (pGly78Arg). Todos los pacientes con PGL2 tienen tumores glómicos exclusivos. La edad de diagnóstico es aproximadamente de 30 a 70 años de edad y el promedio de edad es aproximadamente 40 años de edad. Ambos géneros son igualmente afectados.

El PGL2 es heredado siguiendo el mismo efecto de origen paterno, como en el PGL1: la enfermedad se desarrollará sólo cuando la mutación sea transmitida desde el padre.

El síndrome paraganglioma tipo 3 (PGL3)

Los pacientes con síndrome paraganglioma tipo 3 (Figura 58) tienen mutaciones en el gen SDHC. Las mutaciones están presentes en uno de los 6 exones y pueden ser detectadas por secuenciación. También puede haber deleciones de uno o múltiples exones que pueden apreciarse por MLPA o PCR cuantitativa múltiples de fragmentos cortos (QMPSF). El síndrome de PGL3 es raro.

El síndrome de PGL3 se caracteriza por la ocurrencia de tumores glómicos. Aproximadamente unos 30 pacientes del Registro Internacional de Friburgo de Feocromocitomas- Tumores glómicos tienen mutaciones en el gen SDHC. Casi todas las personas tienen un tumor glómico. Sólo unos pocos pacientes presentan una historia familiar. La edad al diagnóstico es aproximadamente de 30 a 70 años de edad y el promedio es aproximadamente 40 años de edad. Los pacientes con mutaciones de

SDHC mayoritariamente no pueden ser distinguidos clínicamente de los pacientes con tumores glómicos sin mutaciones (tumores glómicos esporádicos).

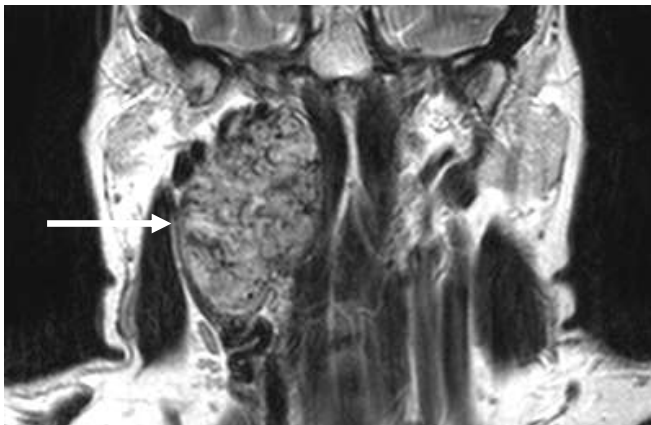


Figura 58: Paciente de 37 años con mutación en SDHC. Tumor glómico yugular del lado derecho. Estado después de la cirugía (incompleta) y radioterapia (inefectiva). De Schiavi F et al JAMA 2005;294:2057-63 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección referencias).

El análisis de un gran número de pacientes con feocromocitoma sin mutaciones confirmadas en el gen SDHC llevó a la conclusión de que las mutaciones en el gen SDHC no ocurren en pacientes con feocromocitoma. Sin embargo publicaciones más recientes han descritos mutaciones en el gen SDHC. Estos pacientes tienen tanto feocromocitomas en las glándulas suprarrenales como tumores extra-adrenales en el abdomen o tórax. En total, estos casos son muy raros.

La herencia del síndrome de PGL3 es autosómica dominante. La enfermedad ocurre en cada generación y en ambos géneros. La penetrancia de la enfermedad es presumiblemente baja lo que explica la ausencia de historia familiar.

Un ejemplo de los hallazgos en PGL3 se da en la Figura 59.

En el capítulo 22 se puede ver una tabla con las mutaciones del gen SDHC detectadas en el laboratorio de Friburgo.

El síndrome de paraganglioma tipo 4 (PGL4)

Los pacientes con síndrome de paraganglioma tipo 4 (Figuras 59-61) tienen mutaciones en el gen SDHB. Las mutaciones están presentes en cualquiera de los 8 exones y pueden ser detectadas por secuenciación. También pueden ocurrir deleciones de uno o múltiples exones y detectables por MLPA o PCR cuantitativa múltiple de fragmentos cortos (QMPSF). El PGL4 es el segundo síndrome de paraganglioma más común.

Los pacientes con PGL4 tienen comúnmente feocromocitoma extra-adrenales. Frecuentemente, los pacientes tienen sólo un tumor.

Más de 200 personas en el Registro Internacional de Friburgo de Feocromocitomas-Tumores glómicos tienen mutaciones en el gen SDHB. Aproximadamente dos tercios de estas personas desarrollaron feocromocitoma o tumores glómicos. El otro tercio son portadores de la mutación que no desarrollan tumores. La edad de diagnóstico fue de

15 a 70 años y el promedio es aproximadamente 40 años de edad. Ambos géneros son igualmente afectados.

En un tercio de los pacientes se observaron tumores glómicos, la mitad de los cuales se localizaron en el glomus carotídeo. Sólo muy pocos pacientes presentatontumores múltiples.

Los feocromocitomas se detectaron en la mitad de los pacientes, un tercio de los cuales ubicados en la glándula suprarrenal. Dos tercios de los pacientes tenían feocromocitomas localizados en áreas extra-adrenales del abdomen. El 10% de los pacientes con feocromocitomas desarrollaronfeocromocitomas múltiplesY otro 10% de los pacientes tenían feocromocitomas extradrenales localizados en el tórax.

En casi un tercio de los pacientes se observaron feocromocitomas o tumores glómicos malignos fueron.

Una característica distintiva del síndrome de PGL4 es la posibilidad de aparición de un carcinoma renal que ha sido descrito en casos excepcionales. Durante la RM de abdomen se debe prestar atención especial a cambios en los riñones.

La herencia de PGL4 es autosómica dominante. La enfermedad ocurre en cada generación y en ambos géneros. La penetrancia de la enfermedad es presumiblemente baja lo cual explica la ausencia de historia familiar.

Un ejemplo de los hallazgos en PGL4 se daen las Figuras59-61.

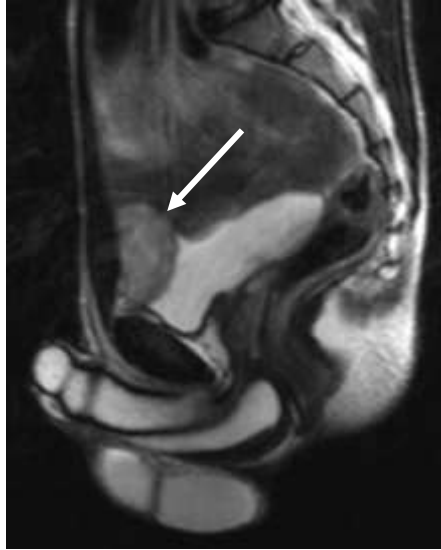


Figura 59: Paciente de 18 años con mutación SDHB con feocromocitoma delante de la vejiga. Tras 5 años de problemas con la presión sanguínea, especialmente después de orinar. El tumor fue detectado por casualidad durante un examen urológico debido a una presión sanguínea elevada. La cirugía endoscópica fue exitosa y completa, sin abrir la vejiga.

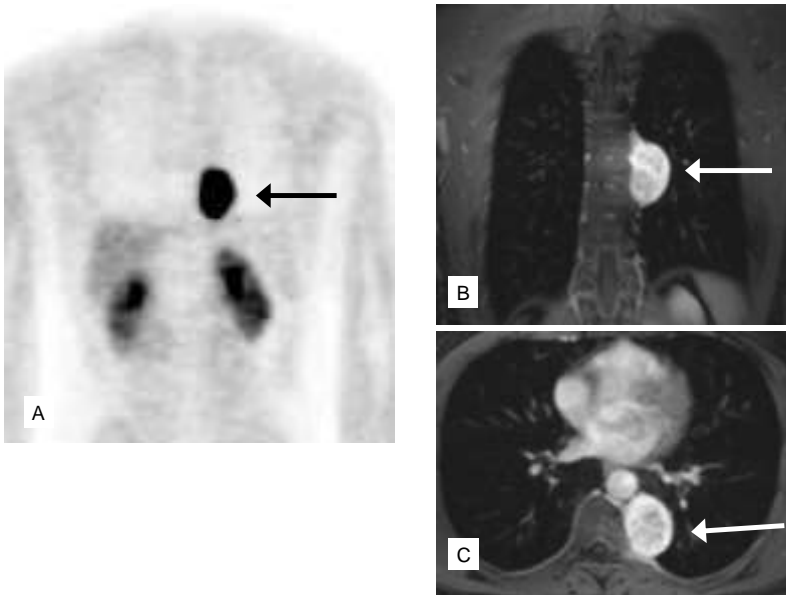


Figura 61: Paciente de 45 años con mutación SDHB, con un feocromocitoma torácico. Imágenes de PET- ^{18}F DOPA (A) y RM (B y C). El tumor se realza con el medio de contraste. La cirugía endoscópica fue exitosa.

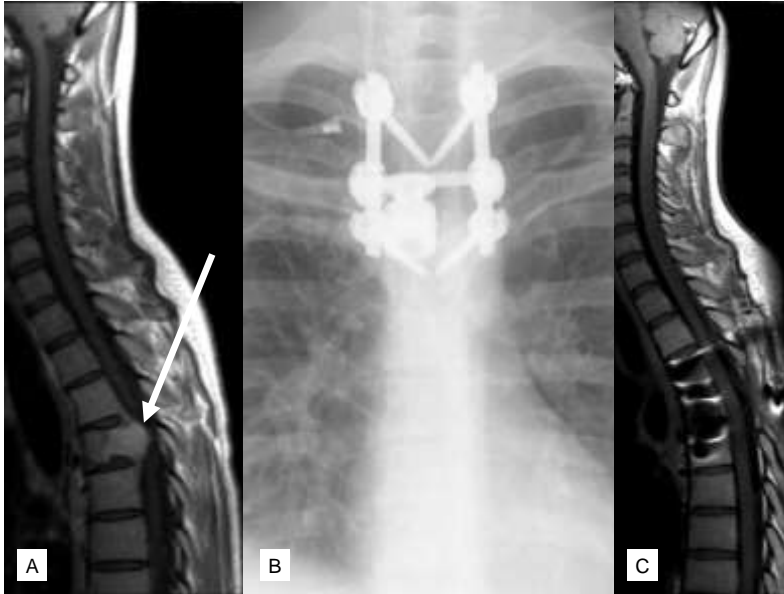
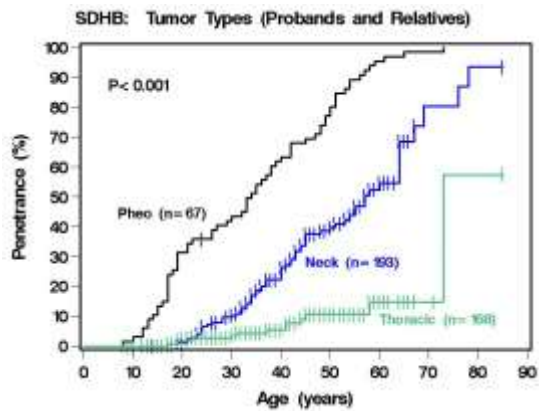


Figura 61:: Paciente de 28 años con mutación SDHB y feocromocitoma maligno. A. Metástasis ósea (flecha) en una vértebra. La vértebra fue extirpada y reemplazada por una vértebra artificial de titanio (B, C) sin daño de los nervios o reducción de la altura corporal.

En el capítulo 22 se puede ver una tabla con las mutaciones del gen SDHB detectadas en el laboratorio de Friburgo puede.



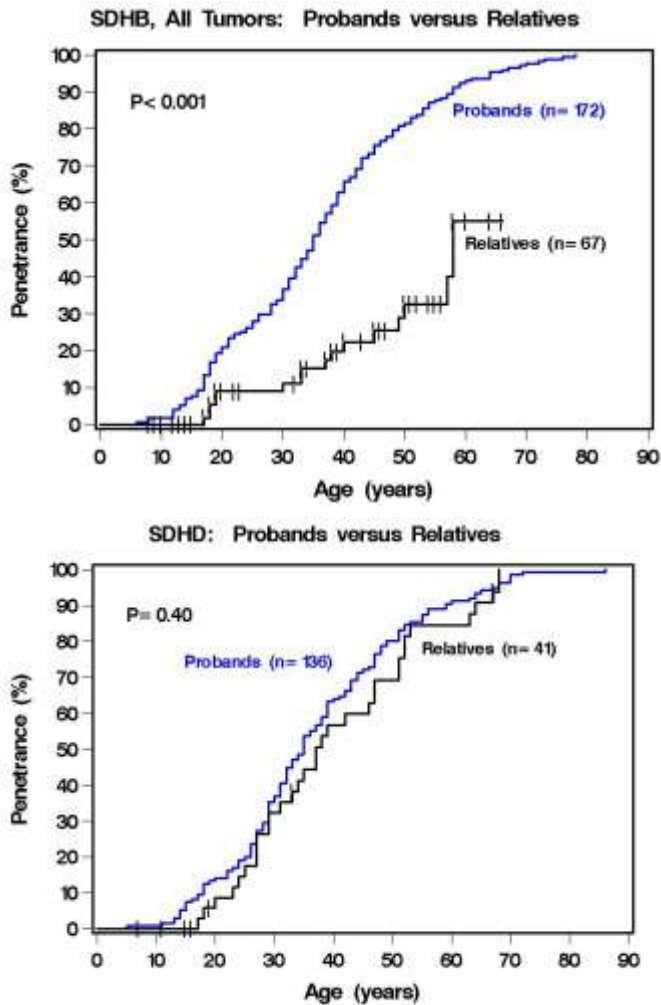


Figura 62:: Penetrancia relacionada con la edad en pacientes con mutaciones de los genes SDHB y SDHD.

A: Cálculo del riesgo de feocromocitoma suprarrenal, paragangliomas de cabeza y cuello y paragangliomas extra-adrenales abdominales en sujetos con mutaciones SDHB. A los 50 años, aproximadamente el 75% de los portadores ha desarrollado tumores abdominales, aproximadamente el 40% ha desarrollado tumores glómicos y aproximadamente el 10% han desarrollado tumores en el tórax.

B: Estimación del riesgo en pacientes sintomáticos con mutaciones SDHB que fueron los primeros en la familia (caso índice) y sus familiares portadores de la mutación. A los 50 años, el 80% de los casos índices desarrollaron el tumor y solo un 30% en los familiares.

C: Estimación de riesgo en pacientes sintomáticos con mutación de SDHD que fueron los primeros en la familia (caso índice) y sus familiares portadores de la mutación. Existe el mismo riesgo de desarrollar tumores para el caso índice y sus familiares.

Exámenes médicos preventivos para pacientes con PGL1 y PGL4

Todos los portadores de mutaciones (excepto niños de mujeres portadoras de mutación SDHD) deben ser sujetos a un examen médico preventivo. La prevención es dirigida a la detección de feocromocitoma y tumores glómicos en todas las áreas del cuerpo, i.e. en cabeza y cuello, tórax, abdomen y pelvis. En la Tabla 6 se muestran los exámenes preventivos aconsejables:

Tabla 6: Exámenes médicos preventivos para pacientes con PGL1 y PGL4

RM de cabeza y cuello

RM del tórax

RM de abdomen incluyendo pelvis

Catecolaminas o metanefrinas en plasma o en orina de 24 horas

Este programa estándar se puede modificar basándose en algunas consideraciones:

Un examen de medicina nuclear utilizando [¹²³I] MIBG, [¹⁸F]-DOPA, u Octreoscan puede sustituir a la RM pero con una sensibilidad más baja.

La cintigrafía puede ser combinada con RM y TC como para el [¹⁸F]-DOPA PET CT.

Para los portadores de mutaciones del gen SDHC, se recomienda un examen de la base del cráneo y cuello, tórax, abdomen y pelvis. Después, los exámenes pueden limitarse a la región de la cabeza y cuello dado que los portadores de estas mutaciones desarrollan exclusivamente tumores glómicos.

La penetrancia relacionada con la edad para los tumores de los paraganglios en sujetos con mutaciones de los genes SDHB y SDHD se ha estimado en el Registro Europeo-Americano de Feocromocitomas y Paragangliomas (fig. 62). Hubo una

penetrancia diferente para los tumores de cabeza y cuello, tórax y abdomen (Fig. 62A). Hubo una penetrancia similar para los portadores de la mutación SDHD (Fig. 62C) pero una dramática reducción de la penetrancia de los portadores de la mutación SDHB (Fig. 62B).

Seguimiento para pacientes con síndromes de PGL1 y PGL4

El seguimiento postoperatorio de los pacientes con mutaciones de los genes SDHB o SDHD se base en el programa estándar que no fue hecho previo a la cirugía. Es importante que los pacientes con síndrome de paragangliomas tengan un seguimiento regular. Las frecuencias y la extensión del seguimiento difieren entre los centros. Actualmente, las siguientes recomendaciones están justificadas:

Los pacientes con PGL1 deben someterse inicialmente a un seguimiento anual cubriendo el programa completo. A menos que ciertas regiones del cuerpo se vean afectadas, los intervalos de seguimiento puede aumentarse a 3 años en pacientes sin manifestaciones.

Para los pacientes con PGL4 una prolongación de los intervalos de seguimiento más allá de 1 año deben considerarse cuidadosamente dado que estos pacientes tienen aun incremento en el riesgo de padecer un feocromocitoma maligno. Por otra parte, muchos pacientes con PGL4 no desarrollan nuevos tumores por muchos años. Sorprendentemente, no es poco común que familiares que portan mutaciones estén libres de tumor aún a edad avanzada. Para estas personas intervalos de 3 años parecen ser suficientes.

Exámenes preventivos y seguimiento para los pacientes con PGL2 y PGL3

Los pacientes con síndromes de PGL2 y PGL3 son raros. Hay una experiencia limitada con los exámenes preventivos y el seguimiento. Esto es particularmente cierto para PGL2.

Para los pacientes con el síndrome de PGL3 se recomienda que después de confirmada la mutación en el gen SDHC, se examine el sistema nervioso autónomo completo utilizando exámenes radiológicos o exámenes combinados de medicina nuclear y radiológicos. Los tumores múltiples o tumores malignos son muy raros en PGL3. Por lo tanto, un seguimiento cada tres años parecen suficientes.

Nuestro conocimiento de los síndromes de paragangliomas están basados en la recolección sistemática de datos en los últimos 10 años. Nuevas publicaciones podrán dar una información importante y conducir a modificaciones de los exámenes preventivos y de seguimiento.

18. Situaciones excepcionales

Feocromocitoma durante el embarazo

La aparición de feocromocitoma durante el embarazo es extremadamente rara pero es una situación peligrosa. Hay algunos casos publicados en la literatura y en el Registro Internacional de Friburgo. Si no se diagnostica ni se trata durante el embarazo, puede amenazar la vida.

No existen muchos datos bien documentados acerca de pacientes con feocromocitoma durante el embarazo. La Figura 63 muestra un feocromocitoma de 2.5 x 2.0 cm de diámetro que fue silente durante el embarazo, la presión sanguínea fue bien documentada hasta la semana 38 de gestación. La paciente tuvo una hipertensión severa y se le diagnosticó preeclampsia. Dentro de las investigaciones postoperatorias se incluyó excreción de proteínas en orina que fue normal, lo cual es inusual en la preeclampsia. La paciente fue sometida inmediatamente a una cesárea y el niño nació sano. Posteriormente, ante la sospecha de estenosis de la arteria renal, otra razón potencial de hipertensión, se realizó una ultrasonografía (Duplex) de los riñones, que mostró el hallazgo "incidental" de un tumor en la suprarrenal derecha. Las metanefrinas estaban elevadas y el cintigrama MIBG fue positivo.

Otro caso fue publicado en 1979. La paciente de 22 años de edad se quejaba de diversas dolencias durante 6 meses como cefaleas y bochornos severos. La presión sanguínea estaba considerablemente elevada (280/120 mmHg). Durante el 9° mes de embarazo se realizó una cesárea y exéresis del feocromocitoma. Tanto la madre como

el niño sobrevivieron sanos y salvos. La madre fue diagnosticada años más tarde de enfermedad de von Hippel-Lindau la cual fue la causa del feocromocitoma.

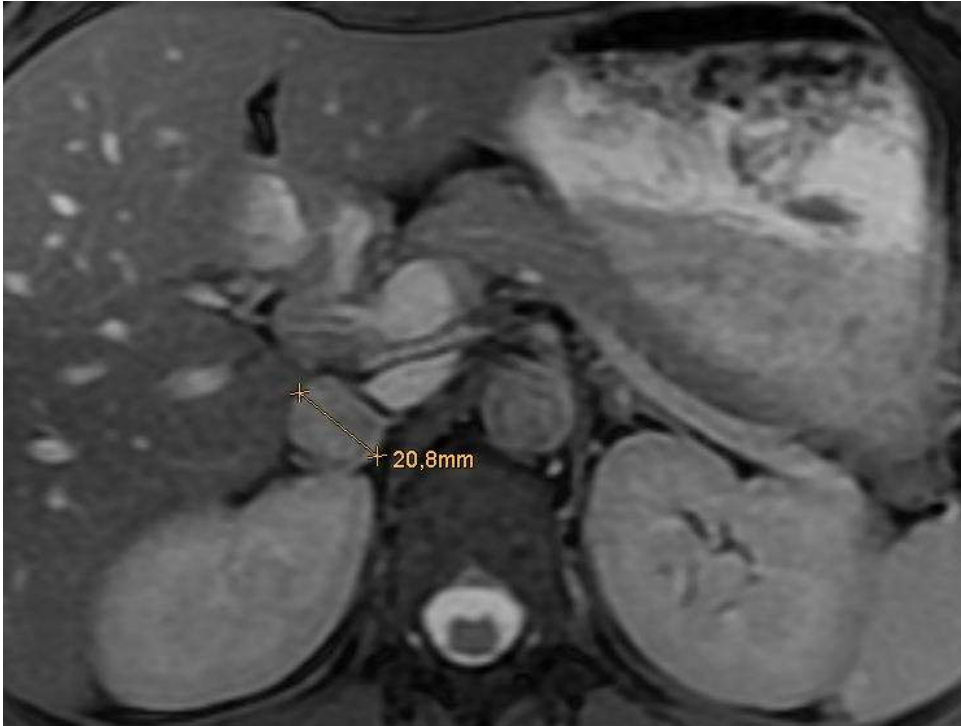


Figura 63:: Una paciente con feocromocitoma y embarazo. El tumor tiene un diámetro de 2.0 x 2.5 cms. La paciente tuvo una presión sanguínea normal documentada frecuentemente y después de las 38 semanas de gestación las cifras de presión sanguínea se volvieron muy elevadas.

Una interpretación correcta y temprana de los síntomas y hallazgos es crítico para un diagnóstico oportuno de feocromocitoma durante el embarazo. La cirugía puede realizarse endoscópicamente con bajo riesgo para la madre y el niño, preferentemente durante el 2° trimestre del embarazo. El tratamiento médico prequirúrgico para prevenir complicaciones cardiovasculares durante la cirugía es esencialmente similar a las pacientes no embarazadas.

Feocromocitoma en niños y adolescentes

La aparición de feocromocitoma en niños y adolescentes plantea específicamente la pregunta acerca de su etiología (causa de la enfermedad). El feocromocitoma se puede desarrollar a edades tempranas como se ha mencionado en algunos síndromes asociados a feocromocitoma (capítulos 14-17). La edad a la que un feocromocitoma hereditario es diagnosticado es, por lo tanto mucho más precoz que en los pacientes con feocromocitoma esporádico. El análisis de los datos del Registro Internacional de Friburgo ha demostrado que los feocromocitomas están asociados a esos síndromes en niños (4-10 years) en un 90% y en adolescentes (11-18 años) en el 70 % de los casos pudiendo detectarse las mutaciones en la mayoría de los pacientes con feocromocitoma en esos grupos setarios. La mutación más frecuente está localizada en el gen VHL.

19. Nuevos genes candidatos para feocromocitoma hereditario

En los pacientes con feocromocitoma o tumores glómicos e historia familiar es esperable que porten una mutación en uno de los genes descritos. También son altamente probable las mutaciones de estos genes en pacientes con tumores múltiples o edad joven en el momento del diagnóstico (menos de 20 años de edad).

En 2009, 2010 y 2011 se han descrito cuatro nuevos genes de susceptibilidad : el gen SDHAF2 (SDH5), el gen SDHA, el gen TMEM127 y el gen MAX.

Sin embargo, todavía hay pacientes en los cuales no se han podido encontrar las mutaciones germinales en alguno de los 10 genes de susceptibilidad. Por lo tanto, se espera que la lista de estos genes de susceptibilidad para feocromocitomas, paragangliomas y tumores glómicos esté aún incompleta.

20. Mutaciones, Tablas de mutaciones y Código Genético

Antecedentes genéticos

Con la genética molecular se intenta identificar cambios en los genes que representan la predisposición hereditaria y en consecuencia la causa de una enfermedad. Los genes candidatos específicos se analizan para buscar mutaciones. La identificación de una mutación responde a la pregunta de por qué un paciente desarrolla un tumor. Un hecho importante es proporcionar una buena prevención a los portadores de esas mutaciones específicas aún antes de que la enfermedad llegue a ser sintomática. Los pacientes deben ser informados, una vez que la mutación ha sido identificada. En el consejo genético, a los pacientes se les debe explicar con detalle acerca de todos los riesgos que significan el fenotipo y sus variantes y la penetrancia relacionada a la edad. El desafío para esta modalidad de Medicina Preventiva es determinar el programa de “*screening*” clínico y los intervalos de tales investigaciones.

En el siguiente apartado se explicarán las bases de la genética humana y el papel de las mutaciones.

Cromosomas

Los genes están localizados en 46 cromosomas humanos, que constan de 22 pares, con 44 autosomas, y 2 cromosomas sexuales. Se enumeran de acuerdo a su tamaño; el más largo es el cromosoma 1. Los cromosomas sexuales son llamados cromosoma-X (femenino) y cromosoma-Y (masculino). Las mujeres tienen 2 cromosomas-X y los

hombres un cromosoma-X y un cromosoma-Y que constituyen el par de cromosomas vigésimo tercero(23).

Los cromosomas se pueden teñir con ciertos colorantes (Giemsa) que visualiza un patrón de bandas. El centrómero es el punto de constricción en el cual las dos cromátidas que forman el cromosomase unen, y que las adhiere al huso durante la mitosis. Los cromosomas constan de centrómeros, un brazo corto (p), y un brazo largo (q). Algunas de las bandas pueden ser subdivididas en sub-bandas. Las bandas y sub-bandas se numeran comenzando en el centrómero. La localización del gen SDHD en #11q23 significa: cromosoma 11, brazo largo, banda 23.

Los cromosomas son estructuras organizadas de ADN y proteínas.

ADN y aminoácidos

El ADN es una una sola pieza de 2 hebras entrelazadas en forma de espiral que están conectadas por residuos de fosfato y azúcar. La hebra de ADN está formada por residuos de fosfato y azúcar alternados. Unida a cada azúcar hay una base (son cuatro bases): guanina (G), adenina (A), timina (T), and citosina (C) (Figura 64). La unidad de base, azúcar y fosfato es llamada nucleótido. El número y la secuencia de los nucleótidos determinan la secuencia de los aminoácidos y finalmente el tamaño de la proteína. Veinte aminoácidos son codificados en el ADN humano. La estructura química de los aminoácidos se presenta en la figura 66. Los aminoácidos se abrevian en un código de una o tres letras (Tabla 7). Los aminoácidos son codificados en el ADN de tal manera que tres nucleótidos codifican para un aminoácido. Esto es llamado "código genético".

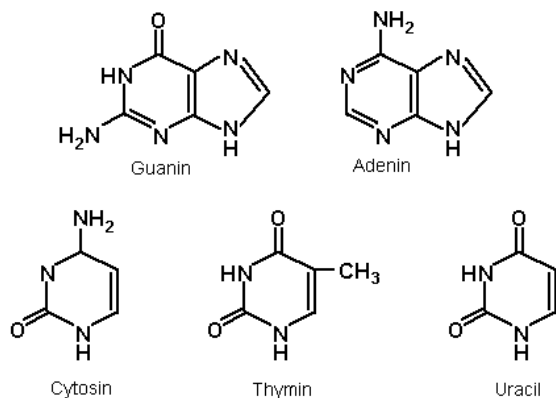
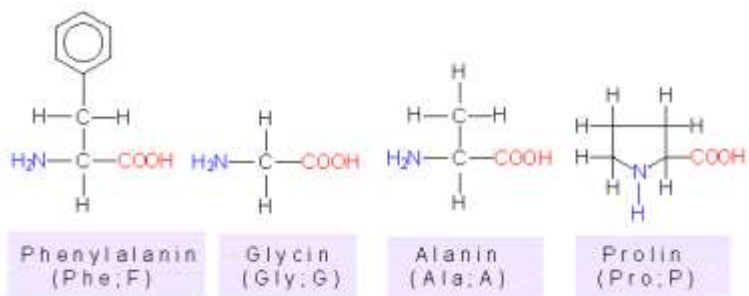
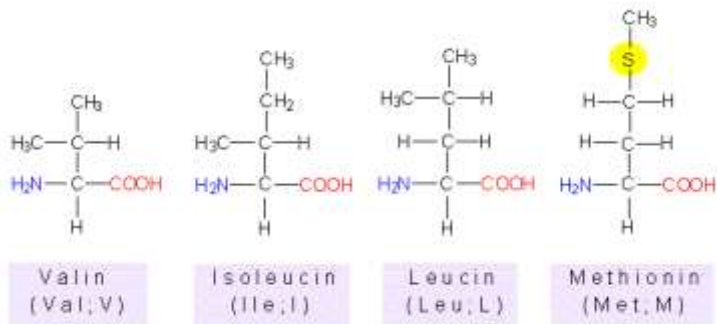


Figura 64:: Las bases del ADN: Adenina (A), Citosina (C); Guanina (G), y Tiamina (T). La Tiamina es remplazada por Uracilo (U) en el ARN.

Tabla 7: Abreviaturas de los aminoácidos

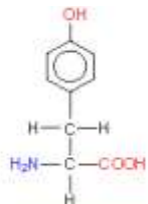
Aminoácido	Código de 3 letras	Código de 1 letra
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Ácido aspártico	Asp	D
Asparagina	Asn	N
Cisteína	Cys	C
Glutamina	Glu	E
Ácido glutámico	Gln	Q
Glicina	Gly	G
Isoleucina	Ile	I
Histidina	His	H

Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

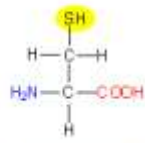




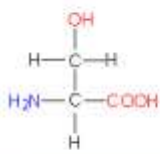
Tryptophan
(Trp, W)



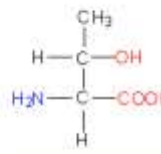
Tyrosin
(Tyr, Y)



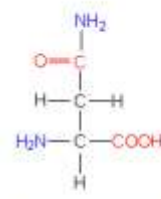
Cystein
(Cys, C)



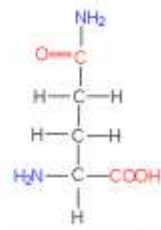
Serin
(Ser, S)



Threonin
(Thr, T)



Asparagin
(Asn, N)



Glutamin
(Gln, Q)

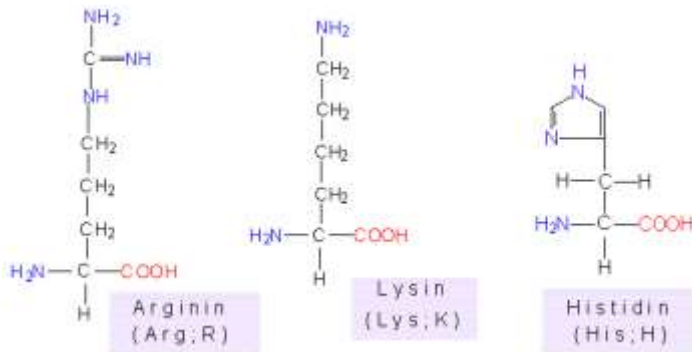


Figura 65: Estructura química de los aminoácidos esenciales.

El código genético

El código genético es la base de la genética humana moderna y de muchas interrogantes biológicas y médicas. Cambios en el código genético conducen a la generación de proteínas anormales. Cambios incluso pequeños pueden tener consecuencias importantes.

El código genético es definido por la secuencia de las bases del ADN. Tres bases, por ejemplo, ATC, TCC, o GGG definen (también llamado “codifican”) un aminoácido (AA). Las bases A, T, C, y G pueden teóricamente formar 64 combinaciones diferentes de tres bases, también llamadas tripletas. Por lo tanto, existen muchas más tripletas que los 20 aminoácidos. El código genético también contiene la información para el

comienzo y el final de las proteínas. El comienzo es el aminoácido metionina, i.e. el código ATG. El final es codificado en los llamados codones de término: TGA (también llamado “ópalo”), TAA (“ocre”), y TAG (“ámbar”). Por lo tanto ,hay 60 tripletas disponibles para los restantes 19 aminoácidos. Así, algunos aminoácidos pueden ser codificados por tripletas diferentes. El hecho de que algunos aminoácidos sean codificados por varias tripletas es llamado la degeneración del código genético (Figura 66).

ADN, ARN, exones, intrones, promotores

El ADN genómico es el ADN que está presente en el núcleo celular de las células eucariotas, así como en pequeñas cantidades en las mitocondrias. Así, las células blancas sanguíneas, conocidas como leucocitos, tienen un núcleo y de esta forma contienen ADN genómico. Se requiere ADN genómico para las pruebas genéticas. De esta forma, las pruebas genéticas pueden ser realizadas utilizando muestras sanguíneas.

La información para el ensamblaje de la proteína tiene que ser transportada desde el núcleo a otras estructuras dentro de las células. Con el fin de transportar la información fuera del núcleo, el ADN genómico es traducido en ARN (ácido ribonucleico) de manera complementaria. El ARN transporta la información fuera del núcleo y es llamado, por lo tanto, ARN “mensajero” (mARN). El ARN es utilizado para ensamblar las proteínas en el citoplasma. El ARN contiene uracilo (U) en lugar de timina (T).

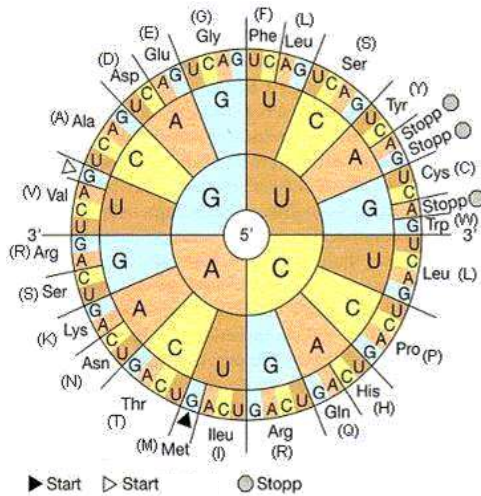


Figura 66: El código genético. Las bases del ARN están indicadas en las áreas coloreadas. Las tripletas pueden ser leídas desde el centro a la periferia. La tripleta CAC, por ejemplo codifica para el aminoácido histidina (Código de 3 letras: His, código de una letra: H). Los aminoácidos están indicados en el círculo de afuera con sus códigos de 3 y 1 letra. Debido a que el uracilo (U) está presente en el ARN en vez de la Tiamina (T) en el ADN, todas las U deben ser traducidas a T en el esquema. Por favor consulte la tabla 7 para conocer las abreviaturas de los aminoácidos. De: *Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R.* - Berlin / Heidelberg / New York (Springer) 1970 con el amable permiso del publicador (para la referencia complete ver sección de referencias).

Los genes constan de varios segmentos de ADN más largos con ciertas características estructurales. Estos segmentos son llamados promotores, exones e intrones. La mayoría de los genes constan de varios exones y por lo tanto varios intrones que se numeran. El promotor es responsable de activar y desactivar un gen. El primer exón generalmente comienza con el codón de inicio (ATG=metionina). El último exón finaliza con un codón de término (TGA, TAA, o TAG). Sólo los exones contienen la información para la síntesis de una determinada proteína. La importancia de los intrones es en gran parte desconocida. El mRNA es la "traducción" del ADN de todos los exones de un gen determinado. La información de todos los exones tiene que estar unida. Este

proceso es llamado “corte y empalme” (*splicing*). Un sitio de empalme está localizado al comienzo y al final de cada intrón. Estos sitios de empalme constan de dos nucleótidos (2 bases más residuos de fosfato y azúcar): citosina y guanina (CG) en el comienzo de cada intrón y adenina y guanina (AG) en el final de cada intrón. Si uno tradujera el mRNA de vuelta al ADN, resultaría en un ADN que contiene sólo la información codificante el cual es llamado cADN (ADN complementario). El cADN de todos los genes conocidos puede ser visto en bases de datos especiales en internet.

Variaciones de ADN y su detección dentro del cADN y los codones

El orden de las bases es llamado secuencia y el análisis del orden y la identificación correcta de las bases es llamada secuenciación. La secuenciación es utilizada para identificar una secuencia normal o cambios en la secuencia (también llamadas “variaciones”). La secuencia normal también se llama nativa o silvestre (“*wild*”). Si se identifica una variación, ésta debe ser localizada utilizándose el conteo de las bases del cADN. La nomenclatura contiene el nombre del gen, “c.” para las bases del cADN, el número, la base normal, el símbolo “>” para la sustitución, y la base detectada. VHL c. 505 T>C, por ejemplo, significa que en el gen VHL la base timina en la posición 505 del cADN está sustituida por citosina. En el caso de variaciones que afectan el sitio de empalme, se utiliza el número de la última o la primera base del exón seguido de +1, +2, o -2, -1, respectivamente. VHL c. 676+2 T>G por ejemplo significa que en el gen VHL la 2ª base del sitio de empalme siguiendo la base 676 del cADN ha cambiado de timina a guanina.

Los cambios de las bases deben ser analizadas para determinar su ubicación e importancia dentro de los codones. La numeración de los codones sigue los aminoácidos en el cADN. La nomenclatura contiene “p.” para proteína seguido por la abreviatura de una o tres letras del aminoácido normal, el número del aminoácido, y el nuevo aminoácido. VHL p. A103L por ejemplo significa que en la proteína VHL el aminoácido alanina en posición 103 está sustituido por leucina. VHL p. Ala103Leu tiene idéntico significado. Cambios de una base en un codon pueden llevar a diferentes resultados: 1. Cambios de aminoácido: TGC>TCC (cisteína a serina; p.Cys55Ser). 2. Codón de término : TGC>TGA (cisteína a ópalo=término o X; p.Cys55X). 3. Sin cambios en aminoácidos: TGC>TGT (cisteína a cisteína; p.Cys55Cys).

Mutaciones y Polimorfismos

El término “mutación” no se usa de manera habitual. En este folleto y de forma general “mutación” ese utiliza para un cambio del gen que lleva a una enfermedad. El término neutral “variación” distingue mutaciones y polimorfismos (cambios en el ADN que no causan enfermedades). El espectro de mutaciones es grande. Las mutaciones pueden afectar la sustitución de una base, lo lse llama mutación puntual, o deleciones de grandes regiones o reordenamientos complejos.

Cambios de ADN (variaciones) que son en su mayoría consideradas mutaciones

Los cambios del ADN que son en su mayoría considerados como patogénicos, corresponde a mutaciones, ya sea de codón de término, pequeñas deleciones

localizadas dentro de un exón o pequeñas inserciones. Las grandes deleciones que incluyen uno o más exones y reordenamientos del gen también son patogénicas.

La mayoría de las mutaciones son mutaciones puntuales que conducen a cambios en los aminoácidos o a un codón de término. No hay acuerdo general acerca de los criterios de cuando una variante de ADN con sentido erróneo es patogénico. Hay una serie de programas de predicción, los llamados análisis *in silico* que apoyan la interpretación a favor o en contra de la patogenicidad. Además hay secuencias de ADN dentro de los genes que están altamente conservadas entre las distintas especies. Si una variante con sentido erróneo afecta a las secuencias de ADN altamente conservadas, es muy probable que sea patogénica. Otros argumentos son la cosegregación de la enfermedad con las variantes con sentido erróneo de ADN y el análisis de ADN de sangre de sujetos controles sanos para una variante dada de ADN. De estas ayudas se debe utilizar el mayor número posible.

Este folleto resume las mutaciones como sigue: mutaciones que conducen a acortamientos son llamadas “mutaciones truncadas” y las mutaciones sin acortamiento son llamadas “mutaciones no truncadas”.

Mutaciones truncadas

1. Mutaciones en el codón de término: estas mutaciones afectan una base y cambian una tripleta en una de las siguientes tripletas: TAA (ocre), TAG (ámbar), o TGA (ópalo). Ocre, ámbar, o ópalo se cambiana una “X”, i.e. Cys13X, en este caso la proteína está truncada después del aminoácido 12.

2. Mutaciones en el sitio de empalme (splicing): habitualmente se cambia un nucleótido, ya sea en la posición uno o dos después de un exón o delante del exón siguiente, i.e. gen x c.553+2T>G. Como consecuencia, la composición del exón estará cambiada en esta proteína.
3. Mutaciones en el marco de lectura (fs de "*frame- shift mutation*"): la inserción o delección de uno o dos nucleótidos (o 4, 5, 7, 8, 10, 11, etc. nucleótidos) cambia el marco de traducción de la proteína. La inserción de una A en posición 5 cambia ATG-TTG-CCG-TGC-CCT-AAG a ATG-TAT-GCC-GTG-CCC-TAA-G. El 6° codón cambia por lo tanto a TAA que es un codón de término. La mutación en el nivel proteico se asigna como p.Leu2Tyrfs6X: el aminoácido leucina en posición 2 cambia a tirosina por un cambio en el marco (fs) y el 4° codón cambia además a un codón de término (X). Algunas inserciones o deleciones no conducen a un codón de término pero sí a un cambio del sitio de empalme lo cual lleva a una proteína diferente.
4. Las grandes deleciones y reordenamientos también conducen a un acortamiento de la proteína. La confirmación del exón perdido se realiza utilizando MLPA o QMPSF. La ruptura exacta y la reestructuración no están definidas en detalle. El análisis del gen VHL por el laboratorio de Friburgo determinó que las grandes deleciones varían de familia a familia.
5. Las mutaciones con inserciones o deleciones de uno o más codones son raras. No está completamente claro si esas mutaciones pueden llevar al desarrollo de una enfermedad pero se ha asumido como tal.

Mutaciones con sentido erróneo

Las mutaciones con sentido erróneo son cambios en aminoácidos que conducen al desarrollo de la enfermedad. Habitualmente un nucleótido es sustituido por otro nucleótido (mutación puntual). Algunas veces se sustituyen dos o tres bases. Un buen ejemplo es la mutación del codón 634 del gen RET, RET p.C634W o VHL p.Y98H. Esto se aplica a las mutaciones en las que sólo el portador de las mismas en las familias afectadas desarrolla la enfermedad. Esto es conocido como cosegregación. Además, las mutaciones no pueden ser detectadas en donantes de sangre normales. Ambos requisitos deben cumplirse antes de que las variantes de ADN con sentido erróneo sean designadas como mutaciones.

21. Criterios de calidad para los centros de referencia de feocromocitomas y tumores glómicos.

Los pacientes con feocromocitoma y paraganglioma deberían ser tratados en centros médicos con especial experiencia en esta área. Es esencial pero no suficiente que el conocimiento presentado en este folleto exista en tales centros. También es necesaria una experiencia práctica considerable. Dado que estas enfermedades son raras, el número de pacientes nuevos diagnosticados por año no es muy alto. Al año se deberían diagnosticar un mínimo de 10 pacientes con feocromocitoma o 5 con tumores glómicos. Incluso algunos grandes centros médicos no alcanzarán este número lo cual es preocupante para los pacientes. Tomando en consideración que distintos médicos diagnostican y operan a los pacientes, es comprensible que algunos pacientes tengan una experiencia insatisfactoria. Los exámenes médicos integrales preventivos deberían incluir el diagnóstico molecular y las consultas. Este método moderno de análisis requiere laboratorios especializados, consulta genética, y soporte clínico como parte de la medicina preventiva. Los pacientes sin duda se sentirán bien cuando los centros especializados los traten de acuerdo con estas directrices, e incluso aceptarán de buena gana los largos desplazamientos a estos centros. Además, el tratamiento adecuado de los pacientes con feocromocitoma en centros médicos integrados interdisciplinarios es muy recomendable y debería ser el estándar de atención en el futuro.

22. Tablas de mutaciones detectadas en el laboratorio de Friburgo

En las siguientes tablas, se enumeran las mutaciones de los genes RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC, y SDHD. Las mutaciones fueron identificadas en el laboratorio de Friburgo y se asocian con feocromocitoma o tumores glómicos.

Mutación	Aminoácido	Exón	Localización
NF1 c. 61-1 G>A	Defecto empalme	2	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 269 T>C	L90P	3	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 277 T>C	C93R	3	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 1062+2 T>C	Defecto empalme	7	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 1466 A>G	Y489C	10b	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 1580 del C	T527LfsX29	10c	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 2023 ins G	T676NfsX24	13	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 2409+1 G>C	Defecto empalme	15	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 2849 ins TT	Q950HfsX5	16	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 3826 C>T	R1276X	22	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 4077 del T	Q1360NfsX25	23-2	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 5537+1 G>T	Defecto empalme	29	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 6641+1 G>A	Defecto empalme	35	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 6795 ins C	S2266QfsX20	37	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 6858+2 T>C	Defecto empalme	37	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 7337 C>G	S2446X	41	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 7739 C>G	S2580A	44	Neurofibroma Cutáneo
NF1 c. 7833 T/A	D2611E	45	Neurofibroma Cutáneo

Tabla 8: Mutaciones seleccionadas del gen NF1 que fueron identificadas en el laboratorio de Friburgo.

La mutación NF1c.2849 ins TT fue homocigota.

Mutación /Codon	Aminoácido	Exón	Lesiones asociadas/enfermedad
RET 609 5 varias mutaciones	C609R o G o S o F	10	Cáncer medular de tiroides HPT sólo para C609S
RET 611 3 varias mutaciones	C611Y o W o F	10	Cáncer medular de tiroides HPT sólo para C611Y
RET 618 6 varias mutaciones	C618S o R o G o Y o F	10	Cáncer medular de tiroides HPT sólo para C618T
RET 620 4 varias mutaciones	C620R o G o S o F	10	Cáncer medular de tiroides HPT sólo para C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Cáncer medular de tiroides
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	Cáncer medular de tiroides
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Cáncer medular de tiroides
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Cáncer medular de tiroides
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Cáncer medular de tiroides
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Cáncer medular de tiroides
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Cáncer medular de tiroides de hábito marfanoide, neurofibroma de las mucosas

Tabla 9: Mutaciones en pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 y feocromocitoma. HPT hiperparatiroidismo. Más información de las mutaciones en el exón 10 se puede encontrar en Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010;32:51-8.

Mutación de acuerdo a la numeración antigua	Mutación de acuerdo a la nueva numeración	Amino ácido	Exón	Publicado en Internet	Pacientes con Feo/ número total de portadores de mutaciones en Friburgo	Lesiones asociadas para las mutaciones dadas
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	ninguna
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	ninguna
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	E, C, K, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	E, C, K, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	ninguna
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	C, K, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	E, C, K, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	ninguna
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	—	½	E, C, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	½	E, C, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	E, C
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	E, C, K, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	K

VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	ninguna
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	E
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	E, C, K, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	E, C, K, P, I
VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	ninguna
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	E
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	E, C, K, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	1/4	E, C, K
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	E, C, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	E, C, K, I
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	E, C
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	1/2	ninguna
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	E, C, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Defecto empalme	1	*	3/5	E, C, K, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	E, C, K, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	ninguna
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	E
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	E, C, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	1/4	E, I
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	E, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	E, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	ninguna
VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	1/4	E, K, P

VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	E, K, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	1/2	E, K, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	3/4	E
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	E, C, K
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	C, K
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	Defecto empalme	2	*	1/4	E, C, K, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Defecto empalme	3	*	1/6	E, C, K, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	ninguna
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	C
VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	E, C, K, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	E, C, K, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	1/4	E, C, K, P, I
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	E, C, K, P, I
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*	1/4	E, C, K, P
VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	E, C, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	E, C, K, P, I
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	E, C, K, P, I
VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	ninguna
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	E, C, P
VHL 746 T>A	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	E, C, P
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	ninguna
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	E, C, K, P, I

VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	E, C
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	E, C, K, P, I
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	I
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	3/4	E, C
VHL Delección Exón 1	VHL Delección Exón 1	Delección	1		1/16	E, C, K, P, I
VHL Delección Exón 1+2	VHL Delección Exón 1+2	Delección	1+2		1/8	E, C, K, P
VHL Delección Exón 2	VHL Delección Exón 2	Delección	2		1/11	E, C, K, P
VHL Delección Exón 1-3	VHL Delección Exón 1-3	Delección	1-3		1/55	E, C, K, P, I
VHL Delección Exón 2+3	VHL Delección Exón 2+3	Delección	2+3			E, C, K, P
VHL Delección Exón 3	VHL Delección Exón 3	Delección	3			E, C, K, P, I

Tabla 10: Mutaciones del gen VHL que fueron identificadas en el laboratorio de Friburgo en pacientes con Feocromocitoma.

Abreviaturas para tumores o quistes en otros órganos: E= Tumor ocular, C=Tumor en el Sistema Nervioso Central, K=Tumor en unriñón, P=Quiste pancreático, I= Tumor de las células de los islotes

*Mutaciones que han sido publicadas en internet.

Los autores publicaron un folleto separado para la mutación VHLp.Y98H en Alemán.

Las mutaciones VHL fueron publicadas en internet: www.umd.be/VHL/.

Mutación	Aminoácido	Exón	HGMD	LOVD	Localizaciones
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	Extraadrenal, tórax, Tumor glómico
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	Tumor glómico
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	Extraadrenal, Tumor glómico
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	Adrenal
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	Adrenal, extraadrenal, tórax, Tumor glómico
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	+	+	Adrenal, Tumor glómico
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	+	+	Adrenal
SDHB 300_304 del CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	Extraadrenal
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	Adrenal, extraadrenal
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	Extraadrenal
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	Adrenal, extraadrenal
SDHB c. 421-2 A>G	Sitio empalme	4	+	+	Adrenal, extraadrenal, tórax, Tumor glómico
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	Extraadrenal
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	+	+	Adrenal, Tumor glómico
SDHB c. 557+1 G>A	Sitio empalme	4	+	+	Adrenal, Tumor glómico
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	Extraadrenal
SDHB c. 675-2 A>G	Sitio empalme	6	-	+	Extraadrenal, Tumor glómico
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	Extraadrenal

SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	Extraadrenal
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	suprarrenal, extraadrenal
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	suprarrenal, extraadrenal
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	suprarrenal, extraadrenal, Tumor glómico
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	Extraadrenal, Tumor glómico
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	Tumor glómico
SDHB c. 859 G>A	R242H	7	+	+	suprarrenal, Tumor glómico
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	+	+	Tumor glómico
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	+	+	suprarrenal
SDHB c. 899+1 G>A	Splice site	7	+	+	suprarrenal, extraadrenal, Tumor glómico
SDHB Del Exon 1	Delección	1	+	+	suprarrenal, extraadrenal, Tumor glómico
SDHB Duplicación Exón 3	Duplicación	3	+	+	Extraadrenal, Tumor glómico

Tabla 11: Mutaciones seleccionadas del gen SDHB que fueron identificadas en el laboratorio de Friburgo.

Mutaciones del grupo SDHx que fueron publicadas en internet: www.umd.be/HGMD/ o www.umd.be/LOVD/.

Localizaciones: los tumores están localizados exclusivamente en el sistema nervioso autónomo

Mutación	Aminoácido	Exon	HGMD	LOVD	Localizaciones
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	Tumor glómico
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	Tumor glómico
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	Tumor glómico
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	Tumor glómico
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	Tumor glómico
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	Tumor glómico
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	Tumor glómico
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	Tumor glómico
SDHC c. 218 ins A	Sitio empalme	4	+	+	Tumor glómico

Tabla 12: Mutaciones seleccionadas del gen SDHC que fueron identificadas en el laboratorio de Friburgo.

Las mutaciones del grupo SDHx fueron publicadas en internet: www.umd.be/HGMD/ o www.umd.be/LOVD/.

Localizaciones: los tumores están localizados exclusivamente en el sistema nervioso autónomo

Mutación	Amino ácido	Exón	HGMD	LOVD	Localizaciones
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	Tumor glómico
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	suprarrenal, extraadrenal, tórax, Tumor glómico
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	suprarrenal, extraadrenal, tórax, Tumor glómico
SDHD c. 36_37 del TG	A13PfsX55	1	+	+	suprarrenal, extraadrenal, Tumor glómico
SDHD c. 49 c>T	R17X	1	+	+	Tumor glómico
SDHD c. 52+1 G>T	Splice site	1/2	-	-	suprarrenal
SDHD c. 52+2T>G	Splice site	1/2	+	+	suprarrenal, Tumor glómico
SDHD c. 53-2 A>G	Splice site	1/2	-	+	Tumor glómico
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	suprarrenal, extraadrenal, tórax, Tumor glómico
SDHD c. 184^185 ins TC	A62SfsX25	3	+	+	Tumor glómico
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	Tumor glómico
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	Tumor glómico
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	suprarrenal, extraadrenal, tórax, Tumor glómico
SDHD c. 337_340 del GACT	D113MfsX21	4	+	+	Tumor glómico

SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	suprarrenal, Tumor glómico
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	suprarrenal, extraadrenal
SDHD c. 370 del G	A124P fsX11	4	+	+	Tumor glómico
SDHD c. 441 del G	G148A fsX20	4	+	+	suprarrenal, extraadrenal, tórax, Tumor glómico
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	Tumor glómico
SDHD Delección Exón 1	Grandes deleciones	1	+	-	Tumor glómico
SDHD Delección Exón 3	Grandes deleciones	3	+	-	Tumor glómico
SDHD Delección Exón 3+4	Grandes deleciones	3+4	+	-	Tumor glómico

Table 13: Mutaciones seleccionadas del gen SDHD que fueron identificadas en el laboratorio de Friburgo.

Las mutaciones del grupo SDHx fueron publicadas en internet: www.umd.be/HGMD/ o www.umd.be/LOVD/.

Localizaciones: los tumores están localizados exclusivamente en el sistema nervioso autónomo

23. Selected References

Alberts MW, McMeekin JO, George JM. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. *JAMA* 1980;244:1236-1237

Alsmeyer 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, Strompf 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

Formatiert: Englisch (USA)

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, Lohofner 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, Rác 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, Vantghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary phaeochromocytomas 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 Krijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. *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 Krijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. 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, Drowdlic 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, Kontny 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, adrenocortical 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 penetrance 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.; Rodríguez-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, Wohlik 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, Zinamosca 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, Tielbe 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

Eric 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.

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

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

Eric 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, Klose S, Fottnner 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.; Strompf, 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, Hufner M, Wohlk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwertynska 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, Lebouilleux 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.; Jedynek, 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, Althoefer 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, Laloo 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, Finkentst 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;366:665-75Lenders 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 Enocrine 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. *Ophthalmologe.* 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, Strohm 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, Eric 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, Eric 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, Aksamit-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
- Phaeochromocytoma 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, Boublil 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 pheochromocytoma: 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 pheochromocytoma. *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 pheochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1988 Jul;6(7):579-585.

Plouin, P.F.; Degoulet, P.; Tugay, A.; Ducrocq, M.B.; Menard, J. [Screening for pheochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma (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 pheochromocytoma: 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 pheochromocytoma 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. [Pheochromocytoma: localisation by computerised scanner tomography. 5 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1979 Jun 30;8(29):2391-2393.

Reisch N, Peczkowska 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, Laloo 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-prototype 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 pheochromocytoma 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, Peczkowska 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, Kawecky 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, Savoukidis 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, Fryszak 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, Wirmsberger 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, Srikanth 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, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruïne AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alatakí D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dirjens 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, Gnarr 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, Erlic 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, Fliedner SM, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P, Zhu R, Elkahoul 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.