

**Feocromocitoma, Paragangliomas, Tumores Glômicos e Síndromes Associadas: neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2, síndrome de von Hippel-Lindau, neurofibromatose (do) tipo 1 e síndromes dos paragangliomas hereditários dos tipos 1 a 4**

Guia para pacientes e familiares

**Dr. Hartmut P. H. Neumann**

Freiburg - Alemanha

Edição: Novembro de 2012

Traduzido para o Português por:

**Dr. Antonio Marcondes Lerario**

Médico Assistente da Unidade de Suprarrenal do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/ Brasil

[amlerario@usp.br](mailto:amlerario@usp.br)

Aprovado por

**Profa Dra Maria Candida Barisson Villares Fragoso**

Chefe da Unidade de Suprarrenal do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/ Brasil

[maria.villares@hc.fm.usp.br](mailto:maria.villares@hc.fm.usp.br)

**Prof. Dr. Sérgio Pereira de Almeida Toledo**

Investigador Senior, Endocrinologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil  
[toledosergio@hotmail.com](mailto:toledosergio@hotmail.com)

## Doações

Gostaríamos de deixar explícito que este guia sobre feocromocitomas, paragangliomas e condições associadas está disponível gratuitamente para o grande público.

Nossa intenção foi e continua sendo trazer aos pacientes e familiares as melhores informações possíveis. Preferencialmente, tais informações devem estar disponíveis também na língua nativa dos pacientes. Para tanto, nós realizamos a tradução do original em alemão para diversas línguas e as disponibilizamos na internet.

As traduções objetivam proporcionar aos pacientes o mais amplo acesso às informações, bem como os contatos (endereço eletrônico) de médicos locais cujas especialidades estão envolvidas no tratamento destas doenças: endocrinologistas, otorrinolaringologistas, geneticistas e cirurgiões.

Até o momento, todo nosso trabalho tem sido muito bem recebido pelos pacientes. Alguns inclusive oferecem doações para que o trabalho continue a ser realizado.

Para nós, as doações são muito bem-vindas.

Isto pode ser feito diretamente ao centro responsável pelo tratamento dos pacientes, ou preferencialmente às instituições nacionais ou internacionais que objetivam tratar estes pacientes da melhor forma possível.

A conta bancária para doações é:

Prof. Dr. Hartmut Neumann. Deutsche Bank, Freiburg, Germany.

IBAN: DE27 680 700 300 264 710 500

BIC: DEUT DE 6F XXX

Para doações, entretanto, sugerimos contatar diretamente o Prof. Hartmut Neumann através de seu endereço eletrônico ([hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)) ou o principal tradutor da versão para cada língua.

Dr. Hartmut Neumann 04/07/2012

## Prefácio e agradecimentos

Este guia tem como objetivo disponibilizar amplas informações a respeito dos feocromocitomas e dos tumores glômicos (paragangliomas), bem como suas respectivas formas hereditárias. Sua confecção foi motivada por desejo dos nossos pacientes e pela experiência acumulada ao longo de anos de prática clínica, trabalhos científicos e publicações sobre este tema tão complexo. Este guia é baseado na experiência de muitos colegas de Friburgo, na Alemanha, e no exterior. Nesta oportunidade, gostaria de expressar minha gratidão pelos incontáveis encontros, quer pessoalmente ou através de e-mails, tanto para discussões de projetos científicos quanto para discussões de casos clínicos. Pela versão original em Alemão, gostaria de agradecer ao meu laboratório em Freiburg, Alemanha e aos vários outros colegas de outras especialidades, devidamente mencionados, por valiosas ideias. Alguns resultados de publicações científicas coordenadas por mim, ou das quais participei diretamente, foram usadas neste guia e estão listadas na seção Referências.

## Conteúdo deste guia

1. Dicas ao leitor	page
2. Critérios de excelência que definem um centro médico especializado no tratamento de feocromocitomas e tumores glômicos	page
3. O que é um feocromocitoma? O que é um tumor glômico?	page
4. Quão perigoso é um feocromocitoma?	page
5. Sinais e sintomas dos feocromocitomas e tumores glômicos	page
6. Bioquímica das catecolaminas e metanefrinas	page
7. Exames de imagem	page
8. Preparo pré-operatório dos pacientes portadores de feocromocitomas e tumores glômicos	page
9. Cuidados no intra-operatório dos feocromocitomas	page
10. Cuidados no intra-operatório dos tumores glômicos	page
11. Histologia	page
12. Cuidados pós-operatórios	page
13. Feocromocitomas e tumores glômicos malignos	page
14. Estudos genéticos	page
15. Neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2 e os feocromocitomas	page
16. Doença de von Hippel-Lindau e os feocromocitomas	page
17. Neurofibromatose tipo 1 e os feocromocitomas	page
18. Síndromes dos paragangliomas familiares tipos 1 a 4	page
19. Feocromocitomas na gravidez e infância/adolescência	page
20. Novos genes de susceptibilidade aos feocromocitomas (TMEM127, MAX)	page
21. Mutações, tabelas de mutações e o código genético	page
22. Tabelas de mutações	page
23. Referências	page

## **1. Dicas aos leitores**

Este guia sobre feocromocitomas, paragangliomas, tumores glômicos e síndromes relacionadas é direcionado para pacientes e contém as informações mais recentes, baseadas na melhor prática clínica.

É importante reconhecer as diferentes perspectivas dos leitores em relação às informações contidas neste guia. Por exemplo, em um determinado paciente, o tumor pode ser apenas uma hipótese diagnóstica, entre outras possíveis causas dos sinais e sintomas clínicos apresentados. Em outros, o diagnóstico já foi estabelecido, mas o tumor ainda não foi removido cirurgicamente. Existem ainda aqueles casos em que o tumor já foi removido, entretanto o paciente necessita ser acompanhado clinicamente por prazo indeterminado.

Outros leitores podem estar em busca de informações a respeito do papel dos exames genéticos, ou do significado clínico de determinada alteração genética identificada.

Embora pudéssemos escrever um guia diferente para cada um destes temas, tal estratégia resultaria em um grande volume de informações repetitivas. Então, objetivamos proporcionar ao leitor um guia amplo, porém conciso, a respeito dos diferentes aspectos referentes aos feocromocitomas, paragangliomas, tumores glômicos e síndromes associadas. Cada seção contém comentários que enfatizam as principais questões e suas respostas.

Este guia é baseado em anos de experiência em nossa clínica especializada no tratamento destes pacientes e em pesquisas científicas conduzidas em Freiburg, Alemanha, tanto na área clínica quanto em genética molecular. Diversas figuras foram incluídas para ilustrar as principais imagens e conceitos. Procuramos sempre utilizar uma linguagem leiga para todas as explicações. Sugestões para melhorar este guia são muito bem vindas e poderão ser incorporadas em edições futuras.

## **2. Critérios de excelência que definem um centro médico especializado no tratamento de feocromocitomas e tumores glômicos**

Pacientes portadores de feocromocitomas e paragangliomas devem ser tratados em centros médicos com experiência nesta área. É fundamental, mas não suficiente, que os conceitos contidos neste guia sejam adotados em tais centros. Experiência clínica também se faz necessária. Como a doença é rara, o número de casos novos diagnosticados a cada ano não é grande. Para que determinado centro adquira e mantenha um nível de experiência clínica, pelo menos dez casos devem ser diagnosticados a cada ano. Porém, até grandes centros dificilmente atingirão este número, o que pode ser preocupante para novos pacientes. Levando em consideração que diferentes médicos diagnosticam e operam estes pacientes, é compreensível que em algum momento o nível de experiência necessário não será atingido. A avaliação médica inicial deve ter também um enfoque preventivo; testes genéticos e consultas com um geneticista devem fazer parte desta avaliação. Além disso, é necessário o apoio de um laboratório especializado, bem como suporte clínico e do especialista em genética molecular. Os pacientes certamente se beneficiarão ao receberem o tratamento em tais centros especializados, mesmo que tenham que se deslocar por longas distâncias para receberem um tratamento de excelência.

O tratamento dos pacientes portadores de feocromocitomas, portanto, deve ser feito em centros especializados, que disponham de uma equipe multidisciplinar.

### 3. O que é um feocromocitoma? O que é um tumor glômico?

O sistema nervoso controla uma variedade de processos do corpo humano. Muitos destes processos são autonomicamente (isto é, “automaticamente”) controlados. Exemplos destes processos incluem os batimentos cardíacos, a pressão arterial, o nível de oxigênio e o pH do sangue, a respiração, o suprimento sanguíneo a cada órgão, a manutenção da temperatura corporal e a digestão. O corpo humano possui uma ampla rede regulatória especializada e interconectada, chamada de sistema nervoso autônomo ou paraganglionar (Figura 1). As glândulas suprarrenais, mais especificamente sua região central (chamada de “medula”), são os maiores paragânglios do organismo. As suprarrenais medem aproximadamente 3 x 3 x 1 cm e se localizam sobre os rins. É constituída por uma região central (a “medula”), que é envolta por uma camada chamada de córtex. Os tumores que são derivados da medula das suprarrenais são chamados de feocromocitomas (Figuras 1 e 2). Os paragânglios estão localizados em diversas regiões do organismo, particularmente no tórax e no abdome, ao longo do trajeto de grandes artérias. Os tumores que se originam dos paragânglios são denominados de feocromocitomas extra-adrenais (isto é, localizados fora das glândulas suprarrenais) (Figura 3). A maioria dos feocromocitomas (Figuras 2 a 4) é constituída por tumores benignos e portanto não evolui com metástases. Os feocromocitomas produzem quantidades excessivas de adrenalina (ou epinefrina) e noradrenalina (ou norepinefrina). Ambos hormônios são normalmente produzidos pelas glândulas suprarrenais e outros paragânglios, sendo importantes para seu funcionamento. Tanto os hormônios quanto os produtos de sua degradação (metabólitos) – metanefrina, normetanefrina e ácido vanil-mandélico - podem ser detectados no sangue e na urina. Os sintomas dos feocromocitomas são causados principalmente por excesso destes hormônios na corrente sanguínea. Os sintomas são múltiplos mas frequentemente afetam o sistema cardiovascular. A hipertensão arterial é o sinal mais comum. Quando atinge níveis extremos, torna-se uma situação de risco de vida, visto que pode levar a complicações como insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral hemorrágico (derrame cerebral).

Os feocromocitomas são tumores raros e podem ser esporádicos (quando ocorrem em indivíduos sem histórico familiar) ou familiares. A maioria (aproximadamente 90%) origina-se na medula das glândulas suprarrenais. Os feocromocitomas extra-adrenais são encontrados principalmente próximos das suprarrenais, ou ao longo das grandes artérias em sua proximidade. Os feocromocitomas podem também estar localizados no tórax (feocromocitomas torácicos), mas são muito raros. Quanto à frequência, não há diferença entre os sexos. Tipicamente são diagnosticados entre 30 e 50 anos de idade.

Os tumores glômicos (Figuras 3 e 4) têm origem nos paragânglios da base do crânio e pescoço. Estes paragânglios recebem nomes específicos, conforme sua localização: *glomus caroticum* (glômus carotídeo), *glomus jugulare* (glômus jugular), *glomus tympanicum* (glômus timpânico) e *glomus vagale*

(glômus vaginal). De maneira análoga, seus tumores também recebem denominações específicas: tumor do *glomus caroticum*, etc.

## Nomenclatura

A nomenclatura para os feocromocitomas e os tumores glômicos não é bem definida. Este guia utiliza a nomenclatura mais comum, empregada pela maioria dos médicos. A nomenclatura sugerida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é ligeiramente diferente da utilizada neste guia.

A palavra feocromocitoma se origina da conjunção de radicais gregos: *Phaeos* = aparência, *chromo* = coloração – estes tumores são abundantemente corados pelos sais de crômio e por isso adquirem uma coloração escura característica - *cytoma* = crescimento celular anômalo, tumor.

A OMS limita o uso do termo feocromocitoma apenas aos tumores que se originam nas suprarrenais. Neste guia, não utilizamos a definição da OMS, mas uma definição mais ampla. Os clínicos definem os feocromocitomas não apenas de acordo com sua localização e histologia (características ao microscópio), mas também conforme a presença de sintomas clínicos tais como hipertensão arterial, taquicardia, sudorese excessiva e cefaleia. Estes sintomas também podem ser causados por feocromocitomas extra-adrenais. Os feocromocitomas extra-adrenais recebem a denominação do local em que se originam (por exemplo, feocromocitoma extra-adrenal do abdome, do tórax ou da bexiga).

Paragangliomas. O termo paraganglioma se refere aos tumores dos paragânglios e pode ser utilizado para tumores localizados em qualquer paragânglio do organismo. A OMS limita o termo paraganglioma aos tumores de origem extra-adrenal. De acordo com esta classificação, os tumores glômicos também são considerados paragangliomas. A nomenclatura da OMS também prevê o uso do sítio anatômico de origem em sua nomenclatura (por exemplo, paraganglioma torácico, paraganglioma de cabeça e pescoço). O termo paraganglioma não será utilizado ao longo deste guia.

O sistema paraganglionar é constituído pelos sistemas nervosos autônomo simpático e parassimpático, que por sua vez apresentam funções antagônicas. Algumas vezes, o padrão de coloração pelos métodos histológicos antigos (quando os sais de cromo eram utilizados) é também empregado na classificação dos tumores. Assim, os tumores podem ser classificados em cromafins (simpáticos) ou não-cromafins (parassimpáticos).

Os tumores do sistema nervoso simpático geralmente tornam-se sintomáticos devido à liberação de elevadas concentrações de adrenalina e noradrenalina. Podem também ser denominados paragangliomas

funcionantes (ou secretores). Os tumores do sistema nervoso autônomo parassimpático (ou seja, da base do crânio, pescoço e do tórax) normalmente são não funcionantes, e portanto são também denominados paragangliomas não-secretores.

#### 4. Quão perigoso é um feocromocitoma?

Antes de descrevermos os riscos de um feocromocitoma em detalhes, gostaríamos de lembrar alguns fatos sobre o curso da doença. Boa parte dos pacientes que são submetidos à cirurgia já apresentava a doença há muitos anos. Comumente, pacientes de idade relativamente jovem procuram auxílio médico por dor abdominal. Os sintomas são normalmente inespecíficos, de tal forma que não levantariam a suspeita clínica de um tumor das suprarrenais secretor de hormônios. Mal-estar, dor no peito e suor excessivo são queixas frequentes. Eventualmente, um ecocardiograma pode ser solicitado na avaliação dos sintomas, mas não mostra quaisquer alterações. Muitos pacientes apresentam hipertensão arterial, que normalmente não chama a atenção e acaba sendo tratada com medicamentos comuns (frequentemente, um beta-bloqueador). Então, caso os sintomas persistam, os pacientes podem ser encaminhados a um cardiologista, que por sua vez, possivelmente solicitará um eletrocardiograma e/ou um teste de esforço. Alguns pacientes chegam até a serem submetidos a uma angiografia. Contudo, na grande maioria dos casos, nenhuma anormalidade cardíaca é detectada. Certos pacientes são encaminhados ao psiquiatra, com diagnóstico de transtorno de ansiedade. Eventualmente, devido à insistência do paciente em procurar outros médicos para uma segunda opinião, outras hipóteses são feitas e exames de imagem abdominal tais como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são solicitados, o que acaba levando à detecção do tumor. Finalmente, uma combinação de exames de sangue e urina (catecolaminas e metanefrinas séricas e urinárias), associados aos achados dos exames de imagem, leva ao diagnóstico correto. Com isso, ocorre uma mudança completa do panorama. Os pacientes são agora informados que possuem um tumor perigoso, são internados no hospital (aparentemente às pressas) e preparados para a retirada cirúrgica do tumor. Passam então a ser considerados como um “caso interessante”, e tanto os cirurgiões quanto os anestesistas rapidamente aparecem para avaliar e preparar o paciente para a cirurgia. O tumor, então, é retirado através de um corte “grande o suficiente” para que se tenha uma visão geral da área que contém um tumor tão perigoso. No pós-operatório, a maioria dos pacientes recebe a notícia de que o exame histológico revelou tratar-se de um tumor benigno. Mais recentemente, o paciente pode ser classificado de acordo com um escore (escore de Thompson – ver capítulo 10), que muitas vezes pode trazer informações adicionais sobre o risco de malignidade e predição de prognóstico. Recomendações para o seguimento pós-operatório, quando são feitas, limitam-se às dosagens periódicas de catecolaminas e os teste genéticos são raramente mencionados.

A seguir, resumimos a evolução típica de um feocromocitoma e descrevemos seus riscos.

1. Um feocromocitoma produz os hormônios de stress adrenalina e noradrenalina, e secreta-os episodicamente na corrente sanguínea em grandes quantidades, de forma descontrolada e imprevisível. Isto leva a sintomas, tais como aumento da frequência cardíaca, dores de

cabeça, sudorese excessiva e aumento da pressão arterial, com apresentação episódica ou contínua. A remoção cirúrgica do tumor reverte os sintomas e a hipertensão arterial. Porém, estes tumores, que na maioria das vezes acometem adultos jovens e saudáveis (conforme a experiência do registro Registro Internacional de Feocromocitomas de Freiburg, Alemanha), podem de maneira súbita se tornar uma ameaça iminente à vida. Contudo, complicações que trazem risco de vida são raras atualmente. Normalmente são precedidas por um longo período de sintomas associados a alterações da pressão arterial. Palpitações frequentes, sudorese excessiva e ondas de calor normalmente precedem complicações mais graves como insuficiência cardíaca ou derrame cerebral. Uma conjunção de fatores pode levar a uma crise súbita, por exemplo, quando um tumor não é diagnosticado como um feocromocitoma antes da cirurgia e a sua manipulação durante o ato cirúrgico leva a uma liberação maciça dos hormônios.

2. Frequentemente é questionado se há riscos de se injetar meios de contraste intravenosos em pacientes portadores de feocromocitomas. A experiência acumulada ao longo dos anos no departamento de radiologia da Universidade de Freiburg, Alemanha nos mostra que não. Além disso, não há relatos científicos que sugiram quaisquer riscos e até mesmo em angiografias de coronárias (registradas em nosso serviço) não foram verificadas complicações. Contudo, a angiografia tumoral (exame utilizado para se definir o órgão de origem de um determinado tumor) pode ser arriscada (Figura 5).
3. Antes de procedimentos cirúrgicos deve-se obter um controle adequado da pressão arterial (ver capítulo 7). Os alfa-bloqueadores são os agentes de escolha. Já os beta-bloqueadores devem ser usados apenas quando há taquicardia e um alfa-bloqueador já foi administrado. Contudo, a experiência mostra que o uso dos beta-bloqueadores antes dos alfa-bloqueadores é aparentemente bem menos arriscado do que se pensava.
4. Durante a gestação, o risco de uma crise súbita é significativamente maior, devido ao aumento do volume uterino e aos movimentos fetais (ver capítulo 18).
5. Cerca de 5% dos feocromocitomas podem ser malignos. O tema feocromocitoma maligno será abordado nos capítulos 10 e 12.
6. Em suma, em condições normais, os feocromocitomas não oferecem risco à vida. A retirada cirúrgica deve ser efetuada o mais breve possível e deve-se internar o paciente que apresentar sintomas agudos persistentes ao longo de dias. Situações especiais podem ocorrer em pacientes portadores de feocromocitomas assintomáticos e portadores de mutações nos genes *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHA*, *TMEM127*, *MAX* e *NF1*.

Na nossa experiência, baseada no seguimento por longo prazo destes pacientes, com exceção dos portadores de mutações no gene *SDHB* (que apresentam maior risco de

malignidade), os demais devem apenas ser observados e uma intervenção deve ser feita somente quando aparecerem sintomas. Obviamente, esta conduta deve ser amplamente discutida com o paciente.

## 5. Sinais e sintomas dos feocromocitomas e paragangliomas

Os feocromocitomas são caracterizados pelos efeitos dos hormônios que produzem, particularmente sobre o sistema circulatório. O coração, sob efeito destes hormônios, bate com mais força e mais rapidamente. Normalmente, estas alterações são episódicas. O pulso pode acelerar a mais de 200 batimentos por minuto e muitos pacientes podem literalmente sentir o batimento dos seus corações. Na maior parte das vezes, a avaliação inicial é feita pelo médico generalista ou pelo cardiologista. Frequentemente os sintomas não estão presentes durante a consulta e o médico não encontra uma causa para a queixa do paciente. A pressão arterial pode estar elevada cronicamente ou episodicamente (Figura 6). As elevações repentinas da pressão arterial (chamada de hipertonia intermitente) são típicas dos feocromocitomas. Outros sinais e sintomas incluem dores de cabeça e sudorese excessiva. Alguns pacientes apresentam ondas de calor sem causa aparente, forçando-os inclusive a trocar de roupas. Estas ondas de calor ocorrem de maneira imprevisível, sendo que a frequência dos episódios pode ser bastante variável: desde um único episódio no intervalo de várias semanas até vários no mesmo dia. A lista de sintomas dos feocromocitomas é longa. Os ataques podem levar à ansiedade e às crises de pânico. Frequentemente são acompanhados por palidez da face e aumento do diâmetro pupilar. Fadiga, perda de peso, urgência miccional, diarreia, elevação da glicose sanguínea, arritmias e insuficiências cardíacas podem acontecer (Tabela 1). Os sintomas dos pacientes portadores de feocromocitomas esporádicos são idênticos aos dos pacientes com feocromocitomas hereditários (isto é, pacientes com mutações nos genes *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHA*, *TMEM127* e *MAX*). Todos os feocromocitomas causam os sintomas descritos anteriormente e nenhum dos sintomas está relacionado à localização do tumor.

Tabela 1: Sintomas frequentes dos feocromocitomas

Dores de cabeça	92 %
Ondas de calor/sudorese excessiva	65 %
Taquicardia	73 %
Ataques de pânico	60 %
Agitação	51 %
Dor torácica, abdominal ou pélvica	48 %
Náuseas e vômitos	43 %
Fadiga	38 %
Perda de peso	14 %

Os feocromocitomas assintomáticos são frequentemente detectados em exames de imagem por causas não relacionadas ou em exames de vigilância devido à história familiar de feocromocitomas hereditários. Estes pacientes normalmente apresentam pressão arterial normal, mas podem apresentar concentrações elevadas de catecolaminas séricas ou urinárias.

Tumores glômicos causam desconforto devido à sua localização e tamanho. Os tumores do glomus carotídeo podem ser palpáveis ou até visíveis (Figura 7). Algumas vezes, podem comprimir outras estruturas do pescoço e causar dificuldade à deglutição, por exemplo. Os tumores do glômus timpânico podem causar a sensação de ruídos sincronizados aos batimentos cardíacos ou até perda auditiva. Mesmo os tumores pequenos podem causar sintomas, devido ao espaço limitado do ouvido. Os tumores glômicos normalmente não causam elevações das catecolaminas séricas ou urinárias.

## 6. Diagnóstico laboratorial (bioquímico)

O diagnóstico de feocromocitoma é confirmado por exames laboratoriais e de imagem.

Os exames laboratoriais são feitos em amostras de sangue e em urina de 24 horas (volume total).

Concentrações normais de catecolaminas e seus metabólitos

As valores de referência são dados em g; µg; ng; pg ou mol; µmol; nmol; pmol.

Valores normais para amostras de urina de 24 horas de pacientes adultos (para Freiburg, os valores entre parênteses são os do centro de Dresden, Alemanha)

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

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

Dopamina: < 3.2 µmol/24 h

Metanefrina: 122-1540 nmol/24 h

Normetanefrina: 874-2846 nmol/24 h

Valores de referência para determinações urinárias (urina de 24h) de pacientes adultos (para Freiburg; entre parênteses as referências do laboratório de Dresden) em miligramas e microgramas

Noradrenalina: < 85.5 (< 80) µg/24 h

Adrenalina: < 22 (< 20) µg/24 h

Metanefrina: < 302 µg/24 h

Normetanefrina: < 527 µg/24 h

3-metoxitiramina: < 434 µg/24 h

Valores de referências para determinações plasmáticas em Freiburg e Dresden:

Noradrenalina: < 460 ng/l

Adrenalina: < 90 ng/l

Metanefrina: < 70 ng/l

Normetanefrina: < 120 ng/l

Tabela de conversões para o sistema internacional:

Noradrenalina: ng/l x 0.0059 = nmol/l

Adrenalina: ng/l x 0.0055 = nmol/l

Dopamina: ng/l x 0.0065 = nmol/l

Metanefrina: ng/l x 0.0051 = nmol/l

Normetanefrina: ng/l x 0.0054 = nmol/l

Biossíntese e metabolismo das catecolaminas

Os hormônios são substâncias produzidas pelas glândulas endócrinas e liberadas na corrente sanguínea. As catecolaminas são hormônios que são produzidos principalmente pelas glândulas suprarrenais, e em menor escala pelas células paraganglionares (sistema nervoso simpático). As principais catecolaminas são adrenalina e noradrenalina. Normalmente, sua liberação na corrente sanguínea ocorre em resposta ao stress. O nome “catecolaminas” é derivado de sua estrutura química, que contem o radical catecol (1,2-diidroxibenzeno). A medula das suprarrenais produz principalmente a adrenalina. A noradrenalina é produzida principalmente pelas células nervosas dos paragânglios, embora também seja produzida pela medula das suprarrenais em uma menor quantidade. A biossíntese e a degradação das catecolaminas é um processo complexo. As principais etapas estão sumarizadas na Figura 8. O processo de biossíntese se inicia com a conversão do aminoácido tirosina em Dopa, pela enzima tirosina-hidroxilase. Em seguida, a Dopa é convertida em dopamina, que em sequência é convertida em noradrenalina. Este processo ocorre tanto na medula das suprarrenais quanto nas células nervosas dos paragânglios. Porém, a síntese da adrenalina, que é feita pela enzima feniletanolamina-N-metil-transferase a partir da noradrenalina, ocorre apenas na medula da suprarrenal.

As vias de degradação e suas enzimas estão representadas na Figura 9. As concentrações séricas das catecolaminas e seus metabólitos são determinadas por diferentes métodos (HPLC, LC-MS/MS, ELISA, RIA). Para determinação das metanefrinas séricas, os ensaios ELISA e RIA apresentam acurácia inferior ao HPLC e ao LC-MS/MS. Os valores normais variam de acordo com o método utilizado. A interpretação dos valores séricos de catecolaminas e metanefrinas, portanto, dependem do método utilizado para sua determinação.

Além dos feocromocitomas, outras condições tais como alguns alimentos e medicações, condições clínicas, fatores endógenos e stress, podem levar a elevações nas concentrações das metanefrinas ou catecolaminas séricas. Elevações discretas, próximas ao limite superior da normalidade (a chamada zona cinzenta), não indicam necessariamente a presença de um feocromocitoma, e frequentemente são explicadas pelos fatores citados anteriormente. Contudo, a definição desta zona cinzenta não é exata. Para a noradrenalina, por exemplo, pode corresponder a duas vezes do limite superior da normalidade. Nesta situação, deve-se verificar com o paciente se está em uso de alimentos ou medicações que possam explicar estes valores. Se possível, estes fatores devem ser removidos e as dosagens repetidas. Eventualmente, pode-se realizar o teste da clonidina, caso a dúvida persista. Os principais medicamentos que podem levar às elevações das concentrações das catecolaminas e metanefrinas são os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da MAO, a metil-dopa e os estimulantes de maneira geral. Dentre os alimentos, podemos citar o chá preto, a banana e as amêndoas.

A amostra de urina de 24 horas deve ser coletada em um recipiente que contenha solução de ácido clorídrico a 10%, o que evita a degradação das catecolaminas e seus metabólitos. Entretanto, alguns laboratórios acrescentam o ácido apenas após a urina ser entregue, para armazenamento prolongado da amostra.

Para as determinações séricas, o ideal é que se coloque uma cânula em veia do antebraço e que a amostra seja colhida após pelo menos 20 minutos de repouso com o paciente em posição supina. A amostra deve ser imediatamente resfriada em gelo até seu encaminhamento ao laboratório.

#### Teste da clonidina

A clonidina é uma medicação utilizada no tratamento da hipertensão arterial, que inibe a secreção de

adrenalina e noradrenalina. Este efeito na redução das concentrações séricas das catecolaminas é utilizado como uma ferramenta diagnóstica na investigação dos feocromocitomas. O teste consiste em medir a normetanefrina plasmática antes e 3 horas após a administração de 300 mg de clonidina em dose única. Um teste negativo (redução apropriada da normetanefrina plasmática) exclui a presença de um feocromocitoma. O teste da clonidina pode ser realizado fora do ambiente hospitalar. Contudo, o paciente não deve dirigir após o teste, uma vez que a clonidina causa sedação.

## 7. Exames de Imagem

Ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e exames de imagem por radioisótopos (medicina nuclear) tais como cintilografia com MIBG, octreoscan, DOTATATE-PET, DOPA-PET e FDG-PET são utilizados no diagnóstico dos feocromocitomas. Os exames de imagem por radioisótopos podem ser combinados com TC ou RM (por exemplo, DOPA-PET-CT).

### Ultrassonografia

A ultrassonografia é um exame muito comum e amplamente disponível. Boa parte dos pacientes com feocromocitoma acaba realizando uma ultrassonografia de abdome para investigar um quadro de dor abdominal inespecífico. Contudo, devido a estes tumores estarem localizados em posição posterior aos órgãos abdominais, frequentemente não são visualizados. Em 1993, nós demonstramos uma sensibilidade de 40% da ultrassonografia na identificação dos feocromocitomas. Em mãos experientes, esta sensibilidade pode ser consideravelmente maior.

### Tomografia computadorizada

A TC é realizada sob a administração de meio de contraste endovenoso. A creatinina sérica deve ser medida antes da realização do exame, uma vez que o meio de contraste pode piorar a função renal em pacientes com doença pré-existente. Portanto, a TC não é recomendada caso a concentração de creatinina seja superior a 1,5 mg/dl. Além disso, o meio de contraste pode causar hipotireoidismo e o valor do TSH também deve ser mensurado antes da realização do exame. A TC produz cortes transversais seriados do corpo e apresenta uma resolução de 1-2 mm.

### Ressonância magnética (RM) (Figuras 4a, b, d, e, 10a, 11)

A RM também é feita com a administração de contraste endovenoso, mas o risco de disfunção renal é significativamente inferior ao da CT. De qualquer forma, o exame não é recomendável se a concentração sérica de creatinina for superior a 1,5 mg/dl. Os aparelhos de ressonância magnética emitem ruídos muito intensos, sendo recomendável o uso de protetores auditivos. Além disso, o exame é longo (aproximadamente 20 a 40 minutos) e o paciente deve permanecer imóvel e em um espaço muito restrito. Isto pode ser um problema para alguns pacientes, principalmente as crianças e os que sofrem de claustrofobia. Estes pacientes podem necessitar de sedação para a realização do exame. As imagens da ressonância magnética são geradas baseando-se nas diferenças das propriedades físico-químicas dos diferentes tecidos, o que leva a comportamentos diferentes quando submetidos a um campo magnético. A captação do sinal emitido pelos tecidos submetidos ao campo magnético (ressonância) gera imagens em diferentes tons de cinza de acordo com as propriedades do tecido em questão. Ainda, o aparelho pode obter os sinais em diferentes tempos de captação ( $T_1$  e  $T_2$ ), o que leva a imagens com características diferentes. Os feocromocitomas e

paragangliomas apresentam um brilho intenso e característico (hipersinal) nas imagens em T<sub>2</sub>. Meios de contraste são aplicados imediatamente antes da realização do exame, a fim de realçar as diferenças estruturais. A ressonância gera cortes transversais, frontais e laterais do corpo humano. Os cortes frontais permitem uma visualização completa dos tumores (com uma resolução espacial de 5 mm, os tumores são visíveis em 8 – 10 cortes) no abdome posterior (retroperitônio), onde mais de 95% dos feocromocitomas estão localizados.

Exames de imagem por radioisótopos (medicina nuclear - Figuras 10, 11, 14)

Os exames de imagem por radioisótopos são normalmente utilizados para confirmar os achados da tomografia computadorizada ou ressonância magnética, para excluir tumores múltiplos e para avaliar características funcionais dos feocromocitomas e paragangliomas. Vários radiotraçadores são disponíveis para o estudo destes tumores.

Um dos mais comuns é o [<sup>123</sup>I] MIBG, usado para a realização de uma cintilografia (Figura 11). Um achado positivo é altamente sugestivo de um feocromocitoma adrenal ou extra-adrenal. Em casos de feocromocitomas malignos, a cintilografia com [<sup>123</sup>I] MIBG permite ainda a detecção das metástases. Feocromocitomas muito pequenos podem não ser detectados devido a limitações na resolução espacial do método. Os pacientes devem tomar perclorato por via oral, pelo menos 30 minutos antes da injeção do [123I] MIBG, para evitar a captação do iodo-123 pela tireoide. A imagem é realizada 4 e 24 horas após a injeção do [123I] MIBG, sendo necessárias, portanto, duas visitas do paciente ao laboratório. Outra desvantagem é a interferência de diversos medicamentos com o [123I] MIBG, que devem ser interrompidos sempre que possível. Dentre estes medicamentos estão diversos anti-hipertensivos e medicamentos para o coração, bem como anti-depressivos.

Outros radiotraçadores como o [<sup>18</sup>F] DOPA-PET (Figuras 10b, 11) e o [<sup>18</sup>F] DOPA-PET/CT produzem imagens bem mais precisas, mas estão disponíveis apenas em centros de excelência. [<sup>18</sup>F] DOPA é um precursor dos hormônios produzidos pelos feocromocitomas (catecolaminas), sendo incorporado pelas células tumorais. O pré-tratamento com perclorato não é necessário e o exame é realizado apenas 90 minutos após a injeção do radiotraçador. Em comparação à cintilografia com [<sup>123</sup>I] MIBG, o SPECT [<sup>18</sup>F], DOPA-PET produz imagens com maior resolução e maior contraste, possibilitando até mesmo a detecção dos menores tumores. Radiotraçadores alternativos, como Octreoscan, [<sup>68</sup>Ga] DOTATOC-PET e [<sup>68</sup>Ga] DOTATATE-PET/CT são raramente utilizados, exceto no diagnóstico dos feocromocitomas malignos (ver capítulo 12). Para estes casos, o [<sup>18</sup>F] FDG PET é muito sensível, especialmente quando associados às mutações germinativas do gene *SDHB*.

A combinação dos exames de imagem convencionais (tomografia computadorizada e ressonância magnética) com os exames de medicina nuclear é bastante útil, sobretudo nos feocromocitomas do

tórax e da pelve. As figuras a seguir exemplificam feocromocitomas do tórax posterior (Figuras 18 e 30), próximo ao coração (Figuras 19, 57 e 58) e na pelve (Figuras 3 e 17).

#### Avaliação radiológica dos tumores glômicos

Os mesmos métodos de imagem descritos na seção anterior podem ser utilizados no diagnóstico dos tumores glômicos. Além disso, [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC-PET/CT, e [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET/CT apresentam bons resultados para o diagnóstico de tumores múltiplos. A ultrassonografia permite a detecção de nódulos aumentados na região cervical. Porém, a distinção entre um linfonodo e um tumor glômico por este método pode ser uma tarefa difícil. A ressonância magnética é atualmente o “padrão-ouro” dos métodos de imagem para a detecção dos tumores glômicos. O exame é feito após a injeção do contraste endovenoso. As figuras a seguir exemplificam tumores glômicos. As figuras 12 e 20 mostram um tumor do glômus carotídeo. Exemplos de tumores do glômus jugular e timpânico são mostrados na Figura 21 e um tumor do glômus vagal é mostrado na Figura 13. [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA, [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC-PET/CT, e [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET/CT são exames comparáveis na detecção dos tumores glômicos. Estes exames tem uma duração entre 90 minutos e 2 horas e toda a região entre a cabeça e a pelve é mapeada. Este tipo de exame (PET/CT) é superior para o diagnóstico de tumores múltiplos e tumores metastáticos em relação aos métodos convencionais (Figura 14).

Angiorressonância ou angiotomografia são exames adicionais que também podem ser utilizados na avaliação destes tumores (Figura 15).

#### Considerações organizacionais

A disponibilidade de diversos tipos de exames hormonais e radiológicos levanta a questão de qual a melhor estratégia (combinação de exames) deve ser realizada para fins diagnósticos. Os exames hormonais e os de imagem são complementares no diagnóstico e na avaliação inicial, enquanto os métodos de medicina nuclear são utilizados como exames confirmatórios e para exclusão de tumores múltiplos e metastáticos durante o preparo para a abordagem cirúrgica.

Dentre as considerações organizacionais para planejamento dos exames devem ser incluídas a fabricação e a entrega dos radiotraçadores, bem como a duração dos procedimentos. A cintilografia com MIBG tem duração de 24 horas, enquanto o DOPA-PET leva apenas uma hora para ser realizado.

## 8. Cuidados pré-operatórios dos feocromocitomas e tumores glômicos

Dentre os exames pré-operatórios, deve-se incluir um hemograma completo, testes de coagulação sanguínea e um eletrocardiograma. Além disso, a pressão arterial deve ser normalizada. Medidas seriadas da pressão arterial devem ser realizadas. Os alfa-bloqueadores tem um importante papel no controle pressórico pelo fato de bloquearem as ações das catecolaminas. Os alfa-bloqueadores promovem vasodilatação e portanto aumentam o risco de colapso vascular se a pressão arterial cair. Os pacientes devem ser monitorados de perto, especialmente no início do tratamento e devem ser orientados a ingerir líquidos em grandes quantidades. Recomenda-se a ingestão de 1 litro nos primeiros 30 a 60 minutos (após a dose do alfa-bloqueador) e posteriormente 3 litros ao longo do dia. A dose inicial do alfa-bloqueador a ser administrada é de 10 mg de fenoxibenzamina (nome comercial, Dibenzylina) 3 vezes ao dia. Incrementos para 20 mg ou 30 mg 3 vezes ao dia normalmente são suficientes para a normalização da pressão arterial. Contudo, este medicamento não **se encontra** disponível no Brasil. Alternativamente, pode-se utilizar o prazosin (dose 1 – 16 mg/dia) ou o doxazosin (1 – 8 mg/dia).

A manipulação cirúrgica destes tumores produtores de catecolaminas pode levar a uma liberação maciça destes hormônios no ato cirúrgico. Tradicionalmente, a fenoxibenzamina ou alternativamente o prazosin/doxazosin são utilizados para prevenir elevações da pressão arterial secundárias ao excesso de catecolaminas no intra-operatório. Recomenda-se iniciar a medicação uma semana antes da cirurgia. Caso o paciente persista taquicárdico, um beta-bloqueador pode ser administrado, sempre após o alfa-bloqueador ter sido iniciado. A normalização da pressão arterial deve ser demonstrada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) antes da cirurgia. Contudo, o efeito do bloqueio farmacológico pré-operatório no preparo para a cirurgia não foi claramente demonstrado. Mesmo com altas doses de medicações, existe a possibilidade da ocorrência de picos hipertensivos durante a cirurgia, tornando o preparo pré-operatório questionável. Infelizmente, até o momento não existem respostas claras se os pacientes devem ou não ser tratados, de tal forma que alguns médicos recomendam o tratamento e outros o dispensam caso o paciente já se encontre normotenso.

A cirurgia é realizada sob anestesia geral. Frequentemente, antes da cirurgia, um cateter é inserido na artéria do pulso, a fim de que a pressão arterial possa ser monitorizada em tempo real durante toda a cirurgia. Um segundo cateter é inserido em uma veia central (do pescoço) para que a pressão arterial possa ser rapidamente controlada pelo anestesista através de medicações endovenosas, antes que uma crise hipertensiva ocorra.

Em centros de excelência, a permanência dos pacientes na unidade de terapia intensiva é necessária apenas por duas ou três horas, sendo em seguida liberados para a enfermaria. Raramente permanecem em observação na unidade de terapia intensiva por 24 horas.

## 9. Cirurgia dos feocromocitomas

Tumores localizados nas suprarrenais

Nos últimos anos, a cirurgia para retirada dos feocromocitomas sofreu mudanças dramáticas. A introdução da cirurgia minimamente invasiva (endoscópica) foi um marco no tratamento cirúrgico destes tumores (Figura 16). A maioria dos feocromocitomas está localizada nas suprarrenais ou na sua proximidade (retroperitônio), de tal forma que a janela cirúrgica pode ser através do abdome (laparoscópica) ou da região dorsal (retroperitonioscópica). A cirurgia endoscópica requer prática e deve ser realizada apenas por cirurgiões especializados em cirurgia minimamente invasiva das suprarrenais. Vale a pena lembrar que o procedimento minimamente invasivo deve ser realizado para a maior parte dos tumores, independente de seu tamanho e localização, de tal forma que nos dias de hoje a cirurgia aberta tornou-se totalmente obsoleta. Mesmo os tumores fora das suprarrenais são removidos através de técnicas endoscópicas. Apesar da cirurgia minimamente invasiva ser realizada sob anestesia geral, a recuperação é muito rápida, e a dor no pós-operatório é de curta duração e baixa intensidade. Dessa forma, já no dia da cirurgia o jejum pode ser suspenso e o paciente pode se movimentar livremente. O período médio de internação hospitalar gira em torno de 3-5 dias. Complicações tais como infecções ou sangramentos são muito raras. De acordo com a literatura, o tempo cirúrgico da cirurgia minimamente invasiva não é superior ao da cirurgia tradicional. O procedimento endoscópico é realizado através de 3 a 5 pequenas incisões (5-10 mm) para a introdução da câmera e os demais instrumentos cirúrgicos. Caso haja dificuldade na localização do tumor, uma ultrassonografia por via endoscópica também pode ser realizada. Recentemente, avanços técnicos possibilitaram a retirada endoscópica através de incisão única (chamada de SARA). Por esta técnica, todos os instrumentos são inseridos através de uma incisão única (Figura 16).

Durante a retirada cirúrgica de um feocromocitoma, sempre que possível, deve-se tentar preservar a função do córtex (adrenalectomia parcial). Isso significa que apenas o tumor deve ser retirado, de forma que o tecido glandular normal seja poupado. Este tipo de procedimento é extremamente relevante para pacientes com feocromocitomas bilaterais. Nestes casos, deve-se tentar preservar o máximo possível de tecido normal, em ambos os lados. Como a cirurgia minimamente invasiva promove uma visão ampliada dos órgãos e tecidos, a distinção entre os tecidos normal e tumoral torna-se mais fácil neste tipo de procedimento. Dessa forma, a preservação do córtex torna-se relativamente fácil em mãos experientes. Foi demonstrado que de 10 pacientes com feocromocitomas bilaterais submetidos à adrenalectomia parcial, 9 mantiveram uma produção de cortisol adequada. Apenas nos casos de tumores volumosos (> 6-8 cm) a preservação da função do córtex pode não ser possível.

Após cirurgias bilaterais, a produção de cortisol deve ser testada através do estímulo com ACTH sintético (teste da cortrosina – ver seguimento pós-operatório, capítulo 11), para que seja excluída insuficiência adrenal.

#### Seguimento/reoperações

Reoperações para recorrências locais de feocromocitomas constituem um desafio para o cirurgião. A fibrose que se desenvolve após o primeiro procedimento torna o segundo ato ainda mais difícil. Foi demonstrado que o melhor acesso para uma reoperação é pelo retroperitônio (retroperitonioscopia). Esta técnica permite a remoção segura dos tumores recorrentes.

## Tumores na infância

Os feocromocitomas e tumores glômicos são muito raros em crianças. Contudo, sua localização é semelhante à dos adultos e adolescentes. A cirurgia é mais difícil devido ao tamanho do paciente, e também deve ser realizada por via endoscópica.

## Tumores extra-adrenais do abdome e tumores da bexiga

A maioria dos tumores extra-adrenais está localizada nas proximidades das suprarrenais ou dos grandes vasos abdominais (isto é, aorta e veia cava inferior) (Figuras 4B, 17, 51). Alguns tumores podem ainda estar localizados no espaço entre a aorta e a veia cava. A cirurgia para remoção destes tumores constitui um desafio ainda maior. O cirurgião deve decidir qual é o procedimento melhor e mais seguro (aberto versus endoscópico). Fatores que influenciam nestas decisões incluem tamanho, número de tumores (único versus múltiplos) e comportamento biológico. Sem dúvida, a cirurgia minimamente invasiva é igualmente vantajosa aos pacientes portadores de feocromocitomas extra-adrenais em termos de rapidez na recuperação e mínimo desconforto. Porém, como é tecnicamente difícil, deve ser feita apenas em centros altamente especializados.

Feocromocitomas da bexiga são bastante raros (Figuras 4E, 17). Tradicionalmente são removidos por cirurgia aberta. Após a retirada do tumor, as bordas da ferida são unidas através de uma sutura. Em casos selecionados, a remoção endoscópica pode ser possível.

## Tumores da cavidade torácica

Os feocromocitomas do tórax podem se localizar tanto na parte posterior da cavidade (no chamado tronco simpático) quanto próximos ao coração, no mediastino. Exemplos de tumores localizados no tronco simpático são mostrados pelas Figuras 18 e 61. A Figura 19 exemplifica um tumor próximo ao coração.

Tumores do tronco simpático podem ser removidos por via endoscópica. Durante o procedimento, apenas um dos pulmões é ventilado (o que é suficiente para garantir a oxigenação do sangue). O outro pulmão é esvaziado, abrindo espaço para a introdução de instrumentos endoscópicos e para a remoção do tumor. Deve-se tomar extremo cuidado para não causar lesões aos vasos que irrigam a medula, especialmente em casos de grandes tumores do tronco simpático.

Tumores do mediastino devem ser removidos por via aberta, por um cirurgião cardíaco ou por um cirurgião torácico. Tumores pequenos são normalmente removidos sem complicações. Contudo, em tumores grandes (Figura 19), a cirurgia pode causar danos permanentes (por exemplo, lesão a diversos nervos) e alguns tumores podem não ser ressecáveis.

## Tratamento dos feocromocitomas silenciosos

Os feocromocitomas silenciosos são tumores que foram diagnosticados como feocromocitomas pelos métodos de imagem, mas não produzem quaisquer sintomas. Tais tumores são frequentemente encontrados em pacientes portadores de mutações germinativas dos genes *RET*, *VHL*, *SDHB* e *SDHD*. Nestes pacientes, os feocromocitomas são normalmente identificados durante a avaliação clínica de um indivíduo assintomático, portador da mutação germinativa; (,) durante o seguimento clínico de um paciente com histórico de feocromocitoma; ou em pacientes portadores de tumores relacionados (por exemplo, o carcinoma medular de tireoide) que foram identificados como portadores de uma mutação germinativa (no caso, do gene *RET*). Se estes feocromocitomas assintomáticos devem ou não ser removidos é controverso. Em todo caso, estes pacientes devem ser seguidos de perto. Deve-se constantemente monitorar a pressão arterial, seja através de medidas seriadas, seja através do MAPA (que deve ser realizado sempre que possível). Diversos aspectos devem ser levados em consideração:

1. Em mulheres jovens, recomenda-se a remoção do tumor, visto que durante a gestação o aumento da pressão abdominal causado pelo útero em crescimento, somado aos movimentos fetais pode iniciar os sintomas ou mesmo deflagrar uma crise adrenérgica. Isto se aplica aos tumores da cavidade abdominal.
2. Mutações germinativas específicas podem favorecer ou adiar a cirurgia. Mutações do *RET* e *SDHD* estão raramente associadas à malignidade, favorecendo a conduta expectante. No caso do *VHL*, embora a frequência de malignidade seja um pouco maior, não há dados suficientes para de indicar ou adiar a cirurgia. Já as mutações do *SDHB* estão associadas à malignidade em cerca de um terço dos pacientes. Neste caso, a ressecção cirúrgica é favorecida.
3. As catecolaminas e/ou metanefrinas podem estar normais ou elevadas. No segundo caso (catecolaminas/metanefrinas elevadas), a maioria dos médicos é favorável à cirurgia, embora não existam dados na literatura que suportem esta conduta.

## 10. Cirurgia dos tumores glômicos

Os tumores glômicos de cabeça e pescoço (paragangliomas de cabeça e pescoço) constituem um grupo bem definido. Estes tumores se evidenciam pelos seus efeitos de massa, compressivos ou infiltrativos em estruturas adjacentes e pela ausência de sintomas de secreção hormonal, tais como elevação da pressão arterial ou ondas de calor. São derivados do sistema nervoso parassimpático e são fracamente corados pelos corantes histológicos (não-cromafins). A maioria destes paragangliomas chega a passar despercebida, uma vez que são tratados por outros especialistas, tais como otorrinolaringologistas, cirurgiões vasculares e até mesmo neurocirurgiões.

Os tumores do glômus carotídeo são os mais comuns (Figuras 7, 12 e 20). Localizam-se próximo à artéria carótida comum e à bifurcação da artéria carótida interna e externa. Dessa forma, estão próximos ao nervo vago e às grandes veias do pescoço. Como todos os outros paragangliomas, são tumores altamente vascularizados.

Existe uma classificação especial de acordo com a extensão local dos tumores glômicos, proposta inicialmente por Shamblin (Figura 20). Classe I de Shamblin (Figura 20A): tumores próximos aos grandes vasos (artérias carótida interna e externa). Classe II de Shamblin (Figura 20B): os tumores envolvem parcialmente os grandes vasos. Classe III de Shamblin (Figura 20C): os tumores envolvem totalmente os grandes vasos.

A remoção cirúrgica dos tumores do glômus carotídeo é um procedimento de alta dificuldade, devido à proximidade destes tumores com os grandes vasos e envolvimento de diversos vasos de menor calibre. São cirurgias tecnicamente difíceis e bastante longas. Se por um lado as estruturas vasculares e nervosas devem ser preservadas, por outro, todos os vasos que irrigam o tumor devem ser ligados. Complicações frequentes incluem hemorragias de grande monta, lesão aos nervos cranianos (em especial ao nervo vago), que trazem como consequência dificuldades para deglutir e dor de garganta.

Os tumores do glômus jugular e timpânicos são menos frequentes (Figura 21). Estas duas estruturas anatômicas estão tão próximas, que os tumores derivados delas são chamados muitas vezes de tumores do glômus jugular-timpânico. O cirurgião de cabeça-e-pescoço, Fisch, classificou estes tumores em 4 estádios (A a D). As Figuras 21 A-D exemplificam cada estágio destes tumores. A classificação ajuda no preparo cirúrgico e na comparação no desfecho pós-operatório. Um sintoma clássico destes tumores é o chamado zumbido pulsátil: o paciente percebe um zumbido que se intensifica a cada batimento cardíaco, além de perda auditiva no ouvido afetado. Os tumores do glômus jugular-timpânico também são localizados próximos às estruturas nobres, como artérias, veias e nervos (por exemplo, o nervo vago e o nervo facial). A remoção cirúrgica destes tumores

também é bastante difícil e danos permanentes podem resultar tanto do tumor em si, quanto do procedimento cirúrgico.

Avanços na área de genética molecular terão um impacto significativo no tratamento dos tumores glômicos. Além de proporcionar uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares, sabe-se que os pacientes portadores de mutações dos genes *SDHB*, *SDHC* e *SDHD* apresentam maior risco para o desenvolvimento destes tumores. Dessa forma, recomenda-se avaliação radiológica periódica para que o diagnóstico seja efetuado em uma fase assintomática. Deve ser levado em consideração o momento da remoção destes tumores: logo ao diagnóstico ou em uma fase posterior, para aqueles tumores que apresentarem um crescimento lento. Informações adicionais estão no Capítulo 13, diagnóstico genético e síndromes dos paragangliomas familiares.

## 11. Histologia

Feocromocitomas e paragangliomas são formados por células principais e células de suporte (“estroma”), formando um arranjo em ninhos celulares (“Zellballen”). As células principais podem ser bastante pleomórficas, frequentemente com um núcleo grande e proeminente. São estas as células responsáveis pela síntese e armazenamento das catecolaminas. A positividade imunohistoquímica para cromogranina A e sinaptofisina confirmam sua origem neuroendócrina. As células de suporte são delgadas, com projeções dendríticas e núcleos pequenos. Uma rica vascularização, formada por capilares e alguns vasos de maior calibre também é uma característica marcante destes tumores. Os feocromocitomas também podem apresentar alterações degenerativas, tais como necrose e tecido cicatricial (traves fibrosas).

O tumor normalmente cresce em um arranjo em ninhos e é bastante vascularizado (Figura 22). Diferente da maioria dos tumores, a análise histológica não é capaz de distinguir os tumores benignos dos malignos. Um tumor só pode ser classificado como maligno na presença de metástases, sejam linfonodais ou à distância. Os sítios mais frequentes de metástases são: pulmões, fígado e ossos.

A invasão de tecidos adjacentes, embora sugestiva, não é necessariamente indicativa de malignidade. Outras características sugestivas de malignidade incluem alto índice proliferativo, pleomorfismo celular, núcleos atípicos (Figura 23) e invasão vascular (Figura 25).

A análise histológica é feita pelo patologista, e pode ser classificada de acordo com alguns escores de pontos. O sistema de classificação mais comum é o de Thompson (Tabela 2). O objetivo do escore é a predição de malignidade. Contudo, este sistema de classificação não é amplamente aceito. Uma interpretação incorreta do sistema de classificação histológica pode trazer mais incerteza aos pacientes. O sistema de classificação é capaz apenas de sugerir um risco maior de malignidade, o que pode ser útil no seguimento. Outra situação que pode gerar confusão é quando o cirurgião relata remoção completa da lesão, mas o patologista não é capaz de confirmar o achado. Em casos duvidosos, deve-se dar maior peso à experiência do cirurgião.

Tabela 2: Sistema de classificação histo-morfológica para a avaliação de feocromocitomas benignos e malignos (PASS=Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)

PASS < 3; sugestivo de feocromocitoma benigno; PASS > 4; sugestivo de feocromocitoma maligno (modificado de Thompson, Am J Surg Pathol 2002;26: 551-566).

<b>Características</b>	<b>Score</b>
Padrão difuso/grandes ninhos celulares	2
Mitoses atípicas	2
Necrose	2
Invasão extra-adrenal	2
Alta densidade celular	2
Invasão vascular	1
Monotonia celular	2
Invasão de cápsula	1
Células fusiformes	2
Pleomorfismo nuclear	1
Índice mitótico (>3/campo de grande aumento)	2

### Imuno-histoquímica

A coloração imuno-histoquímica é baseada em anticorpos direcionados às proteínas específicas. Rotineiramente, a cromogranina A e a sinaptofisina são utilizadas para diferenciar o tecido tumoral dos tecidos adjacentes.

Nos últimos anos, a coloração imuno-histoquímica também desempenha um papel na pesquisa de padrões de coloração anômala das proteínas conhecidas. Caso um padrão anômalo seja observado, é possível que a proteína apresente um defeito estrutural causado, por exemplo, por mutações no gene que a codifica. Exemplificando, a coloração pelo anticorpo anti-SDHB mostra claramente a presença do complexo SDHB-SDHC-SDHD através de uma coloração positiva (Figura 26A). Caso a coloração seja negativa, é presumido que um dos três genes que codificam as proteínas do complexo apresente uma mutação (Figura 26B). Isto facilita o direcionamento do estudo molecular de um determinado paciente.

Até o momento, imuno-histoquímica para as proteínas TMEM127, SDHA e MAX, também estão disponíveis, mas seu uso prático ainda não foi estabelecido.

## 12. Cuidados pós-operatórios

O seguimento pós-operatório dos feocromocitomas e tumores glômicos objetivam:

1. Documentar a eficácia da cirurgia
2. Estabelecer o risco de um segundo tumor, através do estudo dos genes de susceptibilidade (RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 e MAX)
3. Discutir os achados histológicos com o paciente. Diante da rara possibilidade de um feocromocitoma ou tumor glômico maligno, considerar tratamento sistêmico com radiofármacos ou agentes quimioterápicos.

Normalmente o cirurgião informará ao paciente que o tumor foi totalmente removido. Por esta razão, frequentemente o seguimento pós-operatório é negligenciado. As medicações pré-operatórias são suspensas e o paciente é considerado curado. Contudo, alguns pacientes sentem-se desconfortáveis por apresentarem um tumor tão raro e não serem seguidos, de tal forma que o seguimento pós-operatório é sempre aconselhável. O seguimento deve ser feito por um endocrinologista, no caso dos feocromocitomas, ou por um cirurgião de cabeça e pescoço, no caso dos tumores glômicos. A pressão arterial deve ser monitorada e valores normais devem ser obtidos sem medicações.

Após a retirada completa do tumor, as concentrações hormonais (catecolaminas e/ou metanefrinas) devem retornar à faixa da normalidade. Este fato deve ser documentado laboratorialmente no pós-operatório. Exames radiológicos para comprovar a retirada completa do tumor geralmente não são necessários, uma vez que a pressão arterial se normalize.

Uma situação especial é cirurgia de tumores bilaterais, ou a de recidiva contralateral (Figura 26). Neste caso, é necessária a comprovação da manutenção da função adrenal, através do teste da cortrosina, mesmo que o paciente não apresente sintomas. Ao contrário da função medular, cuja perda é contrabalançada pela produção hormonal compensatória das terminações do sistema nervoso simpático, a função cortical é definitivamente perdida. O teste da cortrosina visa verificar se o córtex da suprarrenal remanescente é capaz de produzir quantidades suficientes de hormônios. A cortrosina, um análogo sintético do ACTH (hormônio secretado pela glândula hipófise, que em condições normais estimula a produção de cortisol pelo córtex das suprarrenais), é infundida por via endovenosa e as concentrações séricas do cortisol são determinadas após 30 e 60 minutos. Este teste pode ser realizado ambulatorialmente (Figura 27).

Caso seja identificadas mutações nos genes de susceptibilidade, é necessário o seguimento por toda a vida. O seguimento nestes casos será discutido em detalhes no capítulo que descreve os tumores de origem genética.

### 13. Feocromocitomas e tumores glômicos malignos

Os feocromocitomas e os tumores glômicos malignos são tratados de maneira semelhante aos benignos. De maneira geral, cerca de 5-10% dos feocromocitomas são malignos; a malignidade entre os tumores glômicos é um fenômeno ainda mais raro. O diagnóstico de malignidade é feito após ser demonstrada e confirmada histologicamente a presença de metástases. Alternativamente, as metástases podem ser demonstradas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética e confirmadas por concentrações elevadas de catecolaminas. A demonstração das metástases captantes na cintilografia com [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG, PET-CT com [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA, [ $^{18}\text{F}$ ] FDG [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC, ou [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET/CT é prova ainda mais definitiva de malignidade. As metástases geralmente estão localizadas nos linfonodos, pulmões, fígado e ossos (Figura 29).

A presença de feocromocitomas múltiplos, fora das suprarrenais (na cavidade abdominal, por exemplo), pode ser facilmente confundida com metástases linfonodais, podendo levar ao falso diagnóstico de feocromocitoma maligno (Figura 30).

O tratamento está indicado a partir do momento em que as metástases são identificadas. Contudo, se as metástases linfonodais forem completamente ressecadas no ato cirúrgico ou o quadro histológico for sugestivo de doença maligna, o tratamento complementar não está indicado. Estes pacientes, contudo, devem ser seguidos com cuidado. A principal modalidade terapêutica é a cirurgia. Todas as metástases devem ser removidas sempre que possível. Outras opções terapêuticas apresentam efeito muito questionável.

#### Tratamento com radiofármacos

O tratamento com [ $^{131}\text{I}$ ] MIBG está indicado sempre que as metástases forem detectadas à cintilografia com [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG. A dose habitual de [ $^{131}\text{I}$ ] MIBG para o tratamento da doença metastática varia entre 3,7 a 11,2 GBq por aplicação. Normalmente, vários tratamentos são necessários e podem ser repetidos a cada dois meses. A equipe do pesquisador P.A. Fitzgerald, de São Francisco, USA advoga a administração de uma dose substancialmente maior, de 29,6 GBq. Nesta dose, os efeitos colaterais podem ser graves e incluem leucopenia e trombocitopenia (redução no número de glóbulos brancos e plaquetas, respectivamente). Para que o tratamento com altas doses seja efetuado com segurança, deve ser precedido pela coleta das células-tronco da medula para um posterior autotransplante.

O tratamento com [ $^{177}\text{Lu}$ ] DOTATATE, [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATOC, ou [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATATE é uma opção terapêutica para as metástases diagnosticadas através da PET-CT com [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC, ou [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE, ou ainda pela cintilografia de receptores de somatostatina (Octreoscan). Para o tratamento com [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATOC, ou [ $^{90}\text{Y}$ ] DOTATATE, a dose de 1,5 GBq/m<sup>2</sup> de superfície corporal é administrada; já para o tratamento com [ $^{177}\text{Lu}$ ] DOTATATE, utiliza-se a dose de 7,4 GBq. Habitualmente, quatro tratamentos com intervalos de dois meses são efetuados. O [ $^{90}\text{Y}$ ]

DOTATOC, ou o [<sup>90</sup>Y] DOTATATE são nefrotóxicos e medidas preventivas devem ser adotadas para que lesões renais sejam evitadas. A eficácia terapêutica dos radiofármacos é difícil de ser avaliada. Considera-se um tratamento bem sucedido quando não há progressão da doença.

#### Quimioterapia

O tratamento quimioterápico do feocromocitoma maligno é utilizado em combinação com os radiofármacos, ou quando estes se mostram insuficientes para deter a progressão da doença. A combinação entre ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (o chamado protocolo de Averbuch, ou esquema CVD) é a combinação padronizada para o tratamento do feocromocitoma metastático. Os medicamentos são administrados em dois dias, por 3 a 6 vezes, em intervalos de 30 dias, dependendo da tolerância e da resposta terapêutica. O sucesso terapêutico é medido pela queda nas concentrações das catecolaminas plasmáticas ou urinárias e pela redução do tamanho das metástases. Uma remissão completa é observada em 20% dos pacientes e uma remissão parcial, em aproximadamente 45%. Caso haja falência terapêutica com o esquema CVD, outros quimioterápicos tais como vindesina/DTIC, AraC, a combinação de CTD e antracíclicos, etoposídeo, carboplatina, vincristina, ciclofosfamida, adriamicina ou temozolamida associada à talidomida podem ser utilizados.

Agentes novos e experimentais incluem HSP-90, inibidores da hTERT lomustina, capecitabina, talidomida, lenalidomida, sunitinib, sorafenib, tensirolimus, bevacizumab e combinações podem ser utilizados. Dentre estes, o sunitinib se mostrou o agente mais promissor.

#### Preservação das células-tronco dos pacientes

É recomendada a coleta e preservação de células-tronco através de aférese, antes da realização de quimioterapia ou altas doses de MIBG. Caso ocorra aplasia de medula após o tratamento, pode ser realizado o autotransplante. Este fato é particularmente relevante no caso de infiltração neoplásica da medula óssea. Porém, o procedimento para preservar as células-tronco é muito difícil. A coleta das células é normalmente precedida pelo estímulo com G-CSF através de injeções subcutâneas diárias. A mobilização das células-tronco com ciclofosfamida é atualmente reservada para casos excepcionais.

## 14. Diagnóstico molecular

O diagnóstico genético ou molecular tem como objetivo identificar os casos de doença hereditária. A detecção dos feocromocitomas ou tumores glômicos hereditários permite a prevenção da recorrência e um seguimento adequado. Além das características clínicas e anatomopatológicas dos próprios feocromocitomas, tais como idade de aparecimento dos tumores, localização, multifocalidade, e potencial de malignidade, manifestações fora do sistema nervoso autônomo, tais como tumores da tireoide, alterações cutâneas, alterações oculares e tumores do sistema nervoso central, pâncreas e rim podem ser preditas de acordo com a mutação encontrada.

Classicamente, as síndromes genéticas das quais os feocromocitomas hereditários fazem parte são: 1. Neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2, 2. doença de von Hippel-Lindau, 3. Neurofibromatose do tipo 1 e as síndromes dos paragangliomas hereditários tipos 1 a 4. As principais características das síndromes enumeradas anteriormente encontram-se resumidas na Tabela 3. Para uma descrição mais detalhada, vide capítulos 14 a 17.

Tabela 3. Doenças hereditárias das quais os feocromocitomas / tumores glômicos fazem parte

	MEN 2	VHL	NF 1	PGL1	PGL3	PGL4
Idade média ao diagnóstico	< 30 anos	30 anos	42 anos	32 anos	41 anos	31 anos
unifocalidade/multifocalidade	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26% / 74%	89% / 11%	72% / 28%
Doença adrenal/Doença extra-adrenal (abdominal)	Quase exclusivamente nas suprarrenais	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Muito rara	28% / 50%
Feocromocitomas torácicos	Extremamente raros	Raros	Muito raros	18%	Muito raros	9%
Tumores glômicos	Muito raros	Muito raros	Muito raros	79%	100 %	31%
Malignidade	4%	Rara	12%	Rara	Nunca foi observada	35%
Outros tumores	Carcinoma medular de tireoide e hiperparatireoidismo	Hemangioblastomas de retina e sistema nervoso central, carcinoma de rim e tumores pancreáticos	Neurofibromas cutâneos, hamartomas de íris, schwannomas	Nenhum	Nenhum	Carcinoma de rim (raro)
Padrão de herança	Autossômica dominante*	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Gene responsável	RET	VHL	NF1	SDHD	SDHC	SDHB
Localização cromossômica	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36

Número de exons	21	3	60	4	6	8
-----------------	----	---	----	---	---	---

\*aplica-se apenas a filhos de portadores do sexo masculino

adaptado de Bausch et al. N Engl J Med 2006

## Estudos genéticos

Os estudos genéticos são baseados no mesmo princípio. O material genético (DNA) é obtido a partir de uma amostra sanguínea. Dependendo do gene de interesse, um ou vários fragmentos serão pertencentes às regiões codificadoras (éxons) serão amplificados através de uma técnica chamada PCR, e posteriormente analisados através da técnica de sequenciamento. Devido ao alto custo do sequenciamento, outras metodologias podem ser utilizadas, tais como a DHPLC (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography). Este método gera um gráfico (chamado de cromatograma), capaz de discriminar os pacientes portadores de mutações/polimorfismos dos pacientes normais (Figura 31). Para a detecção de deleções gênicas grandes (um ou mais éxons), são utilizados os métodos MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification) (Figura 32) ou QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments). O capítulo 22 contém uma tabela que lista todas as mutações identificadas nos genes descritos neste capítulo.

## Estrutura e análise dos genes candidatos

### Gene *MAX*

O gene *MAX* foi recentemente identificado em pacientes portadores de feocromocitomas familiares. Este gene contém 5 éxons. Até o momento, as mutações do gene *MAX* foram descritas em pacientes com idade inferior a 30 anos e portadores de feocromocitomas uni ou bilaterais. Existem evidências que a transmissão das mutações do *MAX* seja preferencialmente paterna. Ou seja, os portadores das mutações apenas desenvolverão os tumores caso estas sejam herdadas do pai. Os dados disponíveis ainda são escassos, de tal forma que ainda não se podem estabelecer diretrizes sobre quando pesquisar mutações neste gene.

### Gene *NF1*

O gene *NF1* é um dos maiores genes, sendo formado por 60 éxons. Mutações associadas aos feocromocitomas foram descritas em praticamente todos eles. Além disso, grandes deleções também foram descritas. Todos os pacientes portadores de feocromocitomas apresentavam também as manifestações cutâneas da neurofibromatose do tipo 1. Desta forma, o estudo do gene *NF1*, que apresentaria um custo extremamente elevado, não é recomendado.

### Gene *RET*

O gene *RET* deve ser analisado para se avaliar as mutações que predisõem à(s) neoplasia(s) endócrina(s) múltipla(s) do tipo 2 (MEN 2). Esta doença é descrita em detalhes no capítulo 14. O gene *RET* deve ser estudado sempre que um paciente ou familiar tiver sido diagnosticado com carcinoma medular de tireoide. Contudo, a história familiar nem sempre é um indicativo, de tal forma que o feocromocitoma pode ser a primeira manifestação da síndrome. O gene *RET* é formado por 21 éxons. A grande maioria dos pacientes portadores de MEN 2 apresenta mutações do *RET*, que se concentram em poucos éxons. Alguns destes éxons são frequentemente acometidos, enquanto outros raramente o são.

Uma lista completa das mutações do gene *RET* pode ser encontrada na internet, no seguinte endereço: [http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2\\_display.php?sort=1#](http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#)

A maioria dos pacientes portadores de MEN 2 apresenta mutações no códon 634 (éxon 11). As mutações do éxon 10, como a dos códons 609, 611, 618 e 620 são menos frequentes. A forma mais grave da MEN 2, também conhecida como MEN 2B, é associada a um fenótipo mais agressivo, com manifestações clínicas mais precoces, além de características dismórficas. Esta forma da doença está associada às mutações no códon 918 (éxon 16). Os feocromocitomas são observados em cerca de 50% dos casos de MEN 2, apenas em portadores de mutações dos éxons 10, 11 e 16. Em nossa casuística de quase 2000 casos de feocromocitomas e tumores glômicos, foi observada uma mutação do éxon 13 em apenas 1 caso. Grandes deleções gênicas (um ou mais éxons) nunca foram descritas em indivíduos portadores de MEN 2. Logo, a pesquisa de deleções deste gene não é necessária e seu estudo envolve apenas sequenciamento. Quase todos os pacientes portadores de MEN 2 desenvolvem carcinoma medular de tireoide, que pode ser identificado por aumento dos níveis séricos de calcitonina. Como a maioria dos pacientes portadores de MEN 2 desenvolve feocromocitomas na fase adulta (ou seja, quando a probabilidade de ter desenvolvido carcinoma medular de tireoide já é muito alta), níveis normais de calcitonina sérica tornam o diagnóstico pouco provável.

### Gene *SDHA*

Mutações do gene *SDHA* foram recentemente observadas em pacientes portadores de feocromocitomas/paragangliomas hereditários. O gene *SDHA* contém 15 éxons, o que torna sua análise trabalhosa e cara. Até o momento, mutações do *SDHA* foram descritas em pacientes portadores de feocromocitomas em uma idade inferior a 30 anos, pacientes com tumores múltiplos, casos de doença extra-adrenal e casos malignos. Contudo, os dados ainda são limitados, de modo que não está claro quais pacientes devem ser submetidos ao estudo deste gene.

### Gene *SDHB*

O estudo do gene *SDHB* identifica pacientes portadores da síndrome dos paragangliomas familiares do tipo 4 (descrita em detalhes no capítulo 14). Estes pacientes podem desenvolver feocromocitomas nas suprarrenais, extra-adrenais (abdominais, pélvicos ou torácicos) e também tumores glômicos. Mutações no gene *SDHB* raramente levam a tumores de outros órgãos, como por exemplo, carcinoma de rim, que nesta síndrome é bem menos comum que na doença de von Hippel-Lindau.

O gene *SDHB* é constituído por 8 éxons e codifica uma proteína de 280 aminoácidos. As mutações podem acometer cada um dos 280 códons. Uma lista de todas as mutações já descritas encontra-se disponível na internet:

[http://chromium.liacs.nl/lovd\\_sdh/variants.php?action=search\\_unique&select\\_db=SDHB](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB)

Algumas mutações do gene *SDHB*, que foram identificadas no nosso laboratório, em Freiburg, estão listadas no capítulo 22.

### Gene *SDHC*

O gene *SDHC* é estudado para identificar pacientes portadores da síndrome dos paragangliomas familiares do tipo 3 (descrita no capítulo 17). A maioria dos pacientes com mutações do *SDHC* desenvolve apenas tumores glômicos. Mutações do *SDHC* são muito raras em pacientes portadores de feocromocitomas das suprarrenais, feocromocitomas extra-adrenais do abdome ou do tórax. A análise do gene *SDHC* pode se restringir aos pacientes com tumores glômicos.

O gene *SDHC* é constituído por 6 éxons e codifica uma proteína (*SDHC*) de 169 aminoácidos. As mutações podem acometer qualquer um dos 169 códons. Uma lista com todas as mutações descritas encontra-se disponível na internet:

[http://chromium.liacs.nl/lovd\\_sdh/variants.php?action=search\\_unique&select\\_db=SDHC](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC). Mutações selecionadas do gene *SDHC*, identificadas pelo laboratório de Freiburg, estão listadas no capítulo 22.

### Gene *SDHD*

A análise do gene *SDHD* tem como objetivo identificar pacientes com síndrome dos paragangliomas hereditários tipo 1 (ver capítulo 17). Pacientes portadores de mutações germinativas no gene *SDHD* podem desenvolver feocromocitomas intra-adrenais, feocromocitomas extra-adrenais, localizados no abdome, pelve, ou tórax, bem como tumores glômicos. Frequentemente, os pacientes com mutações do gene *SDHD* apresentam tumores múltiplos.

O gene *SDHD* é constituído 4 éxons e codifica uma proteína (*SDHD*) de 160 aminoácidos. As mutações podem acometer qualquer um dos 160 códons. Uma lista de todas as mutações descritas

está disponível na internet:

[http://chromium.liacs.nl/lovd\\_sdh/variants.php?action=search\\_unique&select\\_db=SDHD](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD).

Mutações selecionadas do gene *SDHD*, que foram identificados no nosso laboratório em Freiburg estão listadas no Capítulo 22.

#### O gene *SDHAF2* (*SDH5*)

As mutações do gene *SDHAF2* foram identificadas recentemente em pacientes portadores de tumores glômicos, associadas à síndrome dos paragangliomas hereditários do tipo 2 (descrita no capítulo 17). Até o momento, mutações neste gene foram descritas em apenas duas famílias em todo o mundo. Apenas pacientes portadores de tumores glômicos e seus familiares devem ser submetidos ao estudo do gene *SDHAF2*. Nos casos descritos, a doença se desenvolve apenas nos indivíduos que herdaram a mutação do pai (transmissão paterna).

O gene *SDHAF2* consiste em 4 éxons, que codificam uma proteína de 167 aminoácidos. Embora uma grande população de pacientes com tumores glômicos tenha sido estudada, apenas uma única mutação do gene *SDHAF2* foi descrita (em duas famílias).

#### Gene *TMEM127*

Mutações germinativas do gene *TMEM127* foram recentemente identificadas em pacientes portadores de feocromocitomas hereditários. O gene *TMEM127* é constituído por 3 éxons, codificando uma proteína de 239 aminoácidos. As mutações podem ocorrer em qualquer um dos 239 códons. As mutações descritas até o momento foram identificadas em indivíduos com idade inferior a 42 anos. Os tumores podem ser múltiplos, extra-adrenais e malignos em alguns casos. Devido ao limitado número de casos descritos até o momento, não se pode determinar quais indivíduos devem ser submetidos ao estudo deste gene.

#### Gene *VHL*

Mutações germinativas no gene *VHL* estão presentes em indivíduos portadores da doença de von Hippel-Lindau (descrita no capítulo 15). Devem ser rastreados pacientes portadores de feocromocitomas associados a hemangioblastomas de retina ou de sistema nervoso central, bem como familiares. Os hemangioblastomas de retina podem levar a distúrbios visuais em um ou ambos os olhos. Deve-se sempre questionar os pacientes portadores de feocromocitomas sobre problemas visuais. Os tumores do sistema nervoso central localizam-se preferencialmente no cerebelo, mas podem ocorrer em qualquer região do encéfalo e medula espinhal. Os portadores de doença de Von Hippel-Lindau também podem desenvolver carcinoma do rim e uma história familiar deste tipo de tumor pode ser uma indicação importante. Contudo, frequentemente o

feocromocitoma é a primeira manifestação da doença de von Hippel-Lindau.

O gene *VHL* é constituído por 3 éxons e codifica uma proteína (pVHL) de 213 aminoácidos. As mutações têm sido relatadas apenas em aminoácidos 54-213 (isto é, nos códons 54-213). Deve-se salientar que a numeração dos nucleotídeos foi alterada ao longo do tempo. A nova numeração subtrai 213 nucleotídeos, de tal forma que a mutação 505 T> C originalmente descrita por Schwarzwald BVS, é agora descrita como 292 T> C (p.Y98H). Uma lista das mutações do gene *VHL* já descritas pode ser encontrada na internet: <http://www.umd.be/VHL/>.

Quando os pacientes devem ser rastreados para mutações?

Quais genes devem ser analisados?

As respostas a estas questões são baseadas nos resultados obtidos a partir de nosso projeto de pesquisa sobre feocromocitomas e tumores glômicos, patrocinado pelo Deutsche Krebshilfe (instituição de auxílio ao câncer da Alemanha). Todos os resultados são baseados no Registro Internacional de Feocromocitomas e Tumores Glômicos, com sede em Freiburg, Friburgo, Alemanha. A maioria dos pacientes (cerca de 950) é constituída por habitantes da Alemanha. Os doentes com feocromocitoma têm risco de 20 a 30% de serem portadores de uma mutação germinativa nos genes-candidatos, enquanto os pacientes portadores de tumores glômicos apresentam risco de aproximadamente 27%. Com base nestes dados, a questão é quais testes genéticos devem ser realizados em quais pacientes. Devido à alta frequência de mutações, durante muito tempo se considerou que todos os pacientes devem ser estudados. Contudo, os custos devem ser levados em consideração.

Feocromocitomas - detalhes importantes da história dos pacientes

Dados da história podem ajudar a direcionar os estudos genéticos para os genes mais prováveis. Os pacientes portadores de mutações germinativas tendem a desenvolver os tumores em uma idade mais precoce comparativamente aos casos esporádicos. Embora não haja um limite de idade específico, o acometimento de um indivíduo jovem, com idade inferior a 30-45 anos, sugere a presença de uma mutação germinativa. Manifestações sindrômicas associadas também devem ser levadas em consideração. Na presença de um carcinoma medular de tireoide, por exemplo, a análise genética deve-se limitar ao gene *RET*; a presença de hemangioblastoma de retina ou sistema nervoso central direciona o estudo genético ao gene *VHL*. Na presença de carcinoma renal, deve-se estudar inicialmente o gene *VHL* e em seguida o *SDHB*. Nos pacientes portadores de tumores glômicos e feocromocitomas, os genes *SDHD* e *SDHB* devem ser inicialmente estudados. Pacientes portadores de neurofibromas cutâneos não necessitam de estudo genético pois é quase certo que sejam portadores de mutações do gene *NF1*.

A história familiar deve ser cuidadosamente avaliada, com ênfase especial nas doenças mencionadas acima. Esta análise pode direcionar o estudo genético, aumentando a chance de se identificar a mutação.

Pacientes com idade jovem (menos de 45 anos no momento do diagnóstico), história familiar positiva, feocromocitomas múltiplos, feocromocitomas extra-adrenais, feocromocitomas do tórax, e pacientes com feocromocitomas malignos tem uma distribuição de mutações como representado nas figuras 33-38. Diferentes algoritmos para seleção dos testes genéticos têm sido propostos por outros autores.

Tumores glômicos - detalhes importantes da história dos pacientes

O estudo genético dos pacientes portadores de tumores glômicos pode ser limitado à análise dos genes *SDHB*, *SDHC* e *SDHD*. Raramente estes tumores aparecem em indivíduos portadores de MEN2, doença de von Hippel-Lindau e neurofibromatose do tipo 1, e sempre associados a uma manifestação típica da síndrome em questão. Logo, a análise dos genes *RET*, *VHL* e *NF1* não está indicada em pacientes com tumores glômicos, a menos que manifestações típicas destas síndromes estejam presentes. Idade jovem (<40 anos), múltiplos tumores glômicos, feocromocitoma concorrente e malignidade e/ou uma história familiar para tumores glômicos ou feocromocitomas são informações úteis para direcionar o estudo: mutações do gene *SDHB* são descritas com maior frequência em tumores extra-adrenais únicos e tumores malignos. Mutações do gene *SDHC* são mais frequentes em tumores glômicos únicos e benignos. Já as mutações do *SDHD* são mais frequentes em tumores glômicos múltiplos, feocromocitomas adrenais e extra-adrenais benignos.

Resumo - pacientes portadores de feocromocitomas únicos, benignos e localizados na glândula suprarrenal.

Todos os genes: Na ausência de histórico familiar, multifocalidade, doença extra-adrenal ou malignidade, a presença de uma mutação germinativa em pacientes com idade superior a 30 anos no momento do diagnóstico é bastante improvável.

Gene *MAX*: Apesar das informações disponíveis ainda serem limitadas, apenas feocromocitomas intra-adrenais foram descritos em pacientes portadores de mutações neste gene.

Gene *NF1*: Todos os pacientes apresentam as manifestações cutâneas e oculares da neurofibromatose do tipo 1, de tal forma que a análise genética do gene *NF1* não é necessária.

Gene *RET*: A maioria dos pacientes portadores de feocromocitoma que apresentam mutações germinativas do gene *RET* desenvolve o carcinoma medular de tireoide previamente ao diagnóstico do feocromocitoma. Portanto, níveis séricos elevados de calcitonina estarão presentes. As mutações foram observadas apenas nos éxons 10, 11, 13, e 16. O estudo do gene *RET* deve ser realizado nos

pacientes que apresentarem níveis elevados de calcitonina, ou diagnóstico prévio de carcinoma medular de tireoide.

Gene *SDHA*: Os dados disponíveis até o momento são escassos, de tal forma que publicações que mostram o padrão da doença não estão disponíveis.

Gene *SDHB*: raramente os pacientes portadores de mutações germinativas do gene *SDHB* apresentarão histórico familiar de feocromocitomas ou tumores glômicos. Tumores glômicos ou tumores múltiplos são raros. O estudo genético é indicado.

Gene *SDHC*: tumores localizados na glândula suprarrenal são muito raros. A análise genética não está indicada.

Gene *SDHD*: Aproximadamente 50% dos pacientes desenvolvem tumores glômicos. Cerca de metade dos pacientes apresenta história familiar para feocromocitomas ou tumores glômicos. A análise genética é indicada, particularmente se o pai do indivíduo apresentar antecedente de feocromocitoma ou tumor do glômico.

Gene *SDHAF2*: tumores localizados nas glândulas suprarrenais não foram descritos em portadores de mutações germinativas deste gene, de tal forma que a análise genética não é indicada.

Gene *VHL*: Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta hemangioblastoma de retina ou do sistema nervoso central. Outro terço dos pacientes têm uma história familiar para tumores relacionados à doença de von Hippel-Lindau. A análise do gene *VHL* é indicada.

Gene *TMEM127*: Até o momento, existe uma única publicação sobre as características clínicas. A análise genética pode ser útil.

Os resultados da análise genética de indivíduos portadores de feocromocitomas intra-adrenais únicos e benignos estão resumidos nas Figuras 43 e 44. Pacientes com mais de 40 anos de idade raramente apresentam mutações germinativas nos genes candidatos, levando em consideração a história familiar completa e as manifestações clínicas associadas (por exemplo, concentração de calcitonina elevada e alterações na pele).

## 15. Neoplasias Endócrinas Múltiplas do tipo 2 (MEN 2)

A neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN2) (Figura 45) é uma doença hereditária causada por mutações do gene *RET* (rearranged in transfection). A doença pode ser classificada em três subcategorias, de acordo com as manifestações clínicas.

MEN2A: carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, e hiperplasia das paratireoides.

MEN2B: carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma e anomalias constitucionais, tais como alta estatura, neuromas da língua, conjuntiva e cólon.

Carcinoma medular de tireoide familiar (FMTC): O carcinoma medular de tireoide é a única manifestação clínica. Os feocromocitomas não ocorrem nestas famílias.

A prevenção do carcinoma medular de tireoide (MTC) é de suma importância. Este tumor se desenvolve a partir das células parafoliculares da tireoide (conhecida também como células C), cuja função é produzir calcitonina. Uma fase de hiperplasia precede o aparecimento do câncer. O MTC costuma disseminar-se através dos linfonodos regionais do pescoço e do tórax. Além disso, metástases ósseas, hepáticas e pulmonares são frequentemente observadas. Uma vez que ocorram as metástases sistêmicas, as opções terapêuticas são exíguas. O objetivo do tratamento preventivo é detectar e tratar o MTC anteriormente ao desenvolvimento de metástases.

Para isso, um histórico familiar detalhado e o estudo molecular dos familiares sob-risco é fundamental. De acordo com as recomendações atuais, os indivíduos portadores de mutações causadoras da MEN2A devem ser submetidos à tireoidectomia profilática antes dos 6 anos. Já os portadores de MEN2B devem ser tireoidectomizados com um ano de idade, visto que o MTC associado ao MEN2B é mais agressivo e ocorre em idade mais precoce. Uma lista de mutações do *RET* encontra-se no capítulo 22. A maioria das mutações afeta o códon 634, localizado no éxon 11. Outras mutações causadoras de MEN2A ocorrem nos códons 609, 611, 618 e 620, todas no éxon 10. Mutações no códon 918 do éxon 16 predisõem à maioria dos casos de MEN2B. Cerca de metade dos pacientes portadores de MEN2A e MEN2B desenvolve feocromocitomas. Tumores acometendo ambas as suprarrenais, bem como recidiva contralateral tardia já foram descritos. A grande maioria dos casos de feocromocitomas associados à MEN2 localiza-se nas suprarrenais. Paragangliomas abdominais são menos frequentes e os torácicos ou cervicais são extremamente raros.

As mutações do *RET* descritas no Registro Internacional de Feocromocitomas encontram-se listadas no capítulo 22. Recomenda-se determinar os níveis basais de calcitonina nos indivíduos portadores de feocromocitomas associados às mutações do *RET*, bem como o teste de estímulo com pentagastrina, caso necessário (Tabela 4). Os níveis de calcitonina devem ser determinados em condições basais e após o estímulo com pentagastrina (2 e 5 minutos). Vale a pena lembrar que no Brasil a pentagastrina não está disponível. Alternativamente, pode-se realizar o teste de estímulo

com infusão de gluconato de cálcio. Este procedimento identifica praticamente todos os casos de MTC. Deve-se também realizar a determinação dos níveis séricos do CEA, marcador tumoral que também encontra-se elevado em casos de MTC. Deve-se ainda pesquisar a presença de hiperparatireoidismo primário, através da determinação dos níveis séricos de cálcio e paratormônio (PTH). Para o tratamento cirúrgico e seguimento pós-operatório dos pacientes portadores de MTC, diretrizes específicas devem ser seguidas.

Tabela 4: Testes de rastreamento para neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 2

- Calcitonina sérica (basal e após 2 e 5 minutos da injeção de pentagastrina)
- Antígeno carcinoembrionário (CEA)
- PTH, cálcio e fósforo séricos
- Metanefrinas urinárias (urina 24 horas)

Um exemplo clássico de uma família portadora de MEN2A é mostrado na Figura 46. Está representada a família da paciente Minna Roll, descrita pelo Dr. Felix Fränkel, de Freiburg, em 1886. Esta apresentava tumores bilaterais das suprarrenais, confirmado clinicamente e histologicamente. A presença da mutação germinativa do *RET* foi identificada em 2007 nos seus descendentes, confirmando o diagnóstico de feocromocitomas bilaterais associados ao MEN2A.

#### Penetrância

Para determinar o risco relativo para o desenvolvimento da doença, deve-se avaliar separadamente cada uma das manifestações da síndrome em um grande número de pacientes. No caso do MEN2, as manifestações incluem o MTC, os feocromocitomas e o hiperparatireoidismo primário. Para o MTC, devem-se avaliar os achados cirúrgicos e os níveis séricos de calcitonina; para os feocromocitomas, devem-se realizar exames de imagem (tomografia computadorizada/ressonância magnética) das suprarrenais e determinações das catecolaminas; determinações dos níveis séricos de cálcio e PTH devem ser realizadas para a avaliação do hiperparatireoidismo primário. A Figura 47 ilustra a análise de risco realizada em 92 portadores da mutação C634W. A penetrância do MTC é de 52% aos 30 anos, atingindo 83% aos 50 anos. A penetrância do feocromocitoma é de 20% aos 30 anos e 67% aos 50 anos. Já o hiperparatireoidismo apresenta uma penetrância de 3% aos 30 anos e 21% aos 50 anos.

A penetrância nos pacientes portadores de mutações do éxon 10 (códon 609, 611, 618 e 620) foi determinada através de um consórcio internacional (Figura 48). Um total de 22 mutações diferentes foi identificado em 340 indivíduos. Não foram identificadas diferenças no risco

relativo entre as diferentes mutações. A penetrância aos 50 anos foi de 57% para o MTC, 23% para o feocromocitoma e 4% para o hiperparatireoidismo. Para maiores detalhes, a literatura especializada deve ser consultada.

## 16. Doença de von Hippel-Lindau

Diferentes diretrizes para médicos e pacientes foram publicadas pela VHL Family Alliance em diferentes idiomas. Aqui serão abordados apenas aspectos relacionados aos feocromocitomas. A medicina preventiva apresenta um papel de extrema importância na doença de von Hippel-Lindau, uma vez que a maioria dos tumores apresenta boa evolução quando diagnosticados e tratados precocemente. Esta premissa é particularmente verdadeira, para os hemangioblastomas da retina (tratados com laser), hemangioblastomas do cerebelo, tronco cerebral e medula (tratados com remoção cirúrgica), carcinoma dos rins (tratados com exérese seletiva da lesão, buscando preservar o máximo possível de parênquima do órgão) e feocromocitoma (tratado com cirurgia laparoscópica seletiva, onde deve-se buscar a preservação do córtex da suprarrenal). As Figuras 49 e 50 mostram feocromocitomas em pacientes portadores da doença de von Hippel-Lindau. A Figura 51 mostra os tumores mais comuns associados à doença.

A doença de von Hippel-Lindau é dividida em dois subtipos, baseados na presença do feocromocitoma: tipo 1, os feocromocitomas são raros e tipo 2, são frequentes. O tipo 2 ainda é subdividido em 2A, caracterizado pelo baixo risco de desenvolvimento do carcinoma renal; tipo 2B, onde o risco para o desenvolvimento do carcinoma renal é alto; tipo 2C, caracterizado pela presença de feocromocitoma como única manifestação clínica. A doença de von Hippel-Lindau é causada por mutações no gene *VHL*. Muitas destas mutações podem causar feocromocitomas. Mutações do *VHL* foram descritas em praticamente todos os éxons. As mutações (identificadas pelo Registro Internacional de Feocromocitomas de Freiburg) e os tumores observados em outros órgãos encontram-se listados no capítulo 22. Pacientes portadores de feocromocitomas associados a mutações germinativas do gene *VHL* devem ser submetidos aos exames listados na Tabela 5.

## 17. Feocromocitomas e Neurofibromatose tipo 1 (NF1)

A Neurofibromatose tipo 1, tamb 鷁 conhecida como doen 軋 de von Recklinghausen, 鷁 caracterizada por m 軋 tiplos neurofibromas cut 軋 eos. Apresenta padr 軋 de heran 軋 autoss 軋 ico dominante. O gene *NF1*, localizado no cromossomo 17 (17q11.2), apresenta alta taxa de muta 軋 es espont 軋 eas. Os pacientes portadores de NF1 desenvolvem les 軋 s de pele conhecidas como manchas caf 軋 com-leite, ef 軋 ides das axilas e n 軋 ulos acastanhados na 軋 is (conhecidos como n 軋 ulos de Lisch). Al 鷁 disso, diferentes tumores benignos e malignos do tecido nervoso e de 軋 g 軋 s end 軋 rinos podem aparecer (Figuras 52-54). Pacientes com feocromocitomas e neurofibromatose do tipo 1 s 軋 raros. No Registro Internacional de Feocromocitomas de Freiburg, apenas 5% dos pacientes pertencem a esta categoria. Da mesma forma, em registros de neurofibromatose tipo 1, apenas 3% desenvolvem o feocromocitoma. Portanto, existem poucos relatos de pacientes com NF1 portadores de feocromocitomas.

A doen 軋 鷁 causada por muta 軋 es no gene *NF1*. Este gene 鷁 constitu 軋 o por 57 軋 ons, sendo um dos maiores genes humanos. Isto torna sua an 軋 ise muito dif 軋 il e cara. Al 鷁 disso, a presen 軋 de pseudo-genes dificulta ainda mais a an 軋 ise e o estudo de grandes dele 軋 es tamb 鷁 鷁 bastante complexo.

O grupo de Freiburg publicou 3 artigos em 2006 e 2007 sobre achados cl 軋 icos e moleculares em pacientes portadores de NF1 e feocromocitomas. Os principais achados foram: em aproximadamente 90% destes pacientes a muta 軋 鷁 pode ser identificada e n 軋 ficaram evidentes quaisquer rela 軋 es entre as muta 軋 es e o fen 軋 ipo apresentado pelos pacientes. Por outro lado, nenhuma muta 軋 鷁 espec 軋 ica estava associada a um risco aumentado de feocromocitoma. Al 鷁 disso, todos os pacientes que tiveram suas muta 軋 es identificadas apresentavam as les 軋 s de pele caracter 軋 ticas da NF1. Com isso, podemos concluir que o estudo do gene *NF1* n 軋 鷁 recomendado na pr 軋 ica cl 軋 ica, devido ao seu custo elevado e aus 軋 cia de benef 軋 ios cl 軋 icos para os pacientes.

Os feocromocitomas da NF1 habitualmente localizam-se nas suprarrenais e podem ser bilaterais em cerca de 20% dos pacientes. Aproximadamente 12% são malignos e apenas 16% apresentavam história familiar de neurofibromatose tipo 1.

## 18. Síndromes dos paragangliomas hereditários tipo 1 - 4

As síndromes dos paragangliomas (PGL) hereditários são doenças hereditárias caracterizadas pelo desenvolvimento de feocromocitomas e tumores glômicos. Quatro tipos diferentes foram descritos: o tipo 1 foi descrita em 2000, o tipo 2 anteriormente a 2000, e os tipos 3 e 4 foram descritos posteriormente. A denominação das síndromes dos paragangliomas advém do fato que inicialmente, apenas pacientes portadores de paragangliomas de cabeça e pescoço (tumores glômicos) foram descritos nos relatos iniciais. A classificação em 4 tipos baseada em achados genéticos e moleculares. Pacientes com a PGL1 apresentam mutações no gene *SDHD*, já os pacientes portadores da PGL2 apresentam mutações no gene *SDHAF2*. A PGL3 está associada a mutações do gene *SDHC* e a PGL4 associa-se a mutações do *SDHB*.

Nome	Gene	Locus cromossômico
Paragangliomas hereditários do tipo 1	<i>SDHD</i>	11q23
Paragangliomas hereditários do tipo 2	<i>SDHAF2 (SDH5)</i>	11q13
Paragangliomas hereditários do tipo 3	<i>SDHC</i>	1q21-23
Paragangliomas hereditários do tipo 4	<i>SDHB</i>	1q36

Gene alterado	Doença
<i>SDHA</i>	sem nome
<i>SDHB</i>	Paragangliomas hereditários do tipo 4
<i>SDHC</i>	Paragangliomas hereditários do tipo 3
<i>SDHD</i>	Paragangliomas hereditários do tipo 1
<i>SDHAF2 (SDH5)</i>	Paragangliomas hereditários do tipo 2

Tabela 5: Síndromes dos paragangliomas hereditários: nomenclatura atual

### Síndrome dos paragangliomas hereditários do tipo 1 (PGL1)

Pacientes com a síndrome dos paragangliomas hereditários do tipo 1 (PGL1) apresentam mutações no gene *SDHD*. As mutações podem estar presentes em quaisquer um dos 4 éons do gene e serem detectadas pelo sequenciamento, ou serem grandes deleções de um ou mais éons, podendo ser detectadas por PCR multiplex quantitativo de fragmentos curtos (QMPSF). A PGL1 é a síndrome dos paragangliomas hereditários mais comum.

Em geral, os pacientes portadores de PGL1 apresentam tumores mistiplos, tanto tumores glômicos quanto feocromocitomas. Por isso, mutações do *SDHD* podem também ser detectadas em pacientes portadores de tumores bílicos.

Mais de 100 pacientes com mutações no *SDHD* foram registrados no registro de Freiburg. A idade ao diagnóstico varia dos 5 aos 70 anos, com uma média ao redor dos 30. Não existe uma predominância de um sexo em relação ao outro. Os tumores glômicos estão presentes em praticamente todos os pacientes, sendo a maior parte do tipo carotídeo. Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta tumores mistiplos e os feocromocitomas estão presentes em um quarto, sendo mistiplos na maioria dos casos. Cerca de metade apresenta feocromocitomas extra-adrenais do abdome e um terço feocromocitomas torácicos. Feocromocitomas ou tumores glômicos malignos foram identificados em 5% destes pacientes.

A predisposição para a PGL1 herdada por teoricamente 50% das crianças (ou seja, acomete 50% dos portadores das mutações). Contudo, a doença ocorre apenas em quem herdou a mutação do pai (Figura 55). Este fenômeno conhecido como efeito de origem parental (parent-of-origin-effect), algumas vezes denominado (incorretamente) de imprinting materno. As figuras 56 e 57 exemplificam casos de PGL1.

Uma tabela com as mutações do gene *SDHD* detectadas no laboratório de Freiburg pode ser encontrada no Capítulo 22.

### Síndrome dos paragangliomas hereditários tipo 2 (PGL2)

Pacientes com a síndrome dos paragangliomas hereditários tipo 2 apresentam mutações no gene *SDHAF2*. Apenas uma única mutação foi descrita até o momento. A mutação localiza-se nas proximidades do éon 4 e é denominada *SDHAF2* c.232G>A (pGly78Arg). Todos os pacientes com PGL2 apresentam exclusivamente tumores glômicos. A idade ao diagnóstico varia entre 30 e 70 anos, com a média ao redor dos 40. Ambos os sexos são igualmente afetados. A PGL2 apresenta um padrão de herança semelhante à PGL1: a doença se desenvolve apenas quando a mutação é herdada do pai (efeito de origem parental).

### Síndrome dos paragangliomas hereditários tipo 3 (PGL3)

Pacientes com PGL3 (Figura 58) apresentam mutações do gene *SDHC*. As mutações podem estar presentes em cada um dos 6 éons e serem diagnosticadas através de sequenciamento, ou podem ser constituídas por grandes deleções (um ou mais éons) e dessa forma serem diagnosticadas por MLPA ou QMPSF. A PGL3 é uma doença rara.

A PGL3 é caracterizada pela ocorrência de tumores glômicos. Aproximadamente 30 pacientes do Registro Internacional de Freiburg apresentam mutações do *SDHC*. Quase todos apresentam tumores glômicos e apenas uns poucos apresentam história familiar. A idade ao diagnóstico varia de 30 a 70 anos, com uma média por volta dos 40. A maior parte dos pacientes com mutações do *SDHC* não se distingue dos pacientes com tumores glômicos esporádicos (sem mutações) do ponto de vista clínico.

A análise de um grande número de casos com feocromocitomas sem mutações do gene *SDHC* levou à conclusão que mutações neste gene não ocorrem em pacientes portadores de feocromocitomas. Contudo, estudos recentes encontraram mutações

do *SDHC* nestes pacientes. Os feocromocitomas podem ser abdominais (adrenais ou extra-adrenais) e torácicos. Em geral, estes casos são extremamente raros.

A PGL3 apresenta padrão de herança autossômico dominante. A doença ocorre em todas as gerações e acomete igualmente ambos os sexos. A penetração, por ser baixa, o que explica a ausência de história familiar para a maioria dos casos.

A Figura 58 exemplifica os principais achados observados na PGL3.

Uma Tabela com as mutações do gene *SDHC* detectadas pelo laboratório de Freiburg pode ser encontrada no capítulo 22.

Síndrome dos paragangliomas hereditários do tipo 4 (PGL4)

Pacientes com PGL4 apresentam mutações do gene *SDHB* (Figuras 60-62). As mutações podem estar presentes em quaisquer um dos 8 éons e podem ser detectadas por sequenciamento. As grandes deleções (um ou mais éons) podem ser detectadas por MLPA ou QMPSF. A PGL4 é a segunda mais comum entre as síndromes dos paragangliomas hereditários.

Os pacientes com PGL4 em geral apresentam feocromocitomas extra-adrenais e frequentemente são bilaterais.

Mais de 200 pacientes do Registro Internacional de Feocromocitomas/Tumores glômicos de Freiburg apresentam mutações do *SDHB*. Aproximadamente 2/3 destes pacientes apresentam feocromocitomas ou tumores glômicos. O outro terço constitui-se por pacientes que apresentam mutação, mas não desenvolveram a doença. A idade ao diagnóstico variou dos 15 aos 70 anos, com uma média ao redor dos 40. Ambos os sexos são igualmente afetados.

Os tumores glômicos foram identificados em aproximadamente 1/3 dos pacientes, sendo que metade deles no glômulo carotídeo. Poucos pacientes apresentaram tumores mistos.

Os feocromocitomas foram identificados em metade dos pacientes. Cerca de um terço destes localizavam-se nas suprarrenais e dois terços apresentavam tumores abdominais extra-adrenais. Cerca de 10% apresentavam tumores múltiplos e 10% tumores torácicos.

Feocromocitomas e tumores glândulosos malignos foram identificados em cerca de um terço dos pacientes.

Uma característica distinta da PGL4 é a ocorrência de carcinoma de rim em alguns raros casos. Na investigação radiológica destes pacientes, portanto, uma atenção especial deve ser dada aos rins.

A PGL4 apresenta herança autossômica dominante. A doença ocorre em todas as gerações, sem predileção por sexo. A penetração da doença é baixa, o que explica a ausência de história familiar em boa parte dos casos.

As Figuras 59-61 exemplificam os achados associados à PGL4.

Uma tabela com as mutações do *SDHB* detectadas pelo laboratório de Freiburg pode ser encontrada no Capítulo 22.

Exames preventivos para pacientes com PGL1 e PGL4

Todos os portadores de mutações (exceto filhos de portadores de mutações do *SDHD* do sexo feminino) devem ser submetidos a exames preventivos. O objetivo dos exames é detectar os feocromocitomas e tumores glândulosos em todas as regiões do corpo: cabeça e pescoço, tórax, abdome e pelve. Os procedimentos-padrão são listados na tabela 6:

Tabela: 6 Exames preventivos para pacientes com PGL1 e PGL4

Ressonância magnética de cabeça e pescoço

Ressonância magnética do tórax

Ressonância magnética de abdome e pelve

Catecolaminas e metanefrinas plasmáticas (ou em urina de 24 horas)

Este protocolo-padrão pode ser modificado, baseado em variações consideradas:

Exames de medicina nuclear com [<sup>123</sup>I] MIBG, [<sup>18</sup>F]-DOPA, ou Octreoscan podem substituir a ressonância magnética, mas apresentam sensibilidade inferior.

A cintilografia pode ser combinada com ressonância magnética ou com tomografia computadorizada, exemplificado pelo exame assim chamado [<sup>18</sup>F]-DOPA PET CT.

Os portadores das mutações do gene *SDHC* devem ser submetidos a uma avaliação inicial da base do crânio, pescoço, tórax, abdome e pelve. Os exames subsequentes podem se limitar à região da cabeça e pescoço, uma vez que a maioria dos pacientes desenvolve apenas tumores do glúteo.

A penetração relacionada à idade dos paragangliomas em indivíduos com mutações dos genes *SDHB* e *SDHD* foi estimada pelo Registro Euro-Americano de Feocromocitomas e Paragangliomas (Figura 62). Os tumores de cabeça e pescoço, tórax e abdome apresentaram penetração para mutações germinativas diferentes (Figura 62A). A penetração foi equivalente para os indivíduos portadores de mutações do *SDHD* (Figura 62C), mas dramaticamente reduzida nos portadores de mutações do *SDHB* (Figura 62B).

Seguimento dos pacientes com PGL1 e PGL4

O seguimento pré-operatório dos pacientes com mutações dos genes *SDHB* e *SDHD* deve incluir os exames do protocolo-padrão que eventualmente não foram efetuados antes da cirurgia. É importante que os pacientes portadores das síndromes

dromes dos paragangliomas hereditários sejam seguidos regularmente. A frequência preconizada difere entre os centros especializados. Atualmente, as seguintes recomendações são justificadas:

Pacientes com PGL1 devem ser submetidos a exames anuais, seguindo o protocolo completo. Caso não sejam detectadas novas lesões e o paciente continue assintomático, o intervalo do seguimento pode ser aumentado para três anos.

Para pacientes portadores da PGL4, o aumento do intervalo de seguimento deve ser cuidadosamente considerado, devido a maior chance que estes pacientes apresentam em desenvolver doença maligna. Por outro lado, os pacientes portadores de PGL4 podem passar anos sem desenvolver novas lesões. Surpreendentemente, é incomum que parentes portadores de mutação do *SDHB* encontrem-se livres de quaisquer manifestações, mesmo em idade avançada. Para estes, o intervalo de três anos parece ser suficiente.

Exames preventivos e de seguimento para pacientes com PGL2 e PGL3

Pacientes com PGL2 e PGL3 são raros. A experiência com exames preventivos e seguimento ainda é muito limitada, principalmente no caso da PGL2.

Para portadores da PGL3, recomenda-se uma avaliação completa de todo o sistema nervoso autônomo através de exames radiológicos ou técnicas combinadas de radiologia e medicina nuclear, após a identificação da mutação do *SDHC*. Tumores mistos ou malignos são raros na PGL3. Portanto, o intervalo de seguimento de três anos parece ser adequado.

Nossa experiência com as síndromes dos paragangliomas hereditários é baseada em dados sistematicamente coletados nos últimos 10 anos. Novas publicações podem trazer importantes informações, que levariam a modificações dos protocolos de prevenção e seguimento atuais.

## 19. Situações excepcionais

Feocromocitoma durante a gestação

A ocorrência de um feocromocitoma durante a gestação é extremamente rara, mas uma situação perigosa. Há vários relatos na literatura e no Registro Internacional de Freiburg. Caso não seja diagnosticado e tratado, a evolução da doença durante a gestação pode ser fatal.

Não há muitos dados bem documentados de pacientes com feocromocitomas durante a gestação. A Figura 63 mostra um feocromocitoma de 2.5 x 2.0 cm, que se comportou de forma silenciosa até a 38ª semana de gestação. A paciente, então, passou a apresentar hipertensão severa e recebeu o diagnóstico de preeclâmpsia. Foi então imediatamente submetida a uma cesárea, que resultou no nascimento de uma criança saudável. No pós-operatório, foi pesquisada a presença de proteinúria, que foi negativa, resultado pouco usual para o quadro de preeclâmpsia. Durante a investigação radiológica de estenose de artéria renal, outra causa potencial de hipertensão na gestação, a ultrassonografia renal identificou a presença de um nódulo na suprarrenal direita. A dosagem de metanefrinas e a cintilografia com MIBG foram positivas, confirmando o diagnóstico de feocromocitoma.

Outro caso foi relatado em 1979. Uma paciente de 22 anos apresentava queixa de mal estar por 6 meses. Referia dores de cabeça de forte intensidade e ondas de calor. A pressão arterial estava consideravelmente elevada (280 x 120 mmHg). No nono mês de gestação, foi submetida a uma cesárea e exstirpado o feocromocitoma. Tanto a mãe quanto a criança sobreviveram. Alguns anos depois, a mãe recebeu o diagnóstico de doença de von Hippel-Lindau, que foi a causa do feocromocitoma.

A (Uma) interpretação precoce e correta dos sintomas e achados é crítica para o diagnóstico de um feocromocitoma durante a gestação. A cirurgia, que

anteriormente era arriscada, pode ser atualmente realizada por via endoscópica, oferecendo poucos riscos maternos e ao bebê devendo ser feita preferencialmente durante o segundo trimestre da gestação. O tratamento medicamentoso pré-operatório, realizado para a prevenção de complicações cardiovasculares durante a cirurgia, é essencialmente semelhante ao das pacientes nãogestantes.

### Feocromocitomas em crianças/adolescentes

A ocorrência de feocromocitomas em crianças e adolescentes nos faz questionar a etiologia (causa) da doença. Um feocromocitoma pode se desenvolver em idade precoce, conforme mencionado anteriormente na descrição de algumas síndromes genéticas (Capítulos 14-17). A idade ao diagnóstico é inferior nos casos síndromicos, em comparação aos casos esporádicos. A análise dos dados do Registro Internacional de Freiburg mostra que em crianças de 4 a 10 anos, 90% dos feocromocitomas estão associados às síndromes genéticas, enquanto que em adolescentes (11 a 18 anos), este número cai para 70%. As mutações, portanto, podem ser identificadas na maior parte dos pacientes destes grupos. O gene acometido com a maior frequência é o *VHL*.

## 20. Novos genes-candidatos para feocromocitomas hereditários

Pacientes com feocromocitomas ou tumores glândulas com uma história familiar positiva devem ter uma mutação em algum dos genes descritos anteriormente. Pacientes com tumores múltiplos ou que receberam diagnóstico antes dos 20 anos, apresentam uma grande chance de possuírem uma mutação.

Entre os anos de 2009 e 2011, quatro novos genes de susceptibilidade foram descritos. Estes genes são o *SDHAF2 (SDH5)*, o *SDHA*, o *TMEM127* e o *MAX*. Contudo, ainda existem pacientes que apresentam alta probabilidade de possuírem uma mutação, cujo resultado dos exames genéticos foi negativo para os 10 genes de susceptibilidade descritos até o momento. Dessa forma, a lista de genes candidatos para o desenvolvimento dos feocromocitomas, paragangliomas e tumores glândulas ainda está incompleta.

## 21. Mutações, Tabelas de Mutações e o Código Genético

### Base genética

O objetivo da genética molecular é identificar alterações genéticas que predisponham a doenças. A pesquisa de mutações é feita em genes candidatos específicos. A identificação de uma mutação responde a questão do porquê o paciente desenvolveu um tumor. O objetivo final é proporcionar aos pacientes portadores destas mutações a possibilidade de detecção precoce da doença, antes que ela se torne sintomática. Os pacientes devem ser informados assim que as mutações forem identificadas. Deve ser oferecido aconselhamento genético, onde são informados todos os aspectos referentes à doença, como o fenótipo e suas variações, seus riscos e a sua penetrância relacionada à idade. O grande desafio para a campo da medicina preventiva é estabelecer protocolos de rastreamento ideais e a periodicidade adequada para que sejam realizados.

A seguir serão introduzidos conceitos básicos de genética humana e o papel das mutações.

### Cromossomos

Os genes estão localizados ao longo dos 46 cromossomos humanos, que são constituídos por 22 pares, denominados autossomos, e dois cromossomos sexuais. São numerados de acordo com o tamanho: o maior é o cromossomo 1. Os cromossomos sexuais são denominados X (feminino) e Y (masculino). As mulheres possuem dois cromossomos X como o 23º par, enquanto os homens possuem um cromossomo X e um cromossomo Y.

Os cromossomos podem ser corados por certas técnicas de coloração (Giemsa), que produzem um padrão de bandas com intensidades diferentes, específico para cada cromossomo. O centro é a região central, mais estreita, onde as duas

cromossomos que formam o cromossomo se unem, e também onde ocorre a ligação ao fuso mitótico durante o processo de divisão celular. As bandas são numeradas a partir do centrômero. Os cromossomos são constituídos pelo centrômero, um braço curto (p) e um braço longo (q). Algumas bandas podem ser subdivididas em sub-bandas. Para exemplificar, a localização do gene *SDHD* na região 11q23 significa: cromossomo 11, braço longo, banda 23.

Os cromossomos são estruturas organizadas, constituídas por DNA e proteínas.

### DNA e aminoácidos

O DNA é constituído por duas cadeias espiraladas, conectadas entre si por resíduos de fosfato e açúcares. Cada uma das cadeias é constituída por uma sequência alternada de resíduos de açúcares e fosfato. Em cada um dos resíduos de açúcar está ligada uma base nitrogenada específica, que pode ser uma guanina (G), adenina (A), timina (T) ou citosina (C) (Figura 64). A unidade constituída pela base nitrogenada, resíduo de açúcar e fosfato é denominada nucleotídeo. O número e a sequência dos nucleotídeos determinam a sequência dos aminoácidos e o tamanho da proteína. O DNA humano codifica 22 aminoácidos diferentes. A estrutura química destes aminoácidos está representada na Figura 65. Os aminoácidos podem ser abreviados por um código de três letras ou por um código de uma letra (Tabela 7). A sequência de aminoácidos de uma proteína é codificada pelo DNA da seguinte forma: cada sequência específica de três nucleotídeos codificam um aminoácido distinto. Isto é chamado de código genético.

Tabela 7: Abreviações dos aminoácidos

Aminoácido	Código (3 letras)	Código (1 letra)
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R

Ácido Aspártico	Asp	D
Asparagina	Asn	N
Cisteína	Cys	C
Glutamina	Glu	E
Ácido glutâmico	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
Triptofano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

O código genético

O código genético constituiu-se na base da genética humana moderna e é o substrato para a compreensão de diversas questões biológicas e médicas. Alterações do código genético levam a proteínas anormais. Mesmo as menores alterações podem ter consequências muito importantes.

O código genético é definido pela sequência de bases do DNA. Cada tripla de bases, por exemplo ATC, TCC ou GGG, definem (codificam) apenas um aminoácido. As bases A, T, C e G, teoricamente, levam a 64 combinações diferentes de triplas de bases (chamadas de trincas). Entretanto, o número de combinações possíveis supera

o n 20 amino ácidos que formam as proteínas humanas (20). O código genético também contém informações referentes ao início e ao término das proteínas. As proteínas se iniciam pelo amino ácido metionina, ou seja, pela trinca ATG. O final de uma proteína é codificado pelos códons de parada (stop codon), que podem ser TGA (também chamado de palada, TAA (decreto) ou TAG (fórmula). Logo, existem 60 trincas disponíveis para os outros 19 amino ácidos. Dessa forma, alguns amino ácidos podem ser codificados por diferentes trincas. Este fenômeno chamado de degeneração do código genético (Figura 66).

DNA, RNA, genes, introns e promotores

O DNA genômico é o que está presente no núcleo das células de eucariotos, e em menor quantidade, nas mitocôndrias. Portanto, os glóbulos brancos do sangue (leucócitos), por conterem núcleo, constituem uma fonte de DNA genômico que pode ser utilizada para análise, que pode ser obtido a partir de um simples exame de sangue.

A informação para a montagem das proteínas deve ser transportada do núcleo, onde se localiza o DNA genômico, para outras estruturas celulares, que são responsáveis pela síntese proteica. Para que esta informação seja enviada do núcleo, o DNA genômico é traduzido em RNA (ácido ribonucleico), que é exatamente a cópia complementar da cadeia original do DNA genômico. Por transportar a informação do núcleo para as estruturas responsáveis pela síntese proteica, este tipo de RNA é chamado de mensageiro (mRNA). A informação contida no mRNA é lida durante o processo da síntese proteica que ocorre no citoplasma. O RNA contém a base uracila (U) no lugar da timina (T) presente no DNA.

Os genes são constituídos por vários segmentos de DNA com algumas características estruturais. Estes segmentos incluem os promotores, genes e introns. A maior parte dos genes é constituída por diversos genes e introns, que são numerados de acordo com a sequência. O promotor tem a função de ligar ou desligar determinado gene. O primeiro gene normalmente é iniciado pelo códon

de in io, ou seja, ATG (que codifica o amino ido metionina). O timo on  
terminado por um c on de parada (TGA, TAA ou TAG). Apenas os ons cont as  
informa es que ser idas no processo de s ese proteica. A fun o dos  
trons (regi s entre os ons) permanece desconhecida. O mRNA a tradu o  
da sequ cia do DNA gen ico de todos os ons de um determinado gene. A  
informa o contida nos ons deve ser reunida em uma ica sequ cia. Isto se  
d  por um processo chamado *splicing* (de corte dos trons e posterior jun o  
dos ons). Os s ios de splicing est  localizados no in io e ao final de  
cada tron. Os s ios de splicing (de corte e jun o) s  constitu os por  
dois nucleot eos: citosina e guanina (CG) no in io e adenina e guanina (AG)  
no final de cada tron. A tradu o do mRNA em DNA novamente resultaria em uma  
sequ cia de DNA contendo apenas as sequ cias dos ons do DNA gen ico.  
Este DNA denomina-se DNA complementar (cDNA). As sequ cias dos cDNA de todos  
os genes conhecidos podem ser consultadas em bancos de dados especiais dispon eis  
na internet.

Varia es no DNA e sua detec o no cDNA e nos c ons

A ordem das bases  chamada de sequ cia e a an lise dessa ordem e da correta  
identifica o das bases  chamada de sequenciamento. O sequenciamento  
utilizado para identificar altera es na sequ cia normal (tamb  chamadas de  
ariantes . A sequ cia normal  chamada de elvagem  (*ild-type* . Caso  
uma variante seja identificada, deve ser localizada. Para tanto, a contagem das  
bases referentes ao cDNA  utilizada. De acordo com a nomenclatura utilizada, o  
nome do gene  sucedido pela letra . (sinalizando que se refere ao cDNA), o n ero  
da posi o, a base normal, o sinal   e a base alterada (que foi detectada pelo  
sequenciamento). Por exemplo, *VHL* c.505 T>C significa que na posi o 505 do gene  
*VHL*, uma timina foi substitu a por uma citosina. Caso a variante afete o s io de  
splicing, o n ero da primeira ou da tima base do on  utilizada, seguida por -1,  
-2 ou +1 e +2, respectivamente. Por exemplo, *VHL* c.676+2 T>G significa que no gene  
*VHL*, a segunda base do s io de splicing (uma timidina) a partir da base 676 do  
cDNA, foi substitu a por uma guanina.

As variantes devem ser analisadas de acordo com sua localização e importância dentro dos clones. A numeração dos aminoácidos da proteína é a mesma dos clones do cDNA. A nomenclatura contém o nome da proteína (referindo-se à proteína), seguido pelo código de três letras ou uma letra para cada aminoácido (da sequência normal da proteína), o número do aminoácido, seguido pelo código do aminoácido codificado pela sequência alterada. Por exemplo, *VHL* p.A103L significa que na posição 103 da proteína VHL o aminoácido alanina foi substituído pelo aminoácido leucina (*VHL* p.Ala103Leu significa exatamente o mesmo). Alterações de uma base dentro de um determinado clone podem levar a diferentes desfechos:

1. Alteração no aminoácido da proteína: TCG>TCC (cisteína por serina; p.Cys55Ser).
2. Códons de parada: TGC>TGA (cisteína para palavra stop ou X; p.Cys55X).
3. Nenhuma alteração na sequência de aminoácidos da proteína: TGC>TGT (cisteína para cisteína; p.Cys55Cys).

#### Mutações e polimorfismos

O termo mutação é utilizado de forma consistente. Neste guia, e em geral, o termo mutação refere-se a uma alteração causadora de doença. É um termo mais neutro, e distingue as mutações dos polimorfismos (alterações do DNA não causadoras de doença). O espectro das mutações é amplo. Mutações podem significar a substituição de uma única base (também chamada de mutação pontual, ou de ponto), deleções de grandes regiões e rearranjos complexos.

Alterações no DNA que são quase sempre consideradas mutações

Alterações no DNA que são quase sempre consideradas patogênicas (ou seja, mutações) são os códons de parada e as pequenas deleções ou inserções no interior dos exons. Grandes deleções, contendo um ou mais exons inteiros, bem como os rearranjos, também são patogênicos.

A maioria das mutações são mutações de ponto que levam a substituições de aminoácidos ou a códons de parada. Não há consenso sobre quando uma substituição

mutação é considerada patogênica. Existem diversos programas para predição, também chamada de análise in-silico, que são capazes de dar uma ideia sobre o potencial de patogenicidade de determinada alteração. Além disso, algumas sequências do DNA dentro dos genes são altamente conservadas entre diferentes espécies. Se uma variante pontual afeta regiões altamente conservadas, é bastante provável que seja patogênica. Outros argumentos incluem a co-segregação da doença com determinada variante e a ausência daquela variante no DNA de um grupo de indivíduos normais. Todas estas informações devem ser consideradas para definir a patogenicidade de uma mutação.

Neste guia, as mutações são agrupadas da seguinte forma: mutações que produzem uma proteína truncada (interrupção prematura da sequência de aminoácidos) e mutações que não levam a este fenômeno.

### Mutações que produzem uma proteína truncada

1. Mutação em códon de parada (*stop-codon*): estas mutações afetam uma base e alteram uma trinca para as seguintes: TAA (deleção), TAG (deleção), ou TGA (deleção). Estes códons são representados pela letra \* por exemplo, Cys13X, onde a proteína original (que continha o aminoácido cisteína na posição 13) foi truncada a partir da posição 12.
2. Mutação em sítios de *splicing*: normalmente ocorre uma mutação pontual na posição +1 ou +2 subsequente a um éxon ou na posição -1 ou -2 precedendo o éxon seguinte. Por exemplo, gene x c.553+2T>G. Como consequência, a composição dos éxons estará alterada nesta proteína.
3. Mutação do tipo frame-shift: A inserção ou deleção de 1, 2 ou mais nucleotídeos (número ímpar de 3, por exemplo, 4, 5, 7, 8, 10 ou 11, etc..) altera a matriz de tradução da proteína. Por exemplo, a inserção de um A na posição 5, altera a sequência ATG-TTG-CCG-TGC-CCT-AAG para ATG-TAT-GCC-GTG-CCC-TAA-G. O sexto códon, portanto, é alterado para um TAA, que é um códon de parada. Esta mutação é descrita da seguinte

forma: p.Leu2Tyrfs6X: o amino ácido leucina, na posi  o 2,   alterado para uma tirosina por uma altera  o na matriz de leitura (frameshift), o quarto c  on em seguida a esta substitui  o   alterado para um c íon de parada (X). Algumas inser ões e dele ões n  o levam a um c íon de parada, mas a uma altera  o do s  tio de splicing, que por sua vez leva a uma prote  a diferente.

4. Grandes dele ões e rearranjos tamb  m levam a uma prote  a mais curta que a original. A confirma  o de uma grande dele  o (por exemplo, um íon)   feita atrav às da t  cnica de MLPA ou QMPSF. O ponto exato onde houve a quebra e o rearranjo da sequ  ncia n  o   definido em detalhes. De acordo com os dados do laborat  rio de Freiburg, grandes dele ões do gene VHL podem variar de uma fam  lia para outra.
5. Muta ões com inser ões ou dele ões de um ou mais c  ons s  o raras. N  o est   totalmente claro se este tipo de muta  o leva ao desenvolvimento de doen  as, embora este fato seja frequentemente assumido.

#### Muta ões que n  o produzem uma prote  a truncada (*missense mutations*)

Muta ões pontuais produzem substitui ões de um único amino ácido na sequ  ncia de uma prote  a, que levam ao desenvolvimento de doen  as. Geralmente, ocorre a substitui  o de um nucleot  ido por outro (muta  o pontual). Outras vezes, ocorre a substitui  o de duas ou tr às bases. Um bom exemplo   a muta  o do c  on 918 do gene *RET*, *RET* p.C634W, ou *VHP* p.Y98H. O fato de apenas os portadores desenvolverem as respectivas s  ndromes aplica-se a ambas muta ões. Este fen  meno   conhecido por co-segrega  o. Al  m disso, as muta ões n  o podem ser detectadas no DNA de indiv  duos normais. Ambas as condi ões t  m que ser satisfeitas para que variantes *missense* sejam consideradas muta ões.

## **22. Critérios de qualidade para centros de referência em tratamento de Feocromocitomas e Tumores Glômicos**

Pacientes portadores de feocromocitomas e paragangliomas devem ser tratados em centros médicos com experiência nesta área. É necessário, mas não suficiente, que o conhecimento descrito neste guia esteja presente em tal centro. Experiência prática também é necessária. Como se trata de uma doença rara, o número de pacientes novos diagnosticados todos os anos não é muito grande. Pelo menos 10 pacientes devem ser diagnosticados anualmente. Mesmo centros grandes não atingem este número, o que pode ser preocupante para os pacientes. Levando em consideração que médicos diferentes diagnosticam e operam estes pacientes, é compreensível que alguns pacientes não fiquem totalmente satisfeitos. Dentro de um programa médico integrativo e preventivo, o diagnóstico molecular e a avaliação do geneticista e o suporte clínico devem ser incluídos. As metodologias empregadas para estas análises são complexas, requerem laboratórios especializados. Os pacientes certamente se beneficiarão por serem tratados em centros especializados, que façam o tratamento de acordo com este guia. Mesmo que para tanto tenham que se locomover grandes distâncias. Portanto, recomenda-se que o tratamento adequado dos pacientes com feocromocitoma deva ser conduzido em centros médicos multidisciplinares, integrados e especializados. Esta abordagem é considerada o padrão-ouro no tratamento destes pacientes.

### **23. Tabelas das mutações detectadas no laboratório de Freiburg**

Nas tabelas seguintes estão listadas mutações dos genes *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC* e *SDHD* identificadas pelo Laboratório de Freiburg, em pacientes portadores de feocromocitomas ou tumores glômicos.

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

Tablela 8: Algumas mutações no gene *NF1* que foram identificadas no laboratório de Freiburg. A mutação *NF1* c.2849 ins TT foi descrita em homozigose.

Mutação/Códon	Aminoácido	Éxon	Lesão associada/doença
RET 609 5 várias mutações	C609R ou G ou S ou F	10	CMT HPT apenas com C609S
RET 611 3 várias mutações	C611Y ou W ou F	10	CMT HPT apenas com C611Y
RET 618 6 várias mutações	C618S ou R or G ou Y ou F	10	CMT HPT apenas com C618T
RET 620 4 várias mutações	C620R ou G ou S ou F	10	CMT HPT apenas com C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	CMT
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	CMT
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	CMT
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	CMT
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	CMT
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	CMT
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	CMT, hábito marfanóide, neuroma de mucosa

HPT: hiperparatireoidismo primário; CMT: carcinoma medular de tireoide

Tabela 9: Mutações em pacientes com Neoplasia(s) Endócrina(s) Múltipla(s do) Tipo 2 e Feocromocitoma. Maiores informações sobre mutações do éxon 10 podem ser encontradas em Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010;32:51-8.

Mutação de acordo com a numeração antiga	Mutação de acordo com a nova numeração	Aminoácido	Éxon	Publicado na Internet	Feo-pacientes/ número de portadores da mutação - Friburgo	Lesões associadas à mutação
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	nenhuma
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	nenhuma
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	nenhuma
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	nenhuma
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	239 G>A	S80N	1	*	½	E, C, P

G>A						
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	nenhuma
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	nenhuma
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	nenhuma
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	E, C, I
VHL 553+1	340+1 G>T	Defeito de	1	*	3/5	E, C, K, P

G>T		splicing				
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	nenhuma
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	nenhuma
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	Defeito de splicing	2	*	1/4	E, C, K, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Defeito de splicing	3	*	1/6	E, C, K, P, I

VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	nenhuma
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	nenhuma
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	nenhuma
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	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	E, C, K, P, I

C>T						
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 Deleção Exon 1	VHL Deleção Exon 1	Deleção	1		1/16	E, C, K, P, I
VHL Deleção Exon 1+2	VHL Deleção Exon 1+2	Deleção	1+2		1/8	E, C, K, P
VHL Deleção Exon 2	VHL Deleção Exon 2	Deleção	2		1/11	E, C, K, P
VHL Deleção Exon 1-3	VHL Deleção Exon 1-3	Deleção	1-3		1/55	E, C, K, P, I
VHL Deleção Exon 2+3	VHL Deleção Exon 2+3	Deleção	2+3			E, C, K, P
VHL Deleção Exon 3	VHL Deleção Exon 3	Deleção	3			E, C, K, P, I

Tabela 10: Mutações do gene *VHL* em pacientes portadores de Feocromocitoma que foram identificadas no laboratório de Freiburg.

Abreviações para tumores ou cistos nos órgãos: E=tumores oculares, C=Tumores do sistema nervoso central, K=Tumor renal unilateral, P=Cistos pancreáticos, I=Tumores neuroendócrinos do pâncreas

\*Mutações publicadas na Internet

Os autores descreveram a mutação *VHL*p.Y98H em outra publicação, em Alemão.

As mutações do *VHL* foram publicadas na Internet: [www.umd.br/VHL/](http://www.umd.br/VHL/).

Mutação	Aminoácido	Éxon	HGMD	LOVD	Localizações
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	Extra-adrenal, tórax, tumor glômicos
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	Tumor glômico
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	Extra-adrenal, Tumor glômico
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	Adrenal
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	Adrenal, extra-adrenal, tórax, Tumor glômico
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	+	+	Adrenal, Tumor glômico
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	+	+	Adrenal
SDHB 300_304 del CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	Extra-adrenal
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	Extra-adrenal
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHB c. 421-2 A>G	Sítio de splicing	4	+	+	Adrenal, extra-adrenal, tórax, Tumor glômico
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	Extra-adrenal
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	+	+	Adrenal, Tumor glômico
SDHB c. 557+1 G>A	Sítio de splicing	4	+	+	Adrenal, Tumor glômico
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	Extra-adrenal
SDHB c. 675-2 A>G	Sítio de splicing	6	-	+	Extra-adrenal, Tumor glômico
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	Extra-adrenal
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	Extra-adrenal
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	Adrenal, extra-adrenal, Tumor glômico
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	Extra-adrenal, Tumor glômico
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	Tumor glômico

SDHB c. 859 G>A	R242H	7	+	+	Adrenal, Tumor glômico
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	+	+	Glomus tumor
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	+	+	Adrenal
SDHB c. 899+1 G>A	Sítio de splicing	7	+	+	Adrenal, extra-adrenal, Tumor glômico
SDHB Del Exon 1	Deleção	1	+	+	Adrenal, extra-adrenal, Tumor glômico
SDHB Duplikation Exon 3	Duplicação	3	+	+	Extra-adrenal, Tumor glômico

Tabela 11: Algumas mutações do gene *SDHB* que foram identificadas no Laboratório de Freiburg

Mutações dos genes que constituem o complexo SDHx estão disponíveis na Internet: [www.umd.be/HGMD/](http://www.umd.be/HGMD/) ou [www.umd.be/LOVD/](http://www.umd.be/LOVD/)

Localizações: os tumores são localizados exclusivamente no sistema nervoso autônomo.

Mutação	Aminoácido	Éxon	HGMD	LOVD	Localizações
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	Tumor glômico
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	Tumor glômico
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	Tumor glômico
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	Tumor glômico
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	Tumor glômico
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	Tumor glômico
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	Tumor glômico
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	Tumor glômico
SDHC c. 218 ins A	Sítio de splicing	4	+	+	Tumor glômico

Tabela 12: Algumas mutações do gene *SDHC* que foram identificadas no Laboratório de Friburgo.

Mutações dos genes que constituem o complexo *SDHx* estão disponíveis na Internet: [www.umd.be/HGMD/](http://www.umd.be/HGMD/) ou [www.umd.be/LOVD/](http://www.umd.be/LOVD/)

Localizações: os tumores são localizados exclusivamente no sistema nervoso autônomo.

Mutação	Amino ácido	Éxon	HGMD	LOVD	Localizações
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	Tumor glômico

SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	Adrenal, extra-adrenal, tórax, Tumor glômico
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	Adrenal, extra-adrenal, tórax, Tumor glômico
SDHD c. 36_37 del TG	A13Pfs X55	1	+	+	Adrenal, extra-adrenal, Tumor glômico
SDHD c. 49 c>T	R17X	1	+	+	Tumor glômico
SDHD c. 52+1 G>T	Splice site	1/2	-	-	<b>Adrenal</b>
SDHD c. 52+2T>G	Splice site	1/2	+	+	Adrenal, Tumor glômico
SDHD c. 53-2 A>G	Splice site	1/2	-	+	Tumor glômico
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	Adrenal, extra-adrenal, tórax, Tumor glômico
SDHD c. 184^185 ins TC	A62Sfs X25	3	+	+	Tumor glômico
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	Tumor glômico
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	Tumor glômico
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	Adrenal, extra-adrenal, tórax, Tumor glômico
SDHD c. 337_340 del GACT	D113M fsX21	4	+	+	Tumor glômico
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	Adrenal, Tumor glômico
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	Adrenal, extra-adrenal
SDHD c. 370 del G	A124Pfs sX11	4	+	+	Tumor glômico
SDHD c. 441 del G	G148A fsX20	4	+	+	Adrenal, extra-adrenal, tórax, Tumor glômico
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	Tumor glômico
SDHD Deleção <b>Éxon 1</b>	Grande s Deleçõ	1	+	-	Tumor glômico

	es			
SDHD Deleção Exon 3	Grande s deleção s	3	+	- Tumor glômico
SDHD Deleção Exon 3+4	Grande s deleção s	3+4	+	- Tumor glômico

Tabela 13: Algumas mutações do gene *SDHD* que foram identificadas no Laboratório de Friburgo.

Mutações dos genes que constituem o complexo *SDHx* estão disponíveis na Internet: [www.umd.be/HGMD/](http://www.umd.be/HGMD/) ou [www.umd.be/LOVD/](http://www.umd.be/LOVD/)

Localizações: os tumores são localizados exclusivamente no sistema nervoso autônomo.

## 24. Referências selecionadas

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

Alsmeier G, Neumann HPH (Hrg). Die Von Hippel-Lindau Erkrankung – Eine Patienten – orientierte Krankheitsbeschreibung Hrg: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V. 2010

Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. *J Endourol.* 2002;16:171-4.

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 AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005b;90:2110-2116.

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;19:565-612. Review. Erratum in: *Thyroid.* 2009;19:1295

Andersen GS Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate ofphaeochromocytoma and Conn`s syndrome in Denmark, 1977-1981. *J Hum Hypertens* 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;83:2944-2951.

Anouar Y, Yon L, Desmoucelles C, Leprince J, Breault L, Gallo-Paye N, Vaudry H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res.* 1998b;24:731-736.

Anouar Y, Yon L, Guillemot J, Thouennon E, Barbier L, Gimenez-Roqueplo AP, Bertherat J, Lefebvre H, Klein M, Muresan M, Grouzmann E, Plouin PF, Vaudry H, Elkahloun AG. 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;1073:533-540.

Astuti D, Douglas F, Lennard TW, Aligianis IA, Woodward ER, Evans DG, Eng C, Latif F, Maher ER. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001;357:1181-1182

Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Skoldberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001;69:49-54

Averbuch SD, Steakley CS, Young RC. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristin and dacarbacin. *Ann Int Med* 1988; 109: 267-273

Azizi M, Fumeron C, Jebara V, Day M, Fagon JY, Plouin PF. Pheochromocytoma revealed by type A acute aortic dissection. *J Hum Hypertens.* 1994;8:69-70.

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 Chrom Cancer* 2001;31:255-263

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. *N Engl J Med* 2006;354: 2729-31.

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. *Ann New York Acad Sci.* 2006;1073: 112-121.

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. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 3478-81

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

Bauters C, Vantyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet.* 2003;40(6):e75.

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

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

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

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

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

Benn DE, Gimenez-Roquepl AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, Crosson M, Dahia PL, Elston M, Gimm O, Henley D, Herman P, Murday V, Niccoli-Sire P, Pasiaka JL, Rohmer V, Tucker K, Jeunemaitre X.; Marsh DJ, Plouin PF, Robinson BG. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:827-836.

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;94:1938-44.

Bonnet S, Durand X, Baton O, Gimenez-Roqueplo AP, Baudin E, Visset J, Algayres JP, Baranger B. Malignant hereditary paraganglioma: problems raised by non-functional forms management. *Ann Chir.* 2006;131:626-630.

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

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

Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET Imaging of Paraganglioma Syndrome. *Clin Nucl Med* 2006;31:39-41

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

Burnichon N, Briere 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 AP. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet.* 2009;19:3011-3020.

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

Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diez 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, 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

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

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;41:672-5.

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; 28:613-21.

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;1073:156-65.

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;43:663-7.

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 Nat 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;94:2841-9.

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;18:97-111.

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

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,

Nordenskjold M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-1579

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

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

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

Erlic Z, Neumann HPH. Clinical question: When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 ;70:354-7.

Favier J, Briere JJ, 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; 63:171-179.

Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *J Intern Med* 1994;236:675-677

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;30:776-86.

Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hüfner M, Wohlk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, 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;32:51-8.

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

Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic surgery indicated in pheochromocytoma? *Surgery*

1996;120:1076-79

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

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;63:5615-21.

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

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

Gimenez-Roqueplo AP, Burnichon N, Amar L, Favier J, Jeunemaitre X, Plouin PF. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35:376-379.

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 AG, Ghzili H, Alexandre D, Coulouarn C, Yon L, Salier JP, Eiden LE, 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;144:2368-2379.

Guerin M, Guillemot J, Thouennon E, Pierre A, El-Yamani FZ, 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*. **2010**; 165:21-29.

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;137:79-88.

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;1070:309-312.

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

Guillemot J, Barbier L, Thouennon E, Vallet-Erdtmann V, Montero-Hadjadje M, Lefebvre H, Klein M, Muresan M, Plouin PF, 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;1073:527-532.

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

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;325:1139-42.

Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Austral New Zeal J Surg* 1985;55:471-475

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

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

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

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

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

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, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75

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. *Endoc Relat Cancer* 2012; 19:283-90.

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

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

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;67:693-6.

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

Milos IN, Frank-Raue K, Wohllk 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;15:1035-1041.

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;238:363-7.

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 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;15:1035-1041.

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, Cybulla M, Gläscher 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, Boedecker CC. Von Hippel-Lindau Erkrankung. *Interdisziplinäre Patientenversorgung. Ophthalmologe.* 2007;104:119-26

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

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 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, 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. Von Hippel-Lindau Erkrankung - Monographie Selbstverlag 2002

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

Neumann HPH 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 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;69:3650-6.

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;144:37-44

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

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.

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

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

Peczowska M, 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

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)*. **2010**;71:76-82.

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

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

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

Plouin PF, Chatellier G, Rougeot MA, Comoy E, Menard J, Corvol P. Plasma renin activity in phaeochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J Hypertens.* 1988;6:579-585.

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

Plouin PF, Duclos JM, Menard J, Comoy E, Bohuon C, Alexandre JM. Biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus plasma determinations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981b;282:853-854.

Plouin PF, Menard J, Corvol P. Hypertensive crisis in patient with pheochromocytoma given metoclopramide. *Lancet*. 1976;2:1357-1358.

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubilil 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.

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. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;43:229-233

Reach G, Thibonnier M, Simon A, Plouin PF, Parienty R, Pradel J, Wellers M, Siboule J, Alexandre JH, Corvol P, Milliez P. Pheochromocytoma: localisation by computerised scanner tomography. 5 cases (author's transl). *Nouv Presse Med*. 1979;8:2391-2393.

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

Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment *J Hypertens*. 2006; 24: 2331-2339

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

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

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, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP for the European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005; 294:2057-63

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

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;31:761-2.

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

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

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 Chrom 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

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

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

Thouennon E, Pierre A, Tanguy Y, Guillemot J, Manecka DL, Guerin M, Ouafik L, Muresan M, Klein M, Bertherat J, Lefebvre H, Plouin PF, 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.* 2010;17:637-51.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol.* 2010;30:1383-9.

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

Timmers HJ, Gimenez-Roqueplo AP, Mannelli M, Pacak K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009;16:391-400. **REFERENCIA REPETIDA**

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;25:2262-9.

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.

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

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, Derkx 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, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:764-71

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;162(3 Pt 1):659-64.

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

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

Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *Brit J Surg* 2005;92:719-23

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 J Surg* 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

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;24:371-87

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;12:173-8

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;304:2611-9.

Yon L, Guillemot J, Montero-Hadjadje M, Grumolato L, Leprince J, Lefebvre H, Contesse V, Plouin PF, 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;88:2579-2585.

Zantour B, Guillaume 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;151:433-438.

## Legendas das Figuras

Figura 1: O sistema paraganglial e a localização dos feocromocitomas nas glândulas suprarrenais (esquerda), feocromocitomas extra-adrenais (centro) e tumores glândulosos (direita). A localização dos feocromocitomas e tumores glândulosos está indicada em vermelho. A, B, adaptado de Manger and Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72 com permissão do Dr Manger, C, adaptado de Glenner CC, Grimley PM Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, Atlas of Tumor Pathology, 2<sup>nd</sup> series, fascicle 9, Washington DC, AFIP 1974

Figura 2: Feocromocitoma da suprarrenal esquerda. Visão frontal. Esquerda: Tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, com contraste. Direita: [<sup>18</sup>F] DOPA-PET das mesmas regiões. Tumor da suprarrenal esquerda, fígado e rins. Captação de contraste aumentada pela pelve renal e captação de background visíveis.

Figura 3: Feocromocitoma da suprarrenal de 7 cm de diâmetro. Painel superior: tumor ressecado, cortado ao meio e aberto. Painel inferior: corte histológico. Tecido tumoral localizado nos 2/3 inferiores da imagem, sobre o tecido adrenal normal e envolvido por tecido gorduroso mais claro (direita e esquerda).

Figura 4: Feocromocitomas e tumores glândulosos em imagens radiológicas.

Painel superior esquerdo: Feocromocitoma da suprarrenal direita (seta). Ressonância magnética, vista frontal. Painel superior direito: feocromocitoma extra-adrenal (seta). Ressonância magnética, vista frontal. Painel inferior esquerdo: tumor glândulo do glândulo jugular (seta). Angiografia, vista frontal. Os grandes vasos originados da aorta em direção aos membros superiores e região da cabeça e pescoço são visíveis na parte inferior; do lado direito, está presente um grande tumor ricamente vascularizado. Painel central inferior: feocromocitoma torácico (seta). Ressonância magnética, vista lateral. A lesão arredondada é visível na parte inferior do tórax, em frente à coluna. Painel inferior esquerdo: Feocromocitoma da bexiga (seta). Ressonância magnética, vista lateral. A bexiga preenchida pelo meio de contraste é visível abaixo do tumor. A, adaptado de Neumann HP et al Ophthalmologe 2007;104:119-126, com permissão do editor; D, adaptado de Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997 com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências).

Figura 5: Tumor assintomático do quadrante superior direito do abdome. (A: tomografia computadorizada com contraste) detectado durante avaliação pré-operatória de miomatose uterina. A paciente não apresentava clínica de hipertensão. Durante angiografia (B: esquerda: fígado e suprarrenais, direita: tumor. O tumor está localizado na bifurcação da localização vista na imagem da esquerda. Painel central-esquerdo superior. Paciente evoluiu com quadro de

choque, precedido por uma crise hipertensiva. A adrenalina e a noradrenalina urinárias encontravam-se elevadas (4684 mg/dia - normal: < 20 e 22893 mg/dia - normal < 80, respectivamente). O tumor pode ser removido, sem sequelas permanentes.

Figura 6: Registros da pressão arterial de 24 horas (sistólica e diastólica, valores normais representados pelas linhas horizontais) e frequência cardíaca. Na parte superior dos registros, picos hipertensivos são evidentes. No registro inferior, elevações da frequência cardíaca são visíveis.

Figura 7: Tumor glômulo carotídeo esquerdo.

Figura 8: Síntese das catecolaminas.

Figura 9: Degradação e secreção das catecolaminas. NE: norepinefrina, E: epinefrina, DHPG: 3,4-dihidroxifenilglicol, MN: Metanefrina, NMN: Normetanefrina, MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, VMA: ácido vanilmandílico, MAO: monoamina-oxidase, COMT: Catecolamina-O-Metil-Transferase, ADH: ácido desidrogenase, Simpatoneural: nervos simpáticos, Extraneuronal: Células endoteliais dos vasos sanguíneos, cardiomiócitos, Adrenomedular: Processos metabólicos na glândula suprarrenal.

Figura 10: Feocromocitoma da suprarrenal esquerda. Ressonância magnética (A) e [<sup>18</sup>F] DOPA-PET (B). O [<sup>18</sup>F] DOPA-PET evidencia o tumor (seta) nas vistas frontais e laterais. Rins, com forte contraste da pelve renal e da bexiga são evidentes. Neumann HP et al *Ophthalmology* 2007;104:119-126, com permissão do editor.

Figura 11: Imagem do mesmo feocromocitoma pelo [<sup>18</sup>F] DOPA-PET (A), cintilografia com MIBG (B), SPECT (C), ressonância magnética, projeções horizontal (D) e frontal (E). A melhor qualidade do [<sup>18</sup>F] DOPA-PET em comparação ao SPECT com MIBG pode ser visualizada. Hoegerle S et al *Radiology* 2002; 222:507-512, com permissão do editor (para referência completa, ver seções referências)

Figura 12: Tumor bilateral do glômulo carotídeo visualizado pela MRI nas projeções horizontal (A) e lateral (B, C).

Figura 13: Tumor do glômulo vagal, visto pela MRI (esquerda) e angiografia (direita).

Figura 14: Tumor glômulo maligno. A: [<sup>68</sup>Ga] DOTATATE-PET, B: [<sup>18</sup>F] DOPA-PET. As metástases (pontos escuros na cabeça, tórax e entre os ureteres) são detectados de forma similar pelos dois métodos. Algumas metástases marcadas pelas setas na imagem esquerda, são consistentes com as da imagem direita.

Figura 15: Imagem de tr 鬘 tumores da base do cr 穗 io e cabe 軋, visualizados pela angio- tomografia. [<sup>18</sup>F] DOPA-PET (A) e angio-tomografia (B, C) mostrando tumores do gl 鬘 us jugular (A e C) e tumores bilaterais do gl 鬘 us carot 冑 eo (A, B e C). Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-94, com permiss 綫 do editor (para refer 麩 cia completa, ver se 釵 o refer 麩 cias).

Figura 16: Cicatrizes da cirurgia aberta (A, D) e endosc 鬘 ica (B, C) dos feocromocitomas. A: Cicatrizes ap 鬘 duas cirurgias por feocromocitomas das suprarrenais. B: Cicatrizes ap 鬘 cirurgia endosc 鬘 ica bilateral da regi 綫 dorsal. C: Condi 釵 o ap 鬘 remo 釵 o endosc 鬘 ica de um feocromocitoma, localizado inferiormente 灣 suprarrenais (mesmo paciente do painel E). D: Condi 釵 o 10 anos ap 鬘 a cirurgia de um feocromocitoma bilateral no pai. E: MRI, vista superior e [<sup>18</sup>F] DOPA-PET (F), vistas frontais, superior, e lateral. Mesmo paciente do painel C.

Figura 17: Feocromocitoma da bexiga. Tomografia computadorizada da proje 釵 o horizontal: o alto da imagem corresponde 鬘 regi 綫 ventral, a parte inferior, 鬘 regi 綫 dorsal. O tumor (setas) estende-se da regi 綫 dorsal para dentro de bexiga.

Figura 18: Feocromocitoma do t 鬘 ax (setas). Vistas frontal (esquerda) e horizontal (direita). O tumor est 鬘 localizado na parte dorsal do t 鬘 ax, 鬘 direita da coluna, na regi 綫 do tronco simp 痲 痲 ico. Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997, com permiss 綫 do editor (para refer 麩 cia completa, ver se 釵 o refer 麩 cias).

Figura 19: Feocromocitoma do t 鬘 ax (setas). Vista horizontal. O tumor est 鬘 localizado na parte anterior do t 鬘 ax, no mediastino, nas proximidades dos grandes vasos e nervos.

Figura 20: Exemplos da classifica 釵 o de Shamblin de tumores do gl 鬘 us carot 冑 eo. A: Tumor classe I de Shamblin, localizado 鬘 esquerda. B: Tumor classe II de Shamblin, localizado 鬘 direita. C: Tumor classe I de Shamblin, localizado 鬘 esquerda. As setas mostram os grandes vasos, a art 駢 ia car 鬘 ida interna e a art 駢 ia car 鬘 ida externa, que est 綫 localizadas fora do tumor (A), adjacente aos tumores (B), e dentro dos tumors (C). Neumann et al N Engl J Med 2002;346:1459-66, com permiss 綫 do editor (para refer 麩 cia completa, ver se 釵 o refer 麩 cias).

Figura 21: Tumor gl 鬘 ico da base do cr 穗 io na regi 綫 do osso petroso. Est 疆 ios de acordo com Fisch (est 疆 ios de A a D). Tumores dos est 疆 ios A e B, originados do gl 鬘 us timp 穗 ico, tumores dos est 疆 ios C e D, originados do g 鬘 us jugular. A: Tumor do gl 鬘 us timp 穗 ico direito, Est 疆 io A de Fisch. proje 釵 o horizontal da regi 綫 do ouvido interno, vista 鬘 tomografia computadorizada. B: Tumor do gl 鬘 us timp 穗 ico esquerdo, Est 疆 io B de Fisch, proje 釵 o horizontal da regi 綫 do ouvido interno, vista 鬘 tomografia computadorizada. C: Tumor do gl 鬘 us jugular esquerdo, Est 疆 io C de Fisch, proje 釵 o horizontal da regi 綫 do ouvido interno,

vista • tomografia computadorizada. D: Tumor do gl • us jugular esquerdo, Est 疆 io D de Fisch, proje 鉞 o horizontal da regi 緜 do ouvido interno, vista • tomografia computadorizada. Offergeld et al Clinics 2012;67(S2): com permiss 緜 do editor (para refer 麤 cia completa, ver se 鉞 o refer 麤 cias).

Figura 22: Histologia do feocromocitoma. O padr 緜 em ninhos • vis 咩 el, adjacente a um vaso sangu 匣 eo densamente preenchido por hem 當 ias.

Figura 23: Histologia do feocromocitoma. Pleomorfismo nuclear. As c 駘 ulas tumorais apresentam n 昱 leos de diferentes tamanhos.

Figura 24: Histologia do feocromocitoma. Infiltra 鉞 o do tecido adiposo adjacente (invas 緜 extra-adrenal). Invas 緜 do tumor (canto inferior direito da imagem) no tecido adiposo (canto superior esquerdo) • vis 咩 el.

Figura 25: Histologia do feocromocitoma. Invas 緜 vascular. O tecido tumoral • vis 咩 el no canto superior esquerdo da imagem. No interior do vaso afetado, observam-se ilhotas de c 駘 ulas tumorais e hem 當 ias.

Figura 26: Imuno-histoqu 匆 ica de um feocromocitoma. Colora 鉞 o com anticorpo anti-SDHB. Uma colora 鉞 o positiva indica que o anticorpo reconheceu a prote 匣 a. Neste caso, apenas as prote 匣 as SDHB, SDHC e SDHD intactas s 緜 reconhecidas. Este • um achado normal. O painel B mostra uma colora 鉞 o negativa, indicando altera 鉞 es na prote 匣 a correspondente. Este achado indica a presen 軋 de uma muta 鉞 o em um dos genes do complexo (SDHB, SDHC ou SDHD). Este paciente • portador de uma muta 鉞 o germinativa do gene SDHB. Offergeld et al Clinics 2012;67(S2): com permiss 緜 do editor (para refer 麤 cia completa, ver se 鉞 o refer 麤 cias).

Figura 27: Paciente do sexo masculino de 17 anos com uma muta 鉞 o do VHL. Condi 鉞 o p • adrenalectomia direita aos 12 anos. Aos 17 anos, foi submetido • retirada endosc • ica de um feocromocitoma da adrenal esquerda (parte inferior), preservando uma quantidade suficiente de tecido adrenal. O teste de est 匆 ulo com ACTH mostra eleva 鉞 o normal do cortisol ap • o est 匆 ulo.

Figura 28: N 咩 eis de cortisol de 4 pacientes ap • remo 鉞 o endosc • ica de feocromocitomas bilaterais, com preserva 鉞 o do c • tex adrenal. N 咩 eis de cortisol dos 4 pacientes ap • est 匆 ulo com ACTH: medidas pr • e p • est 匆 ulo. Um aumento dos n 咩 eis de cortisol superior a 20 兘 g/dL • esperado. Um aumento significativo no p • est 匆 ulo pode ser observado, indicando que uma quantidade suficiente de tecido cortical foi preservada. Neumann et al. J Clin Endocrinol

Metab 1999;84:2608–2610 com permiss 綫 do editor (para refer 綫 cia completa, ver se 綫 o refer 綫 cias).

Figura 29: Cintilografia com [<sup>123</sup>I] MIBG de um paciente de 16 anos com feocromocitoma maligno. As setas mostram as met 綫 stases 綫 sseas. A: vista frontal. B: Vista posterior. Este exame 綫 a avalia 綫 綫 o basal para a terapia com altas doses de [<sup>131</sup>I] MIBG.

Figura 30: Falso diagn 綫 tico de um feocromocitoma maligno pela cintilografia com [<sup>123</sup>I] MIBG. A vis 綫 綫 posterior (A) mostra um feocromocitoma da suprarrenal (seta branca). O mesmo tumor 綫 mostrado no painel C, atrav 綫 sse de uma tomografia computadorizada (imagem superior). Al 綫 綫 disso, uma capta 綫 綫 o de contraste elevada na regi 綫 綫 mediana do t 綫 ax foi interpretada como uma met 綫 tase. Este aumento de capta 綫 綫 o 綫 mostrado pela resson 綫 綫 cia magn 綫 tica nos pain 綫 s B (vis 綫 綫 frontal) e D (vis 綫 綫 superior), consistente com um feocromocitoma extra-adrenal de localiza 綫 綫 o t 綫 綫 綫 em um parag 綫 綫 glio (seta preta). A paciente de 33 anos, do sexo feminino, era portadora de uma muta 綫 綫 o do gene SDHD. Muta 綫 綫 es do gene SDHD ocorrem frequentemente em pacientes com tumores m 綫 t 綫 tiplos. 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 com permiss 綫 do editor (para refer 綫 cia completa, ver se 綫 o refer 綫 cias).

Figura 31: Cromatografia (conhecida por m 綫 t 綫 odo DHPLC) e sequenciamento. A: DHPLC. Uma diferen 綫 綫 clara entre as curvas vermelha e a curva pontilhada normal pode ser observada. B: o sequenciamento correspondente, com o achado normal (WT= selvagem) na parte superior, e com um pico duplo em azul (C= citosina) e preto (G= guanina) (seta). Neumann et al. *N Engl J Med* 2007;357:1311–5, com permiss 綫 do editor (para refer 綫 cia completa, ver se 綫 o refer 綫 cias).

Figura 32: Confirma 綫 綫 o de uma grande dele 綫 綫 o do gene SDHB atrav 綫 sse do m 綫 t 綫 odo MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification). Superior: achado normal. Inferior: muta 綫 綫 o. 綫 esperado que um gene ou exon pertencente a um dos genes da regi 綫 綫 estudada esteja deletado. A redu 綫 綫 o pela metade da altura da barra indica a presen 綫 綫 da muta 綫 綫 o. Este gr 綫 tico mostra muta 綫 綫 es do exon 1 do SDHB (SDHB Ex 1) e a regi 綫 綫 promotora que a antecede (SDHB promoter) (barras vermelhas, setas). Os outros exons do SDHB est 綫 representados em verde e atingem uma altura de 1 (100%).

Figura 33: Distribu 綫 綫 o de muta 綫 綫 es em 698 pacientes com feocromocitoma.

Figura 34: Distribu 綫 綫 o de muta 綫 綫 es em 698 pacientes com feocromocitoma. Os pacientes s 綫 apresentados de acordo com d 綫 綫 adas de vida (1–9 anos, 10–19 anos etc, sumarizados como 100%). A

codifica 鉞 o por cor mostra quantos pacientes desenvolvem tumores espor 疆 icos ou associados a muta 鉞 es germinativas.

Figura 35: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes com feocromocitomas m 仔 tiplos.

Figura 36: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes com feocromocitomas extra-adrenais intra-abdominais.

Figura 37: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes portadores de feocromocitomas tor 當 icos.

Figura 38: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes portadores de feocromocitomas malignos.

Figura 39: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em 259 pacientes com tumores gl • icos.

Figura 40: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes com tumores gl • icos. Pacientes s 縊 apresentados por Distribution of mutations in patients with glomus tumors. Os pacientes s 縊 apresentados de acordo com d 榣 adas de vida (1-9 anos, 10-19 anos etc, sumarizados como 100%). A codifica 鉞 o por cor mostra quantos pacientes desenvolvem tumores espor 疆 icos ou associados a muta 鉞 es germinativas.

Figura 41: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes com tumores gl • icos m 仔 tiplos.

Figure 42: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes com tumores gl • icos malignos.

Figura 43: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes com feocromocitomas intra-adrenais benignos e unilaterais.

Figura 44: Distribui 鉞 o de muta 鉞 es em pacientes com feocromocitomas intra-adrenais benignos e unilaterais, de acordo com a d 榣 ada de vida.

Figura 45: Neoplasias end • rinas m 仔 tiplas do tipo 2 (MEN2). Paciente de 44 anos. A e B, carcinoma medular de tireoide; cintilografia com MIBG (A, C) e pe 軋 cir 侷 gica (B), mostrando tumores bilaterais (as setas longas mostram a ponte de tecido do corte e a pe 軋 aberta C-E: Feocromocitoma bilateral bilateral (D: CT, vista horizontal). From Neumann HPH. The Keio J Med 2005;5:15-21, com permiss 縊 do editor (para refer 麩 cia completa, ver se 鉞 o refer 麩 cias).

Figura 46: Heredograma de uma fam 匀 ia 田 l 疽 sica • com neoplasias end • rinas m 仔 tiplas do tipo 2. A hist • ia familiar da paciente Minna Roll foi descrita em 1886. As muta 鉞 es foram confirmadas em Friburgo, em 2007. As setas indicam os familiares vivos com muta 鉞 es germinativas confirmadas (a qual a paciente Mirna Roll tamb 驚 era carreadora): RET c • on 634

cisteína > triptofano (Cys634Trp ou C643W). From Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5, com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências).

Figura 47: Penetrância do carcinoma medular de tireoide, do feocromocitoma e do hiperparatireoidismo em pacientes com a mutação cisteína > triptofano (Cys634Trp ou C634W) do códon 634 do RET. Milos I et al. Endocrine-Related Cancer 2008, com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências).

Figura 48: Penetrância do carcinoma medular de tireoide, do feocromocitoma e do hiperparatireoidismo em pacientes com mutações do exon 10 (códon 609, 611, 618 e 620) do gene RET. Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011, com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências).

Figura 49: Doença de von Hippel-Lindau. Feocromocitomas bilaterais das suprarrenais e carcinoma renal parcialmente cístico. Exame de ressonância magnética de um paciente de 34 anos..

Figura 50: Paciente de 30 anos com doença de von Hippel-Lindau e feocromocitomas bilaterais das suprarrenais (1, 3) e feocromocitoma extra-adrenal do abdome (2). A-C: tomografias computadorizadas, D: cintilografia com MIBG (vista frontal), E, F: ressonância magnética (vista frontal), G-I ressonância magnética (vista horizontal). Os três tumores foram ressecados por videolaparoscopia.

Figura 51: Manifestações da doença de von Hippel-Lindau externas ao sistema paraganglial: hemangioblastoma de retina (A), hemangioblastomas do sistema nervoso central: cerebelo (B, visão frontal), tronco cerebral (C, visão superior), medula cervical (D, visão lateral), carcinoma e cistos renais (E) e múltiplos cistos pancreáticos (F). Neumann HP et al Contrib Nephrol (Karger) 2001;136:193-207 com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências).

Figura 52: Múltiplos neurofibromas cutâneos na neurofibromatose do tipo 1.

Figura 53: Neurofibromatose (doença de von Recklinghausen). A: Nódulo de Lisch da íris. B: Efêrides das axilas. C: Manchas café-com-leite (café-au-lait). Bausch et al. J Clin Endocrinol Metab 2006 com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências)., B Neumann HPH et al The Keio J Med 2005;5:15-21 com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências).

Figura 54: Neurofibromatose tipo 1. Feocromocitomas das suprarrenais bilaterais. Ressonância magnética, visão frontal (A), visão horizontal (B).

Figura 55: Heredograma fictício de uma família com mutações do gene SDHD. Círculos: mulheres, quadrados: homens, preto: afetados. Os pacientes desenvolvem os tumores apenas quando a mutação é transmitida pelo pai. Um pedigree similar foi publicado por Van der Mey AG et al. Lancet 1989;2:1291-1294,

Figura 56: Paciente de 56 anos com mutação no SDHD. A: [<sup>18</sup>F] DOPA-PET mostrando tumores glômicos bilaterais (setas superiores) e dois feocromocitomas do mediastino (setas inferiores). B and C: Os mesmos tumores glômicos mostrados no painel A. D and E: O mesmo feocromocitoma mediastinal mostrado no painel A.. A: vista frontal. B-E: vista horizontal, ressonância magnética. Reisch N et al. Der Internist 2009;50:27-35 com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências).

Figura 57: Paciente de 36 anos com mutação do SDHD. Exame radiológico operatório identificaram um novo tumor do glândula carotídeo direito (A e C, seta superior), um feocromocitoma esquerda (B), e um pequeno feocromocitoma torácico entre a artéria pulmonar e a aorta (D, E; D-CT, E-MRI). C: [<sup>18</sup>F] DOPA-PET mostra claramente o tumor do glândula carotídeo próximo ao coração (setas). Por outro lado, a imagem do tórax mostra apenas atividade de fundo, sem imagens suspeitas para tumores.

Figura 58: Paciente de 37 anos com mutação do SDHC. Tumor do glândula jugular direito. Status após ressecção cirúrgica incompleta e radioterapia. Schiavi F et al JAMA 2005;294:2057-63 com permissão do editor (para referência completa, ver seção referências).

Figura 59: Paciente de 18 anos com mutação do SDHB e feocromocitoma anterior da bexiga. A paciente apresentava história de 5 anos de crises hipertensivas após micção. O tumor foi detectado incidentalmente em uma avaliação urológica, devido a uma crise hipertensiva. A cirurgia endoscópica foi bem sucedida e completa, sem necessidade de abertura da bexiga.

Figura 60: Paciente de 45 anos com feocromocitoma torácico e mutação do SDHB. Imagem com [<sup>18</sup>F] DOPA-PET (A) e ressonância magnética (B, C). O tumor apresentava realce pelo meio de contraste. A ressecção endoscópica foi bem sucedida.

Figura 61: Paciente de 28 anos com mutação do SDHB e feocromocitoma maligno. A: metástases (seta) em uma vértebra. A vértebra foi removida e substituída por uma prótese de titânio (B, C) sem que ocorressem lesões neurológicas ou perda estatural.

Figura 62: Penetrância relacionada à idade em pacientes portadores de mutações germinativas dos genes SDHB e SDHD.

A: Risco para o desenvolvimento de feocromocitomas das suprarrenais, paragangliomas de cabeça e pescoço e feocromocitomas abdominais extra-adrenais em pacientes com mutações do SDHB. Atos

50 anos, aproximadamente 75% dos carreadores ir 緘 desenvolver tumores abdominais, 40% ir 緘 desenvolver tumores gl icos e 10% tumores tor 當icos.

B: Estimativa do risco para o desenvolvimento de tumores em pacientes portadores de muta 鈇es do SDHB com sintomas, sendo o primeiro caso na fam 匀 ia (probandos) e para seus parentes portadores da mesma muta 鈇o. At a idade de 50 anos, aproximadamente 80% dos casos 匡 dice ir 緘 desenvolver tumores, mas apenas 30% dos familiares.

C: Estimativa de risco para o desenvolvimento de tumores em pacientes portadores de muta 鈇es do SDHD com sintomas, sendo o primeiro caso da fam 匀 ia (probandos) e para seus parentes portadores da mesma muta 鈇o. Tanto os casos 匡 dice quanto os parentes apresentam o mesmo risco para o desenvolvimento dos tumores.

Figura 63: Paciente com feocromocitoma durante a gesta 鈇o. O tumor media 2,0 por 2,5 cm de di 裕etro. A paciente apresentou n 咩eis press icos normais at a 38ª semana da gesta 鈇o, quando passou a apresentar n 咩eis extremamente elevados.

Figura 64: As bases do DNA: Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G), e Timina (T). A rimina  substitui 冃a pela uracila no RNA.

Figura 65: Estrutura qu 勿ica dos amino 當idos essenciais.

Figura 66: C igo gen 駢ico: as bases do RNA est 緘 representadas nas 疵 eas coloridas. As trinca s podem ser lidas a partir do centro ou da periferia. A trinca CAC, por exemplo, codifica o amino 當ido histidina (His pelo c igo de tr 鬘letras ou H pelo de uma letra). O amino 當ido est representado no c 刎culo externo tanto pelo c igo de tr 鬘letras quanto pelo de uma letra. Como as timinas s 緘 substitui 冃as pelas uracilas no RNA, todos os 填 devem ser substitui 冃os por 典 no esquema. Favor verificar a Tabela 7 para checar as abrevia 鈇es dos amino 當idos. Adaptado de Klassische und molekulare Genetik – Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R. – Berlin / Heidelberg / New York (Springer) 1970 com permiss 緘 do editor (para refer 麤cia completa, ver se 鈇o refer 麤cias).