

**Feocromocitoma, paraganglioma, i tumori del glomo, e sindromi correlate:  
neoplasia endocrina multipla di tipo 2, von Hippel-Lindau, sindrome di  
neurofibromatosi di tipo 1 sindrome paraganglioma di tipo 1-4**

**Un opuscolo per i pazienti e le loro famiglie**

**Hartmut P. H. Neumann, MD, Freiburg, Germany**

**Edizione: Settembre 2012**

**Traduzione italiana a cura di Giuseppe Opocher, e Paola Sartorato, Istituto  
Oncologico Veneto, Padova, Italy**

**Approvata da  
Marta Barontini, Graeme Eisenhofer, Oliver Gimm, Ronald de Krijger, Jaques  
Lenders, William M Manger, Giuseppe Opocher, Mercedes Robledo, Werner Schmid,  
Henri Timmers, Martin Walz, Nelson Wohlk, William F. Young**

**© 2012 by Prof. Neumann**

**Affiliazioni e indirizzi e-mail di medici e ricercatori che hanno contribuito alla traduzione in lingua inglese e/o hanno approvato il testo:**

Hartmut P.H. Neumann, MD, Preventive Medicine Unit University of Freiburg, Germany, [hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de](mailto:hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de)

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

Graeme Eisenhofer, MD, Medical Clinic, University of Dresden, Germany. Email: [graeme.eisenhofer@uniklinikum-dresden.de](mailto:graeme.eisenhofer@uniklinikum-dresden.de)

Oliver Gimm, MD, Department of Surgery, University of Linköping, Sweden. Email: [oliver.gimm@liu.se](mailto:oliver.gimm@liu.se)

Ronald de Krijger, MD, Department of Pathology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. Email: [r.dekrijger@erasmusmc.nl](mailto:r.dekrijger@erasmusmc.nl)

Jacques W.M. Lenders, MD, Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. Email: [j.lenders@aig.umcn.nl](mailto:j.lenders@aig.umcn.nl)

William M. Manger, MD, PhD, Chairman, National Hypertension Association of the USA, New York. Email: [nathypertension@aol.com](mailto:nathypertension@aol.com)

Mihaela Maria Muresan, MD, Service Endocrinologie, HDL, Thonon-les-Bains, Email: [m-muresan@ch-hopitauxduleman.fr](mailto:m-muresan@ch-hopitauxduleman.fr)

Giuseppe Opocher, MD, Department of Medicine - DIMED, Familial Cancer Clinic and oncoendocrinology, Veneto Institute of Oncology IRCCS, University of Padova. Email: [giuseppe.opocher@unipd.it](mailto:giuseppe.opocher@unipd.it)

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

Kurt Werner Schmid, MD, Institute for Pathology, University of Essen, Germany. Email: [KW.Schmid@uk-essen.de](mailto:KW.Schmid@uk-essen.de)

Henri Timmers, MD, PhD, Dept. of Endocrinology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. Email: [h.timmers@endo.umcn.nl](mailto:h.timmers@endo.umcn.nl)

Martin Walz, MD, Chirurgische Klinik, Huysens Sift, Essen, Germany. Email: [mkwalz"@kliniken-essen-mitte.de](mailto:mkwalz)

Nelson Wohlk, MD, Sección Endocrinología, Hospital del Salvador, Santiago de Chile, Universidad de Chile, Chile. Email: [nwohlk@gmail.com](mailto:nwohlk@gmail.com)

William F Young, MD, Mayo Clinics, Rochester, Minnesota, USA. Email: [wyoung@mayo.edu](mailto:wyoung@mayo.edu)

## **Donazioni**

Vogliamo farvi sapere che questo opuscolo sui Feocromocitomi, Paragangliomi e disturbi correlati è disponibile a tutti gratuitamente.

La nostra intenzione era, ed è, quella di fornire ai pazienti le informazioni più aggiornate. Queste informazioni devono essere disponibili nella lingua originale dei pazienti. Pertanto, abbiamo avviato una serie di traduzioni che sono ora disponibili su internet.

In queste traduzioni abbiamo voluto, ancora una volta, migliorare l'accessibilità alle informazioni da parte dei pazienti anche per quanto riguarda quelle sui medici che nel loro paese sono specialisti in questo campo della medicina: endocrinologi, otorinolaringoiatri, genetisti, chirurghi endocrinologici e altri, riportando in tal senso i loro indirizzi e-mail.

Tutto questo lavoro è stato, per quanto ne sappiamo, recepito molto bene . Alcuni pazienti hanno risposto con offerte per le donazioni.

Saremmo lieti di ricevere delle donazioni.

Le donazioni possono essere fatte direttamente al centro di cura per i pazienti, ma la cosa migliore sarebbe che venissero indirizzate a strutture nazionali o internazionali il cui scopo del loro lavoro è quello di migliorare la cura di questi pazienti.

Il conto corrente per le donazioni è:

Prof. Dr. Hartmut Neumann Deutsche Bank, Friburgo, Germania

IBAN: DE27 680 700 300 264 710 500

BIC: DEUTERONOMIO DE XXX 6F

Per le donazioni, quindi, si consiglia di contattare il Prof. Hartmut Neumann (hartmut.neumann @ Uniklinik-freiburg.de) o il traduttore principale per la data lingua.

Hartmut Neumann, MD

4 LUGLIO 2012

## **Prefazione e Ringraziamenti**

Questo opuscolo intende fornire informazioni approfondite sui tumori tipo feocromocitoma e del glomo (paragangliomi) e la loro appartenenza a forme ereditarie. E' nato dai desideri espressi dai nostri pazienti, si situa sullo sfondo di anni di lavoro clinico e scientifico nonché su più pubblicazioni scientifiche riguardanti questo complesso argomento. Questo opuscolo si basa sui risultati di collaborazioni con molti colleghi a Friburgo, in Germania, e all'estero. In questa sede, vorrei cogliere l'occasione per ringraziarli degli innumerevoli incontri, personali o via e-mail, che sono stati accomunati da una storia familiare specifica o da un progetto scientifico. Per la versione originale in tedesco vorrei ringraziare il mio laboratorio di Friburgo e molti colleghi di altre specialità di Friburgo che sono stati interpellati in modo particolare per la rilettura del manoscritto e per molte idee. Alcuni risultati di pubblicazioni scientifiche che sono state coordinate da me o a cui ho contribuito, sono stati utilizzati per questa brochure. Le pubblicazioni scientifiche sono elencate nella bibliografia di questo opuscolo.

## INDICE

1. Raccomandazioni ai lettori
2. Criteri di qualità per i centri per il feocromocitoma e i tumori del glomo
3. Che cosa è un Feocromocitoma? Che cosa è un tumore glomico ?
4. Quanto è pericoloso un Feocromocitoma
5. Segni e sintomi dei feocromocitomi e dei tumori del glomo
6. Biochimica delle catecolamine e metanefrine
7. Imaging
8. Gestione preoperatoria del feocromocitoma e del tumore del glomo
9. Chirurgia del feocromocitoma
10. Chirurgia del paraganglioma
11. Istologia
12. Cura post-operatoria
13. Feocromocitoma e tumori maligni del glomo
14. Feocromocitoma in gravidanza e durante l'infanzia / gioventù
  15. Analisi genetico-molecolare
  16. Neoplasia endocrina multipla di tipo 2 e feocromocitomi
  17. Von Hippel-Lindau malattia e feocromocitomi
  18. Neurofibromatosi di tipo 1 e feocromocitomi
  19. La sindrome paraganglioma di Tipo 1, Tipo 2, Tipo 3 e Tipo 4 (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2,)
  20. Nuovi geni candidati per il feocromocitoma (TMEM127, MAX)
  21. Mutazioni, Tavole di mutazioni e codice genetico
  22. Tabelle per mutazioni
  23. Riferimenti selezionati

## **1. Raccomandazioni ai lettori**

Questo opuscolo sul feocromocitoma, paraganglioma, tumori del glomo, e altre sindromi associate è rivolto ai pazienti e fornisce le informazioni più recenti sulla base dei più elevati standard di cura.

E' importante riconoscere i diversi punti di vista dei lettori riguardo alle informazioni fornite in questa guida. Per esempio, il paziente può trovarsi nella fase in cui un tumore può essere valutato, insieme ad altre cose, come causa di segni e sintomi, oppure il tumore può essere stato diagnosticato ma non ancora rimosso, o il tumore può essere stato rimosso ma il paziente si trova ancora nel lungo periodo di follow-up. Altri lettori possono essere alla ricerca di informazioni sul ruolo di test genetici o sul significato clinico dei risultati specifici di un test di mutazione.

Anche se avremmo potuto scrivere una brochure separata per ciascuno di questi argomenti, tale approccio avrebbe comportato una grande quantità di sovrapposizione e di informazioni ripetitive. Così, si è cercato di fornire al lettore una guida, ampia ma concisa, sul feocromocitoma, sul paraganglioma, sui tumori del glomo, e sulle altre sindromi associate. Ogni sezione include riflessioni sulle domande fondamentali e relative risposte. Questa guida è stata scritta grazie all'esperienza maturata negli anni nella nostra clinica dedicata a questi pazienti e alla ricerca scientifica riguardante gli aspetti genetici, clinici e molecolari di queste malattie a Friburgo, in Germania. Sono state incluse molte figure per illustrare esempi di immagini e di concetti chiave. Abbiamo fatto del nostro meglio per utilizzare un linguaggio semplice per tutte le spiegazioni. Saremmo molto grati di ricevere suggerimenti dei lettori per migliorare questo opuscolo, e di poterli integrare, in un futuro, nelle versioni più aggiornate .

## **2. Criteri di qualità per i centri per il feocromocitoma e i tumori del glomo**

I pazienti con feocromocitoma e paraganglioma devono essere trattati in centri medici con esperienza specialistica in questo settore. È necessario, ma non sufficiente, che le conoscenze presentata in questa brochure siano presenti in un centro come questo. E' inoltre essenziale una notevole esperienza pratica. Poiché questa malattia è rara, il numero di pazienti diagnosticati per la prima volta per anno non è molto elevato.

Dovrebbe essere diagnosticato un minimo di 10 pazienti con feocromocitoma all'anno. Anche alcuni tra i più grandi centri medici non raggiungeranno questo numero, il che è preoccupante per i pazienti. Considerando che medici diversi fanno diagnosi e operano sui pazienti, è comprensibile che alcuni pazienti non siano pienamente soddisfatti. Gli ulteriori esami di medicina preventiva dovrebbero includere la diagnostica molecolare e

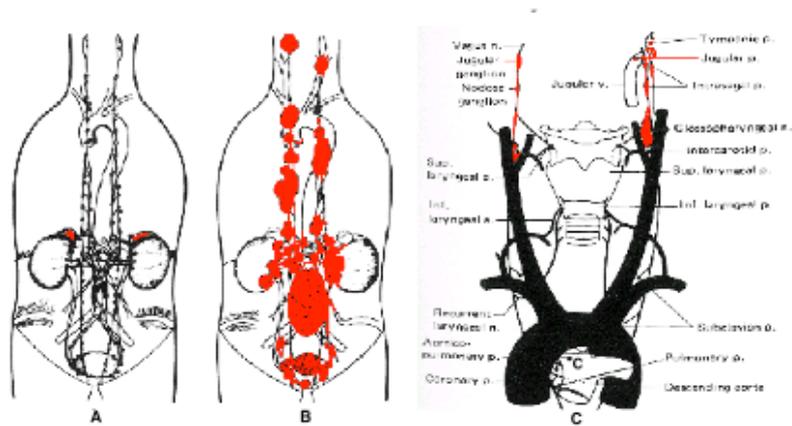
le consulenze genetiche. Questi moderni metodi di analisi richiedono laboratori specializzati, consulenza genetica, e supporto clinico nell'ambito della medicina preventiva. I pazienti saranno certamente confortati dal fatto che i centri specializzati li trattino in base a queste linee guida e accetteranno anche più volentieri i lunghi spostamenti verso questi centri. Pertanto, il trattamento dei pazienti con feocromocitoma in centri medici integrati ed interdisciplinari è raccomandato e dovrebbe essere lo standard di cura per il futuro.

### **3. Che cosa è un feocromocitoma? Che cosa è un tumore glomico?**

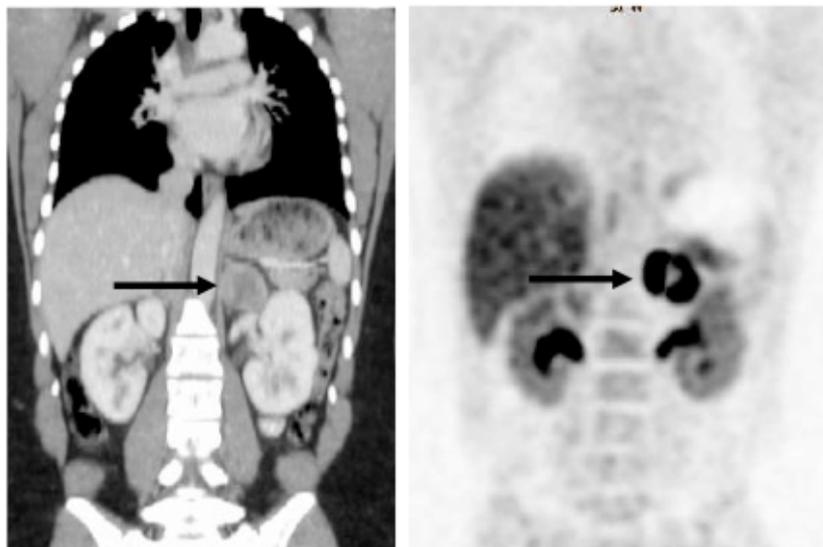
Il sistema nervoso regola una varietà di processi nel corpo umano. Molti di questi processi si regolano in modo autonomo e automatico come, per esempio, la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, i livelli di ossigeno nel sangue, la regolazione del pH del sangue, la respirazione, la fornitura di sangue agli organi, la regolazione della temperatura corporea, e la digestione. Il corpo umano ha una speciale e diffusa rete di regolazione di varie funzioni chiamata sistema nervoso autonomo o paragangliare, dove si trovano i paragangli (Figura 1). Le ghiandole surrenali, in particolare il nucleo delle ghiandole surrenali (chiamato "midollo"), rappresentano i paragangli più grandi nel corpo. Le ghiandole surrenali sono grandi ca. 3 x 3 x 1 cm e si trovano sopra i reni. La ghiandola surrenale è costituita da un nucleo ("midollo") e da una corteccia circostante. I tumori derivati dal midollo surrenale sono chiamati feocromocitomi (figure 1, 2). I paragangli si trovano in molti luoghi diversi del corpo, in particolare nel torace e nell'addome, spesso in prossimità delle grandi arterie. Tumori che si sviluppano in questi paragangli sono chiamati feocromocitomi (situati fuori delle ghiandole surrenali) (Figura 3).

I feocromocitomi (Figura 2 a 4) sono prevalentemente benigni e non metastatizzano. I feocromocitomi producono una quantità eccessiva di adrenalina (o epinefrina) e noradrenalina (o norepinefrina): entrambi gli ormoni sono prodotti dalle ghiandole surrenali e gli altri paragangli sono importanti per la loro funzione. Questi ormoni e i loro metaboliti metanefrina, normetanefrina, e vanillilmandelico possono essere rilevati nel sangue e nelle urine. I sintomi del feocromocitoma sono in gran parte dovuti all'elevato livello di questi ormoni nel sangue. I sintomi sono molteplici e, in particolare, influenzano il sistema cardiovascolare. La pressione arteriosa elevata è il segno più comune. Un importante innalzamento della pressione sanguigna, in casi estremi, può essere

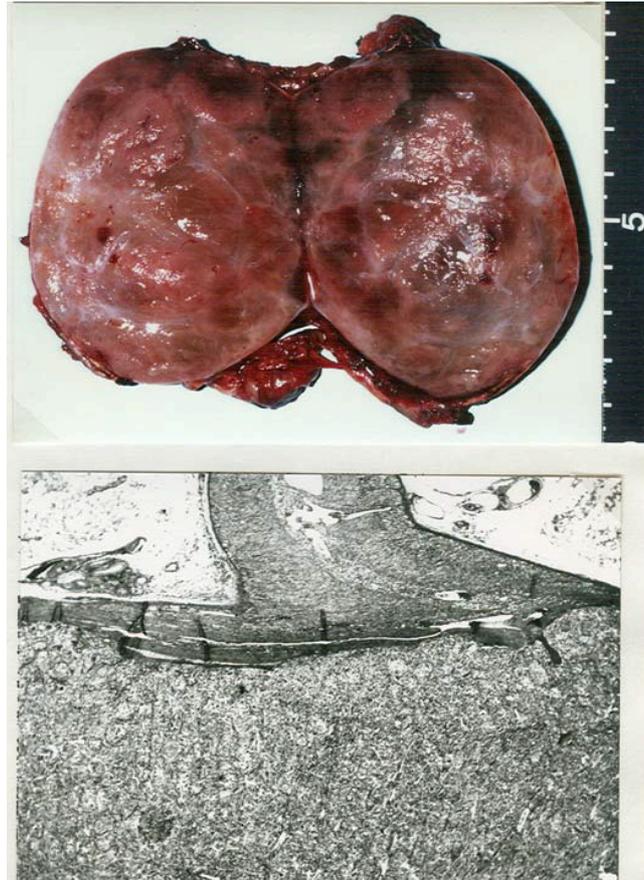
pericolosa per la vita e potrebbe portare a insufficienza cardiaca e ad emorragia cerebrale (ictus).



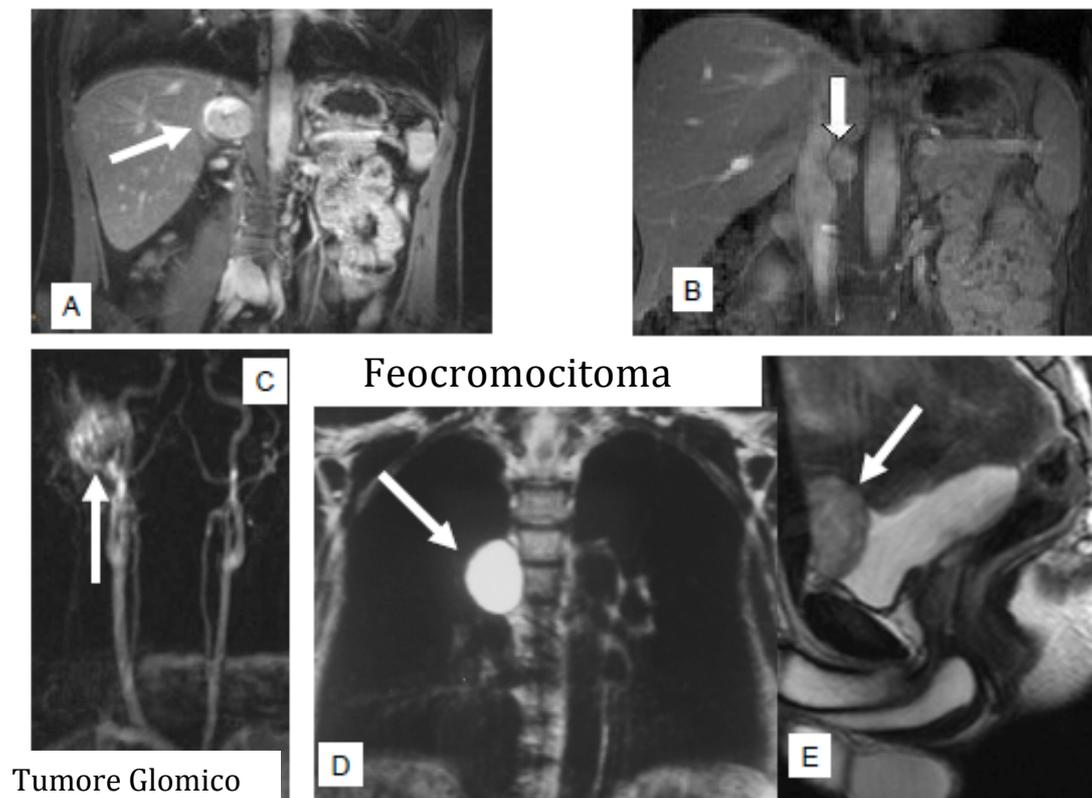
**Figura 1:** Il sistema paragangliare e la localizzazione del feocromocitoma nelle ghiandole surrenali (a sinistra), feocromocitoma extra-surrenalico (al centro), e tumori del glomo (a destra). Le posizioni del feocromocitoma e dei tumori del Glomo sono raffigurati in rosso. A, B da Manger e Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72 con il permesso del dottor Manger, C da Glenner CC, Grimley Tumori PM del sistema extra-surrenalico paraganglion, Atlas of Tumor Pathology, 2a serie, fascicolo 9 , Washington DC, 1974 AFIP



**Figura 2:** feocromocitoma della ghiandola surrenale sinistra. Vista frontale. A sinistra: TC del torace, dell'addome e della pelvi con il mezzo di contrasto. Destra: [<sup>18</sup>F] DOPA-PET delle regioni del corpo stesso. Si vedono, il tumore della ghiandola surrenale sinistra, il fegato, i reni con un contrasto maggiore della pelvi renale, e le attività di sfondo.



**Figura 3:** Feocromocitoma di 7 cm di diametro della ghiandola surrenale. In alto: tumore asportato, tagliato a metà e aperto. In basso: sezione istologica. Il tessuto tumorale è situato nei 2/3 nella parte inferiore dell'immagine, sopra il tessuto normale della ghiandola surrenale circondato da tessuto adiposo (sinistra e destra).



**Figura 4:** feocromocitoma e tumori del glomo nelle immagini radiologiche.

In alto a sinistra: feocromocitoma della ghiandola surrenale destra (freccia). RM, vista frontale. In alto a destra: Feocromocitoma extra-surrenale(freccia). RM, vista frontale. In basso a sinistra: Tumore glomico della giugulare (freccia). Angiografia. Vista frontale. Nella parte inferiore sono visibili i vasi sanguigni di grandi dimensioni in uscita dall'aorta e che vanno alle braccia e alla regione testa-collo, sul lato destro c'è il tumore con un abbondante apporto di sangue. Parte media inferiore: Feocromocitoma del torace (freccia). MRI, vista laterale. Il tumore è situato all'estremità inferiore del torace anteriormente alla colonna vertebrale. In basso a sinistra: feocromocitoma della vescica (freccia). RM, vista laterale. La vescica ,riempita con un mezzo di contrasto, è visibile dietro il tumore. A da Neumann HP et al Ophthalmologe 2007; 104:119-126 per gentile concessione dell'editore, D di Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997 con gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

I feocromocitomi sono tumori rari. Questi tumori possono essere familiari o non familiari. La maggior parte, circa il 90%, originano dalle ghiandole surrenali. I feocromocitomi extra-surrenali si trovano principalmente vicino alle ghiandole surrenali o lungo le grandi arterie in prossimità delle ghiandole surrenali. I feocromocitomi situati nella zona del torace, chiamati feocromocitomi toracici, sono molto rari. I feocromocitomi si riscontrano con frequenza simile in entrambi i sessi. L'età tipica della diagnosi è tra i 30 e i 50 anni. I tumori del glomo (Figura 3, 4) sono tumori dei paragangli della zona basale del cranio e del collo. Questi paragangli sono chiamati, a seconda della loro posizione specifica, glomo carotideo, giugulare, timpanico o vagale, e questi tumori sono chiamati conseguentemente tumore del glomo carotideo ecc.

### Nomenclatura

La nomenclatura per il feocromocitoma e per i tumori glomo non è ben definita. In questo opuscolo si usa la nomenclatura comune utilizzata dalla maggior parte dei medici. La nomenclatura pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è leggermente diversa dalla nomenclatura utilizzata in questo opuscolo.

### Feocromocitoma.

Il nome di feocromocitoma viene dato per via del pattern di colorazione con sali di cromo (Pheo = aspetto, Cromo = macchie con cromo, Cytoma= crescita cellulare anormale, tumore). L'OMS limita l'uso del termine feocromocitoma per i tumori delle ghiandole surrenali. In questo opuscolo non abbiamo usato la definizione dell'OMS, ma piuttosto la definizione più ampia di feocromocitoma. I medici definiscono il feocromocitoma non solo dalla posizione e dall'istologia (caratteristiche viste al microscopio) del tumore, ma anche in base ai segni e ai sintomi che lo accompagnano quali ipertensione, tachicardia, sudorazione eccessiva, e mal di testa. Questi sintomi si applicano anche al

feocromocitoma extra surrenale. Questi tumori sono spesso chiamati feocromocitoma extra surrenale dell'addome, feocromocitoma del torace o della vescica urinaria.

Paraganglioma.

Il termine paraganglioma si riferisce ai tumori dei paragangli e potrebbe essere utilizzato per tutti i tumori del sistema paragangliare. L'OMS circoscrive l'uso del termine paraganglioma per tutti i tumori extra surrenali.

Secondo questa classificazione i tumori del glomo sarebbero anche dei paragangliomi. La nomenclatura dell'OMS usa la seguente denominazione: paraganglioma toracico, paraganglioma della testa e del collo. Il termine paraganglioma non viene usato in questo opuscolo.

Il sistema paragangliare è composto dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico che possiedono funzioni opposte. Talvolta le vecchie caratteristiche di colorazione dei tessuti sono utilizzate per classificare i tumori: simpatico = tumori cromaffini; parasimpatico = tumori non-cromaffini. I tumori del sistema nervoso simpatico di solito diventano sintomatici a causa del rilascio di alti livelli di adrenalina e noradrenalina. Questi tumori sono chiamati anche paragangliomi secernenti (o funzionali). I tumori del sistema nervoso parasimpatico (cioè i tumori della base del cranio, del collo e del torace) sono di solito tumori non-secernenti, quindi vengono definiti come paragangliomi non secernenti.

#### **4. Quanto è pericoloso un feocromocitoma?**

Prima di descrivere in dettaglio i rischi di un feocromocitoma, vorremmo prima descrivere il decorso generale della malattia. Molti pazienti operati di feocromocitoma hanno avuto una lunga storia di malattia. Di solito i pazienti si presentavano ai loro medici di base con dolore addominale a partire da un'età relativamente giovane. I sintomi non sono specifici, vale a dire che non hanno portato direttamente alla diagnosi di un tumore delle ghiandole surrenali con secrezione di ormoni dello stress. Da parte dei pazienti è stato descritto malessere diffuso, dolore al petto, e / o sudorazione eccessiva. Solitamente, sono stati fatti degli ecocardiogrammi ma questi non ha mostrato alcuna anomalia. Molti pazienti presentavano una pressione arteriosa normale o elevata che non ha richiamato l'attenzione ed è stata semplicemente trattata con farmaci per la pressione alta (come i beta-bloccanti). Se i sintomi persistevano i pazienti sono stati generalmente inviati ad un cardiologo, che li ha sottoposti ad un elettrocardiogramma di base (ECG) o un ECG da sforzo. Alcuni pazienti sono stati sottoposti ad angiografia coronarica. Nella maggior parte

dei casi non sono state individuate anomalie del cuore. Alcuni pazienti sono stati sottoposti all'esame psichiatrico, in particolare quando i pazienti lamentavano anche stati d'ansia. Eventi straordinari che hanno portato a una rivalutazione e revisione della diagnosi iniziale possono essere stati l'insistenza del paziente a eseguire ulteriori indagini, una seconda opinione, o la sostituzione del medico di base. Inviati dal medico di base o da altri specialisti, alcuni pazienti sono stati sottoposti ad indagini dell'addome attraverso tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) che alla fine hanno portato all'individuazione del tumore. Dunque, una combinazione di analisi del sangue e delle urine, la presenza di metanefrine e catecolamine e la rilevazione del tumore mediante ultrasuoni, CT o MRI ha portato alla diagnosi. Con la diagnosi o il forte sospetto, la valutazione e la raccomandazione dei medici è cambiata improvvisamente. Ora i pazienti sono stati informati di un tumore pericoloso, sono stati ricoverati in ospedale, e sono stati preparati per un'operazione da svolgersi, a prima vista, il più presto possibile. Improvvisamente sono diventati un caso davvero interessante e il chirurgo e l'anestesista sono venuti subito e hanno preparato il paziente per l'intervento chirurgico. I tumori sono stati asportati chirurgicamente con un taglio addominale "sufficientemente grande", generalmente giustificato con la necessità di avere una visione ampia della zona per resecare tale tumore pericoloso. Dopo l'operazione, alla maggior parte dei pazienti è stato detto che l'esame istologico del tumore ha mostrato che il tumore era benigno. Più di recente, i pazienti hanno ricevuto un punteggio in base al punteggio di Thompson (vedi capitolo 10), che contribuisce, a volte, ad aggiungere confusione sulla benignità e sulla prognosi. Le raccomandazioni per il follow-up, quando vengono date, sono in genere circoscritte alla misurazione delle catecolamine, mentre viene raramente sollevato un quesito genetico.

Questo schema riassume il corso tipico di feocromocitoma e ne descrive la pericolosità.

1. Il feocromocitoma produce gli ormoni dello stress, adrenalina e noradrenalina, li secerne nel flusso sanguigno in modo incontrollato, ad intervalli non prevedibili e in quantità diverse. Questo porta a sintomi di tachicardia, mal di testa, sudorazione eccessiva così come di pressione alta transitoria o permanente. L'intervento rimuove il tumore, i sintomi correlati e la pressione alta. Questi tumori che interessano maggiormente i giovani in buona salute (esperienza del Registro Internazionale del feocromocitoma di Friburgo), possono diventare improvvisamente pericolosi per la vita. Tuttavia, al giorno

d'oggi, complicanze potenzialmente letali sono casi rari. Questi casi sono di solito caratterizzati da sintomi che durano per molto tempo e da variazioni della pressione sanguigna. Frequenti palpitazioni, sudorazione eccessiva e vampate di calore di solito precedono di un paio di giorni un'eventuale insufficienza cardiaca o ictus. Particolari coincidenze potrebbero portare ad una crisi improvvisa, per esempio quando un tumore non è riconosciuto come un feocromocitoma prima dell'operazione e la palpazione del tumore da parte del chirurgo provoca un massiccio rilascio di ormoni.

2. Se l'iniezione endovenosa di un mezzo di contrasto sia pericolosa o no, è una domanda che viene sollevata di frequente. Anni di esperienza presso il Dipartimento di Radiologia dell'Università di Friburgo hanno dimostrato che questo non è il caso. Non ci sono rapporti scientifici su tale argomento, ma anche l'esecuzione di angiografie coronariche (registrato nel nostro Registro di sistema) non ha mai causato complicazioni. Tuttavia, eseguire l'angiografia per definire l'organo da cui origina il tumore può essere talora pericoloso (Figura 5).

3. Prima dell'intervento la pressione del sangue dovrebbe essere stabilizzata (vedi capitolo 7). Per deve essere utilizzato l'alfa bloccante. Nel caso di feocromocitoma il beta bloccante deve essere utilizzato solo quando la frequenza cardiaca è elevata e l'alfa bloccante è già stato somministrato.

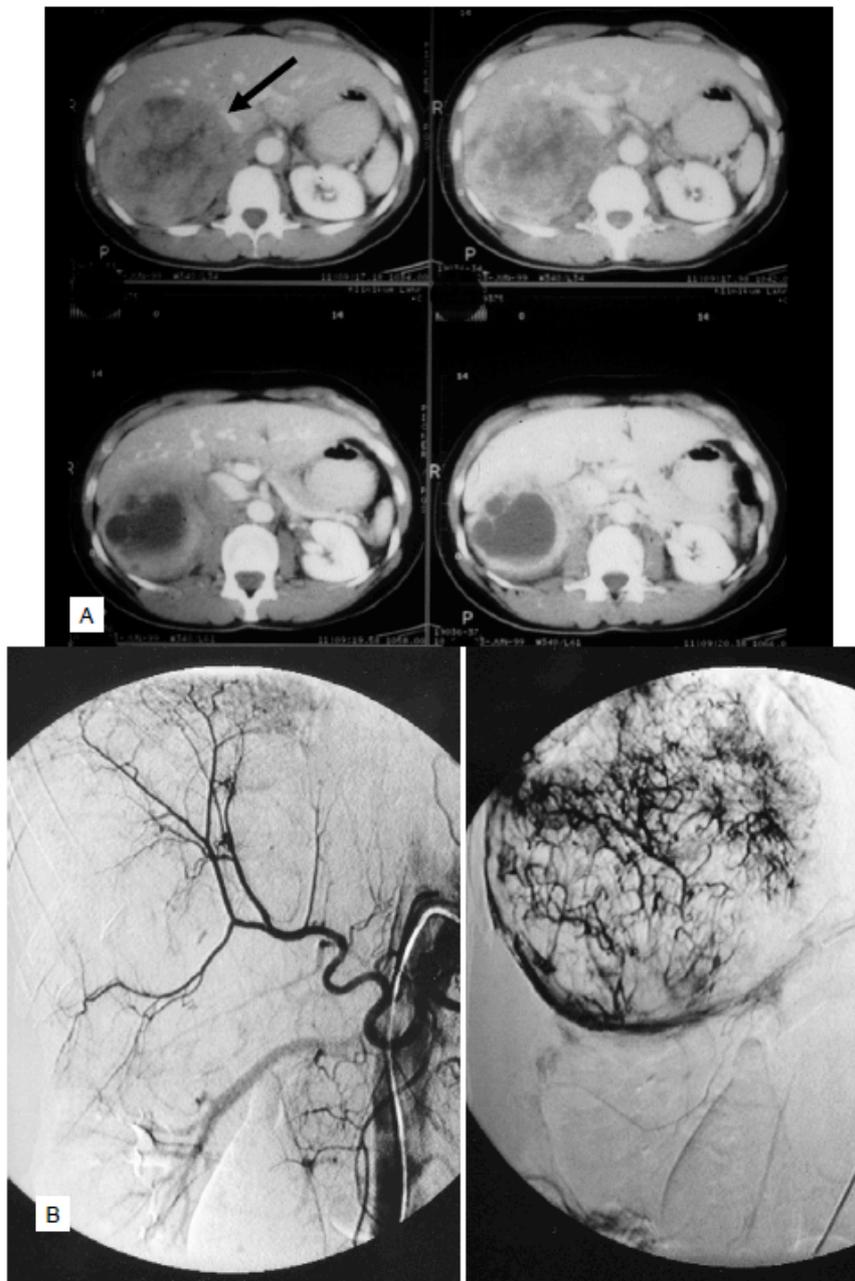
4. Durante la gravidanza il rischio di una crisi improvvisa è aumentato significativamente a causa dell'allargamento della placenta e dei movimenti del feto (vedi capitolo 18).

5. Il feocromocitoma può essere maligno in ca. il 5% dei casi; il feocromocitoma maligno sarà discusso nei capitoli 10 e 12.

6. In sintesi, in normali circostanze, il feocromocitoma non è pericoloso per la vita.

L'asportazione chirurgica è raccomandata e deve essere eseguita al più presto. Il ricovero in ospedale è consigliato quando i sintomi acuti si presentano nell'arco di pochi giorni.

Circostanze speciali in pazienti asintomatici con feocromocitoma sorgono quando i pazienti sono portatori di mutazioni nei geni RET, VHL SDHD, SDHB, SDHC, SDHA, TMEM127, MAX e NF1. Con l'eccezione dei pazienti con mutazioni SDHB (con non infrequente feocromocitoma maligno), si consiglia di attendere fino a quando i sintomi siano presenti. Tutto questo, comunque, dovrebbe essere ampiamente discusso con il paziente. Il follow-up dei pazienti dovrebbe seguire, nel lungo termine, questa linea di condotta.

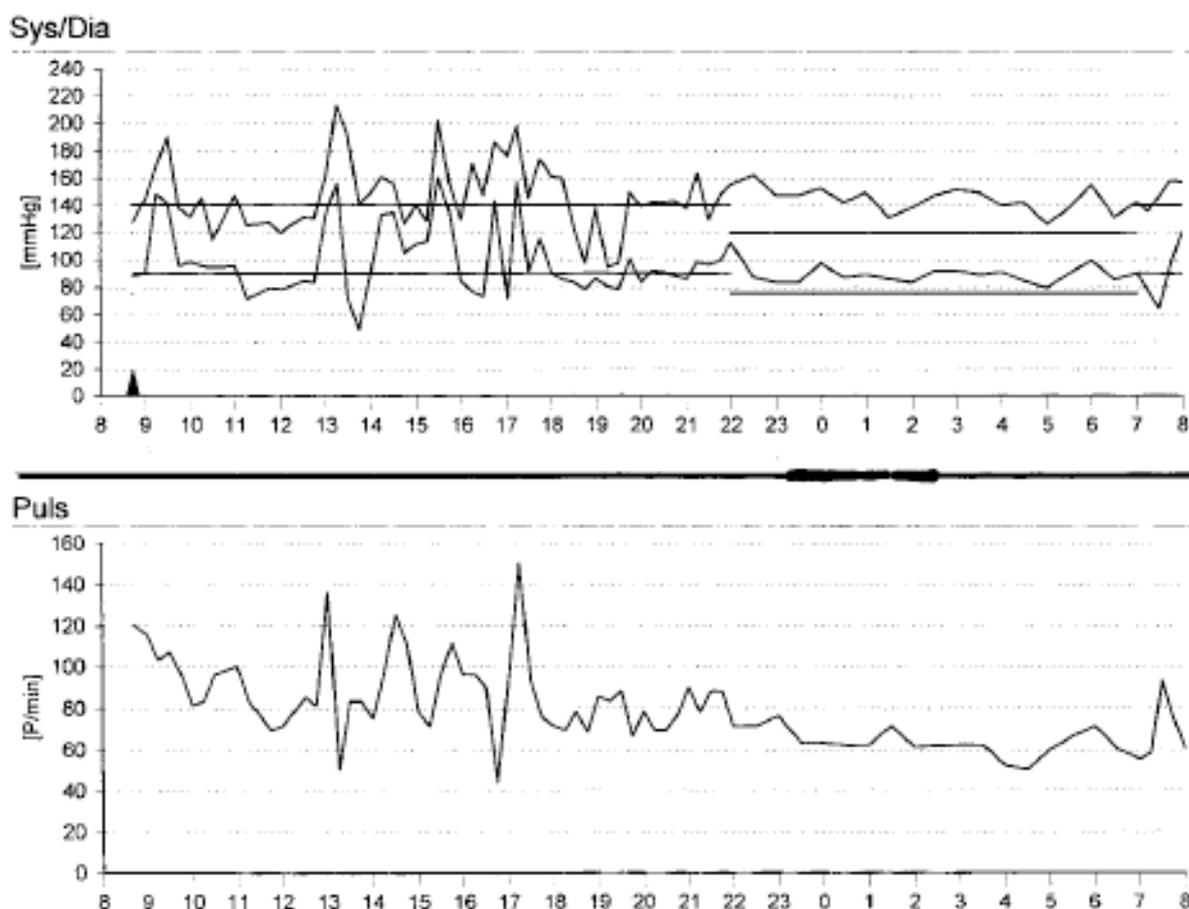


**Figura 5:** tumore asintomatico nell'addome alto a destra (A: CT con il mezzo di contrasto) scoperto durante indagine preoperatoria generale per un utero miomatoso. Pressione sanguigna nella norma. Durante l'angiografia (B: a sinistra: le ghiandole surrenali e del fegato, a destra: Tumore; Il tumore si trova alla biforcazione della posizione si vede nell'immagine a sinistra, a sinistra medio-alta), con uno shock si è verificato un innalzamento vertiginoso della pressione sanguigna. L'adrenalina nelle urine era elevata a 4648 mg / die (normale: <20) e la noradrenalina a 22.893 mg / die (normale: <80). Il tumore è stato rimosso senza danno permanente.

## 5. Segni e sintomi di feocromocitoma e paraganglioma

Il feocromocitoma si caratterizza per gli effetti che gli ormoni prodotti hanno sul corpo, in particolare sulla circolazione. Il cuore è eccitato da questi ormoni e batte più veloce e più

forte. Di solito questo avviene in modo fasico, ciclico. L'impulso può essere molto veloce, vale a dire più di 200 battiti al minuto. Molti pazienti possono sentire il loro cuore. Sono per lo più visti dai loro medici di base e cardiologi. Spesso i disturbi non sono evidenti durante la visita del medico e il medico non riesce a trovare la causa di disturbi del paziente. La pressione sanguigna può essere sia costantemente che episodicamente elevata (Figura 6).



**Figura 6: Registrazione** 24 ore della pressione arteriosa (sistolica e diastolica, valori normali sono le linee orizzontali) e della frequenza cardiaca. Nella registrazione superiore sono riconoscibili rapidi aumenti della pressione arteriosa. Nella registrazione inferiore, sono visibili rapidi aumenti della frequenza cardiaca.

Tipici per i feocromocitomi sono gli attacchi di alta pressione sanguigna (chiamata ipertonia intermittente). Altri segni sono mal di testa e sudorazione eccessiva. Alcuni pazienti riportano l'esperienza di vampate di calore, senza cause e tanto forti da doversi cambiare gli indumenti. Le vampate di calore sono molto irregolari, può capitare solo una volta nell'arco di diverse settimane, mentre a volte si verificano una o più volte al giorno. La lista dei sintomi del feocromocitoma è lunga. Gli attacchi possono portare ad ansia e panico. Spesso sono accompagnati da pallore del viso e dilatazione delle pupille. Possono verificarsi affaticamento, perdita di peso, stimolo ad urinare, e diarrea così come elevati

livelli di zucchero nel sangue (diabete mellito), anormale ritmo cardiaco o insufficienza cardiaca (Tabella 1). I sintomi nei pazienti con feocromocitoma non ereditario sono indistinguibili da quelli ereditari (cioè pazienti con mutazioni nel RET geni, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, TMEM127 e MAX). Tutti i feocromocitomi possono causare i sintomi descritti. I sintomi non indicano una particolare posizione del tumore.

Tabella 1: sintomi frequenti per il feocromocitoma

Mal di testa	92 %
Vampate di calore/ eccessiva sudorazione	65 %
Frequenza cardiaca elevata	73 %
Attacco di panico	60 %
Ansia	51 %
Dolore al torace, addome o alla pelvi	48 %
Nausea, vomito	43 %
Spossatezza	38 %
Perdita di peso	14 %

Feocromocitomi asintomatici sono stati osservati più frequentemente durante le visite preventive, ad esempio a causa di una storia familiare con delle mutazioni descritte. Tali pazienti asintomatici si presentano di solito con una pressione sanguigna normale, ma potrebbe avere elevati livelli di catecolamine nel sangue o nelle urine.

I tumori del glomo, possono causare disagio a causa della loro posizione e la crescita del tumore. I tumori del glomo carotideo possono essere palpato o anche visibili (Figura 7) dall'esterno. A volte si sviluppano all'interno e possono causare problemi di deglutizione. I tumori del glomo timpanico possono portare a sentire rumori sincroni con il polso fino alla perdita dell'udito. A causa dello spazio limitato dell'orecchio anche tumori di piccole dimensioni possono portare a relativi sintomi. Nei tumori del glomo, di solito, non si riscontrano livelli elevati di catecolamine nel sangue o nelle urine.



**Figura 7:** tumore glomico del glomo carotideo sinistro.

## **6. Diagnostica (biochimica) di laboratorio**

La diagnosi di feocromocitoma è confermata dalla diagnostica di laboratorio e di imaging. Per quanto riguarda la diagnostica di laboratorio sono svolte indagini sulle urine delle 24 ore o sul plasma.

### **Livelli normali di catecolamine e dei loro metaboliti:**

Le misure sono espresse in grammi (g), (mcg, ng, pg) o mol (mmol, nmol, pmol).

Intervallo normale per le **urine delle 24 ore per gli adulti** (per Freiburg, e tra parentesi per Dresda)

Noradrenalina:	< 504 (< 473) nmol/24 h
Adrenalina:	< 121 (< 109) nmol/24 h
Dopamina:	< 3.2 $\mu$ mol/24 h
Metanefrina:	122-1540 nmol/24 h
Normetanefrina:	874-2846 nmol/24 h

Intervallo di riferimento per **urine di 24 ore per gli adulti** (per Freiburg, e tra parentesi Dresda) in milli-e micro-grammi

Noradrenalina:	< 85.5 (< 80) $\mu$ g/24 h
Adrenalina:	< 22 (< 20) $\mu$ g/24 h
Metanefrina:	< 302 $\mu$ g/24 h

Normetanefrina:	< 527 µg/24 h
3 metossitiramina	< 434 µg/24 h

Range di normalità per le misure nel plasma a Friburgo e Dresda:

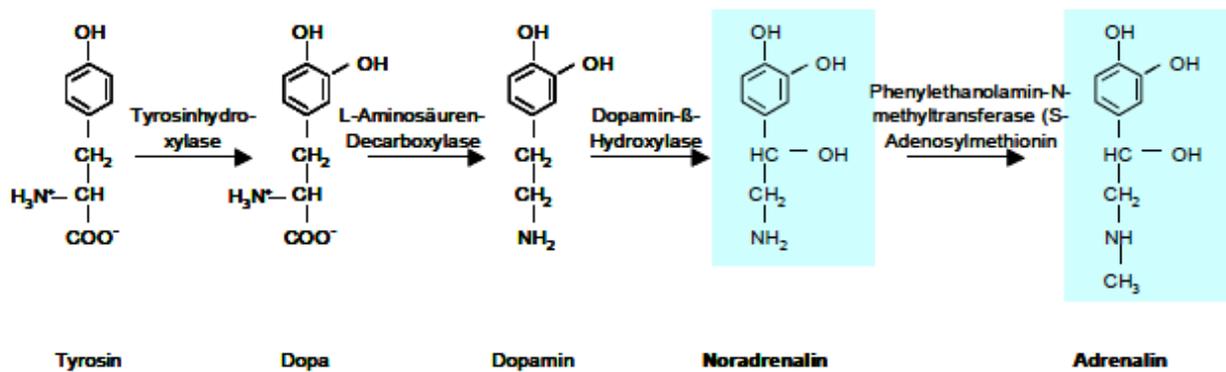
Noradrenalina:	< 460 ng/l
Adrenalina:	< 90 ng/l
Metanefrina:	< 70 ng/l
Normetanefrina:	< 120 ng/l

Conversioni da ng/l a nmol/l:

Noradrenalina:	ng/l x 0.0059 = nmol/l
Adrenalina:	ng/l x 0.0055 = nmol/l
Dopamine:	ng/l x 0.0065 = nmol/l
Metanefrina:	ng/l x 0.0051 = nmol/l
Normetanefrina:	ng/l x 0.0054 = nmol/l

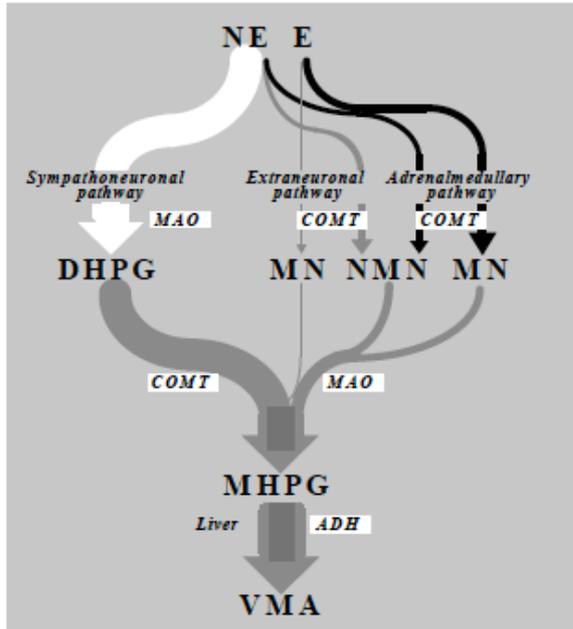
### **Biosintesi e metabolismo delle catecolamine**

Gli ormoni sono sostanze che vengono prodotte dalle ghiandole e rilasciate nel flusso sanguigno. Le catecolamine sono ormoni che vengono prodotti principalmente nelle ghiandole surrenali, ma anche da parte delle cellule del sistema paragangliare (sistema nervoso simpatico). Le catecolamine sono l'adrenalina e la noradrenalina. Vengono rilasciate a causa dello stress. Sono chiamate catecolamine perché sono chimicamente derivate dal catecolo (1,2-diidrossibenzene). La midollare surrenale produce principalmente adrenalina. La noradrenalina è invece prodotta principalmente nelle cellule nervose del sistema paragangliare e in misura minore nella midollare surrenale. La biosintesi e la degradazione delle catecolamine è complessa e riassunta nella figura 8. Il primo passo nella biosintesi è la tirosina. La tirosina viene prima convertita in Dopa dall'enzima tirosinidrossilasi e Dopa viene quindi convertito in dopamina che viene poi convertito in noradrenalina. Fino a questo punto la biosintesi delle catecolamine nel midollare surrenale e nelle cellule nervose è identico. Nella midollare surrenale, la noradrenalina viene poi convertita in adrenalina dall'enzima Feniletanolamina N-metiltransferasi.



**Figura 8:** Sintesi delle catecolamine.

Le fasi del metabolismo e i relativi enzimi sono mostrati in figura 9. Le Catecolamine e i loro metaboliti vengono misurati nel sangue con metodi diversi (HPLC, LC-MS/MS, ELISA, RIA). Elisa e RIA sono meno affidabili dell'HPLC e LC-MS/MS per una valutazione attendibile delle metanefrine. L'intervallo di normalità per ciascun metodo può variare in qualche misura e quindi si raccomanda di interpretare le concentrazioni plasmatiche delle catecolamine e delle metanefrine in base ai valori di riferimento per ciascun metodo selezionato.



**Figura 9:** La degradazione e la secrezione di catecolamine. NE: noradrenalina, E: epinefrina, DHPG: 3,4-diidrossifenilglicole, MN: Metanefrina, NMN: Normetanefrina, MHPG: 3-metossi-4-idrossifenilglicole, VMA: vanillilmandelico, MAO: monoaminoossidasi, COMT: catecolamine-O-metil-transferasi, ADH: alcol deidrogenasi, Simpatoneuronal: nervi simpatici, extraneuronale: le cellule endoteliali dei vasi sanguigni, cardiomiociti, surrenomidollare: processi metabolici nella ghiandola surrenale.

Un alto livello di catecolamine e/o metanefrine può avere cause diverse. Al di là di alcuni alimenti, farmaci e fattori endogeni, come lo stress, possono influenzare i livelli di catecolamine plasmatiche e di metanefrine. Livelli plasmatici leggermente più elevati del limite superiore della norma (nota come 'zona grigia') non indicano necessariamente che ci sia un feocromocitoma in quanto molti dei fattori elencati precedentemente potrebbero essere responsabili di questi lievi aumenti. La zona grigia, tuttavia, non è definita in modo rigoroso. Per la noradrenalina esiste una zona grigia che si estende fino al doppio del valore più alto del range di normalità. In questi casi il medico deve discutere con il paziente se farmaci o alimenti assunti possano costituire una valida spiegazione all'elevato livello di noradrenalina eventualmente riscontrato. Si raccomanda di eliminare / evitare, se possibile, questi farmaci o alimenti ed eventualmente effettuare un test di soppressione con Clonidina. I fattori che possono portare ad un aumento delle catecolamine e metanefrine devono essere evitati al fine di garantire una determinazione accurata della concentrazione di catecolamine e metanefrine nelle urine delle 24 ore o nel plasma. Farmaci come gli antidepressivi triciclici, inibitori MAO, metil-dopa, e stimolanti, dovrebbero essere ridotti mentre alimenti come tè, banane e mandorle dovrebbero essere evitati.

L'urina deve essere raccolta in un recipiente contenente il 10 cc di acido cloridrico concentrato. Lo scopo di questo acido è quello di prevenire la degradazione delle catecolamine e dei metaboliti. Alcuni laboratori aggiungono l'acido solo nel momento in cui l'urina arriva in laboratorio. Questo viene fatto prima di una conservazione prolungata del campione.

In caso di prelievo di sangue deve essere posizionata una cannula venosa nell'avambraccio e il campione di sangue deve essere prelevato dopo almeno 20 minuti di riposo del paziente in posizione supina. Dopo il prelievo di sangue, il campione deve essere subito refrigerato con ghiaccio fino a quando non arriva in laboratorio.

#### Test di soppressione della Clonidina

La clonidina è un farmaco usato per il trattamento dell'ipertensione. Inibisce il rilascio di adrenalina e noradrenalina. L'effetto della clonidina sulla riduzione della noradrenalina in circolo ed è usato come test per il feocromocitoma. Nel test di soppressione della clonidina, i livelli plasmatici di Normetanefrina sono misurati prima e 3 ore dopo che è stato somministrata al paziente una dose da 300 µg per via orale. Un test negativo (una diminuzione adeguata di normetanefrina nel plasma) esclude la presenza di un

feocromocitoma. Il test di soppressione con clonidina può essere fatto a livello ambulatoriale. Tuttavia, dato che la clonidina può causare sonnolenza lieve, il paziente non deve guidare l'auto dopo il test.

## 7. Imaging

Ecografia, tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM), o diagnostica medico-nucleare, cioè scintigrafia MIBG, Octreoscan, DOTATATE-PET, PET-DOPA e FDG PET sono tutti metodi di imaging utilizzati per diagnosticare il feocromocitoma. La diagnostica medico-nucleare, può essere combinata con TC o RM. ad esempio nella DOPA-PET-CT.

### Ecografia

L'ecografia è una tecnica molto comune e facilmente disponibile. La maggior parte dei pazienti con feocromocitoma ha eseguito un'ecografia dell'addome in caso di accesso in ospedale con un dolore addominale non specifico. Tuttavia, dato che di solito i feocromocitomi si trovano nella parte posteriore dell'addome, la sensibilità dell'ecografia risulta essere piuttosto bassa. Abbiamo dimostrato una sensibilità di circa 40% nel 1993 ma la sensibilità può essere molto più alta se l'ecografia è eseguita da medici esperti.

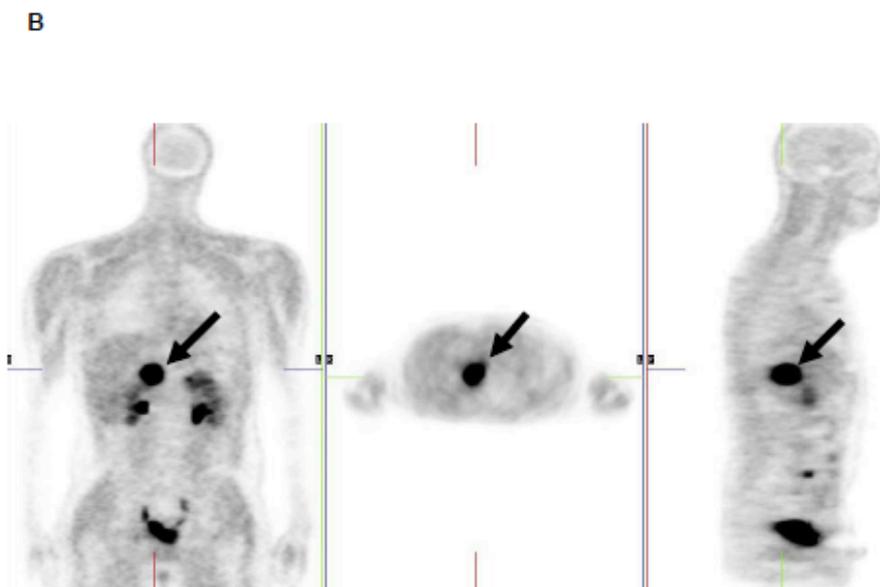
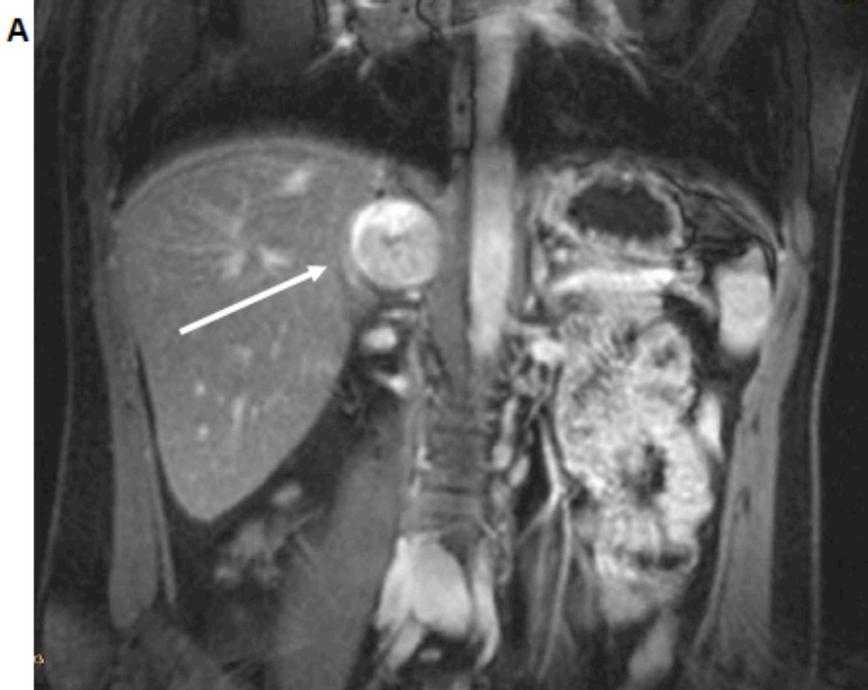
### La tomografia computerizzata (TC)

La TC viene eseguita con un mezzo di contrasto. La creatinina sierica deve essere misurata prima della TC perché il mezzo di contrasto potrebbe peggiorare il danno renale nei pazienti con preesistente insufficienza renale. Pertanto, una TC non è consigliata se la creatinina sierica è superiore a 1,5 mg / dl. Il mezzo di contrasto può anche indurre un'iperfunzione della tiroide. I livelli di TSH dovrebbero essere misurati prima della scansione attraverso la TC. La TC produce sezioni trasversali (es. sezioni orizzontali trasversali di una persona in piedi) del corpo. La risoluzione della TC è di 1-2 mm.

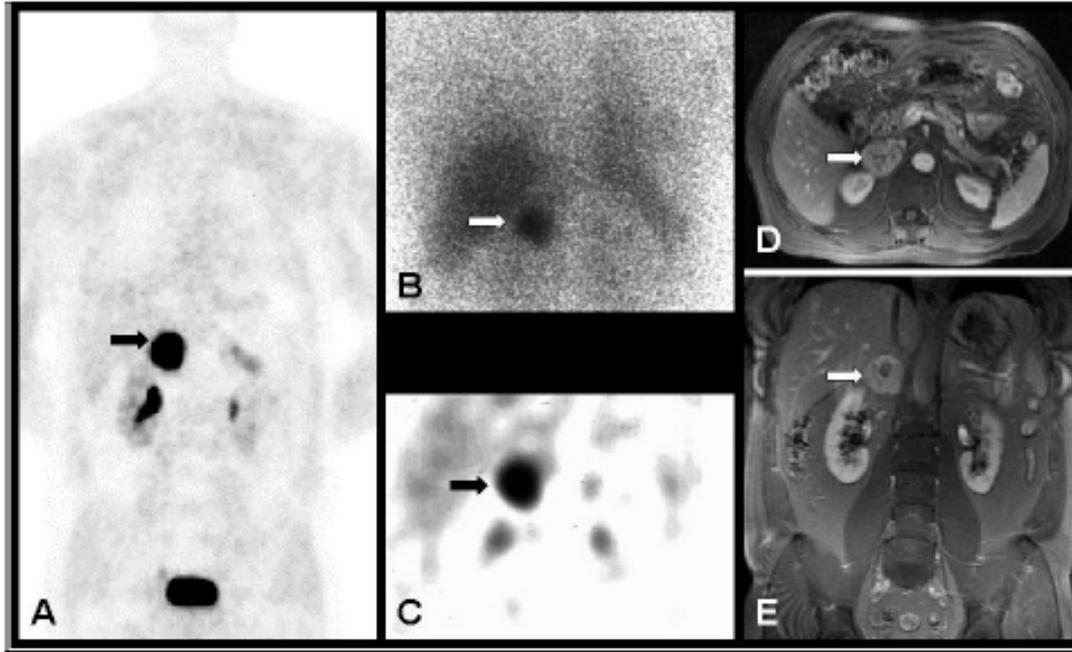
### La risonanza magnetica (RM) (figura 4a, b, d, e, 10 bis, 11)

Anche la RM è eseguita con un mezzo di contrasto, ma il rischio di danno renale è ridotto rispetto al mezzo di contrasto della TC. La RM non è consigliata se la creatinina sierica è superiore a 1,5 mg / dl.. Gli scanner della RM producono un forte rumore ed è pertanto consigliabile l'utilizzo delle cuffie. Il paziente viene posto in una piccola camera confinata e ci vogliono 20-40 minuti circa per completare una RM. Alcuni pazienti, come i bambini e

quei pazienti che soffrono di claustrofobia, si sentono a disagio durante la risonanza magnetica e in questo caso potrebbe aiutare la somministrazione di un sedativo. Le immagini di una RM sono costruite in base alle diverse risposte dei tessuti alle variazioni del campo magnetico (T1 e tempi di rilassamento T2). Le Immagini T2 mostrano un'intensità notevole nel caso di feocromocitomi e paragangliomi. Per migliorare ulteriormente la rivelazione di differenze strutturali, sono stati dati mezzi di contrasto immediatamente prima della scansione. La RM produce sezioni trasversali frontali, sezioni laterali e trasversali del corpo. Le sezioni frontali consentono la visualizzazione completa di tumori (con una risoluzione di 5 mm, il tumore è visibile in 8-10 immagini) nell'addome posteriore (cosiddetto retroperitoneo) dove si trovano più del 95% dei feocromocitomi.



**Figura 10:** feocromocitoma della ghiandola surrenale sinistra. MRI (A) e  $[^{18}\text{F}]$  DOPA-PET (B). Il  $[^{18}\text{F}]$  DOPA-PET illustrano il tumore (freccie) in vista frontale e laterale. Sono visibili i reni, una intensa captazione di mezzo di contrasto nella pelvi renale e la vescica. Da HP Neumann et al Ophthalmologie 2007; 104:119-126 per gentile concessione della casa editrice

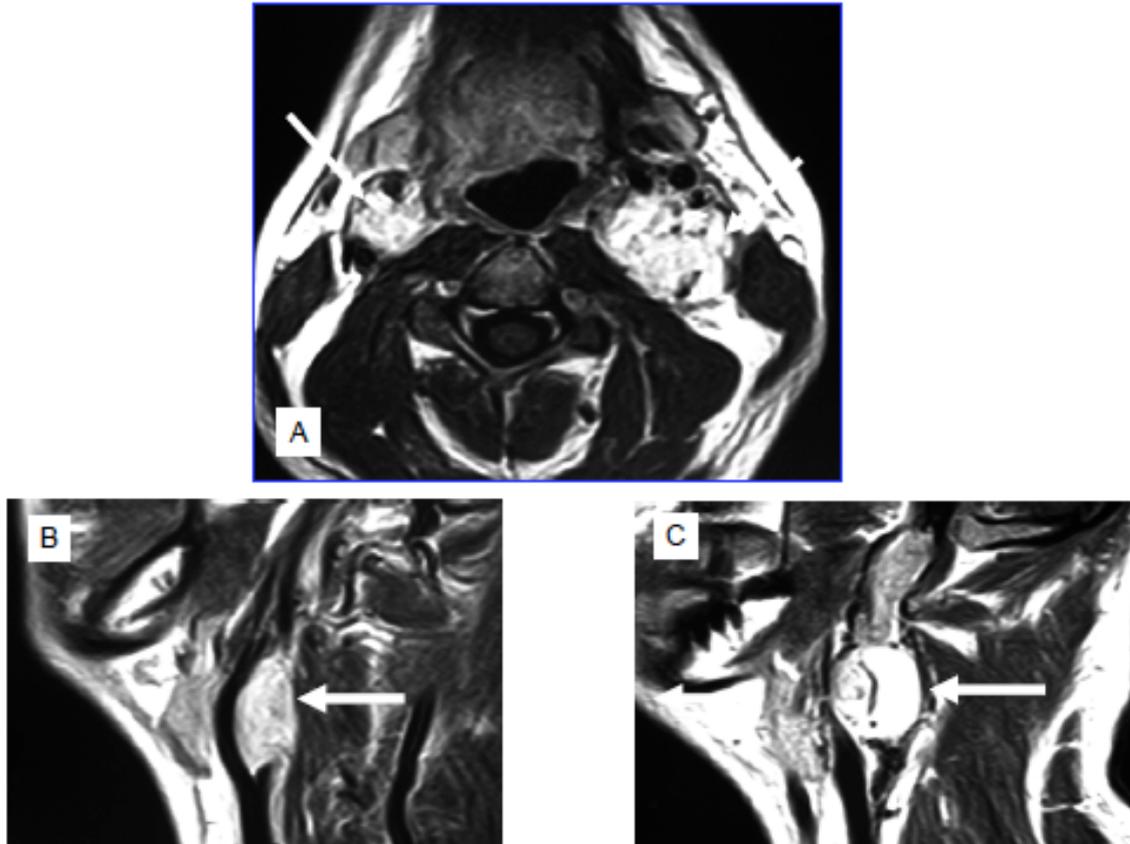


**Figura 11:** immagini dello stesso feocromocitoma di [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET (A), scintigrafia MIBG (B), SPECT (C), risonanza magnetica in orizzontale (D) e in proiezione frontale (E). Può essere apprezzata la migliore qualità di [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET rispetto al MIBG e SPECT. Da Hoegerle S et al Radiology 2002; 222:507-512 per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

#### Diagnostica medico-nucleare (figure 10, 11, 14)

La diagnostica medico-nucleare è di solito utilizzata per confermare i tumori già rilevati da RM o TC, per escludere feocromocitomi multipli e per descrivere le caratteristiche funzionali del feocromocitoma e del paraganglioma. Sono disponibili un certo numero di sostanze per l'imaging medico nucleare di questi tumori.

Per lo più il [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG viene usato per la scintigrafia (Figura 11). Un risultato positivo è di solito indicativo di un feocromocitoma surrenale o extra-surrenalico. Nel caso di feocromocitoma maligno la scintigrafia con [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG permette l'individuazione di metastasi. Feocromocitomi molto piccoli, talvolta, non sono rilevati a causa del limite di risoluzione. Ai pazienti viene dato del perclorato per via orale almeno 30 min. prima dell'iniezione di [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG per prevenire l'assorbimento di iodio radioattivo-123 nella tiroide. L'esame viene eseguito 4 e 24 ore dopo l'iniezione, il che richiede due appuntamenti. Un altro svantaggio è l'interferenza di molti farmaci con [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG. Questi farmaci, se possibile, devono essere interrotti. Dei farmaci che interferiscono con il [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG fanno parte quelli per la pressione sanguigna e per il cuore così come gli antidepressivi.



**Figura 12:** tumore bilaterale del globo carotideo visualizzato dalla RM in orizzontale (A) e in proiezione laterale (B, C)

[<sup>18</sup>F] DOPA-PET (Figure 10b, 11) e [<sup>18</sup>F] DOPA-PET/CT sono in grado di produrre immagini molto più accurate e sono disponibili nei grandi centri medici. [<sup>18</sup>F] DOPA è un precursore degli ormoni prodotti dai feocromocitomi, viene quindi incorporato in questi ormoni e arricchito. Un pre-trattamento della tiroide non è necessario e l'esame richiede solo 90 minuti dall'iniezione al completamento della scansione. In confronto alla scintigrafia con [<sup>123</sup>I] MIBG e con SPECT [<sup>18</sup>F], la DOPA-PET offre un contrasto più elevato e una più alta risoluzione permettendo la rilevazione dei più piccoli feocromocitomi. Altre tecniche di diagnostica medico-nucleare come Octreoscan, [<sup>68</sup>Ga] DOTATOC-PET, e [<sup>68</sup>Ga] DOTATATE-PET/CT sono raramente utilizzate. L'unica eccezione è la diagnosi di feocromocitoma maligno (vedi capitolo 12). Per il feocromocitoma metastatico, [<sup>18</sup>F] FDG PET è molto sensibile alla rilevazione del tumore, specialmente in presenza di una mutazione SDHB sottostante.



**Figura 13:** Tumore del Glomo vagale. Rappresentazione di risonanza magnetica (a sinistra) e dell'angiografia (a destra).

La combinazione di risonanza magnetica e diagnostica medico-nucleare è particolarmente importante per i feocromocitomi del torace o del bacino. Qui di seguito vengono illustrati degli esempi di feocromocitoma nel torace posteriore (figure 18, 30), in prossimità del cuore (figure 19, 57, 58), o del bacino (figure 3e, 17) .

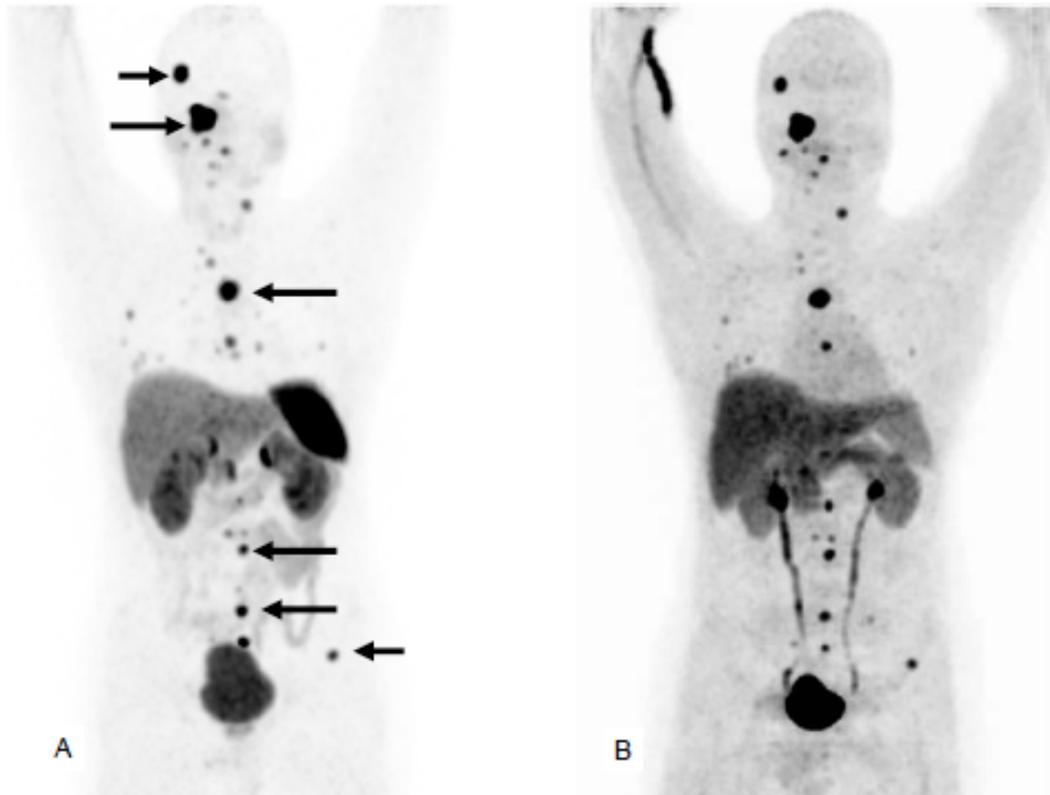
#### Imaging per i tumori del glomo

Gli stessi metodi di imaging di cui abbiamo parlato sopra possono essere utilizzati per la visualizzazione dei tumori del glomo. Inoltre, [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC-PET/CT, e [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET/CT forniscono buoni risultati per l'esclusione di tumori del glomo multipli. Gli ultrasuoni consentono il rilevamento di strutture estese nella zona del collo. Tuttavia, la distinzione tra linfonodi e tumori del glomo è talvolta difficile.

La RM è attualmente il gold standard per l'imaging dei tumori del glomo. Il mezzo di contrasto viene somministrato per via endovenosa. I tumori del glomo carotideo sono rappresentati nelle figure 12 e 20, i tumori del glomo giugulare e timpanico sono illustrati nella Figura 21, e tumori del glomo vagale sono rappresentati in figura 13.

[ $^{18}\text{F}$ ] DOPA, [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC-PET/CT, e [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET/CT sono esami essenzialmente comparabili per l'identificazione di tumori del glomo. La durata di questi

metodi di imaging è compresa tra i 90 minuti e le 2 ore. Il corpo del paziente viene sottoposto a scansione dalla testa al bacino. Questi metodi di imaging (ad esempio PET / CT) sono migliori per l'imaging dei tumori multipli o metastasi rispetto ad altri metodi (Figura 14).

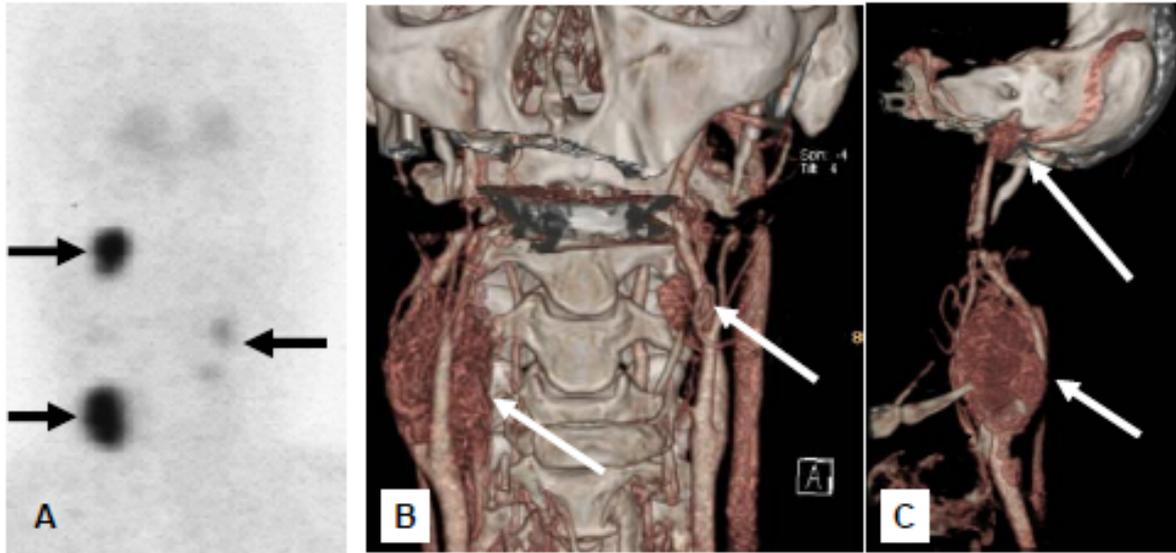


**Figura 14:** tumore glomico maligno. R: [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET, B: [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET. Le metastasi tumorali (punti neri rotondi nella testa, torace, e tra l'uretere) sono ugualmente individuabili con entrambi i metodi. Alcune delle metastasi sono contrassegnate da frecce nell'immagine sinistra e sono coerenti con quelle dell'immagine corretta.

L'angio-risonanza e angio-tomografia computerizzata (Figura 15) sono metodi aggiuntivi per la diagnosi di tali tumori.

#### Considerazioni organizzative

La moltitudine di metodi diagnostici basati sulla misurazione di ormoni e sulle tecniche di imaging ha sollevato il problema su quale metodo o metodi debbano essere usati per la diagnosi. I test su base ormonale e i test di imaging sono complementari per la diagnosi di feocromocitoma. I metodi della medicina nucleare sono utilizzati per confermare la diagnosi e per escludere tumori multipli nella fase preoperatoria.



**Figura 15:** immagini di tre tumori della base del cranio e della testa con angiografia-TAC. [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET (A) e angiografia-CT (B, C) con tumori del glomo giugulare (A e C) e bilaterale glomo carotideo (A, B, e C). Da Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30:689-94 per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

Considerazioni organizzative per pianificare l'esame e la durata del test includono la produzione e la spedizione dei radionuclidi.

La scintigrafia MIBG dura 24 ore, mentre la PET con DOPA richiede solo 1 ora. Inoltre, c'è da considerare che la misurazione delle catecolamine non è disponibile tutti i giorni.

## 8. Gestione preoperatoria dei feocromocitomi e dei tumori del glomo

La preparazione all'intervento prevede un emocromo completo, un test di coagulazione del sangue, e l'ECG. Inoltre, la pressione arteriosa deve essere normalizzata. Devono essere eseguite di frequente varie misurazioni della pressione arteriosa. Gli alfa-bloccanti hanno un ruolo importante nel trattamento della pressione perché bloccano le azioni delle catecolamine. Gli alfa-bloccanti dilatano il vaso sanguigno e rischiano dunque di indurre un collasso se la pressione sanguigna diventa troppo bassa. I pazienti devono essere attentamente monitorati specialmente all'inizio del trattamento e inoltre, devono bere molti liquidi. Si raccomanda di incoraggiare il paziente a bere 1 litro di liquidi durante i primi 30/60 minuti, dopo 3 litri al giorno. L'alfa-bloccante deve essere somministrato ad un dosaggio iniziale di 10 mg fenossibenzamina (nome commerciale: Dibenzylina) 3 volte al giorno. Un aumento di 20 mg o 30 mg tre volte al giorno di solito porta alla normalizzazione della pressione sanguigna.

La palpazione di questi tumori che producono catecolamine può causare un eccessivo rilascio di questi ormoni durante l'intervento chirurgico. La Fenossibenzamina è

tradizionalmente usata per prevenire gravi aumenti di pressione sanguigna durante l'intervento chirurgico. Si consiglia di iniziare la terapia una settimana prima dell'intervento. Nel caso di tachicardia persistente si consiglia di aggiungere un beta-bloccante, ma solo dopo che il trattamento con l'alfa-bloccante è stato avviato. Il profilo della pressione sanguigna delle 24 ore dovrebbe dimostrare una pressione sanguigna normale prima dell'intervento.

Tuttavia, l'effetto della gestione farmacologica, prima di un'operazione, non è stato definitivamente dimostrato. Nonostante il farmaco (anche ad un alto dosaggio) vi è la possibilità di un grave aumento della pressione durante l'intervento e ciò rende la preparazione farmacologica discutibile. Purtroppo, non ci sono ancora risposte chiare che ci dicano se i pazienti debbano essere trattati o meno; alcuni medici consigliano il trattamento, mentre altri non lo consigliano quando il paziente è normoteso.

L'intervento viene eseguito in anestesia generale. Spesso, prima dell'intervento, un catetere viene inserito nell'arteria del polso per consentire il monitoraggio costante della pressione del sangue durante l'intero intervento. Un secondo catetere viene inserito nella vena centrale del collo per regolare la pressione sanguigna nel caso in cui vengano rilasciate delle catecolamine. Questi cateteri vengono utilizzati dall'anestesista ai primi segni di aumento della pressione sanguigna per iniettare farmaci rapidi ed efficaci per prevenire una crisi di pressione sanguigna.

In centri medici con esperienza l'osservazione post-operatoria in terapia intensiva richiede solo 2-3 ore dopo di che i pazienti possono essere trasferiti alle unità di degenza. Solo raramente i pazienti sono stati osservati per 24 ore nel reparto di terapia intensiva.

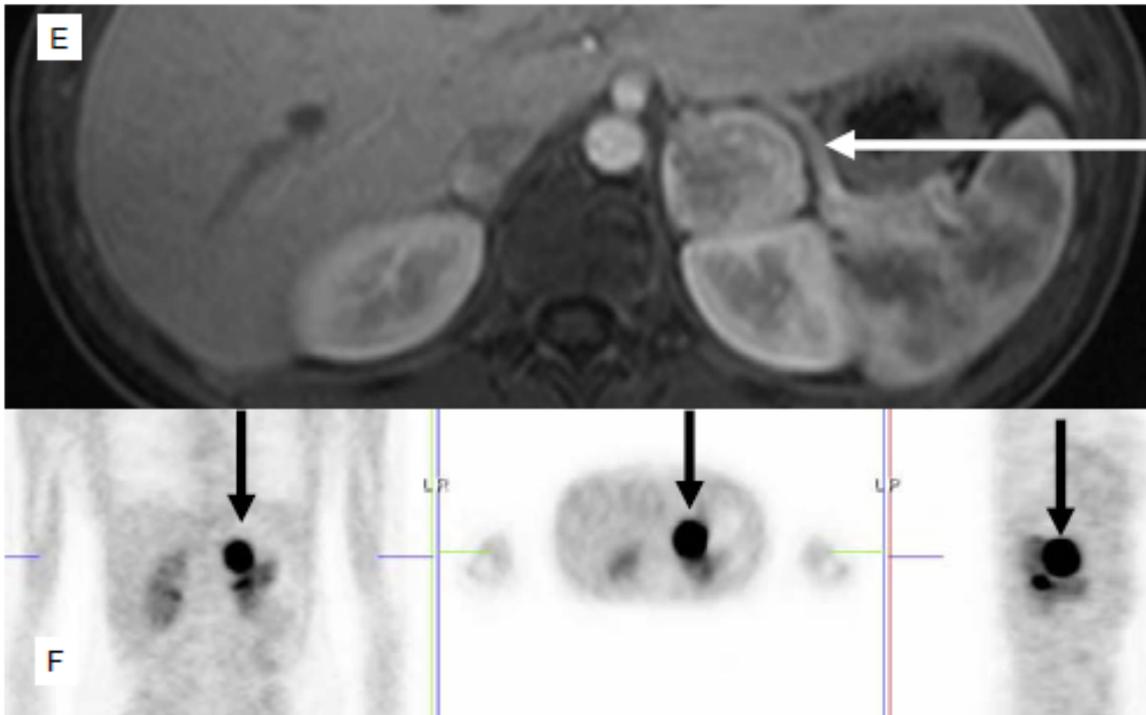
## **9. Chirurgia del feocromocitoma**

I tumori delle ghiandole surrenali.

La chirurgia del feocromocitoma è cambiata radicalmente nel corso degli ultimi anni. L'introduzione della chirurgia mini-invasiva è stata una pietra miliare nel trattamento chirurgico del feocromocitoma (Figura 16). La maggior parte dei feocromocitomi si trova in una delle ghiandole surrenali o in prossimità delle ghiandole surrenali (extra-surrenale retroperitoneale) e il punto di ingresso è attraverso l'addome (cioè laparoscopica) o dal retro (cioè retroperitoneoscopia). La chirurgia endoscopica richiede una pratica sufficiente e deve essere eseguita solo da chirurghi esperti specializzati in chirurgia mini-invasiva delle ghiandole surrenali. È importante ricordare che la chirurgia minimamente invasiva dovrebbe essere utilizzata per quasi tutti feocromocitomi (indipendentemente dalle

dimensioni e posizione), considerando la chirurgia aperta una pratica ormai superata. Anche i feocromocitomi extra-surrenali vengono rimossi con tecniche endoscopiche. Anche se la chirurgia mini-invasiva delle ghiandole surrenali deve essere eseguita in anestesia generale, il recupero da un intervento chirurgico è più veloce ed è probabile che il dolore post-operatorio sia molto limitato. In tal modo, l'alimentazione orale e la mobilitazione totale è possibile dal giorno stesso dell'intervento. La degenza media è di solo 3-5 giorni. Complicazioni come infezioni o emorragie sono molto rare. Lavori scientifici hanno dimostrato che il tempo per una surrenectomia mini-invasiva non è prolungato rispetto alla tradizionale operazione aperta. La chirurgia endoscopica surrenalica viene eseguita con 3-5 piccole incisioni cutanee di lunghezza di 5-10 mm per la telecamera e per gli strumenti chirurgici. In caso di difficoltà a trovare il tumore, l'ecografia endoscopica può anche essere inserita. Un ulteriore avanzamento della chirurgia endoscopica ha portato alla rimozione di un'incisione endoscopica dei tumori (cosiddetta tecnica SARA); secondo questa tecnica, tutti gli strumenti vengono inseriti attraverso un'incisione minima (Figura 16).





**Figura 16:** cicatrici dopo chirurgia open (A, D) ed endoscopica (B, C) per feocromocitoma. A: cicatrici dopo due interventi chirurgici di feocromocitoma delle ghiandole surrenali. B: Cicatrici bilaterali dopo chirurgia endoscopica dal retro. C: Condizione dopo la rimozione endoscopica di un feocromocitoma situato sotto il surrene sinistro (stesso paziente come in E). D: Condizione 10 anni dopo la chirurgia a cielo aperto di un feocromocitoma bilaterale delle ghiandole surrenali del padre. E: MRI, vista dall'alto e [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET (F), vista frontale, superiore e laterale. Stesso paziente di C

Se possibile, la rimozione chirurgica del feocromocitoma delle ghiandole surrenali deve essere eseguito con la conservazione della funzione adreno-corticale (la cosiddetta chirurgia surrenalica conservativa o adrenalectomia parziale). Ciò significa che il tumore deve essere rimosso senza l'asportazione del tessuto normale della ghiandola surrenale. Questo tipo di chirurgia con conservazione della funzione è di notevole importanza nei

pazienti con feocromocitomi bilaterali. In tal caso deve essere conservato più tessuto normale possibile su entrambi i lati. Poiché la chirurgia mini-invasiva offre la possibilità di una visione ingrandita di organi e tessuti, viene facilitata la distinzione tra tessuto surrenale normale e tumore surrenale. In tal modo, la chirurgia di conservazione della funzionalità surrenale è relativamente facile da eseguire, da mani esperte, per via endoscopica. Nel frattempo è stato dimostrato che in 9 pazienti su 10 con feocromocitomi bilaterali, può essere ottenuta una produzione di cortisolo sufficiente grazie ad una surrenectomia parziale. Solo nel caso di tumori bilaterali molto grandi (ad es > 6-8 cm) sarà impossibile l'asportazione del tumore preservando la funzionalità surrenale. Dopo l'intervento chirurgico bilaterale, il rilascio di cortisolo dovrebbe essere testato con il test ACTH (vedi follow-up, capitolo 11) per avere conferma che le ghiandole surrenali stanno producendo una quantità sufficiente di cortisolo.

#### Follow-up/ Chirurgia secondaria

Interventi di chirurgia secondaria per feocromocitomi locali ricorrenti sono una sfida particolare per il chirurgo. Le cicatrici che si sviluppano dopo la prima operazione rendono più difficile un secondo intervento. E' stato dimostrato che la via migliore per la seconda operazione è l'approccio endoscopico dal retro. Questa cosiddetta tecnica retroperitoneoscopia consente una rimozione sicura di un feocromocitoma ricorrente.

#### Tumori durante l'infanzia

I feocromocitomi e i tumori del glomo sono molto rari nei bambini. Tuttavia, si trovano in corrispondenza delle stesse aree degli adulti e adolescenti. La chirurgia è molto impegnativa a causa delle dimensioni del paziente, perciò deve sempre essere eseguita attraverso tecniche mini-invasive.

#### Tumori addominali extra-surrenali e tumori della vescica

La maggior parte dei tumori extra-surrenali sono situati in prossimità delle ghiandole surrenali o dei grossi vasi addominali, cioè l'aorta e/o la vena principale (vena cava inferiore) (Figure 4B, 17, 51). Alcuni tumori si trovano tra questi vasi sanguigni. Questo tipo di operazioni sono sempre una sfida per il chirurgo che deve decidere quale tipo di approccio è migliore e più sicuro (chirurgia a cielo aperto o endoscopica). I fattori che influenzano le decisioni sono le dimensioni del tumore, il numero di tumori (tumori singoli o multipli), o il comportamento biologico del tumore. Senza dubbio, un intervento mini-

invasivo offre gli stessi vantaggi, come ad esempio un minimo dolore post-operatorio e il recupero veloce, sia per i pazienti con feocromocitomi extra-surrenali sia per quelli con feocromocitomi surrenali. Inoltre, poiché queste operazioni sono molto rare e difficili, è necessario che siano effettuate solo in centri di grande esperienza.

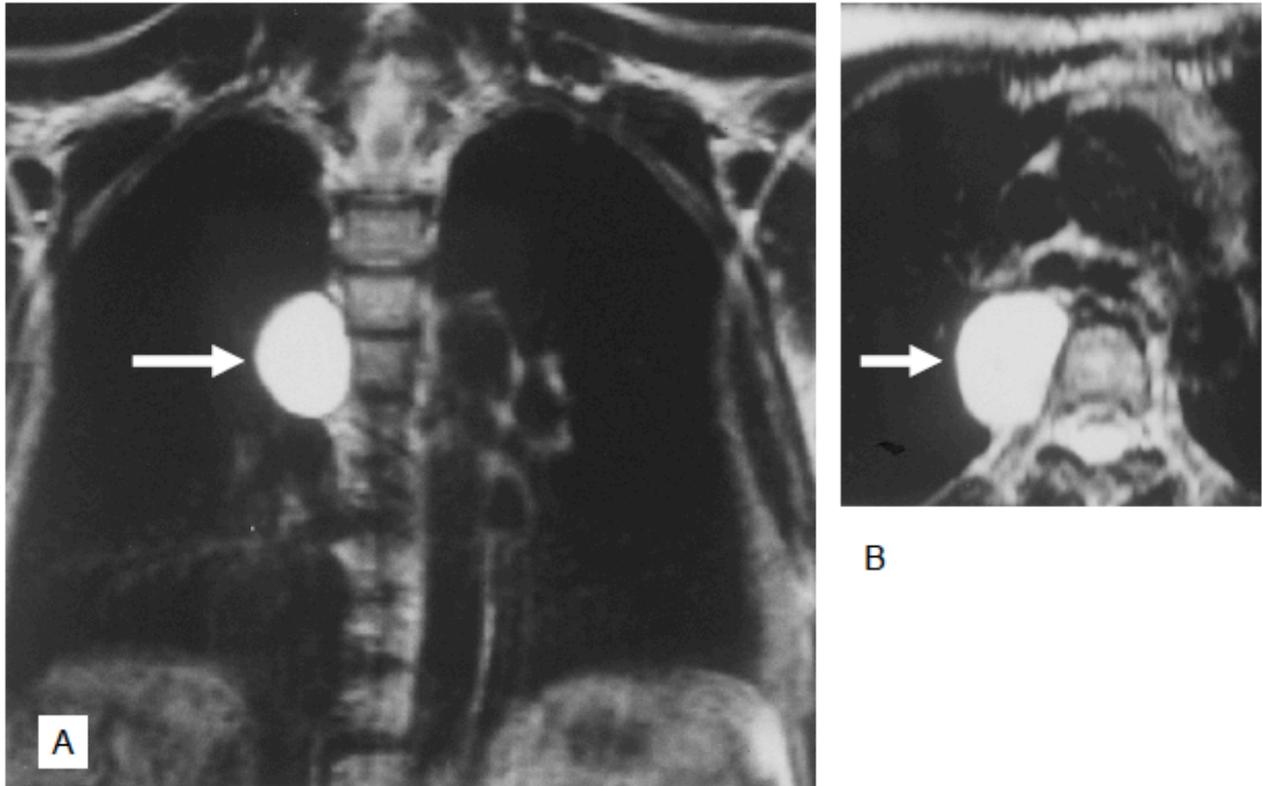


**Figura 17:** Feocromocitoma della vescica. CT in proiezione orizzontale: la parte alta nell'immagine corrisponde alla parte anteriore e quella inferiore alla parte posteriore. Il tumore (frecce) si espande dal retro nella vescica.

I feocromocitomi della vescica urinaria (4E figure, 17) sono molto rari. Tradizionalmente, questi tumori vengono rimossi tramite un intervento chirurgico aperto. Viene fatta una breccia nella vescica ed i bordi vengono suturati assieme. In alcuni casi particolari la chirurgia endoscopica può essere possibile, ma questa deve essere limitata a pazienti selezionati.

I tumori della cavità toracica

I feocromocitomi del torace possono essere situati o nella cavità toracica posteriore nella zona del cosiddetto tronco simpatico, o in prossimità del cuore, nel mediastino. Esempi di tumori del tronco simpatico sono rappresentati nelle figure 18, 61, ed un esempio di un tumore in prossimità del cuore è rappresentato in figura 19.



**Figura 18:** Feocromocitoma del torace (frecce). Vista Anteriore (a sinistra) e orizzontale (a destra). Il tumore si trova nella regione posteriore del torace, sul lato destro della colonna vertebrale nella regione del tronco simpatico. Da BU Bender et al J Clin Endocrinol Metab 1997, per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

I tumori del tronco simpatico possono essere rimossi attraverso un intervento chirurgico endoscopico. Durante l'anestesia generale, un polmone è ventilato, il che è sufficiente a garantire l'approvvigionamento di ossigeno. L'altro polmone collassa e fornisce così spazio per la rimozione del tumore. In questo spazio verranno inseriti gli strumenti endoscopici ed i tumori saranno rimossi. Una volta che i tumori più grandi del tronco simpatico sono rimossi, è indispensabile evitare lesioni alla vascolarizzazione del midollo spinale.

I tumori del mediastino devono essere rimossi da un cardiocirurgo o da un chirurgo toracico. I tumori di piccola taglia sono solitamente rimossi senza complicazioni. Nel caso di tumori grandi (Figura 19), tuttavia, si deve considerare, se l'operazione abbia un alto rischio di causare effetti collaterali nuovi e permanenti quali lesioni a diversi nervi. Alcuni tumori possono essere non asportabili.



**Figura 19:** Feocromocitoma del torace (frecce). Vista orizzontale. Il tumore si trova nella regione anteriore del torace, il cosiddetto mediastino, in prossimità dei grandi vasi sanguigni e dei nervi.

#### Trattamento del feocromocitoma silenzioso

I feocromocitomi silenziosi sono tumori che sono stati diagnosticati come feocromocitoma con metodi di imaging, ma non causano sintomi. Feocromocitomi come questi sono di solito identificati nei pazienti con mutazioni nei geni di RET, VHL, SDHB e SDHD. In questi pazienti, i feocromocitomi sono di solito identificati durante l'esame clinico di un'intera famiglia, il follow-up di un paziente con feocromocitoma precedente, o in pazienti con tumori correlati (ad esempio carcinoma midollare della tiroide), esaminati clinicamente e identificati come portatori di una mutazione, ad esempio, del gene RET. Attualmente, vi è una polemica sul fatto che questi tumori debbano essere rimossi o no. In ogni caso deve essere eseguito il monitoraggio della pressione ematica durante più giorni consecutivi. Si consiglia di stabilire un profilo di pressione sanguigna ogni 24 ore. Tutti gli aspetti devono essere presi in considerazione. Alcune riflessioni sono elencate qui:

Nelle donne giovani, si raccomanda di rimuovere il tumore, perché durante la gravidanza, l'aumento della pressione dell'utero in crescita e i movimenti del bambino potrebbero

avviare sintomi o addirittura una crisi da catecolamine. Questo vale per tutti i tumori dell'addome.

2. La specifica mutazione potrebbe o favorire o rimandare un intervento chirurgico. Le mutazioni del gene RET e SDHD causano molto raramente tumori maligni. Ciò va a sostenere il rinvio dell'intervento chirurgico. Le mutazioni del gene VHL possono portare, a volte, allo sviluppo di tumori maligni. Ma anche questo, non sembra sufficiente per raccomandare un intervento chirurgico. Mutazioni del gene SDHB, in un terzo dei pazienti, causano tumori maligni. La rimozione del tumore è raccomandata in questo caso.

3. Le catecolamine o le metanefrine potrebbero avere livelli normali o elevati. Quest'ultima considerazione porta alla conclusione che il tumore rilascia comunque ormoni nel flusso sanguigno. Non è chiaro se l'intervento dovrebbe essere raccomandato solo nei pazienti con elevati livelli di ormone, tuttavia, la maggior parte dei medici potrebbe raccomandare un intervento chirurgico.

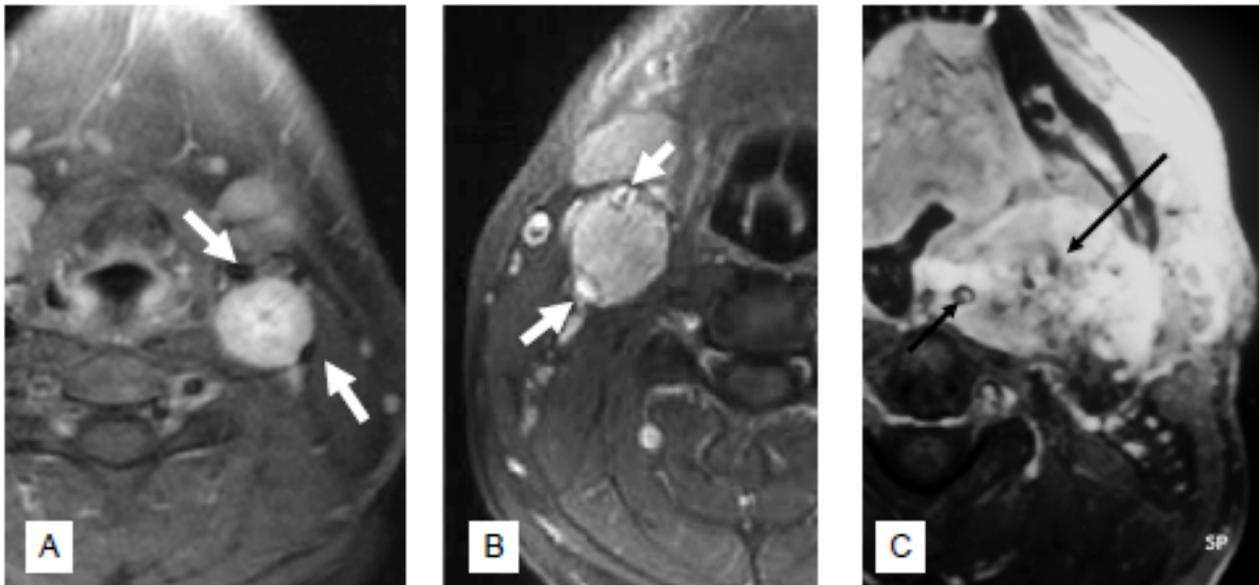
## **10. Chirurgia dei tumori del glomo**

I tumori del glomo della testa e del collo (o paragangliomi della testa o del collo) sono un gruppo ben definito. Questi tumori si distinguono per la loro espansione spaziale, pressione e l'infiltrazione nelle strutture vicine e assenza di sintomi generali, come la pressione alta o vampate di calore. Essi sono derivati dal sistema nervoso parasimpatico e sono solo debolmente colorate con coloranti istologici (non cromaffine). La maggior parte di questi tumori paragangliali del sistema nervoso non sono apprezzati come tali perché di solito sono trattati da chirurghi dell'orecchio, del naso e della gola, a volte da chirurghi vascolari e neurochirurghi.

I tumori del glomo carotideo sono i più comuni (figure 7, 12, 20). Si trovano in prossimità della carotide comune e della ramificazione dell'arteria carotide esterna e interna. Nelle immediate vicinanze si trova anche il nervo vago ed i grandi vasi venosi sanguigni per la testa e il collo. Questi tumori sono ricchi di sangue e hanno molti piccoli vasi sanguigni, come tutti i tumori paragangliari (feocromocitoma e tumori del glomo).

Esiste una classificazione speciale per definire l'espansione dei tumori del glomo carotideo che prende il nome dal chirurgo Shamblin (Figura 20): Shamblin classe I (Figura 20A): i tumori sono in prossimità dei grandi vasi sanguigni (arterie carotidi esterne e interne); Shamblin classe II (Figura 20B): i tumori cominciano a circondare

grandi vasi sanguigni; Shamblin classe III (Figura 20C): i vasi sanguigni si trovano all'interno del tumore e completamente immersi nel tumore.

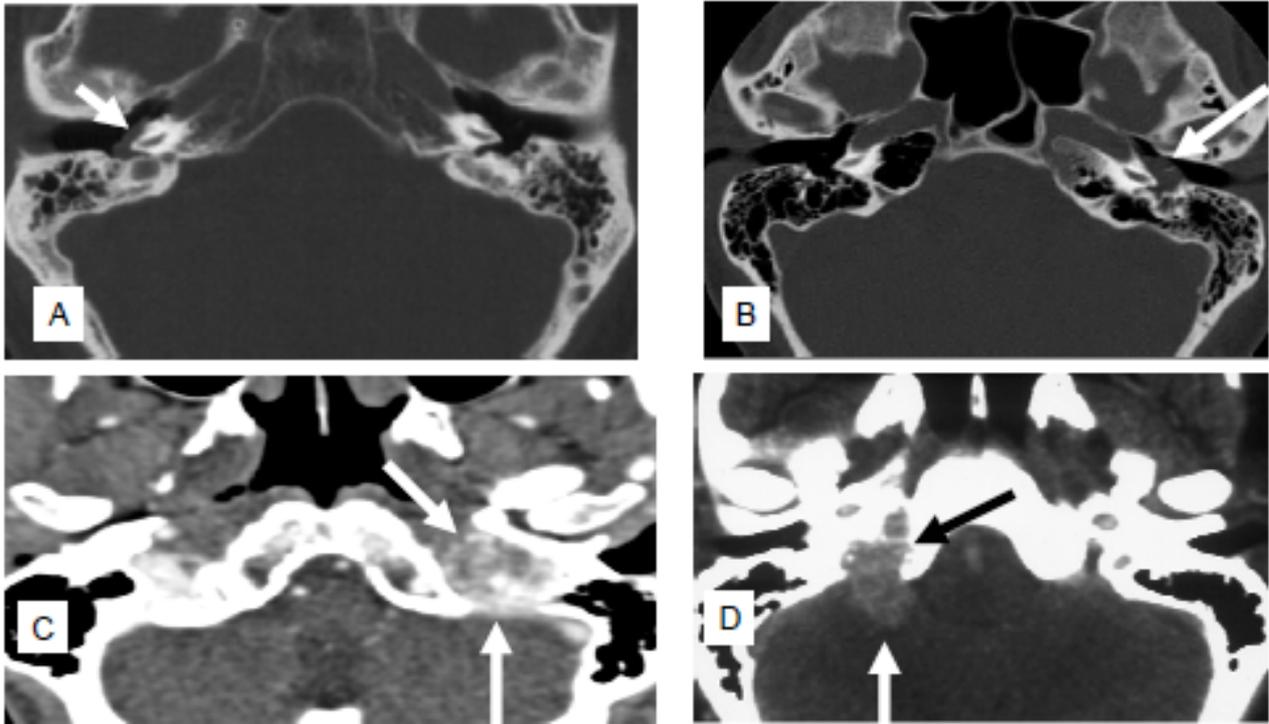


**Figura 20:** Esempi della classificazione Shamblin dei tumori del glomo carotideo. R: tumore del lato sinistro Shamblin classe I. B: tumore destro Shamblin classe II. C: tumore del lato sinistro Shamblin classe III. Le frecce indicano i grandi vasi sanguigni, l'arteria carotide interna e l'arteria carotide esterna che si trovano all'esterno del tumore (A), adiacente ai tumori (B), e nei tumori (C). da Neumann et al N Engl J Med 2002; 346:1459-66, per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

Gli interventi chirurgici dei tumori del glomo carotideo sono estremamente difficili a causa della loro vicinanza ai vasi sanguigni più importanti e dell'infiltrazione con molti vasi sanguigni più piccoli. Questi interventi sono spesso tecnicamente molto complicati e richiedono molto tempo. Da un lato, i vasi sanguigni e i nervi circostanti non devono essere danneggiati, d'altra parte, tutti i vasi sanguigni in entrata e in uscita dai tumori devono essere chiusi. Complicanze note includono sanguinamento drammatico, danni ai nervi cranici, in particolare al nervo vagale, con conseguenti difficoltà a deglutire e mal di gola.

Meno comuni sono i tumori del glomo giugulare e timpanico (figura 21). Queste due strutture sono così vicine che a volte venivano chiamati tumori giugulo-timpanici. Essi sono classificati in quattro fasi (da A a D) secondo l'otorinolaringoiatra Fisch. Esempi di tumori giugulari e timpanici in fasi che vanno dalla A alla D sono indicate nelle figure 21A-D. La classificazione aiuta nella preparazione di un intervento chirurgico e per confrontare i risultati post-operatori. I pazienti con questi tumori a volte riferiscono di udire un rumore all'orecchio ad ogni battito del cuore (tinnito pulsatile) e talvolta sordità all'orecchio interessato. I tumori si trovano in prossimità di importanti arterie, vene e nervi (es. nervo

vago e nervo facciale). La chirurgia di questi tumori sarà impegnativa per i chirurghi. Danni permanenti, infatti, potrebbero essere causati dalla chirurgia o dai tumori stessi.



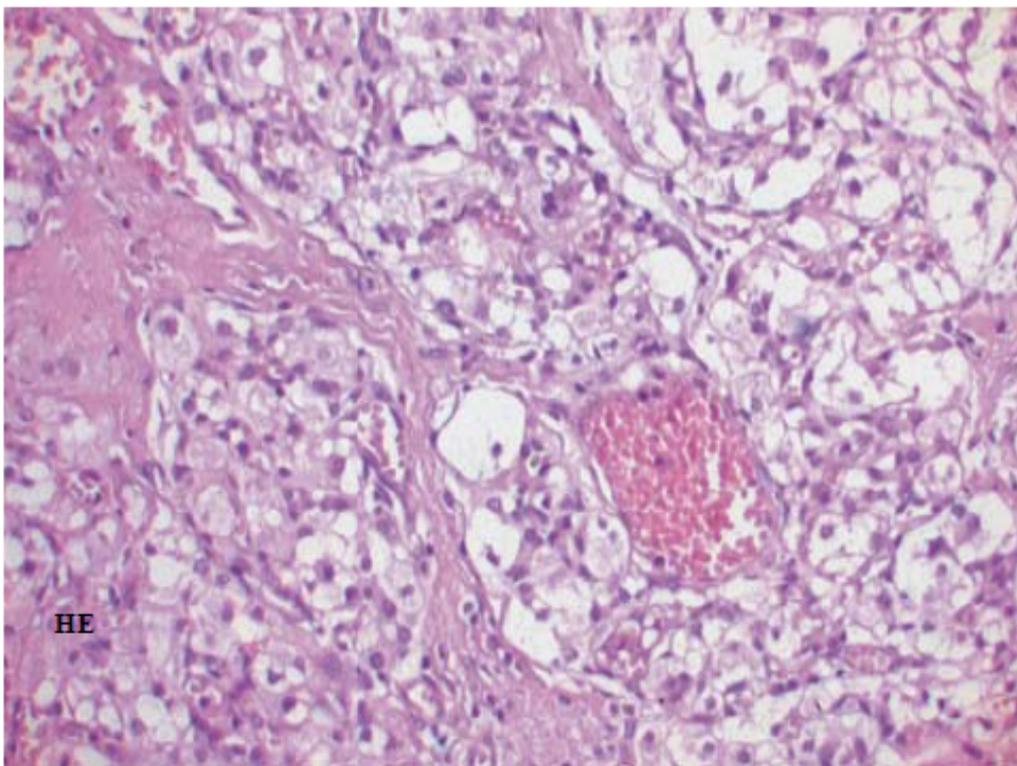
**Figura 21:** I tumori del glomo della base del cranio nella regione della rocca petrosa. Stadiazione secondo Fisch (stadio A a D). Tumori degli stadi A e B provengono dal glomo timpanico, tumori degli stadi C e D provengono dal Glomo giugulare. A: stadio Fisch A del tumore del Glomo timpanico, CT proiezione orizzontale in corrispondenza della zona dell'orecchio medio. B: tumore stadio Fisch B glomo timpanico sinistro, CT proiezione orizzontale in corrispondenza della zona dell'orecchio medio. C: tumore in stadio Fisch C del glomo giugulare sinistro, CT proiezione orizzontale in corrispondenza della zona dell'orecchio medio. D: tumore in stadio Fisch D del glomo giugulare, CT proiezione orizzontale in corrispondenza della zona dell'orecchio medio. Da Offergeld et Cliniche al 2012; 67 (S2): con gentile concessione della casa editrice (di riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

Nuove conquiste nell'ambito della genetica molecolare potranno avere un impatto significativo sul trattamento dei tumori del glomo. Oltre ad una migliore comprensione delle cause dei tumori del glomo, la consapevolezza del fatto che i pazienti con mutazioni nei geni SDHB, SDHC, e SDHD hanno un rischio più elevato di sviluppare tumori del glomo, gli esami radiologici potrebbero portare al rilevamento di questi tumori nella fase silente o asintomatica. Dovrebbe essere affrontata la questione se tumori debbano essere rimossi presto o se i tumori con prevedibile lenta progressione debbano essere rimossi successivamente. Per ulteriori informazioni si rimanda al capitolo 15, diagnostica genetica molecolare e sindrome paragangliare

## 11. Istologia

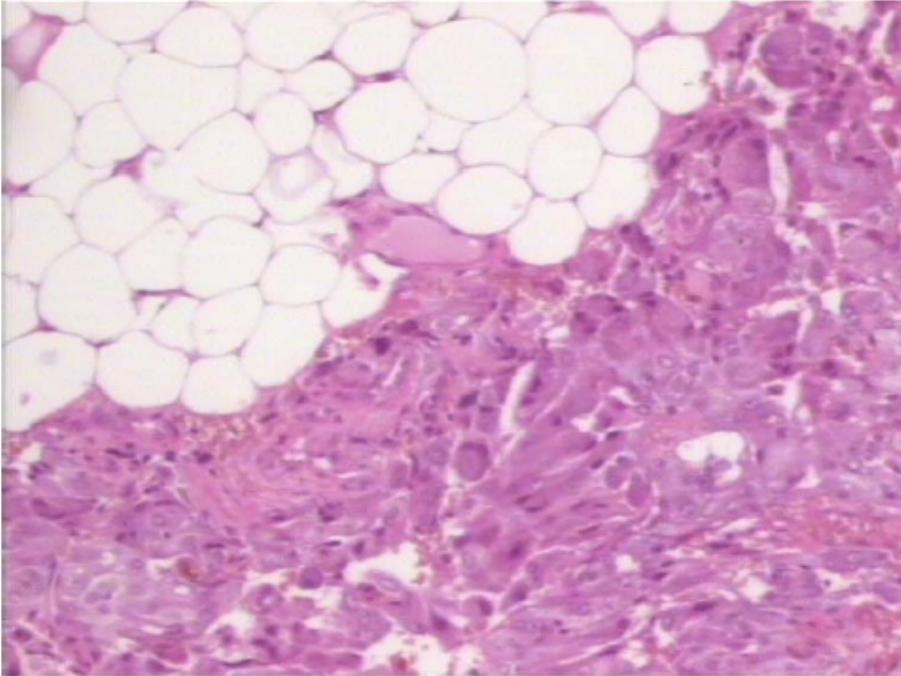
Feocromocitoma e paraganglioma sono costituiti da cellule principali e cellule

strutturalmente di sostegno che assumono una disposizione a cellule nidificate ("Zellballen"). L'aspetto delle cellule principali può essere molto pleomorfo, spesso con un grande nucleo prominente. Queste cellule sintetizzano e accumulano le catecolamine. La rilevazione di cromogranina-A e sinaptofisina conferma che questi sono tumori endocrini. Le cellule di supporto strutturale o sostenitrici sono sottili, con proiezioni dendritiche e hanno piccoli nuclei. Una caratteristica tipica di questi tumori è l'alimentazione ricca di piccoli capillari e vasi sanguigni talvolta anche di grandi dimensioni. Il feocromocitoma può avere cambiamenti degenerativi come necrosi o cicatrici costituite da tessuto connettivo. Il tumore cresce generalmente in una disposizione annidata ed è ben fornito di vasi sanguigni (Figura 22). A differenza di molti altri tumori, l'analisi istologica non sarà in grado di distinguere tra tumori benigni e maligni. Una classificazione definitiva come tumore maligno può essere effettuata solo quando le metastasi vengono rilevate. Le metastasi sono la diffusione del tumore ai linfonodi o ad altri organi, le cosiddette metastasi distali si trovano per lo più nei polmoni, nel fegato, o nelle ossa.

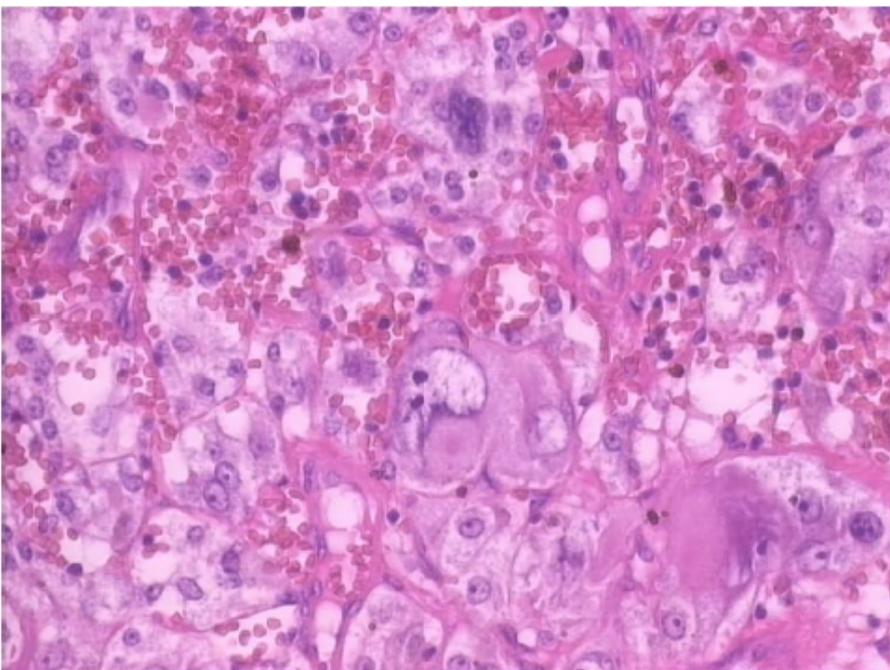


**Figura 22:** Istologia del feocromocitoma. E' visibile una formazione nidificata del tumore, adiacente ad un vaso sanguigno con globuli rossi densi.

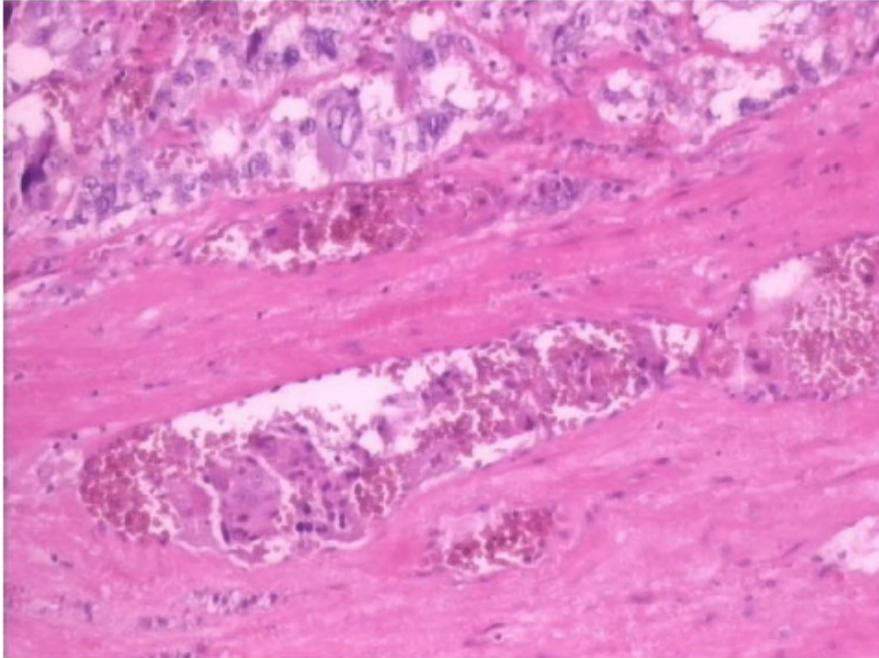
La penetrazione dei tumori nel tessuto grasso circostante (Figura 24) può verificarsi, ma non è necessariamente un'indicazione di malignità. Altri segni incerti di malignità sono un aumento del tasso di proliferazione, pleomorfismo cellulare, nuclei atipici (Figura 23), e l'invasione nei vasi sanguigni (Figura 25).



**Figura 23:** Istologia del feocromocitoma. Polimorfismo del nucleo. Cellule tumorali hanno nuclei con dimensioni diverse.



**Figura 24:** Istologia del feocromocitoma. Infiltrazione del tessuto grasso circostante (invasione extra-surrenale) invasione del tumore (in basso a destra dell'immagine) nel tessuto adiposo (in alto a sinistra dell'immagine).



**Figura 25:** Istologia del feocromocitoma. Invasione di un tumore in un vaso sanguigno. Tessuto tumorale (in alto a sinistra dell'immagine) e isolotti tumorali con globuli rossi nel vaso sanguigno interessato.

L'analisi istologica viene eseguita da un patologo e talvolta è ottenuta attraverso un sistema a punti. Il più comune è il sistema di punteggio di Thompson (Tabella 2). Il punteggio sostiene la previsione di un possibile sviluppo dei tumori maligni. Tuttavia, questo sistema di valutazione non è ampiamente accettato e riconosciuto.

Un uso non ponderato del sistema di valutazione istologico può portare al nascere di incertezze nei pazienti. Il sistema a punti può invece essere utile nel fornire un buon livello di consigli per un adeguato follow-up. Questo può però anche portare a incomprensioni nel momento in cui il chirurgo indichi la rimozione completa del tumore, mentre il patologo non può essere in grado di ricostruirlo. In caso di dubbio, deve essere dato un peso maggiore all'esperienza del chirurgo.

Tabella 2: Sistema di punteggio istomorfologico dei feocromocitomi benigni e maligni (PASS = Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)  
 PASS < 3; è indice di un tumore benigno; PASS > 4; è indice di un tumore maligno (modificato da Thompson, Am J Surg Pathol 2002;26: 551-566).

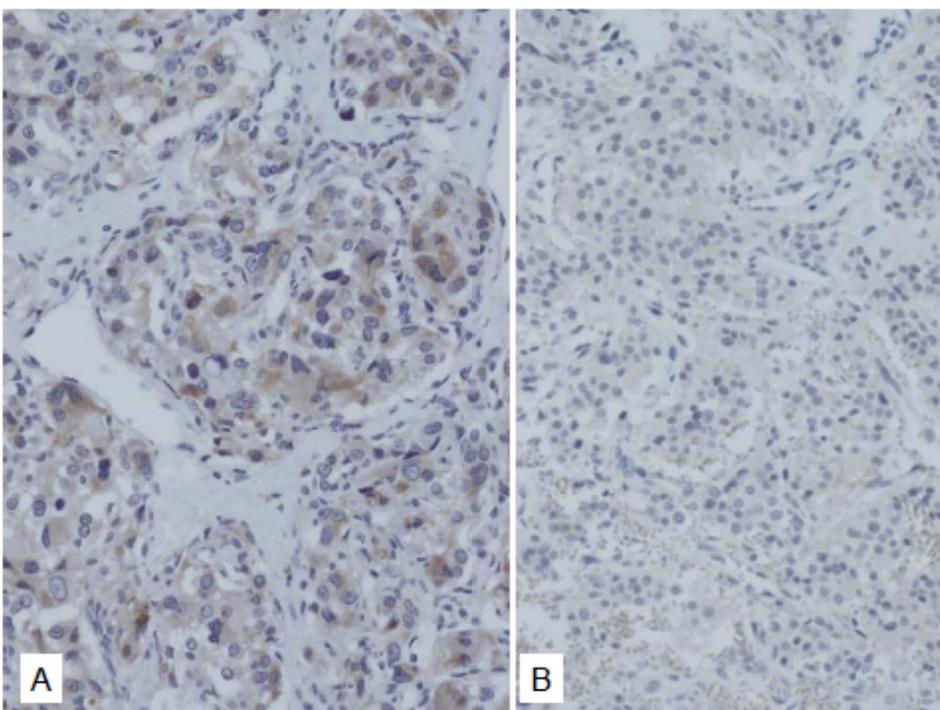
Caratteristica	Punteggio
Crescita diffusa / grandi cellule a nidi	2
Mitosi atipica	2
Necrosi	2
Invasione extrasurrenale	2

<b>Alta densità cellulare</b>	2
<b>Invasione di vasi</b>	1
<b>Immagine cellulare monotona</b>	2
<b>Invasione della capsula</b>	1
<b>Cellule fusate</b>	2
<b>Alto polimorfismo nucleare</b>	1
<b>Mitosi (&gt;3/per campo)</b>	2

### Immunoistochimica

La colorazione immunoistochimica è basata sull'uso di anticorpi per varie proteine. Nella comune istologia dei feocromocitomi e dei paragangliomi spesso viene usata la colorazione con cromogranina-A e sinaptofisina per distinguere il tessuto tumorale da quello adiacente.

Negli ultimi anni la colorazione immunoistochimica è stata introdotta per sapere se le proteine codificate dai geni bersaglio mostrano una colorazione anomala. Se si osserva un'anomala colorazione immunoistochimica, è probabile che questa proteina venga misstrutturata a causa di una mutazione. Ad esempio: normalmente l'Anti-SDHB evidenzia chiaramente il complesso SDHB-SDHC-SDHD con colorazione positiva (Figura 26a). Se non vi è alcuna colorazione, si deve presumere una mutazione in uno di questi 3 geni (Figura 26b). Questo facilita la selezione del gene che deve essere analizzato in un campione di sangue del paziente.



**Figura 26:** immunoistochimica di un feocromocitoma. Colorazione con anticorpi anti-SDHB. Una colorazione positiva indica che l'anticorpo riconosce la proteina. In questo caso si riconoscono intatte le proteine SDHB, SDHC e SDHD. Questo è un risultato "normale". B colorazione negativa indica delle variazioni nella proteina corrispondente. Qui indica che è probabile una mutazione in uno dei geni SDHB, SDHC o SDHD. Il paziente possiede una mutazione germinale del gene SDHB. Da Offergeld et Cliniche al 2012; 67 (S2): con gentile concessione della casa editrice (di riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

Finora l'immunoistochimica è inoltre disponibile per le proteine TMEM127, SDHA e MAX, anche se è ad oggi necessaria più esperienza per supportare la loro utilità pratica.

## 12. Cura post-operatoria

Il follow-up dei feocromocitomi e dei tumori del glomo si propone di:

1. Verificare il successo della chirurgia
2. Analizzare il rischio di eventuali ulteriori tumori attraverso test di genetica molecolare per la ricerca di mutazioni nei geni potenzialmente suscettibili (es. RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 e MAX)
3. Discutere i risultati istologici con il paziente. Nel raro caso di un feocromocitoma o di un tumore glomico maligno, deve essere presa in considerazione ed eventualmente avviata una terapia di medicina nucleare o la chemioterapia.

In circostanze normali, il chirurgo solitamente comunica al paziente che il tumore è stato completamente rimosso. Per questo motivo, spesso non vi è un follow-up post-operatorio. I farmaci pre-operatori vengono interrotti e il paziente è considerato guarito nella maggior parte dei casi. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti sono insoddisfatti da questa procedura e, anche solo per il fatto che siano stati operati di un tumore raro, è consigliabile seguire un programma di follow-up. Il follow-up deve essere effettuato da un endocrinologo, dal medico di base o da un otorinolaringoiatra nel caso dei tumori del glomo.

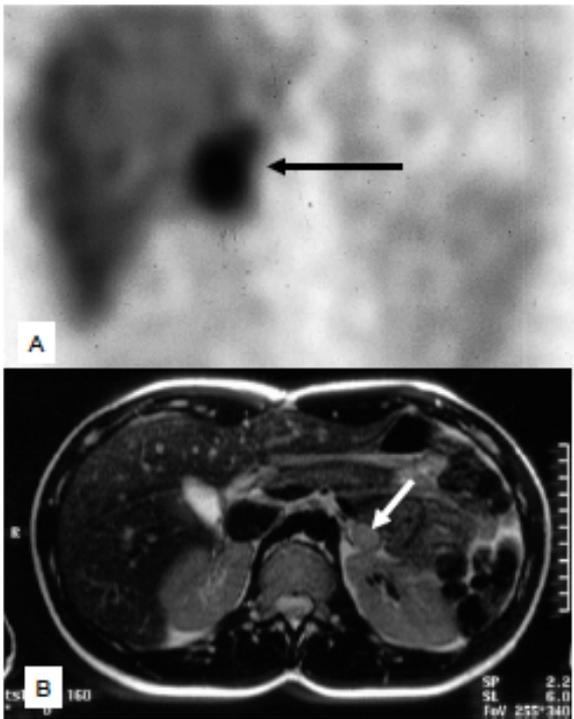
La pressione arteriosa deve essere controllata più volte e deve rientrare nel range di normalità senza l'ausilio dei farmaci.

Dopo la rimozione completa del tumore, il livello di ormoni che prima era elevato, torna normale. La misurazione del livello di ormoni (ad esempio la misurazione di catecolamine e / o metanefrine) deve essere ripetuta ed è necessario documentare il rientro di questi ormoni ad un livello normale.

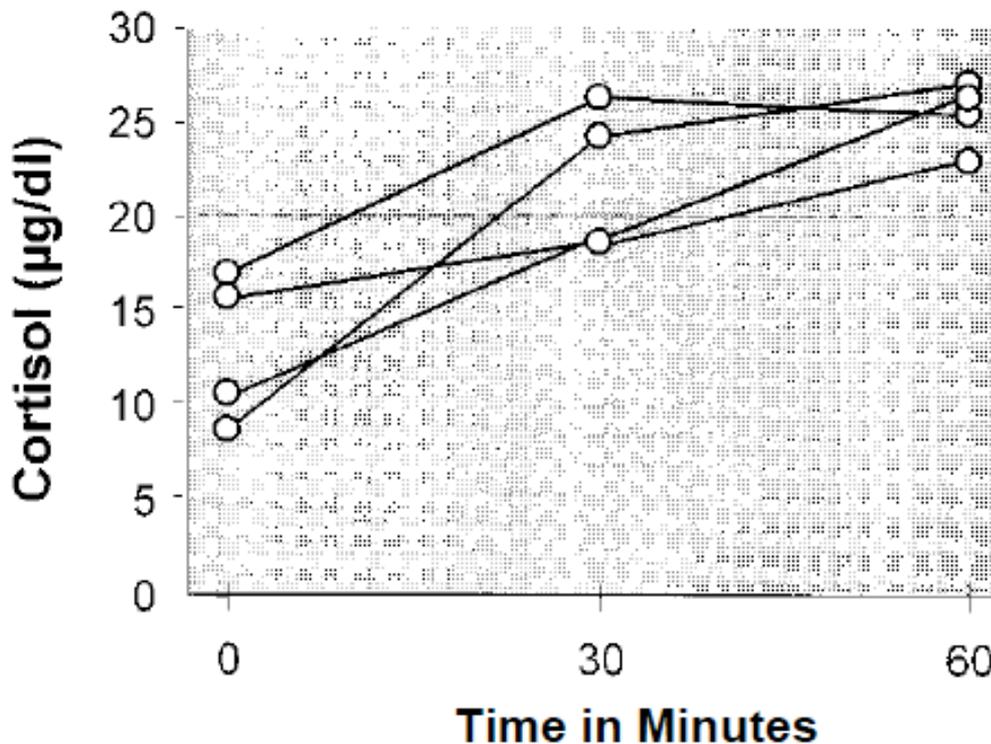
Dopo l'operazione, se la pressione sanguigna e i livelli ormonali si trovano nel range di normalità, non vengono eseguite e non sono necessarie alcune indagini di imaging per confermare la rimozione completa del tumore.

L'intervento del feocromocitoma bilaterale o l'intervento di un tumore della ghiandola

surrenale in pazienti con previa rimozione di un tumore all'altra ghiandola surrenale (Figura 27) rappresentano delle situazioni particolari. In questo caso è necessario verificare la presenza di un sufficiente apporto di ormoni del surrene eseguendo un cosiddetto test ACTH anche se i pazienti non hanno sintomi. Infatti, in contrasto con la produzione ormonale compensativa del midollo surrenale da parte del sistema nervoso autonomo, gli ormoni della corteccia surrenale non vengono compensati. Il test ACTH verifica la normale funzionalità della corteccia surrenale. Viene somministrato ai pazienti l'ormone ACTH (ormone adrenocorticotropo) e dopo 30 e 60 minuti vengono misurati elevati livelli di cortisolo. Il test può essere eseguito in regime ambulatoriale (Figura 28).



**Figura 27:** paziente maschio, di 17 anni con una mutazione VHL. Condizione dopo la rimozione completa della ghiandola surrenalica destra a 12 anni di età. All'età di 17 rimozione endoscopica di un feocromocitoma della ghiandola surrenale sinistra (in basso) che ha risparmiato sufficiente tessuto della ghiandola surrenale. Il test ACTH ha mostrato un aumento del cortisolo normale dopo la somministrazione di ACTH.

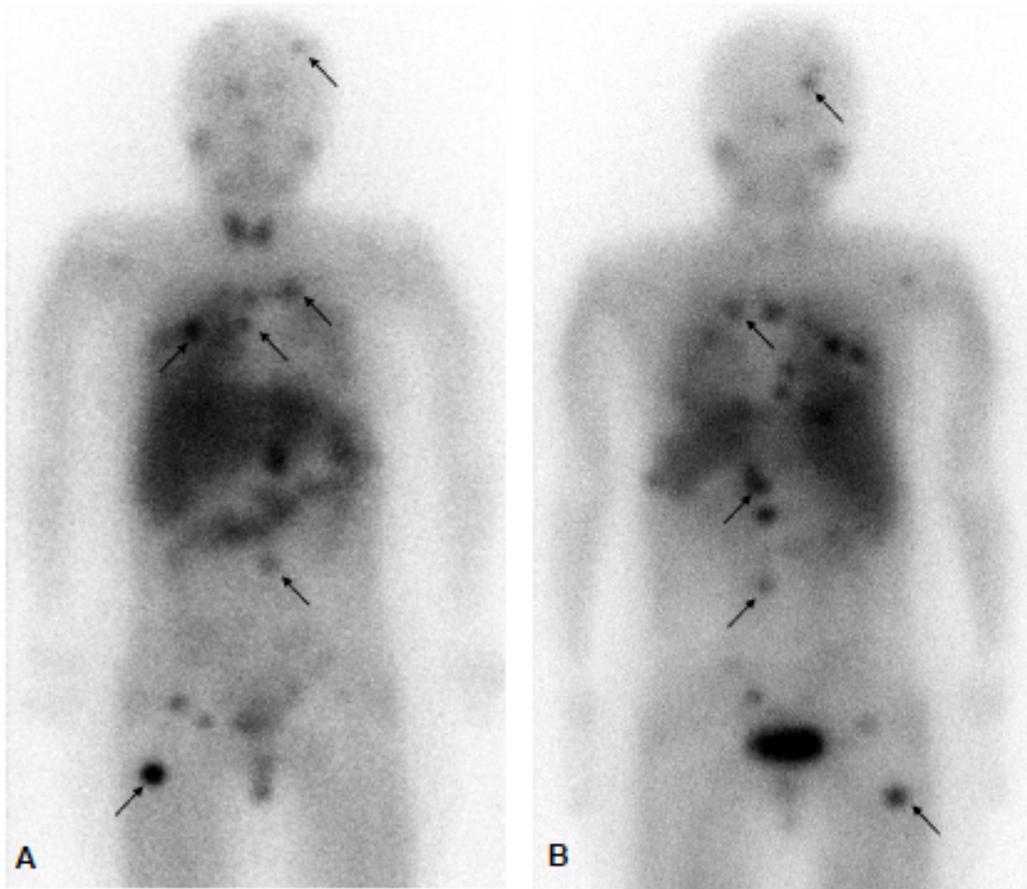


**Figura 28:** I livelli di cortisolo di quattro pazienti dopo l' endoscopica con risparmio dell' organo e rimozione del feocromocitoma bilaterale: le misure prima e dopo la somministrazione di ACTH. E' previsto un aumento del cortisolo superiore a 20 mg / dl. E' possibile indicare un aumento significativo dopo la somministrazione di ACTH poichè è stata salvata una quantità sufficiente di tessuto funzionale della ghiandola surrenale. Da: Neumann et al. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2608-2610 per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

In caso di mutazioni in uno dei geni potenzialmente suscettibili, sarà necessario programmare percorso di follow-up per tutta la vita. Ogni follow-up è descritto più specificatamente nei capitoli che descrivono i rispettivi tumori.

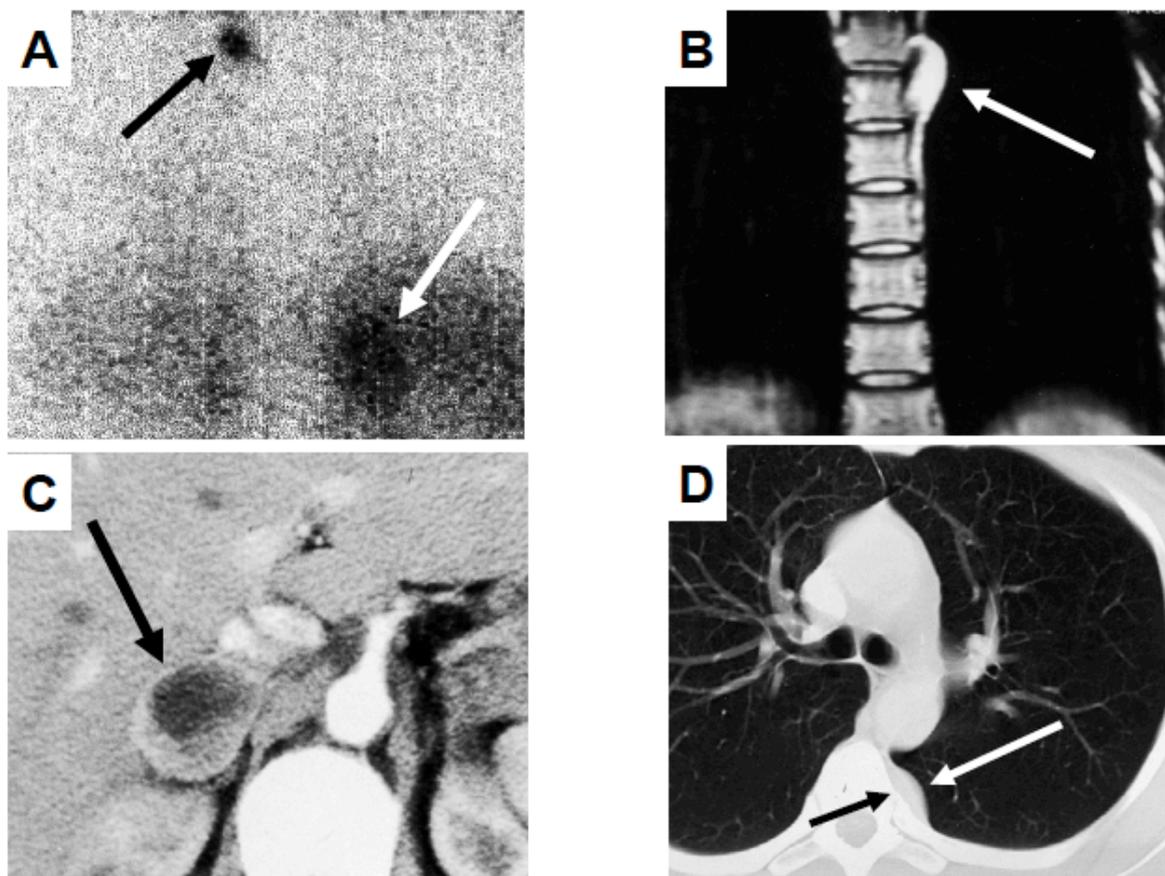
### **Feocromocitoma maligno e tumori maligni del glomo**

I feocromocitomi maligni e i tumori del glomo sono trattati in modo simile ai tumori benigni. I feocromocitomi di solito sono benigni, solo il 5-10% di questi tumori sono maligni e i tumori maligni del glomo sono apparentemente ancora più rari. La diagnosi di un feocromocitoma o di un tumore glomico maligno è effettuata quando si ritrovino delle metastasi la cui natura deve essere verificata attraverso l'esame istologico. La presenza di metastasi è poi confermata dalla TAC o dalla risonanza magnetica (RM) e dalla concomitante rilevazione di catecolamine elevate. Ancora più definitive sono le tecniche diagnostiche che utilizzano l' [<sup>123</sup>I] MIBG scintigrafia, [<sup>18</sup>F] DOPA, [<sup>18</sup>F] FDG [<sup>68</sup>Ga] DOTATOC, o [<sup>68</sup>Ga] DOTATATE-PET/CT. Le metastasi si trovano di solito nei linfonodi, il polmone, il fegato o l'osso (Figura 29).



**Figura 29:** scintigrafia con  $[^{123}\text{I}]$  MIBG di un paziente di 16 anni con feocromocitoma maligno. Le frecce indicano le metastasi ossee. A: vista anteriore. B: Vista posteriore. L'esame sta alla base di una terapia con alte dosi di  $[^{131}\text{I}]$  MIBG.

La presenza di feocromocitomi più distanti dalle ghiandole surrenali, come ad esempio nell'addome, possono a volte portare alla falsa diagnosi di un feocromocitoma maligno; Infatti possono essere facilmente scambiati per metastasi linfonodali o erroneamente interpretati come metastasi quelli che, in realtà, sono tumori multipli (Figura 30 ).



**Figura 30:** diagnosi errata di un feocromocitoma maligno attraverso la scintigrafia [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG. Vista posteriore (A) mostra un feocromocitoma situato all'interno della ghiandola surrenale (freccia bianca). Il tumore è presente nella C utilizzando CT in vista dall'alto. Inoltre, una captazione sulla linea mediana più alta nella regione toracica è stata interpretata come una metastasi. Questo ispessimento è mostrato in B e C con risonanza magnetica (freccia nera) nella vista frontale (B) e la vista dall'alto (D) ed è coerente con un feocromocitoma extra-surrenalico con tipica posizione paragangliale. Il paziente, di 33 anni aveva una mutazione del gene SDHD. Mutazioni nel gene SDHD si riscontrano frequentemente in pazienti con tumori multipli. Da Bausch B et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1073: 122-137 (2006) per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

L'indicazione al trattamento viene data solo dopo una sicura identificazione delle metastasi. Tuttavia, nel caso in cui le metastasi linfonodali siano state completamente eliminate o quando un'alterazione istologica dei tumori sia valutata come potenziale indicatore di malignità, non vi è alcuna indicazione per il trattamento. Tali pazienti devono però essere scrupolosamente monitorati durante il follow-up.

Il trattamento d'elezione è la chirurgia. Tramite questo, se possibile, tutte le metastasi devono essere rimosse. Alternative a questo tipo di trattamento hanno effetti discutibili.

Trattamento medico nucleare.

La' terapia con [ $^{131}\text{I}$ ] MIBG è l'irradiazione con iodio radioattivo-131, che è stato coniugato al MIBG e che viene utilizzato quando le metastasi sono già state diagnosticate attraverso

la scintigrafia con [<sup>123</sup>I] MIBG. La terapia standard con [<sup>131</sup>I] MIBG utilizza un dosaggio di 3,7-11,2 GBq. Solitamente sono richiesti diversi cicli di terapia. Il trattamento può essere ripetuto ogni due mesi. Il gruppo di P.A. Fitzgerald a San Francisco tratta con un dosaggio molto più elevato ovvero del 29,6 GBq. L'effetto collaterale può essere una grave riduzione dei globuli bianchi e di piastrine (neutropenia e trombocitopenia). Questa terapia MIBG ad alte dosi deve pertanto essere combinata con una precedente raccolta di cellule staminali.

Le terapie a base di [<sup>177</sup>Lu] DOTATATE, [<sup>90</sup>Y] DOTATOC, o [<sup>90</sup>Y] DOTATATE possono essere delle opzioni per il feocromocitoma maligno con metastasi identificate da [<sup>68</sup>Ga] DOTATOC, o [<sup>68</sup>Ga] DOTATATE-PET/CT, o con la scintigrafia del recettore della somatostatina (Octreoscan). Le terapie con [<sup>90</sup>Y] DOTATOC, o [<sup>90</sup>Y] DOTATATE utilizzano un dosaggio di 1,5 GBq/m<sup>2</sup> per superficie corporea o un dosaggio fisso di 7,4 GBq per [<sup>177</sup>Lu] DOTATATE. Di solito vengono indicati quattro trattamenti ad intervalli di due mesi. Le terapie con [<sup>90</sup>Y] DOTATOC, o [<sup>90</sup>Y] DOTATATE possono causare danni ai reni e per questo devono essere adottate delle misure preventive.

Il tasso di successo di questo trattamento è difficile da valutare. La riuscita del trattamento viene spesso interpretata come una mancanza di progressione della malattia.

#### Chemioterapia.

La chemioterapia del feocromocitoma maligno è usata come trattamento in associazione con la terapia di medicina nucleare o se la terapia di medicina nucleare non ha avuto successo. La combinazione di ciclofosfamide, vincristina e dacarbazina (cosiddetto Averbuch protocollo) (CVD) è la chemioterapia standard per il feocromocitoma maligno. Il trattamento dura 2 giorni ed è ripetuto da 3 a 6 volte in intervalli di un mese, ma questo dipende dalla risposta e dalla tolleranza del paziente al trattamento. Il tasso di successo del trattamento è misurato sulla diminuzione dei livelli di catecolamine nel plasma o nell'urina e sulla riduzione delle dimensioni del tumore. E' stata osservata una remissione completa nel 20% dei casi e una remissione parziale nel 45%.

Dopo l'insuccesso di CVD, possono essere utilizzati altri farmaci come Vindesin / DTIC, AraC, CTD più antracicline, o combinazioni di Vepeside, Carboplatino, Vincristina, Ciclofosfamide, Adriamicina o Temozolomide più talidomide.

Inoltre, le terapie sperimentali comprendono un trattamento con HSP-90 e gli inibitori della hTERT, Lomustin, Capecitabin, a talidomide, lenalidomide, o Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus, Bevacizumab, e loro combinazioni. Il trattamento da preferire è attualmente

Sunitinib.

Conservazione delle cellule staminali (autologo) dei pazienti.

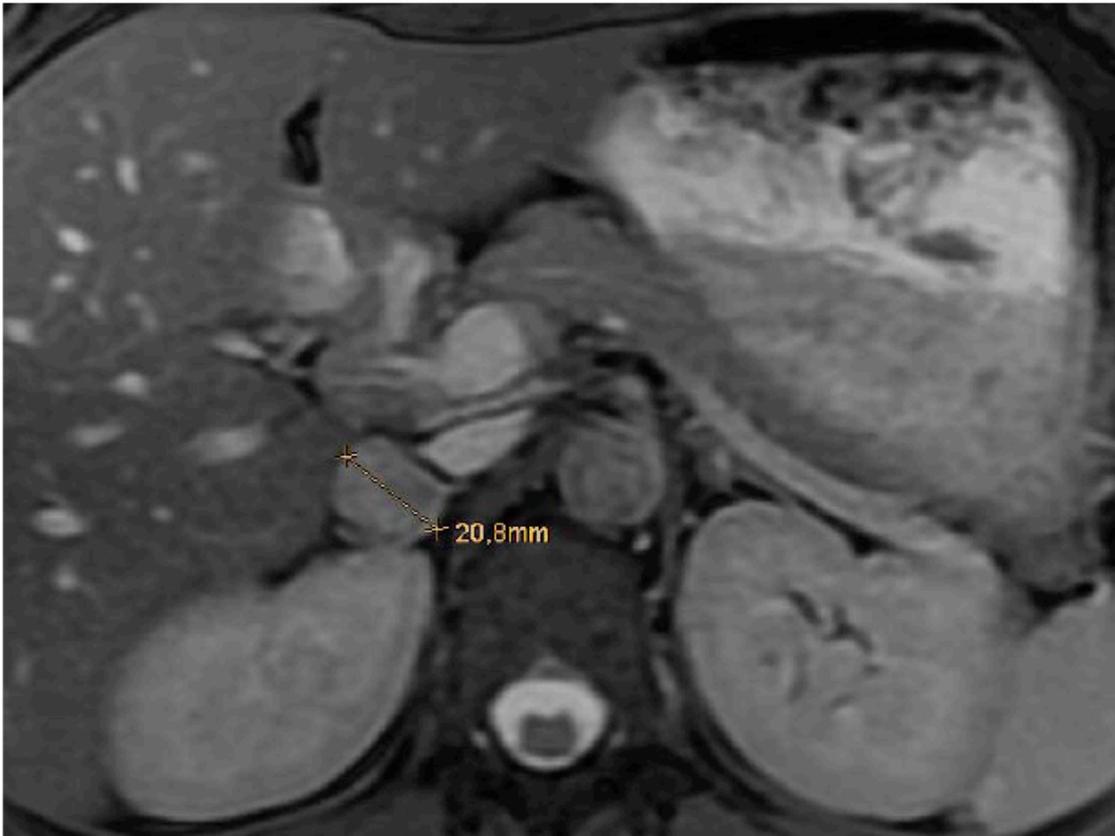
Si raccomanda di eseguire un'afèresi di cellule staminali prima di una chemioterapia standard o di una terapia con alte dosi MIBG. La conservazione delle cellule staminali (autologo) del paziente serve in caso di una diminuzione del suo numero di cellule immunitarie (aplasia) dopo la chemioterapia o la terapia MIBG. Questo è particolarmente importante nel caso di un'infiltrazione di cellule tumorali nel midollo osseo. Tuttavia, la conservazione di cellule staminali di questi pazienti è molto difficile. La raccolta delle cellule staminali è di solito preceduta da stimolazione con G-CSF (Neupogen o Granocyte). Il G-CSF viene somministrato tramite iniezioni giornaliere (per diversi giorni) sotto la pelle. Il ricorso alla mobilitazione delle cellule staminali con ciclofosfamide è oggi utilizzato solo in casi eccezionali.

### **Situazioni eccezionali**

Feocromocitoma durante la gravidanza.

La presenza di un feocromocitoma durante la gravidanza è estremamente raro, ma è una situazione pericolosa. Ci sono diversi casi riportati in letteratura e nel Registro Internazionale di Friburgo. Se questa condizione non viene diagnosticata e conseguentemente trattata, il decorso della malattia durante la gravidanza può essere pericoloso per la vita.

Non ci sono molti dati che descrivono precisamente la condizione dei pazienti con feocromocitoma durante la gravidanza. La figura 31 mostra un feocromocitoma di 2,5 x 2,0 cm di diametro, che rimase silente durante la gravidanza, in questo caso, la pressione del sangue è stata ben documentata, fino alla 38esima settimana di gestazione. La paziente soffriva di ipertensione grave e le è stata diagnosticata la preeclampsia (gestosi). Al momento del parto si è fatto immediatamente il taglio cesareo, e il bambino era sano. Le indagini postoperatorie includevano l'analisi delle proteine nelle urine che risultò nella norma, dato insolito in caso di preeclampsia. Poi, con il sospetto di stenosi dell'arteria renale, un altro potenziale motivo per l'ipertensione, è stata eseguita un'ecografia (fronte-retro) dei reni la quale ha mostrato un tumore del surrene destro. Le metanefrine erano elevate e la scintigrafia con MIBG positiva.



**Figura 31:** Una paziente con feocromocitoma in gravidanza. Il tumore è di 2,0 x 2,5 cm di diametro. La paziente aveva la pressione sanguigna normale, documentata frequentemente; solo dopo la 38<sup>a</sup> settimana di gestazione la paziente aveva la pressione arteriosa marcatamente elevata.

Un altro caso è stato segnalato nel 1979. La paziente, di 22 anni, lamentava dei disturbi da 6 mesi e si è presentata con sintomi di forti mal di testa e forti vampate di calore. La pressione sanguigna era notevolmente elevata (280/120 mmHg). E' stato eseguito un taglio cesareo al 9° mese di gravidanza per rimuovere il feocromocitoma, la madre e il bambino sono sopravvissuti. Anni dopo, alla madre è stata diagnosticata la malattia di von Hippel-Lindau che è stata in effetti la causa del feocromocitoma.

Una corretta e precoce interpretazione dei sintomi e delle analisi cliniche è fondamentale per la diagnosi tempestiva di un feocromocitoma durante la gravidanza. L'intervento che una volta era molto pericoloso può oggi essere fatto per via endoscopica, preferibilmente durante il 2° trimestre di gravidanza, a basso rischio sia per la madre che per il bambino. Il trattamento medico preoperatorio per prevenire le complicanze cardiovascolari durante l'intervento chirurgico è sostanzialmente simile a quello dei pazienti non in gravidanza.

Feocromocitoma nei bambini e negli adolescenti.

La presenza di feocromocitoma nei bambini e negli adolescenti sottolinea in modo particolare il problema della eziologia (causa della malattia). Un feocromocitoma può svilupparsi in età precoce, come indicato per le diverse sindromi associate al feocromocitoma (capitoli 14-17). L'epoca della diagnosi è quindi molto più bassa di quella per i pazienti con feocromocitoma sporadico. L'analisi dei dati nel Registro Internazionale di Freiburg ha dimostrato che i feocromocitomi sono associati a queste sindromi nel 90% dei casi a bambini (4-10 anni) e nel 70% dei casi agli adolescenti (11-18 anni). In questa fascia d'età, vengono facilmente rilevate mutazioni nella maggior parte dei pazienti con feocromocitoma. Le mutazioni più frequenti sono situate nel gene VHL.

### 15. Diagnosi di genetica molecolare

La diagnostica genetica molecolare mira ad individuare malattie ereditarie. La scoperta di feocromocitoma o tumori del glomo ereditari consente di programmare un'adeguata prevenzione e il follow-up. I pazienti che sono portatori di mutazioni specifiche hanno un rischio più elevato per un determinato decorso clinico della malattia che dipende dal particolare gene mutato: età di comparsa dei tumori, localizzazione dei tumori, molteplicità dei tumori, benignità e malignità del tumore per i tumori all'interno del sistema autonomo (tumori paragangliari) e, al di fuori di questo sistema, per i tumori della tiroide, della pelle, degli occhi, del sistema nervoso centrale, dei reni e del pancreas.

Le "classiche" malattie che costituiscono un gruppo assieme al feocromocitoma e ai tumori del glomo ereditato sono: neoplasia endocrina multipla di tipo 2, malattia di von Hippel-Lindau, la neurofibromatosi di tipo 1, e i tipi di sindrome paragangliare da 1 a 4. Queste malattie sono riassunte nella tabella 3 con le loro rispettive caratteristiche. Una descrizione più dettagliata è riportata nei capitoli da 14 a 17.

Tabella 3. Malattie Ereditarie con feocromocitoma e tumori del glomo

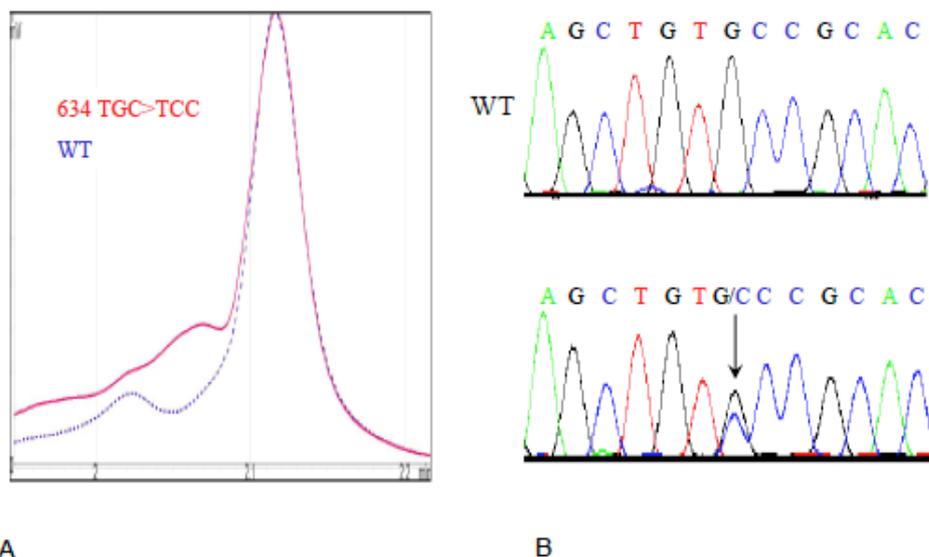
	<b>MEN 2</b>	<b>VHL</b>	<b>NF 1</b>	<b>PGL1</b>	<b>PGL3</b>	<b>PGL4</b>
Età media al momento della diagnosi	<30 anni	30 anni	42 anni	32 anni	41 anni	31 anni
Tumori singoli / multipli	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26 / 74%	89% / 11%	72% / 28%
La localizzazione nelle ghiandole surrenali; extra-surrenali nell'addome posteriore	Quasi esclusivamente nelle ghiandole surrenali	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Molto raro	28% / 50%
Feocromocitoma toracico	Estremamente raro	Raro	Molto raro	18%	Molto raro	9%
Tumori del glomo	Molto raro	Molto raro	Molto raro	79%	100 %	31%

Malignità	4%	Raro	12%	Raro	Mai osservato	35%
Altri tumori	Il carcinoma midollare della tiroide, Iperparatiroidismo	Angioma della retina, Emangioblastoma del sistema nervoso centrale, carcinoma del rene, tumori delle cellule insulari	Neurofibroma, armatoma, dell'iride Tumore della guaina nervosa	Nessuno	Nessuno	carcinoma del rene (raro)
Trasmissione	autosomica dominante	autosomica dominante	autosomica dominante	autosomica dominante*	autosomica dominante	autosomica dominante
Nomi dei geni	<i>RET</i>	<i>VHL</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHB</i>
Localizzazione cromosomica dei geni	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Numero di esoni	21	3	60	4	6	8

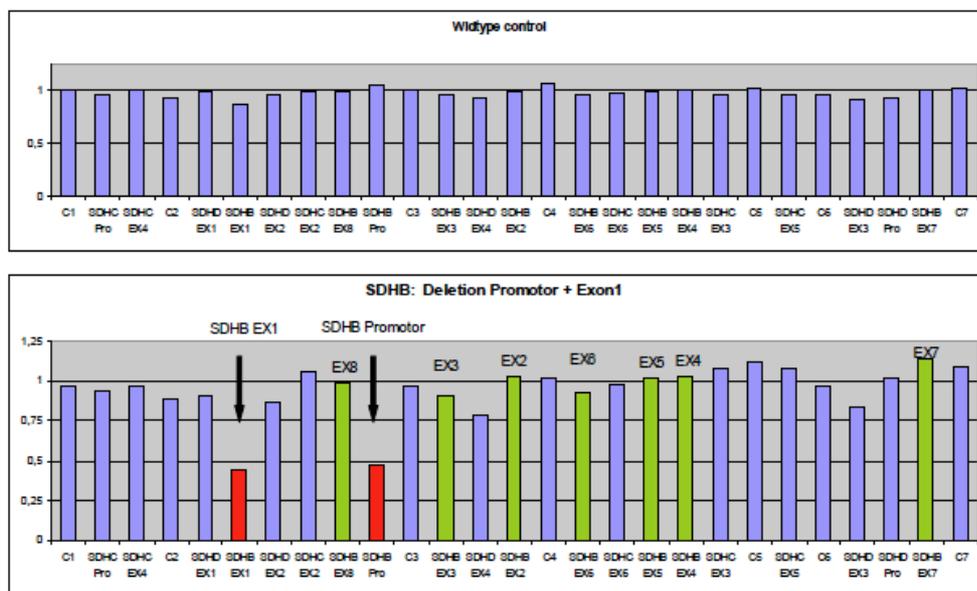
\*si applica solo ai figli maschi portatori, adattato da Bausch et al. N Engl J Med 2006

### Analisi di genetica molecolare.

L'analisi genetica molecolare applica principi simili. Viene utilizzato un campione di sangue per l'analisi del materiale genetico (DNA). A seconda del gene di interesse, uno o più piccoli frammenti all'interno della regione codificante (esoni) sarà arricchito con un metodo speciale (PCR) e sarà ulteriormente analizzato. Questi frammenti saranno sequenziati. Poiché il sequenziamento è piuttosto costoso, vengano usati altri metodi per determinare se il gene di interesse contiene o meno una mutazione o un polimorfismo. Il metodo DHPLC (denaturing High-Performance Liquid Chromatography) è utilizzato per produrre una curva cromatografica che può rappresentare un profilo normale (wild-type, assenza di mutazione) o aberrante (presenza di mutazione) (Figura 32). Per il rilevamento di grandi delezioni in un gene (uno o più esoni) è utilizzato il metodo di MLPA (multiple ligation-dipendente probe amplification) (Figura 33) o di QMPSF (PCR multiplex quantitativa). Tutte le mutazioni nei geni qui discussi sono riassunti sotto forma di tabella nel Capitolo 22.



**Figura 32:** Cromatografia (cosiddetto metodo DHPLC) e sequenziamento. A: DHPLC. Può essere osservata una chiara differenza tra la curva rossa e la curva tratteggiata normale. B: La sequenza corrispondente con risultati normali (WT = wild-type) in alto e in basso un doppio picco in blu (C = citosina) e nero (G = guanina) (freccia). Da Neumann et AL.n Engl J Med 2007; 357:1311-5, per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).



**Figura 33:** Conferma di una grande delezione nel gene SDHB utilizzando il metodo MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification) In alto: reperti normali. In basso: mutazione. Si prevede che un gene o un esone su due geni della regione analizzata sia mancante. La diminuzione dell'altezza della barra di mezzo indica una mutazione. Questo grafico mostra delezione per esone 1 SDHB (SDHB Ex 1) e per il promotore (promotore SDHB) (barre rosse, frecce). Gli altri esoni del gene SDHB sono verdi e raggiungono un'altezza di 1 (= 100%).

Struttura e analisi dei geni candidati.

Il gene MAX.

Il gene MAX è un nuovo gene identificato in pazienti con tumori ereditari paragangliari. Il gene MAX contiene 5 esoni. Fino ad ora, le mutazioni del gene MAX sono state trovate in pazienti che, al momento della diagnosi di feocromocitomi surrenali uni-o bilaterali, erano più giovani di 30 anni. Esistono, tra i portatori interessati, prove per una via di trasmissione preferenzialmente paterna per le mutazioni del gene MAX. Ciò significa che i portatori della mutazione avranno tumori solo se la mutazione è ereditata dal padre. Tuttavia, i dati disponibili sono finora limitati e sono necessarie ulteriori ricerche per determinare quando cercare mutazioni in questo gene.

Il gene NF1.

Il gene NF1 è uno dei geni più grandi. Esso è costituito da 60 esoni. Sono state descritte mutazioni associate con il feocromocitoma, e queste si sviluppano lungo tutto il gene. Inoltre sono stati riportati casi di grandi delezioni del gene NF1 in associazione con il feocromocitoma. E' importante sottolineare che tutti i pazienti con feocromocitoma e una mutazione del gene NF1 hanno anche manifestazioni cutanee di neurofibromatosi di tipo 1. Pertanto, le analisi di mutazione del gene NF1 - che sono molto costose - non sono necessarie e raccomandate.

Il gene RET.

Il gene RET viene analizzato per rilevare le mutazioni che predispongono la neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2). La malattia è descritta nel capitolo 14. Il gene RET deve essere analizzato quando al paziente o ad un membro della famiglia è stato diagnosticato un carcinoma midollare della tiroide. Tuttavia, la storia familiare non è sempre un dato determinante e il feocromocitoma può essere il primo sintomo.

Il gene RET è costituito da 21 esoni. Quasi tutti i pazienti con MEN 2 hanno mutazioni del gene RET. Queste mutazioni sono presenti solo in alcuni dei 21 esoni, e, dunque, solo questi esoni devono essere analizzati. Alcuni di questi pochi esoni sono mutati molto frequentemente, alcuni di questi sono raramente mutati, e altri sono mutati solo in pochi casi.

Un elenco completo delle mutazioni del gene RET può essere trovato su internet:

[# m.](http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1)

La maggior parte delle mutazioni (75% dei pazienti con MEN 2) si trova al codone 634 nell'esone 11. Sono rare le mutazioni nei codoni 609, 611, 618, e 620, tutte situate nell'esone 10. La forma grave di MEN 2, chiamata MEN 2B, è associata ad una progressione della malattia estremamente aggressiva e di solito è caratterizzata da mutazioni nel codone 918 che si trova nell'esone 16. I feocromocitomi sono osservati solo nel 50% dei pazienti con MEN 2 e solo in associazione con mutazioni negli esoni 10, 11, e 16. Abbiamo osservato solo un caso di una mutazione nell'esone 13 nella nostra intera coorte di pazienti di quasi 2000 pazienti con feocromocitoma o tumori del glomo. Non sono stati descritti per la MEN 2 delezioni di frammenti di grandi dimensioni (ad esempio uno o più esoni). Pertanto, non è necessaria un'analisi speciale per le grandi delezioni. L'analisi del gene RET utilizza il metodo della sequenziamento. Quasi tutti i pazienti con MEN 2 sviluppano un carcinoma midollare della tiroide, che può essere identificato dai livelli elevati di calcitonina nel sangue. Poiché la maggior parte dei pazienti con MEN 2 sviluppano un feocromocitoma una volta diventati adulti (cioè in un momento temporale in cui, con alta probabilità, un carcinoma midollare della tiroide dovrebbe essere già presente), i livelli di calcitonina normali escludono la presenza di MEN2.

#### Il gene SDHA.

Il gene SDHA è un nuovo gene identificato in pazienti con tumori ereditari paragangliari. Il gene SDHA contiene 15 esoni, ciò rende il tempo di analisi lungo e costoso. Finora, sono state trovate mutazioni del gene SDHA in pazienti che all'epoca della diagnosi avevano meno di 30 anni, pazienti con tumori multipli, tumori extrasurrenali e con tumori maligni. I dati disponibili sono finora limitati e sono necessarie maggiori informazioni per stabilire quando siano da ricercare mutazioni in questo gene.

#### Il gene SDHB

Il gene SDHB viene analizzato per identificare i pazienti con sindrome paraganglioma di tipo 4 (descritto nel Capitolo 14). I pazienti con mutazioni nel gene SDHB possono sviluppare un feocromocitoma delle ghiandole surrenali, un feocromocitoma extra-surrenalico nell'addome, nella pelvi, e nel torace, così come un tumore del glomo. Le mutazioni del gene SDHB portano molto raramente tumori in altri organi. Un esempio è il carcinoma del rene, tuttavia, sono molto meno comuni rispetto alla malattia di von Hippel-Lindau.

Il gene SDHB è composto da 8 esoni e codifica per una proteina (SDHB) costituita da 280 aminoacidi. Le mutazioni possono apparire in tutti i 280 codoni. Un elenco di tutte le mutazioni descritte è disponibile su 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)

Le mutazioni selezionate del gene SDHB, che sono state identificate nel nostro laboratorio a Friburgo, sono elencate nel Capitolo 22.

### Il gene SDHC

Il gene SDHC viene analizzato per identificare i pazienti con sindrome paraganglioma tipo 3 (descritta nel capitolo 17). I pazienti con mutazioni nel gene SDHC sviluppano tendenzialmente solo tumori del glomo. Le mutazioni del gene SDHC sono molto rare nei pazienti con feocromocitoma delle ghiandole surrenali, feocromocitoma extra-surrenalico dell'addome o del torace. L'analisi del gene SDHC può essere circoscritta a pazienti con tumori del glomo.

Il gene SDHC comprende 6 esoni e codifica per una proteina (SDHC) composta da 169 aminoacidi. Le mutazioni possono apparire in tutti i 169 codoni.

Un elenco di tutte le mutazioni descritte è disponibile su 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).

Mutazioni selezionate del gene SDHC, che sono state identificate nel nostro laboratorio a Friburgo sono elencate nel Capitolo 22.

### Il gene SDHD

Il gene SDHD viene analizzato per identificare i pazienti con sindrome paraganglioma di tipo 1 (descritto nel capitolo 17). I pazienti con mutazioni nel gene SDHD possono sviluppare feocromocitoma delle ghiandole surrenali, feocromocitoma extra-surrenalico dell'addome, pelvi, o al torace, così come tumori del glomo. Frequentemente, i pazienti con mutazioni del gene SDHD hanno più di un tumore.

Il gene SDHD è costituito da 4 esoni e codifica per una proteina (SDHD) di 160 aminoacidi. Le mutazioni possono apparire in tutti i 160 codoni.

Un elenco di tutte le mutazioni descritte è disponibile su 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).

Mutazioni selezionate del gene SDHC, che sono state identificate nel nostro laboratorio a Friburgo sono elencati nel Capitolo 22.

Il gene SDHAF2 (SDH5).

Mutazioni del gene SDHAF2 sono state recentemente identificate in pazienti con tumori del glomo. La sindrome associata è la sindrome paragangliare di tipo di 2 (descritta nel capitolo 17). Finora, sono state descritte solo due famiglie in tutto il mondo con mutazioni in questo gene. Solo i pazienti con tumori del glomo e con una storia familiare di tumori del glomo dovrebbero essere sottoposti a screening per il gene SDHAF2. Sono stati osservati solo pazienti che hanno ereditato la mutazione dal padre.

Il gene SDHAF2 consiste di 4 esoni e codifica per una proteina (SDHAF2) di 167 aminoacidi. Sebbene una grossa fetta di popolazione di pazienti con tumori del glomo sia stata sottoposta a screening, è stata descritta solo una mutazione nel gene SDHAF2.

Il gene TMEM127.

Il gene TMEM127 è un gene nuovo, identificato in pazienti con tumori ereditari paragangliari. Il gene contiene 3 esoni TMEM127 e le mutazioni sono dislocate su 239 codoni. Fino ad ora, le mutazioni del gene TMEM127, sono state riscontrate principalmente in pazienti che, al momento della diagnosi, avevano meno di 42 anni o in pazienti con tumori multipli, tumori extra-surrenali e, a volte, tumori maligni. I dati disponibili sono finora limitati e sono necessarie ulteriori informazioni per determinare quando siano da cercare mutazioni in questo gene.

Il gene VHL.

Il gene VHL viene analizzato per identificare i pazienti con malattia di von Hippel-Lindau. Questa malattia è descritta nel capitolo 17. Dovrebbero essere sottoposti a screening tutti i pazienti con feocromocitoma che soffrono anche di emangioblastoma, angioma della retina, o emangioblastoma del sistema nervoso o i pazienti che hanno un membro della famiglia con queste condizioni. Questi tumori compromettono la vista di un'occhio o, più raramente, di entrambi gli occhi, per questo dovrebbe essere richiesto il riconoscimento di una disabilità visiva. I tumori del sistema nervoso sono situati principalmente nel cervelletto o nel midollo spinale. I pazienti con malattia di von Hippel-Lindau possono anche sviluppare un carcinoma renale e una storia familiare di questi tumori potrebbe essere un indizio importante. Tuttavia, un feocromocitoma rappresenta spesso la prima indicazione della malattia di von Hippel-Lindau.

Il gene VHL consiste di 3 esoni e codifica per una proteina (pVHL) di 213 aminoacidi. Le mutazioni sono state riportate solo negli aminoacidi 54-213 (cioè codoni 54-213). La

descrizione dei nucleotidi si è modificata nel tempo. La nuova denominazione sottrae 213 nucleotidi. La vecchia classificazione per la mutazione VHL Schwarzwald 505 T> C è ora designato come 292 T> C (p.Y98H).

Un elenco della mutazione descritto può essere trovato su internet:

<http://www.umd.be/VHL/>.

Quando si deve essere sottoposti a screening per le mutazioni?

Quali geni dovrebbero essere analizzati?

Le risposte a queste domande si basano sui risultati ottenuti dal nostro progetto di ricerca sui feocromocitomi e i tumori del glomo promosso dal Cancer Aid tedesco (Deutsche Krebshilfe). Tutti i risultati sono basati sul registro internazionale del Feocromocitoma e dei Tumori del Glomo (con sede a Friburgo, Germania). La maggior parte dei pazienti (circa 950) vivono in Germania.

I pazienti con feocromocitoma hanno un rischio di portare una mutazione che va dal 20% al 30% e i pazienti con tumori del glomo hanno un rischio che si aggira intorno al 27%. Sulla base di questi dati, può nascere un dibattito su quando debba essere condotta un'analisi genetica e ci si chiede, in tal caso, quale gene o più geni debbano essere analizzati. Per i pazienti, i rischi di essere dei portatori di una mutazione sono elevati e, per molto tempo, offrire a tutti i pazienti un'analisi genetica è stata una pratica comunemente utilizzata. Tuttavia, dovrebbero essere presi in considerazione anche i costi di questi test.

Feocromocitoma: dettagli importanti dalla storia dei pazienti.

Prima di un'analisi genetica specifica devono essere raccolte specifiche informazioni per identificare uno o più possibili geni di interesse. L'età alla diagnosi dei pazienti con feocromocitoma causato da una mutazione germinale è considerevolmente minore rispetto ai pazienti con feocromocitoma sporadico. Non vi è alcun limite preciso, ma un'età minore di 30- 45 anni potrebbe indicare una mutazione.

Ulteriori malattie dovrebbero essere prese sotto esame. Dopo l'intervento chirurgico di un carcinoma midollare della tiroide, l'analisi genetica potrebbe essere limitata all'analisi del gene RET, mentre un angioma dell'occhio o del sistema nervoso centrale autorizza un'analisi del gene VHL. In caso di carcinomi renali devono essere analizzati prima il gene

VHL e poi il gene SDHB. I pazienti con feocromocitoma e tumori del glomo devono essere analizzati per mutazioni nei geni SDHD e SDHB. I pazienti con un neurofibroma o altri sintomi per la neurofibromatosi di tipo 1 non hanno bisogno di analisi genetica. E' quasi certo che questi pazienti siano portatori di una mutazione del gene NF1.

Dovrebbe essere studiata la storia familiare o essere condotta un'analisi della genealogia. Dovrebbe essere rivolta particolare attenzione alle malattie qui sopra menzionate. Questa analisi potrebbe fornire delle indicazioni sui geni con più alta probabilità di mutazioni. I pazienti giovani (che avevano meno di 45 anni al momento della diagnosi), con una storia familiare di feocromocitoma multiplo, feocromocitoma extra-surrenalico, feocromocitoma del torace, e pazienti con feocromocitoma maligno hanno una distribuzione di mutazioni come illustrato nelle figure 34-43. La letteratura scientifica presenta degli algoritmi che suggeriscono i test genetici da condurre che però sono diversi da autore ad autore.

Tumori del glomo: dettagli importanti dalla storia dei pazienti.

Per i pazienti con tumori del glomo l'analisi può essere limitata ai seguenti geni: SDHB, SDHC e SDHD. I tumori del glomo appaiono di rado in associazione con MEN2, malattia di VHL e NF1. Tuttavia, appaiono solo dopo la manifestazione della lesione tipica della malattia. L'analisi dei geni RET, VHL, NF1 non sono quindi indicati nei pazienti con tumori del glomo, a meno che questi pazienti presentino ulteriori lesioni. La giovane età (<40 anni), più tumori del glomo, feocromocitoma concorrente, e malignità del tumore glomico e / o una storia familiare per feocromocitomi o tumori del glomo sono indicazioni utili per selezionare uno o più geni che potrebbero portare la mutazione: il gene SDHB è spesso mutato nei tumori extrasurrenali singoli, non di rado nei tumori maligni; SDHC è tipicamente mutato nei tumori singoli benigni del glomo, e SDHD lo è spesso nei feocromocitomi benigni multipli surrenali, feocromocitomi extrasurrenali e nei tumori del glomo.

### **Riepilogo per i pazienti con feocromocitoma singolo e benigno situato nelle ghiandole surrenali**

Tutti i geni: nei pazienti che, al momento della diagnosi di feocromocitoma, avevano più di 30 anni c'è una bassa probabilità di mutazioni genetiche a meno che non vi siano degli indizi nella storia familiare come la localizzazione del tumore, il numero di tumori, o

neoplasie.

Gene MAX: attualmente le informazioni sono limitate e indicano solo tumori surrenalici.

Gene NF1: tutti i pazienti mostrano sintomi della pelle e degli occhi indicativi di NF1; in questo caso l'analisi genetica del gene NF 1 non è necessaria.

Gene RET: a tutti i pazienti con mutazioni nel gene RET è stato diagnosticato un carcinoma midollare della tiroide. Questi pazienti hanno anche elevati livelli di calcitonina nel sangue. Le mutazioni sono state rilevate unicamente negli esoni 10, 11, 13, e 16. L'analisi del gene RET è quindi ragionevole quando i livelli di calcitonina sono elevati o quando è stato diagnosticato un carcinoma midollare della tiroide.

Gene SDHA: i dati pubblicati sono scarsi e le pubblicazioni che mostrano l'andamento della malattia sono in attesa di ulteriori informazioni.

Gene SDHB: una storia familiare per il feocromocitoma o per il tumore del glomo è raro. Tumori multipli o un tumore del glomo sono rari. L'analisi genetica è ragionevole.

Gene SDHC: i tumori situati nelle ghiandole surrenali sono molto rari. L'analisi genetica non è giustificata.

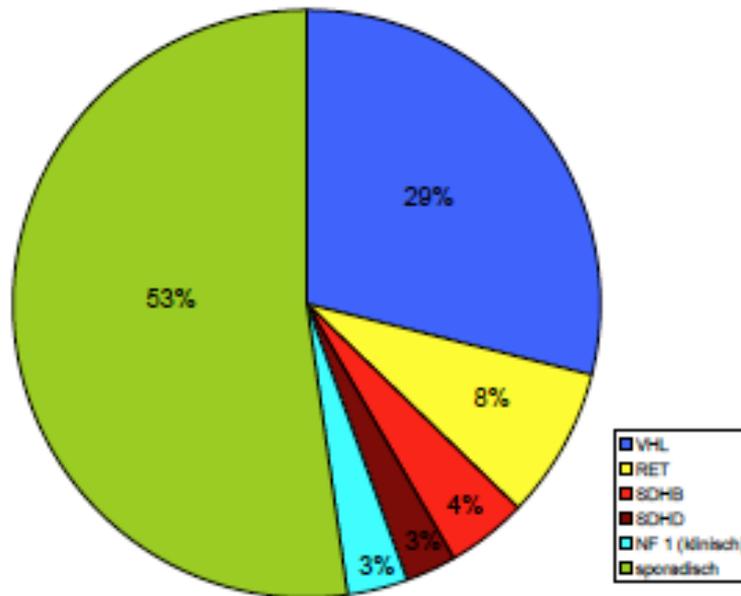
Gene SDHD: circa il 50% dei pazienti hanno tumori del glomo. Un altro 50% dei pazienti ha una storia familiare per i feocromocitomi o per i tumori del glomo. L'analisi genetica è ragionevole in particolar modo se un feocromocitoma o un tumore glomico è stato riscontrato anche nel padre del paziente.

Gene SDHAF2: non sono stati descritti tumori situati nelle ghiandole surrenali. L'analisi genetica non è ragionevole.

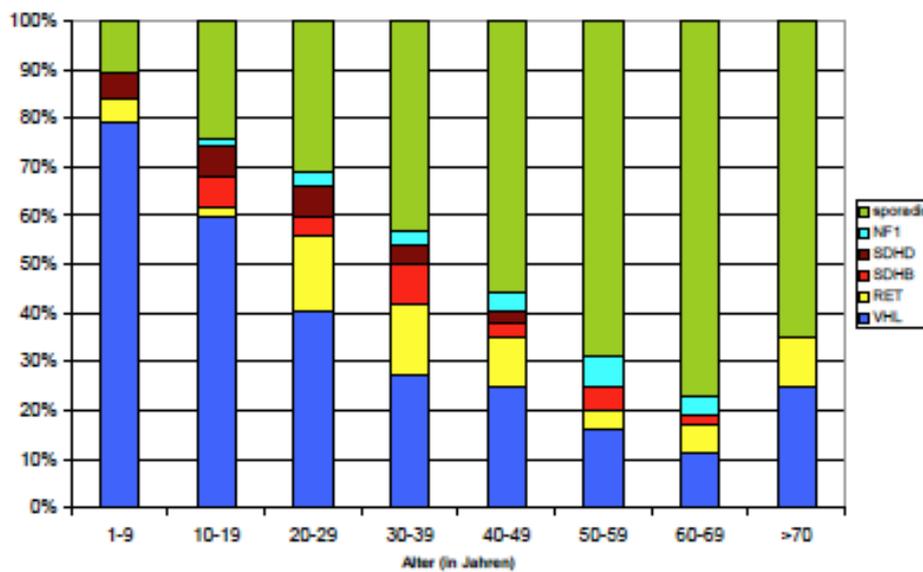
Gene VHL: circa un terzo dei pazienti ha un angioma alla retina o un emangioblastoma del sistema nervoso. Un altro terzo dei pazienti ha una storia familiare di tumori legati al gene VHL. L'analisi del gene VHL è ragionevole.

Gene TMEM 127: fino ad ora c'è solo un lavoro pubblicato sul quadro clinico. L'analisi genetica può essere utile.

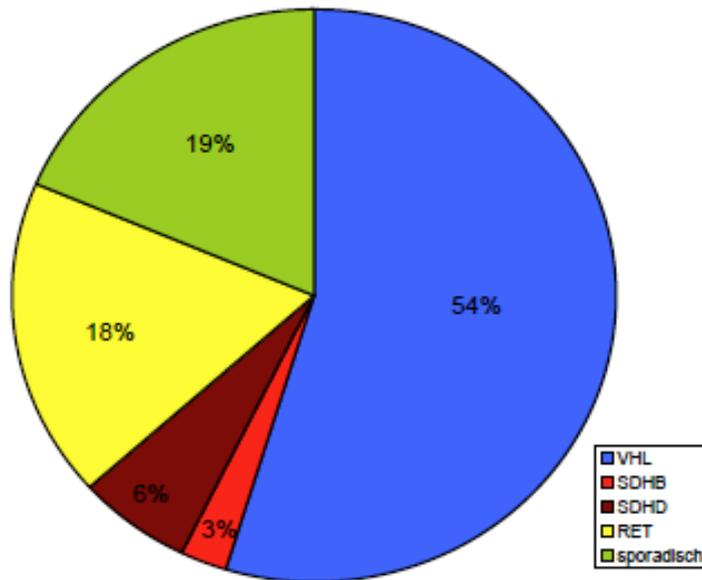
I risultati dell'analisi genetica per tumori unilaterali benigni delle ghiandole surrenali sono riassunti nelle Figure 44 e 45. Prendendo in considerazione accuratamente la storia familiare e la sintesi dei dati clinici più importanti (alterazioni della pelle, calcitonina), è facile riconoscere che i pazienti di età superiore ai 40 anni raramente hanno mutazioni nei geni candidati.



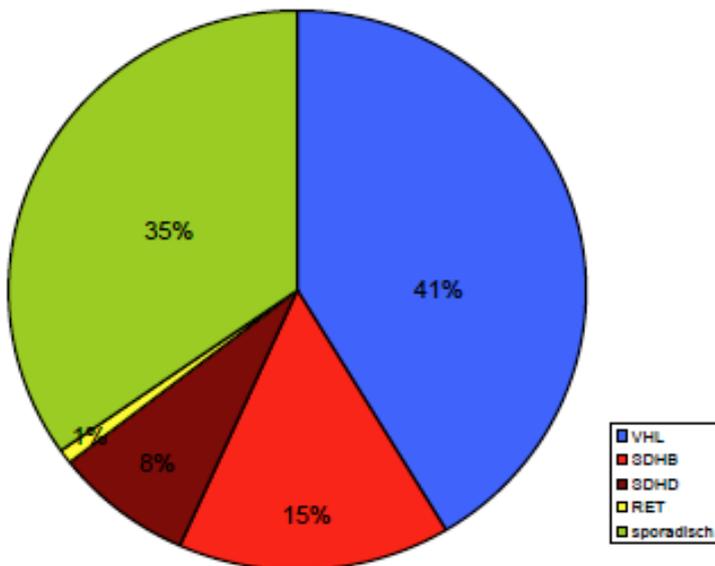
**Figura 34:** Distribuzione delle mutazioni in 698 pazienti affetti da feocromocitoma.



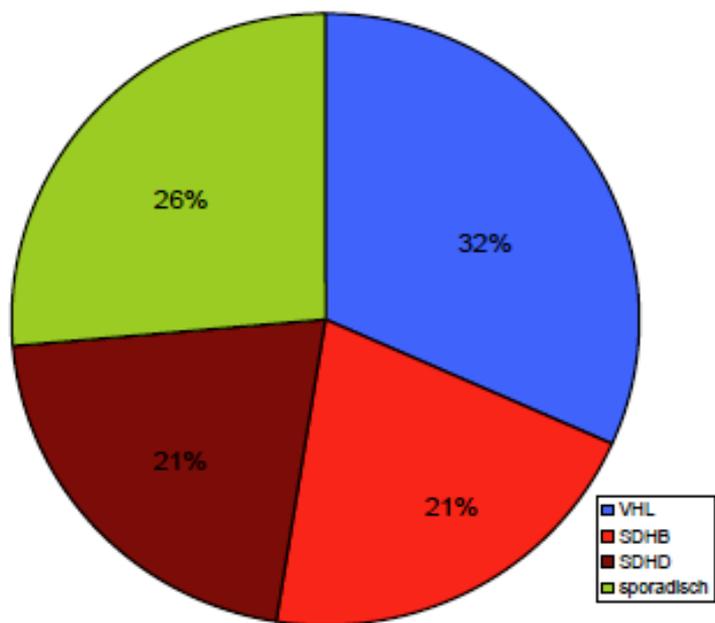
**Figura 35:** Distribuzione delle mutazioni in 698 pazienti affetti da feocromocitoma. I pazienti sono suddivisi in decenni, ad es 1-9 anni, 10-19 anni ect. Il codice del colore dimostra come molti pazienti sviluppano tumori sporadici o sviluppano tumori in base alle mutazioni dei geni indicati.



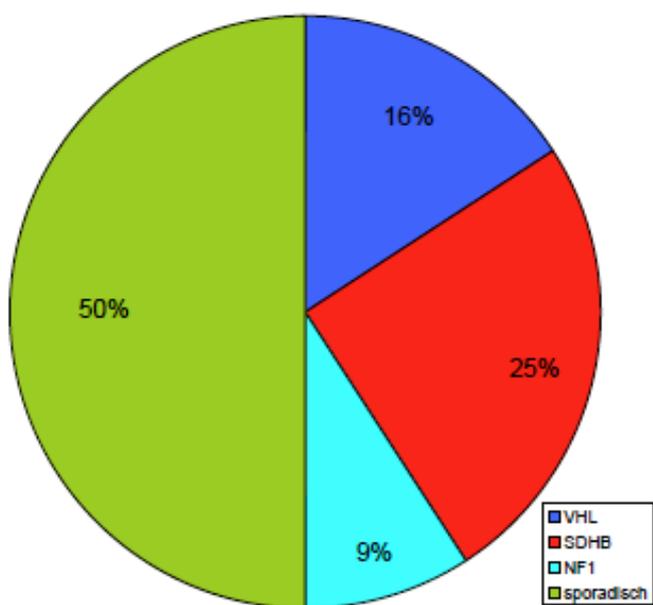
**Figura 36:** Distribuzione delle mutazioni in pazienti con feocromocitoma multiplo.



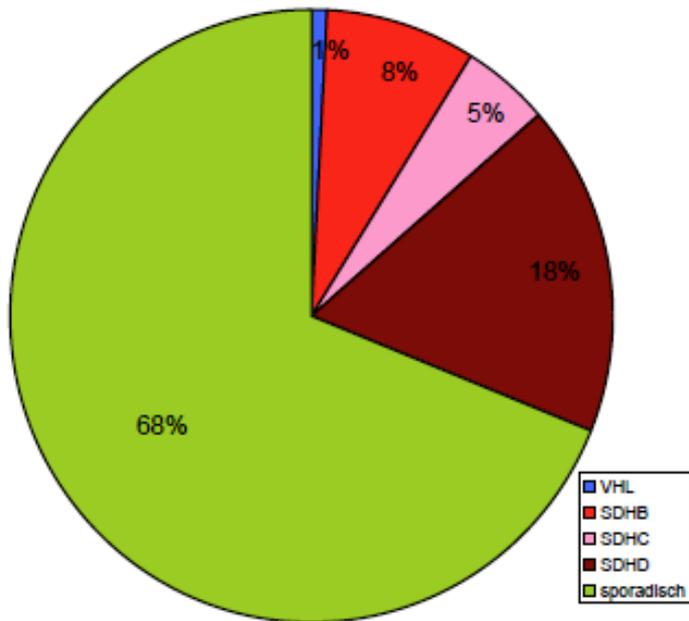
**Figura 37:** Distribuzione delle mutazioni in pazienti con feocromocitoma extra-surrenalico addominale.



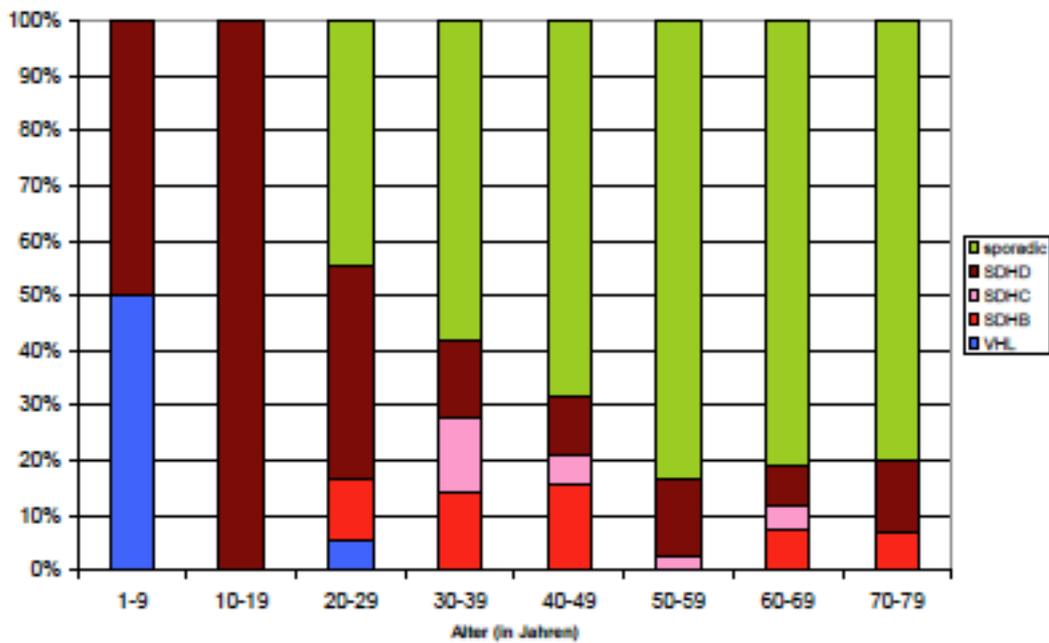
**Figura 38:** Distribuzione delle mutazioni in pazienti con feocromocitoma toracico.



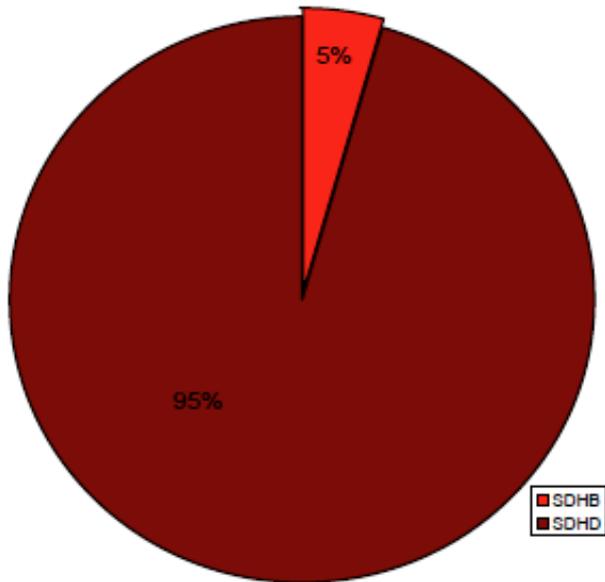
**Figura 39:** Distribuzione delle mutazioni in pazienti con feocromocitoma maligno.



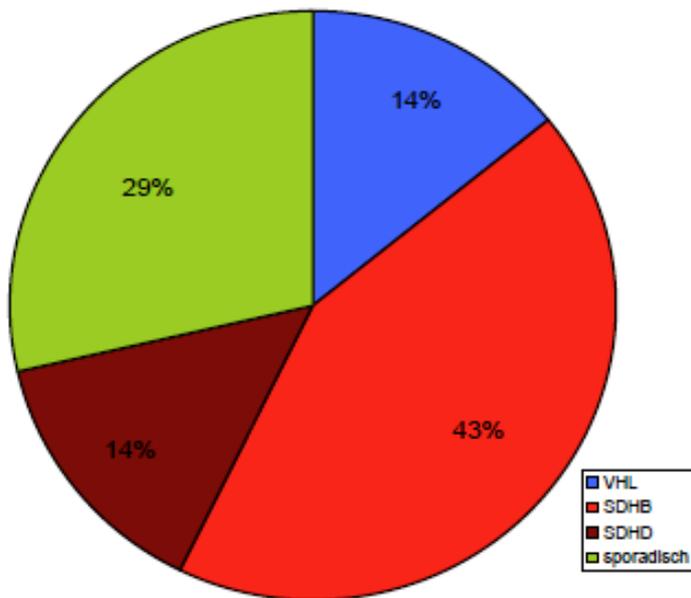
**Figura 40:** Distribuzione delle mutazioni in 259 pazienti con tumori del glomo.



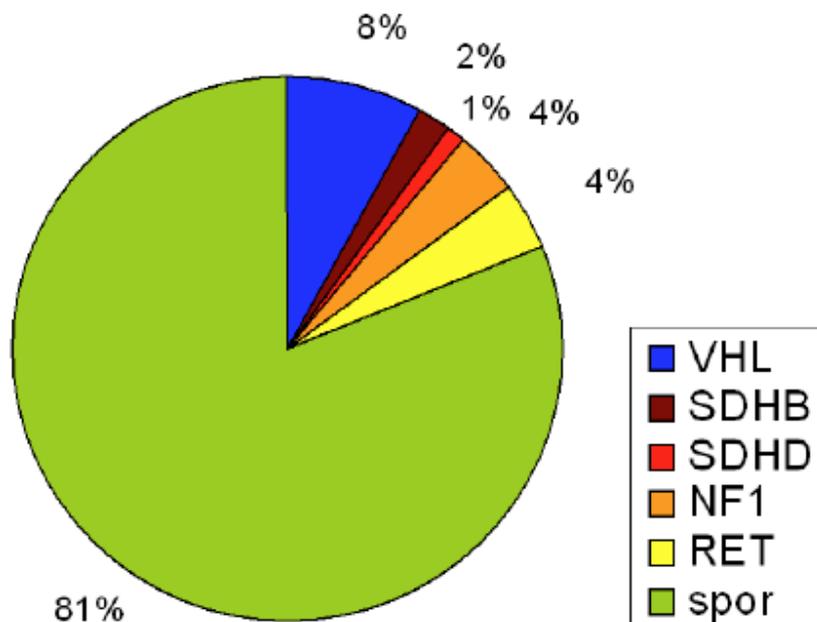
**Figura 41:** Distribuzione di mutazioni in pazienti con tumori del glomo. I pazienti sono suddivisi in decenni, ad es 1-9 anni, 10-19 anni ect. Il codice del colore dimostra come molti pazienti sviluppino tumori sporadici o tumori in base alle mutazioni dei geni indicati.



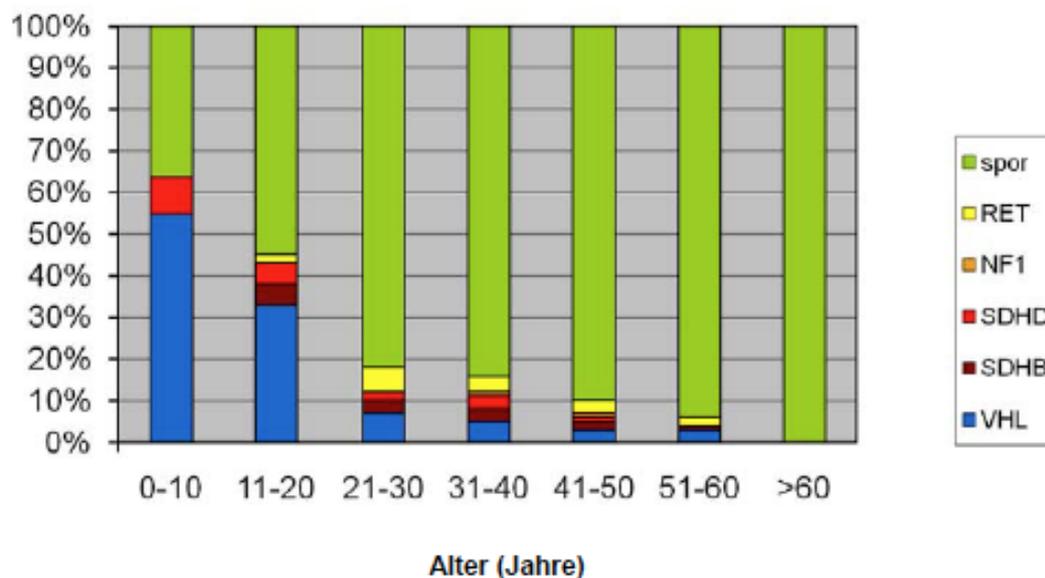
**Figura 42:** Distribuzione delle mutazioni in pazienti con tumori glomerici multipli.



**Figura 43:** Distribuzione delle mutazioni in pazienti con tumori maligni del glomo.



**Figura 44:** Distribuzione delle mutazioni in pazienti con feocromocitoma unilaterale benigno surrenalico.



**Figura 45:** Distribuzione delle mutazioni in pazienti con feocromocitoma unilaterale benigno surrenalico suddivisi per decenni.

### Neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2)

La neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (Figura 46) è una malattia ereditaria che si basa su mutazioni del gene RET (riarrangiato nella trasfezione). Sono state distinte tre sottocategorie:

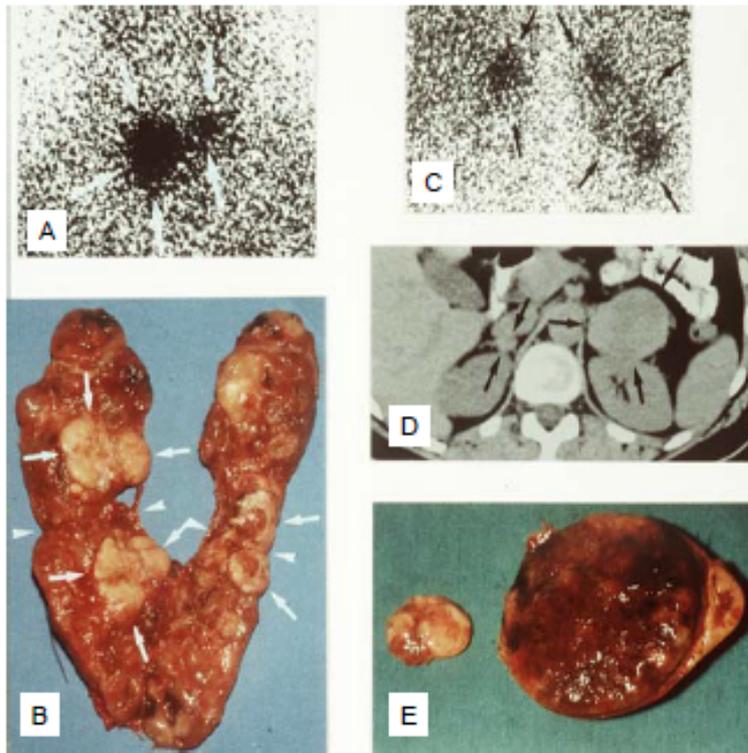
MEN2A: carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e iperplasia delle paratiroidi;

MEN2B: carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e anomalie costituzionali

come alta statura e neuroma della lingua, della congiuntiva e del colon;

FMTC: carcinoma familiare midollare della tiroide che colpisce solo la ghiandola tiroidea. I

feocromocitomi non si presentano nella FMTC.



**Figura 46:** neoplasia endocrina multipla di tipo 2 (MEN 2). Paziente di 44 anni. A e B: carcinoma midollare della tiroide, scintigrafia MIBG (A, C) e pezzo operatorio (B) con tumori multipli. CE: feocromocitoma bilaterale (D: CT, vista orizzontale). Da Neumann HPH. The Keio J Med 2005; 5:15-21 per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

Di particolare interesse è la prevenzione del carcinoma midollare della tiroide (MTC). Esso si sviluppa dalle cellule parafolicolari della tiroide, le cosiddette cellule C che producono calcitonina. Un'iperplasia delle cellule C precede il MTC. I carcinomi midollari della tiroide producono metastasi nei linfonodi regionali del collo e del torace. Altre metastasi più lontane di solito si trovano nelle ossa, nel fegato e nei polmoni. Il trattamento diventa difficile quando sono presenti metastasi non prossimali. Lo scopo della medicina preventiva è quindi quello di rilevare e trattare il carcinoma midollare della tiroide presto, cioè prima che si formino metastasi. Questo può essere ottenuto studiando la storie della famiglia e attraverso l'analisi genetica dei membri della famiglia con mutazioni genetiche. Le attuali raccomandazioni per portatori di mutazioni predisponenti per MEN2A comprendono la rimozione della ghiandola tiroidea all'età di 6 anni. Per i portatori di mutazioni predisponenti per MEN2B si raccomanda la rimozione della ghiandola tiroidea all'età di 1 anno perché il carcinoma midollare della tiroide di MEN2B è molto più

aggressivo. Lo spettro di mutazioni del gene RET è elencato nel Capitolo 22. La maggior parte delle mutazioni influenzano il codone 634, situato nell'esone 11. Ulteriori mutazioni che predispongono per MEN2A si trovano nei codoni 609, 611, 618, e 620 nell'esone 10. Le mutazioni nel codone 918 nell'esone 16 predispongono per quasi tutti i casi di MEN2B. I feocromocitomi si sviluppano in circa il 50% dei pazienti con MEN2A e MEN2B. Sono stati descritti tumori simultanei in entrambe le ghiandole surrenali, nonché lo sviluppo, anni dopo, di un secondo tumore nelle ghiandole surrenali controlaterali. In quasi tutti i casi di MEN2 i feocromocitomi si trovano all'interno delle ghiandole surrenali. Meno comuni sono quello extra-surrenalico nel retroperitoneo, mentre il paraganglioma del torace e della testa collo sono molto rari.

Le mutazioni nel gene RET del Registro Internazionale Feocromocitoma sono riassunte nel capitolo 22. Si consiglia di eseguire la diagnostica endocrinologica per MEN2 (Tabella 4) nei pazienti con feocromocitoma e mutazioni nel gene RET. I livelli di calcitonina devono essere determinati a livello basale e 2 e 5 minuti dopo la stimolazione pentagastrina (test della pentagastrina). Questo test identifica quasi tutti i carcinomi midollari della tiroide. Di solito, è elevato anche l'antigene carcino-embrionale (CEA). I livelli di calcio e dell'ormone paratiroideo vengono misurati per diagnosticare un'iperfunzione delle ghiandole paratiroidi (iperparatiroidismo). Per pianificare l'intervento chirurgico e il trattamento post-operatorio dovrebbero essere state acquisite delle competenze specialistiche riguardo al carcinoma midollare della tiroide.

Tabella 4 : Lo screening per la neoplasia endocrina multipla di tipo 2

Calcitonina nel siero

Stimolazione con la pentagastrina con prelievo prima e dopo 2 minuti e 5 minuti

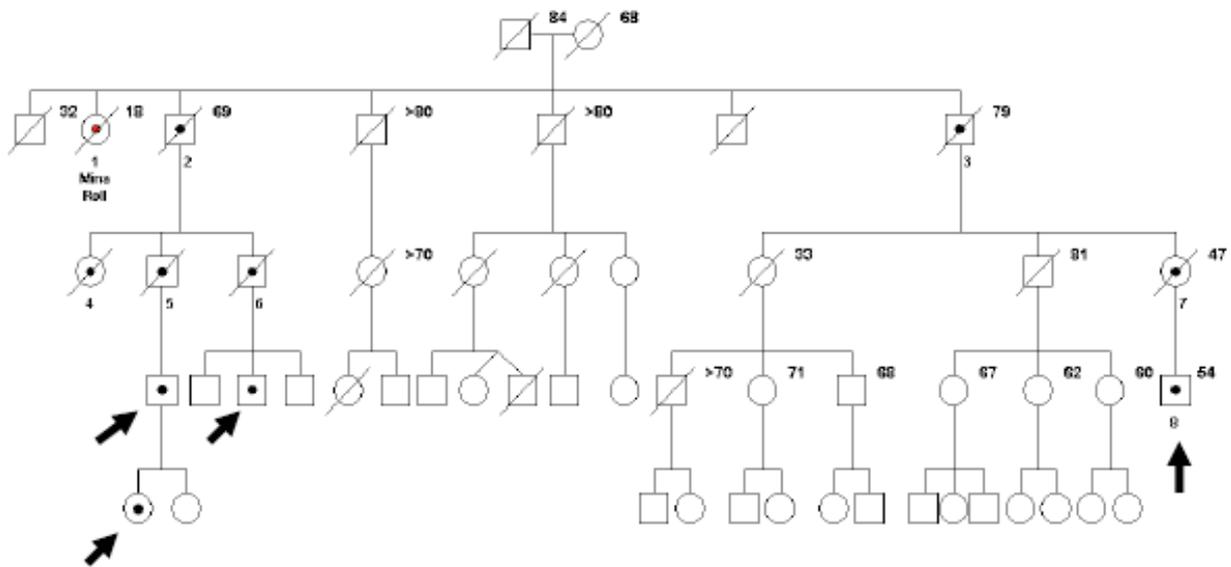
Antigene Carcino-embrionale (CEA) nel siero

Ormone paratiroideo, calcio, fosfati nel siero

Metanefrine nelle urine delle 24 ore

La genealogia di una famiglia cosiddetta "classica" è illustrata in Figura 47, come esempio di una storia familiare di MEN 2. Viene raffigurata la famiglia del paziente Minna Roll: il medico di Friburgo Dr. Felix Fränkel, nel 1886 descrisse i tumori bilaterali delle ghiandole surrenali in base al quadro clinico e istologico. La mutazione è stata confermata a Friburgo nel 2007 in membri viventi della famiglia convalidando la diagnosi di feocromocitoma

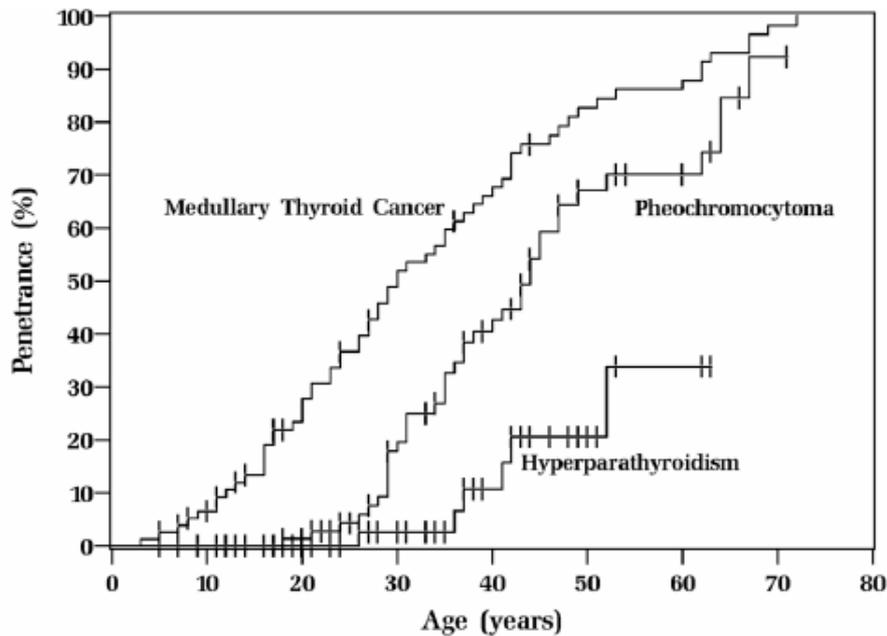
bilaterale in MEN2A.



**Figura 47:** Albero genealogico di una famiglia "classica" con neoplasia endocrina multipla di tipo 2. La storia della famiglia di Minna Roll è stato descritto nel 1886. Le mutazioni sono state confermate nel 2007 a Friburgo. Le frecce indicano i membri viventi della famiglia, con mutazione confermata, della quale anche Minna Roll era una portatrice: RET codone 634 Cisteina> Triptofano (Cys634Trp o C634W). Da Neumann et AL.n Engl J Med 2007; 357:1311-5, per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

La penetranza.

Per determinare il fattore di rischio relativo dei pazienti portatori di mutazioni, deve essere analizzata una grande popolazione di pazienti portatori di questa mutazione, studiato il loro sviluppo della malattia e valutati altri singoli elementi. Per MEN2 questi elementi sono il carcinoma midollare della tiroide (MTC), il feocromocitoma, e l'iperfunzione della paratiroide (iperparatiroidismo). Per il MTC, sono raccolti i risultati di interventi di chirurgia della tiroide e / o i livelli ematici di calcitonina; per il feocromocitoma sono raccolti i risultati della chirurgia, la RM o TC delle ghiandole surrenali e le misure dei livelli di catecolamine; per la paratiroide sono raccolti i livelli di ormone paratiroideo nel sangue. L'analisi del rischio è stata determinata per i portatori della mutazione RET C634W sulla base di un'analisi di 92 portatori della mutazione (Figura 48).

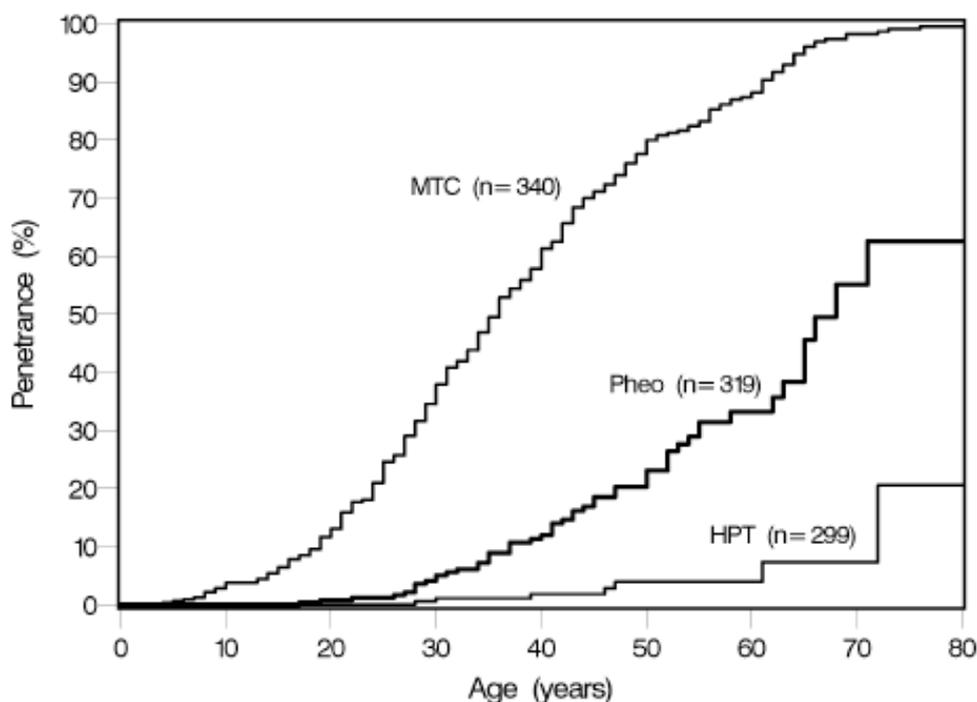


**Figura 48:** La penetranza per la presenza di carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e per iperparatiroidismo nei pazienti con la mutazione RET codone 634 Cisteina> Triptofano (Cys634Trp o C634W). Da Milos I et al. Endocrine-Related Cancer 2008 con gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

La penetranza di un carcinoma midollare della tiroide è del 52% all'età di 30 anni e l'83% all'età di 50 anni. La penetranza per il feocromocitoma è del 20% all'età di 30 anni e il 67% all'età di 50 anni, per l'iperparatiroidismo 3% a 30 anni e il 21% all'età di 50 anni.

Per i pazienti portatori di mutazioni nell'esone 10, ossia dentro i codoni 609, 611, 618, e 620, la penetranza è stata determinata da un consorzio internazionale (Figura 49).

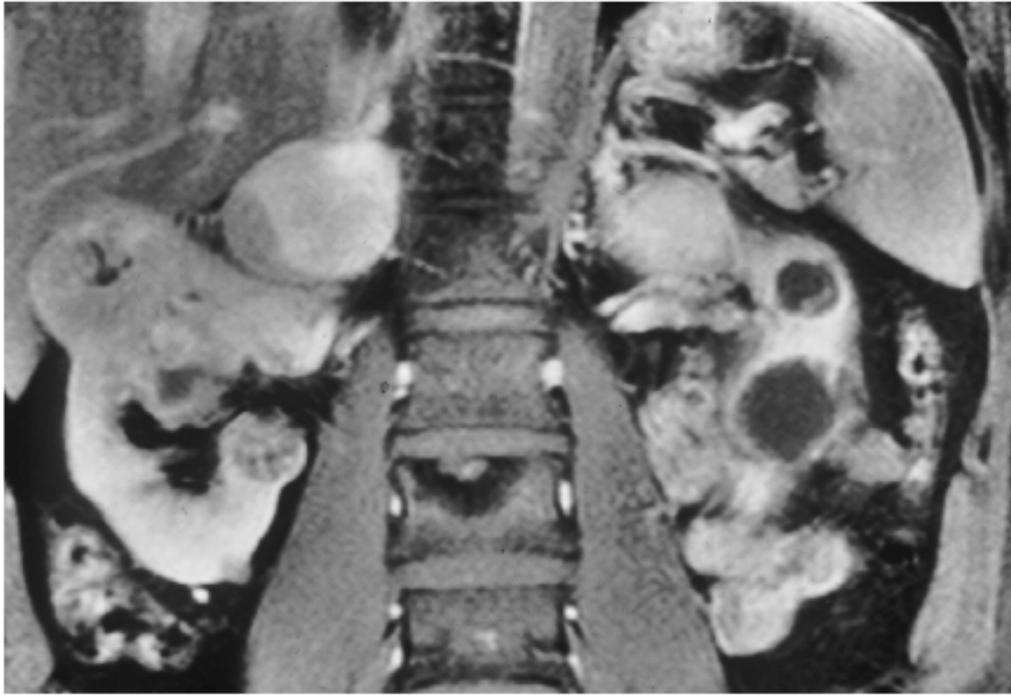
Raccogliendo i dati di 340 portatori di mutazioni sono state identificate un totale di 22 differenti mutazioni. Non vi era alcuna differenza per quanto riguarda il rischio relativo tra le varie mutazioni. A 50 anni la penetranza del CMT è del 57%, del 23% per il feocromocitoma, e del 4% per l'iperparatiroidismo. Informazioni più dettagliate sulla penetranza sono disponibili nella letteratura specializzata.



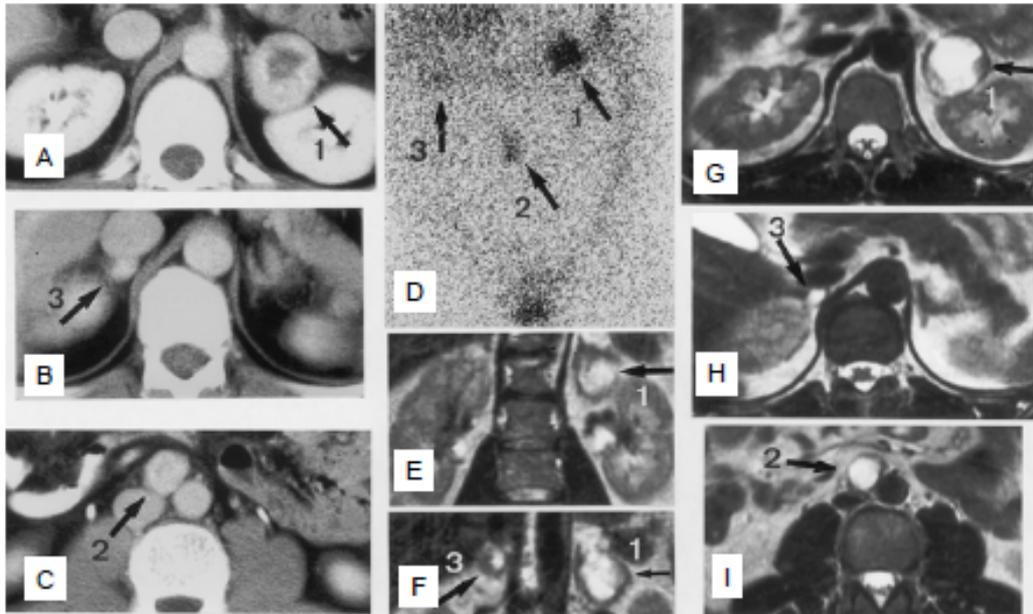
**Figura 49:** penetranza per la presenza di carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e per iperparatiroidismo nei pazienti con mutazioni del gene RET nell'esone 10 (codoni 609, 611, 618, 620). Da Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011 con gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

### Malattia di Von Hippel-Lindau

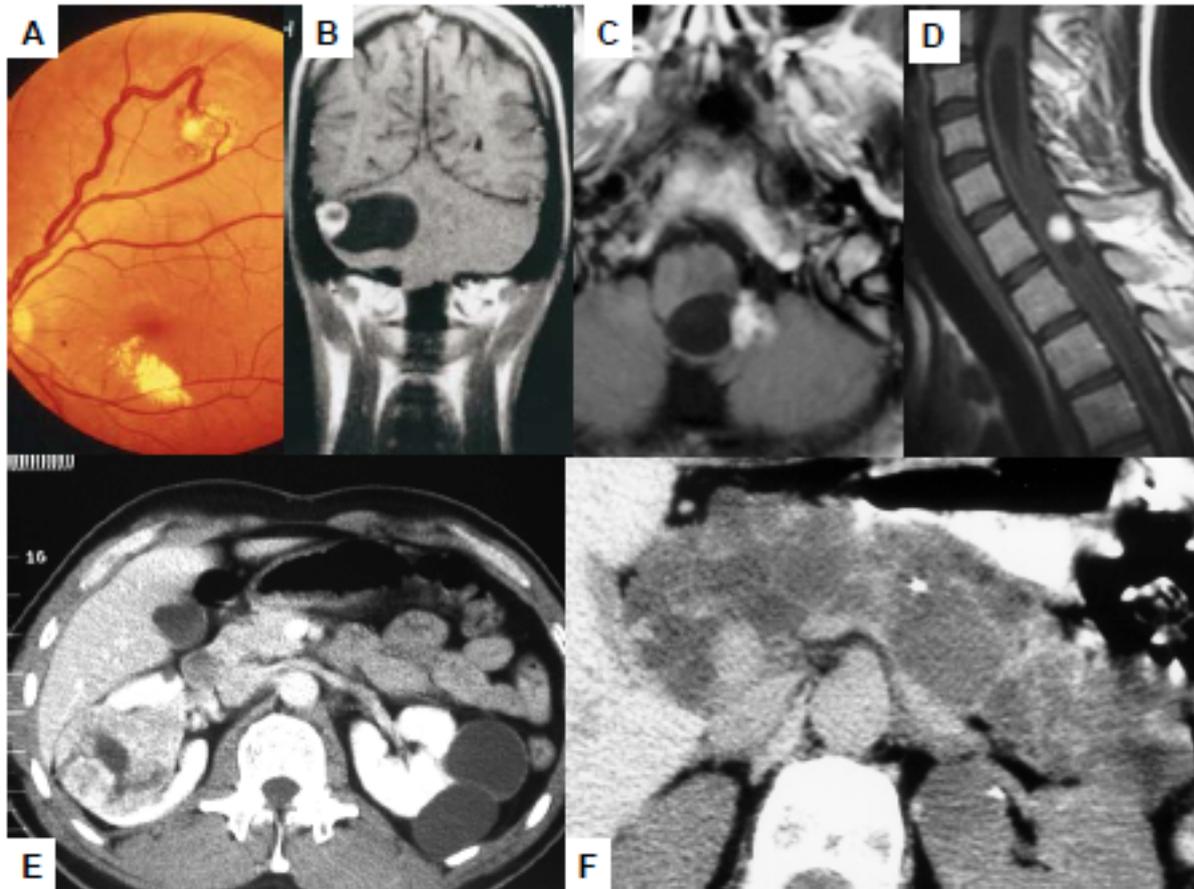
Dalla VHL Alliance Family, sono state pubblicate informazioni separate, per i pazienti e per i medici e in diverse lingue, per la sindrome di von Hippel-Lindau. Qui, ci limiteremo a descrivere l'aspetto del feocromocitoma nei pazienti con von Hippel-Lindau. La medicina preventiva ha dei buoni strumenti per i pazienti con von Hippel-Lindau, dato che la maggior parte dei tumori possono essere trattati efficacemente al momento della diagnosi precoce. Ciò vale soprattutto per l'angioma della retina (laser terapia), emangioblastoma del cervelletto del tronco encefalico e del midollo spinale (rimozione neurochirurgica), carcinoma del rene (enucleoresezione) e feocromocitoma (interventi chirurgici endoscopici). Il feocromocitoma in pazienti con la malattia di von Hippel-Lindau (figure 50, 51) e gli altri tumori più comuni in questa malattia sono mostrati in figura 52.



**Figura 50:** malattia di Von Hippel-Lindau con feocromocitoma bilaterale delle ghiandole surrenali e carcinoma renale bilaterale parzialmente cistico. RM, 34 anni, paziente.



**Figura 51:** paziente di 30 anni con malattia di von Hippel-Lindau e feocromocitoma bilaterale delle ghiandole surrenali (1, 3) e feocromocitoma extra-surrenalico nell'addome (2). AC: CT, D: scintigrafia MIBG (vista frontale), E, F: risonanza magnetica (vista frontale), G-I MRI orizzontale. Tutti 3 i tumori sono stati rimossi per via laparoscopica.



**Figura 52:** manifestazioni della malattia di von Hippel-Lindau al di fuori del sistema paragangliare: Angioma della retina (A), emangioblastoma del sistema nervoso centrale: cervelletto (B, vista frontale), del tronco cerebrale (C, vista dall'alto), midollo spinale, regione del collo (D, vista laterale), carcinoma renale e cisti renali (E), e cisti pancreatiche multiple (F). Da HP Neumann et al *Contrib Nephrol* (Karger) 2001; 136:193-207 per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

La malattia di von Hippel-Lindau è suddivisa in due tipi diversi a seconda della comparsa di un feocromocitoma: tipo 1 (per lo più senza feocromocitoma), e di tipo 2 (per lo più con feocromocitoma). Esiste poi un'ulteriore suddivisione per tipo 2: per lo più senza carcinoma renale (tipo 2A), spesso con carcinoma renale (tipo 2B), quasi esclusivamente soltanto con feocromocitoma (tipo 2C).

La malattia di von Hippel-Lindau è causata da mutazioni del gene VHL. La nascita di un feocromocitoma è il risultato di molte mutazioni. Le mutazioni sono riscontrate in tutti gli esoni. Le mutazioni identificate (nel Registro Internazionale del Feocromocitoma di Friburgo) e i tumori osservati in altri organi sono elencati nel capitolo 22. I pazienti con feocromocitoma e mutazioni nel gene VHL devono essere sottoposti alle prove cliniche elencate nella Tabella 5.

## 18. Feocromocitoma e neurofibromatosi di tipo 1 (NF 1)

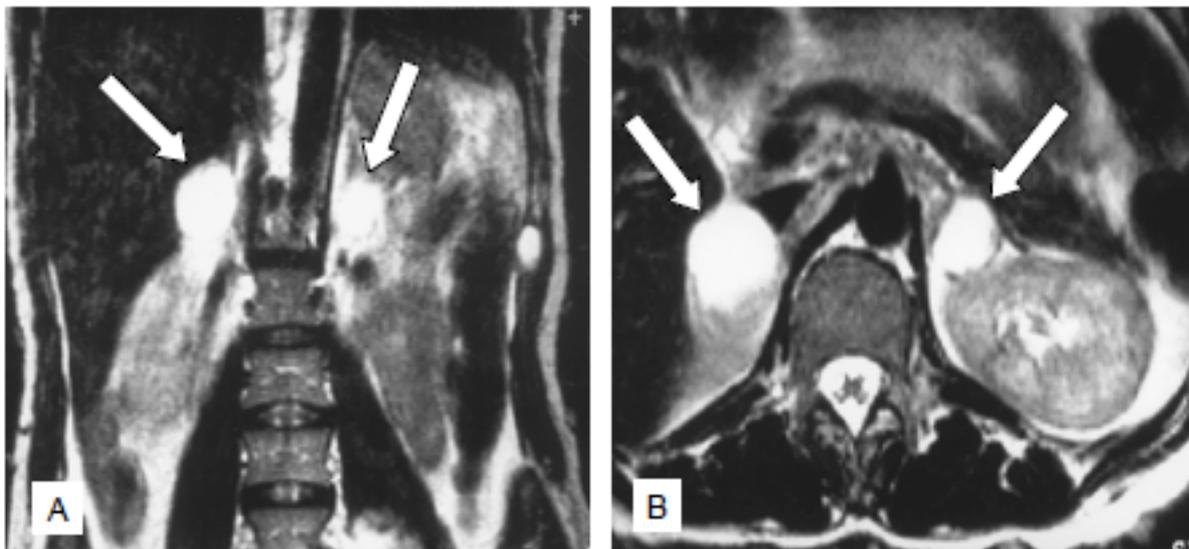
La neurofibromatosi di tipo 1, chiamata anche malattia di von Recklinghausen, è caratterizzata da neurofibromi multipli della pelle. La malattia è ereditata come malattia autosomica dominante. Si verifica un alto tasso di mutazioni spontanee nel gene NF1 localizzato sul cromosoma 17 (17q11.2). I pazienti con NF1 sviluppano lesioni della pelle chiamate macchie a “café au lait”, lentiggini delle ascelle, o noduli brunastri (noduli Lisch) dell'iride (figure 53-55). Inoltre, possono essere visualizzati diversi tumori benigni e maligni del sistema nervoso o degli organi endocrini.



**Figura 53:** Neurofibromatosi con neurofibroma multipli della pelle.



**Figura 54:** Neurofibromatosi Recklinghausen. A: nodo Lisch dell' Iride. B: Freckle-like macchie delle ascelle. C: Le cosiddette macchie a "Caffelatte". A da Bausch et al. J Clin Endocrinol Metab 2006 con gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti), B da HPH Neumann et al Il Keio J Med 2005;. 5:15-21 per gentile concessione della casa editrice (di riferimento completo vedi riferimenti di sezione).



**Figura 55:** Neurofibromatosi di tipo 1 con feocromocitoma bilaterale delle ghiandole surrenali. MRI, vista frontale (A), vista orizzontale (B).

I pazienti con feocromocitoma e neurofibromatosi di tipo 1 sono rari. Nel Registro Internazionale del Feocromocitoma di Friburgo solo il 5% dei pazienti appartiene a questa categoria. Allo stesso modo, nei registri della neurofibromatosi di tipo 1 solo il 3% dei pazienti presenta un feocromocitoma. Pertanto, vi sono pochissime descrizioni di pazienti

con NF1 e feocromocitoma.

La causa della malattia è una mutazione nel gene NF1. Il gene NF1 è costituito da 57 esoni ed è uno dei più grandi geni umani. L'analisi di questo gene richiede molto tempo e costi elevati. Il gran numero dei cosiddetti pseudo-geni complica l'analisi. Inoltre, anche l'analisi di grandi delezioni è molto elaborata.

Il gruppo di Friburgo ha pubblicato 3 articoli, nel 2006 e 2007, sulle indagini molecolari e sulle scoperte genetiche e cliniche dei pazienti con NF1 e feocromocitoma. I risultati essenziali e clinicamente importanti sono: in ca. 90% di questi pazienti può essere rilevata una mutazione nel gene NF1. La mutazione non fornisce alcuna indicazione per un modello specifico di sviluppo della malattia. D'altra parte non vi è alcuna correlazione tra mutazioni specifiche del gene NF1 e la nascita di un feocromocitoma. La terza scoperta indica che le mutazioni del gene NF1 sono state identificate solo nei pazienti che avevano già alterazioni cutanee. In sintesi, l'analisi del gene NF1 non può essere raccomandata sia per motivi clinici che per i costi.

I feocromocitomi di NF1 di solito si trovano nelle ghiandole surrenali; nel 20% dei pazienti in tumori bilaterali. Il 12% dei pazienti sviluppa un feocromocitoma maligno. Solo il 16% di questi pazienti aveva un'anamnesi positiva per NF1.

#### **19. La sindrome del paraganglioma dal tipo 1 al tipo 4**

Le sindromi del paraganglioma (PGL) sono malattie ereditarie caratterizzate da sviluppo di feocromocitoma e tumori del glomo. Possono essere distinte in quattro tipi diversi: il tipo 1 è stato descritto nel 2000, il tipo 2 prima del 2000, e il tipo 3 e 4 dopo il 2000. La denominazione della sindrome del paraganglioma si basa sul fatto che i pazienti che sono stati descritti in case report, inizialmente si presentavano solo con tumori del glomo (paraganglioma della testa e del collo). L'attuale classificazione dei pazienti in quattro tipi è basata su scoperte genetiche molecolari. I pazienti con PGL1 hanno mutazioni nel gene SDHD, i pazienti con PGL2 hanno mutazioni nel gene SDHAF2, i pazienti con PGL3 hanno mutazioni nel gene SDHC, e i pazienti con PGL4 hanno mutazioni nel gene SDHB.

<b>Nome</b>	<b>Gene</b>	<b>Localizzazione cromosomica del gene</b>
Sindrome paraganglioma tipo 1	SDHD	11q23
Sindrome paraganglioma di tipo 2	SDHAF2 (SDH5)	11q13
Sindrome paraganglioma tipo 3	SDHC	1q21-23
Sindrome paraganglioma tipo 4	SDHB	1q36

<b>Gene mutato</b>	<b>Malattia</b>
SDHA	senza nome
SDHB	paraganglioma sindrome di tipo 4
SDHC	paraganglioma sindrome di tipo 3
SDHD	paraganglioma sindrome di tipo 1
SDHAF2 (SDH5)	paraganglioma sindrome tipo 2

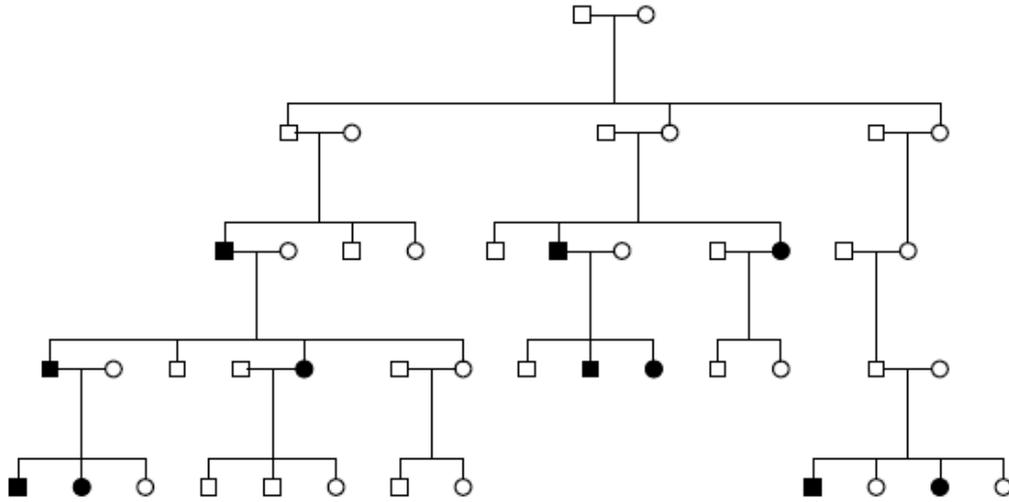
Tabella 5: Sindrome del paraganglioma, nomenclatura attuale

Sindrome del paraganglioma di tipo 1 (PGL1).

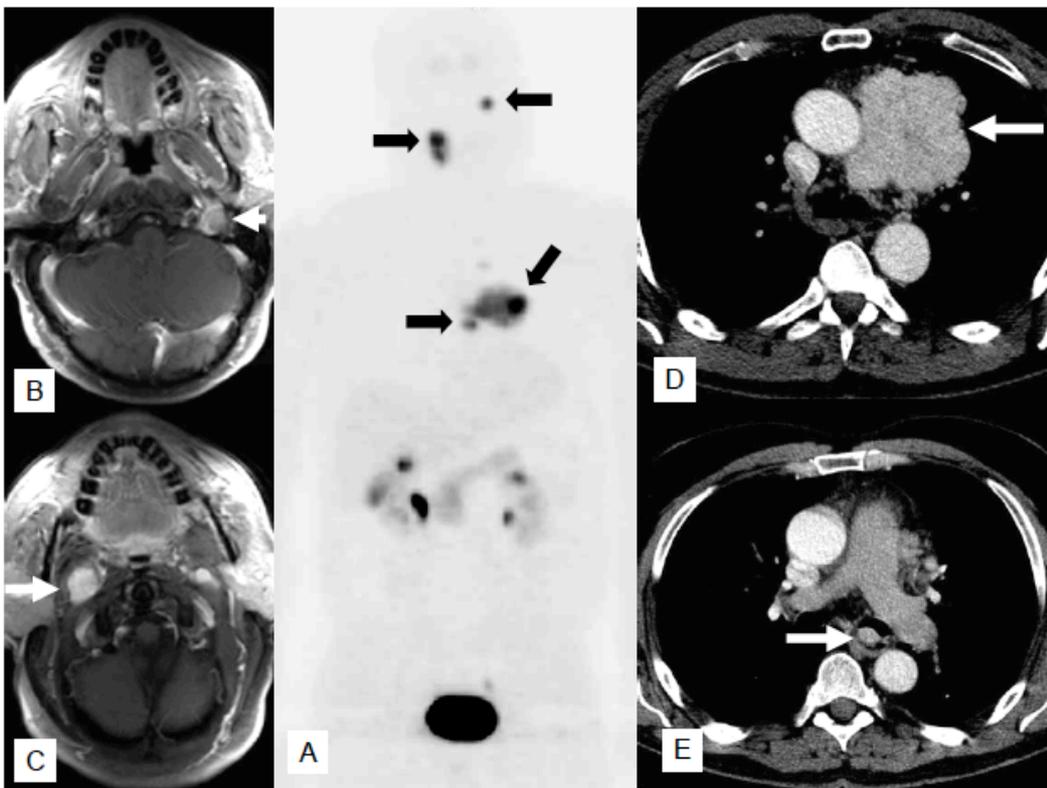
I pazienti con sindrome del paraganglioma di tipo 1 hanno mutazioni nel gene SDHD. Le mutazioni sono presenti in uno dei quattro esoni e possono essere rilevate mediante sequenziamento; le delezioni di uno o più esoni e possono essere rilevate mediante la PCR multiplex quantitativa (QMPSF). PGL1 è la più comune sindrome del paraganglioma.

Di solito, i pazienti con PGL1 hanno tumori multipli, sia feocromocitomi che tumori del globo multipli. Tuttavia, le mutazioni del gene SDHD potrebbero essere riscontrate anche in pazienti con un tumore singolo.

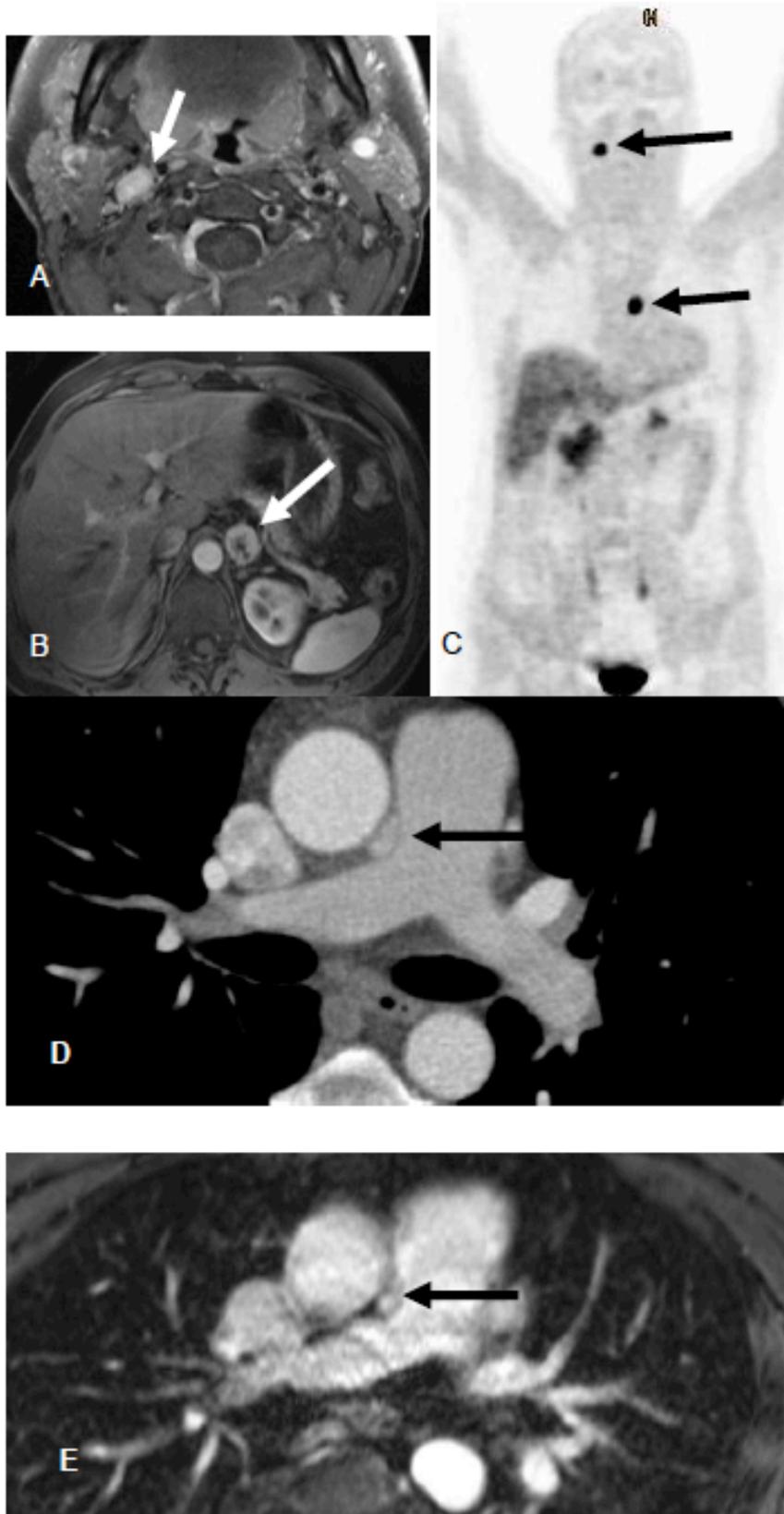
Più di 100 persone con tumori e mutazioni nel gene SDHD sono iscritte nel Registro di Friburgo. L'età della diagnosi varia da 5 a 70 anni di età e l'età media è di 30 anni. Entrambi i sessi sono ugualmente colpiti. I tumori del globo sono rilevati in quasi tutti i pazienti. La maggior parte dei pazienti presenta una diagnosi di tumore del globo carotideo. Circa un terzo dei pazienti hanno tumori multipli. Circa un quarto dei pazienti ha avuto un feocromocitoma e, la maggior parte di questi, feocromocitomi multipli. Circa la metà dei pazienti con feocromocitoma aveva tumori extra-surrenali localizzati nell'addome e il terzo di questi pazienti aveva un feocromocitoma toracico. Solo nel 5% dei pazienti è stato individuato un feocromocitoma maligno o tumore del globo maligno. La predisposizione per la PGL 1 è trasmessa di generazione in generazione in teoria per il 50% di tutti i bambini; ad esempio, può essere rilevato nel 50% dei figli di portatori della mutazione. Tuttavia, la malattia si manifesta solo in persone che hanno ereditato le mutazioni dal padre (Figura 56). Questo tipo di trasmissione si chiama "effetto dell'origine parentale" o talvolta (erroneamente) "imprinting materno". Esempi per la PGL 1 sono riportati nelle figure 57 e 58.



**Figura 56:** Genealogia simulata di una famiglia con mutazioni nel gene SDHD. Cerchi: Donne, Uomini, quadrati colpiti: nero. I pazienti hanno sviluppato tumori solo quando la mutazione è stata ereditata dal padre. Un pedigree simile è stato pubblicato in Van der Mey AG et al. Lancet 1989; 2:1291-1294.



**Figura 57:** paziente di 56 anni con mutazione SDHD. R: [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET tumori bilaterali del glomo (prime due frecce) e due feocromocitomi mediastinici (due frecce in basso). B e C: sono indicati dalle prime due frecce dei tumori del glomo in A. D ed E: feocromocitoma toracico(del mediastino) indicato dalle frecce in basso in A. A: Vista frontale. B-E: Vista orizzontale, risonanza magnetica. Da Reich N et al. Der Internist 2009; 50:27-35 per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).



**Figura 58:** paziente di 36 anni con mutazione SDHD. Tramite tecniche di imaging, dopo la chirurgia per il tumore del glomo, viene identificato un nuovo tumore del glomo carotideo sul lato destro (A e C, freccia in alto), sul lato sinistro feocromocitoma (B), e un feocromocitoma toracico molto piccolo tra l'arteria polmonare e l'aorta (D, E, D -CT, E-MRI). C: [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET mostra chiaramente il tumore del glomo carotideo in prossimità del cuore (freccie). Al contrario, il torace rivela solo un'attività di fondo. Nessun sospetto di rilevamento di un tumore.

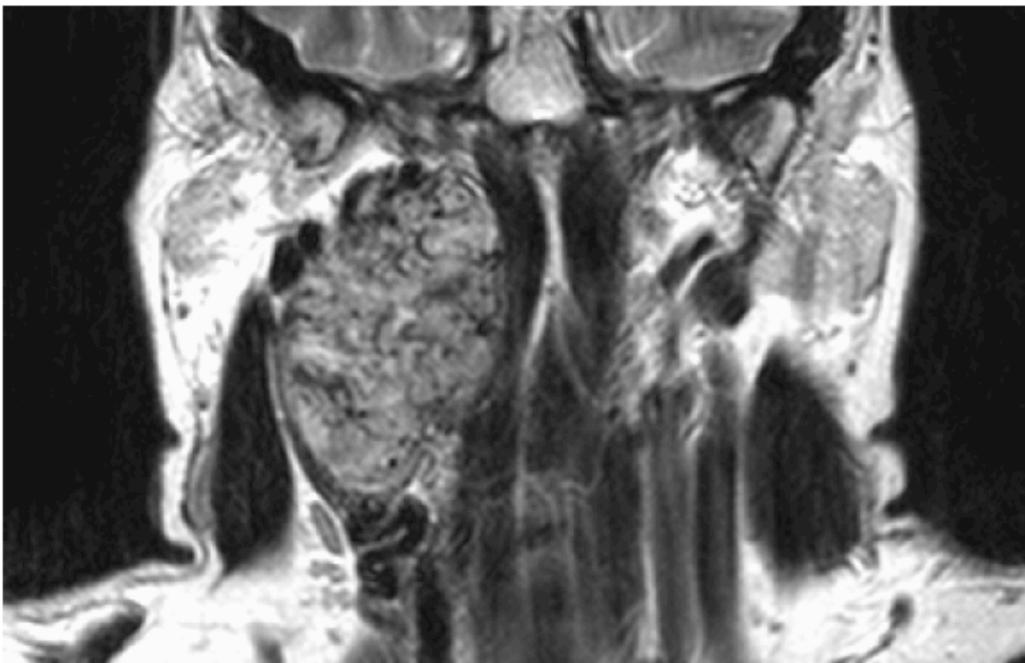
Una tabella con le mutazioni del gene SDHD studiate nel laboratorio di Freiburg si trova nel Capitolo 22.

Sindrome del paraganglioma di tipo 2 (PGL2).

I pazienti con sindrome del paraganglioma di tipo 2 (PGL2) hanno mutazioni nel gene SDHAF2. Finora è stata descritta solo una mutazione. La mutazione si trova in prossimità dell'esone 4 e viene chiamata SDHAF2 c.232G> A (pGly78Arg). Tutti i pazienti con PGL2 hanno esclusivamente tumori glomici. L'età alla diagnosi varia da circa 30 a 70 anni e la media è di circa 40 anni. Entrambi i sessi sono ugualmente colpiti. PGL2 è ereditato tramite il "effetto dell'origine parentale" lo stesso meccanismo ereditario di PGL1: la malattia si svilupperà solo se la mutazione è trasmessa dal padre.

Sindrome del paraganglioma di tipo 3 (PGL3).

I pazienti con sindrome del paraganglioma di tipo 3 (Figura 59) hanno mutazioni nel gene SDHC. Le mutazioni sono presenti in uno dei 6 esoni e possono essere rilevate mediante sequenziamento, oppure possono esserci delle delezioni di uno o più esoni che possono essere rilevate da MLPA o PCR multiplex quantitativa (QMPSF). PGL3 è rara.



**Figura 59:** paziente di 37 anni con mutazione SDHC. Tumore del glomo giugulare destro. Si osserva lo stato dopo l'intervento chirurgico (incompleta) e la radioterapia (inefficace). Da Schiavi F et al JAMA 2005; 294:2057-63 per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

PGL3 è caratterizzata dalla comparsa di tumori del glomo. Circa 30 pazienti nel Registro Internazionale di Friburgo per il Feocromocitoma e i Tumori del Glomo hanno mutazioni nel gene SDHC. Quasi tutte le persone hanno un tumore glomico. Solo pochi pazienti avevano una storia familiare. L'età al momento della diagnosi è di circa 30-70 anni e la media è di circa 40 anni. Pazienti con mutazioni al gene SDHC non possono essere distinti da pazienti con tumori del glomo senza mutazioni (tumori glomici sporadici). L'analisi di un grande numero di pazienti con feocromocitoma senza mutazioni confermate del gene SDHC aveva inizialmente portato a concludere che le mutazioni nel gene SDHC non si verificano in pazienti con feocromocitoma. Tuttavia, pubblicazioni più recenti descrivono mutazioni nel gene SDHC in questi pazienti. Questi pazienti hanno un feocromocitoma o nelle ghiandole surrenali o tumori extra-surrenali nell'addome o nel torace. Nel complesso si tratta comunque di casi molto rari.

La modalità di trasmissione ereditaria di PGL3 è autosomica dominante. La malattia si diffonde in ogni generazione e in entrambi i sessi. La penetranza della malattia è presumibilmente bassa, il che spiega la mancanza di precedenti familiari.

Un esempio sulle conclusioni della PGL3 è dato in Figura 59.

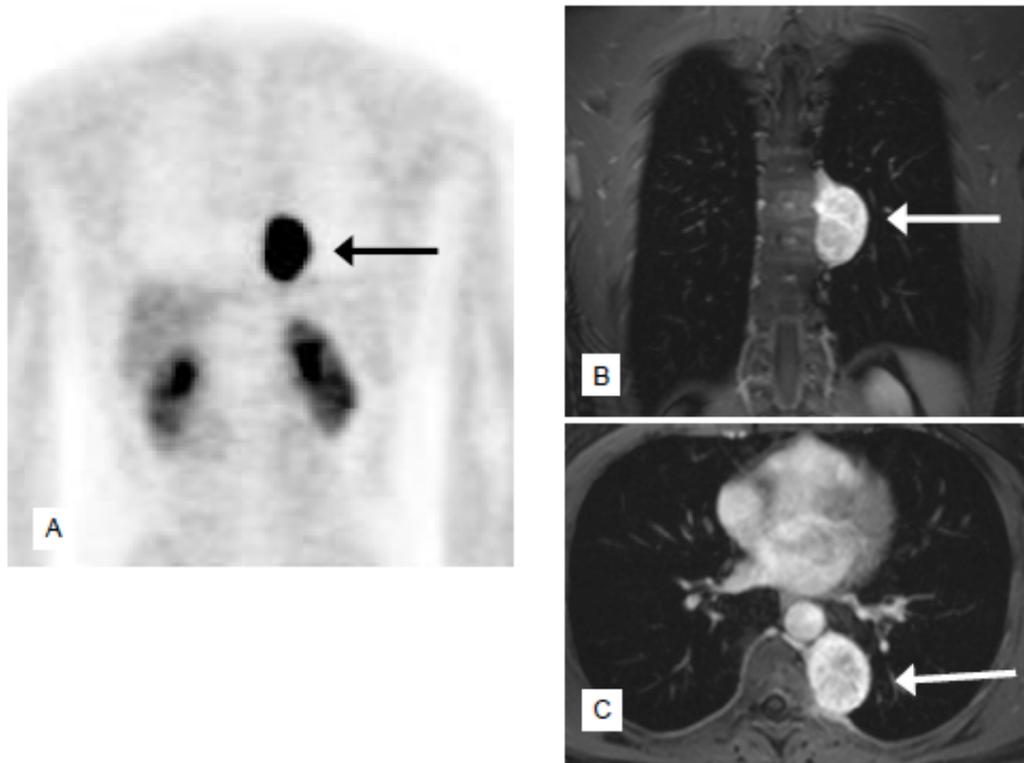
Una tabella con le mutazioni del gene SDHC rilevata nel laboratorio di Freiburg si trova nel Capitolo 22.

Sindrome del paraganglioma di tipo 4 (PGL4).

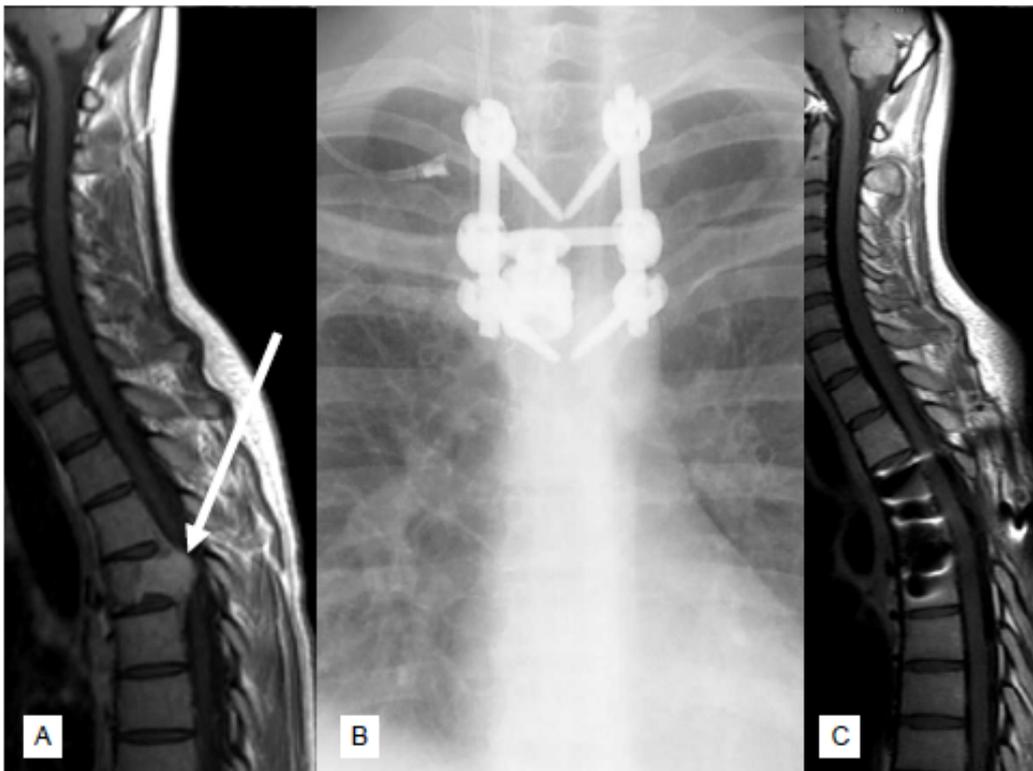
I pazienti con sindrome del paraganglioma di tipo 4 (Figure 60-62) hanno mutazioni nel gene SDHB. Le mutazioni sono presenti o in uno degli 8 esoni, e queste possono essere rilevate mediante sequenziamento, o sotto forma di delezioni di uno o più esoni e questi possono essere rilevati da MLPA o PCR multiplex quantitativa (QMPSF). PGL4 è la seconda sindrome del paraganglioma più comune.



**Figura 60:** paziente di 18 anni con mutazione SDHB con feocromocitoma davanti alla vescica. Cinque anni di problemi di pressione sanguigna, soprattutto in seguito alla minzione. Il tumore è stato rilevato per caso durante un esame urologico a causa della pressione alta. La chirurgia endoscopica è riuscita completamente senza aprire la vescica.



**Figura 61:** paziente di 45 anni con mutazione SDHB con feocromocitoma toracico. [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET imaging (A) e risonanza magnetica (B, C). Il tumore è stato evidenziato con il mezzo di contrasto. Il successo della chirurgia endoscopica.



**Figura 62:** paziente di 28 anni con mutazione del gene SDHB e feocromocitoma maligno. A: metastasi ossea (freccia) in una vertebra. La vertebra è stata rimossa e sostituita da una vertebra artificiale in titanio (B, C) senza danni ai nervi e senza riduzioni nell'altezza della vertebra.

I pazienti con PGL4 hanno comunemente un feocromocitoma extra-surrenalico. Spesso, i pazienti hanno solo un tumore.

Più di 200 persone nel Registro Internazionale di Friburgo del Feocromocitoma e dei Tumori del Glomo hanno mutazioni nel gene SDHB. Solo circa i due terzi di queste persone hanno sviluppato un feocromocitoma o un tumore glomico. L'altro terzo è portatore di mutazioni correlate che non hanno causato tumori. L'età alla diagnosi era tra i 15 e i 70 anni e la media è di circa 40 anni. Entrambi i sessi sono ugualmente colpiti. I tumori del glomo sono stati rilevati in un terzo dei pazienti. La metà di questi tumori erano situati nel glomo carotideo. Solo pochi pazienti avevano tumori multipli.

Feocromocitomi vengono riscontrati in metà dei pazienti. Un terzo di essi sono tumori delle ghiandole surrenali. Due terzi dei pazienti ha un feocromocitoma che si trova nelle aree extra-surrenali dell'addome. Il 10% dei pazienti con feocromocitoma ha feocromocitomi multipli. Il 10% dei pazienti ha un feocromocitoma extra-surrenale situato nel torace.

Feocromocitomi o tumori del glomo maligni sono stati rilevati in quasi un terzo dei pazienti. Una particolarità di PGL4 è la presenza di carcinoma renale. Questo è stato descritto in rari casi. Durante la risonanza magnetica dell'addome deve essere dedicata un'attenzione particolare alle eventuali modifiche dei reni.

La modalità di trasmissione della PGL4 è autosomica dominante. La malattia colpisce ogni generazione ed entrambi i sessi. La penetranza della malattia è presumibilmente bassa, il che spiega la mancanza di anamnesi familiare positiva.

Un esempio sulle conclusioni di PGL4 è illustrato nelle figure 60-62.

Una tabella con le mutazioni del gene SDHB rilevata in laboratorio di Freiburg si trova nel Capitolo 22.

Visite mediche preventive per i pazienti con PGL1 e PGL4.

Tutti i portatori di mutazioni (tranne i figli delle portatrici della mutazione SDHD) dovrebbero essere sottoposti a un esame medico preventivo. La prevenzione è ha come scopo quello di rilevare eventuali feocromocitomi e tumori del glomo in tutte le aree del corpo, vale a dire nella zona testa-collo, torace, addome e pelvi.

Un programma preventivo standard è riportato nella Tabella 6:

Tabella 6 :Esami medici preventivi per pazienti con PGL1 e PGL4

Risonanza magnetica della testa e del collo

Risonanza magnetica del torace

Risonanza magnetica dell'addome inclusa la pelvi

Livello di Catecolamine e di metanefrine nel plasma o nelle urine delle 24 ore

Il programma standard può essere modificato sulla base di diverse considerazioni:

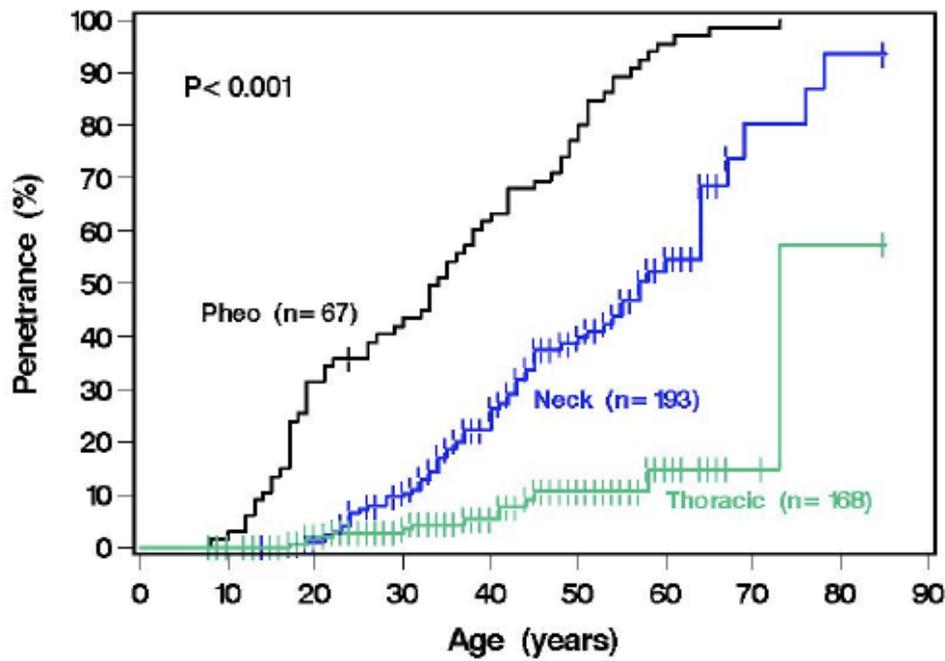
Un esame di medicina nucleare con [<sup>123</sup>I] MIBG, [<sup>18</sup>F]-DOPA, o Octreoscan può sostituire la RM, ma con una minore sensibilità.

La scintigrafia può essere combinata con la RM e TC come per il cosiddetto [<sup>18</sup>F] DOPA PET-CT.

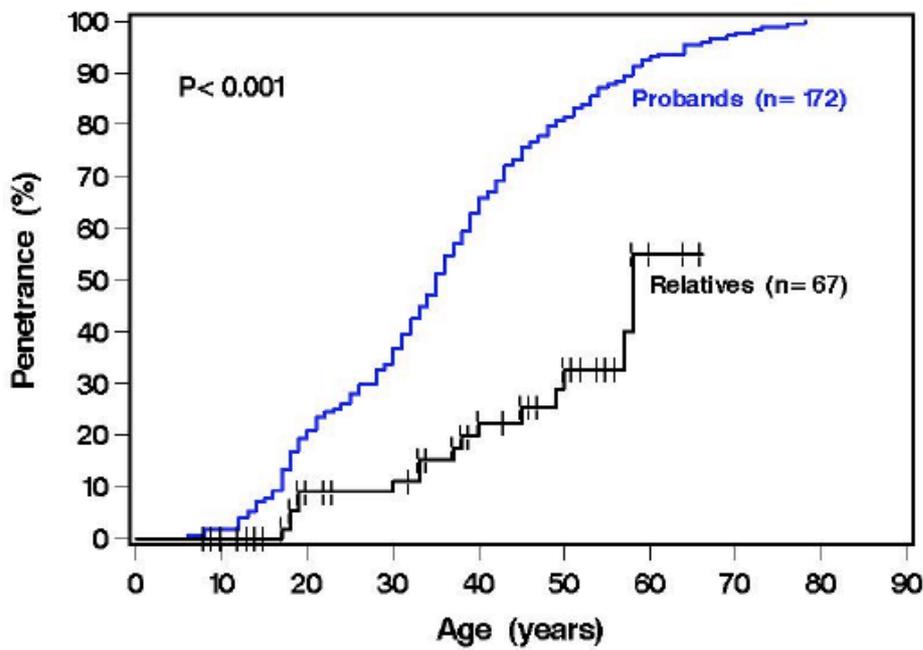
Per i portatori di mutazioni del gene SDHC, è raccomandato un esame della base del cranio e del collo, del torace e dell'addome e della pelvi. Successivamente, gli esami possono essere limitati alla regione testa-collo in quanto i portatori di queste mutazioni sviluppano tumori esclusivamente vicino al glomo.

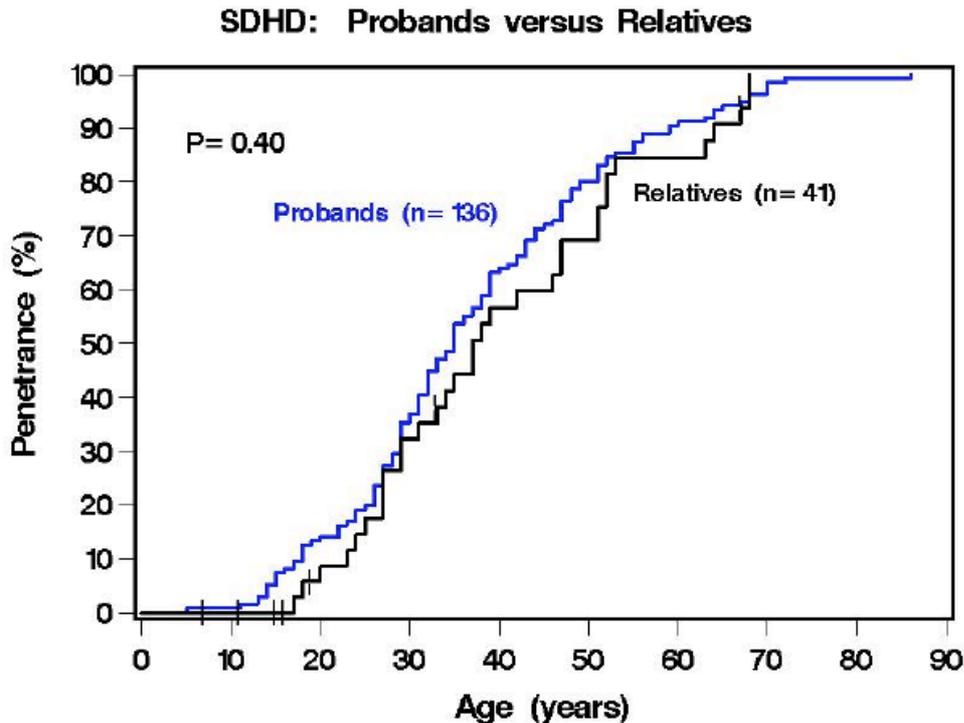
La penetranza, correlata all'età, per i tumori paragangliari in soggetti con mutazioni dei geni SDHB e SDHD è stata stimata dal Registro Euroamericano del Feocromocitoma e del Paraganglioma (Fig. 63). E' stata rilevata una penetranza diversa per i tumori della testa e del collo, del torace e dell'addome (Fig. 62A). C'era una penetranza simile per SDHD (Fig. 62C), ma una penetranza molto più bassa nei portatori di mutazioni nel gene SDHB (Fig. 62B).

**SDHB: Tumor Types (Probands and Relatives)**



**SDHB, All Tumors: Proband versus Relatives**





**Figura 63** :penetranza correlata all'età per i pazienti con mutazioni nel SDHB geni e SDHD

**A:** calcolo del rischio per feocromocitomi surrenali, testa e collo, paragangliomi addominali paragangliomi extrasurrenali in soggetti con mutazioni SDHB. Fino all'età di 50 anni, ca. 75% dei portatori hanno sviluppato tumori addominali, ca. 40% hanno sviluppato tumori del glomo, e ca. 10% hanno sviluppato tumori del torace.

**B:** stima del rischio per i pazienti sintomatici con mutazioni SDHB che erano i primi di una determinata famiglia (Probands) e dei loro familiari positivi alla mutazione (parenti). Fino all'età di 50 anni, l'80% dei pazienti ha sviluppato tumori, ma solo il 30% dei parenti con una storia familiare.

**C:** stima del rischio per i pazienti sintomatici con mutazioni SDHD che erano i primi di una determinata famiglia (Probands) e dei loro familiari positivi alla mutazione (parenti). C'è lo stesso rischio di sviluppare tumori per i pazienti senza una storia familiare ed i parenti con una storia familiare.

Il follow-up per i pazienti con PGL1 e PGL4.

Il follow-up post-operatorio dei pazienti con mutazioni dei geni SDHB o SDHD prevede di proseguire il programma standard che era stato interrotto prima dell'operazione. E' importante che i pazienti con una sindrome del paraganglioma abbiano un regolare follow-up. I metodi e i percorsi di follow-up differiscono tra i vari centri. Attualmente, sono riconosciute le seguenti raccomandazioni:

- I pazienti con PGL1 dovrebbero essere subito sottoposti ad un follow-up annuale che segue il programma completo. Gli intervalli di follow-up possono essere aumentati a 3 anni nei pazienti in cui non si presentino altre manifestazioni in tutte le regioni del corpo.
- Per i pazienti con PGL4 l'estensione degli intervalli di follow-up superiori a 1 anno dovrebbe essere valutata con attenzione in quanto questi pazienti presentano un aumento dell'incidenza di feocromocitoma maligno. D'altra parte, molti pazienti con PGL4 non

sviluppano nuovi tumori per molti anni. Sorprendentemente, non è raro che parenti che portano le mutazioni siano senza tumore anche in età avanzata. Per queste persone, seguire un follow-up ad intervalli di 3 anni sembra essere sufficiente.

- Prevedere comunque dei controlli di prevenzione e di follow-up per i pazienti con PGL2 e PGL3.

I pazienti con PGL2 e PGL3 sono rari. L'esperienza in ambito preventivo e di follow-up è ad oggi limitata. Ciò è particolarmente vero per PGL2.

Per i pazienti con PGL3 si raccomanda che, dopo una mutazione confermata del gene SDHC, l'intero sistema nervoso autonomo venga esaminato con esami radiologici o nucleari combinati alla medicina-radiologica. Tumori multipli o tumori maligni sono molto rari in PGL3. Pertanto, il follow-up ogni tre anni sembra bastare.

La nostra conoscenza delle sindromi paraganglioma si basano sulla raccolta sistematica dei dati degli ultimi 10 anni. Nuove pubblicazioni potrebbero dare importanti contributi e potrebbero portare anche a delle modifiche di prevenzione e di follow-up.

## **20. Nuovi geni candidati per il feocromocitoma ereditario.**

Pazienti con feocromocitoma o tumori del glomo e familiarità positiva devono aspettarsi di possedere una mutazione in uno dei geni descritti. Molto probabilmente, anche i pazienti con tumori multipli o che sono molto giovani al momento della diagnosi (meno di 20 anni di età), sono portatori di qualche mutazione genetica.

Nel 2009, 2010 e 2011 sono stati descritti quattro nuovi geni di suscettibilità, questi sono: il gene SDHAF2(SDH5) , il gene SDHA, il gene TMEM127 e il gene MAX.

Tuttavia, vi sono ancora pazienti nei quali non possono essere identificate mutazioni germinali in nessuno dei 10 geni di suscettibilità.. Pertanto, l'elenco dei geni di suscettibilità per i feocromocitomi, paragangliomi e per i tumori del glomo dovrebbe essere ancora incompleto.

## **21. Mutazioni, tavole di mutazione e codice genetico**

### Background genetico

La genetica molecolare intende individuare cambiamenti nei geni che vanno a costituire la predisposizione ereditaria e quindi poi la causa di una malattia. Specifici geni candidati sono analizzati per ricercare delle mutazioni. L'identificazione di una mutazione correla

direttamente con lo sviluppo di un tumore. L'obiettivo primario è garantire una buona prevenzione per i portatori di queste mutazioni specifiche, anche prima che la malattia diventi sintomatica. Una volta che una mutazione è stata identificata, i pazienti devono essere adeguatamente informati. Durante una consulenza genetica, devono essere dettagliatamente spiegati tutti i rischi che il proprio fenotipo genetico comporta e le sue possibili variazioni e la penetranza correlata all'età.

Determinare un programma clinico di screening e i relativi intervalli di indagine rappresenta la prossima sfida per la Medicina Preventiva.

I prossimi paragrafi intendono fornire delle informazioni sulle basi della genetica umana e sul ruolo delle mutazioni.

## Cromosomi

I geni si trovano sui 46 cromosomi umani, raggruppati in 22 coppie, 44 autosomi e 2 cromosomi sessuali. Essi sono numerati secondo la loro dimensione, il più grande cromosoma è cromosoma 1. I cromosomi sessuali sono chiamati cromosoma X (femminile) e cromosoma Y (maschile). Come 23esima coppia di cromosomi, le donne hanno due cromosomi X e gli uomini un cromosoma X e un cromosoma Y.

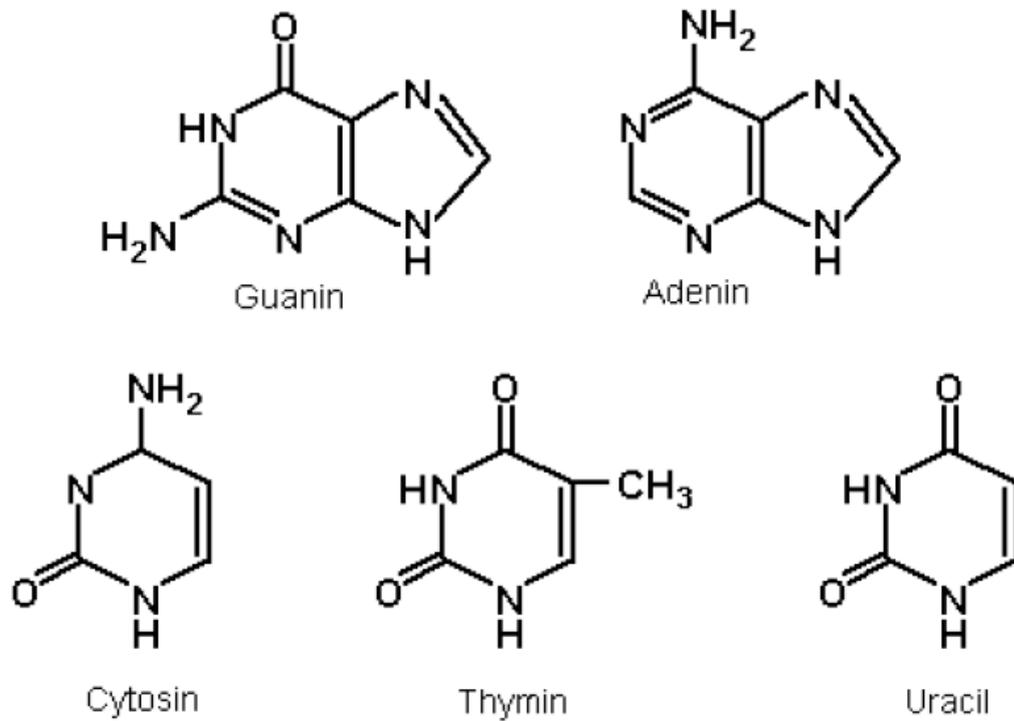
I cromosomi possono essere colorati con alcuni coloranti (Giemsa) che visualizzano una serie di bande. Il centromero è il punto più ristretto, qui vengono unite le due cromatidi che formano il cromosoma insieme, ed è qui che si forma il fuso durante la mitosi. Le bande sono numerate a partire dal centromero. I cromosomi sono costituiti dal centromero, un braccio corto (p), e un braccio lungo (q). Alcune delle bande possono essere suddivisa in sottobande. Le bande e le sottobande sono numerate iniziando dal centromero. Ad esempio, la posizione per il gene SDHD di # 11q23 significa: cromosoma 11, braccio lungo, banda 23.

I cromosomi sono formati da una struttura di DNA e proteine.

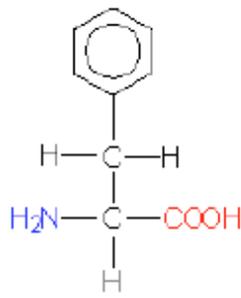
## DNA e amminoacidi

Il DNA è un unico pezzo di due filamenti a spirale, che sono tra loro collegati da fosfato e residui di zucchero. Il filamento di DNA è costituito dall'alternanza di gruppi fosfato e residui di zucchero. Ad ogni zucchero è collegata una delle quattro basi azotate: guanina (G), adenina (A), timina (T), e citosina (C) (Figura 64). L'unità di base, zucchero più fosfato viene chiamato nucleotide. Il numero e la sequenza dei nucleotidi determinano la sequenza degli amminoacidi e infine le dimensioni della proteina. Nel DNA umano sono

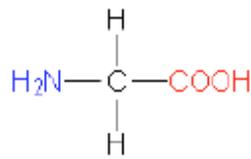
codificati venti amminoacidi. La struttura chimica degli amminoacidi è rappresentata in figura 65. Gli amminoacidi sono indicati da un codice di una o tre lettere (Tabella 7). Gli amminoacidi sono codificati nel DNA in modo che tre nucleotidi codifichino per un amminoacido. Questo è chiamato "codice genetico".



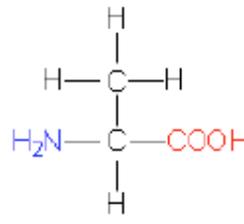
**Figura 64:** Le basi del DNA: adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T). Nel RNA la Timina è sostituito dall' uracile (U).



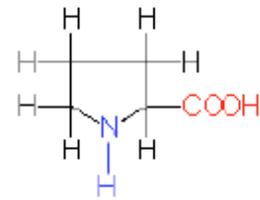
Phenylalanin  
(Phe; F)



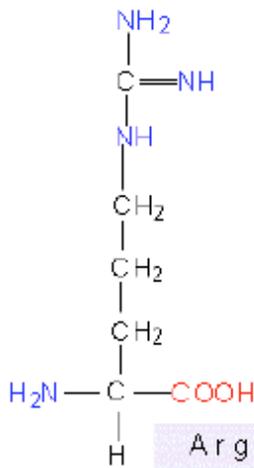
Glycin  
(Gly; G)



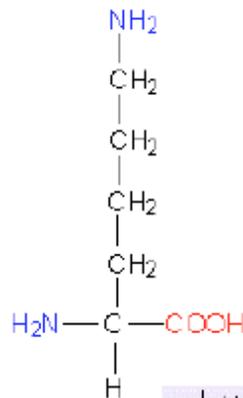
Alanin  
(Ala; A)



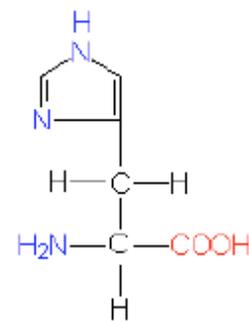
Prolin  
(Pro; P)



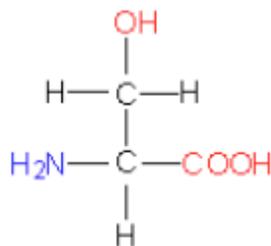
Arginin  
(Arg; R)



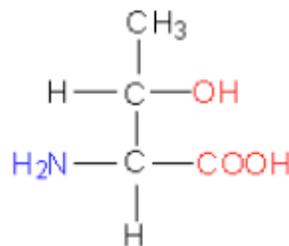
Lysin  
(Lys; K)



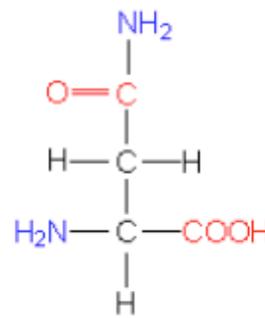
Histidin  
(His; H)



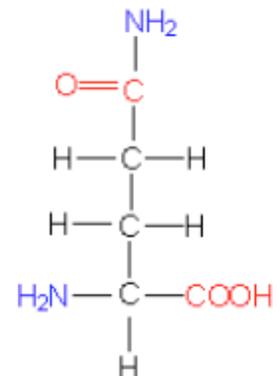
Serin  
(Ser; S)



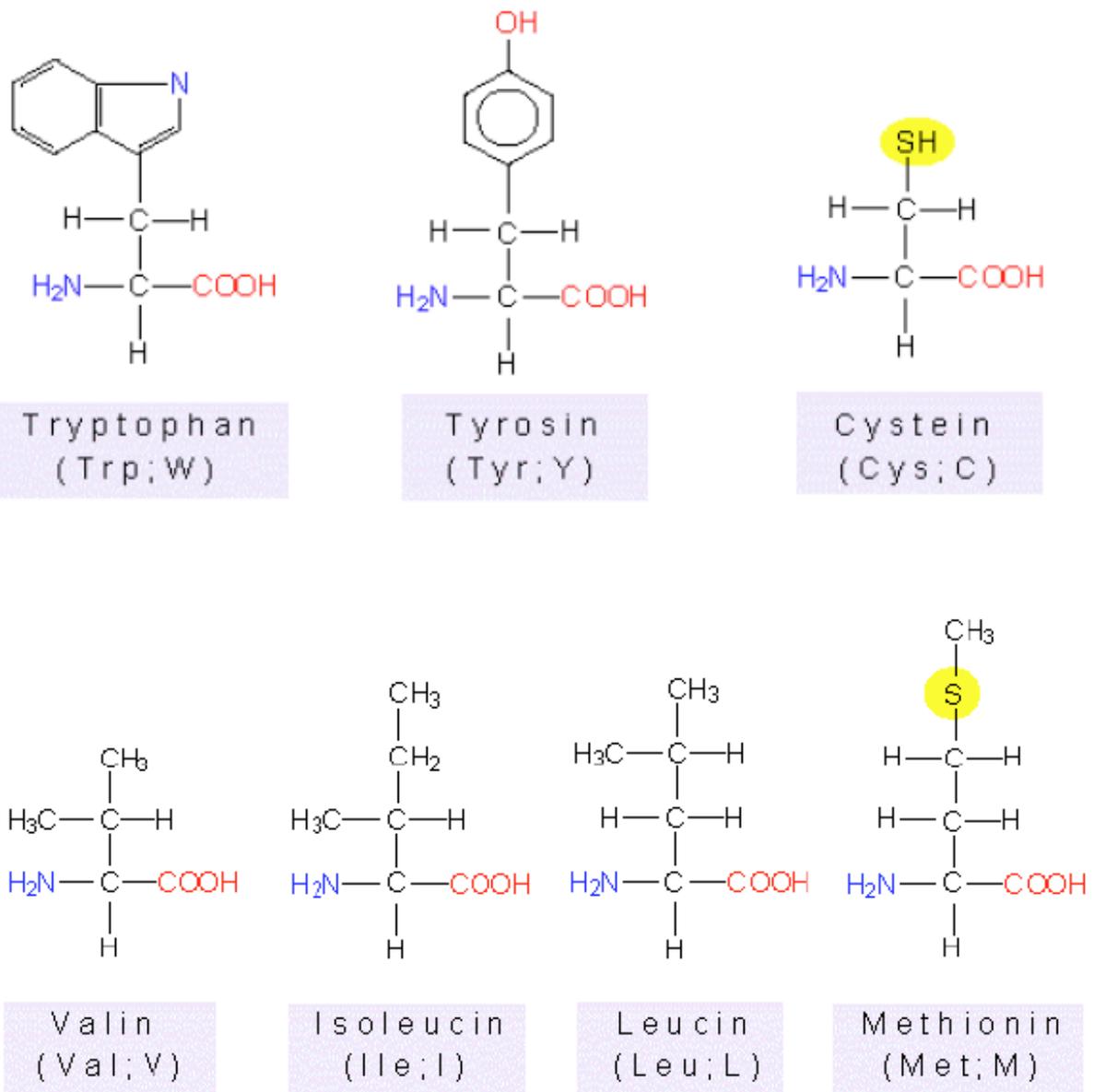
Threonin  
(Thr; T)



Asparagin  
(Asn; N)



Glutamin  
(Gln; Q)



**Figura 65:** La struttura chimica degli amminoacidi essenziali.

Tabella 7: Abbreviazioni degli amminoacidi

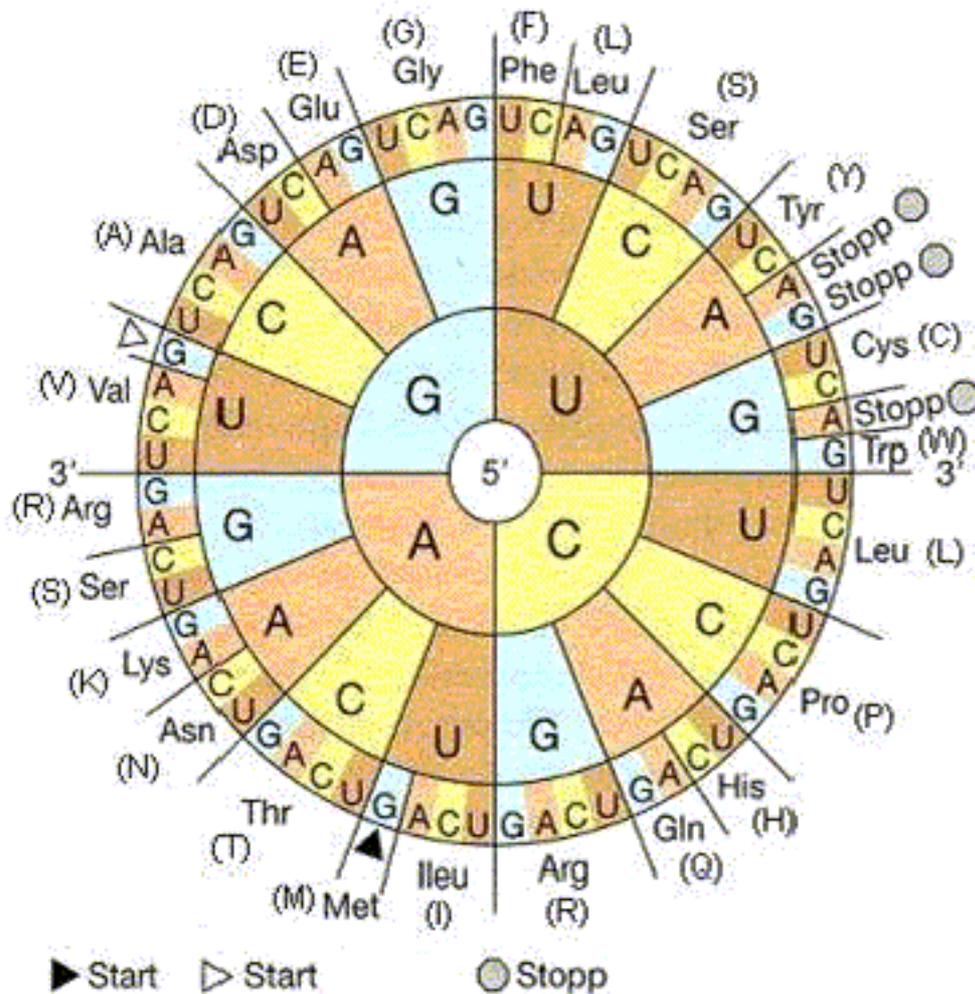
Amino Acid	Codice a 3 lettere	Codice a 1 lettera
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Acido aspartico	Asp	D
Asparagina	Asn	N
Cisteina	Cys	C
Glutammina	Glu	E
Acido glutammico	Gln	Q
Glicina	Gly	G
Isoleucina	Ile	I
Istidina	His	H

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

### Il codice genetico

Il codice genetico rappresenta la base della genetica umana moderna e condiziona molte importanti questioni biologiche e mediche. Cambiamenti nel codice genetico portano alla generazione di proteine anomale e anche i più piccoli cambiamenti possono avere conseguenze importanti.

Il codice genetico è definito dalla sequenza di basi del DNA. Tre basi, per esempio ATC, TCC, o GGG codificano per un amminoacido (AA). Le basi A, T, C, G possono teoricamente formare 64 diverse combinazioni di tre basi, le cosiddette triplette. Pertanto, ci sono molte più triplette rispetto ai 20 amminoacidi. Il codice genetico contiene anche le informazioni per l'inizio e la fine delle proteine. La partenza viene data dall'amminoacido Metionina, ovvero dal codice ATG. La fine è codificata dai cosiddetti codoni di stop: TGA (chiamato anche "opale", TAA ("ocra"), e TAG ("ambra") . Di conseguenza, ci sono 60 triplette disponibili per i restanti 19 amminoacidi. Alcuni amminoacidi possono essere codificati attraverso triplette differenti. Il fatto che alcuni amminoacidi siano codificati da più triplette definisce ciò che viene chiamata "degenerazione del codice genetico" (Figura 66).



**Figura 66:** Il codice genetico. Le basi di RNA sono incise nelle aree colorate. Le triplette possono essere lette dal centro alla periferia. La tripletta CAC per esempio codifica per l'amminoacido istidina (codice di tre lettere: la sua, una lettera del codice: H). Gli amminoacidi sono iscritti nel cerchio esterno con una o tre lettere in codice. Poiché l'uracile (U) è presente nel RNA al posto della timina (T) nel DNA, tutti U deve essere tradotti in T negli schemi. Si prega inoltre di fare riferimento alla tabella 7 per le abbreviazioni di aminoacidi. Da: Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., R. Hausmann - Berlin / Heidelberg / New York (Springer) 1970 per gentile concessione della casa editrice (per riferimento completo si veda la sezione riferimenti).

### DNA, RNA, esoni, introni, promotori

Il DNA genomico è il DNA che è presente nel nucleo delle cellule eucarioti. I globuli bianchi, chiamati anche leucociti, hanno un nucleo e contengono quindi anche loro il DNA genomico. Il DNA genomico serve per effettuare le indagini genetiche che vengono quindi eseguite utilizzando campioni di sangue.

Le informazioni per l'assemblaggio di una proteina devono essere trasportate dal nucleo ad altre strutture all'interno delle cellule. Per trasportare le informazioni dal nucleo, il DNA genomico viene tradotto in RNA (acido ribonucleico), il suo complementare. Il filamento di

RNA trasporta le informazioni al di fuori del nucleo ed è perciò chiamato anche RNA "messaggero" (mRNA). L'RNA viene utilizzato per assemblare le proteine nel citosol. L' RNA contiene basi di uracile (U) invece che di timina (T).

I geni sono composti da segmenti di DNA, i più grandi e con alcune caratteristiche strutturali. Questi segmenti sono chiamati promotori, esoni, e introni. La maggior parte dei geni sono costituiti da diversi esoni ed introni che sono numerati. Il promotore è responsabile dell'inizio e della fine della trascrizione di un gene.

Il primo esone inizia principalmente con il codone d'inizio (ATG = metionina). L'ultimo esone termina con un codone di stop (TGA, TAA, o TAG). Soltanto gli esoni contengono le informazioni per il montaggio di una certa proteina. L'importanza degli introni è in gran parte sconosciuta. L'mRNA è la "traduzione" del DNA di tutti gli esoni di un particolare gene. Le informazioni di tutti gli esoni devono essere riunite. Questo processo è chiamato "splicing". Un sito di "splicing" si trova all'inizio e alla fine di ogni introne. Questi siti di splicing sono formati da due nucleotidi (2 basi fosfato più lo zucchero residuo): citosina e guanina (CG) all'inizio di ogni introne e adenina e guanina (AG) alla fine di ogni introne. Se si volesse ritradurre l'mRNA in DNA, si otterrebbe un DNA contenente soltanto le informazioni di codifica: questo è anche chiamato cDNA (DNA complementare). I cDNA di tutti i geni noti possono essere consultati in apposite banche dati su Internet.

Variazioni del DNA e la loro scoperta nei cDNA ed nei codoni

L'ordine in cui sono disposte le basi viene chiamato sequenza e l'analisi dell'ordine la corretta individuazione delle basi viene chiamato sequenziamento. Il sequenziamento viene utilizzato per identificare una sequenza normale o degli eventuali cambiamenti nella sequenza (cosiddetti "variazioni"). La sequenza normale è anche chiamata "wild type". Se si identifica una variazione questa deve essere localizzata. Viene utilizzato il conteggio delle basi di cDNA. La nomenclatura del gene contiene il nome "c." per basi di cDNA, il numero, la base normale, il simbolo ">" che indica una sostituzione, e la base rilevata. VHL c. 505 T> C, per esempio, significa che nel gene VHL la timina, la base in posizione 505 del cDNA, è stata sostituita con la citosina. Nel caso la variazione riguardi il sito di splice, viene usato il numero della base del primo o dell'ultimo esone e si ricorre rispettivamente a +1, +2, o -2, -1. VHL c. 676+2 T> G, per esempio, significa che nel gene VHL la seconda base del sito di splice, che segue la base 676 del cDNA, viene modificata da timina a guanina.

Le modifiche delle basi devono essere analizzate per la loro posizione e per l'importanza

rivestita all'interno dei codoni. La numerazione dei codoni segue quella degli amminoacidi nel cDNA. La nomenclatura contiene la lettera "p." che sta per proteina ed è seguita da una o da tre lettere per l'amminoacido normale, il numero di amminoacidi, e il nuovo amminoacido. Per esempio, VHL p. A103L significa che nella proteina del VHL l'amminoacido alanina in posizione 103 è sostituito con la leucina. VHL p. Ala103Leu ha lo stesso significato. I cambiamenti di una base all'interno di un codone possono portare a risultati diversi:

1. Cambio di Amminoacido: TGC> TCC (da cisteina a serina, p.Cys55Ser).
2. Codone di stop: TGC> TGA (cisteina a opale = arresto o X; p.Cys55X).
3. Nessun cambiamento di amminoacidi: TGC> TGT (cisteina a cisteina, p.Cys55Cys).

Mutazioni e polimorfismi.

Il termine "mutazione" non è usato nel modo corretto. In questo opuscolo e generalmente, per "mutazione" si intende un cambiamento del gene che porta a una malattia. Il termine neutro di "variazione", invece, distingue le mutazioni dai polimorfismi (variazioni del DNA che non causano malattie). Lo spettro delle mutazioni è grande. Le mutazioni possono essere costituite dalla sostituzione di una singola base, e in questo caso parliamo di mutazione puntiforme, oppure può comprendere delezioni di grandi regioni, come anche riarrangiamenti complessi.

Modifiche del DNA (variazioni), che sono per lo più considerate mutazioni.

Le variazioni del DNA che sono per lo più considerate patogene, nel senso di causare una malattia allo stesso modo di una mutazione, sono codoni di stop, piccole delezioni dentro un esone o piccole inserzioni. Sono considerati patogeni anche diversi riarrangiamenti di un gene oppure grandi delezioni che comprendono un intero esone.

La maggior parte delle mutazioni sono mutazioni puntiformi che portano a modifiche di amminoacidi o di un codone di stop. Non vi è alcun accordo generale per quanto riguarda i criteri per stabilire quando una variante del DNA missenso sia patogena o meno. Ci sono un certo numero di programmi di predizione, la cosiddetta analisi in silico, che supporta l'interpretazione delle variazioni come pro o contro patogene. In aggiunta ci sono sequenze di DNA all'interno dei geni che sono altamente conservate rispetto ad altre. Se una variazione missenso colpisce le sequenze di DNA altamente conservate, è molto probabile che sia patogena. Altri argomenti sono la cosegregazione della malattia con varianti di DNA missenso e il controllo del DNA nel sangue di individui sani per particolare

variante del DNA.

Ci si deve servire il più possibile di questi strumenti.

In questo opuscolo vengono riassunte le mutazioni nel seguente modo: le mutazioni che portano a interruzioni sono chiamate " mutazionitroncanti " e mutazioni senza interruzioni sono chiamate "mutazioni non troncanti".

#### Mutazioni troncanti

1. Mutazioni di arresto del codone: queste mutazioni interessano una base e modificano una tripletta in una delle seguenti: TAA (ocra), TAG (ambra), o TGA (opale). Ocra, ambra o opale vengono modificate in una "X", per esempio Cys13X, e in questo caso la proteina viene troncata dopo 12 aminoacidi.

2. Mutazioni nel sito di Splice: solitamente un nucleotide è modificato dopo uno o due basi dopo l'esone o prima dell'esone successivo, ad esempio gene x c.553 +2 T> G. Di conseguenza, in questa proteina, la composizione dell'esone verrà modificata.

3. Mutazioni "frame-shift": l'inserimento o l'eliminazione di uno o due nucleotidi (o 4, 5, 7, 8, 10, 11, ecc...nucleotidi), cambia la cornice della traduzione della proteina. L'inserimento di un A alla posizione 5 modifica la sequenza ATG-TTG-CCG-TGC-CCT-AAG in ATG-TAT-GCC-GTG-CCC-TAA-G. Il sesto codone diventa quindi TAA che è un codone di stop. A livello proteico, alla mutazione viene assegnato il nome p.Leu2Tyrfs6X: la leucina in posizione 2 diventa tirosina attraverso un cambio di cornice e il quarto codone si modifica quindi in un codone di arresto (X). Alcune inserzioni o delezioni non portano ad un codone di stop, ma ad un cambiamento del sito di splicing che porta anche alla sintesi di una proteina diversa.

4. Grandi delezioni e riarrangiamenti possono anche portare ad un accorciamento della proteina. L'identificazione dell'esone mancante viene eseguita utilizzando MLPA o QMPSF. Il preciso punto di rottura e il riarrangiamento non sono descritti nel dettaglio. L'analisi del gene VHL nel laboratorio di Friburgo ha stabilito che le grandi delezioni sono variabili da famiglia a famiglia.

5. Mutazioni con inserzioni o delezioni di uno o più codoni sono rare. Non è del tutto chiaro se queste mutazioni possano portare allo sviluppo della malattia, ma si presume di sì.

Mutazioni Non troncanti (mutazioni missenso).

Mutazioni missenso, sono variazioni di amminoacidi che portano allo sviluppo di una malattia. Generalmente, un nucleotide viene sostituito con un altro nucleotide (mutazioni puntiformi). A volte vengono sostituite due o tre basi. Un buon esempio è la mutazione del codone 918 del gene RET, RET p.C634W o VHL p.Y98H. Esso si applica a entrambe le mutazioni poichè, nelle famiglie affette, soltanto i portatori di questa mutazione sviluppano la malattia. Questo fenomeno si chiama co-segregazione. Inoltre, non è stato possibile rilevare le mutazioni in donatori di sangue normali. Entrambi i requisiti devono essere soddisfatti prima che le variazioni missenso del DNA siano classificate come mutazioni.

## 22. Tabelle di mutazioni rilevate nel laboratorio di Friburgo

Nelle tabelle seguenti, sono elencate le mutazioni dei geni RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC, e SDHD. Ogni mutazione è stata identificata dal laboratorio di Friburgo ed è associata con il feocromocitoma o con i tumori del glomo.

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

Tabella 8: Mutazioni selezionate del gene NF1 che sono state identificate nel laboratorio di Friburgo. La mutazione NF1c.2849 ins TT era omozigote.

Mutazione/codone	Amminoacidi	Esone	Lesione o malattia associata
diverse mutazioni di RET 609 5	C609R or G or S or F	10	Carcinoma midollare della tiroide HPT solo per C609S
diverse mutazioni di RET 611 3	C611Y or W or F	10	Carcinoma midollare della tiroide HPT solo per C611Y
diverse mutazioni di RET 618 6	C618S or R or G or Y or F	10	Carcinoma midollare della tiroide HPT solo per C618T
diverse mutazioni di RET 620 4	C620R or G or S or F	10	Carcinoma midollare della tiroide HPT solo per C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Carcinoma midollare della tiroide
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	Carcinoma midollare della tiroide
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Carcinoma midollare della tiroide
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Carcinoma midollare della tiroide
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Carcinoma midollare della tiroide
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Carcinoma midollare della tiroide
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Carcinoma midollare della tiroide di tipo Marfan, Neuroma della mucosa

Tabella 9: Mutazioni in pazienti con neoplasia endocrina multipla di tipo 2 e con Feocromocitoma. Ulteriori informazioni riguardo alle mutazioni nell'esone 10 possono essere trovate in Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010;32:51-8.

Mutazione seconda la vecchia numerazione	Mutazione secondo la nuova numerazione	Amminoacido	Esone	Pubblicate in internet	Feopazienti/ numero totale di portatori di mutazioni a Friburgo	Lesione associata a una data mutazione
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	nessuna
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	nessuna
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	nessuna
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	nessuna
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	-	1/2	E, C, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	1/2	E, C, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	E, C
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	E, C, K, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	K
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	nessuna
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	nessuna
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	None

VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	E, C, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Difetto di splicing	1	*	3/5	E, C, K, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	E, C, K, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	nessuna
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	nessuna
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	Difetto di splicing	2	*	1/4	E, C, K, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Difetto di splicing	3	*	1/6	E, C, K, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	nessuna
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	nessuna
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	nessuna
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	E, C, K, P, I
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	E, C
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	E, C, K, P, I
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	I
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	3/4	E, C
VHL Delezione esone 1	VHL Delezione esone 1	Delezione	1		1/16	E, C, K, P, I
VHL Delezione esone 1+2	VHL Delezione esone 1+2	Delezione	1+2		1/8	E, C, K, P
VHL Delezione esone 2	VHL Delezione esone 2	Delezione	2		1/11	E, C, K, P
VHL Delezione esone 1-3	VHL Delezione esone 1-3	Delezione	1-3		1/55	E, C, K, P, I
VHL Delezione esone 2+3	VHL Delezione esone 2+3	Delezione	2+3			E, C, K, P
VHL Delezione esone 3	VHL Delezione esone 3	Delezione	3			E, C, K, P, I

Tabella 10: Mutazioni del gene VHL nei pazienti con Feocromocitoma che sono state identificate nel laboratorio di Friburgo.

Abbreviazioni per i tumori o per cisti in altri organi: E=tumore degli occhi, C=tumore del sistema nervoso centrale, K=tumore del rene, P=cisti del pancreas, I=tumori insulari pancreatici

\*Mutazioni che sono state pubblicate su internet.

Gli autori hanno pubblicato un opuscolo separato per la mutazione VHLp.Y98H in tedesco.

Le mutazioni VHL sono pubblicate nel seguente sito internet: [www.umd.be/VHL/](http://www.umd.be/VHL/).

## 24. Riferimenti bibliografici

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

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

Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. *J Endourol.* 2002 Apr;16(3):171-4.

Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Strompf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23:8812-8

Amar, L.; Servais, A.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Zinzindohoue, F.; Chatellier, G.; Plouin, P.F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005b Apr;90(4):2110-2116.

American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):565-612. Review. Erratum in: *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1295

Andersen GS Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of phaeochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *Journal of Human Hypertension* 1988;2:187-189

Anouar, Y.; Desmoucelles, C.; Yon, L.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide (SgII(187-252)) in adult and fetal human adrenal glands using antibodies raised against the human recombinant peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998a Aug;83(8):2944-2951.

Anouar, Y.; Yon, L.; Desmoucelles, C.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res.* 1998b Aug-Nov;24(3-4):731-736.

Anouar, Y.; Yon, L.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Barbier, L.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Grouzmann, E.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Elkahloun, A.G. Development of novel tools for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma using peptide marker immunoassay and gene expression profiling approaches. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:533-540.

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

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

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

Azizi, M.; Fumeron, C.; Jebara, V.; Day, M.; Fagon, J.Y.; Plouin, P.F. Pheochromocytoma revealed by type A acute aortic dissection. *J Hum Hypertens.* 1994 Jan;8(1):69-70.

Badenhop RF, Cherian S, Lord RS, Baysal BE, Taschner PE, Schofield PR. Novel mutation in the SDHD gene in pedigree with familial carotid body paraganglioma and sensorineural hearing loss genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:255-263

- Bausch B, Borozdin W, Neumann HP and the European-American Pheochromocytoma Study working Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 2006;354(25): 2729-31.
- Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Opocher G, Eng C and Neumann HP Genetic and Clinical Investigation of Pheochromocytoma: A 22-year experience, from Freiburg, Germany to International Effort. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073: 112-121.
- Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C, Allolio B and Neumann HP. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9): 3478-81
- Bausch B, 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 Phaeochromocytoma 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 phaeochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet.* 2003 Jun;40(6):e75.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermesen 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 phaeochromocytoma. *Lancet Oncol.* 2010 Apr;11(4):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
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermesen MA, Suarez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. In: *Lancet Oncol.* 2010;11:366-372
- Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings* 1983;58:802-804
- Beldjord, C.; Desclaux-Arramond, F.; Raffin-Sanson, M.; Corvol, J.C.; De Keyzer, Y.; Luton, J.P.; Plouin, P.F.; Bertagna, X. The RET protooncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jul;80(7):2063-2068.
- Benn, D.E.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Reilly, J.R.; Bertherat, J.; Burgess, J.; Byth, K.; Croxson, M.; Dahia, P.L.; Elston, M.; Gimm, O.; Henley, D.; Herman, P.; Murday, V.; Niccoli-Sire, P.; Pasiaka, J.L.; Rohmer, V.; Tucker, K.; Jeunemaitre, X.; Marsh, D.J.; Plouin, P.F.; Robinson, B.G. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;91(3):827-836.
- Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HP. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1938-44.

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

Brauckhoff M, 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. *Clinical Nuclear Medicine* 2006;31(1):39-41

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

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

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

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

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

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

Cascon A, Landa Í, 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 May;94(5):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 Sep;41(9):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 Jun;28(6):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 Aug;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 Jun 19;43(7):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 Natl Acad Sci USA* 2001;98:1118-1123

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eric Z, 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 Oct 15;15(20):6378-85. Epub 2009 Oct 13
- Eric Z, Neumann HPH. Clinical question: When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 epub ahead
- Favier, J.; Briere, J.J.; Strompf, L.; Amar, L.; Filali, M.; Jeunemaitre, X.; Rustin, P.; Gimenez-Roqueplo, A.P. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res*. 2005;63(4):171-179.
- Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:675-677
- Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, Cybulla M, Wilhelm C, Kohlhase J, Scherer G, Neumann HP. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlations in VHL patients. *Hum Mutat*. 2009 May;30(5):776-86.
- Frank-Raue K, Rybicki LA, Eric Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hüfner M, Wohllk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwertynska M, Skasko E, Barontini M, Sanso G, Vorländer C, Maia AL, Patocs A, Links TP, de Groot JW, Kerstens MN, Valk GD, Miehle K, Musholt TJ, Biarnes J, Damjanovic S, Muresan M, Wüster C, Fassnacht M, Peczkowska M, Fauth C, Golcher H, Walter MA, Pichl J, Raue F, Eng C, Neumann HP; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat*. 2011 Jan;32(1):51-8.
- Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1992 Oct 1;327(14):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.; Jedynek, C.P.; Peillon, F.; Derome, P.J. [Prolactin microadenoma in men. Study of 14 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1992;143(2):94-97.
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X; COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63(17):5615-21.
- Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann HP, Opocher G, Maher ER, Plouin PF. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clinical Endocrinology* 2006;65(6):699-705
- Gimenez-Roqueplo 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, A.P. New advances in the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:112-121.
- Gimenez-Roqueplo, A.P.; Burnichon, N.; Amar, L.; Favier, J.; Jeunemaitre, X.; Plouin, P.F. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008 Apr;35(4):376-379.
- 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 paraganglioma system. *Armed Forces Institute of Pathology* 1974

- Grumolato, L.; Elkahlon, A.G.; Ghzili, H.; Alexandre, D.; Coulouarn, C.; Yon, L.; Salier, J.P.; Eiden, L.E.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Microarray and suppression subtractive hybridization analyses of gene expression in pheochromocytoma cells reveal pleiotropic effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on cell proliferation, survival, and adhesion. *Endocrinology*. 2003 Jun;144(6):2368-2379.
- Guerin, M.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Pierre, A.; El-Yamani, F.Z.; Montero-Hadjadje, M.; Dubessy, C.; Magoul, R.; Lihmann, I.; Anouar, Y.; Yon, L. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: Implications for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma. *Regul Pept*. Nov 30;165(1):21-29.
- Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turquier, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Involvement of multiple signaling pathways in PACAP-induced EM66 secretion from chromaffin cells. *Regul Pept*. 2006a Nov 15;137(1-2):79-88.
- Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turquier, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. PACAP stimulates the release of the secretogranin II-derived peptide EM66 from chromaffin cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2006b Jul;1070:309-312.
- Guillemot, J.; Anouar, Y.; Montero-Hadjadje, M.; Grouzmann, E.; Grumolato, L.; Roshmaninho-Salgado, J.; Turquier, V.; Duparc, C.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Klein, M.; Muresan, M.; Chow, B.K.; Vaudry, H.; Yon, L. Circulating EM66 is a highly sensitive marker for the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *Int J Cancer*. 2006c Apr 15;118(8):2003-2012.
- Guillemot, J.; Barbier, L.; Thouennon, E.; Vallet-Erdtmann, V.; Montero-Hadjadje, M.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Plouin, P.F.; Seidah, N.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Expression and processing of the neuroendocrine protein secretogranin II in benign and malignant pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006d Aug;1073:527-532.
- Guillemot, J.; Compagnon, P.; Cartier, D.; Thouennon, E.; Bastard, C.; Lihmann, I.; Pichon, P.; Thuillez, C.; Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Anouar, Y.; Kuhn, J.M.; Yon, L.; Lefebvre, H. Metoclopramide stimulates catecholamine- and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT<sub>4</sub>) receptors. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar;16(1):281-290.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57
- Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*. 2009 Aug 28;325(5944):1139-42.
- Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1985;55:471-475
- Hoegerle S, 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 Nov;57(5):629-634.
- Langrehr JM, Bahra M, Kristiansen G, Neumann HP, Neumann LM, Plöckinger U, Lopez-Hänninen E. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. *J Pediatr Surg*. 2007;42:1291-4
- Lenders JW, 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 Enocrine Related Cancer, in press
- 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 Apr;67(4):693-6. Epub 2006 Apr 11.
- 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, Wohlk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15
- Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, Feingold M, Calmettes C Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med*. 1995 Oct;238(4):363-7.
- Nathanson K, Baysal B, Drovdic C, Komminoth P, Neumann H. Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes characterized by SDHB, SDHC and SDHD mutations. In: DeLellis R, Heitz PU, Lloyd R, Eng C, eds, Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs), IARC Press, Lyon 2003
- Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15.

- Neumann 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, Gläser 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, H.P.H. et al in: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G (eds): Rare Kidney Diseases. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2001, vol 136, pp 193-207
- Neumann HP, Erlic Z, Boedecker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Strohm M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Esser D, Walter MA, Kaftan H, Stöver T, Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kühnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Välimäki M, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A, Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res*. 2009 Apr 15;69(8):3650-6.
- Nguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, Bastie D, Maes B, Chabrier G, Chabre O, Rohmer V, Lecomte P, Henry JF, Conte-Devolx B; French Calcitonin Tumors Study Group. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2001 Jan;144(1):37-44
- Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nature 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 Dec;93(12):4818-25. Epub 2008 Sep 30

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)*. Mar;71(2):76-82.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Laloo F, Izatt L, Cole TR, Armstrong R, Kumar VK, Morrison PJ, Atkinson AB, Douglas F, Ball SG, Cook J, Srirangalingam U, Killick P, Kirby G, Aylwin S, Woodward ER, Evans DG, Hodgson SV, Murday V, Chew SL, Connell JM, Blundell TL, Macdonald F, Maher ER. Tumor risks and genotype-phenotype-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(16):2057-63

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

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

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 Chromosome Cancer* 2001;31:274-281

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

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

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

- Thouennon, E.; Pierre, A.; Tanguy, Y.; Guillemot, J.; Manecka, D.L.; Guerin, M.; Ouafik, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullin RDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endocr Relat Cancer*. Sep;17(3):637-651.
- Thouennon, E.; Pierre, A.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol*. Nov;30(8):1383-1389.
- 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, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun;16(2):391-400.
- Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2262-9.
- Timmers 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, Derckx P, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruïne AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, 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 Aug;10(8):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 Sep;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 Nov;162(5):1582-6.
- Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol*. 2000 Jul;164(1):14-7.
- Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *British Journal of Surgery* 2005;92(6):719-23
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006;140:943-8
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW and Mann K Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. *World Journal of Surgery* 2006;30: 1-10.

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

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

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

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

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

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