

Feocromocitoma



*Causa di morte improvvisa (diagnosi autoptica)
Alta morbilità e mortalità (non diagnosticato)
Guaribile con terapia chirurgica*



Ipertensione + cefalea + cardiopalmo + sudorazione

Ipertensione resistente o maligna soprattutto nei giovani

Crisi ipertensive labili con parossismi senza evidenza di ipertensione stabile

Ipertensione grave non spiegabile

Shock durante anestesia chirurgica

Risposta paradossa al trattamento antipertensivo

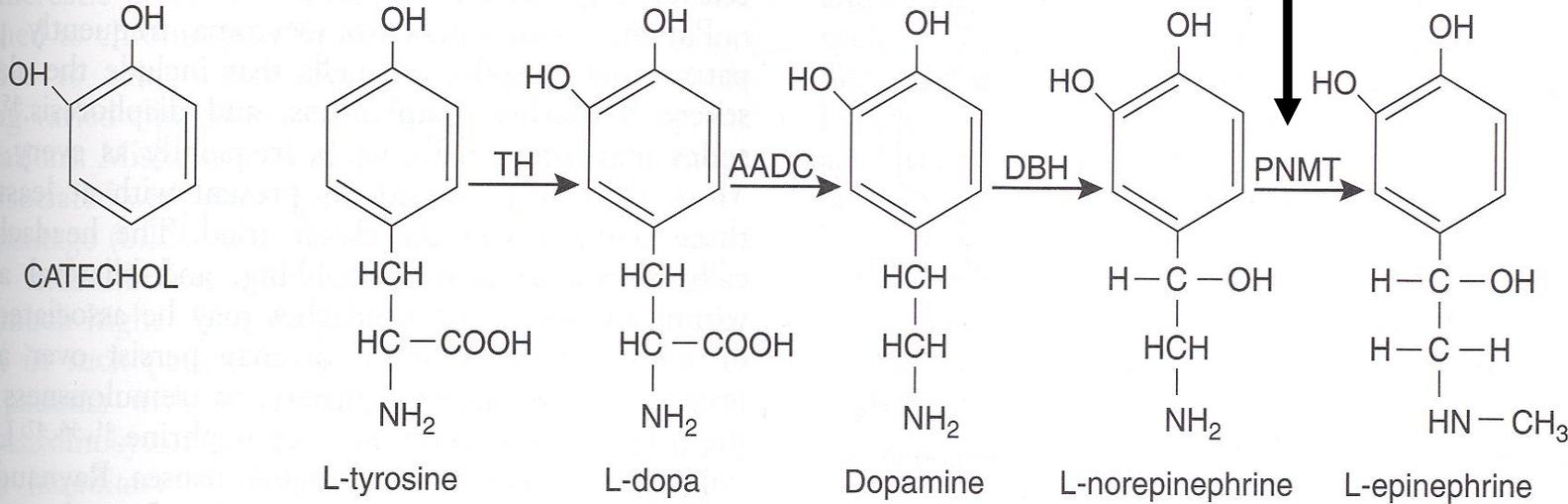
Ipotensione ortostatica in un paziente non trattato

Antecedenti familiari che suggeriscono patologie poliendocrine

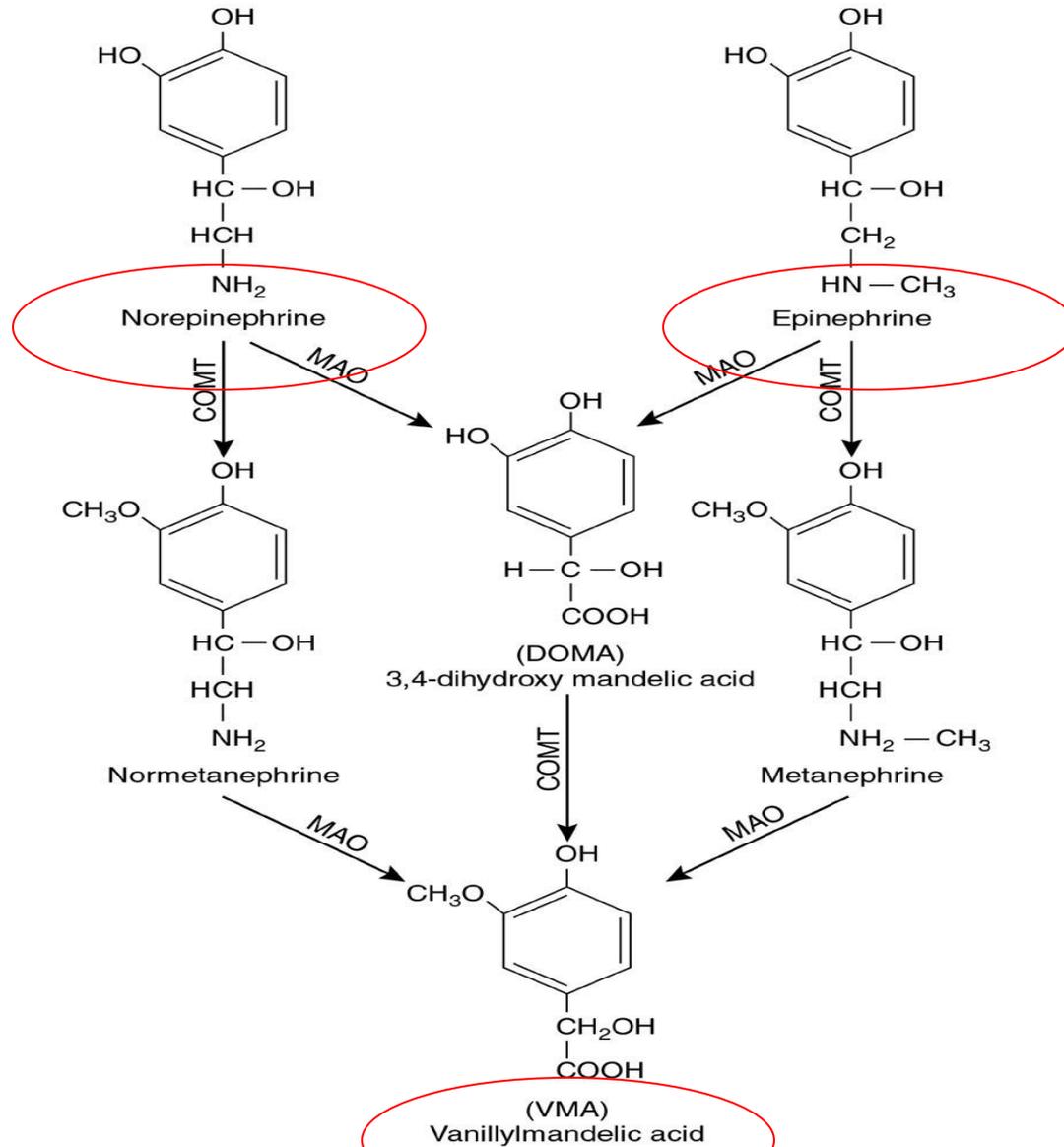
Massa surrenale casuale

Glucocorticoidi

BIOSYNTHETIC PATHWAYS FOR CATECHOLAMINES



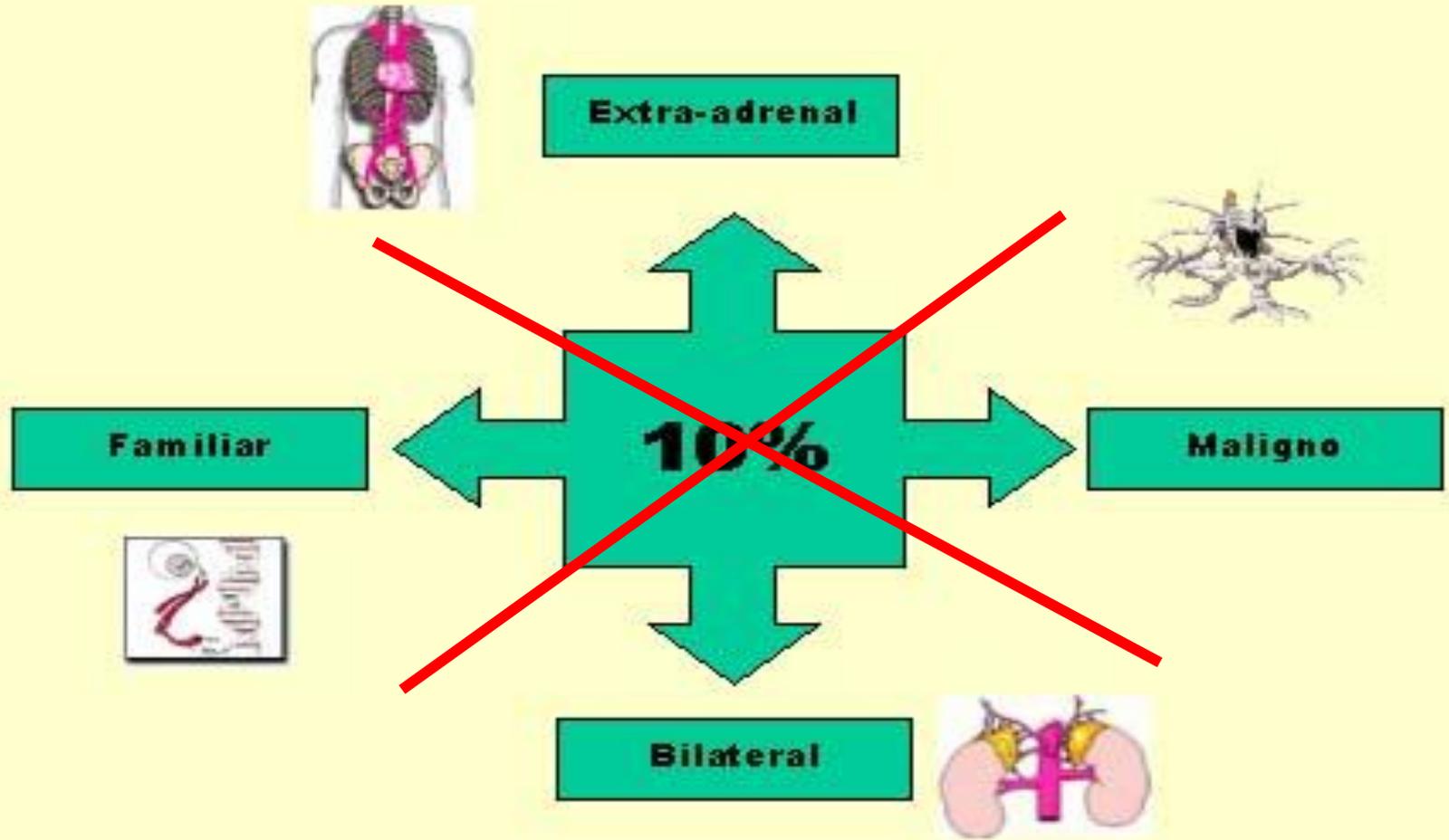
CATABOLISM OF CATECHOLAMINES



FEOCROMOCITOMA: SEGNI E SINTOMI

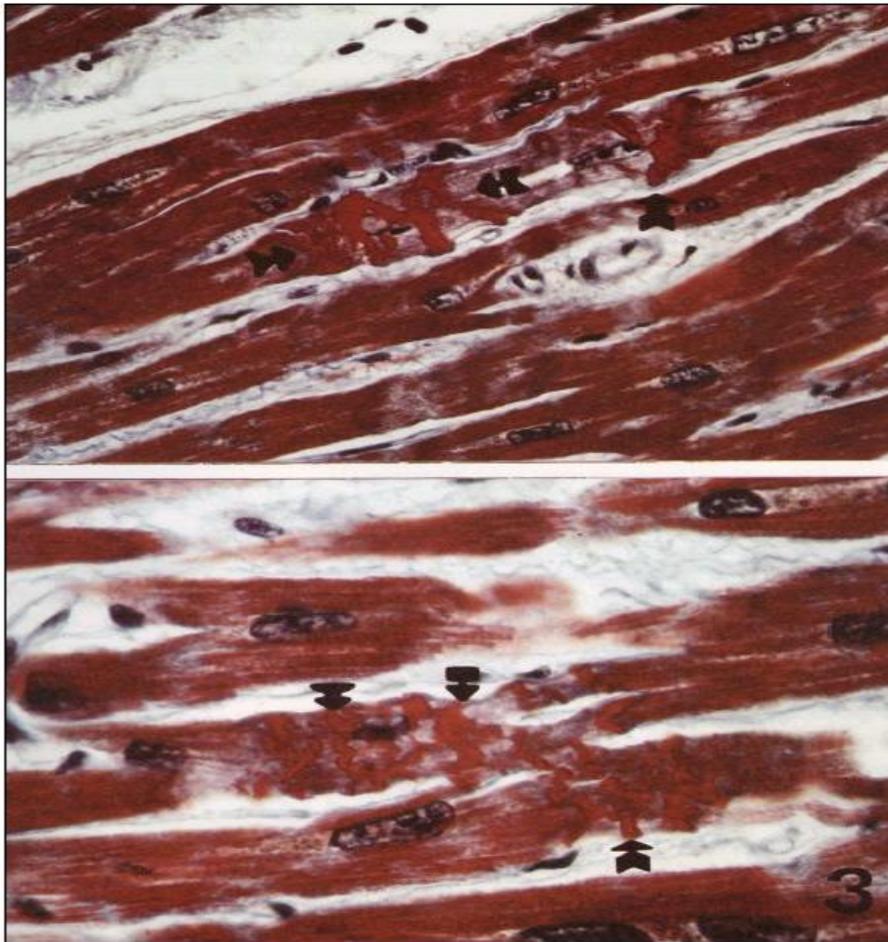
Ipertensione	90%-100%	Astenia	28%
Cefalea	80%	Dispnea	19%
Sudorazione	71%	Calore	18%
Palpitazioni	64%	Parestesie	11%
Nausea/pallore	42%	Disturbi visivi	11%
Agitazione/Tremori	31%	Disappetenza/malessere	7%
Dolore toracico/addome	64%	Perdita di peso	6%

Feocromocitoma



FEOCROMOCITOMA:

Miocardipatia da catecolamine



▲ Foto nº 3.- **Miocarditis epinefrínica** (catecolamínica). Miocardiocitos aislados presentan **necrosis en bandas de contracción (flechas)**, el daño miocárdico agudo más precoz distinguible microscópicamente, de distribución multifocal, no vasculo-dependiente. 480 y 756 X. Tricrómico e Masson.

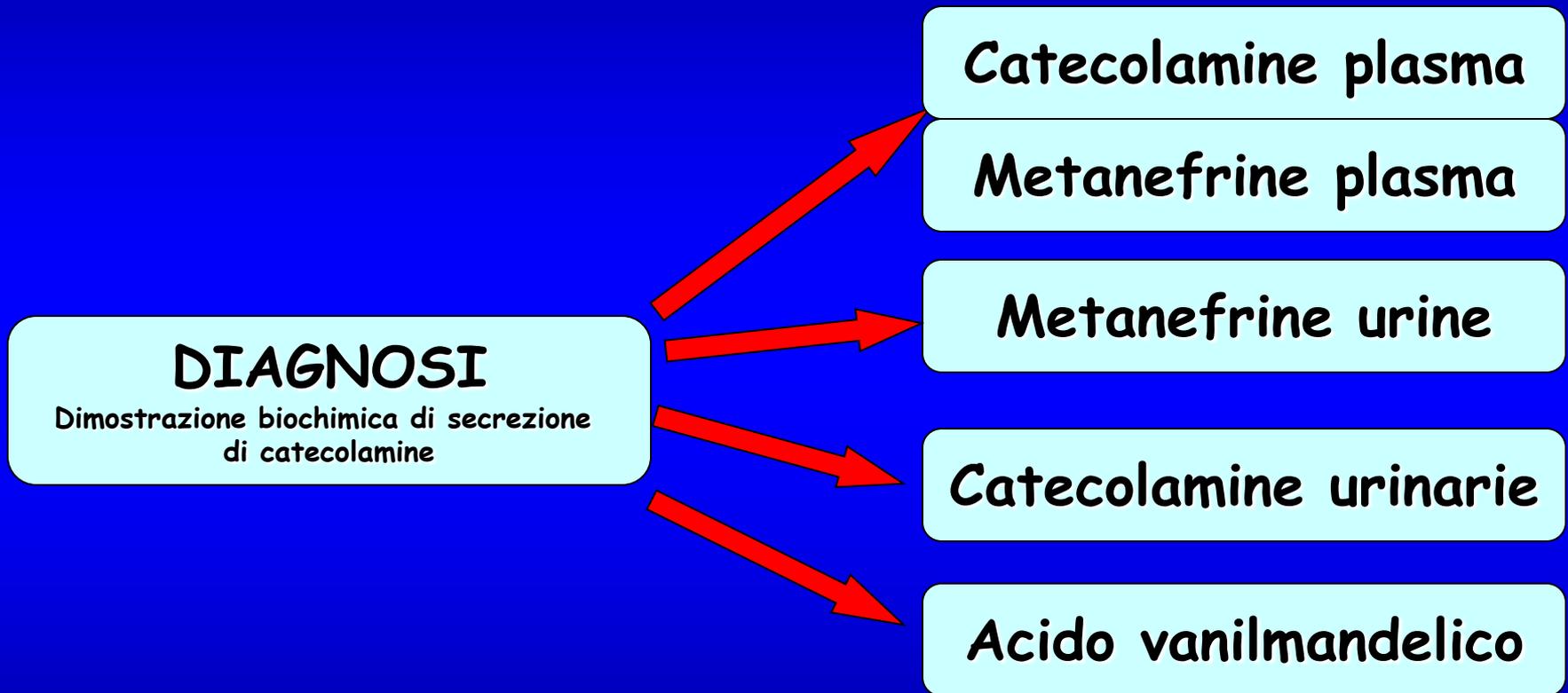
Instabilità del miocardio che predispone ad aritmie ventricolari dovuta all'effetto tossico delle catecolamine.

Alterazioni ischemiche per vasocostrizione acuta delle coronarie e delle arteriole intramiocardiche .

Reperto autoptico:

Necrosi delle bande di contrazione (bande di ipercontrazione dei filamenti di actina e di miosina con accumulo di materiale contrattile (bande Z)

FEOCROMOCITOMA: ALGORITMO



DIAGNOSI FEOCROMOCITOMA

- **Dosaggio Catecolamine plasmatiche (DA, A, NA)** durante crisi ipertensiva (emivita :circa 3 min) : massima sensibilità, ma problemi di disponibilità, di raccolta e di stabilità del campione.
- **Dosaggio metanefrine libere plasmatiche:** se disponibile, migliore accuratezza diagnostica
- **Dosaggio frazionato metanefrine urinarie**
- **Dosaggio catecolamine urinarie**
Evitare stress ed esercizio fisico durante la raccolta
Farmaci che interferiscono con il dosaggio: Reserpina, Alfa-metil-DOPA, Levodopa, Inibitori delle MAO, Amine simpaticomimetiche, Decogestionanti nasali, broncodilatatori, agonisti alfa-2, bloccanti i canali del calcio, bromocriptina, fenotiazine, antidepressivi triciclici, alfa e beta- bloccanti

DIAGNOSI FEOCROMOCITOMA

Dosaggio Cromogranina A e Adrenomedullina:

Markers aspecifici di differenziazione e proliferazione neuroendocrina
i loro livelli correlano con le concentrazioni
plasmatiche di metanefrine.
Sensibilità del 76.2% e 81%,
specificità del 97.7% e 90.7%.
Tumori. Gian-Feb;91(1):53-8

• **Test inibizione con clonidina:** agonista centrale alfa-2 recettori e sopprime
il rilascio di catecolamine, ma non influisce sul rilascio da parte di neoplasie

0.3 mg clonidina 2-3h NEGATIVO se riduzione catecolamine del 50%
o <3 nmol/L (500 pg/ml)

basso numero di falsi negativi

Test di stimolo con Glucagone:

1 mg ev Glucagone POSITIVO se 2 min incremento 3 volte catecolamine bas
o >12 mmol/L

praticamente abbandonato per i suoi potenziali effetti dannosi

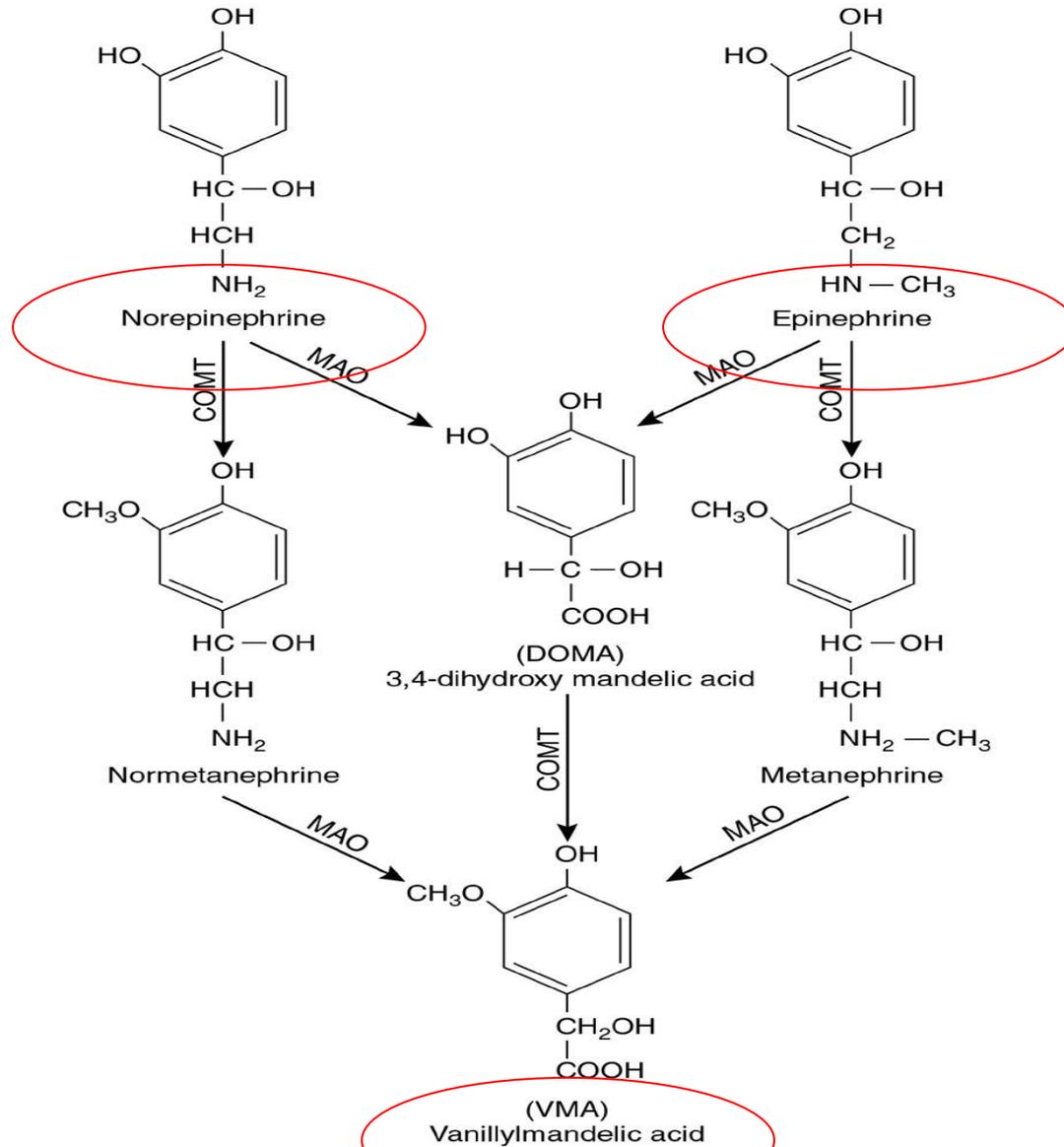
DIAGNOSI FEOCROMOCITOMA: VMA

Principale metabolita urinario delle catecolamine

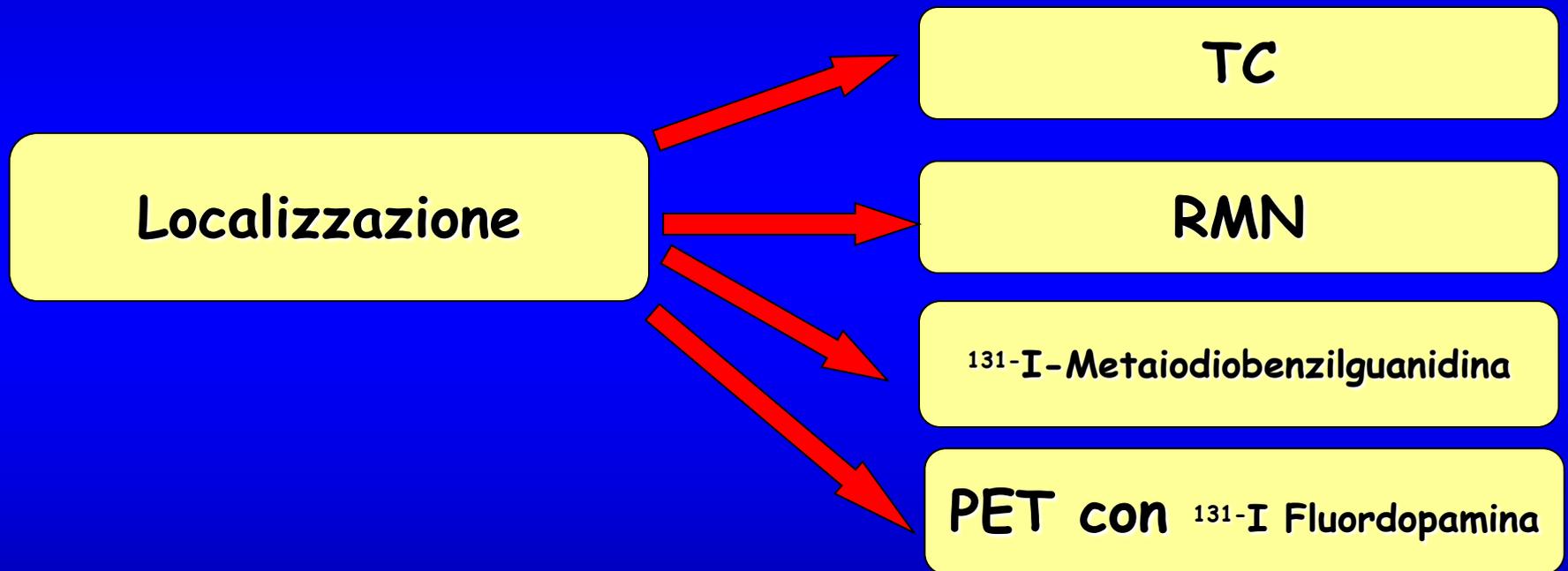
Raccolta urine 24 h acidificate (10 ml HCl 6/Mol/L)

- Durante la raccolta evitare stress ed esercizio fisico
- Evitare nelle 72 ore precedenti il test i seguenti alimenti:
banane, cioccolato, noccioline, cereali, grano, the, caffè, gelatine,
frutti a base di citrato, vaniglia, formaggio, frutti canditi,
gomme americane, bevande gassate, pastiglie anti-tosse.
- Sospendere eventuali inibitori della MAO prima del test
- **Test specifico, ma poco sensibile (70%) : se negativo, ripetere durante crisi ipertensive ed associare tests più sensibili**

CATABOLISM OF CATECHOLAMINES

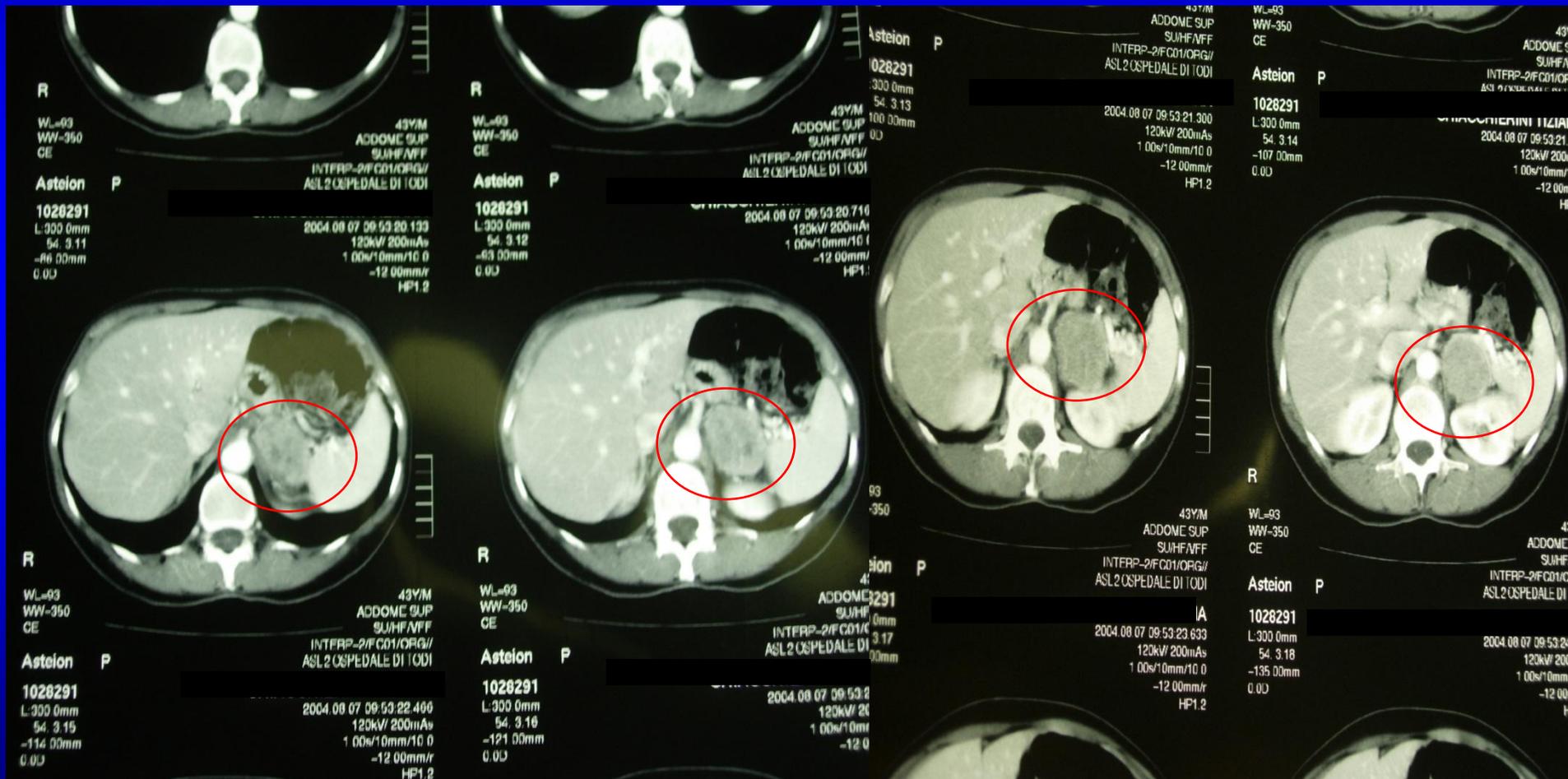


FEOCROMOCITOMA: ALGORITMO



Caso clinico: TC

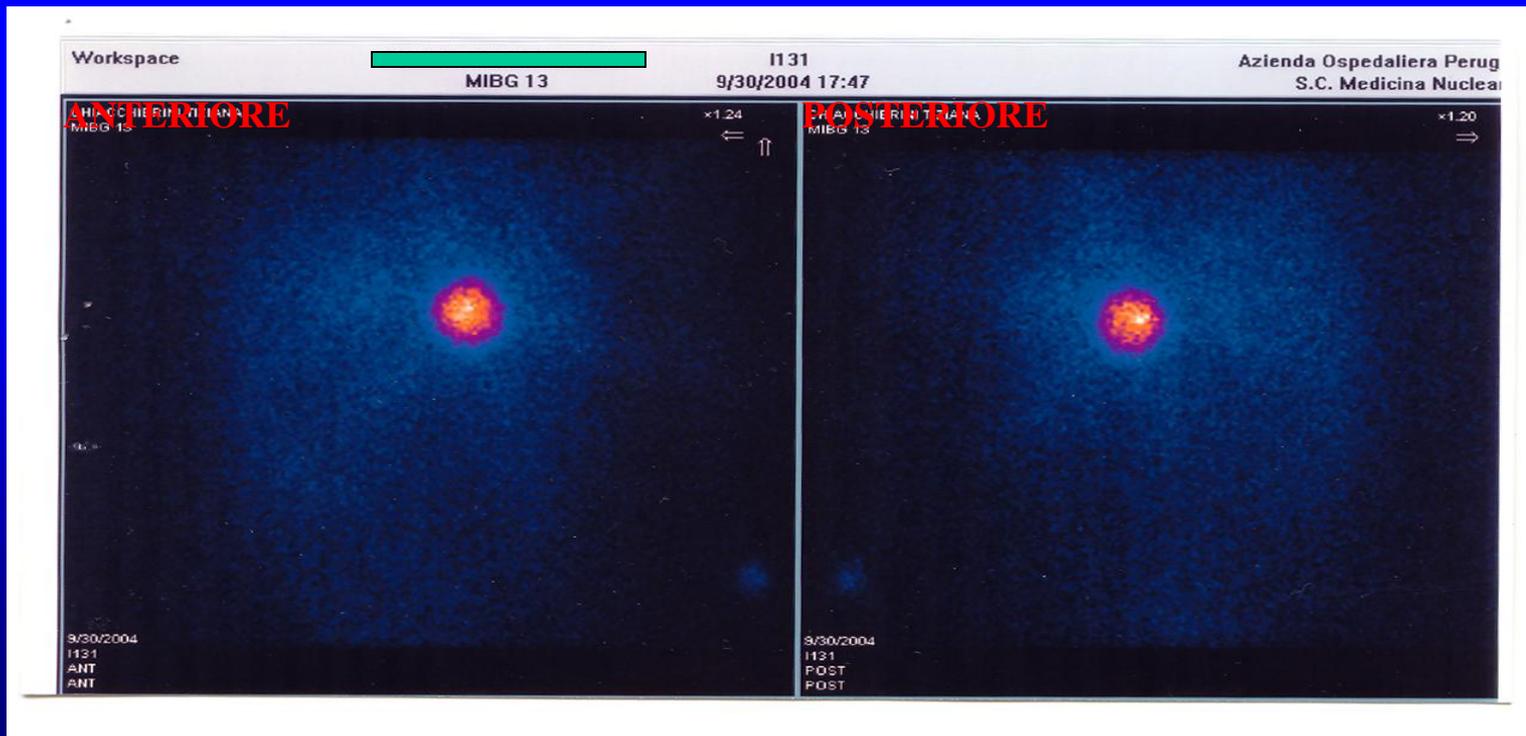
sensibilità: 98%



Caso clinico: Scintigrafia con ^{131}I -MIBG (37MBq)

Preparazione con liquido di Lugol: 10 gtt x 3/die per 15 giorni

“La scintigrafia surrenalica mostra intenso accumulo del radiotracciante in corrispondenza del surrene di sinistra”



FEOCROMOCITOMA: Preparazione intervento

α-bloccanti

Kocak et al *Int Surg* Jul-Sept; 2002 87 (3)191-4

ipertensione intraoperatoria

21 pz Fenossibenzamina 81%

11 pz Prazosin 73%

17 pz Doxazosin 82%

P>0.05

Prys-Roberts et al *World J Surg* Aug; 26 (8)1037-42

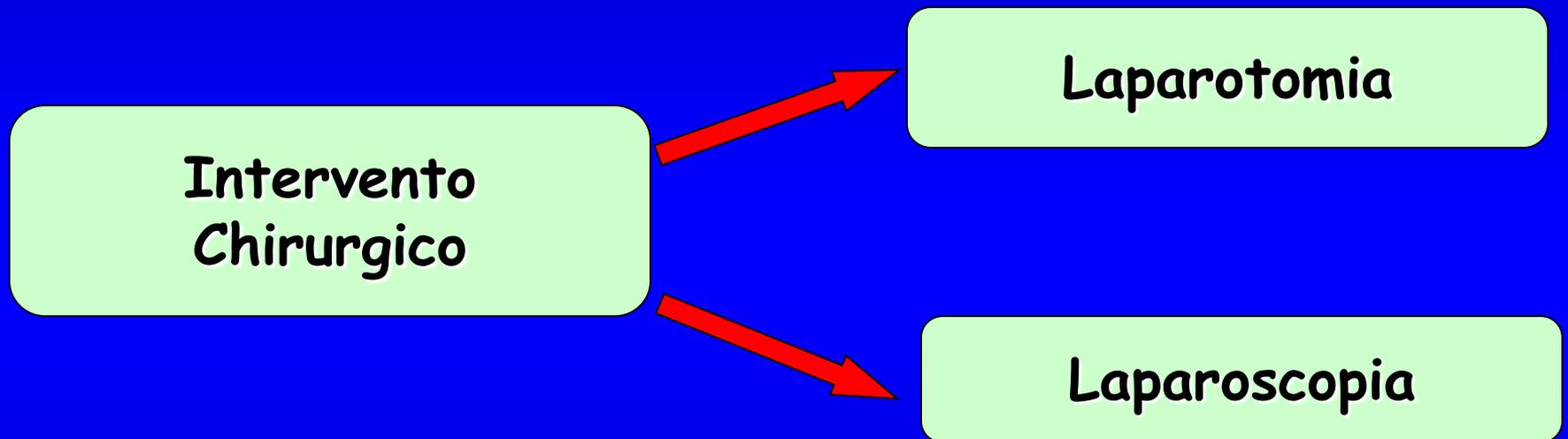
35 pz Fenossibenzamina e Doxazosin (2-16 mg/die)

Stessa efficacia nel controllo della PA e della FC prima e durante

l'intervento, ma minori effetti collaterali con Doxazosin.

Consigliabile in caso di secrezione prevalente di Norepinefrina

FEOCROMOCITOMA: ALGORITMO

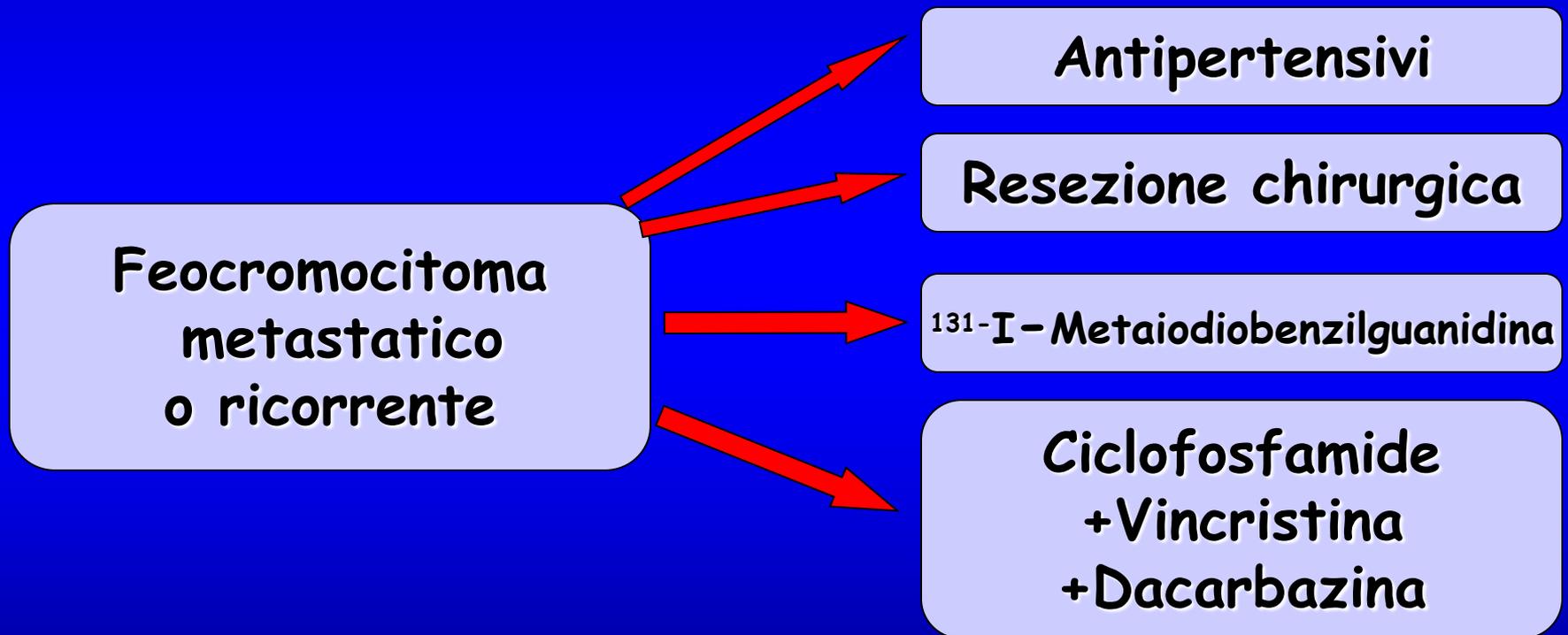


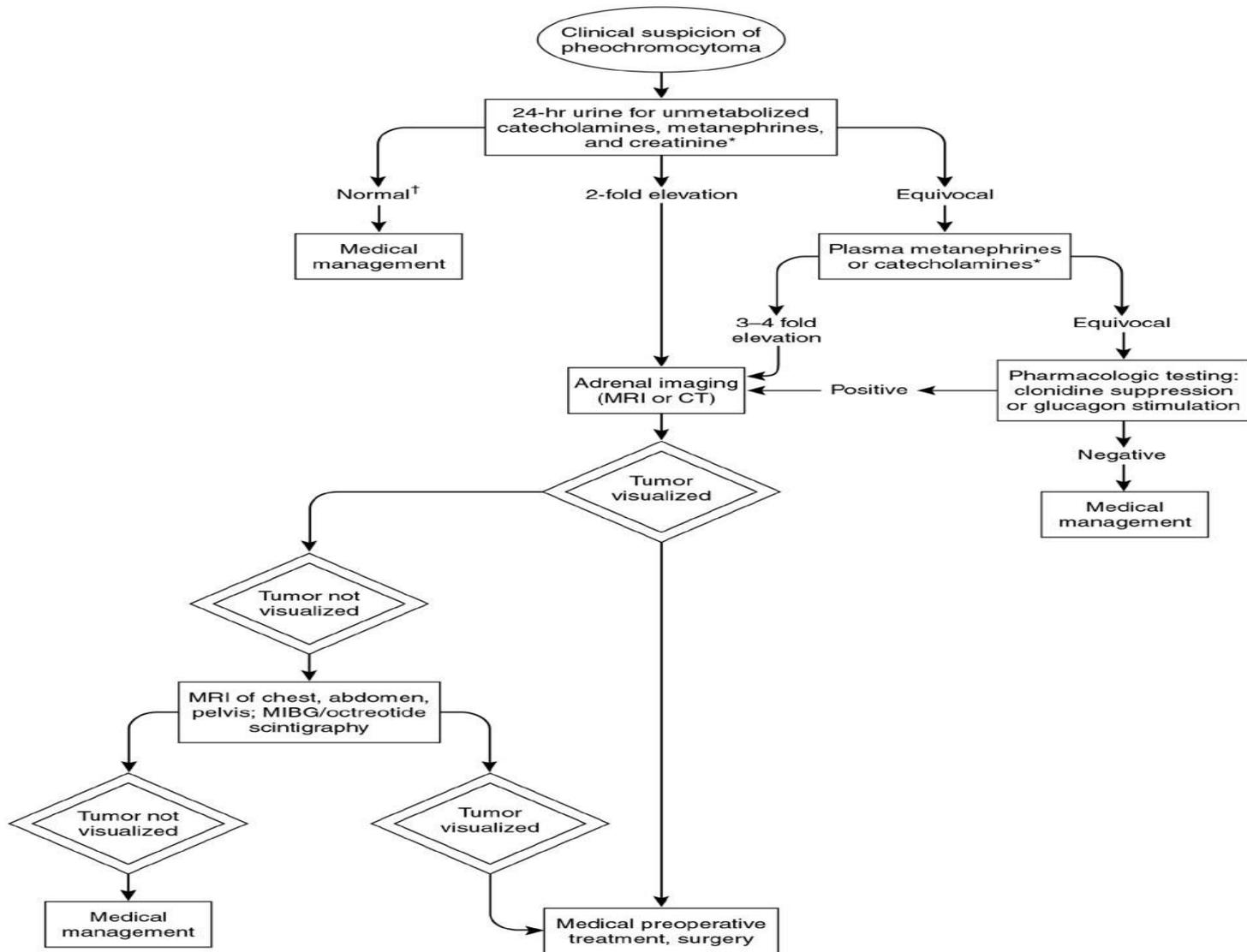
Laparotomia



Via di accesso anteriore transaddominale

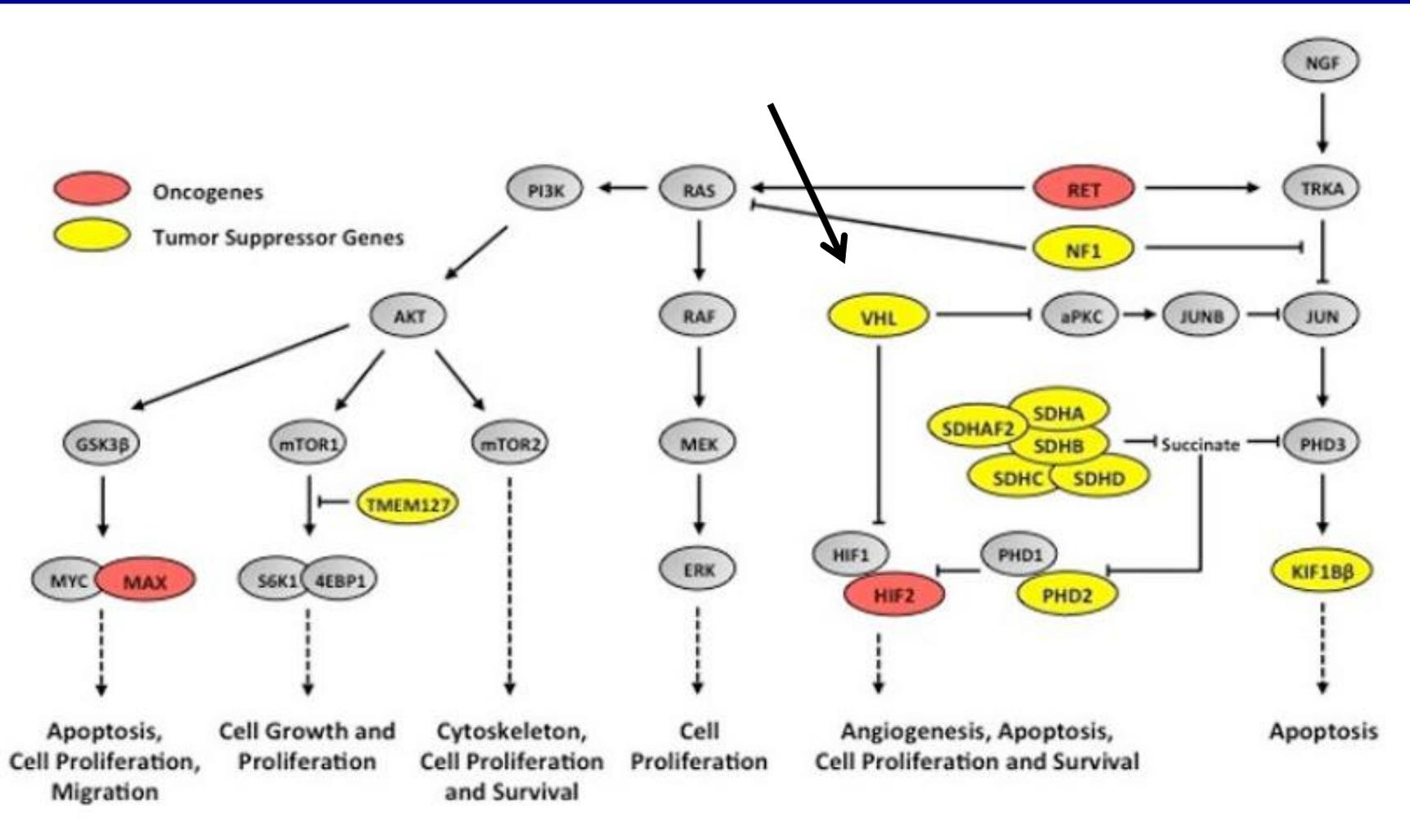
FEOCROMOCITOMA: ALGORITMO





* In some institutions, plasma metanephrines are being used for the initial screening, especially in patients with hereditary syndromes. See text for details.

† Repeat 24-hour urine collection may be indicated during a hypertensive crisis or a paroxysm in a patient with episodic symptomatology.



Von-Hippel Lindau

- Sindrome autosomica dominante con varietà di tumori benigni e maligni quali emangioblastomi, carcinoma renale a cellule chiare, feocromocitoma, tumori insule pancreatiche, cistoadenomi epididimali.
- 1 caso ogni 36000 nati vivi
- Si divide in due categorie: tipo 1 SENZA FEO, tipo 2 CON FEO
- Tipo 2A (Cr renale a cellule chiare, emangioblastomi retinici e cerebellari, feocromocitoma)
Tipo 2B (Emangioblastomi retinici e cerebellari, feocromocitoma)
Tipo 2C (Feocromocitomi)

Feo presenti in circa 10-20% delle VHL. Circa il 5% dei Feo sono maligni

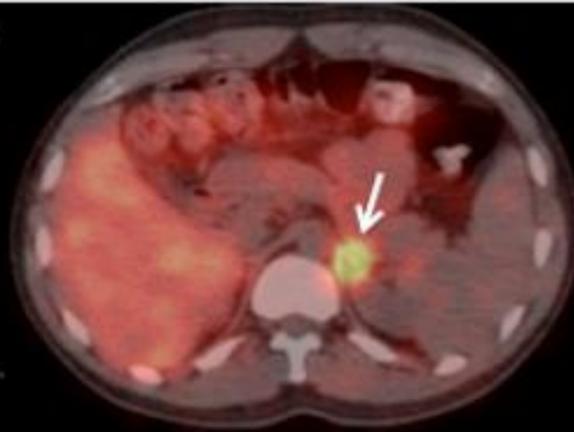
VHL-Feo producono in genere noradrenalina, i paraganglioni sono rari, spesso Feo bilaterali, con buona prognosi

La proteina VHL (pVHL) è un oncosoppressore che regola l'attività del fattore HIF α 1 e 2

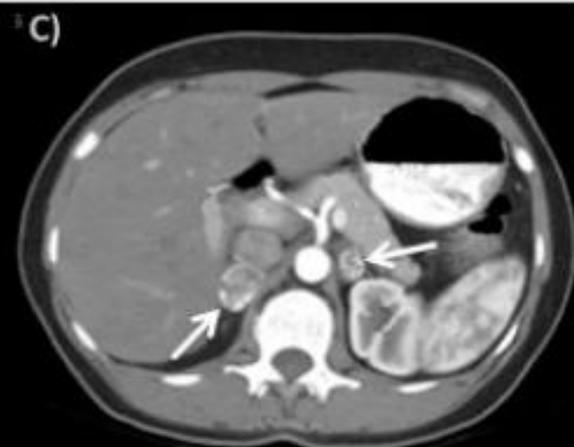
Il gene è stato mappato sul cromosoma 3 (3p25), comprende 3 esoni. Più di 150 germline mutations note. Famiglie con VHL2 in genere hanno mutazioni missense (es. codon 167)



VHL Pheochromocytoma



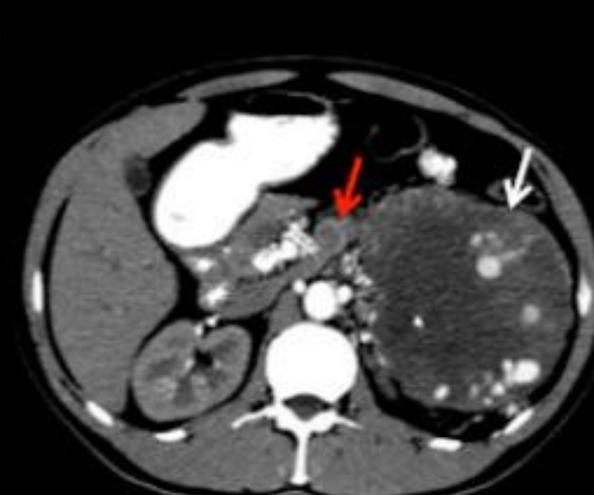
VHL Pheochromocytoma on MIBG



VHL Bilateral Pheochromocytoma



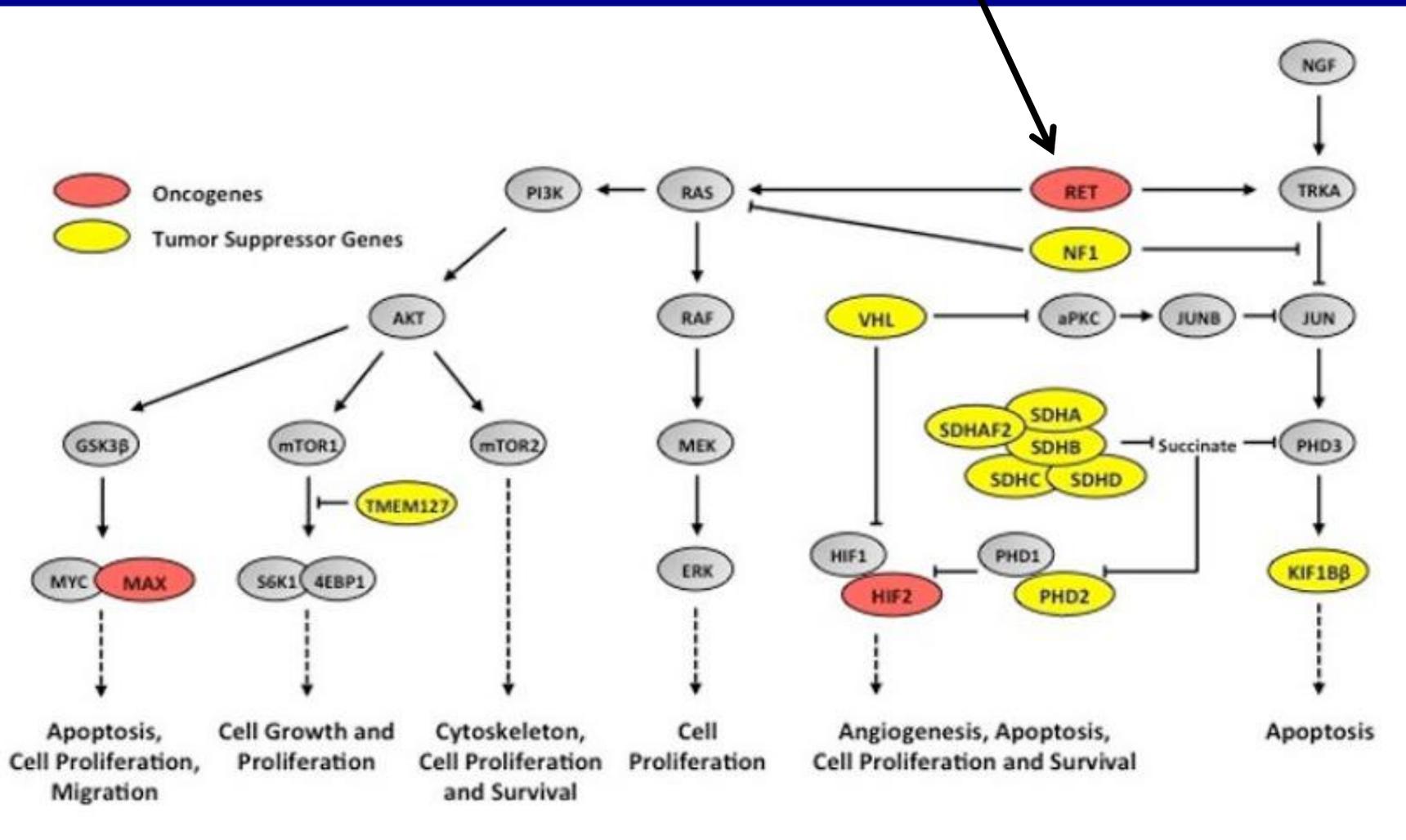
VHL Abdominal Paraganglioma



VHL Malignant Pheochromocytoma



VHL Head and Neck Paraganglioma



MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) tipo 2

- Sindrome autosomica dominante caratterizzata dall'associazione di carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma e iperparatiroidismo.
- Si divide in tre categorie: MEN2A, MEN2B, MTC Familiare (FMTC)
- MEN 2A: **Carcinoma midollare sempre presente, Feo nel 50% dei casi, iperparatiroidismo 30-40% dei casi**

MEN 2B: Non c'è iperparatiroidismo, aspetto marfanoide, ganglioneuromi mucosali

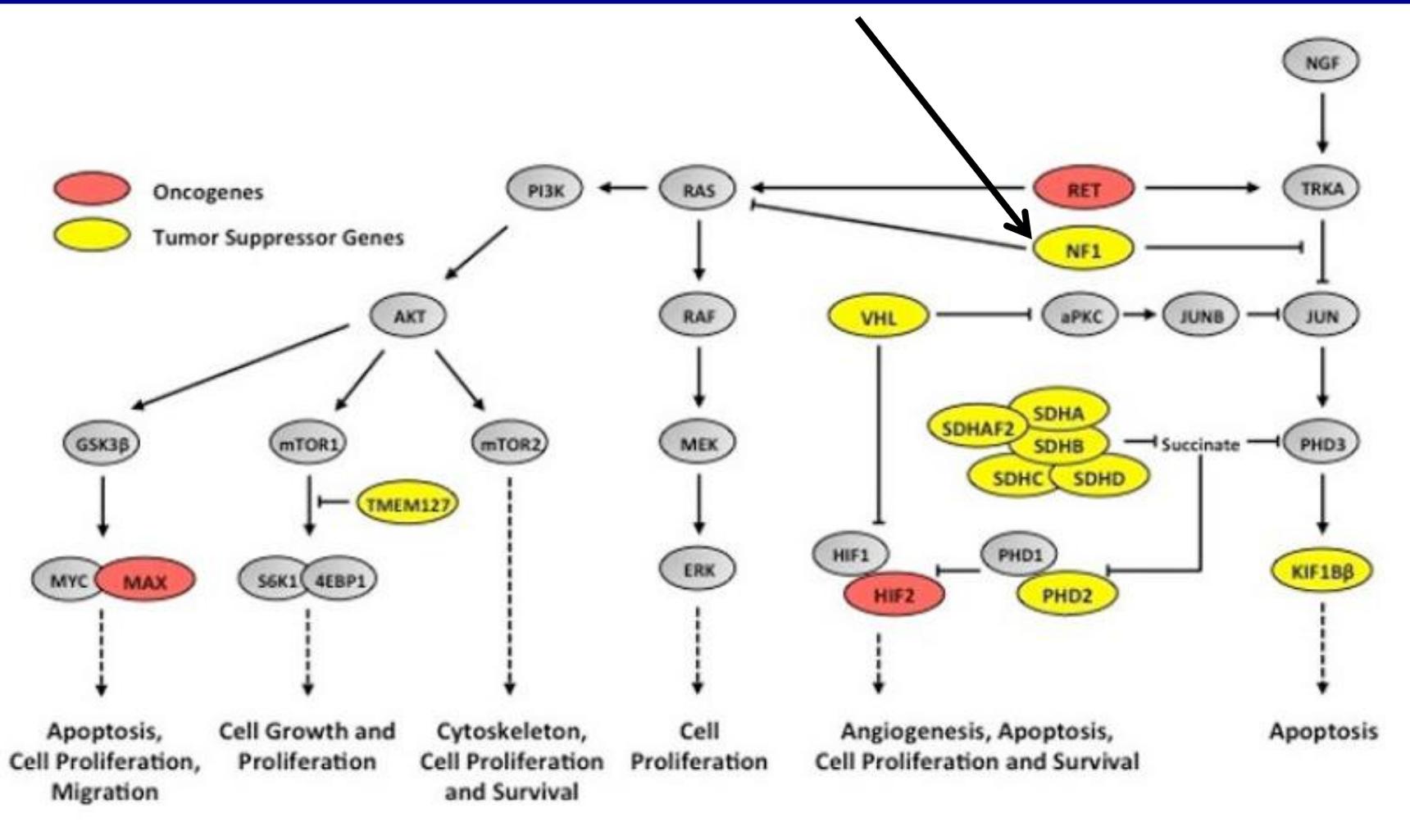
MTC Familiare: solo carcinoma midollare tiroideo familiare (variante di MEN2A?)

RET (Rearranged during Transfection) gene, sul cromosoma 10 (10q11.2), 21 esoni che codifica per un tyrosin.

Il legame di un glial-derived neurotropic factor (GDNF) con RET induce dimerizzazione del recettore e autofosforilazione che induce un segnale fosfatidilinositol 3' chinasi (PI3K) e una cascata di fattori che inducono proliferazione cellulare e apoptosi. transmembrane receptor recettore transmembrana La proteina VHL (pVHL) è un oncosoppressore che regola l'attività del fattore HIF α 1 e 2

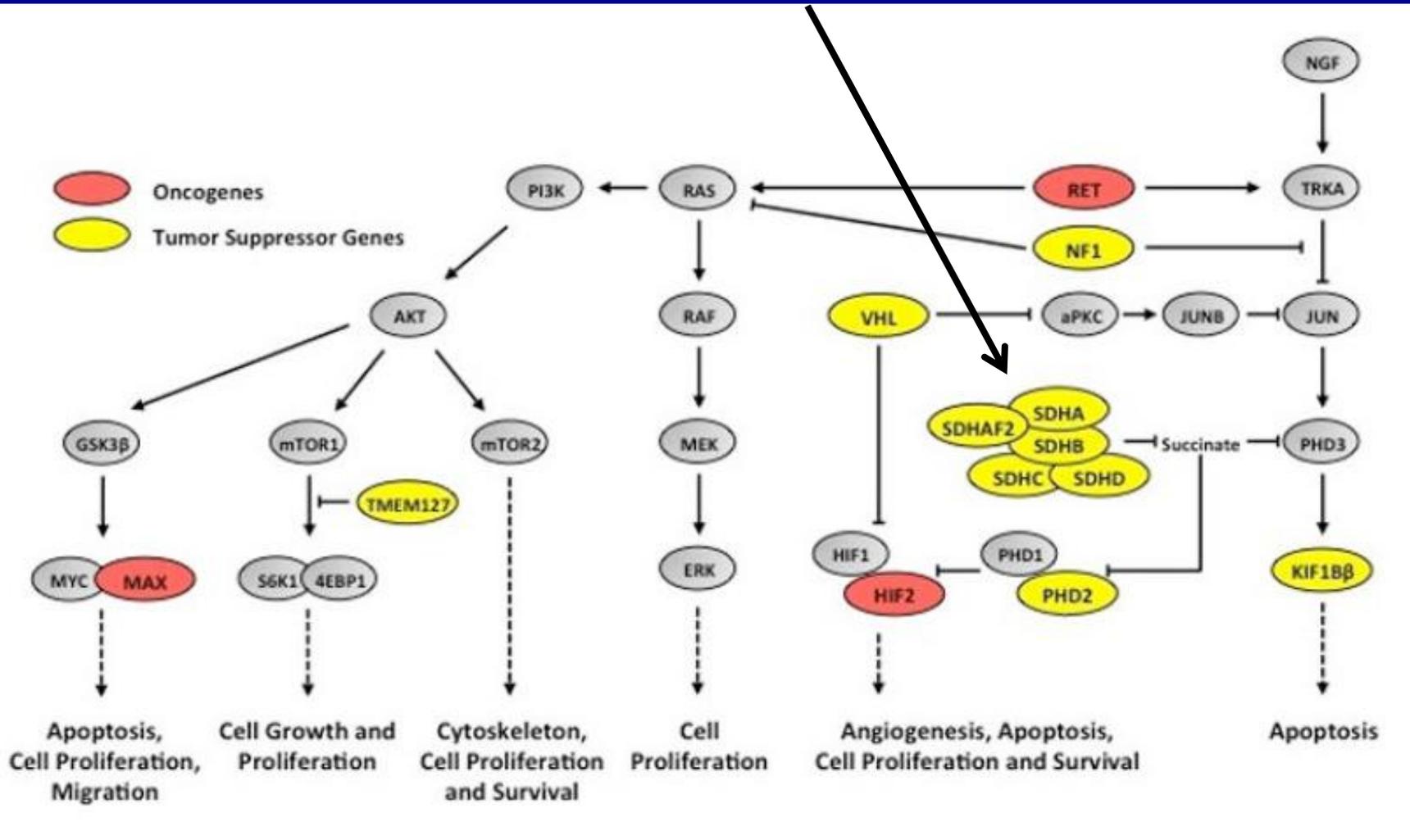
Oltre il 98% delle famiglie MEN2A presenta mutazioni missense in uno di 5 codoni: 609,611,618,620,**634 (90% dei casi -> Cys634Arg 50% dei casi). Met918Thr è responsabile del 90% dei casi di MEN2B.**

Feo in MEN2A sono bilaterali nel 50% dei casi, in genere benigni, maligni nel 5% dei casi. MEN-Feo producono più spesso adrenalina



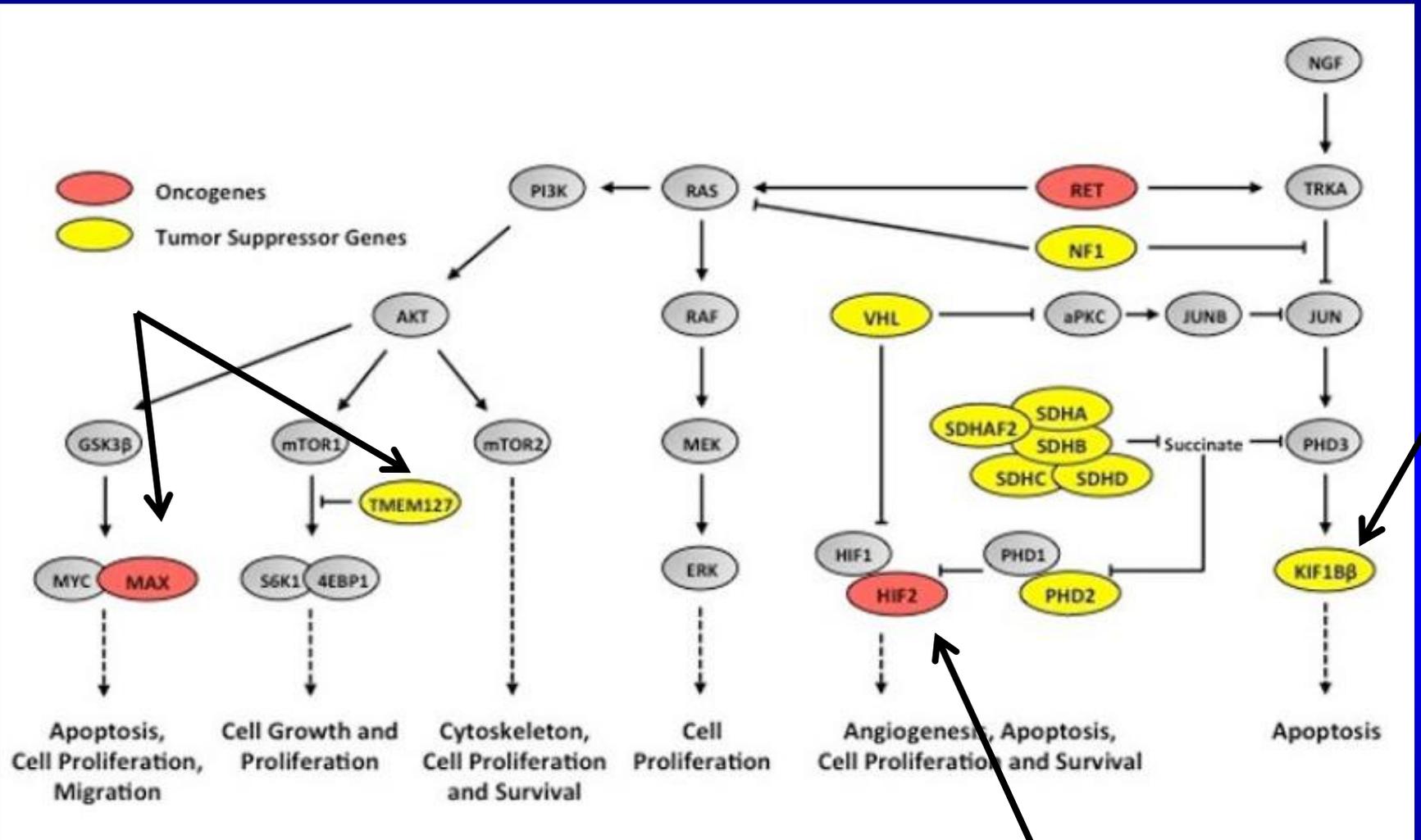
Neurofibromatosi tipo 1 (malattia di Recklinghausen)

- Malattia autosomica dominante caratterizzata da 6 o più macchie caffelatte; due o più neurofibromi cutanei o sottocutanei; glioma del nervo ottico; lentiggini ascellari o inguinali; amartomi dell'iride ; displasia delle ossa lunghe; familiare di primo grado con NF1. Aumentato rischio per tumori: tumori dei nervi periferici, tumori gastrici, feocromocitoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma mammario.
- 1 caso ogni 4000 nati vivi
- Gene NF1 su cromosoma 17 (17q11.2) 60 esoni che codificano per la neurofibromina, un regolatore negativo di RAS. Promuove la trasformazione della forma attiva RAS-GTP nella forma inattiva RAS-GDP.
- Circa la metà dei casi presenta una mutazione *de novo*. Diversi tipi di mutazione che si localizzano su tutta l'estensione del gene.
- Feo colpisce 0.1-6% dei pazienti NF1. Il 90% dei casi presenta Feo monolaterali.
- Come nella MEN 2, i Feo producono più frequentemente epinefrina (adrenalina). Sono maligni nel 12% dei casi.
- Mutazioni del domain ricco in cisteina si associano a feocromocitoma nel 35% dei casi.



Sindromi familiari di paraganglioma

- Gruppo di disordini autosomici dominanti responsabili per lo sviluppo di paragangliomi/feocromocitomi causati da mutazioni dei geni codificanti per il complesso succinato deidrogenasi (SDH) mitocondriale.
- SDH è composto di 4 subunità (ciascuna codificata da un gene diverso): SDHA, SDHB, SDHC, SDHD. A e B rappresentano il core catalitico, C e D permettono l'ancoraggio alla membrana mitocondriale interna.
- Mutazioni inattivanti determinano accumulo di succinato con stabilizzazione di HIF α e attivazione di pathways ipossia-dipendenti
- PGL syndrome 1: mutazioni di SDHD (80% paragangliomi del collo-testa, 50% feo, 40% paragangliomi toracici/addominali) . Richiede anche una loss of function di un oncosoppressore codificato da un gene sul cromosoma 11
- PGL syndrome 2: mutazioni di SDHAF2 (responsabile della flavinazione della subunità A). Rarissima. Paragangliomi collo-testa.
- PGL syndrome 3: mutazioni di SDHC. Rara. Paragangliomi collo-testa. Rara occorrenza di Feo. 4% dei pz con paragangliomi.
- PGL syndrome 4: mutazione di SDHB. Tumori produttori catecolammine dell'addome-pelvi, ma anche nella midollare surrenalica e nel collo. Grossi tumori. Forme maligne nel 30-70% dei pazienti.
- Rarissimi casi (pochi in letteratura) con mutazioni di SDHA



Altri geni

- **TMEM 127:** oncosoppressore : controlla attivazione di mTORC1 Sindrome autosomica dominante caratterizzata da feocromocitoma o paraganglioma attraverso il potenziamento delle vie chinasi-dipendenti (analogamente a RET e NF1). 0.9-2% dei pz feo/paraganglioma. Le forme maligne sono estremamente rare (<1%).
- **MAX:** myc-associated factor X: oncosoppressore. Responsabile di circa l'1% dei pz Feo senza altre mutazioni. Forme bilaterali o multifocali (anche associate a paragangliomi)
- **HIF2 α :** Carcinoma midollare sempre presente, Feo nel 50% dei casi, iperparatiroidismo 30-40% dei casi
- **K1F1B:** Kinesin Family Member 1B: Loss of function mutations possono proteggere i neuroblasti dallo sviluppo di apoptosi -> tumori. Feo associato a ganglioneuromi, leiomiomi, adenocarcinomi polmonari.
- **RAS-HERK pathway:** rappresenta un link fra i due clusters tumorigeni nel feo: uno pseudoipossico (VHL/SDHx/EGLN1) ed uno chinasi-mediato (RET/NF1/TMEM127/MAX/KIF1B)

Clinical presentation of
paraganglioma/pheochromocytoma

Family history and/or
syndromic phenotype

Unilateral/bilateral
pheochromocytoma

Abdominal/thoracic
paraganglioma

Head/neck
paraganglioma

Malignant
tumor



Analyze gene according to
clinical phenotype:
VHL RET SDHB SDHD NF1 HIF2A

*VHL
RET
SDHB
SDHD
TMEM127
MAX*

*SDHB
SDHD
VHL
RET*

*SDHD
SDHB
VHL
SDHC
SDHAF2*

*SDHB
VHL
NF1
SDHD
MAX*