

Scuola di Specializzazione in Medicina Interna
Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e
Malattie del Ricambio

Dipartimento di Medicina
I-II Divisione di Medicina Generale
Clinica Medica



**«LA RETE PER LE MALATTIE RARE: NORMATIVA E GESTIONE DEL
PAZIENTE. L'ESPERIENZA DEGLI SPEDALI CIVILI DI BRESCIA»**

Feocromocitoma: dalla clinica alla genetica... e ritorno

Dott.ssa Mara Giacchè
Dott.ssa Maria Chiara Tacchetti



21 Aprile 2012

DALLA CLINICA.....

- N.E. 7 anni
- Dall'età di 4 anni episodi di sudorazione profusa e tachicardia senza altri sintomi
- Nel corso degli anni viene sottoposta ad innumerevoli e inconcludenti valutazioni mediche (inclusa una valutazione psichiatrica anche per i genitori)



DOSAGGIO DELLE CATECOLAMINE SU URINE DELLE 24 ORE

Elevati livelli di noradrenalina urinaria

Riscontro ecografico e TC di massa surrenalica sinistra
Scintigrafia con MIBG 123 mostra captazione surrenalica sx

FEOCROMOCITOMA

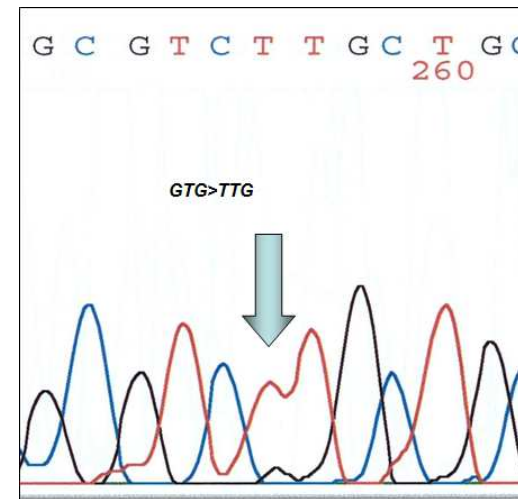
Sottoposta a surrenectomia sx

... ALLA GENETICA

ANALISI MOLECOLARE PER FORME GENETICAMENTE DETERMINATE DI FEOCROMOCITOMA

Analisi genetica positiva per
mutazione missenso del **gene VHL**

Val84Leu
(GTG>TTG)



SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU

- Incidenza di circa 1:36000, prevalenza 1:54000
- Trasmissione autosomica dominante
- La penetranza è completa tra i 60 e i 75 anni di età
- Variabilità clinica inter ed intra-familiare

SINDROME DI VON HIPPEL-LINDAU

CARCINOMA RENALE A CELLULE CHIARE

(40-70%)

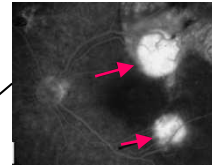
Età media alla diagnosi 35-40 anni



ANGIOMI RETINICI

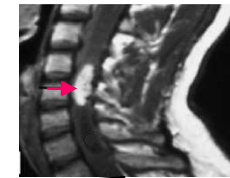
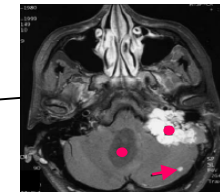
(70%)

Età media alla diagnosi 25 anni

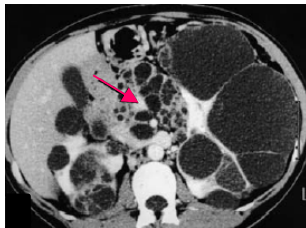


EMANGIOBLASTOMI DEL SNC (60-80%)

- Cervelletto (80%)
- Midollo spinale (20%)

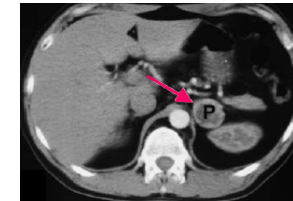


CISTI RENALI E PANCREATICHE (90%)



FEOCROMOCITOMA (10-20%)

Età media alla diagnosi 20 anni



TUMORI DEL SACCO ENDOLINFATICO (11%)

TUMORI NEUROENDOCRINI DEL PANCREAS (5-10%)

ADENOMI CISTICI PAPILLARI DI EPIDIDIMO O LEGAMENTO LARGO UTERINO (12%)

VALUTAZIONI CLINICO STRUMENTALI PER PATOLOGIE LEGATE A SINDROME DI VHL

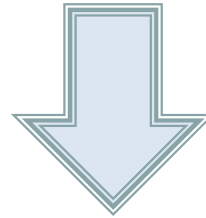
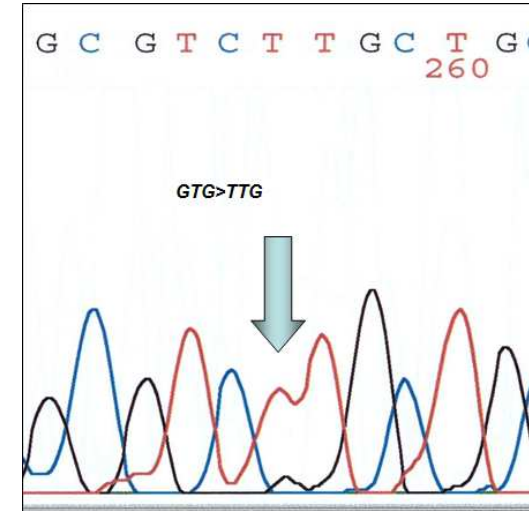
- Risonanza magnetica cerebrale e del rachide
- TC addominale
- Visita oftalmologica ed otorinolaringoiatrica



Escluso il coinvolgimento di altri organi

Analisi genetica positiva per mutazione
missenso del **gene VHL**

Val84Leu
(GTG>TTG)



In letteratura si associa al solo Feocromocitoma

VHL tipo 1: basso rischio di Feocromocitoma

VHL tipo 2: alto rischio di Feocromocitoma

2A Basso rischio per carcinoma renale

2B Alto rischio per carcinoma renale

2C Rischio solo per feocromocitoma

... E RITORNO

ESTENSIONE DELLO SCREENING GENETICO AI FAMILIARI DI PRIMO GRADO

Padre portatore della mutazione familiare

55 anni. Asintomatico. Riscontro ambulatoriale di ipertensione border-line

Sottoposto a screening clinico, biochimico e strumentale per valutare la presenza di patologie legate a VHL

FEOCROMOCITOMA BILATERALE

Surrenectomia destra ed enucleazione massa surrenalica sx

OGGI

A 3 anni dall'intervento padre e figlia stanno bene

La bambina ora è completamente asintomatica e gode di ottima salute.

Il padre è normoteso, in buona salute. La funzione surrenalica residua è adeguata.

Non hanno manifestato recidiva di Feocromocitoma né comparsa di altre manifestazioni della sindrome di VHL

Continueranno il follow-up clinico a vita

INCIDENZA FEO/PGL:

1 caso per 300.000 per anno

Feocromocitoma

Localizzazione surrenalica

Secernente

Paraganglioma

Origine dai paragangli parasimpatici e simpatici
localizzati dalla base del cranio alla pelvi
in regione prevertebrale e paravertebrali

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Ipertensione	80-90%	Nausea	20-40%
Cefalea	60-90%	Flushing	10-20%
Palpitazioni	50-70%	Perdita di peso	20-40%
Sudorazioni	55-75%	Stanchezza	25-40%
Pallore	40-45%	Sintomi psichiatrici	20-40%

- ❑ Il 50% dei pazienti manifesta “crisi” occasionali o pluriquotidiane

- ❑ Sintomatologia cronica

- ❑ **15% forme asintomatiche**

Studio autoptico Mayo Clinic 1981: 75% feo non diagnosticati

Swedish Cancer Registry 1958-1981: 42% feo non diagnosticati

Current concept. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management.

Bravo EL & Gifford Jr. RW

The New England Journal of Medicine 1984; 311(20): 1298-1303

The « ten rule »

Germ-line mutations in non syndromic pheochromocytoma
Neuman HPH, Baush B et al.

The New England Journal of Medicine 2002; 346(20): 1459-1466

Pheochromocytoma – Death of an Axiom

PREDISPOSIZIONE GENETICA

10-30% FEOCROMOCITOMA
50% PARAGANGLIOMA

NF1

Neurofibromi
Macchie caffè-latte
Noduli di Lisch
Dismorfismi ossei
PHEO

RET

MTC
PHPT
PHEO
(bilaterale)

VHL

Emangioblastomi
SNC e retinici
Tumori renali e
pancreatici
PHEO
(bilaterale)

5% forme sporadiche

2-11% forme sporadiche

SDHB

SDHC

SDHD

PGL maligni
Multipli

10% forme sporadiche

TMEM

MAX

PHEO benigno **PHEO** maligno
Monolaterale Bilaterale
2-3% forme sporadiche 1,5% forme sporadiche

SDHAF2
SDH5

SDHA

POPOLAZIONE SOTTOPOSTA A SCREENING GENETICO

129 Pazienti



**Presentazione
familiare
4 pazienti**



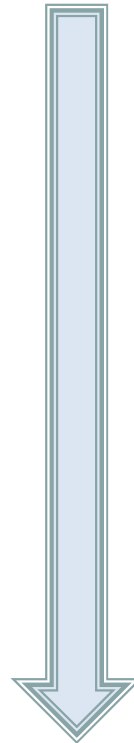
4 mutati



**Presentazione
sporadica
125 pazienti**



22 mutati



**26 portatori di mutazioni nei geni di
suscettibilità (20%)**

MUTAZIONI NEI GENI DI SUSCETTIBILITÀ FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA

SDHB

11 (8,9%)

PGL 7 add - 1 tor - 3 testa/collo
3 metastatici

SDHD

2 (1,5%)

PGL testa/collo
2 metastatici

VHL

9 (6,9%)

7/9 solo feocromocitoma
3 bilaterali

RET

2 (1,5%)

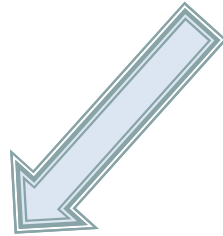
Feocromocitoma

NF1

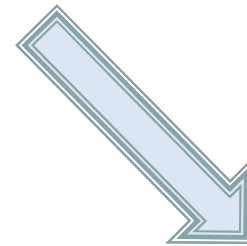
2 (1,5%)

Feocromocitoma

SCREENING GENETICO PER FEO/PGL E SINDROMI ASSOCIATE



Identificazione dei **casi indice**
portatori della mutazione
→ Personalizzazione del follow-up



Identificazione dei **familiari**
con suscettibilità a
sviluppare la stessa malattia

Uno stretto programma di sorveglianza permette una **diagnosi precoce**, riducendo il rischio delle complicazioni cardiovascolari nelle forme secernenti ed offre la possibilità di approcci chirurgici meno invasivi sia per le localizzazioni testa/collo sia a livello surrenalico.