

FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA: LE LINEE GUIDA DELL'ENDOCRINE SOCIETY - DIAGNOSTICA

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Recentemente sono state pubblicate le linee guida dell'Endocrine Society sul Feocromocitoma (FEO) e Paraganglioma (PGL). Nella stesura sono stati coinvolti i maggiori esperti dell'argomento, che hanno prodotto una serie di raccomandazioni sulla gestione clinica del FEO/PGL, dall'inquadramento clinico iniziale alla terapia, tramite il sistema "GRADE" (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*). Il documento rappresenta uno strumento di facile comprensione e di estrema utilità nella pratica clinica.

CLASSIFICAZIONE

I FEO e i PGL (chiamati PPGL) sono **tumori neuroendocrini** che derivano, rispettivamente, dalle cellule della midollare del surrene o da cellule presenti nei paragangli simpatici para-vertebrali localizzati a livello di torace, addome e pelvi. Le cellule di questi tumori, differenziatesi in senso cromaffine, acquistano la capacità di sintetizzare e secernere catecolamine, loro metaboliti e numerose altre sostanze peptidiche e non. Rari sono i casi di FEO silenti dal punto di vista biochimico. Nelle linee guida il termine PPGL (che verrà utilizzato d'ora in avanti) comprende sia i FEO (85% circa dei casi) che i PGL (15-20%).

Con il termine di paraganglioma vengono anche definiti tumori derivanti da cellule di derivazione dalla cresta neurale, migrate a livello dei gangli para-simpatici di testa e collo (**paragangliomi della testa e del collo**), con comportamento biologico diverso dalle forme cromaffini secernenti, perché non possiedono capacità di sintetizzare e secernere catecolamine ("**non secernenti**"); nelle linee guida la loro gestione viene affrontata solo in minima parte.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza dei PPGL negli ipertesi varia dallo 0.2 allo 0.6%, arrivando fino all'1.7% nei pazienti pediatrici ipertesi.

La diagnosi di PPGL può costituire un reperto autoptico inaspettato (0.05– 0.1%) o essere posta dopo il riscontro incidentale di una massa surrenalica (5% dei casi).

Un terzo circa dei casi di PPGL sono forme familiari e la prevalenza di PPGL nei pazienti portatori di mutazioni di geni di suscettibilità si aggira intorno al 50%; in questi pazienti i PPGL sono tipicamente **multifocali** e insorgono a un'età più precoce.

DIAGNOSI

Sospettare un PPGL e avviare la corretta indagine diagnostica è molto importante:

- se non trattati, si associano ad **alta mortalità e morbilità cardiovascolare**;
- con il passare del tempo possono crescere e causare **sintomi da compressione su organi adiacenti**;
- nel caso di forme familiari, la diagnosi nel caso-indice può comportare il **precoce riconoscimento e trattamento nei familiari**;
- alcuni** casi (10-17%) possono essere **maligni** (tessuto cromaffine in sedi dove normalmente non è presente, come osso, fegato, polmone, ecc); nei portatori di mutazioni del gene che codifica per la subunità B della Succinato-Deidrogenasi (SDHB) le forme maligne possono rappresentare fino al 40% (*cfr* "Genetica") e il loro riconoscimento precoce può migliorare la prognosi.



Letizia Canu¹ (letiziacanu@yahoo.it) & **Benedetta Zampetti²**

¹AOU Careggi, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Firenze

²Endocrinologia, Ospedale Niguarda, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

Quando iniziare il *work-up* diagnostico?

Questo viene suggerito in diversi contesti:

- **segni e sintomi sospetti per PPGL**, anche se insorti dopo l'uso di alcuni farmaci (tabella 1);
- riscontro di **incidentaloma**, con o senza ipertensione;
- **segni clinici tipici di forme sindromiche** (tabella 2);
- **forme familiari**;
- pregressa diagnosi di PPGL.

Tabella 1
Farmaci potenzialmente in grado di scatenare una crisi parossistica

Anti-dopaminergici (inclusi alcuni anti-emetici e anti-psicotici)	Metoclopramide, sulpiride, amisulpiride, tiapride, clorpromazina, droperidolo
β-bloccanti	Propranololo, sotalolo, timololo, nadololo, labetalolo
Simpatico-mimetici	Efedrina, pseudo-efedrina, fenfluramina, metilfenidato, fentermina, desamfetamina
Oppiacei	Morfina, petidina, tramadolo
Inibitori della ricaptazione della noradrenalina (inclusi anti-depressivi tricyclici)	Amitriptilina, imipramina
SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina)	Paroxetina, fluoxetina
Inibitori delle monoamino-ossidasi	Tranilcipromina, moclobemide, fenelzina
Corticosteroidi	Desametasone, prednisone, idrocortisone, betametasone
Peptidi	ACTH, glucagone
Bloccanti neuromuscolari	Succinil-colina, tubocurarina, atracuronio

Tabella 2
Forme sindromiche

MEN-2A	Carcinoma midollare tiroideo, iperparatiroidismo primitivo, lichen amiloidosico cutaneo
MEN-2B	Carcinoma midollare tiroideo, <i>habitus</i> marfanoide, ganglio-neuromatosi del tratto intestinale (malattia di Hirschsprung), neurinomi delle mucose, deformità scheletriche (cifoscoliosi, lordosi)
Sindrome di Von Hippel-Lindau	Emangioblastomi del SNC, angiomi retinici, carcinoma renale a cellule chiare, tumori neuroendocrini pancreatici, cisto-adenomi sierosi pancreatici, tumori del sacco endolinfatico dell'orecchio, cisto-adenoma papillifero dell'epididimo e del legamento largo dell'utero nelle femmine
Neurofibromatosi 1	Neurofibromi, macchie cutanee caffè-latte, lentiggini ascellari e inguinali, amartomi iridei (noduli di Lisch), deformazioni scheletriche, gliomi del SNC, macrocefalia, deficit cognitivi

Diagnosi biochimica

Cosa dosare: la **sensibilità del test biochimico iniziale** nel processo diagnostico del PPGL è **molto importante per evitare falsi negativi**: un test molto sensibile permette, se negativo, di limitare l'uso di successivi test di *imaging*.

Gli autori raccomandano il **dosaggio delle metanefrine plasmatiche o urinarie** (MN pl o ur), che possiedono maggiore accuratezza diagnostica rispetto a quella delle catecolamine o dell'acido vanil-mandelico (VMA). Infatti, le metanefrine libere sono prodotte all'interno del tumore per opera di un enzima specifico del tessuto cromaffine e **rilasciate dal tumore in modo continuo**, con meccanismo indipendente rispetto a quello delle catecolamine, la cui secrezione è spesso di tipo episodico.

Nonostante la maggiore praticità che comporterebbe il dosaggio delle MN sulle urine spot del mattino, viene raccomandato il **dosaggio sulle urine delle 24 ore**; il contestuale dosaggio della creatinina urinaria può rivelarsi utile per accertare l'adeguatezza della raccolta.

Fra i diversi metodi di dosaggio disponibili per le MN, gli autori suggeriscono di usare la **cromatografia liquida** con spettrometria di massa (LC-MS) o con rivelazione elettro-chimica (LC-ECD), che rispetto ad altre metodiche (ad esempio di tipo immunometrico) ha maggiore accuratezza diagnostica.

Dato che i metodi disponibili nei vari laboratori sono diversi, gli autori suggeriscono di considerare **l'invio dei campioni da analizzare a Centri più specializzati qualora le metodiche di dosaggio disponibili nel laboratorio di riferimento non siano quelle raccomandate o non siano affidabili**.

MN pl: a causa dell'influenza della postura eretta e dell'attivazione simpatica sui livelli di catecolamine, tale dosaggio **va effettuato in posizione supina**, dopo almeno 30 minuti di riposo a letto. Va invece evitato il prelievo in posizione seduta, anche se più rapido e meno costoso, perché aumenta la probabilità di falsi positivi (FP).

Come interpretare i test: nonostante l'alta sensibilità (sono elevate in quasi tutti i casi di PPGL!), **non sempre la positività delle MN implica la presenza di un PPGL (FP)!** I FP sono comuni: rappresentano il 19-21% sia nel dosaggio delle MN pl che ur.

La probabilità di FP è ridotta nei casi in cui sono elevati sia il valore di MN che di normetanefrina (NMN) o una sola MN (fra MN e NMN) è oltre il triplo del valore massimo di normalità.

Valori "border-line" di MN si possono però trovare in 1/4 dei pazienti; in questi casi è indispensabile distinguere i FP dai veri patologici.

Per ridurre il rischio di FP sono state suggerite diverse strategie:

- **ripetere il dosaggio**, completandolo con la valutazione delle MN sulle urine o sul plasma a seconda del primo test eseguito, e dosando eventualmente anche la cromogranina;
- **escludere interferenze** da parte di **farmaci** che possono influire sulle metodiche di dosaggio o sul metabolismo stesso delle catecolamine (tabella 3);
- **escludere errori di laboratorio, interferenze dietetiche e situazioni cliniche "acute"**, in cui l'aumento è in qualche modo appropriato (pazienti in terapia intensiva, interventi chirurgici, patologie acute cardiovascolari);
- in casi selezionati, eseguire **il test alla clonidina** (specificità 100%, sensibilità 97%), nonostante il suo uso non sia stato effettivamente validato in alcuno studio prospettico (tabella 4);
- **"wait and retest"** a distanza di 6 mesi.

Gli autori in sintesi sottolineano l'importanza del **giudizio clinico individuale** e suggeriscono estrema attenzione in caso di risultati positivi, in cui raccomandano o un appropriato *follow-up* o indagini strumentali diagnostiche, da eseguirsi con tempistiche e modalità differenti a seconda del contesto clinico, della probabilità pre-analitica di PPGL e dell'entità del valore riscontrato.

Tabella 3 Farmaci interferenti con dosaggio di MN/NMN (+: aumento lieve; ++ aumento marcato; - nessuna variazione)				
	Plasma		Urine	
	NMN	MN	NMN	MN
Acetaminofene	++	-	++	-
Labetalolo, Sotalolo	-	-	++	++
Metil-DOPA	++	-	++	-
Anti-depressivi triciclici	++	-	++	-
Fenossibenzamina	++	-	++	-
MAO-inibitori	++	++	++	++
Simpaticomimetici	+	+	+	+
Cocaina	++	+	++	+
Sulfasalazina	++	-	++	-
LevoDOPA	+	+	++	+

Tabella 4 Test alla clonidina	
Meccanismo	La clonidina è un agonista selettivo dei recettori α_2 -adrenergici, che inibisce il rilascio di catecolamine nei pazienti senza PPGL e con attivazione cronica simpatica, ma non esercita alcun effetto sui livelli aumentati di MN dovuti alla secrezione autonoma di catecolamine dei PPGL.
Controindicazioni	Trattamento con alcuni farmaci: <ul style="list-style-type: none"> • β-bloccanti, <i>wash-out</i> di almeno 48 ore; • anti-depressivi triciclici, <i>wash-out</i> di 4 settimane circa PA iniziale < 110/60 mmHg Ipovolemia.
Procedura	Prima e durante il test vengono misurate PA e frequenza cardiaca I campioni ematici appena prelevati devono essere conservati in ghiaccio <ol style="list-style-type: none"> 1. Riposo in posizione supina per almeno 20 minuti 2. Primo prelievo per dosaggio di MN pl 3. Somministrazione di clonidina per os (dose di 300 μg/70 kg) 4. Dopo 3 ore dalla somministrazione di clonidina prelievo per dosaggio MN pl.
Interpretazione	Sono indicativi di PPGL: <ul style="list-style-type: none"> • l'aumento delle MN pl • la diminuzione inadeguata rispetto al valore basale (adeguata è > 40%).

Diagnosi strumentale

Quando: data l'alta sensibilità degli esami biochimici di *screening*, gli autori raccomandano di procedere con gli studi di *imaging* **solo in caso di diagnosi biochimica accertata**.

Gli unici casi in cui la diagnostica biochimica è negativa sono i PPGL "silenti" (come i PGL della testa e del collo, generalmente non secernenti) o alcuni casi di PPGL associati a mutazioni di SDHx, in cui il metabolismo fisiologico delle catecolamine può essere perduto con assenza della loro produzione e secrezione: in questi casi solo gli studi di *imaging* portano alla corretta diagnosi.

Come: TC o RM? Gli autori raccomandano **come prima indagine strumentale una TC addominale e pelvica con contrasto** per la sua eccellente risoluzione spaziale e alta sensibilità (88-100%); con le apparecchiature più moderne possono essere visualizzate lesioni fino a 5 mm di diametro. Va ricordato che la TC ha un'eccellente risoluzione topografica, ma come la RM, manca di specificità. Alla **TC** i PPGL appaiono come lesioni **disomogenee, vascolarizzate, talvolta con calcificazioni e zone di necrosi ed emorragia, generalmente con valore HU elevato (> 10)**.

L'uso di mezzo di contrasto iodato è sicuro e può essere impiegato senza trattamento bloccante adrenergico.

Alla RM il PPGL appare di solito **iperintenso** nelle scansioni **T2**-pesate.

Nel caso di PPGL extra-surrenali, recidivi o metastatici, la TC ha sensibilità più bassa (57%) della RM. In questi casi è preferibile eseguire la RM, raccomandata anche nei paragangliomi di testa e collo (sensibilità 90-95%), nelle donne in gravidanza, nei bambini, nei pazienti con allergia al MdC iodato o portatori di *clip* chirurgiche o esposti di recente a radiazioni eccessive. Nelle metastasi polmonari è consigliata la TC.

Non è raccomandato l'uso dell'ecografia addominale per la sua bassa sensibilità.

Scintigrafia ^{123}I -MIBG e ^{18}F -FDG PET/TC. Gli autori suggeriscono l'uso della ^{123}I -metaiodo-benzilguanidina (MIBG) nei pazienti con diagnosi di PPGL metastatico (dimostrato con altre metodiche di immagine) in previsione di trattamento radiometabolico e in alcuni pazienti con alto rischio di metastasi (lesioni primitive di grandi dimensioni, extra-surrenali, recidivanti o multifocali, escludendo i PGL di testa e collo).

L'uso del ^{123}I -MIBG è preferito al ^{131}I -MIBG per la sua maggiore sensibilità; questa si riduce per i PPGL metastatici e per quelli associati a mutazioni SDHx, in cui le metodiche più sensibili sono la ^{18}F -fluoro-desossiglucosio PET (^{18}F -FDG-PET) e la ^{18}F -fluoro-diidrossi-fenilalanina (^{18}F -FDOPA). Nonostante la minore sensibilità per le forme maligne, la ^{123}I -MIBG è utile **nei pazienti con PPGL maligni non operabili perché nei casi positivi può essere impiegata come terapia radiometabolica**.

L'esame può mostrare FP, dal momento che le ghiandole surrenali normali fisiologicamente captano la ^{123}I -MIBG nel 50% dei casi, così come possono captare il tracciante in maniera asimmetrica. Alcuni farmaci interferiscono con la captazione del tracciante (simpatico-mimetici, anti-depressivi triciclici, calcio-antagonisti, alcuni β -bloccanti come il labetalolo, cocaina) e vanno sospesi almeno due settimane prima dell'esame. La gravidanza è una controindicazione agli esami con traccianti radioattivi.

ANALISI GENETICA

Perché? In tutti i pazienti affetti da PPGL va considerata l'opportunità di effettuare l'analisi genetica dei geni di suscettibilità visto che:

- una **mutazione germinale è responsabile della malattia in 1/3 dei pazienti;**
- **mutazioni di SDHB sono responsabili di malattia metastatica nel 40% dei pazienti;**
- il riscontro di una **mutazione germinale nel caso indice** può consentire una **diagnosi precoce nei familiari**.

Dal 1990 sono stati identificati 14 geni responsabili delle forme familiari: *NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *SDH5/SDHAF2*, *MAX*, *TMEM127*, *SDHA*, *EGLN1/PHD2*, *KIF1*, *IDH1*, *HIF2* (per gli ultimi 4 è necessaria la convalida su casistiche più ampie).

Poiché **non è possibile effettuare l'analisi genetica in tutti i pazienti** a causa dei costi, le **indicazioni** ad eseguirla sono nei pazienti con:

- familiarità positiva;**
- malattia bilaterale** (mutazione germinale nel 54 vs 11.5% delle forme monolaterali) **o multifocale;**
- malattia metastatica (SDHB);**
- quadri sindromici.**

Tabella 5
Fattori da considerare nella scelta dei geni da sequenziare

Gene	VHL	RET	NF1	SDHB	SDHD	SDHC	SDHA	SDHAF2	TMEM127	MAX
Sindrome	Von Hippel-Lindau	MEN-2	Neurofibromatosi 1	PGL-4	PGL-1	PGL-3	PGL-5	PGL-2	Forma familiare non sindromica tipo 1	Forma familiare non sindromica tipo 2
Trasmissione	AD	AD	AD	AD	Imprinting materno	AD	AD	Imprinting materno	AD	Imprinting materno
Lesioni associate	Cisti o carcinoma renali e pancreatiche, emangioblastoma retinico e cerebellare	100% MTC	100% neurofibromi cutanei, macchie cutanee caffè-latte	GIST, PTC, carcinoma renale	GIST	no	no	no	no	no
Età media alla presentazione	30	35	42	33	35	43	40	32	42	32
FEO	10-20%	50%	5%	+	+	-	±	-	100%	100%
FEO bilaterale	++	+++	++	±	±	-	-	-	++	++
PGL torace-addome	±	-	-	+++	++	+	++	-	-	±
PGL testa-collo	±	-	-	+	+++	++	±	++	-	-
PPGL multipli/recidivanti	+++	+++	+++	++	+++	-	-	-	++	++
Biochimica	N	A	A	N	N	N	N	-	A	A (N)
Malignità	5%	< 5%	9%	40%	5%	Non nota	Non nota	Non nota	±	10%

Quali geni? Nella scelta dei geni da sequenziare nei pazienti con malattia non metastatica bisogna considerare diversi fattori (tabella 5):

1. localizzazione della lesione:

- una lesione extra-surrenalica aumenta di 4 volte il rischio di avere una mutazione germinale di un gene della SDH rispetto a pazienti con malattia surrenalica;
- le mutazioni dei geni del complesso della SDH predispongono a tumori extra-surrenalici con diversa localizzazione in base al tipo di mutazione:
 - SDHD: lesioni della testa/collo e storia paterna positiva per PGL (*imprinting* materno);
 - SDHB: lesioni extra-surrenaliche;
 - MAX e TMEM127: lesioni surrenaliche, diagnosi più tardiva, spesso storia familiare positiva;
- anche VHL predispone allo sviluppo di tumori surrenalici: la mutazione della subunità A va valutata in pazienti con PGL della testa/collo o PGL toracici/addominali con immuno-istochimica negativa per SDHB e SDHA sul tessuto tumorale.

2. **pattern di secrezione:**

- le mutazioni di *NF1*, *RET* e *TMEM127* si associano a tumori surrenalici secernenti MN e NMN;
- tumori dovuti a mutazioni *SDHx* e *VHL* secernono solo NMN;
- mutazioni *MAX* sembrano avere secrezione intermedia;
- un aumento della metossitiramina caratterizza il 70% dei pazienti con mutazione *SDHx*.

Nel 2002 l'OCSE (*Organization for Economic Cooperation and Development*) ha dettato le direttive alle quali devono attenersi i laboratori di genetica:

- analisi genetica solo in laboratori accreditati;
- firma del consenso informato da parte del paziente secondo le norme vigenti;
- consulenza genetica pre- e post-test.

BIBLIOGRAFIA

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 1915-42](#).
2. Autori vari. Feocromocitoma e paragangliomi. [Endowiki](#).