

## GESTIONE DI FEOCROMOCITOMA E IPER-PARATIROIDISMO NELLE PATOLOGIE EREDITARIE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### FEOCROMOCITOMA

#### *Feocromocitoma e MEN-2*

##### Epidemiologia

Nella MEN-2 il feocromocitoma viene solitamente diagnosticato tra i 30 e i 40 anni, in concomitanza o successivamente con il carcinoma midollare della tiroide (CMT).

La penetranza e l'età di insorgenza dipendono dal tipo di mutazione *RET*: alcuni autori riportano una penetranza del 52% a 50 anni nelle mutazioni 634 e 918 e del 36% nelle mutazioni di altri codoni.

Recentemente è stata rilevata anche una correlazione tra penetranza e area geografica di appartenenza.

##### Diagnosi

Le linee guida ATA per il trattamento del CMT raccomandano **lo screening** sistematico per il feocromocitoma anche in assenza di segni clinici, in quanto 1/3 dei casi è asintomatico alla diagnosi:

- **età di inizio:**
  - mutazioni dei codoni 634, 883 e 918: 11 anni;
  - mutazioni degli altri codoni: 16 anni.
- **come:** dosaggio di metanefrine e normetanefrine (plasmatico o sulle urine delle 24 ore) a cadenza annuale. L'iperplasia della midollare può associarsi a sintomi e rialzo delle metanefrine e precede sempre la comparsa del feocromocitoma stesso, spesso multifocale e metacrono.

In presenza di alterazioni biochimiche, si procede alla **localizzazione**: la TC, nonostante esponga il paziente a radiazioni ionizzanti, permette una migliore identificazione di lesioni multiple, rispetto alla RM. La sede surrenalica e il basso rischio di metastasi del feocromocitoma nell'ambito delle MEN-2 non rendono necessarie ulteriori indagini funzionali ( $^{123}\text{I}$ -MIBG,  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/TC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA).

##### Terapia

Il trattamento è chirurgico e, qualora l'insorgenza sia sincrona al CMT, deve precedere la chirurgia tiroidea.

**Quando:** si procede chirurgicamente in presenza di biochimica positiva o di lesioni > 1 cm.

**Come:** surrenectomia bilaterale solo in presenza di lesioni bilaterali, dato il basso rischio di lesioni maligne (1-4%). Al fine di preservare la funzionalità surrenalica, negli ultimi anni ci si avvale della "**sparing surgery**": nelle varie casistiche persiste una normale secrezione di cortisolo nel 57-58% dei pazienti sottoposti a questo tipo di intervento. La presenza di lesioni multi-focali può rendere difficile preservare una quota di tessuto surrenalico funzionale.

Il rischio principale resta la recidiva a 10 anni (3-11% dei casi).

#### *Feocromocitoma e neurofibromatosi di tipo 1 (NF1)*

##### Epidemiologia

Il feocromocitoma compare nello 0.1-10% dei casi di NF1 ed è la causa principale di ipertensione in questi pazienti.

Nella più grande casistica pubblicata (41 pazienti con NF1 e feocromocitoma), alla diagnosi:

- l'età media è 41 anni (*range* 14-67 anni);
- la maggior parte dei pazienti è asintomatica, nonostante valori elevati di metanefrine e normetanefrine nel 91% dei casi;
- il feocromocitoma ha dimensione media di 3.4 cm (*range* 0.8-9.5 cm), è bilaterale nel 17% dei casi e metastatico nel 7%.



**Diagnosi**

Viene consigliato uno **screening per il feocromocitoma** a cadenza triennale dopo i 10-14 anni, mentre lo *screening* per la presenza di NF1, nei pazienti con feocromocitoma, non è raccomandato se non in presenza di segni suggestivi: neurofibromi, macchie caffè-latte, tumori delle vie ottiche, amartomi dell'iride, lesioni ossee, lentiggini.

**Terapia**

Il feocromocitoma nella NF1 viene trattato con la surrenectomia.

**Feocromocitoma e TMEM127**

Il *TMEM127* è un onco-soppressore che codifica per una proteina trans-membrana presente in molti organuli intra-cellulari. Nel 2010 è stata identificata una mutazione germinale di *TMEM127* come causa di feocromocitoma.

**Epidemiologia**

Attualmente sono descritti approssimativamente 150 pazienti. Nelle diverse casistiche la prevalenza varia dallo 0.9% all'1.7% dei pazienti con feocromocitoma o paraganglioma.

La bassa penetranza (meno del 20% ha familiari con feocromocitoma) età-correlata (0% tra 0-20 anni, 3% tra 21-30 anni, 15% tra 31 e 40 anni, 24% tra 41 e 50 anni) spiega l'età alla diagnosi tra i 20 e i 65 anni (media 43 anni, come nelle forme sporadiche).

In quasi metà dei casi la lesione è bilaterale, sono segnalati casi di feocromocitoma multifocale o di iperplasia antecedente o coesistente la comparsa del feocromocitoma; inoltre sono riportati dati di associazione con neoplasie renali.

**Diagnosi**

I pazienti affetti hanno elevati valori di metanefrine e normetanefrine.

Lo *screening* genetico nei pazienti a rischio andrebbe effettuato prima dei 20 anni: in presenza di mutazione, lo *screening* biochimico deve iniziare a 20 anni.

**Terapia**

Il trattamento del feocromocitoma prevede la surrenectomia.

**Feocromocitoma e MAX**

Nel 2011 è stata identificata una mutazione dell'onco-soppressore MAX come causa di feocromocitoma.

**Epidemiologia**

Al momento sono descritti circa 60 nuovi casi. L'età alla diagnosi è compresa tra 7 e 47 anni, la maggior parte dei pazienti presenta lesioni bilaterali e sono descritti anche paragangliomi toraco-addominali e pazienti con metastasi al *follow-up*.

Talora si associa a carcinoma e oncocitoma renale.

**Diagnosi**

Elevati valori di normetanefrine, con metanefrine normali o solo moderatamente aumentate.

## IPERPARATIROIDISMO

### ***Iperparatiroidismo e MEN-1***

#### **Epidemiologia**

L'iperparatiroidismo è la più precoce (età media alla diagnosi 20-25 anni) e frequente (prevalenza quasi del 100% a 50-60 anni) manifestazione della MEN-1.

Nel 14% dei casi i primi sintomi compaiono prima dei 10 anni di età e nel 3% dei casi prima dei 5 anni.

La prevalenza di carcinoma è analoga a quella rilevata nelle forme sporadiche.

#### **Diagnosi**

La genetica per MEN-1 deve essere eseguita in tutti i pazienti con diagnosi di iperparatiroidismo prima dei 30 anni e in tutti quelli con patologia che coinvolge più paratiroidi, indipendentemente dall'età.

La malattia è asincrona e iperplasia e adenoma possono interessare contemporaneamente più ghiandole.

#### **Terapia**

Il trattamento **chirurgico** si avvale di paratiroidectomia subtotale piuttosto che di paratiroidectomia con auto-trapianto e di re-interventi in caso di recidiva.

Se il paziente non può essere operato, l'assunzione giornaliera di **cinacalcet** normalizza la calcemia nella maggior parte dei casi.

### ***Iperparatiroidismo e MEN-2***

#### **Epidemiologia**

Nella MEN-2 l'iperparatiroidismo ha penetranza inferiore al CMT e al feocromocitoma: 20% nei pazienti MEN-2A con mutazioni del codone 634.

L'iperplasia ghiandolare precede la comparsa dell'adenoma ed entrambe le condizioni possono coesistere, determinando sviluppo asincrono della malattia; non è mai stato descritto alcun caso di carcinoma.

L'età media alla diagnosi è 40 anni e la maggior parte dei pazienti è asintomatica.

#### **Diagnosi**

Le linee guida ATA raccomandano lo *screening* annuale di calcemia e albuminemia dopo gli 8 anni, e solo in seconda istanza la valutazione di PTH, fosfatemia e calciuria.

La possibilità di lesioni multi-ghiandolari richiede l'esecuzione pre-operatoria di diagnostica per immagini: l'ecografia del collo può essere associata a scintigrafia con  $^{99m}\text{Tc-MIBI}/^{123}\text{I}$ , 4D-TC,  $^{18}\text{F}$ -fluorocolina PET/TC.

#### **Terapia**

L'approccio chirurgico può essere paratiroidectomia totale, con o senza auto-trapianto, o paratiroidectomia selettiva.

Nei pazienti normocalcemici non vi è indicazione alla paratiroidectomia profilattica.

### ***Iperparatiroidismo e MEN-4***

È caratterizzata da neoplasie simili al quadro sindromico della MEN-1, in assenza di mutazione della *menina*. Il 2% di questi pazienti presenta mutazione di *CDKN1B (p27)*.

L'iperparatiroidismo è multi-ghiandolare e presente in tutti i pazienti.

### ***Iperparatiroidismo e Jaw tumor syndrome (HPT-JT)***

La HPT-JT è causata dalla mutazione di *CDC73 (HRPT2)*, trasmessa come carattere autosomico dominante e responsabile della perdita di espressione di una proteina nucleare, la parafibromina.

Si caratterizza per l'associazione di iperparatiroidismo (da adenoma paratiroideo singolo/multiplo o nel 30% da carcinoma), tumori fibrosi dell'osso mandibolare e, in alcuni casi, tumori uterini o renali. La mutazione somatica di *HRPT2* è stata rilevata anche in carcinomi paratiroidici sporadici.

L'età media alla diagnosi è analoga a quella della MEN-1, 23 anni, mentre i livelli di calcemia all'esordio sono superiori, in media 12.7 mg/dL.

Il trattamento chirurgico prevede l'esplorazione bilaterale del collo e il *follow-up* deve essere prolungato per l'elevato rischio di recidiva (80% dei casi).

### ***Iperparatiroidismo e ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH)***

L'FHH, determinata da una mutazione inattivante il recettore del sensore del calcio, si manifesta con ipercalcemia, valori di PTH inappropriatamente normali, calciuria normale/bassa, iperplasia e talora adenoma paratiroideo.

La paratiroidectomia non è indicata. In presenza di livelli di calcio superiori ai valori normali (> 0.25 mM, 1 mg/dL), è possibile instaurare terapia con cinacalcet.

### **COMMENTO**

Questo articolo sottolinea:

- l'importanza di conoscere l'espressione clinica e laboratoristica delle diverse patologie neoplastiche nei vari quadri sindromici;
- la possibilità di una diversa penetranza nell'ambito della stessa famiglia, come espressione delle continue modificazioni genetiche e del ruolo dei polimorfismi;
- l'importanza del monitoraggio precoce e continuo;
- la necessità di una corretta tempistica terapeutica;
- il ruolo futuro delle terapie innovative volte al miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Guerin C, Romanet P, Taieb D, et al. Looking beyond the thyroid: advances in understanding of pheochromocytoma and hyperparathyroidism phenotypes in MEN2 and of non-MEN2 familial forms. *Endocr Relat Cancer* [2018, 25: T15-28](#).
2. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol* [2017, 86: 141-9](#).
3. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* [2016, 151: 959-68](#).
4. 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](#).
5. Kavinga Gunawardane PT, Grossman A. The clinical genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Arch Endocrinol Metab* [2017, 61: 490-500](#).
6. Marx SJ. Calcimimetic use in familial hypocalciuric hypercalcemia - A perspective in endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 3933-6](#).