

FEOCROMOCITOMA BILATERALE

Il feocromocitoma (FEO) bilaterale è raro e prevalentemente ereditario, associato in particolare a neoplasia endocrina multipla (MEN) 2A, MEN-2B, sindrome di von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosi tipo 1 (NF1), nonché mutazioni del gene *MAX*, della proteina trans-membrana 127 (TMEM127) e, più raramente, a mutazioni nelle subunità del complesso succinato deidrogenasi (SDHx).

È stato recentemente pubblicato uno **studio retrospettivo** che ha valutato caratteristiche cliniche, analisi genetica, approcci terapeutici ed esiti clinici su una **serie consecutiva** di pazienti affetti da FEO bilaterale, afferiti alla Mayo Clinic tra il 1959 e il 2015 (1). Sono stati analizzati i dati relativi a **94 pazienti** (8% sul totale di 1161 affetti da patologia cromaffine valutati nel periodo), con età mediana alla diagnosi di 31 anni (*range* 4-70), equamente ripartiti tra i due sessi (51% F, 49% M).

Dallo studio è emerso che:

- nella maggior parte dei pazienti la malattia si è manifestata in maniera **sincrona** (75/94, 80%);
- nei pazienti con malattia **metacrona** la malattia si è sviluppata più precocemente (21 vs 33 anni, $p = 0.002$). La lesione controlaterale è stata scoperta dopo una mediana di 4.5 anni (*range* 1-38), nella maggior parte dei casi per la presenza di sintomi dovuti alla secrezione di catecolamine (63%);
- nel 37% dei pazienti (35/94) c'era **familiarità** per FEO (bilaterale in 18/35 casi);
- nell'80% dei casi (75/94) è stata dimostrata la presenza di una **mutazione genetica** a carico di uno dei geni di suscettibilità per FEO/paraganglioma (MEN-2A: n 40, 53%; VHL: n 18, 24%; MEN-2B: n 9, 12%; NF1: n 8, 11%);
- in 49 pazienti (52%) la diagnosi è stata effettuata in seguito alla comparsa di **sintomi** adrenergici;
- circa un terzo dei pazienti (34/94) è stato sottoposto a **indagini di medicina nucleare**: scintigrafia con metaiodobenzilguanidina (MIBG) in 29, FDG-PET in 3, Octreoscan in 2 (non sono stati inseriti pazienti sottoposti a PET con ⁶⁸Gallio-DOTATATE, poiché tale metodica non è stata utilizzata nella pratica clinica fino al 2017);
- la maggior parte dei pazienti (60/94, 63%) è stata preparata all'intervento chirurgico con **alfa-bloccanti**: fenossibenzamina in 57 casi (89%) e doxazosina in soli 3 casi (4.8%);
- i dati sugli **esiti chirurgici** erano disponibili per 73 pazienti: 51 sottoposti a chirurgia *open* e 22 laparoscopica; nella quasi totalità dei casi (96%) è stato adottato un approccio anteriore. Nel 98.7% dei pazienti con malattia sincrona è stata eseguita una surrenectomia bilaterale, in 18 di essi con intervento conservativo *adrenal sparing*; in tutti i pazienti l'esame istologico ha confermato la diagnosi;
- l'ospedalizzazione ha avuto una durata mediana di 6 giorni (*range* 1-27). Otto pazienti hanno presentato **complicanze post-operatorie**, tra cui crisi ipertensive, crisi surrenaliche, embolia polmonare, infezioni, sanguinamento;
- il **follow-up** ha avuto una mediana di 8.5 anni (*range* 0-52), ma la maggior parte dei pazienti (75%) è stata seguita per soli tre anni. Ventidue pazienti (23.4%) sono deceduti durante il *follow-up*: 2 in seguito a complicanze cardiache, 1 per malattia metastatica, 1 per infezioni e crisi surrenalica, 18 a causa di altre neoplasie;
- nove pazienti (9.6%) hanno presentato **recidiva** di malattia dopo una mediana di 16.2 anni (*range* 3.6-51.9): 4 erano affetti da forme familiari (3 MEN-2A e 1 MEN-2B) e 3 erano stati sottoposti ad *adrenal sparing*;
- otto pazienti (8.5%) hanno presentato **metastasi** a distanza dopo una mediana di 13 anni (*range* 0-25) e tra questi solo la metà erano affetti da forme familiari (2 MEN-2A, 2 VHL);
- quindici pazienti (16%) avevano età alla diagnosi < **18 anni**: nel 73% di questi è stata identificata una forma familiare. Tutti i 3 pazienti con diagnosi prima dei 10 anni erano affetti da VHL. Quattro pazienti (27%) hanno presentato una recidiva dopo una mediana di 9.5 anni (*range* 5-26) e tre pazienti (20%) hanno sviluppato metastasi a distanza.



Conclusioni

Dai dati di questo studio emerge che nella maggior parte dei casi i pazienti con FEO bilaterale presentano una malattia sincrona e che nei casi di malattia metacrona la lesione controlaterale può comparire a distanza di molti anni. Una **forma sindromica** è stata dimostrata **nell'80% dei casi**. Nel 16% dei casi la malattia è stata diagnosticata in pazienti con età < 18 anni.

Commento

Nell'80% dei pazienti inclusi in questo studio è stata dimostrata una **forma familiare**, mentre altri studi hanno riportato percentuali più elevate (88% e 96%) (9,10). Il motivo è da ricercare nel fatto che molti dei pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad analisi genetica quando non era ancora disponibile un pannello completo che permettesse l'analisi di un ampio numero di geni di suscettibilità. Per esempio, TMEM127 e MAX sono stati scoperti, rispettivamente, nel 2010 e nel 2011. Gli autori sottolineano inoltre la possibilità di mutazioni somatiche responsabili dello sviluppo della malattia, ma in nessuno dei pazienti inclusi è stata eseguita analisi sul tessuto. In questo studio la forma sindromica più rappresentata è la MEN-2A. Questo dato non è confermato in tutti i lavori presenti in letteratura e gli autori spiegano questa differenza con il fatto che alla *Mayo Clinic* sono molti i pazienti seguiti per MEN.

Un terzo dei pazienti è stato sottoposto ad esami di **medicina nucleare**; ad oggi il loro utilizzo è riservato ai pazienti con alto sospetto di malattia metastatica. In questi pazienti, in particolare, la $^{123}\text{MIBG}$ e la PET con ^{68}Ga permettono di valutare la possibilità di utilizzo della terapia radiometabolica. Recenti studi hanno dimostrato che l'utilità della $^{123}\text{MIBG}$ durante la fase diagnostica è limitata, in quanto raramente incrementa l'accuratezza diagnostica della TC o RM, potendo causare una non corretta interpretazione dei risultati.

Solo una parte dei pazienti inclusi in questo studio è stata preparata all'intervento con l'utilizzo di **alfa bloccanti**, nella maggior parte dei casi con fenossibenzamina non disponibile in Italia e presente invece sul mercato americano. È stata comunque dimostrata un'efficacia comparabile tra fenossibenzamina e doxazosina. Ad oggi le linee guida dell'*Endocrine Society* del 2014 raccomandano un'adeguata preparazione farmacologica anche se in letteratura sono presenti dati che mettono in dubbio la necessità di trattare i pazienti normotesi.

In questo studio 51 pazienti sono stati sottoposti a **chirurgia open**, che oggi è riservata solo a lesioni > 6 cm o che interessino le strutture circostanti, mentre la chirurgia laparoscopica rappresenta il *gold standard*. Il maggior tempo di ospedalizzazione (mediana di 6 giorni) rispetto a quello che vediamo oggi nei nostri ospedali (mediana di 3 giorni), è da ricondurre alla tecnica operatoria utilizzata. Inoltre, nel 96% dei pazienti è stato adottato un approccio anteriore, compresi i 74 pazienti con malattia sincrona sottoposti a surrenectomia bilaterale. L'approccio anteriore è ancora oggi quello maggiormente utilizzato per la presenza di maggiori punti di repere anatomici e per il campo operatorio più ampio, ma in pazienti candidati alla surrenectomia bilaterale va considerato anche l'approccio posteriore, che non necessita il riposizionamento del paziente e permette tempi operatori e quindi anestesiológicos minori.

Un quarto dei pazienti è stato sottoposto a chirurgia conservativa, tra cui tutti quelli con malattia sincrona. Il ruolo dell'*adrenal sparing* nella gestione di pazienti con forme sindromiche è oggi cruciale; nel futuro è plausibile pensare di effettuare l'analisi genetica dopo la diagnosi biochimica di FEO e prima dell'intervento chirurgico, in maniera tale da selezionare i pazienti che possono beneficiare di un intervento di *adrenal sparing*. Questo è ancor più importante nelle forme pediatriche, dove la gestione della terapia dell'iposurrenalismo è più complicata. Un recente studio multicentrico ha inoltre dimostrato che l'approccio conservativo non determina riduzione della sopravvivenza.

Il tempo intercorso tra la comparsa del primo e del secondo tumore nei casi di malattia metacrona e il numero di anni tra la diagnosi di FEO e lo sviluppo di metastasi, rafforzano l'indicazione delle linee guida dell'*Endocrine Society*, che raccomandano un *follow-up* di 10 anni per i pazienti con malattia sporadica e a vita per i pazienti con forme familiari.

Bibliografia

1. Kittah NE, Gruber LM, Bancos I, et al. Bilateral pheochromocytoma: clinical characteristics, treatment, and longitudinal follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020, DOI: [10.1111/cen.14222](https://doi.org/10.1111/cen.14222).
2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: [1915-42](https://doi.org/10.1210/clinem.2013-1234).

3. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al; Guideline Working Group. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* [2016, 174: G1-10](#).
4. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF, et al. Perioperative α -receptor blockade in pheochromocytoma surgery: an observational case series. *Br J Anaesth* [2017, 118: 182-9](#).
5. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med* [2019, 381: 552-65](#).
6. NGS in PPGL (NGSnPPGL) Study Group, Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, et al. Consensus statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* [2017, 13: 233-47](#).
7. Lorenz K, Langer P, Niederle B, et al. Surgical therapy of adrenal tumors: guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbecks Arch Surg* [2019, 404: 385-401](#).
8. Rao D, van Berkel A, Piscaer I, et al. Impact of ^{123}I -MIBG scintigraphy on clinical decision making in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3812-20](#).
9. Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* [2005, 23: 8812-8](#).
10. Neumann HPH, Tsoy U, Bancos I, et al; International Bilateral-Pheochromocytoma-Registry Group. Comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total adrenalectomy vs cortical-sparing adrenalectomy. *JAMA Netw Open* [2019, 2: e198898](#).
11. Zampetti B, Canu L. Feocromocitoma e paragangliomi. [Endowiki](#).