

IMPIEGO CLINICO DEI TEST GENETICI NEL FEOCROMOCITOMA

INTRODUZIONE

I progressi in campo genetico hanno portato all'identificazione dei principali geni coinvolti nelle forme ereditarie di feocromocitoma e alla caratterizzazione delle sindromi del paraganglioma familiare (tabella 1). Lavori recenti hanno dimostrato che in un'elevata percentuale (17-24%) dei casi di feocromocitoma apparentemente sporadico sono presenti mutazioni genetiche, ponendo pertanto interrogativi su quando e quali test genetici richiedere nella pratica clinica. Pertanto, anche se l'argomento appare molto specialistico, riteniamo utile una sintetica messa a punto dell'argomento, da consultare in caso si renda necessaria la gestione di pazienti con queste condizioni cliniche.

DEFINIZIONE DI FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

Feocromocitoma (Feo) e paraganglioma sono tumori che originano da cellule neuroendocrine derivate embriologicamente dalla cresta neurale. Il Feo origina dalla midollare del surrene, mentre i paragangliomi derivano da cellule cromaffini extrasurrenaliche e sono associati al sistema nervoso (SN) simpatico o parasimpatico.

I paragangliomi che originano dai gangli parasimpatici sono generalmente non funzionanti e localizzati a livello del collo (glomero carotideo e gangli vagali) e/o della testa (gangli del bulbo giugulare o giugulo-timpanici). I paragangliomi che originano dai gangli del SN simpatico si localizzano in sede addominale (a livello dei gangli paraaortici/pericavali, in corrispondenza della biforcazione iliaca o organo di Zuckerkandl e, più raramente, in sede perirenale, vescicale) o in sede toracica (mediastinica, pericardiale) e come il Feo surrenalico sono in grado di produrre catecolamine. Spesso il termine "Feocromocitoma extrasurrenalico" è riferito ad un paraganglioma funzionante localizzato a livello addominale e/o intratoracico.

SINDROMI EREDITARIE DI FEOCROMOCITOMA E PARAGANGLIOMA

Le principali forme ereditarie di Feo sono rappresentate dalla Sindrome di von Hippel-Lindau e dalla MEN tipo 2, trasmesse con carattere autosomico dominante. Il Feo può essere presente, anche se raro, nella Neurofibromatosi tipo 1 mentre è aneddótico nella MEN tipo 1 (riportati poco più di 10 casi in letteratura) e nella sindrome di Carney.

Recentemente sono state descritte forme familiari di paraganglioma associato al feocromocitoma (sindromi PGL 1 e PGL-4), anch'esse a trasmissione autosomica dominante (tabella 1).

Il Feo familiare rispetto a quello sporadico insorge in età più precoce, può essere bilaterale o multifocale e tende a recidivare con maggior frequenza. A seconda del diverso contesto sindromico il feo può assumere connotazioni cliniche diverse (che pertanto implicano differenti modalità di screening e di follow-up).

1. NEUROFIBROMATOSI tipo 1 (NF1) o Malattia di von Recklinghausen

Ha un'incidenza di 1/3000 persone ed è caratterizzata da multipli neurofibromi cutanei e/o delle mucose e da macchie cutanee "caffelatte". La diagnosi è clinica e generalmente viene posta in età infantile. **Il Feo è presente solo nell'1% dei casi**, ma la sua frequenza aumenta nei pazienti ipertesi (sino al 20-50%). Generalmente viene riscontrato in età adulta (età media alla diagnosi 40 anni). Nella maggior parte dei casi è benigno (90%) e localizzato al surrene, funzionante in oltre l'80% dei casi con prevalente produzione di norepinefrina.

Lo screening biochimico per il Feo (attuato attraverso la determinazione delle metanefrine frazionate plasmatiche o delle catecolamine plasmatiche e/o urinarie) in questa condizione non va fatto di routine, ma solo nei pazienti con ipertensione o segni clinici suggestivi.

2. SINDROME di von Hippel-Lindau (VHL).

E' causata dalla mutazione del gene oncosoppressore VHL e ha incidenza pari a 1/36.000 nati vivi. La sindrome è caratterizzata da formazioni cistiche e tumori benigni/maligni in multipli organi: emangioblastomi retinici e del SNC (cerebrali/spinali), cisti e tumori del pancreas, tumori endolinfatici e testicolari.

Il Feo è presente nel 10-20% dei casi e l'età media in cui viene diagnosticato è di 30 anni (range 6-54). Generalmente è in sede surrenalica (90%) e spesso è bilaterale (50% dei casi). Raramente è maligno.

Il profilo biochimico è caratterizzato dalla produzione di norepinefrina per ridotta espressione dell'enzima fentolamina N-metiltransferasi (PNMT) che converte la norepinefrina in epinefrina. Il fenotipo clinico è noradrenergico con ipertensione arteriosa senza parossismi o, talvolta, con normotensione.

Lo screenig biochimico per Feo è raccomandato in tutti i pazienti con sindrome VHL, a partire dall'età di 5 anni.

3. SINDROME MEN 2 (Multiple Endocrine Neoplasia).

E' una sindrome neoplastica plurighiandolare con incidenza pari a 1 caso/300000 nati. E' causata da mutazioni attivanti il protoncogene RET che codifica per un recettore transmembrana appartenente alla famiglia delle tirosina-chinasi, coinvolto nella regolazione dell'apoptosi e della proliferazione cellulare.

Comprende 3 sottotipi clinici: MEN2A, MEN2B e Carcinoma midollare (CMT) familiare della tiroide.

La MEN 2 A costituisce il 90% dei casi di MEN2 ed è caratterizzata da CMT (95% dei casi), Feo (50% dei casi) e iperplasia delle paratiroidi (15-30% dei casi).

I pazienti con sottotipo MEN 2 B hanno un CMT nel 100% dei casi, un Feo nel 50% dei casi e, generalmente, habitus marfanoide e neurinomi multipli delle mucose. Nella MEN2 B la prognosi è peggiore e l'età d'insorgenza più precoce (1a-2a decade di vita).

Il FEO nella MEN 2 è generalmente diagnosticato dopo il CMT, in età compresa tra 30-40 anni, ed è frequentemente bilaterale. Spesso la seconda neoplasia è asincrona e può insorgere a distanza di molti anni dalla prima (anche 10-15 anni). Le forme extrasurrenaliche sono estremamente rare, come pure la trasformazione maligna (<3%). Il profilo biochimico, a differenza di altre forme familiari, è caratterizzato da una prevalente produzione di epinefrina/metanefrine con sintomatologia clinica tipica (crisi ipertensive, cefalea, ansietà).

Lo screening biochimico per il Feo è raccomandato con cadenza annuale in tutti i pazienti con MEN 2 e mutazione del gene RET.

4. SINDROME DEL PARAGANGLIOMA/FEOCROMOCITOMA familiare (SPG)

Sono descritte forme di paraganglioma a trasmissione familiare causate da mutazioni in 3 geni che codificano per 3 diverse subunità (A, B, C) della SuccinatoDeidrogenasi (SDH), un enzima del complesso mitocondriale II che si trova nella matrice della membrana mitocondriale interna e che riveste un ruolo chiave nel ciclo di Krebs.

Lo screening genetico va considerato in tutte le forme di paraganglioma.

Il follow-up dopo l'exeresi deve essere fatto annualmente (dosaggio metanefrine plasmatiche e MR surrenalica e/o regione testa/collo) per escludere forme metastatiche, recidive o presentazioni multiple asincrone.

Recentemente, sulla base delle iniziali correlazioni genotipo/fenotipo, sono state riportate in letteratura 4 sindromi del paraganglioma familiare, seppur non ancora completamente ben definite:

SPG 1. E' causata da mutazioni inattivanti il gene SDH-D e la trasmissione della malattia ai figli avviene esclusivamente da padri portatori del gene. **E' caratterizzata da paragangliomi associati ai gangli del SN parasimpatico di testa e collo** e meno frequentemente da paragangliomi del SN parasimpatico e da feocromocitoma che può essere uni o bilaterale. Generalmente questi tumori sono multifocali, hanno comportamento benigno e l'età media alla diagnosi è di 43 anni.

SPG 2. E' definita da paragangliomi parasimpatici di testa e collo, con trasmissione dalla linea paterna. Non sono sinora stati descritti casi associati al feo.

SPG 3. E' causata da mutazioni nel gene SDHC ed è caratterizzata da paragangliomi parasimpatici a livello della testa e/o del collo, benigni e talvolta multipli, tipicamente non funzionanti (sinora descritti pochi casi, rappresentano il 4% dei casi di paragangliomi di testa/collo).

SPG 4. Sindrome caratterizzata da paragangliomi del parasimpatico ma soprattutto da paragangliomi associati al SN simpatico e/o da feocromocitomi.

Mutazioni inattivanti il gene SDH-B predispongono all'insorgenza di questi tumori, con forte associazione a fenotipo maligno intra o extrasurrenalico. Pazienti con Feo apparentemente sporadico sono risultati portatori di questa mutazione genetica con età media alla diagnosi di 34 anni. Recentemente sono stati descritti casi associati a carcinoma renale e carcinoma papillare della tiroide.

FEOCROMOCITOMA SPORADICO

Nel feocromocitoma apparentemente sporadico sono attualmente riportate frequenze inaspettatamente alte di mutazioni germinali di VHL, RET, SDHB e SDHD. Neumann et al, in una casistica di 271 pazienti registrati in Germania e Polonia, hanno identificato mutazioni genetiche nel **24% dei casi**. Da sottolineare che il 50% delle mutazioni venivano riscontrate nella fascia di età < 20 a anni, mentre un solo caso veniva registrato dopo i 50 anni. L'età media di presentazione del feo era 25 anni. Solo nell'11% dei casi il tumore era surrenalico e unilaterale. In una recente ampia revisione della letteratura la percentuale di mutazioni genetiche nel Feo sporadico si aggira sul 20% dei casi.

Emerge pertanto l'importanza di eseguire i test genetici nei pazienti con Feo e paraganglioma sporadico. Mentre alcuni autori suggeriscono di eseguire i test in tutti i pazienti, altri sottolineano l'opportunità di selezionare i casi da sottoporre allo screening, individuando le priorità nella richiesta dei test e tenendo conto di costi e benefici.

I vantaggi dello screening genetico sono:

1. Identificazione dei pazienti con sindromi genetiche che implicano il rischio di sviluppare altri tipi di neoplasie
2. Maggior sorveglianza nei pazienti a maggior rischio di Feo controlaterale (mutazioni RET, VHL) o e/o a maggior rischio di localizzazioni extrasurrenaliche (mutazioni SDH-B e SDH-D) e/o malignità/recidive (SDH-B).
3. Identificazione di altri familiari a rischio.

QUANDO e QUALI TEST GENETICI CONSIDERARE?

Nella pratica clinica i test genetici dovrebbero essere presi in considerazione nei casi in cui i risultati possano modificare il management clinico.

Nel richiedere i test, specie quando il Feo è sporadico, devono sempre essere considerate le caratteristiche cliniche delle forme sindromiche e, in particolare, bisogna considerare l'età, la sede del tumore e il profilo biochimico (vedi tabella 2).

In assenza di linee guida, le evidenze cliniche ci possono orientare sulla tipologia dei pazienti da sottoporre a screening e sull'ordine con cui richiedere i test genetici:

1. Tutti i pazienti con storia clinica sospetta per Feo familiare

Si ricorda l'utilità nell'indagare la familiarità per morte improvvisa, ipertensione o stroke, specie in giovane età o durante la gravidanza e la familiarità per risposte ipertensive all'anestesia; inoltre è opportuno ricercare le caratteristiche cliniche suggestive per sindrome VHL, MEN2 o paraganglioma (vedi tabella 1).

2. Pazienti con FEO unilaterale di età < 20 anni: VHL > RET > SDHB=SDHD

3. Pazienti con FEO bilaterale o multicentrico: VHL > RET > SDHB=SDHD

In caso di Feo bilaterale, senza clinica sindromica tipica per MEN2 o VHL, le caratteristiche del profilo biochimico possono orientare se ricercare prima le mutazioni del gene VHL (fenotipo noradrenergico) o del gene RET (fenotipo adrenergico); se VHL e RET sono entrambi negativi possono essere ricercate le mutazioni di SDH-B e D.

4. Paraganglioma associato a gangli del SN simpatico:

se età < 20 anni: VHL > SDHB > SDH C

se età > 20 anni: SDHB > SDH D > VHL

No RET (raramente si associa a sede extrasurrenalica)

5. Feocromocitoma/paraganglioma maligno: SDH-B > > SDH D

Ai fini della gestione pratica:

- **Nei pazienti con feo unilaterale, età compresa tra 20-50 anni**, senza elementi suggestivi per familiarità o per forma sindromica, l'esame genetico è discrezionale (non routinario):

SDH B > VHL > SDH D

RET

- Nei pazienti con **feocromocitoma/paraganglioma sporadico**, di età > 50 anni, il test genetico non dovrebbe essere richiesto (la probabilità di una forma familiare è < 1.3%).

- Nel **Feo sporadico il test genetico per la NF1 non viene generalmente richiesto** perché non sono noti casi di Feo sporadico correlato a NF1 in assenza di tipiche lesioni cutanee.
- Similmente, in caso di **Feo sporadico, non è necessario considerare il test genetico** per ricerca mutazioni SDH-C in quanto non sono descritti in letteratura forme familiari di Feo associate a questa mutazione genetica.

Si ricorda infine che il test genetico deve sempre essere richiesto previo consenso informato.

CONCLUSIONI

I test genetici nel feocromocitoma, sino ad alcuni anni fa impiegati solo nell'ambito della ricerca, stanno ormai entrando nella pratica clinica e anche in Italia possono essere attualmente eseguiti in centri specializzati.

E' compito dell'endocrinologo individuare i pazienti con Feo suscettibili di forme familiari interagendo, quando possibile, con il genetista.

I risultati dei test genetici possono costituire un valido ausilio nella pratica clinica, influenzando in modo significativo sulla qualità delle cure e sulle modalità di impostazione del follow-up cui sottoporre il paziente e i suoi familiari.

Tabella 1. Sindromi ereditarie che includono feocromocitoma e/o paraganglioma

SINDROME	CARATTERISTICHE CLINICHE	GENE	LOCUS
NF1	Neurofibromi (n° > 2) Macchie cutanee a caffè-latte (n° > 5) Noduli di Lisch (amartomi dell'iride) Glomi ottici, lentiggini ascellari e inguinali Feocromocitoma(1% dei casi)	NF1	17q11.2
VHL	Emangioblastomi (retinici, spinali, cerebrali) Cisti renali e carcinoma a cellule chiare Cisti e tumore del pancreas Feocromocitoma (10-20% dei casi)	VHL	3p26-25
MEN 2	A Carcinoma midollare della tiroide Iperplasia delle paratiroidi Feocromocitoma (50% dei casi)	RET	10q11.2
MEN 2 B	Carcinoma midollare della tiroide Feocromocitoma (50% dei casi) Habitus marfanoide + ganglioneuromi	RET	
PGL1	Feocromocitoma/ Paraganglioma simpatici e parasimpatici	SDHD	11q23
PGL2	Paragangliomi parasimpatici	Non noto	11q13.1
PGL3	Paragangliomi parasimpatici	SDHC	1q21
PGL4	Feocromocitoma/ Paragangliomi simpatici e parasimpatici	SDHB	1p36.1-35

PGL= sindrome del paraganglioma

Tabella 2. Elementi clinici orientativi nella scelta dei test genetici da effettuare nei pazienti con Feo sporadico di età < 50 anni.

SINDROME	Età media alla diagnosi	FEO surrene	FEO bilaterale	FEO extra-surrenalico	Maligno	Profilo biochimico
VHL	20-30 anni	++	++	+	-	NE
MEN 2	35-40 anni	++	++	-	-	E > NE
SDHB	20-30 anni	+	-	++	++	NE > E
SDHD	20-30 anni	+	+	++	+	NE > E

NE= Norepinefrina E=Epinefrina

Bibliografia Essenziale

Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma.

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G et al.
N Engl J Med. 346: 1459-2466, 2002.

Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas.

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V et al.
Cancer Res. 63:5615-5621, 2003.

The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma.

Maher ER, Eng C.
Hum Mol Genet. 11: 2347-2354, 2002.

Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis.

Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL.
J Natl Cancer Inst. 95: 1196-1204, 2003.

Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes.

Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K et al.
J Clin Endocrinol Metab. 91: 827-836, 2006.

Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes?

Jimenez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF.
J Clin Endocrinol Metab. 91: 2851-2858, 2006.

Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress.

Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR et al.
Endocr Relat Cancer, 11: 423-436, 2004.

Phaeochromocytoma.

Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K.
Lancet. 366: 665-675, 2005.

Young WF, Kaplan NM

Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in adults
www.uptodate.com