

## **PDTA DEL FEOCROMOCITOMA E DEI PARAGANGLIOMI DEL TORACE E ADDOME**

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Tumori del Surrene:**

*Emanuela Arvat, Felice Borghi, Giorgio Borretta, Roberta Giordano,  
Giuseppe Giraud, Mauro Maccario, Alessandro Piovesan,  
Francesco Porpiglia, Marco Volante, Massimo Terzolo.*

**Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine  
della Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta:**

**Coordinatore:** Fabio Orlandi

**Partecipanti:**

*Aluffi Valletti Paolo, Ansaldi Egle, Arnone Giovanni Pietro,  
Arvat Emanuela, Borretta Giorgio, Bossotti Maurizio, Brignardello Enrico,  
Caraci Pasquale, Cesario Flora, Ciccarelli Enrica, De Arcangelis Daniele, De Giuli Paolo,  
Gallo Marco, Gallo Teresa, Grottoli Slivia, Gullotti Maurizia, Limone Paolo Piero,  
Lodin Marco, Maioli Paolo, Motta Manuela, Muni Alfredo, Nelva Anna, Oleandri Salvatore,  
Orlandi Fabio, Pagano Loredana, Palestini Nicola, Pellerito Riccardo Emanuele,  
Piovesan Alessandro, Poli Roberta, Pultrone Mirco, Quaglino Francesco, Rampino Monica,  
Riella Poala, Rossi Maura, Sansone Daniela, Saracco Roberto, Scatolini Maria,  
Soardo Pietro, Suppo Monica, Terzolo Massimo, Testori Ornella.*

Il presente PDTA, rivolto elettivamente alle procedure di diagnosi, trattamento e follow-up dei feocromocitomi/paragangliomomi (esclusi i paragangliomi della regione testa-collo per i quali è consigliabile una gestione integrata da parte di un team di specialisti coinvolti nella patologia specifica, afferenti al GIC per i tumori testa-collo), è stato redatto su mandato del gruppo di studio Tumori delle Ghiandole Endocrine della Rete Oncologica Piemontese.

Il **sospetto di ipersecrezione catecolaminica** deve essere posto in presenza di:

- massa surrenalica di scoperta occasionale
- massa surrenalica in paziente con ipertensione arteriosa;
- sintomi tipici (cefalea, sudorazione, tachicardia, tremori, pallore) associati o meno ad ipertensione arteriosa e/o ad ipotensione ortostatica;
- crisi ipertensive associate o meno a sintomi tipici;
- marcata variabilità spontanea dei livelli pressori (ipertensione – ipotensione)
- ipertensione arteriosa resistente (PAO  $\geq$  140/90 mmHg durante terapia con almeno 3 farmaci di cui 1 diuretico, tutti a pieno dosaggio);
- ipertensione giovanile (< 20 anni);
- sospetto o diagnosi certa di sindrome genetica associata a presenza di feocromocitoma (in particolare MEN2 e VHL).

### **Diagnosi di ipersecrezione catecolaminica**

Come indagine di I° livello devono essere eseguite 2 determinazioni delle **normetanefrine-metanefrine libere plasmatiche e/o normetanefrine-metanefrine urinarie delle 24 ore**.

Farmaci interferenti: in prima battuta non è necessario sospendere alcuna terapia, ma considerare le interferenze segnalate (allegato).

### **Esami complementari**:

- **cromogranina A (CGA)**.  
Significato: utile nel pre- e post-intervento per la sua rilevanza nel follow-up soprattutto in caso di feocromocitoma maligno.  
Condizioni confondenti: terapia concomitante con inibitori di pompa protonica (IPP) e insufficienza renale cronica (IRC).
- **calcio tot, PTH, calcitonina** (al fine di escludere o porre il sospetto di forma sindromica).

E' fortemente suggestivo per la presenza di feocromocitoma il riscontro di valori di metanefrine e/o normetanefrine almeno 3 volte superiori il limite superiore di normalità (a meno di presenza di massa surrenalica suggestiva, sdr genetica nota o di pregresso feocromocitoma per i quali risultano già sospetti livelli modestamente aumentati).

Non appena lo screening biochimico risulta positivo per feocromocitoma, iniziare trattamento con  **$\alpha$ -litico** (es. doxazosina), al dosaggio titolabile da 2 mg fino ad un massimo di 16 mg nelle 24 ore. In caso di tachicardia aggiungere bassi dosi di  **$\beta$ -bloccante** (meglio  $\beta$ 1-selettivo come atenololo o metoprololo), dopo almeno 2 giorni di trattamento con  $\alpha$ -litico (vedi *Terapia pre-operatoria*).

### **Diagnosi di localizzazione**

In prima istanza le indagini di localizzazione devono essere rivolte alla zona addominale, tramite **TC o RMN addome mdc** (la preferenza per questa ultima indagine può essere presa in considerazione in relazione al minor rischio di esposizione alle radiazioni a fronte di risoluzione spaziale analoga alla TC).

Di routine non dovrebbero essere eseguito imaging morfo-funzionale in tutti i pazienti.

Se massa >5 cm e/o localizzazione multifocale e/o extra-surrenalica o assenza di localizzazione TC/RMN può essere eseguito imaging funzionale tramite **scintigrafia  $^{123}\text{I-MIBG}$** :

- in caso di incertezza diagnostica;
- per valutazione dell'estensione di malattia (bilateralità surrenalica, paragangliomi multipli);
- per follow-up post-operatorio nel sospetto di recidiva.
- Per valutazione di fattibilità di terapia radiometabolica

Non vi è pertanto indicazione all'esecuzione routinaria della scintigrafia con  $^{123}\text{I-MIBG}$  o  $^{131}\text{I-MIBG}$ .

La **PET/TC con  $^{18}\text{F-FDG}$**  (tracciante meno specifico ma più sensibile di  $^{123}\text{I-MIBG}$  o  $^{131}\text{I-MIBG}$ ) ha maggior accuratezza diagnostica nella malattia metastatica, in particolare in presenza della mutazione SDHB. La positività al  $^{18}\text{F-FDG}$  è in rapporto con la maggiore aggressività e/o progressione della malattia.

In casi selezionati (particolari quadri sindromici in cui la scintigrafia  $^{123}\text{I-MIBG}$  non presenta sufficiente accuratezza diagnostica, assenza di localizzazione con le precedenti metodiche) può essere eseguito imaging funzionale con **PET con  $^{18}\text{F}[F]\text{-DOPA}$**  (al momento disponibile c/o Medicina Nucleare, Prof. Bisi/Dott. Baccega, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette e Servizio di Medicina Nucleare, Dott. Poti, Ospedale Regionale di Aosta).

### **Terapia**

Confermata la diagnosi clinica e strumentale di feocromocitoma o paraganglioma, il **trattamento elettivo è chirurgico**, mediante asportazione della lesione in prima istanza per via mini-invasiva, qualora la lesione non presenti all'imaging pre-operatorio segni di aggressività. In caso di lesione

con caratteristiche di aggressività, l'approccio sarà sempre chirurgico ma con le tecniche tradizionali laparotomiche. E' fondamentale che la chirurgia addominale, in particolare quella con accesso mini-invasivo, sia praticata in centri selezionati da chirurghi con grande esperienza nella patologia specifica.

### **Terapia delle emergenze ipertensive pre-intra-peri-post-operatorie**

I farmaci di prima scelta nella crisi ipertensiva da inappropriata ipersecrezione di catecolamine, disponibili in Italia sono:

- **Urapidil** (Ebrantil©, fiale 50 mg/100 ml),  $\alpha_1$ -antagonista e agonista serotoninergico: a bolo 10-50 mg con efficacia in 5-10 min, ripetibile; infusione continua 200-250 mg in SF o GLUC 5% 500 cc a non più di 2 mg/min; dose di mantenimento 9 mg/h (secondo scheda tecnica).
- **Labetalolo** (Trandate©, fiale 100 mg/20 ml),  $\alpha_1$ - e  $\beta$ -bloccante: 0.25 mg/Kg a bolo (ogni 10 min) o in infusione (2 fl da 100 mg in 250 cc di Soluzione Fisiologica) a 2 mg/min. Inizio 5-10 min, durata d'azione (2-6 h).

Se non disponibili i sovraelencati farmaci o se controindicati, utilizzare in seconda istanza:

- **Fenoldopam** (Corlopam©, fiale 20 mg/2 ml o 50 mg/2 ml), vasodilatatore dopaminoagonista (recettori DA1): dosaggio iniziale di 0.03-0.1  $\mu$ g/Kg/min ev in infusione continua; incrementare ogni 15' di 0.05-0.1  $\mu$ g/kg/min in base alla risposta, fino ad un massimo di 1.6  $\mu$ g/kg/min. Inizio d'azione 5-10 min, durata d'azione 10-15 minuti.
- **Nitroprussiato** (Sodio Nitroprussiato©, 100 mg polvere+soluz.), vasodilatatore: diluire la soluzione concentrata in GLUC 5% 1 litro, iniziando con 0.5-10  $\mu$ g/Kg/min (dose media 3  $\mu$ g/kg/min, sufficiente a ridurre PAO del 30-40%). La fleboclisi va mascherata per fotosensibilità ed utilizzata entro 4 ore (secondo scheda tecnica).

### **Terapia pre-operatoria**

Gli  $\alpha$ -bloccanti dovrebbero essere impiegati a breve termine per il controllo degli episodi ipertensivi e per la preparazione all'intervento chirurgico, anche in assenza di ipertensione.

Attualmente lo schema terapeutico pre-operatorio più utilizzato in Italia suggerisce di:

- Iniziare trattamento con  **$\alpha$ -litico** almeno 7-14 giorni prima dell'intervento per normalizzare i valori pressori ed ottenere una riespansione della volemia; in particolare sono consigliabili  **$\alpha 1$ -selettivi** (*doxazosina*, da 2 a 16 mg/die per os; *terazosina* da 2 a 15 mg/die per os).
- Instaurare un trattamento pre-operatorio più prolungato con  $\alpha$ -litico in soggetti con recente infarto del miocardio, cardiomiopatia da catecolamine o con vasculite indotta da catecolamine.

- Controllare i valori pressori 2 volte al giorno: obiettivo PAO<130/80 mmHg in clinostatismo e sistolica >100 mmHg in ortostatismo.
- Dopo 2-3 giorni dall'inizio della terapia con  $\alpha$ -litico, può essere raccomandato seguire una dieta ad alto contenuto di sodio (>5000 mg/die) per contrastare la contrazione della volemia secondaria all'effetto adrenergico e l'ortostasi associata alla terapia con  $\alpha$ -litico, monitorando strettamente la pressione arteriosa.
- In caso di concomitante tachicardia iniziare una terapia con  **$\beta$ -bloccante**, utilizzando preferibilmente i cardioselettivi: *atenololo* (12.5 mg-100 mg/die) e *metoprololo* (25-50 mg 3-4 volte/die). Sebbene non cardioselettivo, può essere utilizzato anche il *propranololo* (20-80 mg 1-3 volte/die). In ogni caso usare  $\beta$ -bloccanti con cautela, iniziando a basso dosaggio e comunque solo dopo aver impostato il trattamento con  **$\alpha$ -litico**.
- Il *labetalolo*, dotato di attività  $\alpha$ - e  $\beta$ -bloccante (in rapporto 1:7), è sconsigliato in prima istanza (essendo il rapporto  $\alpha$ - e  $\beta$ -blocco ideale di 4:1).

Due giorni prima dell'intervento somministrare 500-1500 mL/die di soluzione fisiologica 0,9% per via endovenosa.

### **Definizione isto-morfologica**

La definizione su base isto-morfologica del potenziale comportamento biologico e clinico in caso del paraganglioma e del feocromocitoma, in assenza di metastasi (che consente diagnosi di patologia maligna) è argomento non risolto.

Si considera comunque necessario indicare nel referto anatomico-patologico, in casi sia di feocromocitoma sia di paraganglioma, la presenza almeno dei seguenti parametri generici di malignità in tumori endocrini quali:

- invasione capsulare
- invasione vascolare
- elevato indice mitotico (>3/10HPF) (indicare comunque sempre nel referto la conta attuale)
- mitosi atipiche
- necrosi
- estensione extra adrenale in caso di feocromocitoma

### **Screening genetico**

In tutti i casi di feocromocitoma o paraganglioma è necessario verificare l'eventuale presenza di una predisposizione genetica. I principali geni noti di suscettibilità comprendono RET (MEN2A), VHL (sindrome di von Hippel-Lindau), SDHB, SDHC, SDHD (sindrome del paraganglioma e feocromocitoma ereditario), TMEM127, MAX (feocromocitoma familiare), NF1 (Neurofibromatosi tipo 1) (allegato). E' pertanto opportuno verificare:

- all'esame obiettivo, l'eventuale presenza di segni cutanei di NF1, presenza di stigmate cliniche di MEN II;
- nell'anamnesi personale remota, eventuali manifestazioni sindromiche di malattia (pregresso feocromocitoma/paraganglioma, carcinoma midollare della tiroide o altra neoplasia endocrina, angiomi retinici, emangioblastoma, cistoadenomi, GIST, neoplasie renali, ecc.);
- negli esami pre-operatori, l'eventuale presenza di rialzo della calcitonina, PTH/calcio, policitemia, presenza di cisti renali o pancreatiche;
- nell'anamnesi familiare eventuali casi di neoplasie endocrine, renali, GIST, emangioblastomi nei parenti di primo e secondo grado.

Per tutti i paragangliomi e per i feocromocitomi ove si sospetta una specifica sindrome genetica è necessario richiedere la **consulenza genetica** presso le SC di Genetica Medica di riferimento per i vari presidi.

Sarà a cura del Genetista la valutazione della necessità dell'**esecuzione del test genetico** più appropriato per i seguenti geni: VHL, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 e MAX, tenendo in considerazione i seguenti aspetti:

- l'analisi del gene RET non è indicata se il paziente è adulto con dosaggio della calcitonina normale;
- l'analisi dei geni SDHB, SDHC, SDHD non è indicata se all'analisi immuno-istochimica le cellule tumorali presentano espressione conservata delle proteine SDHB e SDHA;
- la sede della neoplasia (surrenalica/extrasurrenalica) il tipo di secrezione ormonale (adrenergica, nor-adrenergica, dopaminergica) e il comportamento biologico (malignità) possono indirizzare il test genetico (allegato), anche se da un punto di vista organizzativo, l'analisi contemporanea dei 6 geni di cui sopra è più semplice rispetto ad un approccio analitico in successione.

#### **Follow-up post-operatorio del paziente in remissione in relazione alla classe di rischio**

#### **FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA APPARENTEMENTE SPORADICO O CON DOCUMENTATA ASSENZA DI MUTAZIONE GENETICA**

Unico, intra-surrenalico, Ø<5 cm e assenza di parametri morfologici di malignità

Visita: annuale per 5 anni

Normeta-metanefrine libere plasmatiche o urinarie, CGA:  
annuali per 5 anni

RMN addome mdc NON indicato se non in caso di sospetta recidiva o in assenza di metanefrine elevate alla diagnosi.

## **FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA APPARENTEMENTE SPORADICO O CON DOCUMENTATA ASSENZA DI MUTAZIONE GENETICA**

Multiplo e/o localizzazione extra-surrenalica e/o  $\emptyset > 5\text{cm}$  e/o presenza di parametri morfologici di malignità (vedi definizione isto-morfologica)

Visita: ogni 6 mesi per i primi 2 anni, annuale in seguito a vita

Normeta-metanefrine libere plasmatiche o urinarie, CGA:  
ogni 6 mesi per i primi 2 anni, annuali in seguito a vita

RMN addome mdc:  
a 6 mesi/1 anno dall'intervento, in seguito indicato nei casi in cui le metanefrine non fossero elevate alla diagnosi

## **FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA CORRELATO A MUTAZIONE GENETICA In presenza di mutazione SDHB**

Visita: ogni 6 mesi a vita

Normeta-metanefrine libere plasmatiche o urinarie, CGA:  
ogni 6 mesi a vita

RMN addome mdc:  
ogni a 6 mesi nel primo anno, annuale in seguito

## **FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA CORRELATO A MUTAZIONE GENETICA In presenza di altra mutazione (RET, VHL, SDHC, SDHD, TMEM127, MAX, NF1)**

Visita: a 6 mesi dall'intervento, annuale in seguito a vita

Normeta-metanefrine libere plasmatiche o urinarie, CGA:  
a 6 mesi dall'intervento, annuale in seguito a vita

RMN addome mdc:  
a 6 mesi dall'intervento, in seguito con frequenza e durata del follow up valutate in relazione al tipo di mutazione.

### **Terapia delle recidive e della malattia in stato avanzato**

In caso di recidiva locale, controlaterale, progressione di malattia o malattia in stadio avanzato alla diagnosi, il paziente verrà preso in carico tramite visita CAS per valutazione GIC per le strategie terapeutiche personalizzate più appropriate in conformità alle linee guida vigenti.

Numerose terapie sono raccomandate in queste fasi di malattia, pur in assenza di un algoritmo specifico basato su ampie evidenze. Pertanto, il quadro clinico del paziente e l'esperienza del singolo centro saranno essenziali per la decisione terapeutica fra le seguenti opzioni:

- intervento chirurgico
- terapie loco-regionali
- terapia radiorecettoriale
- chemioterapia sistemica
- terapie a target molecolare

#### **Criteria d'accesso alla visita CAS (codice regionale 89.05):**

- **Pz con feocromocitoma/paraganglioma maligno (pz con documentate lesioni metastatiche)**
- **Pz con recidiva di feocromocitoma/paraganglioma**
- **Pz con documentata mutazione genetica in grado di conferire elevato rischio di malignità**

Tali pz verranno valutati c/o gli ambulatori dedicati presenti nelle sedi individuate dalla Rete Oncologica come Centri di Riferimento, con una lista di attesa che non supera i 10 giorni dalla data della richiesta. Obiettivo della visita è quello di prendere visione degli esami eseguiti, valutare le caratteristiche del tumore, l'estensione e l'inquadramento del paziente in funzione dei fattori prognostici e organizzare il completamento delle indagini volte alla definizione del rischio e/o della stadiazione di malattia, secondo le indicazioni e le modalità sopra riportate.

#### **Criteria d'accesso alla visita GIC (codice regionale 89.07):**

- **Pz con persistenza/recidiva/progressione di malattia** tale da richiedere discussione collegiale per trattamenti personalizzati, conformi alle linee guida vigenti.

La visita GIC potrà essere effettuata da uno solo degli specialisti appartenenti al GIC, a nome di tutti gli specialisti che lo compongono, dopo discussione collegiale per la definizione delle strategie diagnostico-terapeutiche più adeguate.

- Figure professionali coinvolte:

Endocrinologo  
Internista



Oncologo  
Chirurgo Generale/Urologo  
Anatomo-Patologo  
Radiologo  
Medico Nucleare  
Genetista  
Palliativista  
Infermiere

Nel corso delle riunioni collegiali GIC verranno discussi, nell'ambito delle strategie di trattamento personalizzato, quali aspetti assistenziali per ogni singolo paziente saranno da delegare all'attività infermieristica (valutazione accessi venosi, ecc). Allo stesso modo, qualora la situazione clinica lo faccia ritenere indicato, verranno stabiliti tempi e modi della presa in carico del paziente da parte del Medico Palliativista.

### **Bibliografia essenziale**

**Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G et al.** Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 1915–1942.

**Eisenhofer G., Siegert G., Kotzerke J et al.** Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res.* 2008;40(5):329-37.

**Karasek D., Fryszak Z., Pacak K.** Genetic testing for pheochromocytoma. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(6):456-64.

**Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M. et al.** Phaeochromocytoma. *Lancet.* 2005;366(9486):665-75.

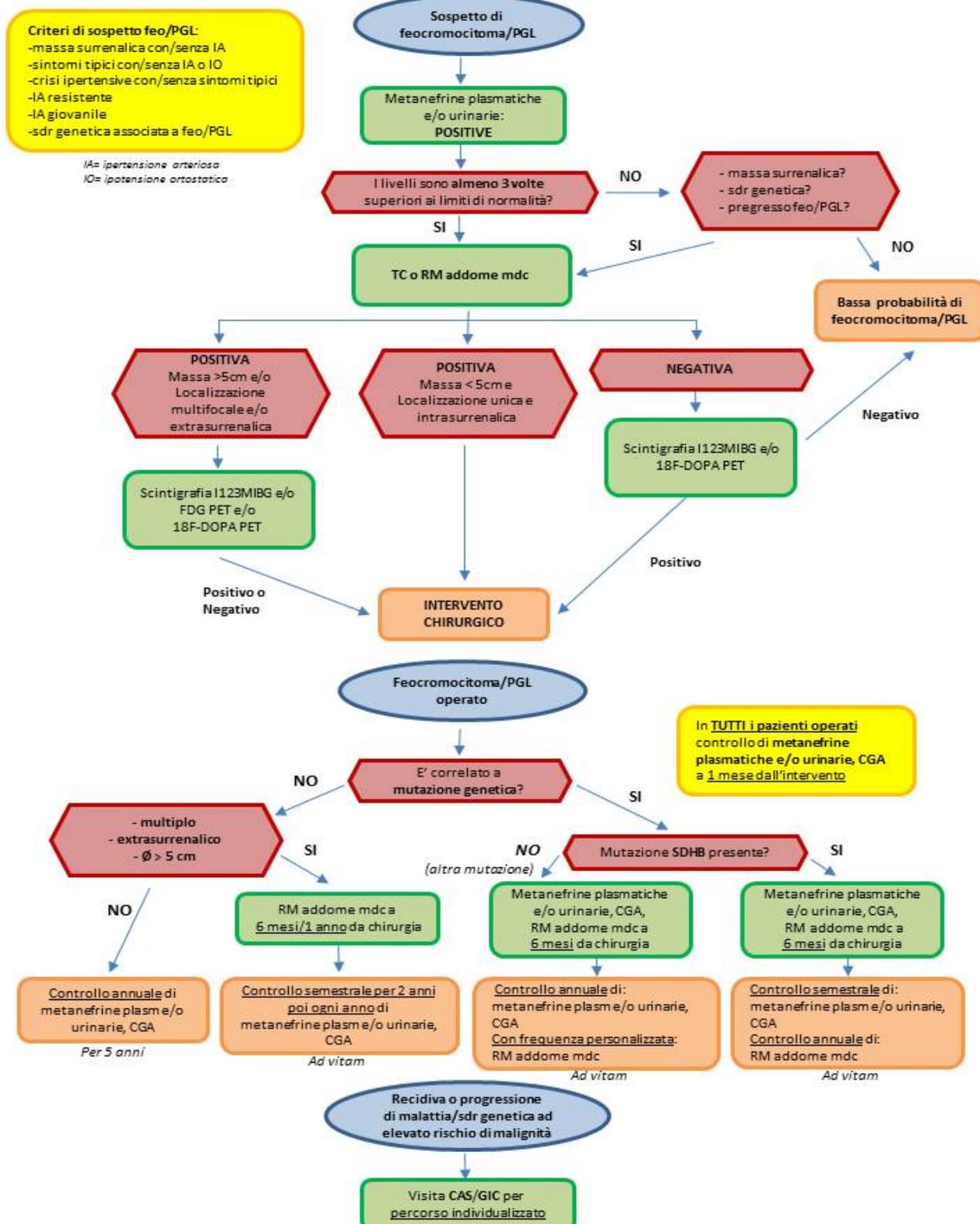
**Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. et al.** Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92-102.

**Pacak K.** Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4069-79.

**Thompson L.D.** Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:551-66.

**Prejbisz A., Lenders J.W.M., Eisenhofer G. et al.** Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens.* 2011,29:2049-60.

### Allegato 1. Flow chart





**Allegato 2.** Farmaci interferenti con il dosaggio delle metanefrine plasmatiche e urinarie.

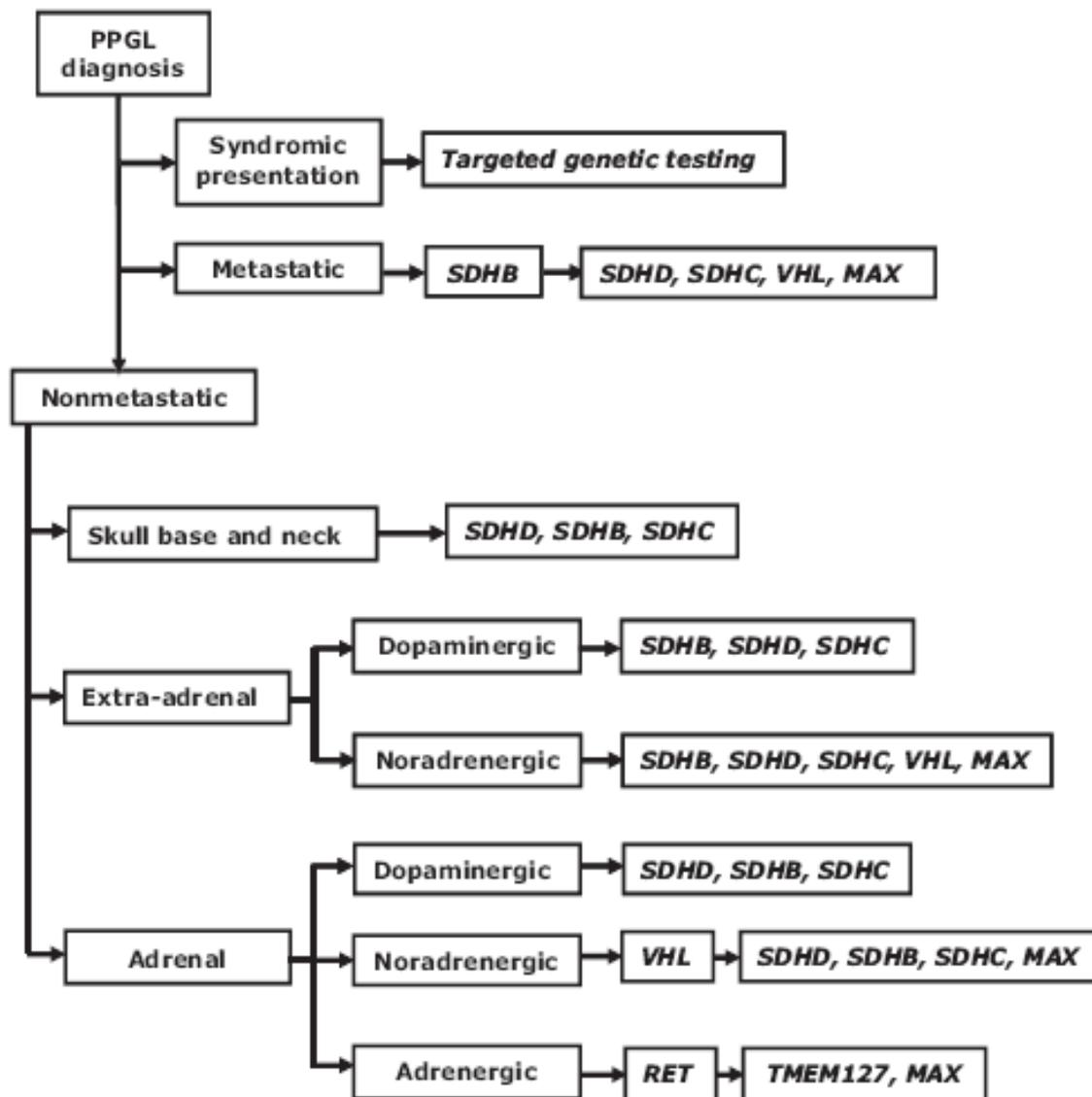
Tratto da: **Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M. et al.** Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366(9486):665-75.

**Allegato 3.** Principali forme di predisposizione allo sviluppo del feocromocitoma/paraganglioma.

Nome della malattia	Gene	Locus	Caratteristiche cliniche della malattia	% di mutazioni identificate in casi sporadici
Neoplasie endocrine multiple tipo 2	RET	10q11.21	<b>MEN2A:</b> carcinoma midollare della tiroide, <b>feocromocitoma</b> , iperparatiroidismo, malattia di Hirschsprung, liken amiloidosico interscapolare <b>MEN2B:</b> precoce sviluppo del carcinoma midollare della tiroide, habitus marfanoide, neuromi della mucosa orale, ganglioneuromatosi intestinale, <b>feocromocitoma</b> <b>FMTc:</b> carcinoma midollare della tiroide famigliare	<b>2% (32/1569)</b> (Amar L. et al. 2005 Korpershoek E. et al. 2006 Persu A. et al. 2008 Cascòn A. et al. 2009 Erlic Z. et al. 2009)
Sindrome di von Hippel-Lindau	VHL	3p25.3	<b>feocromocitoma</b> , NET pancreatici non secernenti, emangioblastoma, angiomi retinici, tumore renale a cellule chiare, cisti renali e pancreatiche, cistoadenomi (pancreas, epididimo, legamento largo utero)	<b>4,7% (70/1492)</b> (Amar L. et al. 2005 Korpershoek E. et al. 2006 Persu A. et al. 2008 Cascòn A. et al. 2009 Erlic Z. et al. 2009)
Sindrome del paraganglioma-feocromocitoma ereditario	SDHD SDHC SDHB (SDHAF2) (SDHA)	11q23.1 1q23.3 1p36.13 11q12.2 5p15.33	<b>paraganglioma, feocromocitoma</b> , raramente GIST, tumore renale, adenoma ipofisi (le mutazioni dei geni SDHA e SDHAF2 sono estremamente rare e associate per lo più a PGL extra-surrenali)	<b>8,8% (120/1356)</b> (Astuti D. et al. 2001 Amar L. et al. 2005 Persu A. et al. 2008 Cascòn A. et al. 2009 Erlic Z. et al. 2009)
Feocromocitoma famigliare	TMEM127	2q11.2	<b>feocromocitoma</b> , paraganglioma - età media alla diagnosi 41.5 anni (range 21-72 anni) - feocromocitoma bilaterale nel 30% dei casi -famigliarità positiva nel 25% dei casi - basso rischio di malignità	<b>1,4% (24/1698)</b> (Qin Y. et al. 2010 Yao L. et al. 2010 Neuman H.P. et al. 2010 Abermil N. et al.

				2012 <i>Takeichi N. et al. 2012)</i>
Feocromocitoma familiare	MAX	2q11.2	<b>feocromocitoma</b> , paraganglioma -età media alla diagnosi 34 anni (range 13-58 anni) -feocromocitoma bilaterale / multifocale nel 68% dei casi -familiarità positiva nel 37% dei casi -rischio di malignità del 10.5%	<b>0,2% (4/1750)</b> <i>(Burnichon N. et al., 2013</i> <i>Peczowska M. et al., 2013</i> <i>Crona J. et al., 2013)</i>
Neurofibromatosi tipo 1	NF1	17q11.2	macchie caffè-latte (> 95%), freckling ascellare-inguinale (90%), neurofibromi cutanei (> 90%), displasia dello sfenoide e/o della tibia, scoliosi (6-40%), ipertensione, vasculite, neurofibroma plessiforme, glioma della via ottica (5-15%), schwannoma maligno (10%), <b>feocromocitoma (5%)</b> , GIST (5%), leucemie e mielodisplasie, astrocitoma, melanoma, neoplasia della mammella (20-35%)	//
Neoplasie endocrine multiple tipo 1	MEN1	11q13.1	iperparatiroidismo (adenomi delle paratiroidi anche ectopici), adenomi dell'ipofisi, tumori endocrini gastro-entero-pancreatici, iperplasia nodulare della corteccia surrenalica, carcinoidi, manifestazioni cutanee (collagenomi, angiofibromi, lipomi), meningioma, ependimoma, <b>raro sviluppo del feocromocitoma</b>	//
Policitemia congenita	PHD2 (EGLN1) EPAS1 (HIF2A)	1q42.2 2p21	rari casi di eritrocitosi/policitemia congenita autosomica dominante con sviluppo di <b>feocromocitoma</b> anche bilaterale e/o <b>paraganglioma</b> e somatostatina duodenale	//
//	<i>KIF1B beta</i>	<i>1p36.22</i>	<i>un unico caso descritto di feocromocitoma bilaterale familiare associato a neuroblastoma e ganglioneuroma (mutazione p.Ser1481Asn) (Yeh I.T. et al., Hum Genet 2008;124:279-85)</i>	//

**Allegato 4.** Algoritmo decisionale sul test genetico in base alle caratteristiche cliniche del paziente, sede della neoplasia, secrezione ormonale e comportamento biologico.



Tratto da: **Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G et al.** Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99: 1915–1942



## APPENDICE

Tratto da: **Prejbisz A., Lenders J.W.M., Eisenhofer G. et al.** Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens.* 2011,29:2049-60.