

PERCORSO ASSISTENZIALE PER LA PATOLOGIA RARA ENDOCRINOLOGICA: SINDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA

a) PREMESSA:

il Feocromocitoma (Feo) è un tumore della midollare del surrene, di natura cromaffine e simpatergica, che libera catecolamine. Quando localizzato nei paragangli addominali o toracici prende il nome di paraganglioma (PGL). I paragangliomi della testa e del collo (HNPG) sono invece tumori di natura parasimpatergica e generalmente non sono secernenti. Feo e PGL secernenti si presentano con sintomi variabilissimi, per lo più legati alla loro secrezione catecolaminica, ma sempre aspecifici (ipertensione arteriosa, crisi ipertensive, tachicardia, palpitazioni, cefalea, flushing, sudorazione eccessiva...). Gli HNPG si presentano invece come masse molto vascolarizzate localizzate lungo il decorso dei vasi e nervi del collo o intra-cranici ed i sintomi dipendono dall'effetto compressivo sulle strutture vascolo-nervose circostanti. Si localizzano con maggior frequenza a livello del glomo carotideo ma anche nei glomi vagali, giugulari e timpanici. I sintomi di insorgenza possono pertanto essere disfagia, anisocoria, disfonia o ipoacusia. La valutazione dei pazienti affetti da HNPG deve comprendere il dosaggio delle metanefrine (metanefrina e normetanefrina) per escludere la contemporanea presenza di FEO o PGL secernenti, che possono essere associati agli HNPG nelle forme familiari.

La SINDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA è causata dalla mutazione di geni che codificano per componenti del complesso enzimatico succinato deidrogenasi o complesso 2 della catena respiratoria mitocondriale:

Gene SDHD, responsabile della sindrome PGL1, caratterizzata da: HNPG e FEO o PGL secernenti, in genere benigni, con trasmissione genetica caratterizzata da imprinting materno.

Gene SDHC, responsabile della sindrome PGL3, caratterizzata da HNPG e molto più raramente PGL secernenti, benigni;

Gene SDHB, responsabile della sindrome PGL4, caratterizzata da PGL e FEO che possono essere maligni nel 30-50% dei casi, più raramente associati a HNPG e associati ad altri tumori maligni quali carcinomi renali e tiroidei.

Gene SDHAF2 (chiamato anche SDH5), responsabile della sindrome PGL2, caratterizzata da HNPG che tendono ad essere multipli, benigni

Mutazioni in omozigosi del Gene SDHA causano un quadro sindromico simile alla Sindrome di Leigh caratterizzato da mieloencefalopatia degenerativa, ma è stato segnalato un caso di paraganglioma addominale in un paziente affetto da mutazione in eterozigosi dello stesso gene.

La malignità dei FEO/PGL, diagnosticabile solo per la presenza di metastasi a distanza, è generalmente bassa (5-10%), con l'eccezione delle forme legate a mutazioni del gene SDHB dove raggiunge circa il 40%.

Tuttavia, anche le forme benigne, secernenti, sono da considerarsi clinicamente pericolose per i possibili effetti cardiovascolari, acuti e cronici, delle catecolamine.

La terapia delle forme benigne secernenti (Feo e PGL) è chirurgica.

La terapia dei HNPGL è anch'essa chirurgica ma attuata dopo una accurata valutazione dei rischi di lesioni permanenti post-chirurgiche: riduzione o perdita dell'udito, alterazioni della voce, lesioni del nervo vago.

b) PERCORSO ASSISTENZIALE OTTIMALE:

- 1) Occorre individuare delle strutture sul territorio dove possa essere effettuata la diagnosi (clinica, di laboratorio, strumentale e genetica), seguendo il percorso stabilito nel corso di questa conferenza dei presidi.
- 2) Le strutture che si propongono come presidi della rete devono avere una provata esperienza nella gestione e nella cura di pazienti affetti dalla patologia in oggetto.
- 3) I presidi che si propongono come presidi di riferimento devono prendersi carico del paziente seguendolo in tutte le fasi del percorso diagnostico terapeutico, individuando le opportunità di cura migliori per il singolo paziente
- 4) È opportuno che i presidi di riferimento siano quelli in cui opera personale con provata esperienza scientifica e attività di ricerca sulla patologia in oggetto, in modo da garantire ai pazienti le cure più aggiornate ed eventualmente l'accesso a protocolli di cura sperimentali internazionali

c) PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEL BAMBINO AFFETTO DA FEO/PGL

- 1) sospetto di Feocromocitoma/paraganglioma per: ipertensione arteriosa (90%) dei casi, oppure per comparsa di nausea, vomito, diarrea acquosa, iperventilazione, disturbo dell'attenzione, più raramente episodi caratterizzati da arrossamento improvviso e di breve durata al volto seguito da sudorazione

Specialisti coinvolti : Pediatri di libera scelta, Pediatri di strutture ospedaliere/universitarie

- 2) Invio a Centro Oncologico Pediatrico per la diagnosi e la diagnosi differenziale

Specialisti coinvolti: Pediatra Oncologo, Endocrinologo Pediatra.

- 3) Esami di laboratorio:

- Ove possibile, dosaggio delle metanefrine (metanefrina e normetanefrina) plasmatiche. In alternativa, dosaggio mediante raccolta delle urine di 24 ore della metanefrina e normetanefrina Urinarie. Test di seconda scelta sono i dosaggi delle catecolamine urinarie o loro metaboliti (adrenali noradrenalina, dopamina e acido vanilmandelico),

Il dosaggio sierico della cromogranina A può essere utile per un orientamento diagnostico di tumore neuroendocrino

Utile il dosaggio della metoxitiramina plasmatica o urinaria (indice sospetto di forma maligna) test di soppressione alla clonidina (nei casi con livelli borderline di metanefrine o catecolamine)

specialisti coinvolti : Medico di laboratorio, Pediatra endocrinologo/oncologo.

- 4) Esami strumentali: Esecuzione di ECOGRAFIA, TC o RM addome/torace con mdc per ricerca della neoplasia

Specialisti coinvolti : Medico Radiologo

5) Esecuzione scintigrafia con I-123-MIBG o altro tracciante specifico (FluoroDopa-PET) per esclusione lesioni plurime o metastatiche.

Specialisti coinvolti : Medico Nucleare

6) valutazione clinica ed esecuzione test genetici nel sospetto di forme familiari :
ricerca di mutazioni dei geni RET, VHL, SDHB, SDHD, SDHC, SDHA, SDHAF2, TMEM127, MAX

Specialisti coinvolti : Medico Genetista, Medico di Laboratorio

7) Inizio terapia farmacologica di preparazione all'intervento chirurgico (1-2 settimane prima dell'intervento per le forme secernenti catecolamine)

Specialisti coinvolti : Pediatra oncologo/endocrinologo, Medico Anestesista-rianimatore, Medico Cardiologo (con esperienza specifica)

8) Intervento chirurgico

Specialisti coinvolti : Chirurgo Pediatra, Medico Anestesista, Pediatra endocrinologo/oncologo, Medico cardiologo (con esperienza specifica)

9) Sorveglianza postoperatoria:

accurato monitoraggio della pressione arteriosa.. Possibili crisi ipotensive vanno trattate con espansione di volume e dopamina. In caso di surrenectomia bilaterale è necessaria terapia sostitutiva con idrocortisone o cortone acetato e 9• fluoroidrocortisone

Specialisti coinvolti: Medico anestesista, Medico cardiologo, endocrinologo pediatra

10) Follow-up clinico con modalità diverse in relazione alla radicalità chirurgica ottenuta e al risultato dell'analisi genetica:

- Per le forme localizzate ed asportate, valutazione clinica, dosaggio delle metanefrine/catecolamine ed ecografia della sede primitiva a 1-3-6-12 mesi dall'intervento chirurgico.
- Se i valori pressori non ritornano nella normalità entro un mese è molto probabile la presenza di un'altra localizzazione. In caso di sospetto diagnostico all'ecografia, si consiglia RM.
- I controlli successivi dovranno essere semestrali per i successivi 3 anni ed annuali per almeno altri 5 anni. Controlli clinici sono da proseguirsi annualmente per pazienti sindromici o con familiarità.

Specialisti coinvolti : pediatra oncologo/endocrinologo, pediatra di libera scelta

11) Nelle forme maligne :

trattamento con chemioterapici

trattamento radiometabolico

Specialisti coinvolti : pediatra Oncologo, Medico Radioterapista

Vedere allegato 1 per flow-chart sintetica dell'intero percorso

d) PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DELL'ADULTO AFFETTO DA FEO-PGL
SECERNENTE:

- 1) Sospetto di Feocromocitoma/Paraganglioma per: sintomi (palpitazioni, sudorazione, tachicardia, cefalea), ipertensione arteriosa resistente, ipertensione ad esordio giovanile, ipertensione a crisi e/o rilevazione incidentale di massa surrenalica, addominale o toracica con caratteri radiologici sospetti per tumore riccamente vascolarizzato, familiarità, presenza di segni suggestivi di sindromi caratterizzate da feocromocitoma

Specialisti coinvolti : Medico di Medicina Generale (MMG), Medico Internista, Medico Endocrinologo, Medico di Pronto soccorso, Medico Radiologo

- 2) Invio a Specialista con provata esperienza specifica: accurata anamnesi personale e familiare, esame obiettivo, richiesta esami di conferma del sospetto diagnostico

Specialisti coinvolti: medico Endocrinologo, Medico Internista, Medico Cardiologo.

3) Esami di laboratorio di primo livello: Ove possibile, dosaggio di metanefrina e normetanefrina plasmatiche. Altrimenti, dosaggio di metanefrina e normetanefrina urinarie. Catecolamine plasmatiche e/o urinarie e altri metaboliti (acido Vanilmandelico) hanno una minore sensibilità e non dovrebbero essere più utilizzati per la diagnosi.

Il dosaggio delle metanefrine urinarie può essere alterato da alcune sostanze interferenti assunte dal paziente con gli alimenti, per cui il laboratorio deve fornire al paziente la lista di tali sostanze e le modalità per la raccolta delle urine delle 24 ore, nonché la provetta adeguata per la conservazione delle urine.

Specialisti coinvolti: Medico di Laboratorio, Medico Endocrinologo, MMG

Esami di secondo livello: Eventuale test di soppressione con clonidina (da eseguirsi in regime di Day Hospital)

Specialisti coinvolti: Medico di Laboratorio, Medico Endocrinologo/internista/cardiologo con provata esperienza

- 4) Esami strumentali:

Esecuzione di TC o RMaddome/torace con mdc per ricerca della neoplasia

Esecuzione scintigrafia con I-123-MIBG; altri traccianti in seconda battuta: 18-FDG-PET, 68-Ga-DOTA-NOC PET/CT, 111-In-DTPA-Octreotide, per esclusione lesioni plurime o metastatiche, per follow up, per possibili approcci terapeutici

(in discussione l'opportunità di istituire un Centro regionale per esecuzione FluoroDopa-PET)

Specialisti coinvolti : Medico Radiologo, Medico Nucleare

- 5) Esame genetico

da eseguire in tutti i pazienti

Geni di suscettibilità (forme autosomiche dominanti con penetranza variabile):

RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX (sequenza genica in base a quadro clinico, vedi allegato 2)

Specialisti coinvolti : Medico Genetista, Medico di Laboratorio, Biologo Specialista (Laboratori dedicati)

- 6) Inizio terapia farmacologica di preparazione all'intervento chirurgico. Condivisione di protocollo (da definire) per la gestione perioperatoria del paziente con FEO/PGL

Specialisti coinvolti : Medico Endocrinologo, Medico Anestesista-rianimatore, Medico Cardiologo, Medico Internista.

- 7) Intervento chirurgico:

- Nelle forme singole e verosimilmente benigne: per via laparoscopica.
- In casi selezionati (forme bilaterali o sindromiche con rischio di bilateralità) "sparing surgery" per via laparoscopica
- Chirurgia forme già metastatiche: in casi selezionati, debulking per aumentare efficacia terapia radio metabolica e ridurre il carico di secrezione catecolaminica.

In caso di surrenectomia bilaterale è necessario istituire una terapia sostitutiva con idrocortisone o cortone acetato e 9alfa fluoroidrocortisone

Specialisti coinvolti : Chirurgo, Anestesista (con esperienza specifica)

8) Terapia delle forme maligne:

Obiettivi terapeutici:

- controllo farmacologico degli effetti delle catecolamine e controllo dei sintomi ad esse legati
- aumento sopravvivenza

Terapia:

- asportazione chirurgica delle metastasi
- pianificazione ed esecuzione di trattamento radiometabolico (I-131-MIBG, Composti analoghi della somatostatina radio marcati con 111-In, 90-Y o 177-Lu)
- radioterapia esterna su eventuali metastasi ossee
- chemioterapia:
 - ciclofosfamide, vincristina, dacarbazina : 1° linea
 - ciclofosfamide, vincristina, dacarbazina + doxorubicina (pochissimi dati in letteratura)
 - Cisplatino + etoposide: 2° linea
 - Temozolamide + thalidomide (gravata da elevata tossicità)
 - Target therapy: sunitinib (necessari ulteriori studi clinici)

Specialisti coinvolti : Medico Nucleare, Medico Oncologo

NOTA: Le forme maligne sono molto rare; le metastasi possono presentarsi anche a distanza di molti anni dall'asportazione del tumore primitivo e sono definite come aree di tessuto cromaffine in sedi in cui esso non è normalmente presente. Non esistono caratteristiche istologiche relative al tumore primitivo che permettano di definirne la malignità, pertanto tutti questi tumori vengono considerati benigni fino a che non si manifesta una eventuale metastasi

9) Pazienti terminali: terapia del dolore

Specialisti coinvolti : Terapisti del dolore (Hospice), MMG

e) PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELL' ADULTO AFFETTO DA PGL TESTA-COLLO (HNPGL)

1) Sospetto di HNPGL per: massa laterocervicale o lungo il decorso dei nervi cranici, non dolente e molto vascolarizzata, pulsatile, mobile in senso latero-laterale, associata a deficit nervi cranici
Specialisti coinvolti : Medico di Medicina Generale, Medico Internista, Medico Endocrinologo, Medico otorinolaringoiatra, Medico Radiologo.

2) Invio a Centro con esperienza specifica: accurata anamnesi personale e familiare, esame obiettivo, richiesta esami di conferma del sospetto diagnostico (punti 3 e 4)
Specialisti coinvolti: Centro con esperienza specifica

3) Esami strumentali:

- ecocolordoppler dei vasi del collo nel sospetto di tumori glomici
- RM testa e collo con mdc, angioRM, per caratterizzazione della neoplasia
- TC con mdc e angioTC
- angiografia solo in casi selezionati

Specialisti coinvolti : Medico Radiologo (meglio se esperienza specifica)

4) esami di laboratorio per escludere la secrezione e/o la presenza di FEO o PGL secernenti: dosaggio metanefrina e normetanefrina plasmatiche o urinarie .

Il dosaggio delle metanefrine urinarie può essere alterato da alcune sostanze interferenti assunte dal paziente con gli alimenti, per cui il laboratorio deve fornire al paziente la lista di tali sostanze e le modalità per la raccolta delle urine delle 24 ore, nonché la provetta adeguata per la conservazione delle urine.

L'esclusione della contemporanea presenza di FEO/PGL secernenti è mandatoria prima di eseguire un eventuale intervento chirurgico di asportazione dell'HNPGL.

Specialisti coinvolti: Medico di Laboratorio

5) esame genetico

da eseguire in tutti i pazienti

Geni di suscettibilità (forme autosomiche dominanti con penetranza variabile):

VHL, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2 (sequenza genica in base a quadro clinico, vedi Allegato 2)

Specialisti coinvolti : Medico Genetista, Medico di Laboratorio
(Laboratori dedicati)

6) LA TERAPIA

obiettivo: controllare la malattia con la minima morbilità possibile (è una patologia benigna)

opzioni:

- chirurgia per eventuale asportazione della massa :
 - valutazione da parte di Chirurgo Vascolare/Otorinolaringoiatra esperto nel trattamento della patologia
 - eventuale embolizzazione pre-chirurgica dell'arteria afferente
 - riabilitazione specifica nel caso di lesioni nervose (lesioni chirurgiche dei nervi cranici si verificano nel 10-40% dei casi)

Altre ipotetiche opzioni terapeutiche ancora da validare:

- Radioterapia stereotassica, radioterapia ad intensità modulata (IMRT)
- Chemioembolizzazione
- Terapia radiometabolica

- Utilizzo di farmaci antiangiogenetici
- “vigile attesa” (wait and scan)

Specialisti coinvolti : Chirurghi vascolari (con esperienza specifica), Chirurghi Otorinolaringoiatri (con esperienza specifica), Medici Radioterapisti, Medici Radiologi interventisti, Medici Nucleari (con esperienza specifica), , Medici Anestesisti, logopedisti, Medici foniatri

f) IL FOLLOW-UP DELL'ADULTO AFFETTO DA FEO/PGL SECERNENTE E HNPGL

Le modalità del follow up sono diverse in relazione a: risultato dell'analisi genetica, sintomatologia, sede del tumore, eventuale multifocalità, velocità di crescita, trattamento scelto, rapporto costi-benefici, età del paziente

Specialisti coinvolti : Medico Endocrinologo, Medico Internista esperto, Medico di Medicina Generale

1) FORME SPORADICHE

- paraganglioma del collo a localizzazione unica, asintomatico o paucisintomatico, assenza di tumori secernenti associati, localizzato al glomo carotideo:
 - pazienti non trattati: controllo con ecocolordoppler/RM con cadenza da definire (suggerita: 1 anno)
 - Pazienti trattati: ecocolordoppler /RM post chirurgica di controllo, se assenza di residuo stop follow up, se residuo, follow up con cadenza da stabilire, (suggerita: 1 anno)
- Paragangliomi in sede non facilmente aggredibile chirurgicamente e/o con dimensioni tumorali elevate: esame clinico (ORL annuale), ecocolordoppler con cadenza da definire (suggerita: 1 anno), RM/TC con cadenza da definire (suggerita: 1 anno)
- FEO/PGL secernenti (operati): metanefrine urinarie dopo almeno 1 mese dall'intervento, se negative: ripetere con cadenza da stabilire (suggerita: 2 anni), o all'insorgenza di sintomatologia sospetta.
Eventuale TC/RM addome post intervento (3 mesi) per valutare eventuale presenza residuo tumorale.
Ulteriori esami strumentali solo alla positivizzazione delle metanefrine

2) FORME FAMILIARI

Follow up annuale da eseguire in centro specialistico per esame clinico ed indagini in rapporto al tipo di mutazione riscontrata:

·RET: vedi conferenza presidi MEN 2

VHL: non disponibili linee guida relative al solo feocromocitoma, Linee guida specifiche per la sindrome in relazione alle altre lesioni (emangioblastomi e tumori renali) . Dosaggio metanefrina e normetanefrina plasmatiche o urinarie con cadenza suggerita: 1 anno.

NF1: metanefrina e normetanefrina plasmatiche o urinarie con cadenza suggerita: 1 anno

SDHD/SDHC/SDHAF2: metanefrina e normetanefrina plasmatiche o urinarie con cadenza suggerita: 1 ann

Ecocolordoppler collo/RM con cadenza suggerita: 2 anni

SDHB: metanefrina e normetanefrina plasmatiche o urinarie con cadenza suggerita: 1 anno, Ecocolordopp collo/RM con cadenza suggerita: 2 anni, ecografia addome superiore con cadenza da stabilire nel singolo paziente

il follow up deve essere continuato a tempo indefinito, dilazionando i controlli in base alla clinica e all'età del paziente. il follow up deve iniziare all'età di:

·RET: vedi conferenza presidi MEN 2

VHL: dal momento della diagnosi genetica

NF1: dal momento della diagnosi (che è clinica)

SDH: dall'età di anni 8 (suggerita), con cadenza da stabilire, suggerita: 2 anni.

TRADUZIONE DEL PERCORSO NELLA RETE DEI PRESIDII

L'alta complessità diagnostica, clinica e terapeutica di queste patologie rende necessaria l'individuazione di presidi con provata esperienza clinica e organizzativa, oltreché scientifica, nella gestione dei pazienti affetti. Questo si evidenzia con ancora maggior forza nelle forme familiari, in cui è necessario un approccio multidisciplinare integrato che tenga conto anche delle problematiche relative allo screening dei familiari potenzialmente affetti.

Come risulta dai percorsi diagnostici-terapeutici sopra delineati, il primo approccio con i pazienti è solitamente a carico del MMG o dello Specialista che per primo pone il sospetto diagnostico (Medico Internista, Medico Endocrinologo, Medico di Pronto soccorso, Medico Radiologo), e che successivamente dovrebbe indirizzare il paziente presso un presidio della rete.

RIFERIMENTI AD ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI

Associazione As.P.P.E.T.S (associazione Pazienti paragangliomatosi ereditarie e tumori surrenalici)

www.assppets.com

INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

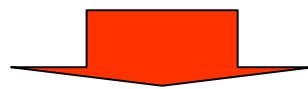
Vedi allegato 3

Feocromocitoma in età pediatrica Percorso diagnostico-terapeutico

Notizie generali

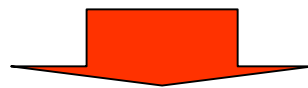


Incidenza generale nella popolazione



1 : 50.000

10% dei pazienti in età pediatrica



6-14 anni

Malignità

5 -8% dei casi

Polmone,
pleura,
fegato,
encefalo,
OSSO

-Surrenalica → 85% dei casi

-Extra surrenalica
(paraganglioma
PGL)

Multicentrico
(1/5 dei casi)

Gangli para-renali
e para-aortici,
mediastinici , collo

**Data from TREP/AIEOP Italian Collaborative
Study Group**

Feocromocitoma in età pediatrica

Associazioni con sindromi complesse



MEN-11A

Carcinoma midollare tiroide, **feocromocitoma**, iperplasia paratiroidi
Mutazione gene RET

MEN-11B

Carcinoma midollare tiroide, **feocromocitoma**, neuromi mucosi, megacolon e anomalie scheletriche,
Mutazione del gene RET

PGL

Geni di suscettibilità per HNPGL, PGL secernenti, FEO:
SDHA; SDHB; SDHC ;
SDHD ;
SDHAF2; TMEM127; MAX

Sturge-Weber

Emangioma faciale, anomalie encefalo e meningi, **feocromocitoma**

Von Hippel-Lindau

Angiomatosi retinica, emangioblastoma cerebellare e spinale, carcinoma renale a cellule chiare, cisti e neoplasie pancreatiche endocrine,
feocromocitoma,
Mutazione gene VHL

NF 1

Feocromocitoma
Mutazione gene NF1

Feocromocitoma in età pediatrica

Percorso diagnostico-terapeutico



I pertensione
arteriosa
90% dei casi

Nausea, vomito,
diarrea acquosa,
iperventilazione,
disturbi della
attenzione

Dubbio diagnostico

Metanefrina e
normetanefrina
Catecolamine e
metaboliti urinari
e plasmatici

Si

no

Centro
Oncologico
Pediatrico

TC
RM
MI BG
scintigrafia

Valutazione
cardiologica

CHIRURGIA

Referto patologico

Si

Feocromocitoma in età pediatrica

Percorso diagnostico-terapeutico



Blocco dei recettori alfa adrenergici

1-2 sett. prima

CHIRURGIA

radicale

Residuo tumorale o malattia metastatica

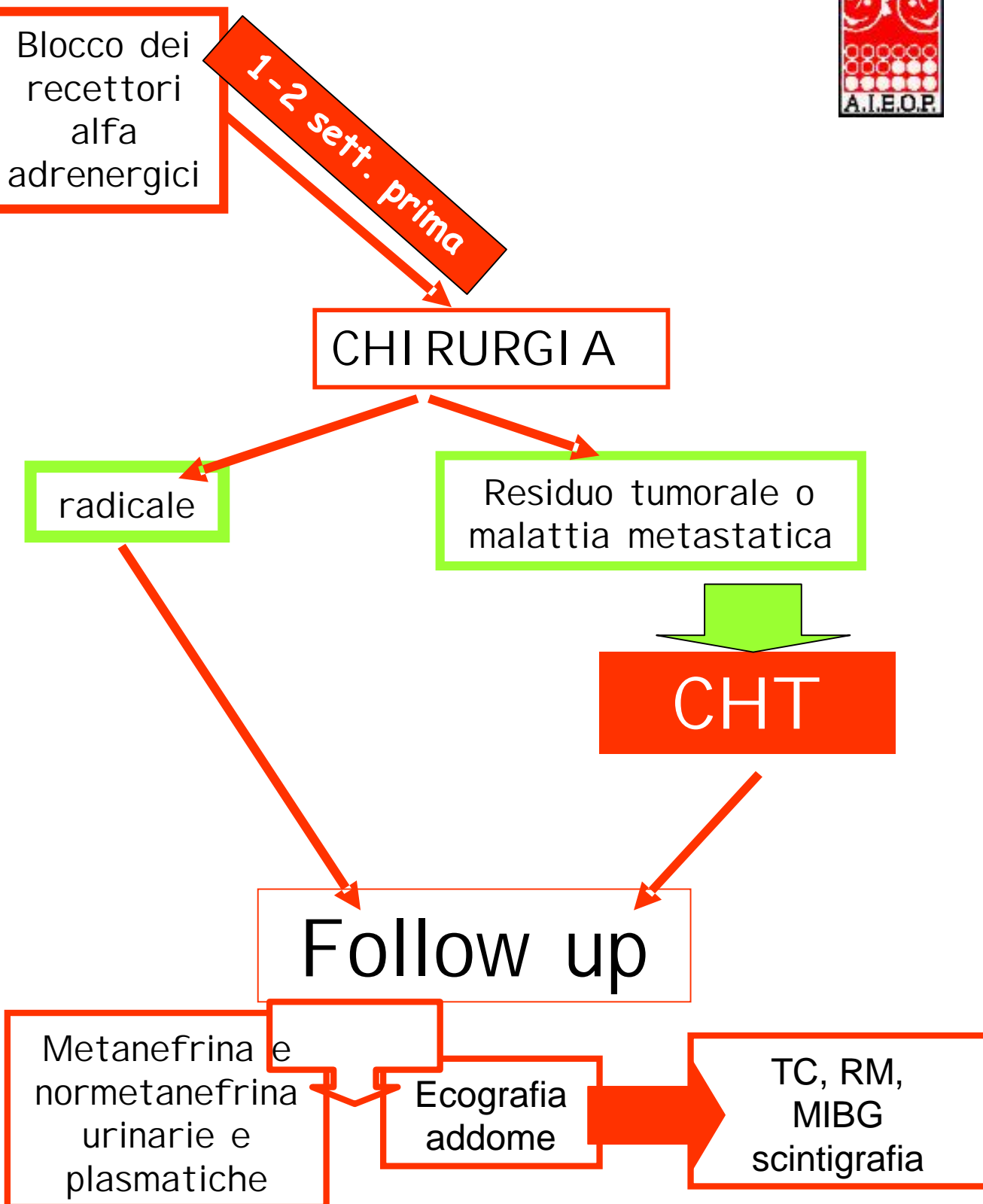
CHT

Follow up

Metanefrina e normetanefrina urinarie e plasmatiche

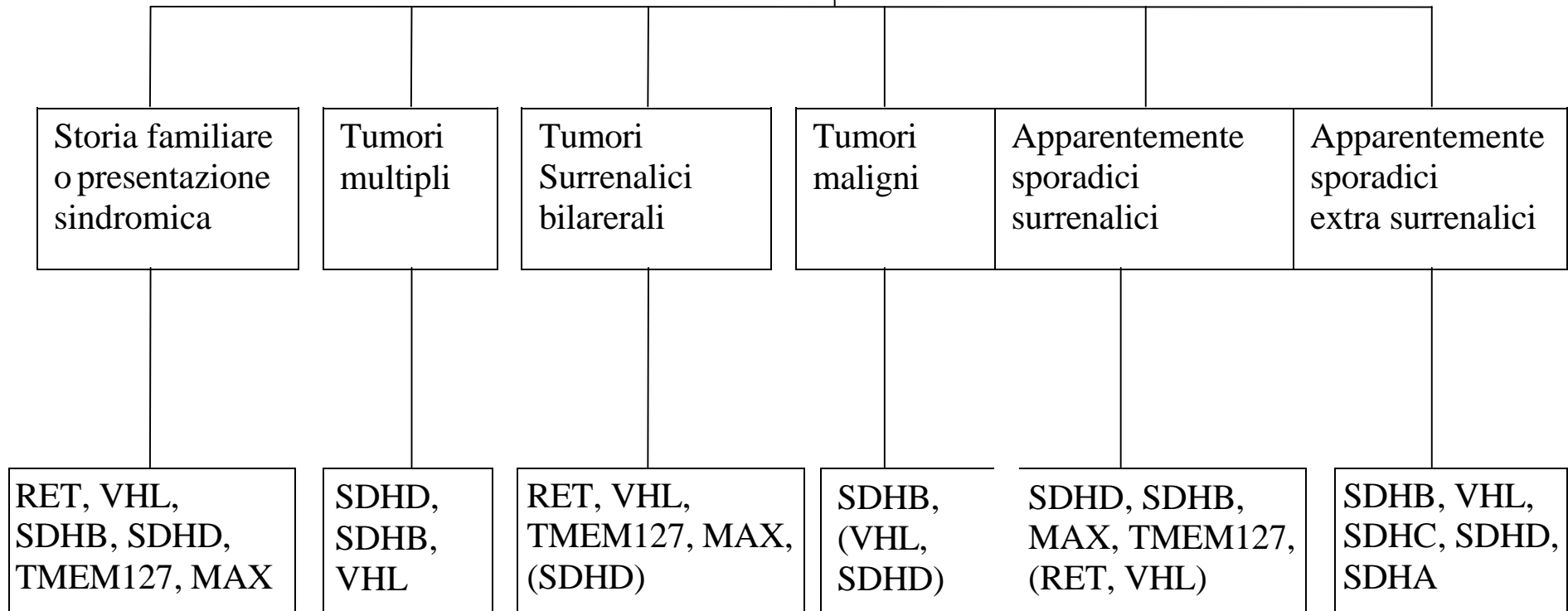
Ecografia addome

TC, RM, MIBG scintigrafia

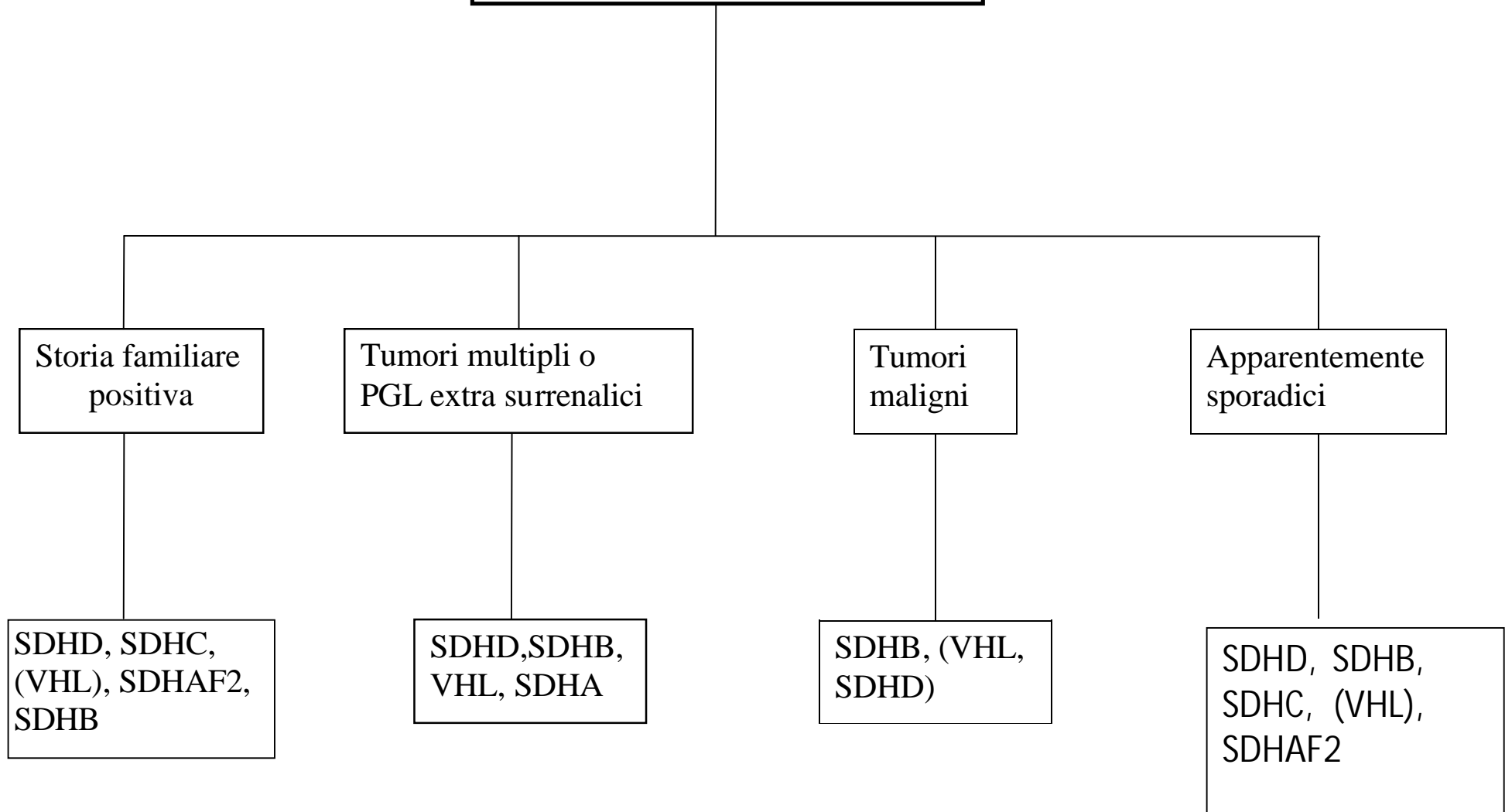


FEO/PGL SECERNENTE

Diagnosi clinica di NF-1



HEAD & NECK PGL



Gentile Signora, Egregio Signore,

Gli esami a cui l'abbiamo sottoposta hanno rilevato che Lei è affetto da una rara sindrome genetica che prende il nome di SINDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA.

Questa sindrome fa parte di un gruppo più ampio di malattie che, per la loro bassissima prevalenza, vengono indicate con il nome di MALATTIE RARE.

La Regione Toscana si interessa da molti anni alle Malattie Rare, ed ha sostenuto la creazione di una rete di Centri Specialistici, di cui questo Centro fa parte, in cui portare avanti Progetti di Ricerca e effettuare assistenza clinica, in modo da rendere più agevole l'accesso alle diagnosi e alle cure per i pazienti. La Regione ha inoltre promosso l'istituzione di un Registro Regionale per la rilevazione dell'incidenza di tali patologie nel territorio regionale.

Esiste anche una Associazione che riunisce i pazienti e i familiari dei pazienti affetti da patologie simili alla Sua, e che potrà contattare visitando il sito: www.asppets.com (Associazione Pazienti Paragangliomatosi Ereditarie e Tumori Rari Surrenali)

La SINDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA è una malattia rara ereditaria che predispone la persona affetta allo sviluppo di alcuni particolari tumori: Feocromocitomi, paragangliomi addominali e toracici, paragangliomi della testa e del collo.

il Feocromocitoma (Feo) è un tumore che nasce in una piccola ghiandola situata nell'addome, al di sopra dei reni e da essi separata, denominata ghiandola surrenale (o surrene). Questo tumore ha la caratteristica di poter produrre e liberare nel sangue alcune sostanze, le "catecolamine" (che sono due: adrenalina e noradrenalina) che portano all'aumento della pressione arteriosa, associata ad una serie di sintomi generali quali tachicardia, palpitazioni, cefalea, pallore, sudorazione eccessiva.

Raramente, se non riconosciuti e trattati in tempo, questi tumori possono causare rialzi improvvisi e gravi della pressione arteriosa, responsabili a loro volta di seri problemi al cuore e al cervello.

I paragangliomi toracici e addominali sono tumori con le stesse caratteristiche dei feocromocitomi ma che nascono in altre zone del nostro corpo, in particolare nel torace e nell'addome (ad eccezione delle ghiandole surrenali).

I paragangliomi della testa e del collo (HNPGL) sono invece tumori un po' diversi, poiché non producono catecolamine: non causano quindi problemi alla pressione arteriosa, ma si presentano come "noduli" localizzati lungo il decorso dei vasi e nervi del collo o della testa, ed i sintomi dipendono dalle strutture che incontrano nella loro crescita. Possono causare infatti riduzione dell'udito, abbassamento prolungato della voce, difficoltà alla deglutizione. Si localizzano in genere in particolari strutture chiamate "glomi" (glomio carotideo, glomio vagale, glomio giugulare e glomio timpanico).

La malignità di questi tre tipi di tumori, diagnosticabile solo per la presenza di metastasi a distanza, è generalmente molto bassa (5-10% dei casi).

Le persone affette dalla SINDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA hanno ereditato

dai loro genitori una mutazione genetica (alterazione del DNA) che predispone allo sviluppo di questi tre tipi di tumori, che possono presentarsi insieme nella stessa persona (contemporaneamente o a distanza di anni l'uno dall'altro) oppure separatamente. Alcune persone, invece, ereditano la mutazione genetica ma non sviluppano nessun tumore.

Dal punto di vista genetico, la SINDROME FEOCROMOCITOMA-PARAGANGLIOMA può essere causata dalla mutazione di 5 diversi geni: Gene SDHD, Gene SDHC, Gene SDHB, Gene SDHA, Gene SDHAF2

Le mutazioni più frequenti interessano i geni SDHB e SDHD.

Nel caso di mutazioni del gene SDHB, la possibilità di sviluppare la malattia è relativamente bassa (bassa penetranza) ma i feocromocitomi, i paragangliomi addominali o i paragangliomi della testa e del collo sono maligni nel 30-50% dei casi. Inoltre, questi tumori, seppure raramente, possono associarsi ad altri tumori maligni quali carcinomi renali e tiroidei.

Nel caso di mutazioni dei geni SDHC, SDHD, SDHA ed SDHAF2 la malignità è invece molto bassa (circa 5% dei casi).

La trasmissione genetica è “autosomica dominante” per tutti e cinque i geni, ma nel caso delle mutazioni del gene SDHD c'è un meccanismo un po' particolare: la possibilità di sviluppare la malattia dipende da quale genitore trasmette la mutazione. Se infatti la mutazione proviene dal padre, il figlio erediterà la mutazione assieme alla possibilità di sviluppare la malattia: Se invece la mutazione proviene dalla madre, il figlio (maschio o femmina) erediterà la mutazione ma la possibilità di sviluppare la malattia è estremamente bassa. Infatti sono stati descritti solo rarissimi casi di malattia in pazienti con mutazione ereditata dalla madre. Perché ciò avvenga infatti devono susseguirsi più mutazioni genetiche, difficili a verificarsi

I soggetti portatori della mutazione ereditata dal padre devono eseguire i controlli (esami delle urine e TC o RM) circa 1 volta all'anno, in modo da scoprire precocemente la presenza di un tumore.

Per i soggetti che hanno ereditato la mutazione dalla madre non è stato ancora stabilito se le indagini cliniche sono da consigliare o meno. Devono comunque ricordarsi che potrebbero trasmettere la loro mutazione ai propri figli.

La terapia dei feocromocitomi e dei paragangliomi toracici e addominali è l'intervento chirurgico. Prima di essere sottoposti all'intervento i pazienti devono assumere un farmaco che serve come preparazione all'intervento stesso.

Anche la terapia dei paragangliomi della testa e del collo è chirurgica, ma attuata dopo un'attenta valutazione dei possibili rischi e benefici derivanti dall'intervento chirurgico. Nel caso di grossi paragangliomi non operabili che determinano compressioni sulle strutture adiacenti può essere presa in considerazione la radioterapia esterna.