Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa
Lega Italiana Contro l'Ipertensione Arteriosa

EVENTO FORMATIVO INTERREGIONALE SIIA

PIEMONTE – LIGURIA – VALLE D'AOSTA

"Imaging tradizionale e funzionale nel feocromocitoma"

Dott. Stefano Arata

Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Torino

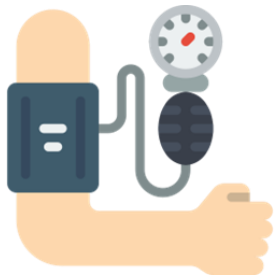
A.B., 45 anni

10/2023

Accesso in DEA per crisi ipertensiva con cefalea, cardiopalmo, iperidrosi, tremori. Riferisce inoltre calo ponderale di 10 kg negli ultimi mesi.
Due settimane prima un episodio analogo.

- Familiarità per ipertensione arteriosa (madre);
- APR: muta.

Amlodipina 10 mg.



- PAO: 180/100 mmHg
- FC: 110 bpm R
- SpO2: 99% in AA
- T: 36 °C

10/2023

V.C.O;
Lieve tremore generalizzato; cute sudata.
EOC: toni validi, tachiaritmici, pause libere;
EOP: MV diffuso, senza rumori aggiunti;
EOA: trattabile, non dolente né dolorabile;

AST 70 U/L, ALT 61 U/L.
Emocromo, creatinina, Na+, K+, calcio totale, GGT, TSH reflex di norma.

Ecografia dell'addome: formazione espansiva solida rotondeggiante di 35 mm in loggia surrenalica destra

↓

FEOCROMOCITOMA?

- Trattata con Urapidil 10 mg ev con beneficio;
- Dimessa con indicazione ad approfondimento ormonale e delle possibili complicanze dell'ipertensione.

Ambulatorio di ipertensione

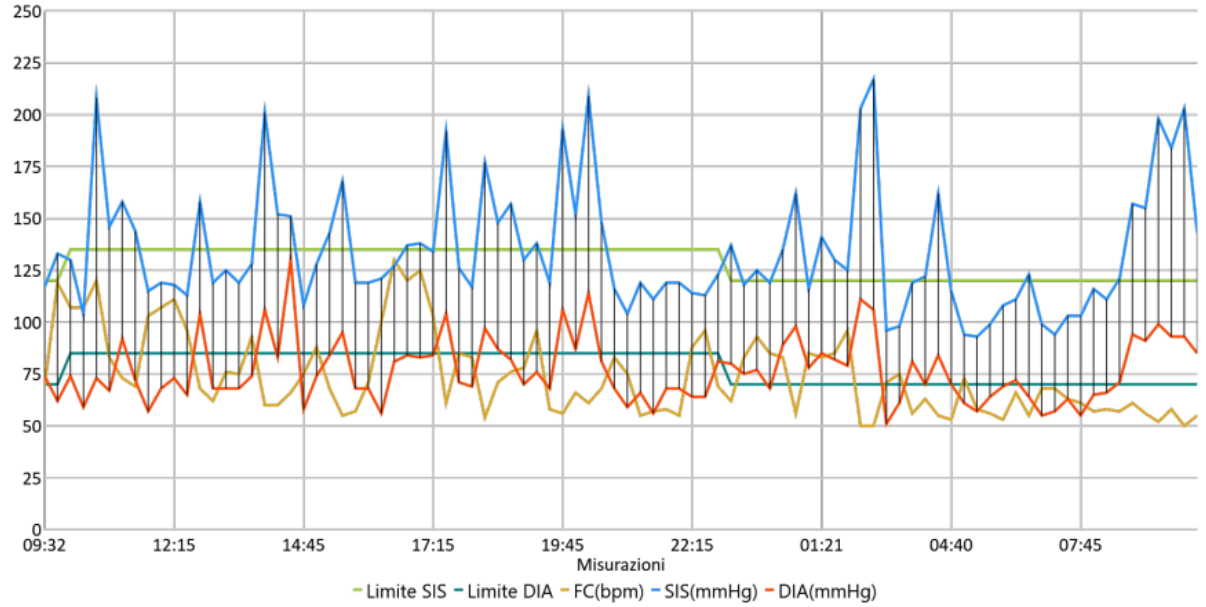
- R/: metanefrine frazionate plasmatiche ed urinarie delle 24h, renina + aldosterone (2 det.), test di Nugent, creatinina, sodio, potassio, profilo lipidico completo, glicemia, HbA1c, ACR, esame urine completo, uricemia, ABPM + programmata TC addome con mezzo di contrasto;

- Avviata Doxazosina 4 mg 1 cp x2/die, con indicazione alla titolazione fino alla massima dose tollerata.

↓ 2 settimane dopo

Ambulatorio di ipertensione

- p-normetanefrina 14513.7 pmol/L (v.n. < 600), p-metanefrina 768 pmol/L (v.n. < 300), p-metossi-tiramina < 75 pmol/L, u-normetanefrina 4024 µg/d (v.n. <354), u-metanefrina 697 µg/d (v.n. < 298), u-metossi-tiramina 253 (v.n. <550),
- Renina: 15 mUI/L, aldosterone 82 ng/L (ARR 5.66 con cutoff 49);
- Cortisolo h 8 170 µg/L (non assunto desametasone);
- Glicemia a digiuno 160 mg/L.



Ambulatorio di ipertensione

- p-normetanefrina 14513.7 pmol/L (v.n. < 600), p-metanefrina 768 pmol/L (v.n. < 300), p-metossi-tiramina < 75 pmol/L, u-normetanefrina 4024 µg/d (v.n. <354), u-metanefrina 697 µg/d (v.n. < 298), u-metossi-tiramina 253 (v.n. <550),
- Renina: 15 mUI/L, aldosterone 82 ng/L (ARR 5.66 con cutoff 49);
- Cortisolo h 8 170 µg/L (non assunto desametasone);
- Glicemia a digiuno 160 mg/L.

Ricovero presso S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo (A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino)

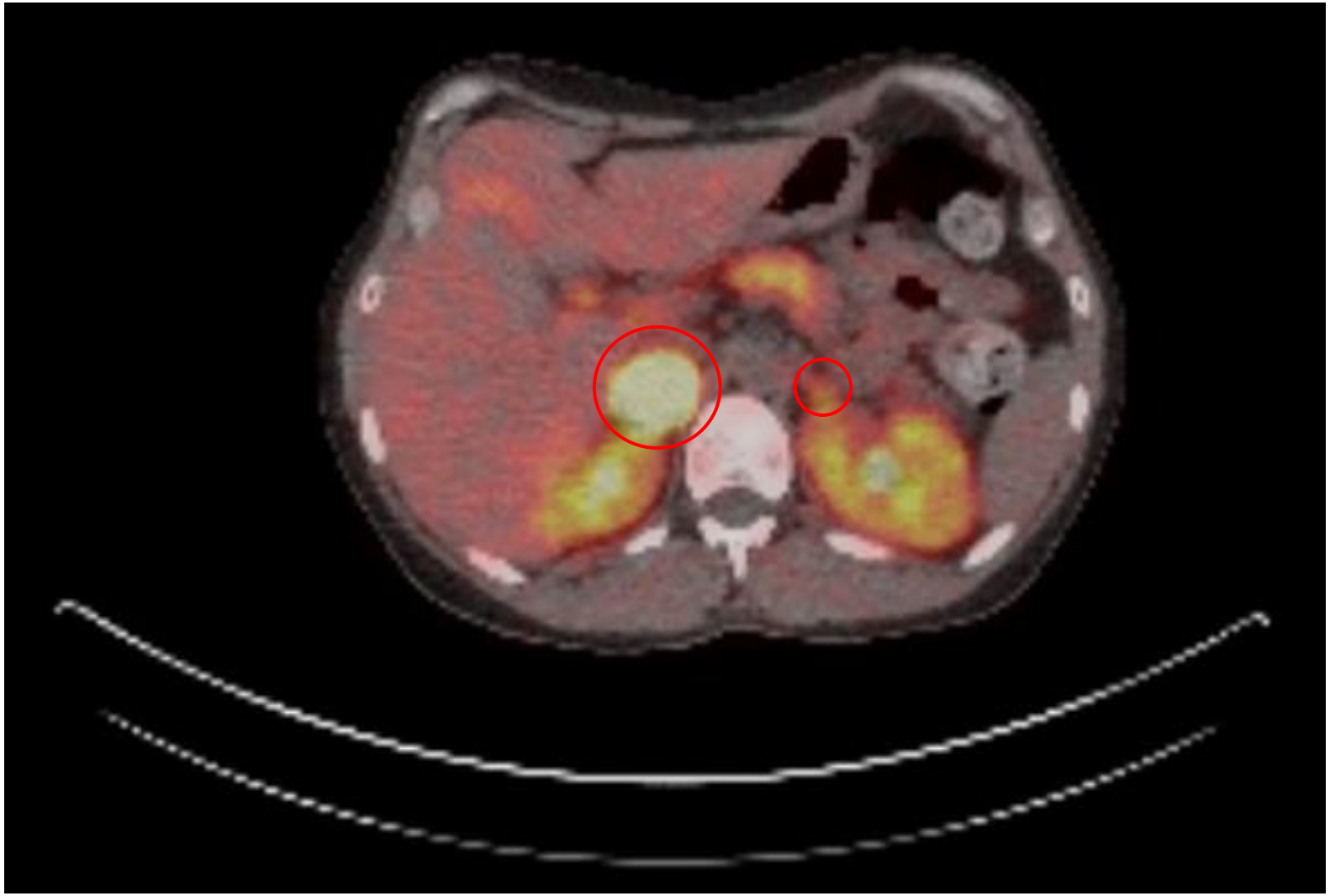
12/2023

TC addome con mdc

In sede surrenalica **destra** si osserva espanso nodulare di 3.5 cm sospetto per adenoma.

In corrispondenza dell'aletta laterale del surrene di **sinistra** si osserva un nodulo solido di 6 mm iperdenso in fase arteriosa, isodenso al restante parenchima in fase venosa (feocromocitoma?).

12/2023



18F-DOPA-PET/TC

Intenso iperaccumulo del radiofarmaco somministrato a carico dell'espanso nodulare del **surrene destro** (SUVmax 12.5) descritto alla TC del 14/12/2023;

Il nodulo solido di 6 mm a carico dell'aletta laterale del **surrene sinistro** non risulta correttamente tipizzabile alla luce delle esigue dimensioni e della captazione non francamente dominante rispetto alla fisiologica captazione surrenalica.

Risonanza magnetica dell’addome con mdc

Risonanza magnetica dell'addome con mdc

A carico del surrene di **destra** si conferma la presenza di espanso nodulare di 32 mm privo di abbattimento di segnale nelle sequenze T1 pesate fuori fase, isointenso nelle sequenze T2 pesate e SPAIR, dotato di marcato incremento del segnale nelle sequenze in diffusione e di lieve e disomogeneo enhancement dopo somministrazione di mdc; nel contesto di tale lesione si osserva nella porzione più anteriore e craniale un'area nodulare di circa 10 mm caratterizzata da iperintensità nelle sequenze T2 pesate e SPAIR, ipointensa nelle sequenze T1 pesate e graduale e prolungato enhancement dopo somministrazione di mdc. Nel complesso, le caratteristiche di segnale della lesione sopradescritta **confermano il sospetto di feocromocitoma.**

L'ulteriore espanso nodulare di dimensioni infero-centimetriche segnalato all'esame TC a carico del surrene **sinistro** e privo di sicuro riscontro PET, appare difficilmente riconoscibile: in corrispondenza dell'aletta laterale del surrene sinistro e' riconoscibile, solo allo studio dinamico, un'**area pseudonodulare** inferocentimetrica che presenta peraltro le **medesime caratteristiche di segnale del surrene** medesimo.

Focus su: **feocromocitoma e paraganglioma (PPGL)**

- Il feocromocitoma è una neoplasia derivante dalle cellule cromaffini della midollare del surrene e tipicamente produce una o più catecolamine (adrenalina, noradrenalina, dopamina);
  Il paraganglioma è una neoplasia derivante dalle cellule cromaffini extra-surrenaliche dei gangli simpatici paravertebrali di torace, addome e pelvi oppure parasimpatici di collo e basicranio (questi ultimi non producono catecolamine);
- Circa l'80% delle neoplasie secernenti catecolamine sono feocromocitomi;
- La prevalenza di PPGL negli ipertesi è di circa lo 0.2-0.7%;

Recommendation

2.1 We recommend that imaging studies to locate PPGLs should be initiated once there is clear biochemical evidence of a PPGL. (1|⊕⊕○○)

Lenders et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42.

Focus su: **TC addome con mdc**

Recommendation

2.2 We suggest CT rather than MRI as the first-choice imaging modality because of its excellent spatial resolution for thorax, abdomen, and pelvis. (2|⊕⊕⊕○)

Some studies showed that sensitivity of CT for extra-adrenal, residual, recurrent, or metastatic tumors can be as low as 57% and inferior to MRI (83, 86, 98–102).

L'utilizzo di mezzo di contrasto iodato non ionico iso/ipo-osmolare è da considerare sicuro e non richiede preparazione tramite alfa-bloccante prima dell'esecuzione.

- Masse omogenee o disomogenee, solide o cistiche, con aree necrotiche, emorragiche e/o calcificazioni;
- Densità >10 HU (spesso >20 HU) nelle scansioni basali (87-100% casi);
- Marcato *enhancement* in fase arteriosa/portale (>120 HU è altamente sospetto per feocromocitoma)
- In circa 1/3 dei casi *wash-out assoluto* > 60% e/o *wash-out relativo* > *40%* nelle scansioni a 10'-15' (in modo analogo agli adenomi).

Timmers et al. Imaging of Pheochromocytomas and Paragangliomas. Endocr Rev. 2024 May 7;45(3):414-434.
Lenders et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42.

Focus su: **Risonanza magnetica**

Recommendation

2.3 We recommend MRI in patients with metastatic PPGLs, for detection of skull base and neck paragangliomas, in patients with surgical clips causing artifacts when using CT, in patients with an allergy to CT contrast, and in patients in whom radiation exposure should be limited (children, pregnant women, patients with known germline mutations, and those with recent excessive radiation exposure). (1|⊕⊕⊕◯)

- Caratteristica è l'iperintensità nelle sequenze T2 pesate (immagine della «lampadina»), molto specifica ma poco sensibile (presente in circa 1/3 dei PPGL)
- Ipointensità nelle sequenze T1 pesate (a volte con foci iperintensi, immagine a «sale e pepe»);
- Assenza di perdita di segnale nelle sequenze «fuori fase» (analogamente agli adenomi)
- Intensa impregnazione dopo somministrazione di gadolinio (aree cistiche/necrotiche: no impregnazione) con lento *wash-out*.

Timmers et al. Imaging of Pheochromocytomas and Paragangliomas. Endocr Rev. 2024 May 7;45(3):414-434.
Lenders et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun;99(6):1915-42.

Focus sull'**Imaging funzionale: quando?**

- Conferma diagnostica (TC/RM non dirimenti o negative in presenza di alto sospetto di malattia in base a dati clinici e biochimici);
- Staging iniziale (dimensioni > 5 cm, sede extrasurrenalica, mutazione SDHx, fenotipo noradrenergico e alti valori di metossitiramina);
- Restaging e follow up (sospetta recidiva);
- Selezione per terapia radiometabolica (^{131}I-MIBG) o radiorecettoriale (^{177}Lu-DOTATATE) in casi inoperabili/metastatici.

Taïeb et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Sep;46(10):2112-2137.

Focus sull'**Imaging funzionale: cosa?**

Radiopharmaceuticals used for phaeochromocytomas and paragangliomas

Tracer	Molecular target	Retention
[^{123}I]MIBG, [^{18}F]FDA or [^{11}C]HED	Norepinephrine transporter	Neurosecretory vesicles
[^{18}F]FDOPA	Neutral amino acid transporter system L (LATs)	Decarboxylation (AADC) and retention in neurosecretory vesicles as [^{18}F]FDA
[^{68}Ga]Ga-DOTATOC/DOTATATE/DOTANOC	Somatostatin receptors	Internalisation (agonists)
[^{18}F]FDG	Glucose transporters (GLUTs)	Phosphorylation (hexokinase)

[^{123}I]MIBG: iodine-123-labelled meta-iodobenzylguanidine, [^{18}F]FDA: fluorine-18-labelled fluorodopamine, [^{11}C]HED: carbon-11-labelled meta-hydroxyephedrine, [^{18}F]FDOPA: fluorine-18-labelled fluoro-l-dopa, [^{18}F]FDG: fluorine-18-labelled fluorodeoxyglucose, DOTATOC: DOTA-Tyr3-octreotide (edotreotide), DOTATATE: DOTA-Tyr3-octreotate (oxodotreotide), DOTANOC: DOTA-Nal3-octreotide, AADC: aromatic L-amino acid decarboxylase

Fattori che influenzano la scelta del tracciante:

- Sede di malattia;
- Genetica;
- Disponibilità.

Taïeb et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Sep;46(10):2112-2137.

Focus sull'**Imaging funzionale: cosa?**

Proposed clinical algorithm for nuclear imaging investigations in cases of phaeochromocytomas and paragangliomas

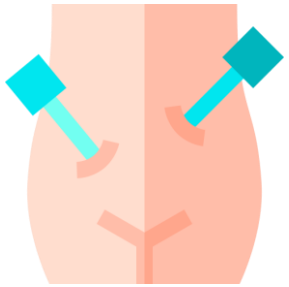
	First choice	Second choice	Third choice (if [^{18}F]FDOPA or [^{68}Ga]Ga-SSA is not available)
PHEO (sporadic)	[^{18}F]FDOPA or [^{123}I]MIBG	[^{68}Ga]SSA	[^{18}F]FDG
Inherited PHEO (except *SDHx*): *NF1/RET/VHL/MAX*	[^{18}F]FDOPA	[^{123}I]MIBG or [^{68}Ga]SSA	[^{18}F]FDG
HNPGL (sporadic)	[^{68}Ga]SSA	[^{18}F]FDOPA	[^{111}In]SSA/[^{99m}Tc]SSA
Extra-adrenal sympathetic and/or multifocal and/or metastatic and/or *SDHx* mutation	[^{68}Ga]SSA	[^{18}F]FDG and [^{18}F]FDOPA	[^{18}F]FDG and [^{123}I]MIBG or [^{18}F]FDG and [^{111}In]SSA/[^{99m}Tc]SSA

The above algorithm can be proposed as per the clinical situation. This algorithm should be practically adapted in each institution and evolve with time. PHEO: phaeochromocytoma, [^{123}I]MIBG: iodine-123-labelled meta-iodobenzylguanidine, [^{18}F]FDA: fluorine-18-labelled fluorodopamine, [^{18}F]FDOPA: fluorine-18-labelled fluorodihydroxyphenylalanine, [^{18}F]FDG: fluorine-18-labelled fluorodeoxyglucose, [^{68}Ga]SSA: gallium-68-labelled somatostatin analogue, [^{111}In]SSA: indium-111-labelled somatostatin analogue, [^{99m}Tc]SSA: technetium-99-labelled somatostatin analogue, NF1/RET/VHL/MAX: neurofibromin 1/rearranged during transfection proto-oncogene/von Hippel-Lindau/myc-associated factor X, HNPGL: head and neck paraganglioma, SDHx: succinate dehydrogenase subunits.

- **^{18}F-DOPA:** scarsa disponibilità; scarsa sensibilità per le forme SDHx-mutate;
- **^{123}I-MIBG**: captazione fisiologica surrenalica e interferenze farmacologiche;

Taïeb et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Sep;46(10):2112-2137.

Consulto GIC: si depone per feocromocitoma surrenalico destro ed anomalia anatomica surrenalica sinistra. Indicato intervento chirurgico di surrenectomia destra, previ adeguati alfa-blocco ed espansione volemica.

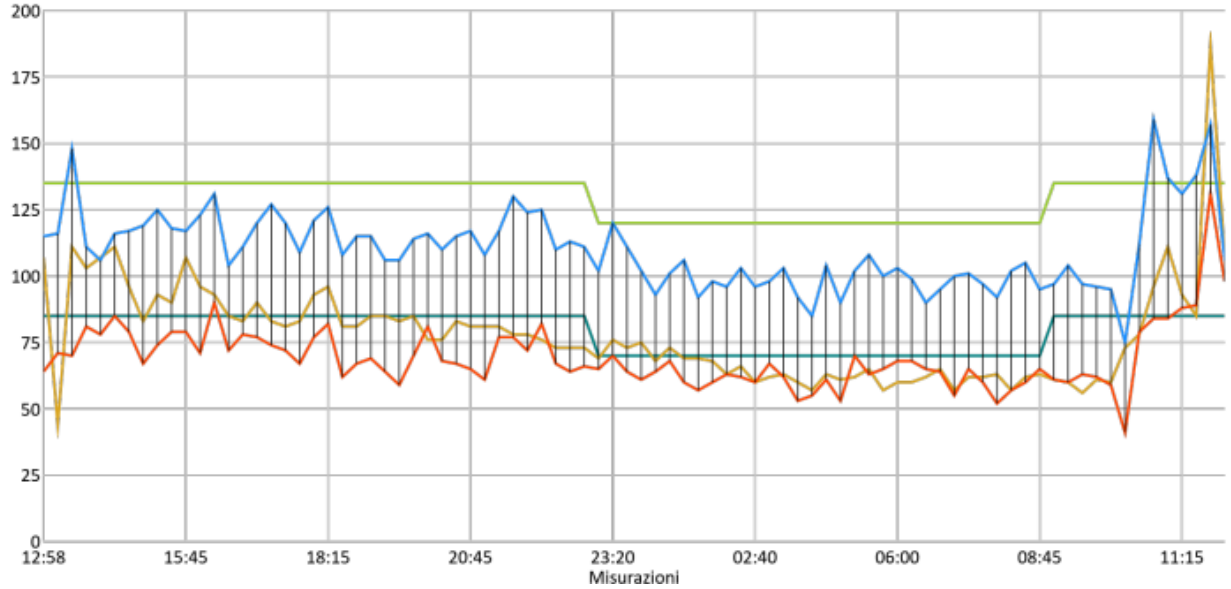


Surrenectomia destra laparoscopica.

Completa regressione di segni e sintomi nel post-intervento.

Al follow up...

- Normotensione in assenza di terapia e recupero del peso perso;



- Metanefrine plasmatiche ed urinarie, CgA ed NSE negative ad 1, 3 e 6 mesi;

- In attesa degli esiti del test genetico.

Take-home messages

- Il **feocromocitoma** è una neoplasia neuroendocrina surrenalica tipicamente secernente catecolamine e caratterizzata da un importante corteo di segni/sintomi cardiovascolari e non;

- L'**imaging tradizionale** (1° TC addome + mdc, 2° RM addome + mdc) rappresenta la prima scelta per la diagnosi di localizzazione del feocromocitoma grazie all'alta sensibilità, i relativamente bassi costi e la diffusione di tali metodiche (vs PET); fondamentale un occhio esperto!

- L'**imaging funzionale** (scintigrafia o PET) è indicato solo in casi particolari (incertezza diagnostica, staging/restaging, follow up, terapia radiometabolica); la scelta del tracciante dipende da caratteristiche di malattia e dalla disponibilità.

Grazie per l'attenzione

Dr. Stefano Arata
Dott.ssa Elisa Febbraro
Dott. Daniele Giuseppe Candela
Dr. Matteo Procopio
Dott.ssa Martina Bollati
Dr. Fabio Bioletto
Dott.ssa Chiara Lopez
Dott. Mirko Parasiliti-Caprino
Prof. Mauro Maccario