



HAL
open science

Apport du pathologiste dans les prédispositions héréditaires aux paragangliomes et phéochromocytomes

Chloé Broudin, Judith Favier, Virginie Verkarre, Tchao Méatchi

► To cite this version:

Chloé Broudin, Judith Favier, Virginie Verkarre, Tchao Méatchi. Apport du pathologiste dans les prédispositions héréditaires aux paragangliomes et phéochromocytomes. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.134 - 141. 10.1016/j.annpat.2020.01.010 . hal-03490413

HAL Id: hal-03490413

<https://hal.science/hal-03490413>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License



HAL
open science

Apport du pathologiste dans les prédispositions héréditaires aux paragangliomes et phéochromocytomes

Chloé Broudin, Judith Favier, Virginie Verkarre, Tchao Méatchi

► To cite this version:

Chloé Broudin, Judith Favier, Virginie Verkarre, Tchao Méatchi. Apport du pathologiste dans les prédispositions héréditaires aux paragangliomes et phéochromocytomes. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.134 - 141. 10.1016/j.annpat.2020.01.010 . hal-03490413

HAL Id: hal-03490413

<https://hal.science/hal-03490413>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial | 4.0 International License

Apport du pathologiste dans les prédispositions héréditaires aux paragangliomes et phéochromocytomes :

Pathologist contribution in the diagnosis of hereditary predisposition to paraganglioma and pheochromocytoma

Auteurs: Chloé Broudin (1, 2), Judith Favier (3), Virginie Verkarre (1, 2), Tchao Méatchi (1)

(1) Service d'anatomopathologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP Centre), F-75015 Paris, France

(2) Faculté de médecine de l'Université de Paris, F-75006 Paris, France

(3) Université de Paris, PARCC, INSERM, Equipe Labellisée par la Ligue contre le Cancer, F-75015 Paris, France

Auteur correspondant : Chloé Broudin
chloe.broudin@aphp.fr

Résumé :

Les prédispositions héréditaires sont responsables de plus de 30% des phéochromocytomes ou paragangliomes. Leur diagnostic est primordial pour optimiser leur prise en charge et proposer un dépistage aux apparentés à risque. A ce jour, plus de 15 gènes de prédisposition ont été identifiés. Les gènes les plus fréquemment impliqués sont ceux codant la succinate deshydrogénase (*SDHx*), responsable de la moitié des cas et le gène *VHL* responsable du syndrome de Von-Hippel-Lindau, qui représente environ 20% des cas génétiquement déterminés. Les mutations *SDHB* sont associées à un risque métastatique élevé. Une consultation d'oncogénétique est recommandée pour tout patient développant un paragangliome isolé ou associé à d'autres types de tumeurs. En dehors de la présentation clinique et notamment des formes syndromiques caractérisées par des spectres tumoraux spécifiques, il n'existe pas de critère morphologique validé permettant de suspecter une forme héréditaire. En revanche, le pathologiste dispose aujourd'hui d'outils immunohistochimiques permettant l'identification de certaines formes héréditaires, notamment celles liées aux gènes *SDHx*, *VHL* et *FH*. Ainsi, la perte d'expression en immunohistochimie des protéines *SDHB* ou *FH* permet d'orienter respectivement vers un des gènes *SDHx* ou de *FH*, tandis que l'expression membranaire de l'anhydrase carbonique-IX est un outil sensible et spécifique orientant vers une anomalie de *VHL*. D'autres marqueurs immunohistochimiques sont en cours d'étude.

La réalisation systématique de marquages immunohistochimiques avec au moins *SDHB* sur les paragangliomes permet de détecter précocement la moitié des formes héréditaires et d'aider à l'interprétation des résultats d'analyse génétique chez ces patients vus en consultation d'oncogénétique.

Summary

Hereditary predisposition are responsible for more than 30% of or paraganglioma. Their identification is essential to optimize medical care and to offer an appropriate screening to relatives. To date, there are more than 15 known paraganglioma/ pheochromocytoma predisposing genes. The most frequently involved are those encoding the succinate dehydrogenase (*SDHx*), accounting for half of cases and the *VHL* gene, causing the Von Hippel Lindau syndrome and representing approximately 20% of genetically determined cases. Patients with *SDHB* genes mutations have a higher risk of metastatic disease. An oncogenetic counseling is recommended to all patients developing one or several paragangliomas, isolated or associated with other tumors. Apart from the clinical presentation and in particular the syndromic forms characterized by specific tumor spectra, there is no validated morphological criterion allowing to suspect a hereditary form. On the other hand, pathologists have now access to several immunohistochemical tools allowing the identification of some hereditary forms, in particular those linked to the *SDHx*, *VHL* and *FH* genes. Thus, the loss of expression in immunohistochemistry of the *SDHB* or *FH* proteins orientates respectively, towards *SDHx* and *FH* genes, while the membrane expression of carbonic anhydrase IX (*CA-IX*) is a sensitive and specific tool pointing towards a *VHL* anomaly. Other immunohistochemical markers are under evaluation.

A systematic *SDHB* immunohistochemical staining is recommended on all paragangliomas/ pheochromocytomas in order to allow an early detection of the most common hereditary forms and to contribute to the interpretation of the genetic results in these patients seen in oncogenetics consultation.

Mots clés: Syndrome des Paragangliomes/phéochromocytomes héréditaire, immunohistochimie, *SDHB*, *CA-IX*, *FH*, *VHL*

Keywords : Hereditary Paraganglioma/pheochromocytoma syndrome, immunohistochemistry, *SDHB*, *CA-IX*, *FH*.

Introduction :

Les phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) sont des tumeurs rares issues de la crête neurale. Les paragangliomes peuvent se développer au niveau de la tête, du cou, et des ganglions sympathiques thoraco-abdomino-pelviens. Les phéochromocytomes sont des paragangliomes développés exclusivement au sein de la médullosurrénale. Ces tumeurs peuvent sécréter des catécholamines, et sont alors appelées paragangliomes fonctionnels. D'un point de vue clinique, ces PPGL fonctionnels provoquent des hypertension artérielles potentiellement graves. La prévalence

des PPGL est évaluée à 0.1 % chez les patients hypertendus (1) et de 4% chez les patients présentant une masse surrénalienne de découverte fortuite. Actuellement l'exérèse chirurgicale constitue le traitement de référence mais comporte de nombreux risques. La prise en charge optimale de ces lésions nécessite la sollicitation d'équipes pluridisciplinaires expérimentées, notamment au sein de centres de référence. Les PPGL sont le plus souvent bénins. Cependant certaines tumeurs ont une évolution péjorative, caractérisée par la survenue de métastases à distance (ganglions lymphatiques, os, foie, poumon). Malgré les premiers résultats prometteurs d'un score de PASS à visée pronostique, basé sur l'aspect histologique de la tumeur (2), il n'existe actuellement pas de critères morphologiques prédictifs fiables du potentiel métastatique d'une tumeur primitive (3) et l'organisation mondiale de la santé a désormais exclu le terme de PPGL malin au profit de PPGL métastatique.

La particularité des PPGL est d'être la tumeur associée à l'incidence la plus élevée de formes héréditaires. En effet, on estime à environ 30 à 40 % le nombre de cas survenant dans le cadre d'une prédisposition héréditaire. Une consultation d'oncogénétique systématique est désormais proposée aux patients porteurs de PPGL (4). Il existe actuellement plus de 15 gènes de prédisposition identifiés (listés dans le tableau I). Les plus fréquents sont les gènes *SDHx* (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*), *VHL*, *NF1* et *RET*. En plus des mutations constitutionnelles, des mutations somatiques de certains de ces gènes sont également retrouvées dans 20 à 25% des cas (5). En dehors de rares particularités morphologiques comme la présence de cellules claires pour les PPGL associés à la maladie de Von Hippel Lindau, il n'existe pas de critères morphologiques permettant d'orienter vers une forme héréditaire ni de préciser le type de gène de prédisposition. En revanche, grâce au développement d'anticorps fonctionnant sur tissu fixé et inclus en paraffine, les pathologistes peuvent aujourd'hui détecter certaines formes associées à des prédispositions. C'est le cas surtout des PPGL associés à des mutations des gènes *SDHx* codant pour les quatre sous-unités de la succinate deshydrogénase (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*), *VHL*, ou *FH*. Dans ces cas, le pathologiste pourra identifier soit une perte d'expression pour *SDHB* et *FH* soit une expression de CA-IX pour *VHL* et mentionner dans son compte rendu qu'une étude génétique est nécessaire pour rechercher la présence d'un variant de ces gènes. Inversement, la mise en évidence d'une variation constitutionnelle dans un gène de prédisposition peut nécessiter des études de validation sur tissu tumoral. Une étude immunohistochimique de *SDHB*, *FH* ou de CA-IX dans la tumeur peut alors être sollicitée par le généticien et se révèle être un moyen efficace et peu coûteux permettant d'affirmer le caractère pathogène de la variation.

Nous aborderons ici les particularités des PPGL associés à des syndromes de prédisposition pour lesquels le pathologiste peut apporter une aide diagnostique.

Syndromes de prédisposition héréditaire au développement de PPGL associés à des mutations des gènes *SDHx*

Les syndromes de prédisposition héréditaire aux PPGL liés à la succinate deshydrogénase (SDH) sont de transmission autosomique dominante et représentent environ la moitié des formes héréditaires de PPGL. Ils sont dus à des mutations dans les gènes *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* et *SDHAF2*. Ces gènes codent respectivement pour les quatre sous-unités et la sous-unité d'assemblage de la SDH, une enzyme mitochondriale qui participe à la fois au cycle de Krebs où elle catalyse l'oxydation du succinate en fumarate, et à la chaîne respiratoire mitochondriale où elle constitue le complexe II.

Ces mutations prédisposent également au développement d'autres tumeurs, comme les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) et les carcinomes du rein SDH déficients. La survenue d'un PPGL et d'une GIST SDH déficients caractérise le syndrome de Carney-Stratakis (6).

Moyens diagnostiques immunohistochimiques : Anticorps (Ac) anti-SDHB

L'immunohistochimie avec l'anticorps anti-SDHB est utilisée pour identifier les formes de PPGL liées à un déficit en SDH. En effet, l'absence de marquage SDHB en immunohistochimie survient spécifiquement en cas d'inactivation bi-allélique de n'importe lequel des gènes du complexe SDH (7). L'affirmation de l'absence d'expression tumorale de SDHB (Figure 2F, 2G) implique la présence sur la lame d'un témoin interne positif (expression physiologique par les cellules endothéliales ou sustentaculaires). Cette interprétation peut être difficile et doit être rigoureuse pour ne pas être confondue avec une expression faible ou diminuée. L'expression de SDHB est mitochondriale : le marquage doit être cytoplasmique et en grains. Certains auteurs rapportent des PPGL liés à une anomalie constitutionnelle de *SDHD* dont l'étude immunohistochimique montre un marquage pale et diffus de SDHB au niveau tumoral, qui doit être considéré comme négatif (8,9). Au contraire, un marquage très faible et focal, mais granulaire, est parfois observé dans les PPGL liés à une anomalie de *VHL*, et doit être considéré comme positif (8,9) (Figure 2H). Suite à l'étude princeps qui avait montré une sensibilité et une spécificité de 100% et 84% respectivement (4), une étude de validation multicentrique réalisée par un consortium du réseau Européen ENS@T (European Network for the Study of Adrenal Tumors) sur 351 tumeurs a montré que l'immunohistochimie SDHB permettait de prédire le statut mutationnel *SDHx* avec, en fonction des observateurs, une sensibilité et une spécificité de 83-98% et 83-90%, respectivement (2). L'identification d'une mutation constitutionnelle sur le gène *SDHB* confère un risque plus élevé de survenue de PPGL métastatiques, et est associée à un plus mauvais pronostic (10,11). Une étude publiée en 2017 sur 72 paragangliomes a mis en évidence un risque significativement plus élevé de métastases (33% vs 10 %, p<0.04) chez les patients dont le PPGL était SDHB négatif en immunohistochimie (ce qui intéressait 15% des PPGL étudiés). Dans cette étude, les auteurs proposent un score (M-GAPP), tenant compte du statut immunohistochimique de SDHB pour prédire le risque métastatique d'un paragangliome (12).

Moyens diagnostiques immunohistochimiques : anticorps anti-SDHA

L'étude immunohistochimique de SDHA montre un marquage négatif dans les PPGL porteurs d'une inactivation bi-allélique de SDHA. Contrairement à l'immunohistochimie SDHB qui est négative dans toutes les tumeurs porteuses de mutation *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* et *SDHAF2*, l'immunohistochimie SDHA négative est spécifique des tumeurs mutées sur *SDHA* (Figure 2, K)(13).

PPGL associés au syndrome de Von Hippel Lindau (VHL)

Le syndrome de Von Hippel Lindau (VHL) est une maladie à transmission autosomique dominante, dont l'incidence est estimée à 1/36 000 (14). Environ 30 % des patients atteints de ce syndrome développeront un PPGL (principalement des phéochromocytomes), à un âge médian de 30 ans (15). Une anomalie constitutionnelle du gène *VHL* est retrouvée dans 9 % des cas de PPGL. Des mutations somatiques de *VHL* sont par ailleurs fréquemment retrouvées dans des formes sporadiques. D'un point de vue anatomopathologique, ces patients présenteront un phéochromocytome unilatéral dans 50 % des cas et bilatéral dans 50 % des cas et plus rarement un paragangliome.

Moyens diagnostiques morphologiques et immunohistochimiques : Ac Anti-CA-IX

Histologiquement, les PPGL liés à une anomalie de *VHL* présentent un aspect évocateur, avec souvent une capsule vascularisée épaisse, un stroma hyalin et myxoïde, un réseau vasculaire abondant, associé à la présence de cellules tumorales au cytoplasme clair ou amphophile, sans globe hyalins cytoplasmiques, et dépourvues d'atypie ou de mitose (16) (Figure 3A, 3B).

L'étude immunohistochimique avec un Ac anti-anhydrase carbonique IX (CA-IX), permet d'aider à l'identification des patients ayant un PPGL lié à une anomalie de *VHL*. La CA-IX est une enzyme dont l'expression est activée par l'activation du facteur de transcription inductible par l'hypoxie HIF1 secondaire à l'inactivation de *VHL* (17). La valeur de ce marquage a été étudiée dans les carcinomes rénaux à cellules claires associés à une inactivation bi-allélique de *VHL*, que les formes soient sporadiques ou héréditaires avec un marquage membranaire en cadre dans ce cas. Dans une étude parue en 2020, l'expression de CA-IX a été analysée dans 207 PPGL et les résultats ont été

comparés à ceux de l'analyse génétique par NGS (18). Un marquage membranaire de CA-IX a été observé dans 91 % des cas avec anomalie de *VHL*, et dans seulement 9% des cas sans mutation de *VHL*. Ce marquage qui est spécifique des tumeurs mutées sur *VHL* peut être observé dans la quasi-totalité des cellules tumorales d'un prélèvement, comme dans une seule cellule isolée rendant sa sensibilité plus faible en cas de prélèvement de petite taille. Dans les cas négatifs douteux, il pourra être recommandé d'étudier plusieurs blocs d'une même tumeur.

PPGL associés aux mutations du gène *FH*

Le syndrome HLRCC (léiomyomatose héréditaire et carcinome à cellules rénales) est dû à une mutation constitutionnelle du gène *FH* codant pour la fumarate hydratase (FH). Des mutations constitutionnelles de *FH* ont également été identifiées dans des formes isolées de PPGL, souvent métastatiques, représentant environ 1% des PPGL (19). La survenue de PPGL dans le syndrome HLRCC est rare et a donc été peu décrite dans la littérature. Une équipe rapporte cependant un cas de PPGL associé à un syndrome de HLRCC, pour lequel, comme dans le carcinome rénal associé au syndrome de HLRCC, la tumeur exprimait en immunohistochimie de façon anormale la 2SC et n'exprimait pas FH (alors que tous les autres PPGL étudiés avaient un marquage conservé) (20). Des études supplémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces données.

PPGL associés à des mutations de *MAX*

Les anomalies constitutionnelles du gène *MAX* (MYC-associated factor X) sont impliquées dans 1.12 % des PPGL (21).

Malgré la faible incidence de PPGL liés à une anomalie constitutionnelle de *MAX*, une étude immunohistochimique menée sur 3 phéochromocytomes liés à une telle anomalie rapporte une perte de l'expression nucléaire de *MAX* en immunohistochimie par les cellules tumorales (22). L'affirmation de la perte d'expression nécessite elle aussi la présence d'un témoin interne positif sur la lame (expression nucléaire par les cellules stromales). Ces résultats ont ensuite été confirmés dans une étude portant sur 13 phéochromocytomes porteurs de mutations *MAX*, mettant en évidence que la perte d'expression de *MAX* ne s'observe que chez les patients porteurs d'une mutation non-sens, alors que les tumeurs porteuses de mutations faux-sens présentent une expression conservée et nucléaire de *MAX* (21).

Autres gènes impliqués dans les formes héréditaires de PPGL:

Concernant les autres anomalies génétiques impliquées dans le développement de ces tumeurs, comme la NEM2 (liée à une mutation de *RET*), la Neurofibromatose de type 1 (*NF1*), ou les mutations *EPAS1* et *TMEM127*, aucun marquage immunohistochimique n'a pour le moment montré de résultat fiable.

Conclusion :

Les paragangliomes et phéochromocytomes sont des tumeurs rares dont le développement est lié dans plus d'un tiers des cas à une prédisposition héréditaire justifiant d'orienter tous les patients vers une consultation d'oncogénétique spécialisée à la recherche d'une mutation constitutionnelle. Le pathologiste, peut, en réalisant des immunohistochimies SDHB, FH et CA-IX, mieux cibler le dépistage et conforter les anomalies génétiques identifiées sur les gènes associés. La découverte d'une mutation constitutionnelle permettra une prise en charge personnalisée du patient, avec un suivi adapté, mais également un dépistage chez les apparentés, dans le but de détecter des lésions

asymptomatiques, à un stade précoce. Ce dépistage précoce apparaît d'autant plus crucial dans les prédispositions héréditaires liées à *SDHB*, à haut risque de récurrence et de métastase(23).

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tableau 1. Principaux gènes impliqués dans les formes héréditaires de PPGL

Main genes involved in hereditary paragangliomas/pheochromocytomas

Figure 1 = Aspects morphologiques et immunohistochimiques des formes héréditaires de PPGL

Nb : Tumeur non mutée : tumeur ne présentant pas de mutation de SDHx ni de VHL.

HES : Hématoxyline éosine safran. Pheochromocytome dont l'aspect histologique est non spécifique. pour la tumeur non mutée (A), les tumeurs avec mutation de SDHB(B) et SDHA (C). D : pheochromocytome avec capsule tumorale épaisse, vascularisée, réseau vasculaire abondant. Cellules tumorales au cytoplasme clarifié.

Immunohistochimie avec l'anticorps anti SDHB (Sigma, HPA002868) : expression tumorale diffuse, en grains cytoplasmiques au niveau du pheochromocytome non muté (E), absence d'expression tumorale cytoplasmique avec présence de témoin interne positif (marquage cytoplasmique des cellules endothéliales) sur les pheochromocytomes mutés *SDHB* (F) et *SDHA* (G), expression tumorale faible et focale, en grains cytoplasmiques au niveau du pheochromocytome muté *VHL*.

Immunohistochimie avec l'anticorps anti SDHA (Abcam, ab14715) : absence d'expression tumorale cytoplasmique avec présence de témoin interne positif (marquage cytoplasmique des cellules endothéliales) sur le pheochromocytome muté SDHA uniquement (K), les pheochromocytomes non muté (I), muté SDHB (J) et *VHL* (L) présentent un marquage granulaire cytoplasmique conservé.

Immunohistochimie avec l'anticorps anti CA-IX (Abcam, ab15086) négative (M, N, O), ne montrant pas de marquage membranaire complet des cellules tumorales. Témoin interne positif (cellules sustentaculaires). P : Tumeur mutée *VHL*, positivité du marquage avec ici une cellule tumorale unique présentant un marquage membranaire complet.

Histologic and immunohistological features of a hereditary linked paraganglioma/pheochromocytoma

Nb: Tumor not mutated: tumor without any SDHx or VHL mutation.

HES: Hematoxylin eosin saffron. Non-specific histological appearance of the non-mutated Pheochromocytoma (A), and tumors with mutation of SDHB (B) and SDHA (C). D: pheochromocytoma with thick, vascularized tumor capsule, abundant vascular network. Tumor cells with clarified cytoplasm.

Immunohistochemistry with anti SDHB antibody (Sigma, HPA002868): non mutated pheochromocytoma (E) showing a diffuse cytoplasmic grains tumoral expression. Pheochromocytomas with a *SDHB* (F) or *SDHA* mutation (G): absence of cytoplasmic tumor expression with presence of positive internal control (cytoplasmic staining of endothelial cells). *VHL* mutated pheochromocytoma showing a weak and focal cytoplasmic grains tumoral expression.

Immunohistochemistry with anti SDHA antibody (Abcam, ab14715): SDHA mutated pheochromocytoma (K), has no SDHA tumoral staining, with presence of positive internal control (cytoplasmic staining of endothelial cells). Non mutated (I),pheochromocytomas or *SDHB* (J) or *VHL* (L) mutated show a conserved cytoplasmic granular staining.

Immunohistochemistry with anti CA-IX antibody (Abcam, ab15086) negative staining for non mutated or *SDHx* mutated pheochromocytoma/paraanglioma (M, N, O): no complete membrane staining of tumor cells. Positive internal control (sustentacular cells). P: *VHL* mutated tumor, staining positivity with in this case, a single tumor cell with complete membrane staining.

Figure 2 = Aspects histologiques et immunohistochimique d'un pheochromocytome associé à une anomalie constitutionnelle de *VHL*.

A : Hématoxyline éosine safran, C : Immunohistochimie avec l'anticorps anti SDHB (Sigma, HPA002868) : Marquage faible et focal, cytoplasmique, en grains, à interpréter comme positif. D : Immunohistochimie avec l'anticorps anti SDHA (Abcam, ab14715) : expression tumorale en grains cytoplasmiques. E : Immunohistochimie avec l'anticorps anti CA-IX (Abcam, ab15086) positive, avec marquage membranaire complet de nombreuses cellules tumorales. F : Immunohistochimie avec l'anticorps anti FH (Santa Cruz J-13) : positivité des cellules tumorales : marquage cytoplasmique conservé.

Histologic and immunohistological features of a VHL linked pheochromocytoma

A: Hematoxylin eosin saffron, pheochromocytoma with thick, vascularized tumor capsule, abundant vascular network. B: Hematoxylin eosin saffron, tumor cells with clarified cytoplasm. C: Immunohistochemistry with anti SDHB antibody (Sigma, HPA002868): Weak and focal staining, cytoplasmic, in dots, to be interpreted as positive. D: Immunohistochemistry with anti SDHA antibody (Abcam, ab14715): tumor expression in cytoplasmic dots. E: Immunohistochemistry with anti CA-IX antibody (Abcam, ab15086) positive, with complete membrane staining of many tumor cells. F: Immunohistochemistry with anti FH antibody (Santa Cruz J-13): positivity of tumor cells with a preserved cytoplasmic staining.

Références :

1. Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. La génétique des paragangliomes et des phéochromocytomes. *médecine/sciences*. 2012 Jun;28(6-7):625-32.
2. Thompson LDR. 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 May;26(5):551-66.
3. Agarwal A, Mehrotra PK, Jain M, Gupta SK, Mishra A, Chand G, et al. Size of the Tumor and Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS): Can They Predict Malignancy? *World J Surg*. 2010 Dec;34(12):3022-8.
4. Ben Aim L, Pigny P, Castro-Vega LJ, Buffet A, Amar L, Bertherat J, et al. Targeted next-generation sequencing detects rare genetic events in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Med Genet*. 2019 Aug;56(8):513-20.
5. Papatomas TG, Oudijk L, Persu A, Gill AJ, van Nederveen F, Tischler AS, et al. SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: a Multinational Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). *Mod Pathol*. 2015 Jun;28(6):807-21.
6. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: A new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet*. 2002 Mar 1;108(2):132-9.
7. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):764-71.
8. Gill AJ, Benn DE, Chou A, Clarkson A, Muljono A, Meyer-Rochow GY, et al. Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol*. 2010 Jun;41(6):805-14.
9. Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology*. 2018 Jan;72(1):106-16.
10. Gimenez-Roqueplo A-P, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63(17):5615-21.
11. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate Dehydrogenase B Gene Mutations Predict Survival in Patients with Malignant Pheochromocytomas or Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Oct;92(10):3822-8.
12. Koh J-M, Ahn SH, Kim H, Kim B-J, Sung T-Y, Kim YH, et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. Vicha A, editor. *PLOS ONE*. 2017 Nov 8;12(11):e0187398.
13. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, van Gessel B, Oudijk L, et al. SDHA Immunohistochemistry Detects Germline *SDHA* Gene Mutations in Apparently Sporadic Paragangliomas and Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):E1472-6.
14. Richard S, Gardie B, Couvé S, Gad S. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Cancer Biol*. 2013 Feb;23(1):26-37.

15. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von hippel-lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Part 1):659–64.
16. Koch CA, Mauro D, Walther MM, Linehan WM, Vortmeyer AO, Jaffe R, et al. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau Disease: Distinct Histopathologic Phenotype Compared to Pheochromocytoma in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Endocr Pathol*. 2002;13(1):17–28.
17. Wykoff CC, Beasley NJ, Watson PH, Turner KJ, Pastorek J, Sibtain A, et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Res*. 2000 Dec 15;60(24):7075–83.
18. Favier J, Meatchi T, Robidel E, Badoual C, Sibony M, Nguyen AT, et al. Carbonic anhydrase 9 immunohistochemistry as a tool to predict or validate germline and somatic VHL mutations in pheochromocytoma and paraganglioma—a retrospective and prospective study. *Mod Pathol* [Internet]. 2019 Aug 5 [cited 2019 Nov 17]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41379-019-0343-4>
19. Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, et al. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet*. 2014 May 1;23(9):2440–6.
20. Udager AM, Magers MJ, Goerke DM, Vinco ML, Siddiqui J, Cao X, et al. The utility of SDHB and FH immunohistochemistry in patients evaluated for hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Hum Pathol*. 2018 Jan;71:47–54.
21. Burnichon N, Cascon A, Schiavi F, Morales NP, Comino-Mendez I, Abermil N, et al. MAX Mutations Cause Hereditary and Sporadic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2012 May 15;18(10):2828–37.
22. Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2011 Jul;43(7):663–7.
23. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, Drui D, Vezzosi D, Libé R, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr 1;104(4):1109–18.

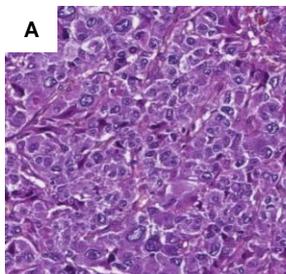
Tumeur non
mutée

Tumeur mutée
SDHB

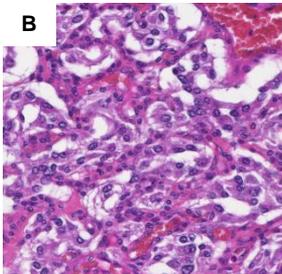
Tumeur mutée
SDHA

Tumeur mutée
VHL

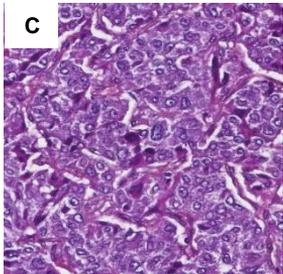
A



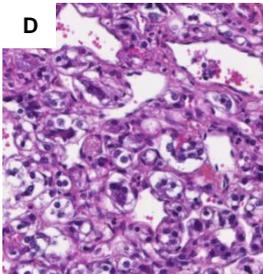
B



C

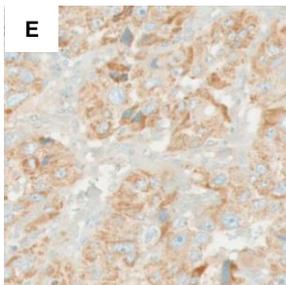


D

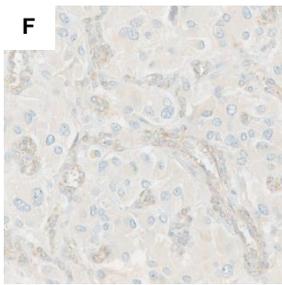


HES

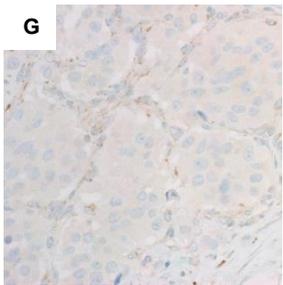
E



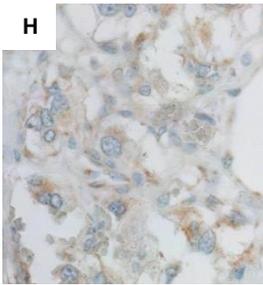
F



G

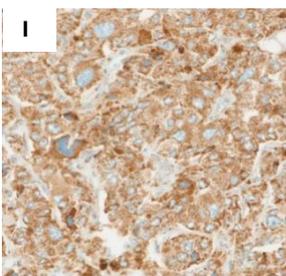


H

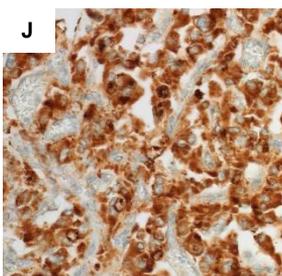


SDHB

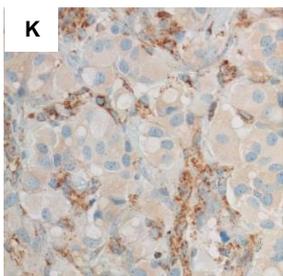
I



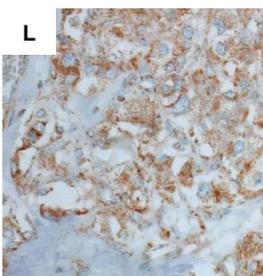
J



K

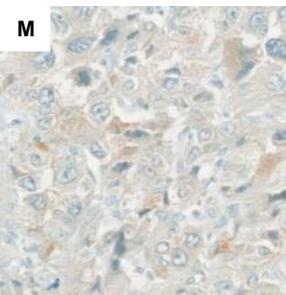


L

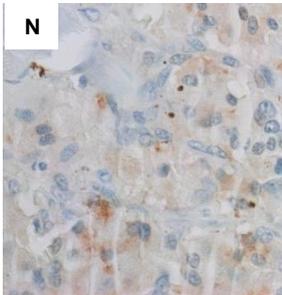


SDHA

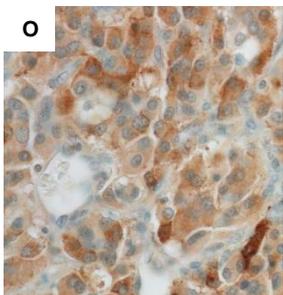
M



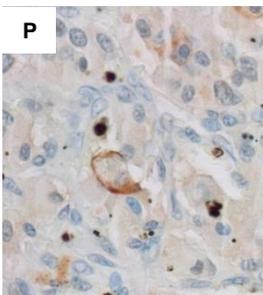
N



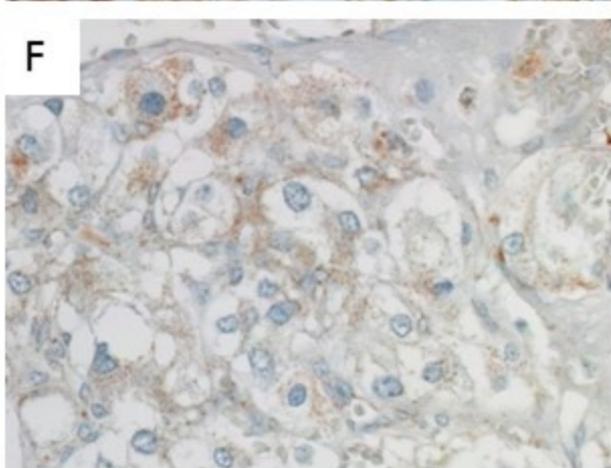
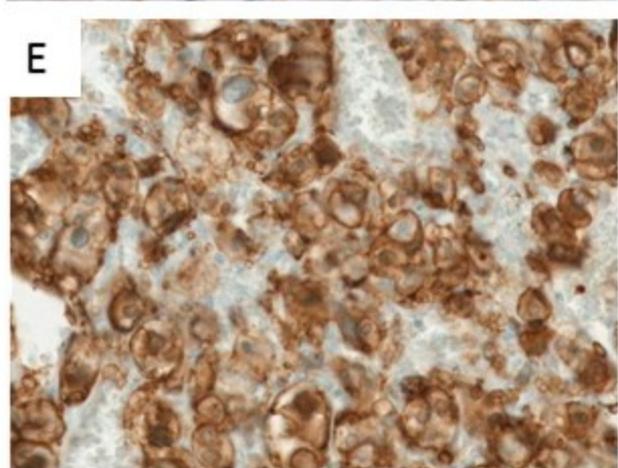
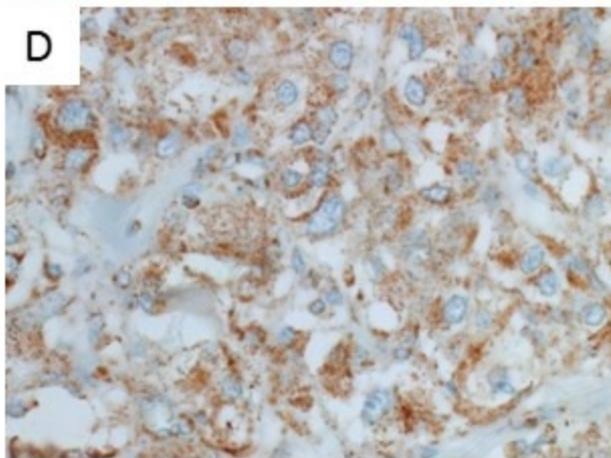
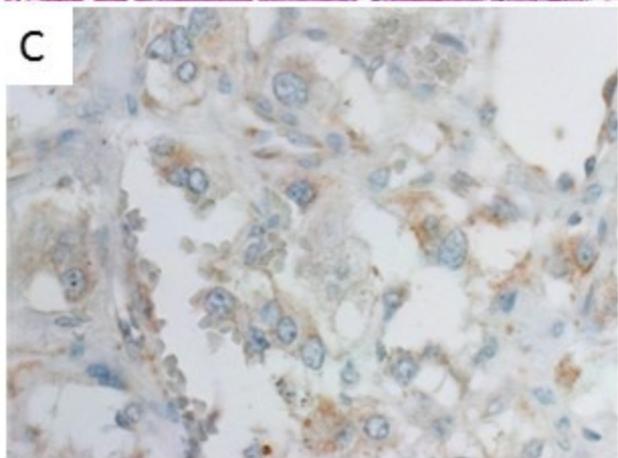
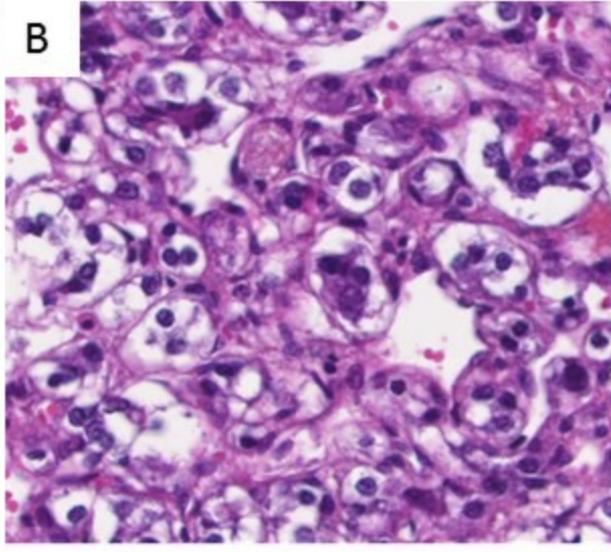
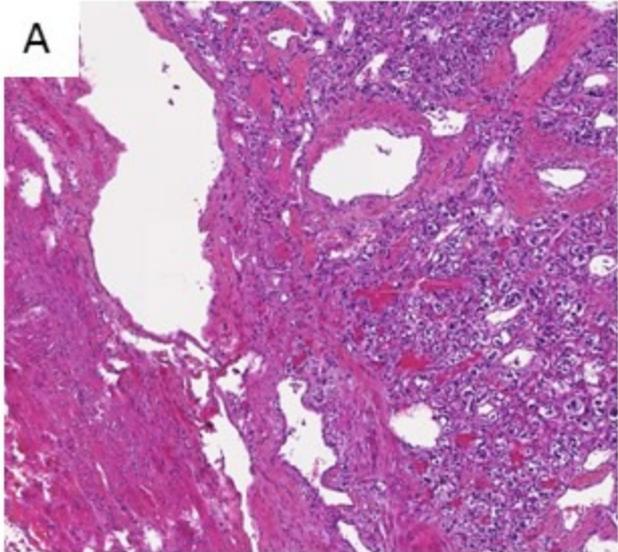
O



P



CA-IX



Gène	Syndrome	Fréquence estimée	Risque métastatique estimé	Histologie	Immunohistochimie	Pathologies associées dans le cadre du syndrome
<i>VHL</i>	VHL	9%	5%	Capsule vascularisée épaisse, stroma hyalin et myxoïde, réseau vasculaire abondant, associé à des cellules tumorales au cytoplasme clair ou amphophile, sans globule hyalins cytoplasmiques, absence d'atypie ou de mitoses	Expression membranaire de CA-IX SDHB conservé (parfois faible)	Carcinome rénal à cellules claires, hémangioblastome, tumeurs neuroendocrines, cystadénome séreux du pancréas, kystes rénaux, hépatiques et de l'épididyme, tumeurs du sac endolymphatique
<i>RET</i>	MEN2	5%	<5%	Hyperplasie médullaire de la surrénale adjacente		Carcinome médullaire de la thyroïde, hyperplasie parathyroïdienne, adénome parathyroïdien, neuromes mucocutanés, morphologie marfanoïde, ganglioneuromatose intestinale
<i>NF1</i>	NF1	2%	12%	Formes composites plus fréquentes		Neurofibromes, tâches café au lait, nodules de Lisch, tumeurs stromales gastro intestinales, tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (MPNST), tumeurs neuroendocrines duodénales (somatostatines)
<i>SDHD</i>	PGL1/CSS	5-7%	<5%		Absence d'expression de SDHB	Carcinome rénal SDH déficient, GIST SDH déficiente
<i>SDHAF2</i>	PGL2/CSS	<1%	Faible		Absence d'expression de SDHB	Aucune rapportée
<i>SDHC</i>	PGL3/CSS	1-2%	Faible		Absence d'expression de SDHB	Carcinome rénal SDH déficient, GIST SDH déficiente
<i>SDHB</i>	PGL4/CSS	6-8%	30-70%		Absence d'expression de SDHB	Carcinome rénal SDH déficient, GIST SDH déficiente
<i>SDHA</i>	PGL5/CSS	1-2%	Faible		Absence d'expression de SDHB et de SDHA	Carcinome rénal SDH déficient, GIST SDH déficiente
<i>TMEM127</i>		1%	Faible			Carcinome rénal
<i>MAX</i>		1%	10%			Aucune rapportée
<i>EPAS1</i>	Pacak-Zhuang syndrome	rare	29%			Polycythémie, tumeur neuroendocrine duodénale (somatostatine), anomalies oculaires
<i>EGLN2</i>		rare	Inconnu			Polycythémie
<i>EGLN1</i>		rare	Inconnu			Polycythémie

<i>FH</i>	1%	>50%	Carcinomes rénaux associé à la léiomyomatose héréditaire, léiomyomes cutanés et utérins
<i>MDH2</i>	rare	Inconnu	Aucune rapportée
<i>KIF1B</i>	rare	Inconnu	Ganglioneurome, léiomyosarcome, adénocarcinome pulmonaire, neuroblastome
<i>MEN1</i>	rare	Inconnu	Adénome parathyroïdien, hyperplasie parathyroïdienne, tumeur neuroendocrine pancréatique, tumeurs neuroendocrine intestinales, broncho-pulmonaires, et thymiques, adénome corticosurrénalien, lipome, angiofibrome, méningiome