

## LE CAS DU MOIS

APPROCHE ENDOCRINIENNE, ANESTHÉSIQUE ET CHIRURGICALE DU PHÉOCHROMOCYTOME <sup>1</sup>

J. DONCKIER <sup>2</sup>, E. COLLARD <sup>3</sup>, L. MICHEL <sup>4</sup>, L. GALANTI <sup>5</sup>, C. BRICHANT <sup>6</sup>,  
J. RAHIER <sup>7</sup> et M. BUYSSCHAERT <sup>2</sup>

Mots clefs : phéochromocytome, catécholamines

## 1. PRÉSENTATION DU CAS (J. Donckier)

La multiadénomatoze endocrine de type II a (MEN IIa) ou syndrome de Sipple est un syndrome associant le carcinome médullaire de la thyroïde, le phéochromocytome et l'hyperparathyroïdie. Dans la multiadénomatoze endocrine de type II b, préférentiellement appelée de type III s'ajoutent au syndrome clinique prédécrit des neuromes des muqueuses, un aspect caractéristique du visage et des anomalies musculo-squelettiques. C'est une famille atteinte de ce syndrome héréditaire de MEN IIa qui va être décrite. La discussion sera essentiellement focalisée sur le phéochromocytome.

Le premier cas découvert est celui de SJL, patient âgé de 30 ans chez qui fut d'abord mis en évidence un carcinome médullaire de la thyroïde. Plus tard, se révéla un phéochromocytome. Ce patient a deux frères et une sœur. Un frère âgé de 24 ans (SV) est actuellement indemne du syndrome tandis que l'autre (SJF) âgé de 28 ans a dû être opéré d'un phéochromocytome unilatéral. Chez ce dernier patient, il n'existe aucun signe de carcinome médullaire de la thyroïde. Par contre, chez la sœur (SM), un carcinome médullaire de la thyroïde est découvert d'emblée et opéré. Onze mois après l'intervention s'est manifesté un phéochromocytome unilatéral qui a été ré-séqué. Récemment, un phéochromocytome controlatéral est apparu et a fait l'objet d'une surrenalectomie. La maman de cette fratrie (NL) représente le syndrome de MEN IIa dans son entièreté. Son cas sera décrit plus en détail. Tous les petits-enfants, dont le plus âgé a 12 ans sont jusqu'à présent indemnes du syndrome. Une anamnèse familiale indique que le grand-père est décédé dans une crise hypertensive et souffrait donc probablement de phéochromocytome. Le nombre de membres atteints dans cette famille souligne bien le caractère dominant de la transmission génétique dans ce syndrome.

Madame NL âgée de 58 ans a été admise aux cliniques universitaires de Mont-Godinne en 1987 pour bilan de MEN IIa. Dans ses antécédents, on note une intervention

de phéochromocytomes bilatéraux en 1974 dans une autre institution. Le protocole opératoire décrit une surrenalectomie totale gauche ainsi qu'une énucléation simple du phéochromocytome de la surrenale droite. Cette première intervention s'est accompagnée de poussées hypertensives avec épisode de flutter ventriculaire. La patiente a de plus des antécédents de petit goitre apparu à la puberté et de microlithiases calicelles éliminées spontanément en 1975. Lorsqu'elle arrive dans notre institution, elle nous affirme « être traitée » depuis trois ans pour hypertension par betaxolol (Kerlon<sup>®</sup>) et néanmoins se plaint d'accès fréquents de palpitations.

L'examen clinique révèle une hypertension artérielle à 210/110 mmHg et une tachycardie à 100/min. Un petit goitre diffus est palpé. L'examen cardiaque objective un clic mésosystolique. A l'examen abdominal, on trouve une cicatrice médiane de l'intervention antérieure. Les examens biologiques montrent une hypercalcémie oscillant entre 10.3 et 10.8 mg/dl pour une protidémie normale à 7.3 g/dl. La phosphorémie est normale avec des valeurs de 2.8 à 3.5 mg/dl. La calciurie est majorée à 475 mg par 24 heures. Un diagnostic d'hyperparathyroïdie est alors évoqué et confirmé par un taux de parathormone légèrement augmenté à 1.0 mg/ml (NL < 0.85). Les tests thyroïdiens sont normaux. Les taux de calcitonine et de PDN-21 sont néanmoins trouvés très élevés (calcitonine : 1070 pg/ml, NL < 50 ; PDN-21 : 306 pg/ml, NL < 25) et signent la présence d'un carcinome médullaire de la thyroïde. Les taux de cortisol plasmatique de 8 et 20 heures sont respectivement à 26.0 µg/dl (NL : 8-22) et

<sup>1</sup> Exposé présenté au Séminaire pluridisciplinaire le 30 octobre 1990 à Mont-Godinne.

<sup>2</sup> Service de Médecine Interne générale et Endocrinologie,

<sup>3</sup> Service d'Anesthésiologie,

<sup>4</sup> Service de Chirurgie générale et digestive,

<sup>5</sup> Laboratoire de biologie clinique,

<sup>6</sup> Service de Médecine Nucléaire,

<sup>7</sup> Service d'anatomo-pathologie,

Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, B-5530 Yvoir.

Tirés à part : J. Donckier.

12.4 µg/dl (NL : 3-9). L'excrétion urinaire des catécholamines de 24 heures est très majorée avec des valeurs de noradrénaline à 294 µg (NL : 10-110), d'adrénaline à 94 µg (NL : 2-25), de métanéphrine à 7.25 mg (NL : 0.2-1.2), de VMA à 31 mg (NL : 1-6) et d'HVA à 16.9 mg (NL : 0.5-5). Le diagnostic de phéochromocytome est dès lors évident. L'antigène carcino-embryonnaire est augmenté à 10.6 mg/ml (NL < 5).

La radiographie du thorax et l'électrocardiogramme sont normaux. A la scintigraphie de la thyroïde, il existe une zone isthmique hypofixante. Une scintigraphie au MIBG (<sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine) ne montre aucune fixation thyroïdienne mais une fixation intense au niveau des deux glandes surrénales.

La tomodensitométrie abdominale (fig. 1) confirme la présence de phéochromocytomes bilatéraux ainsi qu'une urétéro-hydronephrose gauche. L'urographie intraveineuse révèle un calcul au niveau de l'uretère moyen gauche expliquant l'hydronephrose.

La décision est alors prise de réaliser lors d'une première intervention l'exérèse des phéochromocytomes bilatéraux ainsi que d'extraire le calcul urétéral. Quarante-huit heures avant cette intervention, la patiente est admise dans le service de soins intensifs pour préparation pharmacologique par phentolamine complétée par du labetalol et rétablissement d'une normovolémie sous monitoring hémodynamique. Avant cette préparation pharmacologique, une mesure du volume plasmatique circulant montre une importante contraction volémique avec une valeur plasmatique de 86 % de la normale. Une surrénalectomie bilatérale est réalisée par voie transpéritonéale (Dr Michel). Une urétérotomie gauche est également réalisée pour extraction d'un calcul de 13 mm de diamètre enclavé dans l'uretère moyen. Le poids des phéochromocytomes montrés à la figure 1 était respectivement à gauche 62 g et à droite 10 g. Lors de l'exérèse des phéochromocytomes, une discrète poussée tensionnelle a pu être enregistrée à 210 mmHg de tension artérielle systolique. Le décours opératoire a été sans complication. Comme la surrénalectomie a été bilatérale, une substitution cortisonée est dès lors prescrite (acétate de cortisone, 9- $\alpha$ -fluorocortisone).

Six mois plus tard, cette première intervention est complétée d'une thyroïdectomie totale pour carcinome médullaire. Actuellement, après trois ans d'évolution, la patiente est en excellente condition et il n'existe aucun signe de récurrence ou de localisation métastatique.

## 2. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique dans cette famille atteinte du syndrome héréditaire de

MEN IIa a résidé essentiellement en une exploration systématique de tous ses membres, et ce de façon annuelle. Le carcinome médullaire de la thyroïde est dépisté par dosages de calcitonine et de PDN-21. Lorsque les résultats sont équivoques, le test à la pentagastrine permet d'affirmer le diagnostic ou de révéler des formes hyperplasiques in situ.

Un dosage de calcémie et de phosphorémie est réalisé concomitamment pour la détection de l'hyperparathyroïdie dont un seul membre de cette famille a été atteint jusqu'à présent. La recherche de phéochromocytome s'est basée sur les collections urinaires de 24 heures avec mesures des catécholamines et de leurs métabolites (voir suite à la discussion). Des dosages sanguins de catécholamines avec test de freination à la clonidine n'ont été réalisés qu'en cas de résultats urinaires douteux. Dans ce cas également, des scintigraphies au MIBG ont parfois permis de déceler des formes hyperplasiques. L'exemple d'un des membres de cette famille (SM) est à ce sujet très illustratif. Une légère augmentation de volume de la glande surrénale gauche avait été détectée chez cette patiente sans qu'une tumeur ne soit mise en évidence. Les catécholamines sanguines étaient augmentées en état basal. Durant le test à la clonidine, il existait une excellente suppression de la noradrénaline. Néanmoins, une accumulation de MIBG était évidente au niveau de la glande surrénale gauche. Le diagnostic d'une hyperplasie surrénalienne était alors posé. Quelques mois plus tard, la malade développait une symptomatologie typique du « phéochromocytome ». Un phéochromocytome droit était découvert. Cependant, il n'y avait plus de freination de la noradrénaline durant le test à la clonidine et une tumeur était décelée au CT scan.

## 3. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Phéochromocytome entrant dans le cadre du syndrome de MEN IIa.

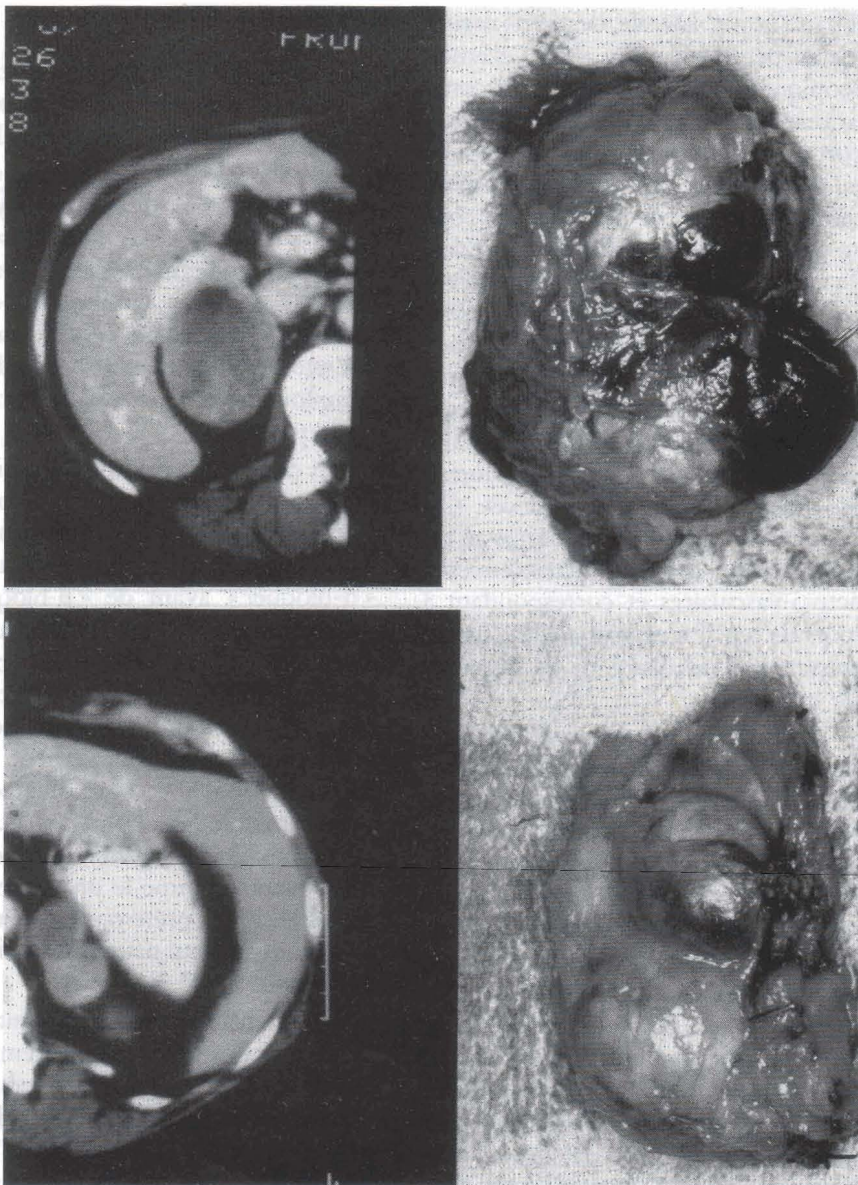


Fig. 1

Tomodensitométrie abdominale et pièce anatomique correspondante des phéochromocytomes droit (tableau supérieur) et gauche (tableau inférieur).

#### 4. ANATOMOPATHOLOGIE

(J. Rahier)

Chez la patiente décrite, l'examen macroscopique de la surrénale gauche révélait une formation tumorale complètement

circonscrite par un cortex surrénalien aminci.

Cette tumeur, d'aspect spongieux apparaissait (après fixation) de couleur brun foncé et présentant des zones de couleur chamois (fig. 1).

La tumeur controlatérale, de même nature était de plus petite taille (fig. 1). A l'examen microscopique, la tumeur était bien circonscrite par un tissu de fibrose dense, la séparant d'un cortex surrénalien aminci et refoulé. Elle était constituée par des îlots cellulaires de taille variable séparés par de fins septa conjonctivo-vasculaires. Les cellules tumorales, de taille et de forme variables présentaient toujours un cytoplasme très abondant, éosinophile, granulaire et mal délimité. Les noyaux, ronds ou ovales montraient une chromatine fine, avec un ou plusieurs nucléoles bien apparents. Certaines cellules tumorales contenaient parfois des pigments sous forme de petits grains de couleur très foncée. On observait aussi des pigments brunâtres au niveau des macrophages situés dans les septa conjonctivo-vasculaires et correspondant à des dépôts de fer. Il n'existait aucune image d'envahissement vasculaire ni de dépassement de la capsule.

Des examens immuno-histochimiques ont été réalisés sur les phéochromocytomes de certains membres de cette famille. Les résultats sont assez semblables chez les différents patients. Dans le cas du patient SJF, les marqueurs généraux des tumeurs neuroendocrines, comme la Neuron Specific Enolase (NSE) et la chromogranine étaient positifs. La positivité de la chromogranine ou d'un de ses fragments comme la pancréastatine permet d'affirmer avec certitude l'origine médullaire et le caractère neuroendocrine de la lésion. Elles permettent en outre d'évaluer les limites de la lésion et son extension éventuelle. Ces tumeurs sont essentiellement connues pour leur contenu en adrénaline et noradrénaline. L'examen immunohistochimique a révélé qu'elles contenaient aussi des hormones de type peptidique comme la met- et la leu-enképhaline ou encore la substance P ou le Vasoactive Intestinal Peptide (VIP).

## 5. DISCUSSION

### a) *Comment préparer les phéochromocytomes à l'intervention et quels problèmes peropératoires peuvent se présenter?* (E. Collard)

Le management peropératoire des patients opérés de phéochromocytome doit tenir compte d'une grande instabilité hémodynamique causée par la libération systémique des catécholamines tumorales. Les morbidité et mortalité liées à cette opération ont été réduites de façon significative par l'emploi préopératoire de médicaments  $\alpha$ -bloquantes.

Les patients sont admis aux soins intensifs 48 h avant l'opération. On monitorise de façon continue leurs pressions artérielles systémiques et pulmonaires. Il faut toujours «  $\alpha$ -bloquer » avant de «  $\beta$ -bloquer » pour éviter d'aggraver l'hypertension artérielle. Le choix est grand parmi les médicaments  $\alpha$ -bloquantes. Nos patients ont été placés sous perfusion intraveineuse continue de phentolamine\* plus facilement contrôlable car sa durée d'action est plus courte. Si la symptomatologie l'impose (tachycardie, arythmies...) les patients reçoivent des  $\beta$ -bloquants comme le propranolol ou l'esmolol\*\*. Nous préférons le labétalol\*\*\* ( $\alpha$ - et  $\beta$ -bloquant) qui peut être aussi administré par perfusion IV continue.

On intensifie progressivement ce blocage  $\alpha$  et  $\beta$  tout en optimisant le remplissage. Le but est d'obtenir la meilleure stabilisation hémodynamique possible avant le début de l'opération. Cette préparation est d'autant plus importante que les patients seront très symptomatiques.

En période opératoire, les périodes de plus grande instabilité hémodynamique se situent pendant l'induction de l'anesthésie — au mo-

\* Regitine®.

\*\* Esmolol : non commercialisé en Belgique.

\*\*\* Trandate®.

ment de la laryngoscopie et de l'intubation trachéale, à l'incision chirurgicale, lors de la manipulation de la tumeur et immédiatement après la ligature des veines surrenaliennes.

Pour faire face à cette libération brutale de catécholamines endogènes et tumorales — qui s'accompagne de poussées hypertensives et d'arythmies cardiaques — il faut non seulement maintenir un niveau adéquat d'anesthésie mais avoir aussi à sa disposition des médicaments  $\alpha$ - et  $\beta$ -bloquants dont l'action est rapide et de courte durée. Immédiatement après résection de la tumeur survient très souvent un épisode hypotensif dû à l'arrêt de la sécrétion tumorale et aux effets résiduels des médicaments  $\alpha$ - et  $\beta$ -bloquants administrés auparavant. Cette hypotension sera traitée par une optimisation du remplissage et des vasopresseurs si nécessaire.

A la fin de l'intervention, les patients sont admis aux soins intensifs pour surveiller de façon étroite leur état hémodynamique (des épisodes hypo et/ou hypertensifs peuvent survenir de façon transitoire) et bénéficier d'une analgésie de qualité.

En conclusion, le management de patients opérés de phéochromocytome nécessite une étroite collaboration entre le réanimateur, le chirurgien et l'anesthésiste.

La préparation pharmacologique préopératoire est importante de même que la surveillance hémodynamique par un monitoring performant (1, 2).

b) *Quel est l'apport du laboratoire dans le bilan du phéochromocytome ? (L. Galanti)*

Le dosage des catécholamines plasmatiques et urinaires est un élément important du bilan diagnostique et du suivi des phéochromocytomes. Comme déjà signalé, le dépistage d'un phéochromocytome se base principalement sur le dosage des métabolites urinaires (acide vanilmandélique, acide homovanillique et méthanéphrines). Une excrétion

accrue de dopamine ou d'acide homovanillique pourrait suggérer la présence d'une lésion maligne sans toutefois l'affirmer avec certitude. L'épinéphrine, la norépinéphrine et la dopamine plasmatiques et urinaires ainsi que les différents métabolites urinaires peuvent être dosés par chromatographie liquide haute pression. Selon cette méthode physique de séparation, les composants sont répartis entre une phase stationnaire solide composée d'une résine tassée dans une colonne et une phase mobile liquide qui traverse cette colonne sous pression. Le processus chromatographique est le résultat d'adsorptions et de désorptions répétées lors de la traversée de la phase stationnaire. Les particularités de notre méthode chromatographique sont l'utilisation d'une détection électrochimique reconnue pour sa grande sensibilité et l'emploi, pour le dosage des catécholamines plasmatiques, d'une colonne échangeuse de cations.

Nous avons suivi l'évolution des concentrations de catécholamines plasmatiques chez quatre patients porteurs d'un phéochromocytome avant, pendant et après excrèse de leur tumeur. On observe d'une part une augmentation des taux d'épinéphrine plasmatique d'une valeur médiane de 3 086 pg/ml (intervalle de 928 pg/ml à 13 646 pg/ml) à 25 050 pg/ml (intervalle de 7 445 pg/ml à 35 210 pg/ml) lors de l'exérèse de la tumeur, suivie d'une diminution à 2 100 pg/ml (intervalle de 408 pg/ml à 4 325 pg/ml) à la fin de l'intervention. La valeur médiane de norépinéphrine passe de 6 809 pg/ml (intervalle de 1 141 à 9 489 pg/ml) à 47 491 pg/ml (intervalle de 4 635 à 134 316 pg/ml) pendant l'excision de la tumeur, puis diminue à 8 916 pg/ml (intervalle de 1 508 à 22 353 pg/ml) après excrèse (fig. 2).

D'autre part, des pics supplémentaires par rapport au tracé d'un sérum standard apparaissent sur le chromatogramme de ces pa-

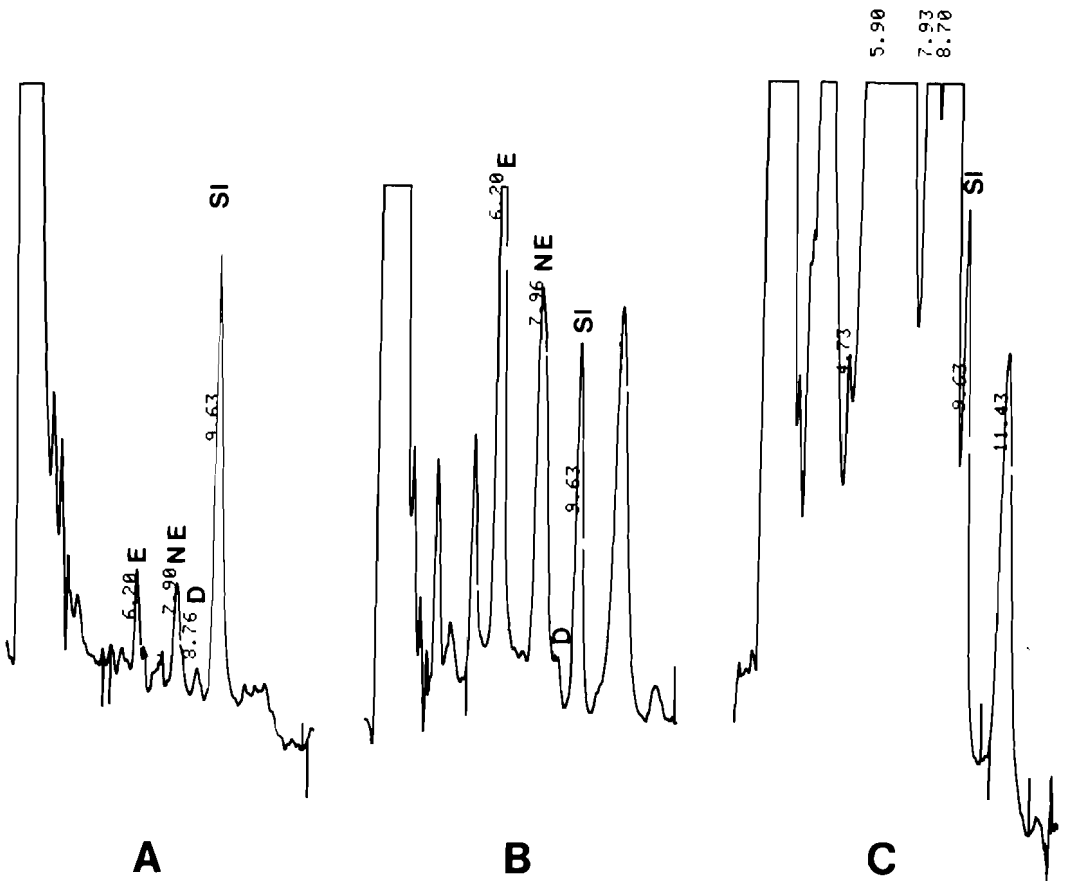


Fig. 2

Chromatogramme des catécholamines plasmatiques chez un sujet sain (A), chez un patient porteur d'un phéochromocytome avant l'induction de l'anesthésie (B) et durant la manipulation de la tumeur (C).

tients. Certaines médications peuvent classiquement interférer dans le dosage des catécholamines plasmatiques. Pour évaluer l'influence des médicaments administrés en peropératoire sur notre dosage, nous avons ajouté à un sérum normal du midazolam (0,05 mg/ml), phentolamine (1 mg/ml), labetalol (0,5 mg/ml), fentanyl (3.7 mg/ml) et terbutaline (0.05 mg/ml). La terbutaline a un temps de rétention (RT = 6.83 min) intermédiaire entre celui de l'épinéphrine (RT = 6.26 min) et de la norépinéphrine (RT = 7.83 min). La phentolamine coéluée avec la norépinéphrine et peut interférer directe-

ment avec sa quantification. La phentolamine, le labetalol et le fentanyl sont de plus responsables de larges pics plus tardifs (RT entre 18 et 28 min). Une correspondance a pu être établie entre ces pics et ceux visualisés chez nos patients pendant l'intervention chirurgicale. Comme cela a été décrit, l'épinéphrine et la norépinéphrine augmentent donc lors de l'exérèse d'un phéochromocytome. Les médications administrées en forte concentration en peropératoire pourraient être responsables d'une surestimation de la concentration en norépinéphrine.

## 6. CONCLUSIONS (J. Donckier)

Une famille atteinte du syndrome de multiadénomatose endocrine de type II a été décrite et, à cette occasion, ont été revues les caractéristiques du phéochromocytome. Le premier signe est essentiellement clinique, l'hypertension artérielle étant la manifestation la plus fréquente. Dans une revue récente (3), la triade de symptômes (accès de transpiration, tachycardie et céphalées) chez un patient hypertendu aurait une spécificité de 93.8 % et une sensibilité de 90.9 %. Dans le syndrome de MEN IIa, l'hypertension artérielle serait plus souvent paroxystique que dans les cas sporadiques (4). Moins de la moitié des patients atteints de MEN IIa auraient une hypertension artérielle continue. Même en l'absence de symptômes cliniques caractéristiques, le diagnostic de phéochromocytome doit être évoqué chez tout patient qui a une hypertension artérielle ne répondant pas au traitement, qui a une hypertension artérielle maligne ou qui présente des accès hypertensifs paroxystiques (3). Une réponse hypertensive sévère à l'induction d'une anesthésie, au cours de la chirurgie, durant une procédure invasive, lors d'un accouchement ou après administration de certaines médications suggère également le diagnostic (3, 5). Enfin, le phéochromocytome peut être associé à la neurofibromatose de Recklinghausen et à la maladie de von Hippel-Lindau.

Lorsqu'un phéochromocytome est suspecté, le premier moyen diagnostique est la collection d'urine de 24 heures pour le dosage des catécholamines et de leurs métabolites. Dans les cas ambigus, le dosage des catécholamines sanguines durant le test de freination à la clonidine (0.3 mg per os) ou au pentolinium (2.5 mg IV) permet de préciser le diagnostic. La localisation d'un phéochromocytome se fait par scintigraphie au MIBG et CT scan. Il est à signaler qu'environ 10 % des tumeurs ne sont pas visibles au MIBG (faux-négatifs).

Cependant les faux-positifs sont très rares (1 à 2 %) (7).

Dans le cadre d'un dépistage précoce du phéochromocytome associé au MEN IIa, il faut remarquer que la plupart de nos patients avaient peu d'anomalies d'excrétion urinaire des catécholamines avant qu'une lésion n'apparaisse radiologiquement. Cette notion est aussi confirmée par une revue récente du syndrome de MEN IIa (8). Certains auteurs ont proposé une détection précoce par dosage de l'épinéphrine en cours d'épreuve d'effort (9) ou encore par une mesure de la chromogranine, une protéine sécrétée avec les catécholamines (10). Chez une de nos patientes, la scintigraphie au MIBG a permis de détecter une forme hyperplasique. Néanmoins, l'usage répété de cet isotope serait lié à une irradiation importante.

La préparation chirurgicale aux soins intensifs par  $\alpha$ -bloquants et remplissage vasculaire complétée éventuellement par  $\beta$ -bloquants a permis une grande stabilité hémodynamique en cours d'intervention. Chez une patiente, nous avons pu mener un traitement pré-opératoire oral par phénoxybenzamine (Dibényline®). Il est important de signaler qu'un traitement  $\beta$ -bloquant, si nécessaire doit toujours être administré après  $\alpha$ -bloquant. En effet, en l'absence d' $\alpha$ -bloquants, les  $\beta$ -bloquants peuvent induire une poussée hypertensive paradoxale en bloquant la vasodilatation médiée par le récepteur  $\beta$  au niveau des muscles squelettiques.

Le traitement du phéochromocytome est chirurgical. Dans le syndrome de MEN IIa, notre approche a été l'exérèse unilatérale de la surrenale atteinte, ceci afin d'éviter une insuffisance surrenalienne liée à une surrenectomie bilatérale d'emblée. Cette attitude est également proposée par d'autres auteurs (4, 8).

Lorsque le carcinome médullaire de la thyroïde était associé, l'exérèse du phéochro-

mocytome a toujours précédé la thyroïdectomie.

Enfin, de nouvelles perspectives s'ouvrent actuellement pour dépister génétiquement le syndrome de MEN IIa. En effet, le gène du

syndrome a pu être localisé au niveau du chromosome 10 par deux marqueurs génétiques reconnaissables par sondes à ADN (11, 12). L'avenir nous apprendra l'utilité de ce dépistage génétique.

#### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. PULLERITS J. et al. — Anaesthesia for pheochromocytoma. *Can J Anaesth* 35: 526-534, 1988.
2. HULL C.J. — Pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 58: 1453-1458, 1986.
3. BRAVO E.L., GIFFORD R.W. — Pheochromocytoma: diagnosis, localisation, management. *N Engl J Med* 311: 1298-1303, 1984.
4. LANDSBERG L., YOUNG J.B. — Catecholamines and the adrenal medulla. In WILSON J.D., FOSTER D.W. (ed.) *Textbook of endocrinology*, 932-965, Saunders, Philadelphia, 1985.
5. GOLDFIEN A. — Adrenal medulla. In GREENSPAN F.S. (ed.) — *Basic and clinical endocrinology*, 380-399. A Lange medical book, Norwalk 1991.
6. MELBY J.C. — Clinical Review I: endocrine hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 697-703, 1989.
7. SHEPS S.G., JIANG N-S., KLEE G.G. — Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 17: 397-414, Saunders W.B., Philadelphia, 1988.
8. GAGEL R.F., TASHJIAN A.H., CUMMINGS T., PAPATHANASOPOULOS N., KAPLAN M.M., DELELLIS R.A., WOLFE H.J., REICHLIN S. — The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. *N Engl J Med* 478-484, 1988.
9. TELENUS-BERG M., ADOLFISSON L., BERG B., HAMBERGER B., NORDENFELT I., TIBBLIN S., WELANDER G. — Catecholamine release after physical exercise; a new provocative test for early diagnosis of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *Acta Med Scand* 222: 351-359, 1987.
10. O'CONNOR D.T., DEFTOS L.J. — Secretion of chromogranin A by peptide producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med* 314: 1145-1151, 1986.
11. SIMPSON N.E., KIDD K.K., GOODFELLOW P.J. et al. — Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2 a to chromosome 10 by linkage. *Nature* 328: 528-530, 1987.
12. PONDER B. — Multiple endocrine neoplasia 2; the search for the gene continues. *Br Med J* 300: 484-485, 1990.