

LES POLYENDOCRINOPATHIES DE TYPE 1 ET 2 : DES PIÈGES POUR LE CLINICIEN EN GÉNÉRAL ET LE CHIRURGIEN EN PARTICULIER

par **Jean-Louis KRAIMPS** et **Anthony BEAULIEU** (Poitiers)

- Les polyendocrinopathies ou Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM) de type 1 et 2 sont des affections familiales, génétiquement transmises, correspondant à un développement simultané ou successif chez un même individu de lésions hyperplasiques ou tumorales, bénignes ou malignes, en règle hypersécrétantes, d'au moins deux glandes endocrines non liées entre elles par une relation fonctionnelle évidente. Elles sont caractérisées par leur multifocalité, le caractère métachrone des atteintes glandulaires et s'intègrent dans un ensemble indispensable à prendre en compte pour la thérapeutique. Il est fondamental de les reconnaître car leur traitement est spécifique et souvent différent des atteintes sporadiques. Ces problèmes diagnostiques et thérapeutiques ne peuvent être résolus que par des praticiens spécialisés, endocrinologues, généticiens, anatomo-pathologistes, gastroentérologues, médecins nucléaires, chirurgiens endocriniens, ayant une bonne connaissance à la fois de la physiopathologie de ces syndromes et de leur substratum anatomique.

Mots-clé : Polyendocrinopathies, hyperparathyroïdie primaire, cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome, pancréas endocrine, multifocalité, récidives.

Les polyendocrinopathies ou Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM) de type 1 et 2 sont des affections familiales, génétiquement transmises, correspondant à un développement simultané ou successif chez un même individu de lésions hyperplasiques ou tumorales, bénignes ou malignes, en règle hypersécrétantes, d'au moins deux glandes endocrines, non liées entre elles par une relation fonctionnelle évidente.

La NEM 1 est un syndrome héréditaire à transmission autosomique dominante lié aux mutations du gène MEN 1 situé sur le chromosome 11q13 (1). Elle prédispose à une atteinte parathyroïdienne, pancréatique endocrine, antéhypophysaire, corticosurrénalienne, mais aussi à des lésions du système endocrinien diffus du thymus et des bronches (2).

La NEM 2 est un syndrome héréditaire à transmission autosomique dominante lié aux mutations du gène RET situé sur le chromosome 10q11. Elle prédispose à un cancer médullaire thyroïdien, à un phéochromocytome, et à une hyperparathyroïdie. Elle comprend trois entités (2) :

- la NEM 2A associant diversement cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytomes et hyperparathyroïdie.
- la NEM 2B associant cancer médullaire de la thyroïde de forme agressive et de survenue précoce, phéochromocytomes, syndrome dysmorphique.
- le cancer médullaire thyroïdien isolé familial (FMTC).

ASPECTS GÉNÉRAUX CLINIQUES

Il s'agit de maladies très rares se présentant le plus souvent sous des formes incomplètes. Il faut donc savoir y penser devant certaines atteintes glandulaires chez un individu jeune.

Ainsi une NEM 1 sera présente dans 2 à 6 % des hyperparathyroïdies primaires, 1 à 10 % des insulinomes, 20 à 30 % des gastrinomes (3). Une NEM 2 sera présente dans 10 à 20 % des cancers médullaires de la thyroïde, 10 à 15% des phéochromocytomes (4).

Fait très important, il existe un asynchronisme des atteintes glandulaires avec développement d'atteintes des différentes glandes parfois successivement dans le temps.

Les formes incomplètes sont très fréquentes (2, 5) : ainsi dans la NEM 1 l'hyperparathyroïdie primaire sera présente dans 90 à 100 % des cas, l'atteinte pancréatique dans 80 % des cas, l'atteinte hypophysaire dans 50 % des cas, et l'atteinte corticosurrénalienne dans 30 % des cas (5).

Dans la NEM 2A, si le cancer médullaire de la thyroïde est présent dans 100 % des cas, le phéochromocytome n'est retrouvé que dans 50 à 75 % des cas, et l'hyperparathyroïdie dans 25 à 50 % des cas (4).

Il convient donc d'être vigilant en présence de ces différentes atteintes glandulaires pouvant se présenter sous une forme sporadique : nodule thyroïdien ou cancer médullaire thyroïdien, hyperparathyroïdie, qui sont les atteintes les plus fréquemment rencontrées. L'âge jeune devra attirer l'attention. L'interrogatoire recherchera systématiquement des antécédents personnels ou familiaux permettant d'évoquer le diagnostic.

Penser à ces formes familiales, c'est faire la moitié du chemin vers le diagnostic, et ce diagnostic est d'autant plus important qu'il conditionne le traitement, qui est avant tout chirurgical. L'intervention doit être adaptée à ces formes pour ne pas se solder par un échec, à savoir la persistance ou la récurrence de l'atteinte tumorale.

ASPECTS GÉNÉRAUX THÉRAPEUTIQUES

S'il est classique de dire que le traitement est chirurgical, il est peut être possible de remettre en question ce dogme, dans la mesure où il s'agit d'une maladie génétique. En effet le traitement doit s'adresser non pas à la tumeur d'une glande ou d'un organe, mais à un tissu pathologique ou potentiellement pathologique. Il s'agit donc de prendre en compte un appareil glandulaire, plus qu'une glande tumorale. La méconnaissance de ce principe expose à des échecs. Il faut faire la différence entre un chirurgien qui procèdera à l'ablation d'une « boule » et un chirurgien endocrinien, averti de ces syndromes, qui prendra en compte l'ensemble de ceux ci en tenant compte de l'appareil glandulaire, voire des autres glandes potentiellement concernées. En effet ces lésions sont souvent multifocales dans la même glande ou multiglandulaires : ainsi les cancers médullaires de la thyroïde sont bilatéraux dans 100 % des cas. L'atteinte des parathyroïdes dans les NEM 1 est multiglandulaire dans presque tous les cas. Les phéochromocytomes des NEM 2A sont bilatéraux dans 70 % des cas. Les tumeurs endocrines du pancréas de la NEM 1 sont constamment multiples ou potentiellement multiples.

Cette multifocalité potentielle repose sur des aspects histopathologiques différents. On peut en effet avoir affaire à une hyperplasie ou à des tumeurs à cellules C de la thyroïde dans les NEM 2A, à une hyperplasie ou à un ou plusieurs adénomes des glandes parathyroïdes dans les NEM 1, à une hyperplasie ou à une ou plusieurs tumeurs de la médullosurrénale dans les NEM 2, à une hyperplasie ou à des tumeurs multiples du pancréas endocrine dans les NEM 1.

Devant des lésions multifocales, l'asymétrie des lésions doit aussi attirer l'attention si le diagnostic de polyendocrinopathie n'a pas été évoqué. C'est particulièrement le cas des atteintes parathyroïdiennes des NEM 1 où l'hyperplasie des glandes peut être, de façon

caractéristique, asymétrique. Ces constatations suggèrent une continuité anatomique entre hyperplasie et tumeur adénomateuse, avec la notion d'hyperplasie, stade initial précurseur de tumeur.

Dans tous les cas, deux priorités sont à respecter impérativement :

– dans les NEM 1, il faut toujours traiter l'hyperparathyroïdie en premier, car l'hypercalcémie est un stimulant des autres sécrétions hormonales potentielles, en particulier de la gastrine dans le syndrome de Zollinger Ellison. Ainsi la guérison d'une hyperparathyroïdie primaire peut nettement améliorer la symptomatologie d'un syndrome de Zollinger Ellison et permettre ainsi de sursoir à une intervention ou d'éviter des complications dues à l'hypersecrétion;

– dans la NEM 2A, il faut toujours traiter le phéochromocytome en premier (encore faut-il avoir pensé à le rechercher) pour des raisons évidentes liées au risque vital en cas d'intervention chirurgicale sur un autre organe.

Au terme de ces réflexions d'ordre général, plusieurs questions restent posées :

– Y a-t-il une place pour le traitement préventif basé sur les études génétiques ou dès que les marqueurs sont positifs ?

– Quelle est la place du traitement médical ?

– En effet, la plurifocalité tumorale ne rend-elle pas l'exérèse chirurgicale illusoire ?

– Quelle doit être l'ampleur de l'exérèse, compte tenu d'une atteinte souvent diffuse, multifocale ? Jusqu'où ne pas aller ?

ASPECTS SPÉCIFIQUES DES NEM 1

HYPERPARATHYROÏDIE PRIMAIRE (6)

La particularité de l'hyperparathyroïdie primaire des NEM 1, à savoir une atteinte multifocale quasi constante, conduit à une tactique chirurgicale d'exérèse large, afin d'éviter autant que faire se peut, les persistances ou récidives. Il faut exposer l'ensemble des glandes parathyroïdes, ce qui nécessite une voie d'abord ouverte permettant ainsi de visualiser toutes les glandes et de mener une exérèse adaptée. Les voies d'abord mini invasives vidéoscopiques ou électives ne sont pas de mise.

Il faut pratiquer une exérèse large, classiquement une parathyroïdectomie subtotale conservant un fragment d'une parathyroïde, la moins atteinte d'hyperplasie ou celle en situation permettant un abord itératif simple minimisant le risque récurrentiel. La parathyroïdectomie totale avec auto-transplantation a aussi été proposée, mais elle est peu pratiquée en France, en raison d'un taux d'hypoparathyroïdie important entre 10 et 25 % des cas. En fait, l'exérèse dépend du substratum anatomique constaté après l'exposition de l'ensemble des glandes. Certains auteurs (7) soulignent dans leur expérience la fréquence de lésions uniglandulaires, du fait probablement du caractère non synchrone de l'atteinte parathyroïdienne, expliquant ainsi l'asymétrie des glandes parathyroïdes. Ces cas se distinguent sans doute par leur moindre agressivité, et des rémissions durables ont été rapportées, sans qu'on puisse toutefois affirmer la guérison à long terme.

La recherche de glandes surnuméraires doit être systématique (environ 15 % des cas). Ainsi une thymectomie bilatérale doit être systématiquement associée en raison de la grande fréquence des glandes surnuméraires ou ectopiques (30 %) dans la coulée thymique par migration des parathyroïdes inférieures. De plus cette exérèse pourrait permettre de traiter ou prévenir la survenue de tumeurs carcinoïdes thymiques, très rares mais dont on connaît le très mauvais pronostic.

Malgré cette attitude chirurgicale agressive, le taux des récurrences est important entre 10 et 54 % (6, 7). Le traitement chirurgical de ces récurrences dépendra du degré d'hypercalcémie et de son retentissement osseux, urinaire ou autre. Il devra toujours être précédé d'un bilan pré-opératoire extensif associant laryngoscopie (vérifiant la mobilité des cordes vocales), relecture des comptes rendus opératoires et histologiques précédents, et imagerie de localisation. Le principe de ces ré-interventions est de totaliser la parathyroïdectomie avec possibilité de cryopréservation ou d'auto-transplantation.

En cas de chirurgie initiale inadéquate, il faudra exposer les glandes restantes, explorer les sites ectopiques, et pratiquer une thymectomie.

En cas de chirurgie initiale adéquate telle que définie ci dessus, il faudra pratiquer l'ablation du fragment parathyroïdien restant ou l'exérèse du fragment parathyroïdien auto-transplanté.

Tumeurs endocrines du pancréas

La plurifocalité tumorale et la fréquence des formes malignes métastatiques rendent le plus souvent le traitement radical illusoire.

On distingue les tumeurs non fonctionnelles très fréquentes, peu symptomatiques, de diagnostic souvent fortuit ou découvertes dans le cadre d'un bilan de NEM 1, et les tumeurs fonctionnelles dont les symptômes sont liés à l'hypersecretion hormonale, le gastrinome étant le plus fréquent.

Les deux types de tumeurs sont par ailleurs très souvent associés chez un même patient.

Gastrinome (8)

Leur évolution naturelle et leur traitement symptomatique a été révolutionné par les inhibiteurs de la pompe à protons qui vont limiter les conséquences de l'hyperacidité gastrique. Bien que ces lésions soient là encore multiples et de petite taille, donc difficiles à localiser avec certitude, leur évolution maligne peut faire discuter un traitement chirurgical. Toutefois, la chirurgie reste très controversée en raison des mauvais résultats sur l'hypersecretion hormonale et les possibles conséquences de l'exérèse, notamment pancréatique avec son lot de complications. Les partisans de la chirurgie mettent en avant le risque d'évolution maligne, mais au prix d'une morbidité chirurgicale non négligeable, avec un taux de récurrences important compte tenu de la multifocalité en rapport avec l'anomalie génétique.

Le type d'intervention, si intervention il y a, est dicté par la grande fréquence des lésions situées dans le « triangle du gastrinome » qui circonscrit le deuxième duodénum, la tête du pancréas, et le pédicule hépatique. Ces micro-gastrinomes sont en effet le plus souvent situés dans la paroi du deuxième duodénum, pouvant parfois être repérés en endoscopie ou par la palpation chirurgicale. Les éventuelles métastases ganglionnaires siègeront préférentiellement en péri-duodéal ou -pancréatique ou encore dans le pédicule hépatique.

Ainsi deux types d'intervention peuvent être proposés : la duodéno-pancréatectomie céphalique avec curage du pédicule hépatique et énucléation d'éventuelles tumeurs sur la partie caudale du pancréas, ou à l'inverse, une pancréatectomie caudale avec exérèse des lésions pariétales du duodénum par énucléo-résection et curage hépatique et péri-duodéal.

Toutefois la morbidité et les résultats médiocres de la chirurgie font vraiment discuter cette thérapie, de même que l'évolution dans le temps du pancréas restant (survenue de lésions tumorales métachrones).

Insulinome (9)

La place de la chirurgie semble plus importante du fait des hypoglycémies parfois mal contrôlées par le traitement médical et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La encore, la situation est d'autant plus difficile que ces tumeurs peuvent être multifocales, associées à d'autres tumeurs fonctionnelles ou non, et qu'elles peuvent être malignes dans environ 10 % des cas. L'écho-endoscopie avec éventuelles cytoponctions tient une grande place dans le bilan. La palpation de l'ensemble de la glande pancréatique avec échographie per-opératoire tiennent également une grande place dans la conduite de l'intervention, qui ne devra pas méconnaître des lésions multifocales ou d'autres tumeurs, fonctionnelles ou non. L'intervention consistera le plus souvent en une pancréatectomie subtotalaire avec énucléation de lésions sur le pancréas céphalique restant et conservation splénique en l'absence de critères de malignité.

Autres tumeurs fonctionnelles (10)

Particulièrement rares, il s'agit des glucagonomes, vipomes, ou somatostatinoïdes. Ces tumeurs sont le plus souvent malignes, de grande taille, découvertes tardivement au stade métastatique. La chirurgie est encore très discutée, pouvant permettre une amélioration du syndrome sécrétoire au prix de résections pancréatiques majeures. Leur pronostic est très mauvais.

Tumeurs non fonctionnelles (11)

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes, retrouvées dans 108 cas sur 579 patients atteints de NEM 1 figurant dans le registre du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) (11). Il faut encore souligner leur multifocalité, l'association à d'autres tumeurs pancréatiques fonctionnelles et leur potentiel malin proportionnel à la taille des lésions. Ainsi dans la série du GTE, si seulement 4 % des tumeurs de moins d'un centimètre sont malignes, 43 % d'entre elles le sont en cas de taille supérieure à trois centimètres (11). L'écho-endoscopie tient la encore une grande place dans le bilan. La chirurgie d'exérèse dépendra du siège des tumeurs, de leur association ou non à des tumeurs fonctionnelles, et de la malignité. Une attitude conservatrice sera prônée en cas de tumeurs inférieures à trois centimètres. La chirurgie d'exérèse pourra être réservée aux formes malignes ou à haut risque de malignité, avec toutefois une morbi-mortalité non négligeable, des répercussions endocriniennes à type de diabète ou d'insuffisance pancréatique externe, et des récurrences sur le pancréas restant.

ASPECTS SPÉCIFIQUES DES NEM 2

Le cancer médullaire de la thyroïde doit bénéficier d'un traitement chirurgical de première intention (12, 13). Seule la chirurgie large à un stade précoce est curative, ce qui peut conduire à demander un dosage de la thyrocalcitonine systématique devant tout nodule thyroïdien. Plusieurs études ont démontré un envahissement ganglionnaire précoce, même dans des cancers médullaires de petite taille (14). Le traitement devra donc consister en une thyroïdectomie totale (formes le plus souvent multifocales) associée à un curage ganglionnaire des compartiments centraux et latéraux. Ce traitement agressif est d'autant plus recommandé que les traitements adjuvants, radiothérapie ou chimiothérapie, ne sont que palliatifs. Dernièrement les thérapeutiques ciblées ont soulevé des espoirs et font l'objet actuellement d'essais thérapeutiques dans le cadre de protocoles.

Le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire, contrairement à celui de la NEM 1, sera plus conservateur (15). En effet la maladie parathyroïdienne est moins agressive et la

nécessité des curages ganglionnaires pour le traitement du cancer médullaire entraîne un risque important d'hypoparathyroïdie post-opératoire(15). S'il est souhaitable d'exposer toutes les glandes parathyroïdes en raison de la possible multifocalité des lésions, il est recommandé de pratiquer une exérèse élective d'une ou plusieurs glandes macroscopiquement augmentées de volume, en étant le plus conservateur possible.

Le traitement du phéochromocytome nécessite une surrénalectomie (16, 17).

En cas de phéochromocytome unilatéral, il faut proposer une surrénalectomie unilatérale. La possibilité de lésions synchrones ou métachrones sur la surrénale controlatérale fait discuter une surrénalectomie bilatérale d'emblée. Ceci paraît excessif car si l'éventualité de la survenue d'un phéochromocytome controlatéral est forte, celui-ci peut survenir de nombreuses années après l'intervention initiale, délai au cours duquel le patient évitera un traitement substitutif parfois lourd à gérer. Et ce d'autant plus que l'exérèse surrénalienne sous coelioscopie a notamment diminué les inconvénients et la morbidité opératoire, et qu'une ré-intervention du côté controlatéral ne pose pas de problème particulier.

En cas de phéochromocytome bilatéral, compte tenu de la rareté de la malignité, on réalisera, plutôt qu'une surrénalectomie bilatérale, une surrénalectomie complète d'un côté et subtotalaire de l'autre, en fonction de la taille des tumeurs et des possibilités de conservation d'une partie de la glande avec préservation de la veine surrénalienne principale, là encore dans le but d'éviter un traitement substitutif à vie, avec toutefois le risque de récurrence sur le parenchyme restant (18).

CONCLUSION

Ces polyendocrinopathies posent d'importants problèmes diagnostiques et thérapeutiques qui ne peuvent être résolus que par des praticiens spécialisés ayant une bonne connaissance à la fois de leur physiopathologie et de leur substratum anatomique, et habitués à déjouer les nombreux pièges de ces syndromes. Les décisions thérapeutiques complexes que nous avons rapidement passées en revue doivent être discutées en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP). S'agissant de maladie génétique, le dépistage tiendra une grande place et posera la question de l'éventuel traitement préventif chez les sujets porteurs du trait génétique. Les lésions souvent métachrones, la fréquence des récurrences et l'apparition tardive des métastases imposent une surveillance à vie. Ces maladies rares et les problèmes spécifiques qu'elles posent, justifient l'établissement d'un registre actuellement sous l'égide du GTE, et la discussion en RCP grâce à des réseaux nationaux comme le réseau RENATEN, permettant des RCP à l'échelon local, régional, et national avec les meilleurs spécialistes de chaque discipline : endocrinologie, génétique, anatomo-pathologie, gastro-entérologie, médecine nucléaire, chirurgie endocrinienne.

**Service de Chirurgie Viscérale et Endocrinienne
Hôpital Jean Bernard
2, rue de la Milétrie 86021 Poitiers cedex.**

Adresse pour la correspondance : Professeur Jean-Louis Kraimps, adresse ci-dessus.
Tél. : 05-49 44 42 41 - **E-mail :** jlkraimps@chu-poitiers.fr

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (MEN) SYNDROMES TYPE 1 AND 2:
PITFALLS FOR PHYSICIANS AND SPECIALLY SURGEONS

by **Jean-Louis KRAIMPS** and **Anthony BEAULIEU** (Poitiers, France)

Department of Endocrine Surgery, Jean Bernard Hospital, University Center of Poitiers,
2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France.

ABSTRACT

MEN type 1 and 2 are familial diseases, associating simultaneously or not, hyperplastic or neoplastic lesions, benign or malignant, often with hypersecretion, involving at least two endocrine glands. They are characterized by multifocality and metachronous occurrence. Each component of the syndrome is part of the disease to be taken into account for the therapeutic strategy. Preoperative diagnosis is essential since treatment is specific and often very different from the sporadic disease.

These problems can be resolved by specialized physicians (endocrinologists, geneticists, gastroenterologists, nuclear physicians, endocrine surgeons) knowing physiopathology and anatomic substratum.

Key words : Multiple Endocrine Neoplasia, primary hyperparathyroidism, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, endocrine pancreas, multifocality recurrences.

BIBLIOGRAPHIE

1. Larsson C., B. Skogseid, K. Oberg et al. : Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988, **332** : 85-87. – 2. Brandi M.L., R.F. Gagel., A. Angeli et al. : Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 5658-5671. – 3. Langer P., A. Wild, A.Hall et al. : Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumors. *Br J Surg* 2003, **90** : 1599-1603. – 4. Modigliani E. : Les néoplasies endocriniennes multiples de type 2. *Presse Med* 1998, **27** : 628-640. – 5. Carty S.E., A.K. Helm, J.A. Amico et al. : The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998, **124** : 1106-1113. – 6. Marx S.J., W.F Simonds., S.K. Agarwal : Hyperparathyroidism in hereditary syndromes : special expressions and special managements. *J Bone Min Res* 2002, **17**, suppl 2 : N34-43. – 7. Kraimps J.L., Q.Y. Duh, M. Demeure et al. : Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome. *Surgery* 1992, **112** : 1080-1088. – 8. Cadiot G., A. Vuagnat, I. Doukhan et al. : Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 1999, **116** : 286-293. – 9. Cadiot G., M. Mignon : Stratégie diagnostique des tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2003, **27** : 1S6-1S14. – 10. Levy-Bohbot N., C. Merle, P. Goudet et al. : Prevalence, characteristics, and prognosis of MEN1 associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas. Study from the GTE Group. *Gastroenterol Clin Biol* 2004, **28** : 1075-1081. – 11. Triponez F., D. Dossey, P. Goudet et al. : Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 2006, **243** : 265-272. – 12. O'Riordain D.S., T. O'Brien, A.L. Weaver et al. : Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A and 2B. *Surgery* 1994, **116** : 1017-1023. – 13. Kebebew E., P.H.G. Ituarte, A.E. Siperstein et al. : Medullary thyroid carcinoma : clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000, **88** : 1139-1148. – 14. Tamagnini P., M. Iacobone, F. Sebag et al. : Lymph node involvement in macroscopic medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2005, **92** : 449-453. – 15. Kraimps J.L., A. Denizot, B. Carnaille et al. : Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A : a retrospective French multicentric study. *World J Surg* 1996, **20** : 808-813. – 16. Modigliani E., H.M. Vasen, K. Raue et al. : Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 : European study. *J Intern Med* 1995, **238** : 363-367. – 17. Brunt L.M., TC. Lairmore, J.M. Doherty et al. : Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic area. *Ann Surg* 2002, **235** : 713-720. – 18. De Graaf J.S., C.J.M. Lips, J.E. Rutter et al. : Subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Eur J Surg* 1999, **165** : 535-538.