

**Феохромоцитом, параганглиом, гломусни тумори и свързани синдроми:
мултиплена ендокринна неоплазия тип 2, фон Хипел-Линдау синдром,
неврофиброматоза тип 1 и параганглиомни синдроми тип 1-4.**

Брошура за пациенти и техните близки

Проф. Д-р Хартмут Нойман, Фрайбург, Германия

Издание: 2014 г.

Превод на български:

Д-р Свитлана Бачурска

Д-р Владимир Божилов

Д-р Десислава Ташкова

Медицински Университет - Пловдив, България

Одобрено от:

**Марта Баронтини, Герем Ейзенхофер, Оливер Гимм, Роналд де Криджер, Жак
Лендерс, Уилям М Мангер, Джузепе Опочер, Мерседес Робледо, Вернер Шмид,
Хенри Тимерс, Мартин Валз, Нелсон Уолк, Уилям Ф Янг**

Месторабота и електронни адреси на специалистите и изследователите допринесли за превода и одобрението на брошурата:

д-р Хартмут Нойман, Секция по превантивна медицина, Университет във Фрайбург, Германия, hartmutneumann@uniklinik-freiburg.de

д-р Марта Баронтини, дм, Център за ендокринологични изследвания, Детска болница "Рикардо Гутиерез", Буенос-Айрес, Аржентина, mbarontini@cedie.org.de

д-р Герем Ейзенхофер, Медицинска клиника, Университет в Дрезден, Германия, graeme.eisenhofer@uniklinikum-dresden.de

д-р Оливер Гимм, Отделение по хирургия, Университет в Линкопинг, Швеция, oliver.gimm@liu.se

д-р Роналд де Криджер, Отделение по патология, Университетски медицински център Еразмус, Ротердам, Холандия, r.dekrijger@erazmusmc.nl

д-р Жак Лендерс, Отделение по вътрешни болести, Университетски медицински център в Ниенен, Холандия, j.lenders@aig.umcn.nl

д-р Уилям М Мангер, дм, Председател на Национална Хипертонична Асоциация на САЩ, Ню Йорк, nathypertension@aol.com

д-р Михаела Мария Муресан, Клиника по ендокринология, Тонон-ле-Бен, Франция, m-muresan@ch-hopitauxduleman.fr

д-р Джузепе Опочер, Отделение по клинична и хирургична медицина, Клиника по наследствени тумори, Онкологичен институт, Университет в Падова, Италия, giuseppe.opocher@unipd.it

Мерседес Робledo, дм, Испански национален раков център, Мадрид, Испания, mrobledo@cni.es

д-р Вернер Шмид, Институт по патология, Университет в Есен, Германия, KW.Schmid@uk-essen.de

д-р Хенри Тимерс, дм, Отделение по ендокринология, Университетски медицински център в Ниенен, Холандия, h.timmers@endo.umcn.nl

д-р Мартин Валз, Клиника по хирургия, Есен, Германия, mkwalz@kliniken-essen-mitte.de

д-р Нелсон Уолк, секция по ендокринология, Болница Салвадор, Сантяго де Чили, Иниверситет в Чили, Чили, nwohllk@gmail.com

д-р Уилям Ф Янг, Клиника Майо, Рочестер, Минесота, САЩ, wyoung@mayo.edu

ДАРЕНИЯ

Тази брошура за Феохромоцитом, параганглиом и свързани синдроми се разпространява абсолютно безплатно.

Стремежът ни е да осигурим на пациентите най-добрата информация относно тези заболявания. Ние предприехме инициатива за многоезичен превод, тъй като вярваме, че всички сведения за тези болестни процеси трябва да бъдат достъпни на майчиния език на пациента. Всички преводи могат да се открият в Интернет.

Тази брошура е създадена и с цел да сподели най-важното от нашите познания с пациентите. В допълнение, има посочени e-mail адреси на лекарите от съответните държави, които са специалисти в областите свързани с посочените заболявания: ендокринолози, патолози, генетици и др.

Ние ще бъдем много благодарни за всякакъв род дарения.

Даренията е необходимо да бъдат насочени директно към медицинските центрове или към национални и международни организации, ангажирани с лечението на пациенти с Феохромоцитом, Параганглиом и свързани синдроми.

За дарения, моля да се обръщате към Проф. Д-р Хартмут Нойман (hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de) или основния преводач на дадения език.

ПРЕДГОВОР И БЛАГОДАРНОСТИ

Тази брошура съдържа информация относно феохромоцитом и гломусните тумори (параганглиоми), както и връзката им с наследствените форми. Желанието на нашите пациенти за повече информация относно заболяването им, дългогодишния клиничен опит и задълбочената научна работа, както и множеството публикации по тази тема са залегнали в основата на създаването на тази брошура. Тя е резултат от съвместна работа на много специалисти във Фрайбург, Германия и чужбина. Използвам възможността да им благодаря за безбройните срещи, лично и чрез кореспонденция, свързани със специфична клинична информация и научните данни. Бих искал специално да изкажа благодарности към колектива на лабораторията ми във Фрайбург за приноса им към оригиналната немска версия, както и за многото идеи свързани с брошурата. Резултатите и цитатите от научните съобщения,, в които съм участвал или координирал, са изброени в частта Библиография, в тази брошура.

СЪДЪРЖАНИЕ

Страница

1. Съвети към читателя	6
2. Критерии за Феохромоцитом и гломусните тумори	7
3. Какво е феохромоцитом? Какво е гломусен тумор?	8
4. Колко опасен е Феохромоцитомата	14
5. Симптоми на Феохромоцитом и гломусните тумори	19
6. Биохимия на катехоламините и метанефрините	22
7. Образна диагностика	27
8. Преоперативна подготовка при феохромоцитом и гломусни тумори	36
9. Оперативно отстраняване на Феохромоцитом	38
10. Оперативно отстраняване на гломусните тумори	47
11. Хистология	51
12. Постоперативно наблюдение	56
13. Злокачествен Феохромоцитом и гломусни тумори	59
14. Феохромоцитом при бременни и деца	63
15. Молекулярно-генетичен анализ	66
16. Мултиплена ендокринна неоплазия тип 2 и Феохромоцитом	85
17. Заболяване на Фон Хипел-Линдау и Феохромоцитом	91
18. Неврофиброматоза тип 1 и Феохромоцитом	94
19. Параганглиомни синдроми тип 1, тип 2, тип 3 и тип 4 (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2)	97
20. Нови „кандидат-гени“ за Феохромоцитом (TMEM127, MAX)	112
21. Мутации, Таблици с мутации и генетични кодове	113
22. Критерии За Качество На Центровете За Диагностика И Лечение На феохромоцитом/Гломус Тумори	126
23. Таблици с мутации	127
24. Подбрана библиография	137

1. СЪВЕТИ ЗА ЧИТАТЕЛИТЕ

Тази брошура съдържа информация за феохромоцитома, параганглиома, гломусните тумори и свързаните с тях синдроми, предназначена за пациенти и основана на най-новите данни и базирана на международните стандарти за медицинска грижа.

В брошурата е обърнато особено внимание на различния тип информация търсена от страна на пациентите. Например, при един пациент туморът се подозира въз основа на наличните симптоми, при друг туморът е диагностициран, но не е премахнат, а при трети, туморът е отстранен и пациента е насочен за дългосрочно проследяване. Някои пациенти биха искали да получат информация относно възможностите за генетично изследване. Впоследствие ние бихме могли да изготвим отделни брошури за всяко едно от тези състояния. Но засега усилията ни са насочени към осигуряване на различна, но подробна информация за феохромоцитом, параганглиом и гломусни тумори за пациенти, разделена на различни секции, всяка от които засяга основните параметри и съдържа отговорите на ключови въпроси.

В основата на тази брошура са залегнали дългогодишния опит в работата в специализирана клиника за този род пациенти, както и научни клинични и генетични молекулярни проучвания на тези заболявания във Фрайбург, Германия. Всички фигури представят основни визуални примери и концепции, с подробни описания. Бихме били изключително благодарни за всички предложения и съвети относно подобряване на брошурата, които бихме използвали в следващи редакции.

2. КРИТЕРИИ ЗА КАЧЕСТВО НА ЦЕНТРОВЕТЕ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ФЕОХРОМОЦИТОМ/ГЛОМУС ТУМОРИ

Пациентите с феохромоцитом и гломусни тумори следва да бъдат лекувани в медицински центрове със съответния опит в тази област. Съществено, но все пак недостатъчно условие е теорията застъпена в тази брошура да е добре усвоена в тях. Необходим е също така значителен практически опит на персонала. Понеже заболяването е сравнително рядко, броят новооткрити пациенти за година не е много голям, а за да претендира за качество, един център следва да представя минимум 10 новодиагностицирани пациенти на година. Дори някои големи медицински центрове не биха достигнали този брой, което е в ущърб на самите пациенти. Имайки предвид, че различни клиницисти диагностицират и оперират, е разбираем и незадоволителния опит на някои пациенти.

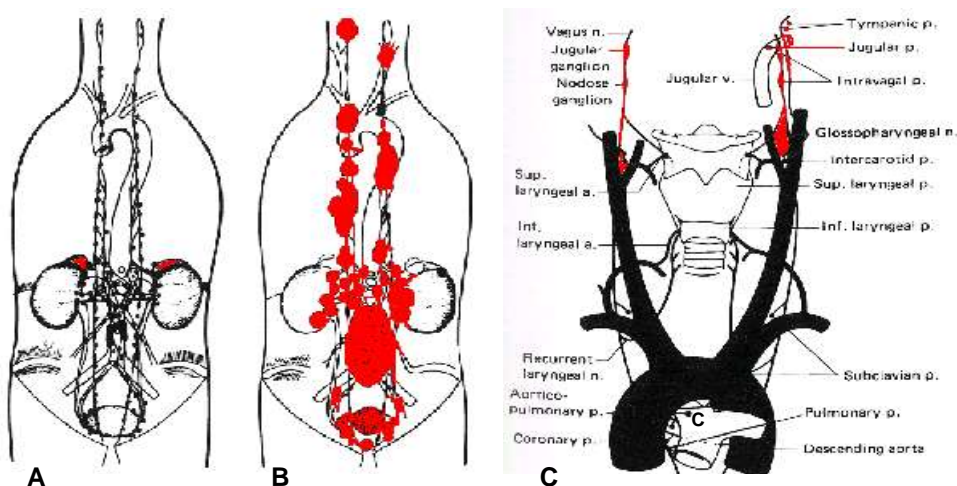
Интегративните, превантивни медицински изследвания следва да включват молекулярна диагностика и консултация. Тези модерни методи за анализ изискват специализирани лаборатории, генетична консултация и клинично подsigуряване като част от превантивната медицина. Пациентите със сигурност биха приветствали идеята специализирани центрове да ги лекуват според съвременните регламенти и дори биха се съгласили на дългосрочно взаимодействие с тези центрове. Ето защо, адекватното лечение на пациенти с феохромоцитом в интегрирани интердисциплинарни медицински центрове се препоръчва като стандарт за в бъдеще.

3. КАКВО Е ФЕОХРОМОЦИТОМ. КАКВО Е ГЛОМУСЕН ТУМОР?

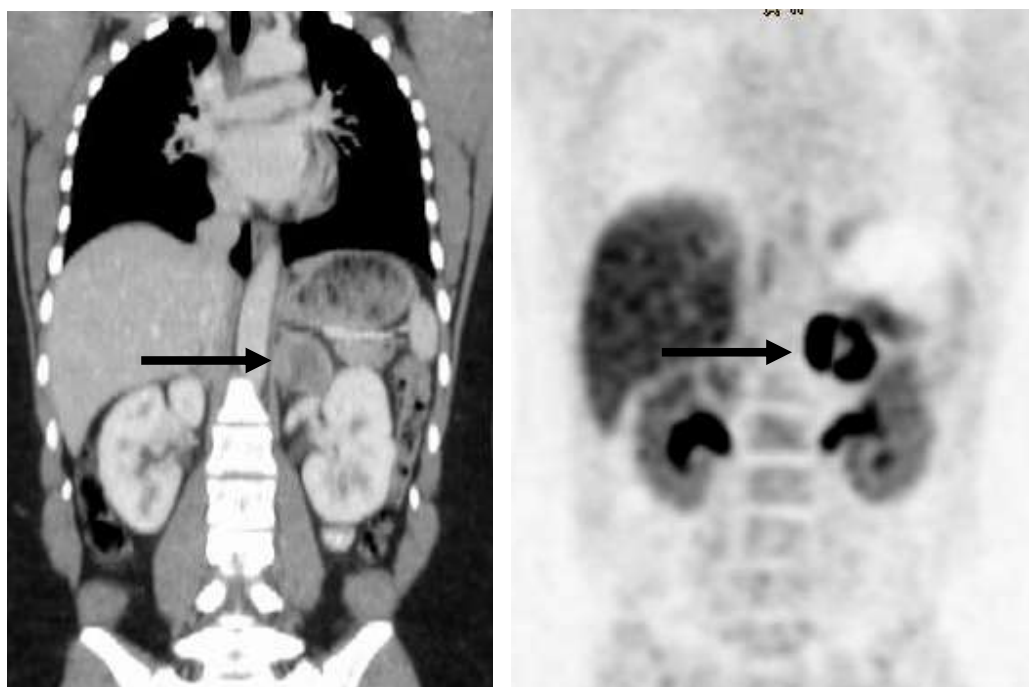
Нервната система регулира множество процеси в човешкия организъм. Много от тях са автоматично регулирани, като например сърдечната честота, кръвното налягане, насищането на кръвта с кислород, рН на кръвта, дишането, кръвоснабдяването на органите, терморегулацията на тялото, храносмилането. Човешкото тяло има специализирана, сложна мрежа от нервни клетки, наречена автономна или вегетативна нервна система (Фигура 1), включваща множество т.нар. параганглии. Надбъбречните жлези, и по-специално сърцевинната им част (медулата) са най-големите параганглии в човешкото тяло. Техните размери са приблизително 3x3x1 см и са разположени над бъбреците. Състоят се от сърцевина-медула и заобикаляща я кората. Туморите произлизащи от адреналната медула се наричат феохромоцитомы (Фигури 1, 2).

Параганглиите са локализирани в различни части на тялото, по специално в гръдния кош и коремната кухина, много често в близост до големите артерии. Туморите които се развиват в тези параганглии се наричат екстраадренални феохромоцитомы (локализирани извън надбъбречната жлеза) (Фигура 3).

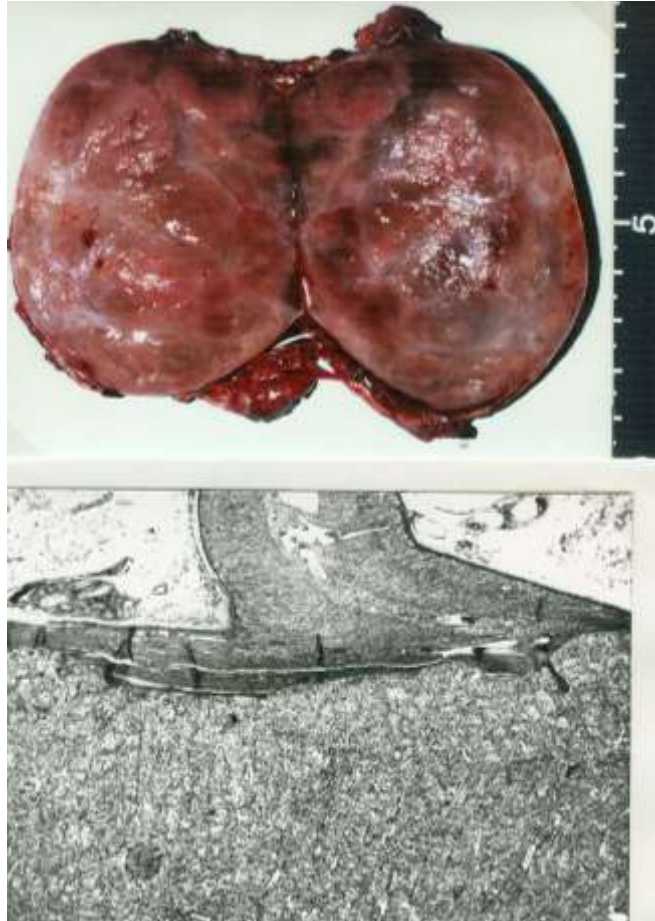
Феохромоцитомы (Фигури 2 - 4) са в повечето случаи доброкачествени и не метастазират. Те произвеждат по-големи от нормалното количества адреналин (епинефрин) и норадреналин (норепинефрин), два хормона произвеждани от надбъбречните жлези и другите паранганглии, особено важни за тяхната функция. Тези хормони и техните метаболити метанефрин, норметанефрин и ванилилманделова киселина могат да бъдат открити в кръвта и урината. Симптомите на феохромоцитомата



Фигура 1: Вегетативна система и локализация на феохромоцитом в надбъбречните жлези (ляво), екстраадrenalно (средата) и гломусни тумори (дясно). Локализацията на туморите е показана в червен цвят. А, В от Manger and Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72, с разрешение на д-р Мангер, С от Glenner CC, Grimley PM, Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 9, Washington DC, AFIP 1974.

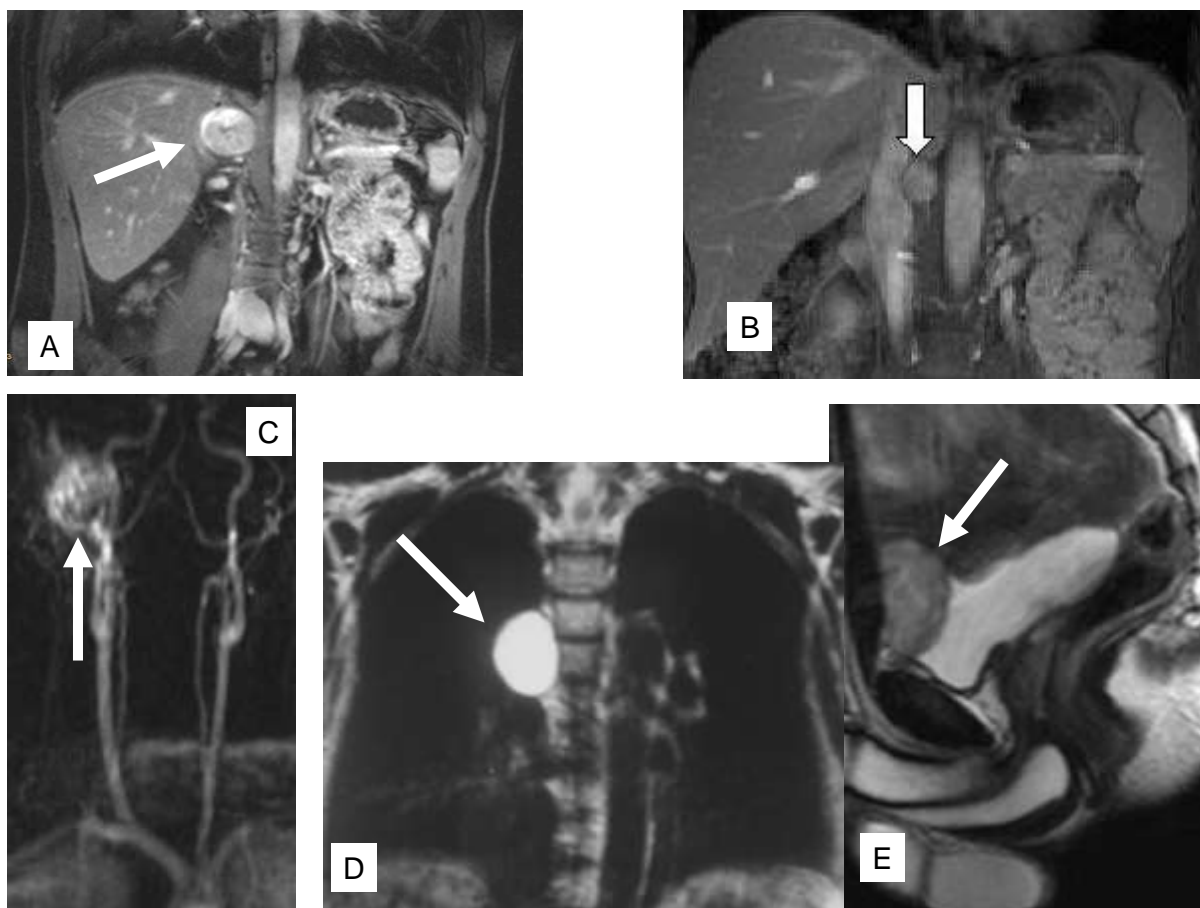


Фигура 2: Феохромоцитом на лявата надбъбречна жлеза. Фронтален изглед. Ляво - контрастна компютърна томография на гръден кош, корем и таз, дясно - 18-флуор-допа позитрон емисионна томография на същата област. Видими са тумора на лявата надбъбречна жлеза, черния дроб, бъбреците и увеличавания контраст на бъбречното легенче.



Фигура 3: Феохромоцитом 7см в диаметър на адренална жлеза. Горе - резециран тумор, срединен срез, долу - хистологичен препарат, туморната тъкан е локализирана в долните 2/3 на образа, над нормалната тъкан на надбъбречната жлеза, заобиколени от по-светла мастна тъкан (ляво и дясно).

основно се дължат на повишеното ниво на тези хормони в кръвта. Симптомите са многообразни и много често засягат сърдечно съдовата система. Най-честия белег е повишеното кръвно налягане. Значителното му повишаване в някои екстремни случаи може да бъде животозастрашаващо и може да доведе до сърдечна недостатъчност и мозъчен кръвоизлив.



Фигура 4: Рентгенови образи на феохромоцитом и гломусни тумори.

Горе - ляво: Феохромоцитом на дясна надбъбречна жлеза (стрелка), ЯМР, фронтален изглед. Горен - дясно: екстраадrenalен феохромоцитом, ЯМР, фронтално. Долу ляво: гломусен югуларен тумор, ангиография, фронтален вид. Изходящите от аортата големи кръвоносни съдове, кръвоснабдяващи горните крайници и шията/главата са видими в дъното, в дясно - добре окръглен тумор с увеличено кръвоснабдяване. Долу в средата - торакален феохромоцитом, латерален ЯМР изглед. Добре окръгленият тумор е локализиран в долния край на торакса пред гръбначния стълб, долу вляво - феохромоцитом на пикочния мехур, латерален вид, пикочния мехур, изпълнен с контраст се визуализира зад тумора . А от Neumann HP et al Ophthalmologie 2007: 104; 119-126 с разрешение на издателите, D от Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997 с разрешение на издателите.

Феохромоцитомите са редки тумори. Могат да бъдат фамилни и нефамилни. По-голямата част или около 90% произлизат от надбъбречните жлези. Екстраадrenalните феохромоцитомите се намират главно в близост до надбъбреците, или по протежение на големите артерии близо до тях. Торакалните феохромоцитомите - тези разположени в гръдния кош са изключително редки. Феохромоцитомите се срещат с еднаква честота и при двата пола. Типична възраст на пациентите при диагностицирането им е 30-50 години.

Гломусните тумори са тумори на параганглиите в областта на черепната основа и врата. Тези параганглии се наименоуват според специфичната си локализация - гломус каротикум, гломус югуларе, тимпаникум ил вагале, и по този начин туморите биват означавани като тумор на гломус караотикум и т.н.

Номенклатура

Номенклатурата на гломусните тумори и феохромоцитомите не е ясно дефинирана. В тази брошура ние използваме общоприетата от повечето клиницисти номенклатура, която леко се различава от тази използвана от СЗО.

Името феохромоцитом произлиза от вида на оцветяване след използване на хромови соли (фео-изглед, хромо-оцветяване с хром, цитома-абнормално клетъчно разрастване, тумор). СЗО ограничава термина феохромоцитом само до туморите на надбъбречните жлези. В тази брошура не използваме определението на СЗО, а по-скоро по-широкото схващане за феохромоцитом. Клиницистите дефинират феохромоцитомата не само по локализацията и хистологията (характерните белези при изследване със светлинен микроскоп), но също така и по придружаващите ги симптоми и белези като високо кръвно налягане, ускорен пулс, ексцесивно потоотделяне, главоболие. Тези симптоми са приложими и за екстраадреналните феохромоцитомы, като тези на торакса, корема, или пикочния мехур.

Параганглиоми - това са туморите на параганглиите и може да се използва като термин за всички тумори на вегетативната нервна система. СЗО ограничава термина параганглиом до всички екстраадренални тумори.

Според тази класификация гломусните тумори също са параганглиоми. Номенклатурата на СЗО използва отделни обозначения като торакална параганглиома,

параганглиома на щията/врата. Термина параганглиом няма да бъде използван в тази брошура.

Вегетативната нервна система се състои от симпатиков и парасимпатиков дял, които имат противоположно действие. Понякога остарелите оцветителни характеристики на тъкъните са все още използвани за класификация на туморите: симпатикови - хромафинни тумори, парасимпатикови - нехромафинни тумори. Туморите на симпатиковата нервна система понякога могат да бъдат симптоматични, поради освобождаването на големи количества адреналин и норадреналин. Тези тумори се наричат още секретирани или функционални параганглиоми. Туморите на парасимпатиковата нервна система, като тези в основата на черепа, врата, гръдния кош са обикновено несекретирани и поради това се наричат несекретирани параганглиоми.

4. КОЛКО ОПАСЕН Е ФЕОХРОМОЦИТОМА?

Преди в детайли да опишем рисковете при феохромоцитом, бихме искали да проследим хода на заболяването. Много постоперативни пациенти с феохромоцитом имат дългогодишна медицинска история. Обикновено те са търсили помощ при техните специалисти от първичната извънболнична помощ с коремна болка, стартираща в ранна възраст. Симптомите не са специфични, тоест не водят директно към диагнозата тумор на надбъбречните жлези със секреция на стрес хормони. По-скоро първоначално са описвани обща неразположеност, гръдна болка и/или прекомерно изпотяване. Ехокардиографията обикновено не показва отклонения от нормата. Много пациенти са имали нормално или повишено кръвно налягане, което не е привличало особено внимание или е лекувано рутинно с антихипертензивни медикаменти като бета-блокери. При персистиране на оплакванията, пациентите са били насочвани към кардиолог и са им правени ЕКГ в покой и ЕКГ при натоварване, някои са претърпели коронарна ангиография, като в повечето случаи не са били откривани сърдечни аномалии. Някои пациенти са били насочвани към психиатър в случаите когато са проявявали тревожност. Необичайни ситуации, като например, пациента да настоява за допълнителни изследвания, второ мнение или смяна на личния лекар, всъщност са допринесли за повторна оценка и ревизия на първоначалната диагноза. Иницирано от личния лекар или консултанта интернист ултразвуково изследване на коремните органи или скенер/ЯМР са довели до откриване на тумора. На последно място, комбинираното изследване на катехоламини и метанефрини в урината/кръвта, в съчетание с ултразвуково/КАТ /ЯМР изследване са потвърждавали диагнозата. При поставяне на тази диагноза или силното съмнение че тя е най-вероятната, се е променяли внезапно и оценката и препоръките на клиницистите.

Пациентите в такива ситуации следва да са информирани за опасността от този тумор, да се приемат в болница и да се подготвят за операция възможно най-скоро. Туморите в повечето случаи се резецират с достатъчно голям коремен срез, обикновено оправдан поради наложителния широк преглед на засегнатата от толкова опасен тумор област. Постоперативно повечето пациенти се информират, че хистологичния анализ определя тумора като доброкачествен. В наше време пациентите са градиращи според скалата на Томпсон, която още повече допринася за объркването и неяснотата по отношение на доброкачествеността и прогнозата. Препоръките за постоперативно проследяване се свеждат до измерване на катехоламините, докато генетичните изследвания почти не се споменават.

Това обобщава типичния ход на феохромоцитомата и описва опасността свързана с него.

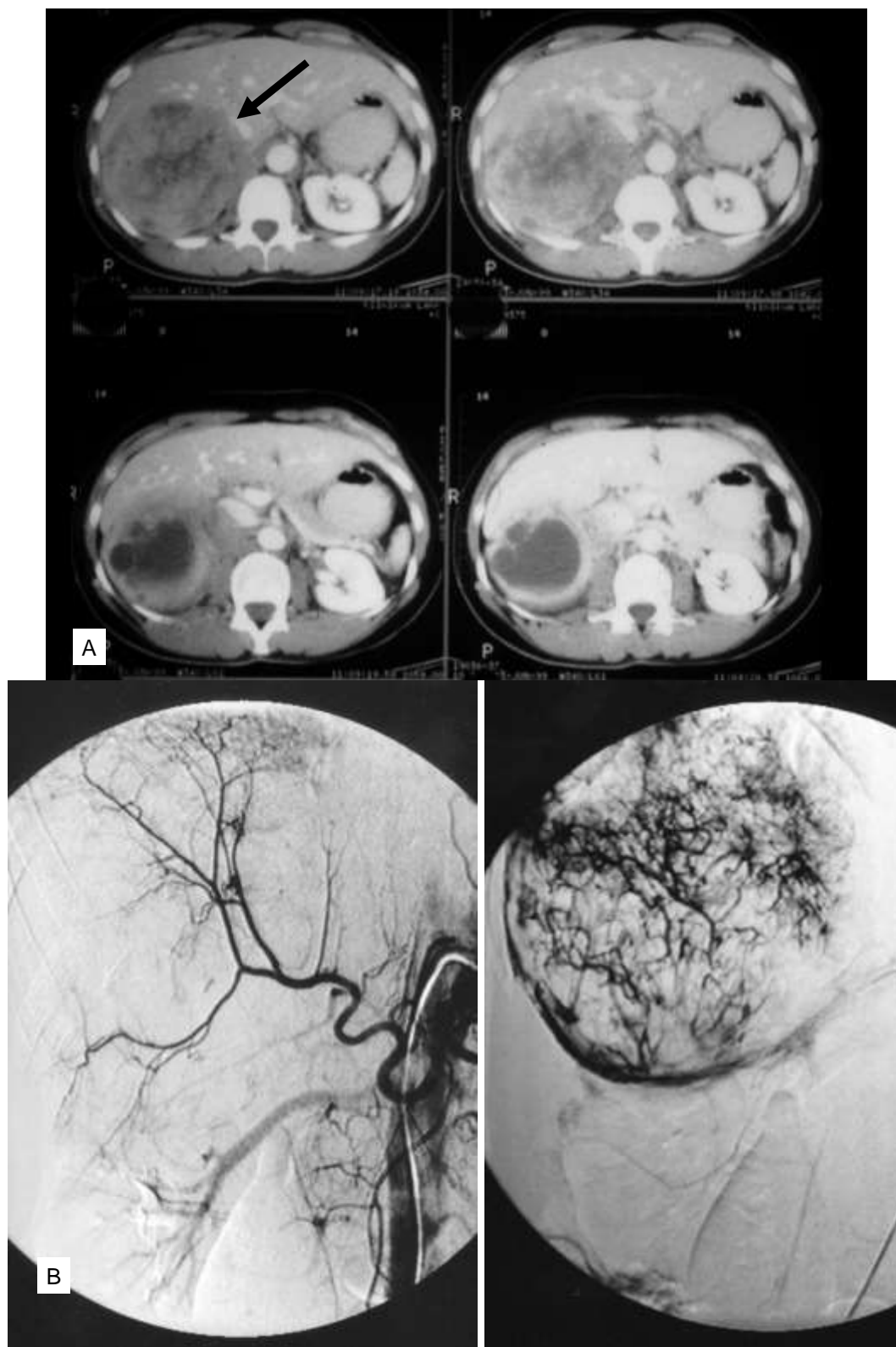
1. Феохромоцитомът произвежда стресови хормони като адреналин и норадреналин, и ги секретира в неконтролирани, непредсказуеми интервали и в различно количество в кръвотока. Това води до симптоми като ускорен пулс, главоболие, ексцесивно потене, както и до епизодично или трайно повишено кръвно налягане. Операцията премахва тумора и свързаните с него симптоми и високото кръвно налягане. Тези тумори, които засягат предимно млади и по принцип здрави индивиди (по наблюдение на фрайбургския регистър) могат да се превърнат в животозастрашаващи внезапно, но все пак такива усложнения днес са рядкост. Обикновено се предхождат от симптоми много преди това и има промени в артериалното налягане. Чести палпитации, ексцесивно потене, горещи вълни обикновено предхождат с няколко дни развитието на сърдечната недостатъчност или инсулта. Специфични състояния могат да доведат до внезапни кризи, като например неразпознаването на тумора като феохромоцитом от хирурга и масивен излив на хормони при палпация на тумора.

2. Често се задава въпроса дали вътрешно инжектиране на контраст е опасно. Дългогодишния опит на отделението по образна диагностика във Фрайбургския университет показва , че това не е така. Няма научни сведения за такива, дори и при използването на контраст за коронарографии. Все пак, туморната ангиография може да бъде опасна, например при изследване, което цели да определи коремния орган, откъдето произлиза тумора.

3. Предоперативно трябва да бъде стабилизирано артериално налягане, като за целта се използва алфа-блокери - виж Глава 7. Бета-блокери се използват при феохромоцитом с повишена пулсова честота, когато вече е бил изписан и алфа-блокери. Но все пак опити показват, че използването на бета-блокери преди употребата на алфа-блокери не е толкова опасно, както се мислеше до скоро.

4. По време на бременност опасността от внезапна криза е повишена поради наличието на плацентата и движенията на плода.

5. Феохромоцитомът е малигниен в 5 % от случаите, което ще бъде обсъдено в Глави 10 и 12.

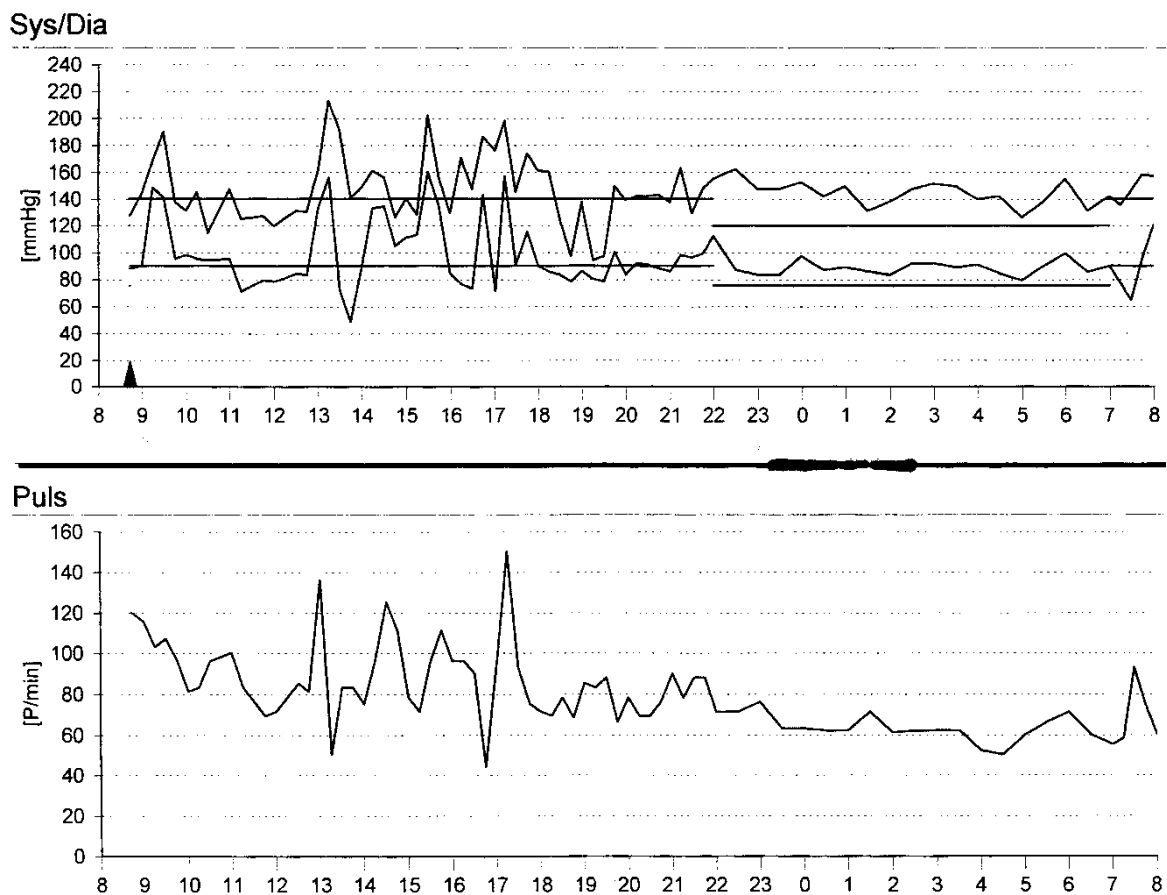


Фигура 5: Асимптоматичен тумор в горната дясна част на корема (А: контрастен скенер), открит при преоперативна обща оценка за миомадозна матка, липсва повишено артериално налягане, по време на ангиографията (В: ляво - черен дроб и надбъбрени жлези, дясно - тумора, тумора се локализира в бифуркацията на аортата, която се вижда вляво горе посредата). Пациента изпада в шок с много високо кръвно налягане. Адреналина в урината е бил повишен до 4648мг/ден при норма под 20 анорадреналина до 22893 при норма под 80. Тумора е бил операбилен, нямало е перманентни усложнения постоперативно.

6. В обобщение, при нормални обстоятелства, феохромоцитомата не е животозастрашаваща. Препоръчителна е навременна оперативната намеса. Прием в болница се налага, ако симптомите са от няколко дни. По-особен е случаят при асимптоматични феохромоцитомати при пациенти носители на генни мутации в гените RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, SDHS, TMEM127, MAX NF1. С изключение на пациентите с SDHB мутации (с не толкова редки малигнени феохромоцитомати), се препоръчва да се изчака до поява на симптоми. Това трябва да бъде достатъчно подробно обсъдено с пациента, и да се препоръча дълговременно проследяване.

5. ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ НА ФЕОХРОМОЦИТОМ И ПАРААНГЛИОМИТЕ

Феохромоцитомата се характеризира със ефектите, които продуцираните хормони оказват върху организма, и по особено върху циркулацията. Тези хормони действат кардиотропно т.е. карат сърцето да бие по силно и по-често. Най-често това се случва фазово, на пристъпи. Пулсът може да бъде много ускорен, над 200/мин например, като много пациенти могат да „усещат“ сърцето си. Обикновено най-напред те посещават личния си лекар или кардиолог. Много често оплакванията не са очевидни по време на посещението на лекаря и причината за състоянието на пациента остава неразпозната. Кръвното налягане е постоянно или епизодично повишено (Фигура 6). Типични за



Фигура 6: 24-часово мониториране на кръвно налягане (систолично и диастолично, нормалните граници са хоризонталните линии) и сърдечна честота. На горния запис - краткотрайните, но изяви повишения на кръвното налягане са лесно видими, докато на долната графика лесно се различават краткотрайните пикове в пулсовата честота.

феохромоцитомата са епизодите на високо кръвно налягане (интермитентна хипертония). Други симптоми са главоболието, ексцесивното потене. Някои пациенти изпитват горещи вълни без видима външна причина или промяна в облеклото. Тези горещи вълни са много нередовни и могат да варират от един път в рамките на няколко седмици до всекидневно или неколkokратно дневно. Списъка със симптомите на феохромоцитомата е доста дълъг. Пристъпите могат да провокират тревожни и панически атаки. Много често се придружават от бледост на лицето или разширени зеници, лесна уморяемост, загуба на тегло, подтик за уриниране, диария, увеличена кръвна захар. Абнормален сърдечен ритъм или сърдечна недостатъчност също могат да са проявени (Таблица 1). Симптомите при ненаследствения феохромоцитом не се различават от тези при пациентите с наследствен феохромоцитом (пациенти с мутации в гореспоменатите гени).

Таблица 1: Чести симптоми на феохромоцитом

Главоболие	92%
Горещи вълни/обилно потене	65%
Ускорена сърдечна дейност	73%
Паник атаки	60%
Превъзбуденост	51%
Болка в гърдите, корема, таза	48%
Гадене, повръщане	43%
Уморяемост	38%
Загуба на тегло	14%

Всички феохромоцитомати причиняват гореописаните симптоми, като симптомите не подсказват определена локализация на тумора. Асимптоматичните феохромоцитомати се наблюдават по-често при превантивни прегледи, като например при фамилен анамнез

за описаните мутации. Обикновено подобни асимптоматични пациенти се представят с нормално артериално налягане, но могат да имат повишени нива на катехоламинив кръвта/урината.

Гломусни тумори причиняват дискомфорт поради локализацията си и нарастването си. Туморите на гломус каротикум могат да се напипат или дори да се видят (Фигура 7). Понякога растат навътре и причиняват затруднено преглъщане. Туморите на гломус тимпаникум могат да причинят шум в ушите синхронен с пулса или увреден слух. Поради ограничените пространства в ухото, дори малки по размер тумори могат да доведат до развитие на симптоми. Гломусните тумори обикновено не водят до повишаване на катехоламините в кръвта/урината.



Фигура 7: Тумор на гломус каротикум вляво.

6. ЛАБОРАТОРНИ (БИОХИМИЧНИ) ИЗСЛЕДВАНИЯ

Диагнозата феохромоцитом се потвърждава чрез лабораторни изследвания и образна диагностика. Използват се 24-часово изследване на урина и кръвна плазма.

Нормални стойности на катехоламините и техните метаболити

Резултатите са дадени в гр, мг, нг, пг или мол/ммол, нмол, пмол.

Нормални стойности в 24 часова урина за възрастни (реф.за Фрайбург, в скобите - за популацията в Дрезден).

Норадреналин <504 (<473) нмол/24ч

Адреналин <121 (<109) нмол/24ч

Допамин <3,2ммол/24ч

Метанефрин 122-1540 нмол/24ч

Норметанфрин 874-2846нмол/24ч

Нормални стойности в 24ч урина в милиграми и микрограми.

Норадреналин <85,5(<80) микрограма/24ч

Адреналин <22(<20)микрограма/24ч

Метанфрин <302микрограма/24ч

Норметанефрин <527микрограма/24ч

3-метокситирамин <434микрограма/24ч

Нормални стойности в плазма.

Норадреналин <460нанограма/л

Адреналин <90нанограма/л

Метанефрин <70нанограма/л

Норметанефрин <120нанограма/л

Следва да се използват посочените изчисления за преобразуване.

Норадреналин нг/л x 0,0059=нмол/л

Адреналин нг/л x 0,0055=нмол/л

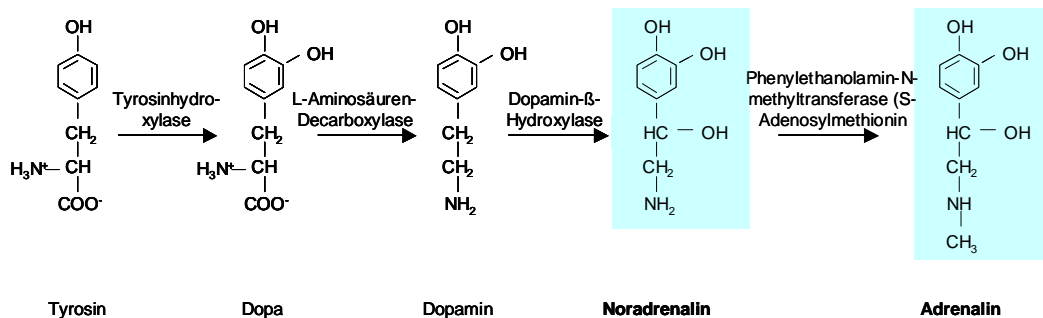
Допамин нг/л x 0,0065=нмол/л

Метанефрин нг/л x 0,0051=нмол/л

Норметанефрин нг/л x 0,0054=нмол/л

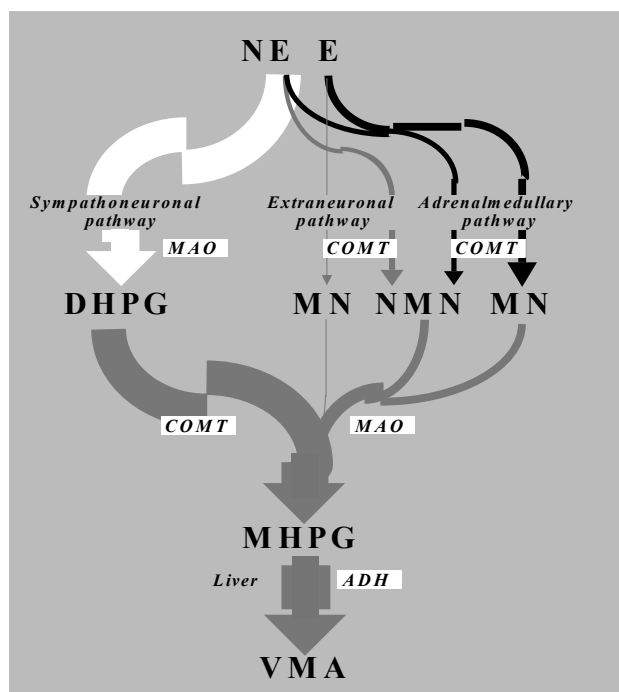
Биосинтез и метаболизъм на катехоламините

Хормоните са вещества, които се произвеждат в жлезите с вътрешна секреция и се освобождават в кръвта. Катехоламините са хормони, които основно се произвеждат в надбъбречните жлези, но също и от вегетативната (симпатикусова) нервна система. Катехоламини са адреналинът и норадреналинът, които се освобождават при стрес. Наричат се катехоламини, защото химически произлизат от катехол (1,2-дихидроксибензен). Медулата на надбъбрека синтезира основно адреналин. Норадреналина се произвежда в параганглионерните нервни клетки и в по-малко количество в медулата. Биосинтеза и разграждането на катехоламините е сложен процес и е обобщен във Фиг.8. Първа стъпка в биосинтезата им е аминокиселината тирозин. Тирозина се преобразува в ДОПА чрез ензима тирозинхидроксилаза, а ДОПА в ДОПАмин, който на свой ред се конвертира до норадреналин. До този етап биосинтеза на катехоламини в медулата на надбъбрека и в нервните клетки е идентична. След това в медулата на надбъбрека норадреналина се превръща в адреналин чрез ензима фенилетаноламин-Н-метилтрансфераза.



Фигура 8: Синтез на катехоламини

Стадиите на разграждане и ензимите които вземат участие в този процес са показани на Фигура 9. Катехоламините и техните разпадни продукти се измерват в кръвта чрез различни методи (HPLC, LC-MS/MS, ELISA, RIA). ЕЛИСА и РИА са с по-ниско качество всравнение с ХПЛС и ЛС-МС/МС, когато се цели надеждно измерване на метанефрини. Нормалните стойности за всеки метод може да варират до известна степен, затова се препоръчва да се интерпретират измерените плазмени концентрации на катехоламини и метанефрини според референтните стойности за всеки метод. Повишението на катехоламините и/или метанефрините може да има различни причини. С изключение на определни типове храни, лекарствата и ендогенните фактори като стреса също оказват влияние на плазмените нива на катехоламините и метанефрините.



Фигура 9 : Разграждане и секреция на катехоламини: НЕ-норепинефрин, Е-епинефрин, ДХПГ-3,4-дихидроксибензилгликол, МН-метанефрин, НМН-норметанефрин, МХПГ-3-метокси,4-хидроскиметилгликол, ВМА-винилманделова киселина, MAO-моноаминооксидаза, КОМТ-катехоламин-О-метилтрансфераза, АДХ-алкохолдеhydroгеназа; симпатоневрален-симпатикусови нерви, екстраневрален - съдов ендотел, кардиомиоцити, адреномедуларен-метаболитни процеси в надбъбречни жлези.

Леко повишени плазмени нива, малко над най-високата стойност на нормата (сива зона) не означават задължително че има феохромоцитом, понеже някои от гореспоменатите фактори могат да допринасят за това леко повишение. Сивата зона обаче не е точно дефинирана. За адреналина например, сивата зона е до двукратно по-високо от горната референтна стойност ниво. В тези случаи лекарят трябва да обсъди с пациента дали лекарства или храна не са причина за повишението. Препоръчва се да се прекрати/избягва приемът им или евентуално да се направи тест със супресия с клонидин.

Факторите, които могат да доведат до повишение на нивото на катехоламините и метанефрините трябва да се избягват, за да се гарантира точното им измерване в 24-часова урина и/или плазма. Лекарства като трициклични антидепресанти, мао-

инхибитори, метил-допа и стимуланти следва да се прекратят, а храни като чай, банани, бадеми следва да се избягват.

Урината трябва да се събира в контейнер съдържащ 10%солна киселина, която ще възпрепятства разграждането на катехоламините и техните метаболити. Някои лаборатории вече не прибавят киселината в контейнерите, а я прибавят към урината, когато пробата пристигне в лабораторията, така че това се прави преди евентуално продълготрайно съхранение на урината.

При кръвните проби, следва да се постави абокат и пробата да се вземе след като пациента е бил в легнало положение и покой за 20мин. След вземането на кръвта, пробата трябва да се охлади незабавно с лед до пристигането и в лабораторията.

Тест с клонидинова супресия

Клонидина е лекарство, което се използва за лечение на хипертония. Той инхибира освобождаването на адреналин и норадреналин. Ефекта му на намаляване на циркулиращия норадреналин се използва за изследване на феохромоцитом. При този тест плазмените нива на норадреналин се измерват преди и 3 часа след приемането на 300 микрограма през устата. Отрицателен тест (значително намаляване на плазмения норметанефрин) изключва присъствието на феохромоцитом.

Теста с клонидинова супресия може да се направи и в амбулаторни условия. Понеже клонидина може да причини известна сънливост, пациента не бива да шофира сам до къщи след теста.

7. ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Ултразвук, компютърна томография, ядреномагнитен резонанс, диагностични изотопни изследвания, например МИБГ скintiграфия, Октреоскан, ДОТАТАТЕ-ПЕТ, ДОПА-ПЕТ, ФДГ-ПЕТ се използват за диагностицирането на феохромоцитом. Диагностичните изотопни изследвания могат да се комбинират с КТ или ЯМР, като ДОПА-ПЕТ-КТ.

Ултразвукова диагностика

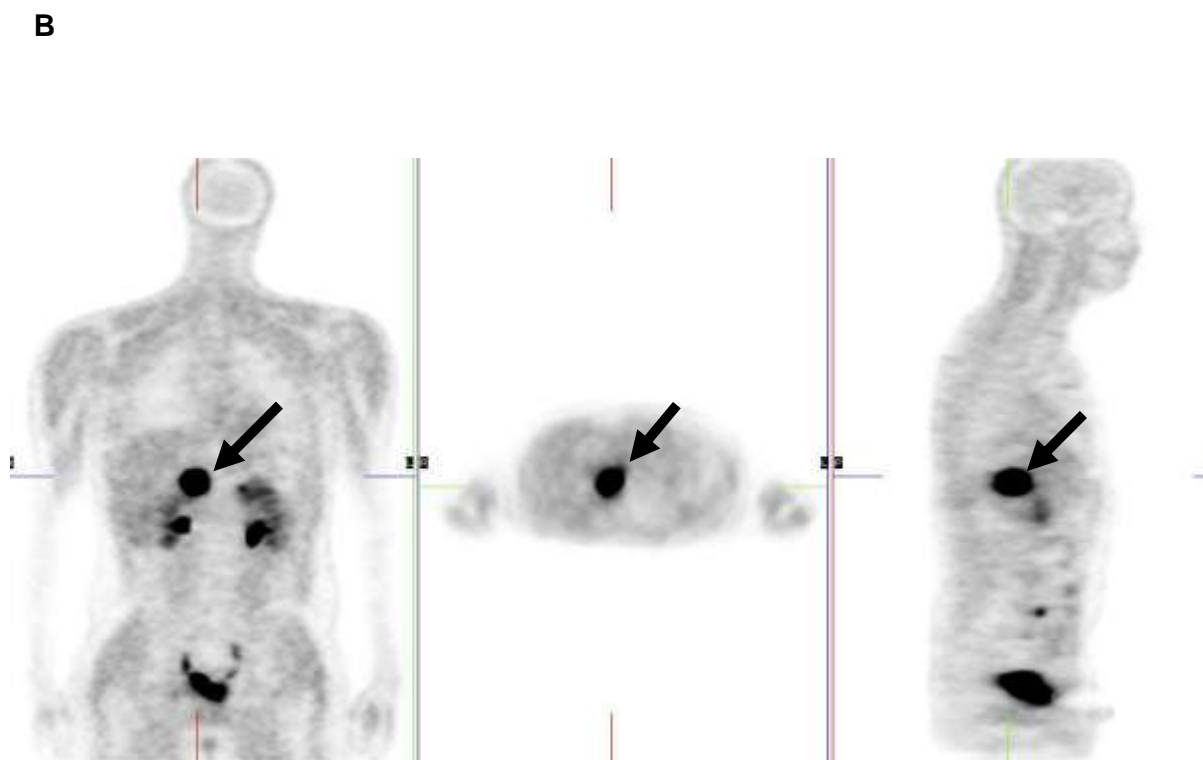
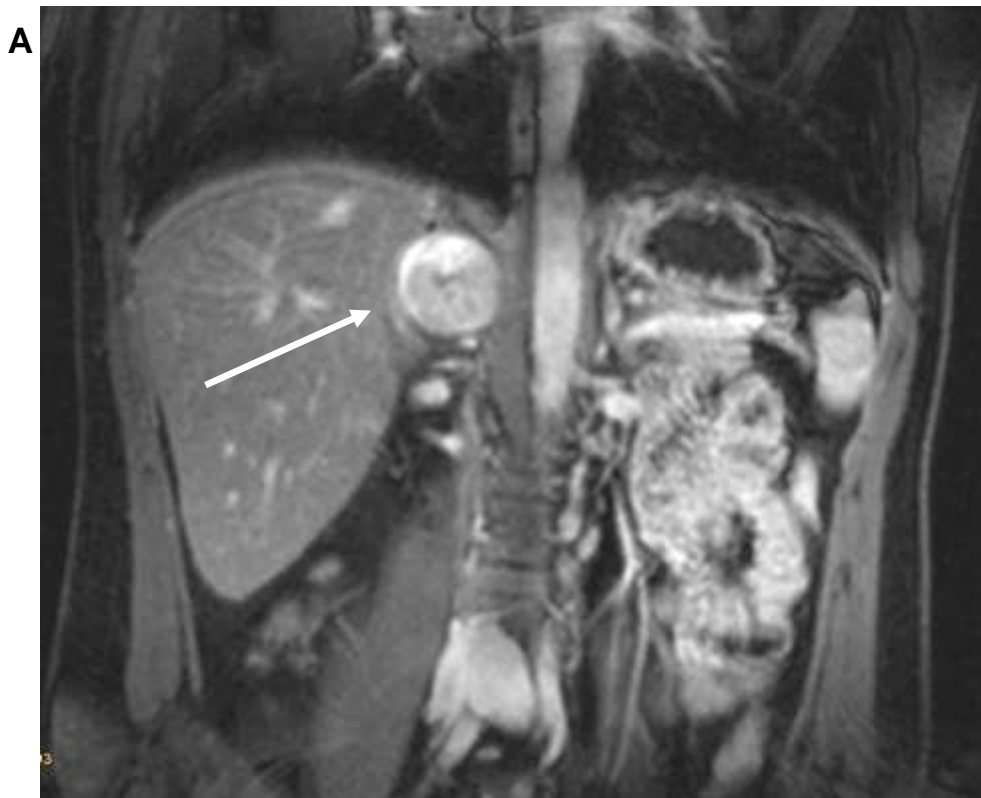
УЗИ е много разпространено и достъпно изследване. Много от пациентите с феохромоцитом са имали УЗИ на коремни органи поради неспецифични оплаквания от коремна болка. Понеже много често феохромоцитомите са разположени в задната част на коремната кухина, чувствителността на УЗИ е доста ниска. При нас (Университет във Фрайбург) чувствителността е около 40% през 1993. Чувствителността на УЗИ е много по-висока, ако се извършва от опитен ехографист.

Компютърна томография КАТ

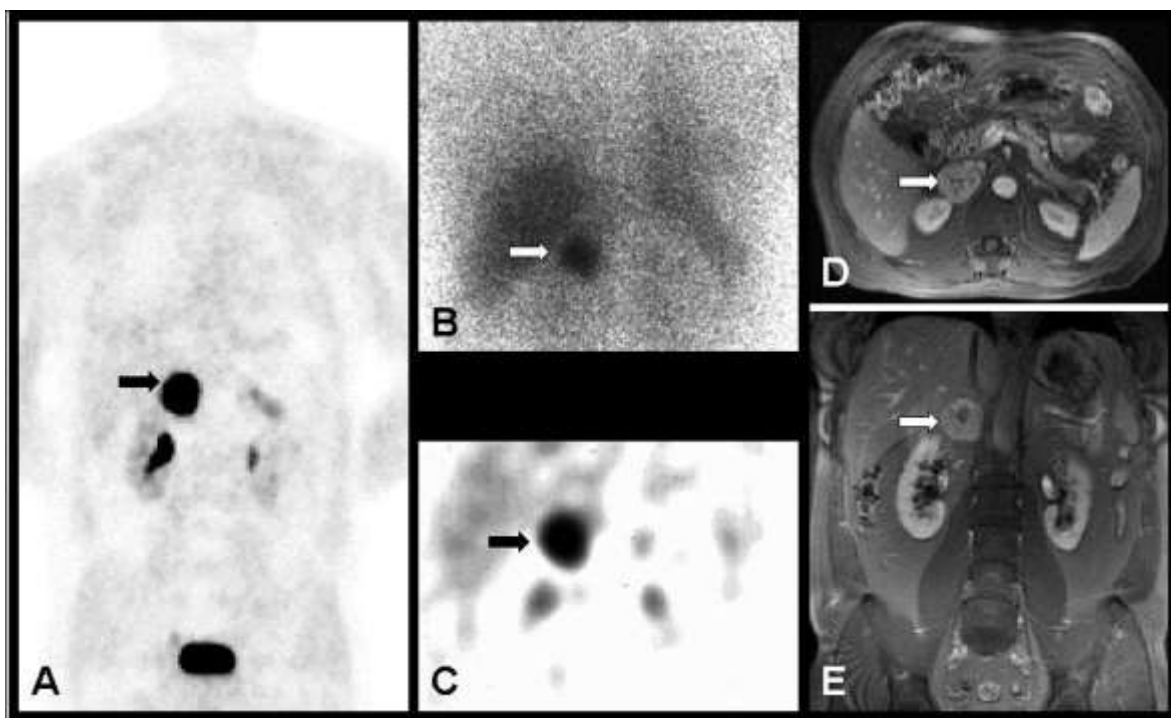
КАТ се извършва с контрастно вещество, като преди това трябва да се определи серумния креатинин, понеже контрастното вещество може да влоши бъбречната дисфункция при пациенти с предхождаща бъбречна патология/недостатъчност. КАТ не се препоръчва ако серумния креатинин е повече от 1,5мг/дл. Контраста също така може да индуцира хиперфункция на щитовидна жлеза, затова се изследват също и ТСХ преди скенирането. КАТ представя напречни кроссекции (хоризонтални кроссекции в изправено положение) на тялото с резолюция 1-2мм.

Ядрено Магнитен резонанс (Фигури 4a, b, d, 10a, 11)

ЯМР също се извършва с контрастни реагенти, но риска от бъбречно увреждане е по-малък в сравнение с КАТ с контраст. ЯМР не се препоръчва, ако серумния креатинин е над 1,5мг/дл. ЯМР изследването е доста шумно и затова пациентите трябва да носят антифони. Пациента се настанява в малка, самостоятелна стая и самото изследване отнема не повече от 20-40 мин. Известен брой пациенти, най-вече деца и тези страдащи от клаустрофобия се чувстват доста некомфортно по време на изследването и при тях се налага да се използва седация. ЯМР изготвя образа базирайки се на различните свойства на различните тъкани, които се проявяват с различен контраст (T1 и T2 време за релаксация) T2-мода показва значителна хиперинтензивност на феохромоцитомите и параганглиомите. Контраста се прилага непосредствено преди самото скениране, което допълнително подобрява визуализацията на структурните различия. С ЯМР могат да се правят трансверзални, фронтални и странични сечения на тялото. Фронталните кроссекции позволяват пълна визуализация на тумори (с резолюция от 5мм, тумора се вижда на 8-10 образа) в ретроперитонеума, където са локализирани 85% от всички феохромоцитомии.



Фигура 10: Феохромоцитом на лява надбъбречна жлеза. ЯМР(А) и 18-Флуор-ДОПА-ПЕТ(В). 18-Флуор-ДОПА-ПЕТ показва тумора (стрелки) във фронтален и латерален аспект. Видими са също натрупването на контраст в бъбречното легенче и пикочния мехур. От Neumann HP et al *Ophthalmologie* 2007: 104; 119-126 с разрешение на издателите



Фигура 11: Визуализиране на същия феохромоцитом чрез 18-флуор-ДОПА-ПЕТ (А) и МИБГ-сцинтиграфия (В), СПЕКТ (С), ЯМР в хоризонтална (D) и фронтална (Е) проекция. Може да се види ясно по-доброто качество на 18-флуор-ДОПА-ПЕТ всравнение с МИБГ и СПЕКТ. От Hoegerle S et al Radiology 2002; 222:507-512 с разрешение на издателите.

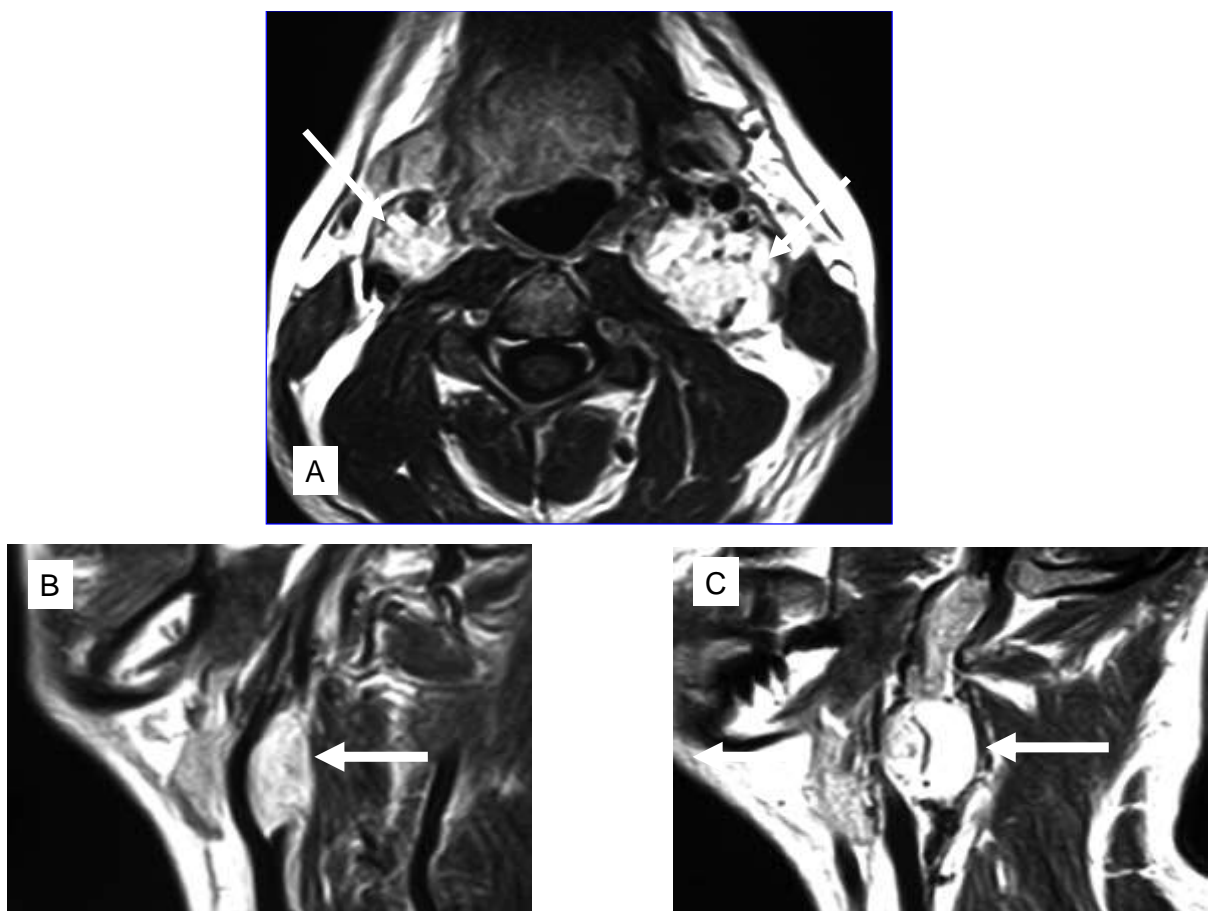
Нуклеарна медицина за диагностика на феохромоцитоми (Фигури 10, 11, 14)

Изотопната диагностика обикновено се използва за потвърждаване на тумори, открити с КАТ или ЯМР, за изключване на множествени феохромоцитоми и за да покаже функционалните характеристики на феохромоцитомите/параганглиомите. Използват се голям брой вещества – изотопи за това изследване.

Най-често се използва МИБГ за сцинтиграфия. Позитивната находка често е показателна за адrenalен или екстраадrenalен феохромоцитом. В случаите на малигнен феохромоцитом МИБГ се използва за откриване на метастази. Много малки

феохромоцитомы обикновено остават неразпознати поради ограничения свързани с резолюцията.

На пациентите се дава перхлорат орално най-малко 30 мин преди инжектирането на МИБГ, за да се предотврати захващането на радиоактивния йод от щитовидната жлеза. Самата образна диагностика се извършва на 4 и 24 час след инжектирането, което налага два приема. Друг недостатък е взаимодействието на много медикаменти с МИБГ, като антихипертензивни и други кардиомедикаменти, антидепресанти



Фигура 12: Билатерален тумор на гломус каротикум, показан на хоризонтална (А) и латерална (В, С) ЯМР-проекции.

18-флуор-ДОПА-ПЕТ(фиг.10б,11) и 18-флуор-ДОПА-ПЕТ/КАТ предлагат много по точно визуализиране и са на разположение в по големите медицински центрове. 18-флуор-допа е прекурсор на хормоните произвеждани във феохромоцитомата и се

инкорпорира в тях. Премедикация за щитовидната жлеза не се налага и самото изследване отнема само 90 мин от инжектирането до завършване на скенирането. В сравнение със МИБГ-сцинтиграфията и СПЕКТ-18-флуор, ДОПА-ПЕТ предлага по-висок контраст и по-висока резолюция, което позволява откриването на много малки феохромоцитомы. Алтернативни изотопни изследвания като Октреоскан, 68-Гадолиний-ДОТАТОК-ПЕТ и 68-гадолиний-ДОТАТАТЕ-ПЕТ/КАТ се използват рядко. Едно изключение е диагнозата на малигнените феохромоцитомы (вж Глава 12). За метастатичния феохромоцитом, 18-флуор ФДГ-ПЕТ е изключително чувствителен за откриване на тумора, особено в случаите на подлежаща SDHB-мутация.



Фигура 13: Тумор на гломус вагале. ЯМР (ляво) и ангиография (дясно).

Комбинацията на ЯМР и изотопна диагностика е от особено значение за феохромоцитомите в гръдната кухина и малкия таз. Показани са примери за

феохромоцитомите в задната част на торакса (Фигури 18, 30), в близост до сърцето (Фигури 19, 57, 58) или малкия таз (Фигури 3а, 17).

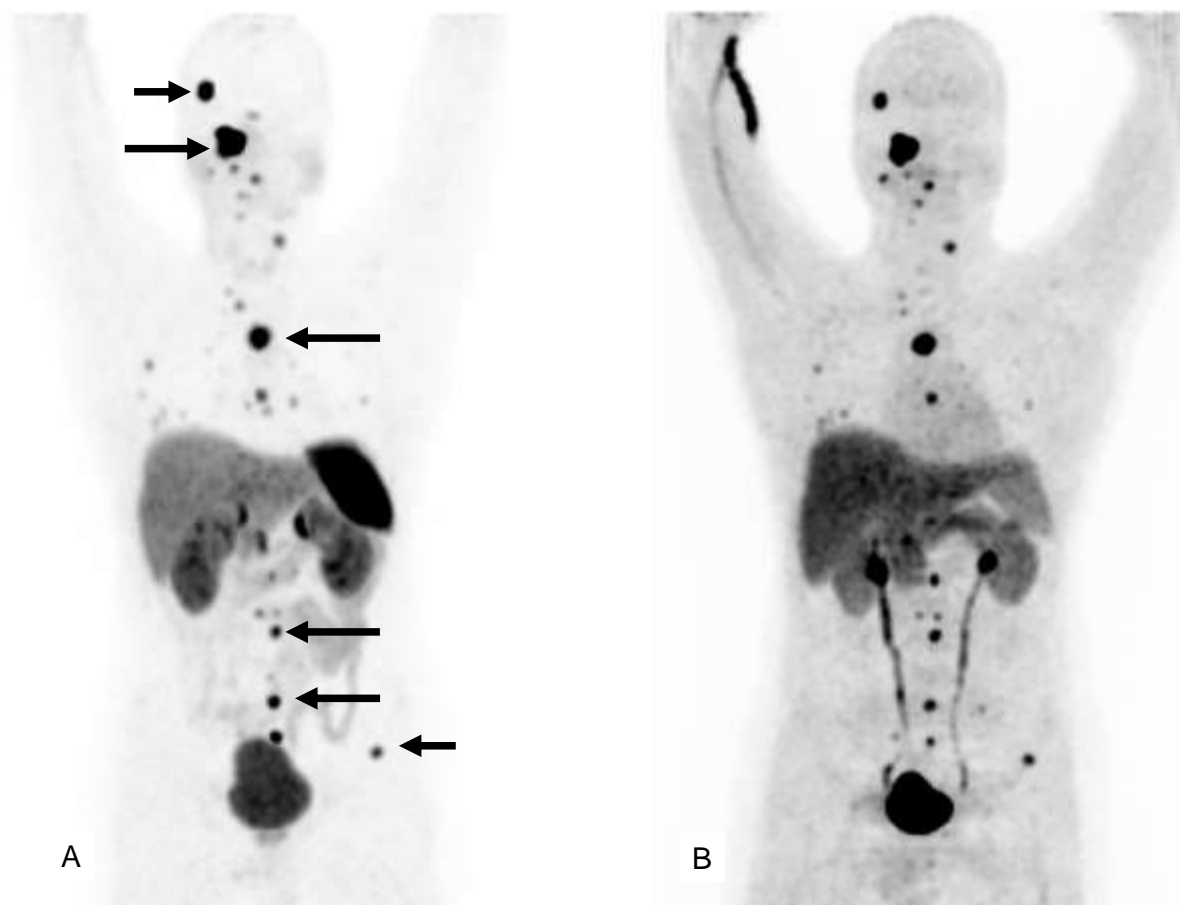
Образна диагностика на гломусни тумори

Използват се същите образни техники за гломусни тумори. Допълнително, 68-гадолиний ДОТАТОК-ПЕТ/КАТ и 68-гадолиний-ДОТАТАТЕ-ПЕТ/КАТ дават добри резултативизацията изключването на множествени гломусни тумори.

УЗИ дава възможност за визуализиране на увеличени структури в областта на шията, но много често е трудна диференциацията между увеличени лимфни възли и гломусни тумори.

Понастоящем ЯМР е златният стандарт за диагностицирането на гломусните тумори. Прилага се контрастен агент интравенозно. Тумори на гломус каротикум са представени на Фигури 12 и 20, а на гломус югуларе и тимпаникум на Фигура 21, на гломус вагале - Фигура 13.

18-флуор ДОПА, 68-гадолиний ДОТАТОК-ПЕТ/КАТ и 68-гадолиний ДОТАТАТЕ-ПЕТ/КАТ са конкурентни тестове за откриване на гломусни тумори. Времетраенето на тези тестове варира от 90 мин до 2 часа, като тялото на пациента се скенира от главата до таза. Тези образни методи, например ПЕТ/КАТ са с предимство в образната диагностика на мултипли тумори или метастази, всравнение с други методи, Фигура 14.

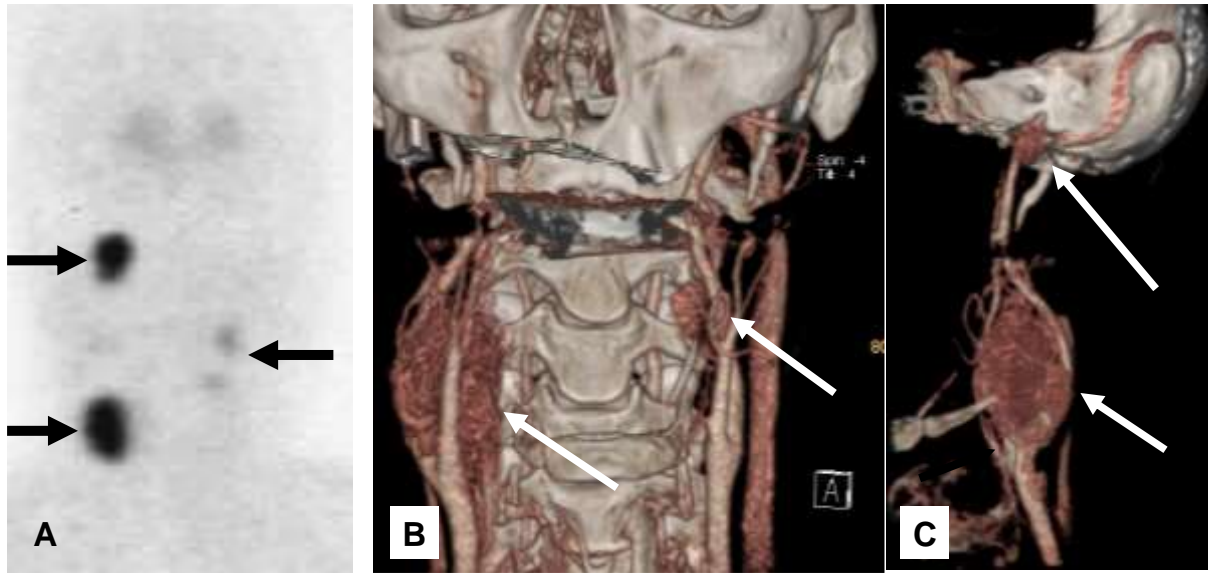


Фигура 14: Малигнен гломусен тумор. А: 68-гадолиний ДОТАТАТЕ-ПЕТ, В: 18-Ф-ДОПА-ПЕТ. Туморните метастази (черните окръглени петна в главата,торака и между уретерите) се визуализират подобно и при двата метода, някои от метастазите отбелязани със стрелки на левия образ са съпоставими с тези от десния образ.

ЯМР ангиография или КАТ ангиография (Фигура 15) са допълнителни диагностични методи за откриването на тези тумори.

Организационни съображения

Множеството от хормонално базирани и образни методи в диагностиката повдига въпроса кои точно изследвания трябва да се предпочитат. Хормонално-базирани и образните тестове са подходящи за диагностиката на феохромоцитомите. Методите на изотопната медицина се използват, за да се потвърди диагнозата и да се отхвърли възможността за мултипленост на тумора, както и готовността за хирургична интервенция.



Фигура 15: Образна диагностика на три тумора в основата на черепа и главата чрез 18-Ф-ДОПА-ПЕТ (А) И КАТ-АНГИОГРАФИЯ (В, С) с тумори на гломус югуларе (А, С) и билатерален тумор на гломус каротикум (А, В, С). От Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Emaging 2003; 30:689-94 с разрешение на издателите.

Организационните съображения включват производството и доставката на радионуклидите за планирането на изследването, а също така и самата продължителност на изследването. МИБГ сцинтиграфията отнема 24 часа, докато ДОПА ПЕТ отнема само час. Освен това измерването на катехоламините не всеки път е възможно да се извършва всекидневно.

8. ПРЕОПЕРАТИВНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ФЕОХРОМОЦИТОМ/ГЛОМУСНИ ТУМОРИ

Преоперативната подготовка включва пълна кръвна картина, коагулационни тестове, ЕКГ. Допълнително е добре да се стабилизира кръвното налягане, като се предприемат дълготрайни измервания на стойностите му. Алфа-блокери имат особено място в лечението на кръвното налягане, тъй като блокират действието на катехоламините. Те разширяват кръвоносните съдове и по този начин увеличават риска от колапс, когато кръвното налягане се понижи твърде много. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно при започване на лечението и да се приканват да приемат много течности – един литър в първите 30 до 60 мин, след това още течности до общо 3 литра на ден. Началната доза на алфа-блокера би следвало да бъде 10 мг феноксibenзамин (добензилин търг.име) три пъти дневно, като постепенното и повишаване до 20-30 мг три пъти дневно обикновено води до нормализиране стойностите на артериалното налягане.

Манипулирането върху тези катехоламин-продуциращи тумори по време на операцията може да доведе до ексцесивното им освобождаване в циркулацията интраоперативно. Феноксibenзамин се използва традиционно за предпазване от внезапни остри покачвания на кръвното налягане по време на операцията. Препоръчва се лечението да започне седмица преди интервенцията. В случаите на постоянно ускорен пулс се препоръчва добавянето на бета-блокери, но само след като лечението с алфа-блокери вече е започнато. 24 часовият запис на кръвното налягане трябва да показва нормални стойности преди операцията. Все пак ефекта от медицинската подготовка предоперативно не е напълно доказан. Дори при медикация с висока доза съществува вероятността от рязко покачване на кръвното налягане по време на операцията, което

поставя под въпрос лекарствената подготовка. За съжаление няма пълна яснота дали пациентите трябва или не да получават лечение предоперативно-някой лекари го препоръчват, други са на мнение че пациентите не се нуждаят от такова ако са нормотензивни.

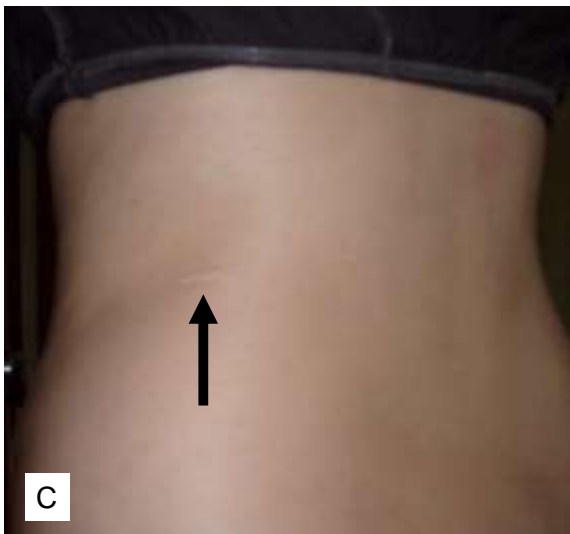
Операцията се извършва под обща анестезия. Често, предоперативно се поставя артериален катетър в артерия радиалис, за да се следи артериалното налягане по време на операцията. Втори катетър се поставя в някоя от вратните вени за регулиране на кръвното налягане при внезапно освобождаване на катехоламини. При първи признаци на повишено кръвно налягане се инжектира бързодействащ медикамент за предотвратяване на хипертонична криза.

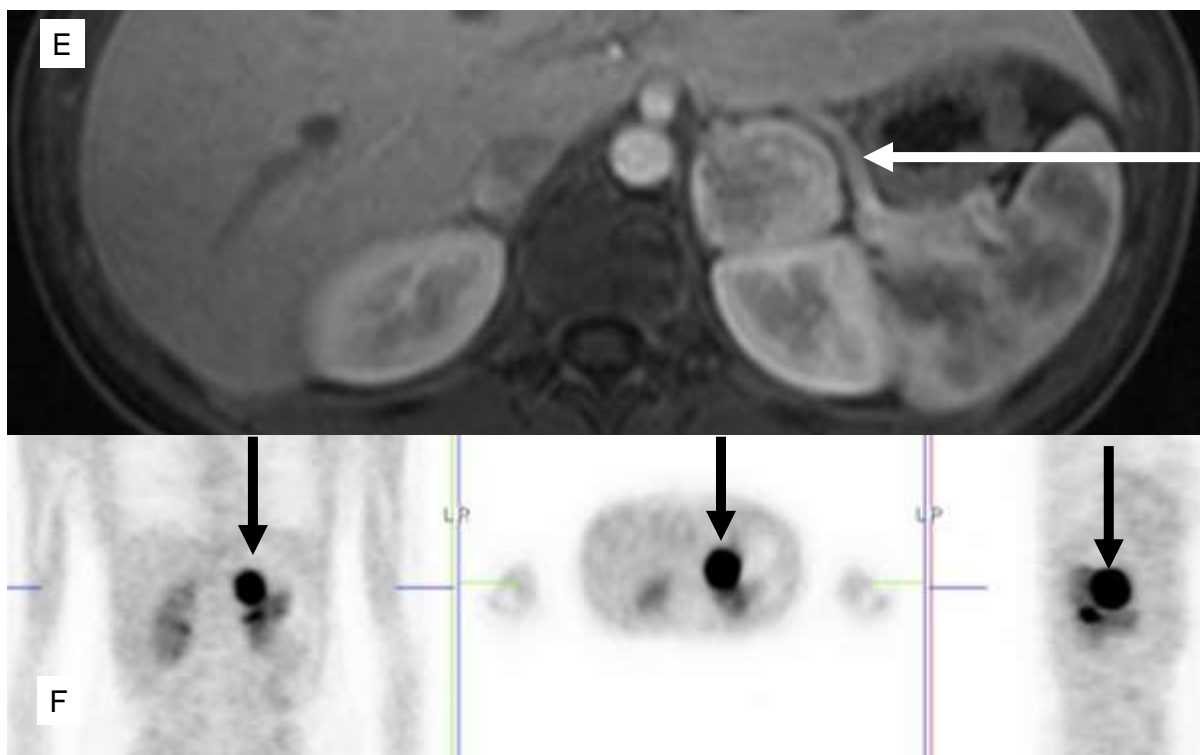
Във водещите медицински центрове, постоперативното наблюдение в интензивно отделение отнема само около 2-3 часа, след което пациентите могат да се трансферират в стационара. Само в редки случаи пациентите се оставят за 24 часово наблюдение в интензивно отделение.

9. ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ФЕОХРОМОЦИТОМ

Тумори на надбъбречните жлези

Операционните техники за феохромоцитомата се промениха драстично в последните няколко години, като въвеждането на микроинвазивната хирургия се превърна в крайъгълен камък в лечението (Фигура 16). Повечето феохромоцитомати са разположени в една от надбъбречните жлези или в близост до тях (екстраадrenalно ретроперитонеално) и достъпът е или абдоминално (лапароскопски) или ретроперитонеоскопски. Ендоскопската хирургия изисква значителна практика и само добре обучени хирурзи в областта на микроинвазивната хирургия на надбъбречните жлези следва да я изпълняват. Следва да се отбележи, че микроинвазивната хирургия трябва да се използва за всички феохромоцитомати, независимо от големината и локализацията им, правейки по този начин отворената хирургия отживелица в днешно време. Дори екстраадrenalни феохромоцитомати се отстраняват успешно ендоскопски. Въпреки че микроинвазивната адrenalна хирургия се осъществява под обща анестезия, възстановяването постоперативно е много бързо, понеже болката в този период е много ограничена. Ето защо приема на храна/вода и пълната мобилизация са възможни още на същия ден. Болничния престой е 3-5 дни обикновено, като усложненията като кръвене или възпаление са много редки. Научни доклади са показали, че операционното време при микроинвазивната техника не е удължено в сравнение с отворената хирургия. Ендоскопската адrenalна хирургия се осъществява през 3-5 малки кожни разреза дълги около 5-10 мм за камерата и инструментите. В случай на трудно локализиране на тумора, може да се въведе и ултразвуков порт през тях. Напредналото развитие на ендоскопските техники доведе до отстраняване на тумора ендоскопски само с един разрез (техника SARA) при този метод всички инструменти се вкарват през един малък отвор (Фигура 16).





Фигура 16: Белези след отворена (A, D) и ендоскопска (B, C) хирургия за феохромоцитом. A. Белег след 2 операции за адrenalен феохромоцитом. B. Белези след билатерална ендоскопска хирургия откъм гърба. C. Състояние след ендоскопско премахване на феохромоцитом, локализиран под лявата надбъбречна жлеза (същия пациент от сн.Е) D. Състояние десет години след отворена хирургия за билатерален адrenalен феохромоцитом при бащата. E. ЯМР, върхов изглед и 18-флуор-ДОПА-ПЕТ-Ф, фронтален, върхов илатерален изглед, при същия пациент.

Винаги когато е възможно, хирургичното отстраняване на феохромоцитомите на надбъбречните жлези трябва да се извършва със съхраняване на адренокортикалната функция (т.нар. адреносъхраняваща или парциална адреналектомия), тоест тумора трябва да се отстрани без нормалната адrenalна тъкан. Типа адреносъхраняваща хирургия е от жизнено значение за пациентите с двустранни феохромоцитомите. В този случай възможно най-много тъкан следва да се съхрани в двете жлези. Понеже минимално инвазивната хирургия предлага добро оптично увеличение на органите и тъканите, ендоскопската адrenalна хирургия улеснява различаването между нормалната адrenalна тъкан и туморната. Ето защо адреносъхраняващата ендоскопска

хирургия е лесно осъществима в опитни ръце. От друга страна е научно доказано, че в 9 от 10 пациенти с билатерални феохромоцитомии парциалната адренелектомия може да допринесе за достатъчно съхранена кортизолова продукция. Само в случаите на много големи адренални тумори (>6-8см) органосъхраняващата хирургия може да бъде невъзможна. След двустранна хирургия, кортизоловото освобождаване трябва да бъде изследвано с АКТХ тест (вж грижа в следоперативния период, гл.11) за да се потвърди, че надбъбрека произвежда достатъчно кортизол.

Проследяване, вторична хирургия

Вторичната хирургия при локални рекурентни феохромоцитомии е особено предизвикателство за хирурга. Белезите в оперативното поле, които се развиват след първата намеса, правят втората операция по-трудна. Доказано е, че най-добрият достъп при втора операция е ендоскопският достъп откъм гърба. Тази така наречена ретроперитонеоскопска операция позволява безопасното отстраняване на рекурентния феохромоцитом.

Тумори в детството

Феохромоцитомите и гломусните тумори са много редки в детството, но са разположени в същите области както при подрастващите и възрастните. Хирургията е много предизвикателна поради размера на пациентите, но винаги трябва да се използват минамално инвазивни техники.

Екстраадренални абдоминални тумори и тумори на пикочния мехур

Големия брой екстраадренални тумори са разположени в непосредствена близост до надбъбреците или до големите коремни кръвоносни съдове, напр. аортата и/или главна вена (долна куха вена) (Фигури 4В, 17, 51). Някои тумори са разположени между тези

кръвоносни съдове, което винаги представлява предизвикателство за хирурга, като той/тя трябва да прецени кой достъп е най-подходящ и най безопасен (отворена или ендоскопска хирургия). Факторите, които влияят на това решение са големината на тумора, броят на туморите (единичен или множествени тумори) или биологичното поведение на тумора. Без съмнение минимално инвазивните операции предлагат същите предимства за пациентите с екстрадренални феохромоцитомы, както и при тези с адrenalни феохромоцитомы, като минимална постоперативна болка и бързо възстановяване. Понеже обаче тези операции са наистина много редки и трудни те следва да се изпълняват във високо специализирани центрове.

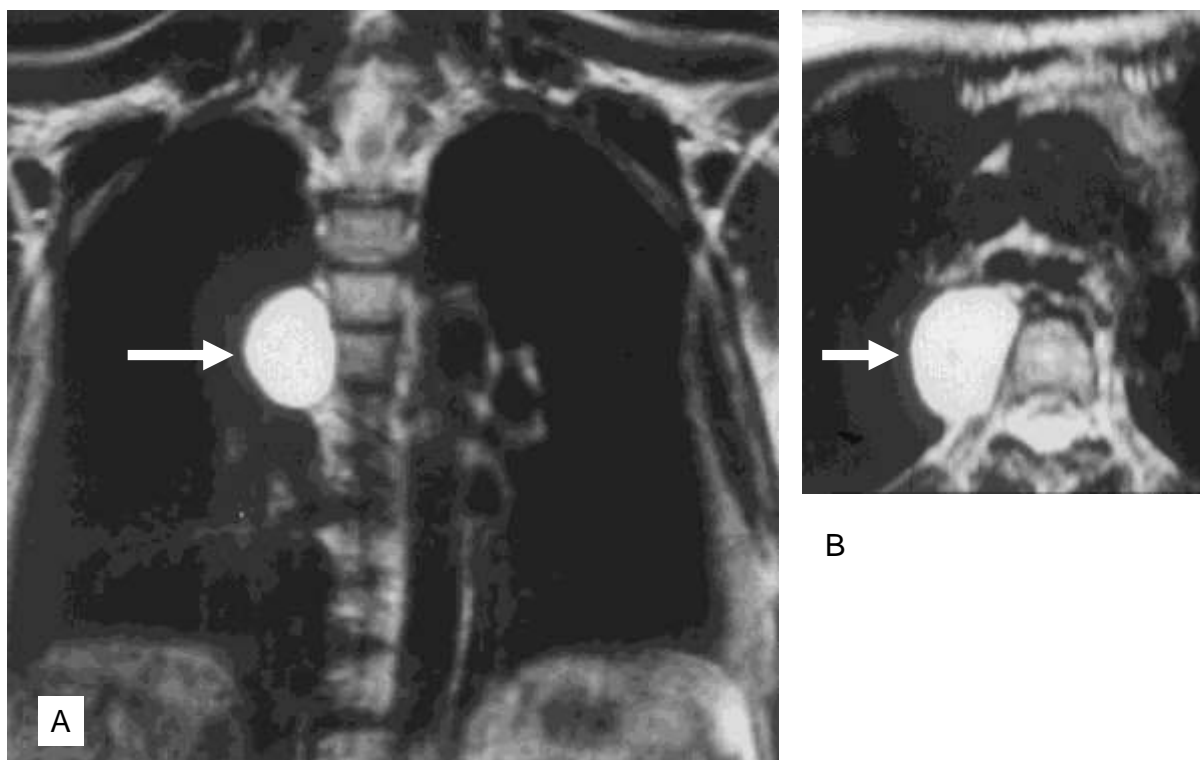


Фигура 17: Феохромоцитомата на пикочен мехур. КАТ в хоризонтална проекция, горната част на образа съответства на предната част на тялото, а долната част-на гърба. Тумора (стрелки) експанзира отзад към пикочния мехур.

Феохромоцитомите на пикочния мехур са изключително редки. Традиционно тези тумори се отстраняват с отворена операция. Прави се отвор в мехура и след това ръбовете се зашиват. В някои случаи е възможна и ендоскопска хирургия, но това трябва да се ограничи до строго селектирани пациенти.

Тумори на гръдната кухина

Феохромоцитомите в гръдния кош са локализирани или в задната част на гръдната кухина, в областта на т.нар трункус симпатикус или около сърцето, т.нар медиастинум. Пример за тумор до симпатикусовия трункус е даден на Фигури 18, 61, а за медиастинален тумор Фигура 19.

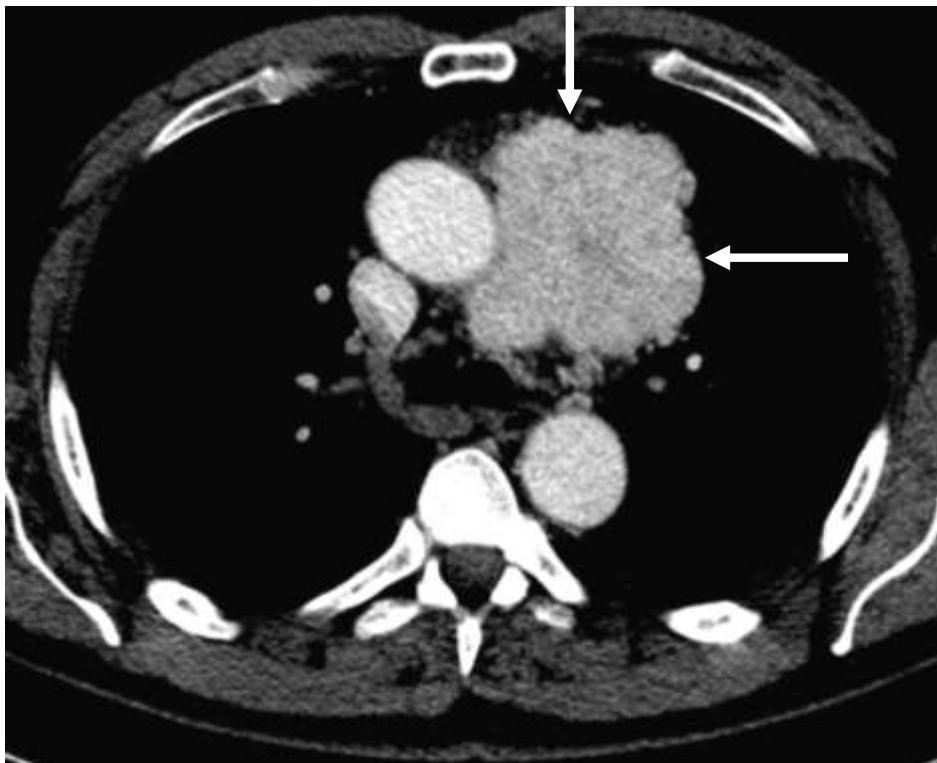


Фигура 18: Феохромоцитом в гръдния кош (стрелки) фронтален (ляво) и хоризонтален (дясно) изглед. Тумора е разположен в задната част на гръдната кухина, вдясно от гръбначния стълб в района на симпатикусовия трункус. От Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 2007 с разрешение на издателите.

Туморите на трункус симпатикус могат да бъдат отстранени ендоскопски. При обща анестезия, се вентилира единия бял дроб, което е достатъчно, за да се осигури снабдяване с кислород.

Другия бял дроб се колабира, което осигурява пространство за отстраняване на тумора с ендоскопски инструменти. Когато се отстраняват по-големи тумори на симпатикусовия трункус е много важно да се предпази гръбначния мозък от увреждане на кръвоснабдяването.

Медиастиналните тумори следва да се отстраняват от торакален или от кардиохирург. По-малките тумори обикновено се отстраняват без усложнения. При големи тумори, (Фигура 19) обаче, трябва да вземе в предвид риска от нови и перманентни усложнения като увреда на големи неври, и поради това някои тумори се класифицират като неоперабилни.



Фигура 19: Феохромоцитома на гръдна кухина (стрелки). Тумора е разположен в предната част на торакса, в медиастинума, в близост до големи кръвоносни съдове и нерви.

Лечение на асимптомни (тихи) феохромоцитомы

Тихите феохромоцитомы са тумори, които са били диагностицирани чрез образни методи като такива, но не причиняват симптоми. Подобни феохромоцитомы обикновено се откриват у пациенти с мутации в гените RET, VHL, SDHB, SDHD. Обикновено се откриват при клиничен преглед на цялото семейство, проследяване на пациенти с предишни феохромоцитомы, или пациенти със свързани тумори (например медуларен тироиден тумор), които са били идентифицирани като носители на мутацията. В момента въпроса дали да се оперират или не подобни тумори е много противоречив. Във всеки случай е задължително да се проследи кръвното налягане в няколко последователни дни или най добре да се извърши 24часов мониторинг. Някой от съображенията, които трябва да се вземат в предвид са изброени по долу.

1. При млади жени се препоръчва премахването на тумора, понеже при евентуална бременност увеличаващото се налягане от растящата матка и движенията на плода могат да инициират симптоми или дори катехоламинава криза. Това се отнася до всички тумори в коремната кухина.

2. Специфичната мутация може да бъде в полза или против хирургичната намеса. Мутации в гените RET и SDHB много рядко водят до малигнени тумори, което е аргумент против интервениране. Мутации на VHL гена понякога са асоциирани с малигнени тумори, което обаче не е достатъчно, за да се пристъпи към оперативна намеса. Мутации в гена SDHB причиняват малигнизация в една трета от пациентите, ето защо, при тях е препоръчително премахването на тумора.

3. Катехоламините или метанефрините могат да бъдат нормални или повишени. Последното води до заключението, че тумора освобождава хормони в кръвообръщението. Не е твърде сигурно дали оперативната намеса е препоръчителна в

такива случаи на пациенти с повишени хормонални нива, въпреки че повечето лекари я насърчават.

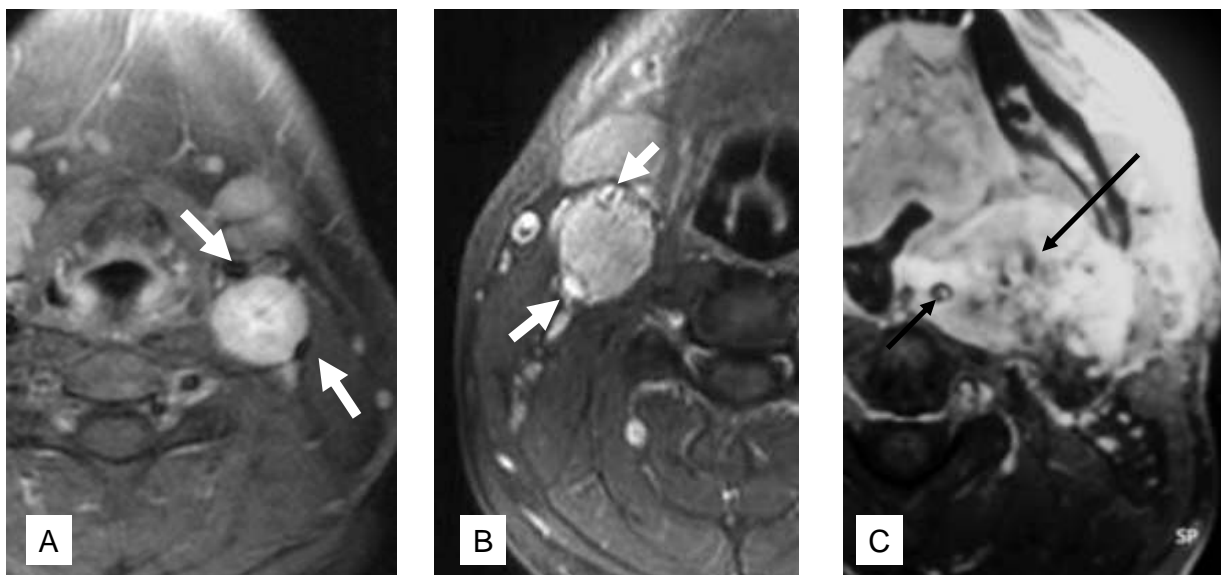
10. ХИРУРГИЯ НА ГЛОМУСНИТЕ ТУМОРИ

Гломусните тумори на главата и шията (параганглиоми на главата/шията) са добре дефинирана група тумори. Те се отличават с пространственото си разрастване, притискане или инфилтриране на съседни структури и липсата на общи симптоми като високо артериално налягане или горещи вълни. Те произлизат от парасимпатикусовата нервна система, и се оцветяват много слабо с хистологични бои, затова се класифицират като нехромафинни. Болшинството от тези параганглионерни тумори не се разпознава като такива, понеже обикновено са лекувани от хирурзи оториноларинголози, а понякога и от съдови и неврохирурзи.

Туморите на гломус каротикум са най-чести (Фигури 7, 12, 20). Те са разположени в непосредствена близост до общата сънна артерия и разклоненията ѝ външна и вътрешна сънна артерии. В близост са нервус вагус и големите вени на главата и шията. Те са много богато кръвоснабдени с множество малки кръвоносни съдове като всички параганглионерни тумори (феохромоцитомы и гломусни тумори).

Съществува специфична класификация на туморите на гломус каротикум по името на хирурга Шамблин. Шамблин клас 1 (Фигура 20А): туморите са разположени в близост до големите кръвоносни съдове-външна и вътрешна каротидни артерии, Шамблин клас 2 (Фигура 20В): туморите започват да обграждат големите кръвоносни съдове, Шамблин клас 3 (Фигура 20С): кръвоносните съдове са вътре в тумора, напълно заобиколени от него.

Оперативната намеса при тумори на гломус каротикум е изключително



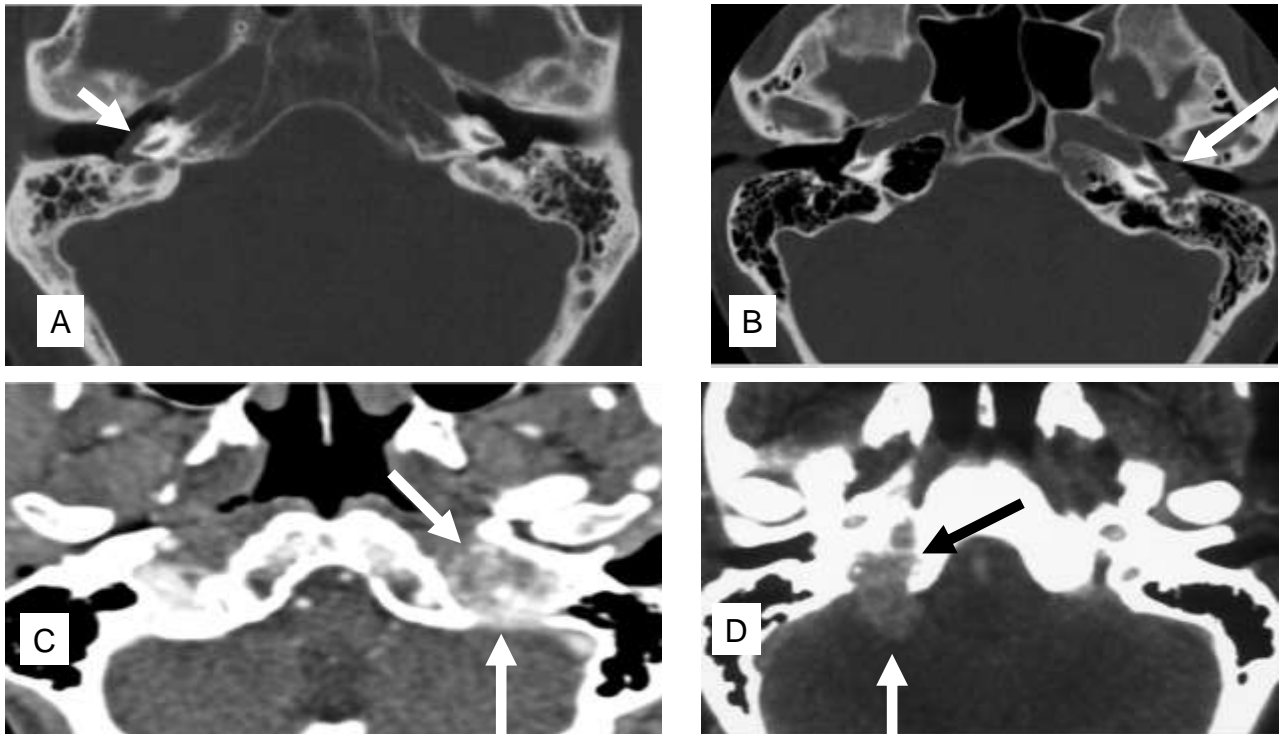
Фигура 20: Примери за класификация по Шамблин на тумори на гломус каротикум А: Тумор клас Шамблин 1 вляво, В: Тумор Шамблин клас 2 вдясно, С: Тумор Шамблин клас 3. Стрелките сочат големите кръвоносни съдове, външна и вътрешна сънни артерии. Те са локализирани извън тумора (А), прилежащи към тумора (В) и вътре в тумора (С). От Neumann et al N Engl J Med 2002; 346:1459-66, с разрешение на издателите.

предизвикателна поради близостта си до важни кръвоносни съдове и инфилтрацията им с много малки кръвоносни съдове. Тези операции са често технически много трудни и много продължителни. От една страна заобикалящите тумора кръвоносни съдове и нерви трябва да се щадят, от друга всички хранещи тумора съдове трябва да се прекъснат. Известните усложнения са драматично кървене, увреждане на краниални нерви, в частност вагуса с последици затруднено преглъщане и болки в гърлото

По-малко срещани са туморите на гломус югуларе и тимпаникум (Фигура 21). Тези две структури са толкова близо разположени една до друга, че туморите произлизащи от тях

се наричат югуло-тимпаникус тумори. Те се класифицират в 4 стадия (от А до D), според класифицията на Фиш (хирург оториноларинголог). Примери за югуларни и тимпаникови тумори стадии А до D са дадени на Фигури 21 А-D.

Класификацията спомага за подготовката за операцията и за постоперативните резултати. Пациентите с подобни тумори много често страдат от шум в ушите синхронен с всеки сърдечен удар (пулсиращ тинитус) и увреда на слуха на засегнатото ухо. Тези тумори също така се разполагат в непосредствена близост до важни артерии вени и нерви (вагален и лицев нерв), и операциите са много предизвикателни за хирурга. Перманентна увреда може да се причини както от самия тумор, така и от хирурга.



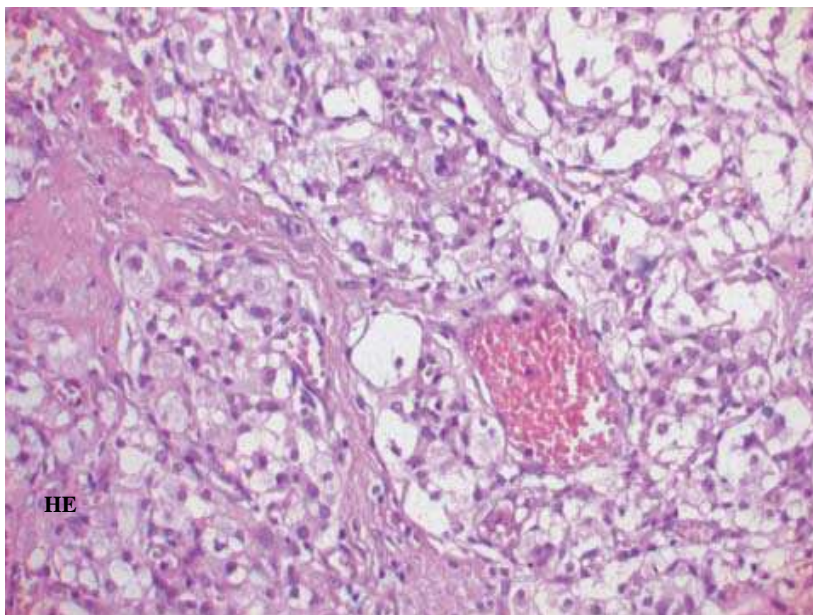
Фигура 21: Гломусни тумори на базата на черепа в района на ос петросус, стадии според Фиш от А до D. Туморите в стадии А и В произлизат от гломус тимпаникум , тези в стадии С и D от гломус югуларе. А: Фиш стадии а - тумор на десния гломус тимпаникум, КАТ хоризонтална проекция на района на средното ухо. В: Фиш стадии В - тумор на левия гломус тимпаникум, КАТ хоризонтална проекция на района на средното ухо. С: Фиш стадии С - тумор на левия гломус тимпаникум, КАТ хоризонтална проекция на района на средното ухо. D: Фиш стадии D - тумор на десния гломус тимпаникум, КАТ хоризонтална проекция на района на средното ухо. От Offergeld et al clinics 2012; 67(S2), с разрешение на издателите.

Постиженията в областта на молекулярната генетика ще имат значително влияние в лечението на гломусните тумори. В допълнение към по доброто разбиране на причините за гломусните тумори, схващането, че пациентите с мутации на гените SDHB, SDHC, SDHD имат по- висок риск за развитие на гломусни тумори плюс радиологичното им откриване води до диагностицирането на тези тумори още в асимптоматичния им стадии. Трябва да се вземе в предвид дали туморите трябва да се премахнат рано или туморите с известна бавна прогресия да се премахнат на по-късен етап. Допълнителна информация е дадена в Глава 13 - молекулярна генетична диагностика и параганглионарен синдром.

11. ХИСТОЛОГИЯ

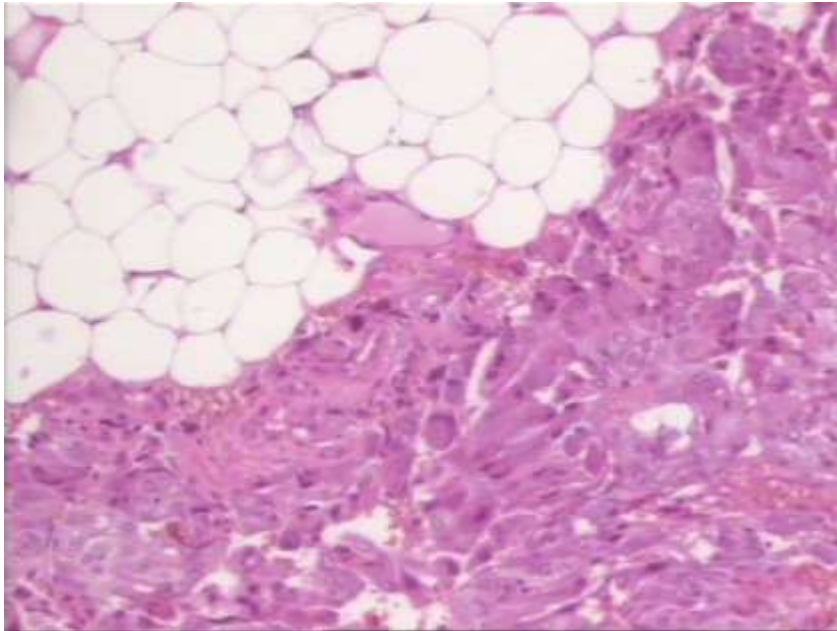
Феохромоцитомът и параганглиомите са съставени от туморни клетки и структурно поддържащи клетки подредени в гнезда и повлекла. Туморните клетки са плеоморфни, различни по големина с проминиращи нуклеоли. Тези клетки произвеждат и складират катехоламини. Прилагането на Хромогранин-А и синаптофизин доказва ендокринната природа на тези клетки. Поддържащите клетки са изтънени, имат дендритни израстъци и малки ядра. Типичен белег на тези тумори е доброто им кръвоснабдяване, състоящо се от мрежа тънки капилляри, а понякога и голям съд. При феохромоцитом могат да се наблюдават и дегенеративни изменения като зони с некрози или съединителна тъкан.

Тумора е обикновено с гнездно подреждане и е добре кръвоснабден (Фигура 22). За разлика от много други тумори, патоморфологичното изследване не винаги може да разграничи доброкачествената от злокачествената форми на тумора. Окончателното класифициране на тумора като злокачествен може да бъде направо след като се докаже наличието на метастази. Той може да метастазира в близките лимфни възли или други органи, най-често бял дроб, черен дроб или кости, така наречените далечни метастази.

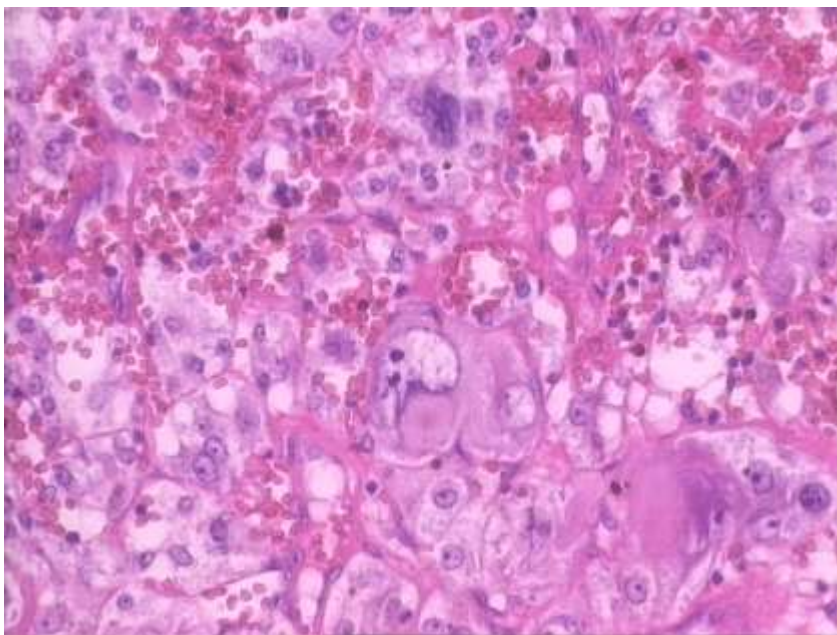


Фигура 22: Хистология на феохромоцитом. Представена е гнездовидно подредена туморна формация със срединно разположен кръвоносен съд, изпълнен с еритроцити.

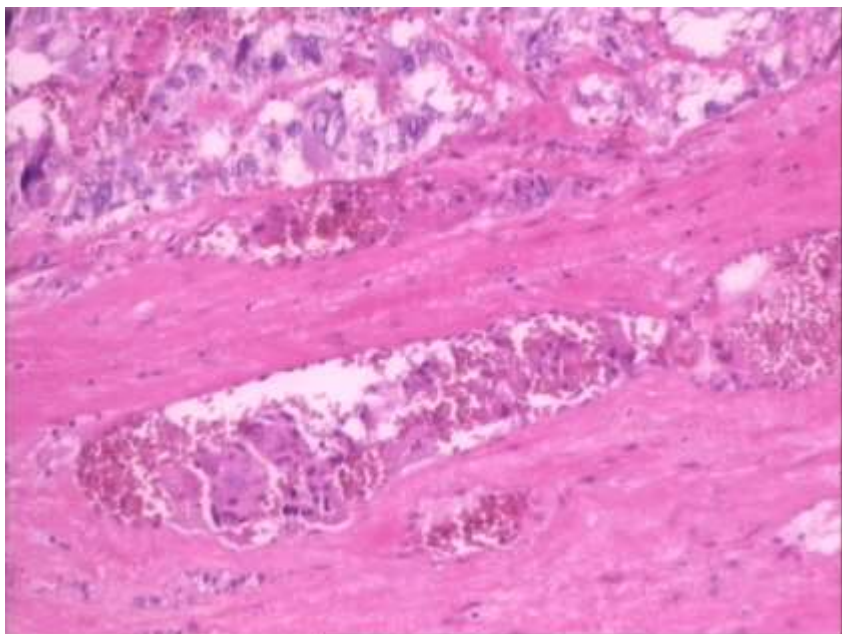
Туморът може да инфилтрира заобикалящата го мастна тъкан (Фигура 24), но това не е задължително белег на злокачествен характер. Други несигурни белези на злокачественост са клетъчен плеоморфизъм, атипични ядра (Фигура 23), повишено ниво на митоточна активност и инфилтрация в кръвоносни съдове (Фигура 25).



Фигура 23: Хистология на феохромоцитом. Ядрен атипизъм. Туморните клетки съдържат ядра с различни размери.



Фигура 24: Хистология на феохромоцитом. Инфилтрация в заобикалящата мастна тъкан (екстраадrenalна инвазия). Видима инфилтрация на тумора (долу дясно) в мастната тъкан (горе ляво).



Фигура 25: Хистология на феохромоцитом. Инфилтрация на тумора в кръвоносен съд. Туморните клетки (горе ляво) непосредствено до еритроцитите в засегнатия съд.

Хистологичното изследване се прави от патолог и понякога се градира чрез точкова система. Най-често се използва скалата за градиране по Томпсън (Таблица 2). Градирането определя възможността даденият тумор да се развие в посока на злокачествен. Все още системата на градирането не е широко приета.

Неприлагането на системата за хистологичното градиране може да доведе до съмнение у пациента, както и до недоразумения, когато например хирурга препоръчва тотална резекция на тумора, докато патолога не е в състояние да го потвърди. В случаите на такова съмнение се дава предимство на становището на хирурга.

Таблица 2: Хистологична скала за оценка на доброкачествен и злокачествен характер на феохромоцитом (PASS = Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)

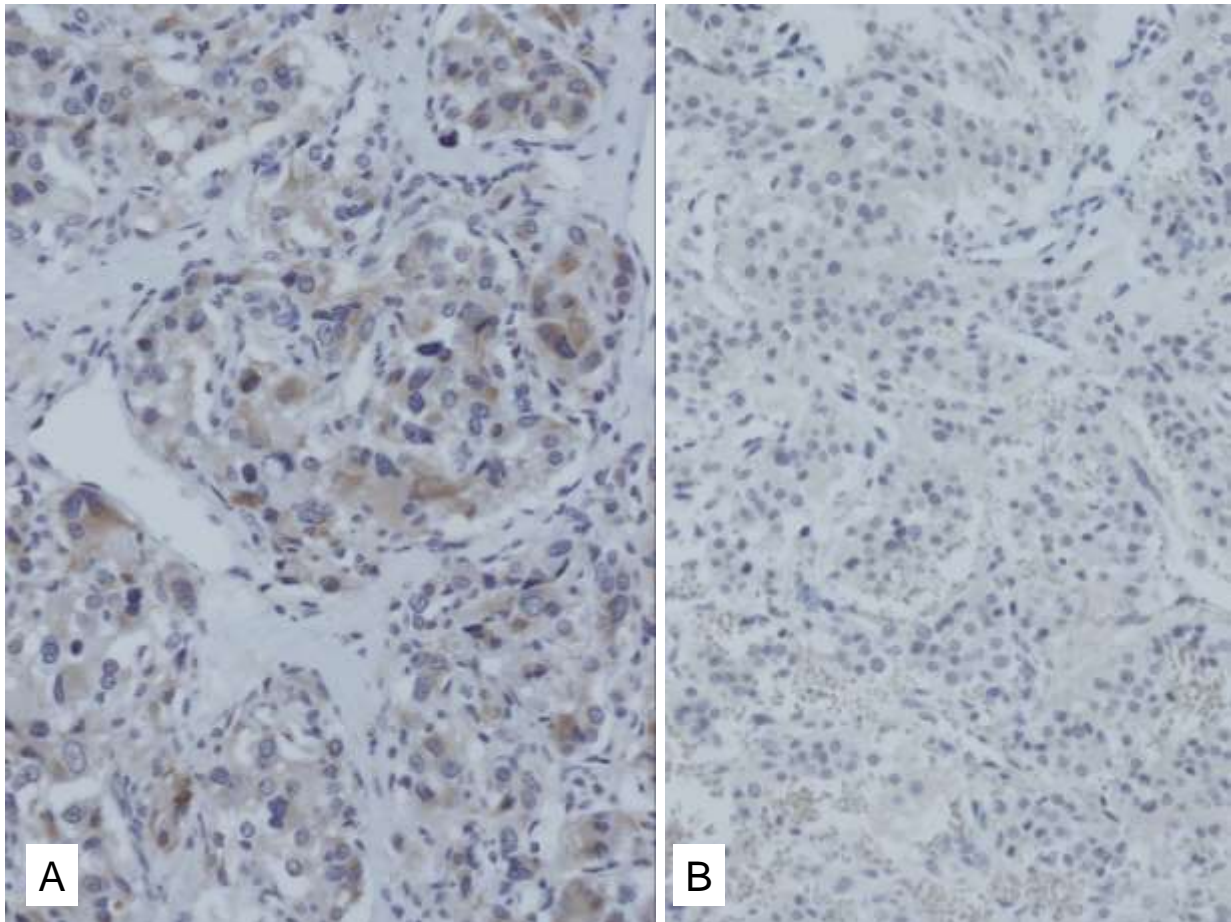
PASS < 3; тумора е доброкачествен; PASS > 4; тумора е злокачествен.

Белег	Точки
Дифузен растеж/големи повлекла от туморни клетки	2
Атипични митози	2
Наличие на некрози	2
Извънадренална инвазия	2
Висока клетъчна честота	2
Инвазия в съдовете	1
Мономорфен клетъчен състав	2
Инфилтрация в капсулата	1
Вретеновидни клетки	2
Ядрен полиморфизъм	1
Митози (> 3 при голямо увеличение)	2

Имунохистохимия

Имунохистохимичното изследване се базира на специфични протеини-антитела. За разграничаване на туморната от непроменена (прилежаща) тъкан при диагностика на феохромоцитом и параганглиом ,в рутинната имунохистохимия се използват маркерите ХромогранинА и Синаптофизин. Отскоро обаче, имунохистохимия се прилага също за верифициране на протеини, кодирани от специфични гени. Ако експресията на белтъка е налице, то е твърде вероятно нормалната структура на гена да е нарушена вледствие настъпила мутация. Например, нормално анти-SDHB показва експресия на комплекс SDHB-SDHC-SDHD чрез позитивно имунохистохимично оцветяване (Фигура 26 а).

Липсата на експресия предполага наличие на мутация в един от трите гена (Фигура 26 b)., което налага да се прецени, кой от тези гени трябва да се изследва при даден пациент.



Фигура 26: Имунохистохимия на феохромоцитом. Изследване за анти-SDHB. А. Позитивното оцветяване показва, че антиятлото е разпознало протеин. В дадения случай антиятлото е разпознало незасегнатите SDHB, SDHC, SDHD протеини. Това е нормална находка. В. Негативно оцветяване онаглеждава промени, настъпили в съответния протеин. Най-вероятно се касае за настъпила мутация в един от гените, кодиращи SDHB, SDHC, SDHD протеини. От Offergeld и др. Clinics 2012;67(S2) с любезното разрешение на издателя (пълен списък в глава Библиография).

Също така чрез имунохистохимия могат да се визуализират промени в протеините MEM127, SDHA и MAX, но са необходими повече проучвания за доказване на практическата им стойност.

12. ПОСТОПЕРАТИВНО ПОВЕДЕНИЕ

Проследяването в следоперативния период на гломусните тумори и феохромоцитомата цели да:

- 1)документира успеваемостта на операцията
- 2)да анализира риска от допълнителни тумори чрез молекулярни генетични изследванияза мутации в прицелните гени RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM21, MAX
- 3)да се обсъди хистологичната находка с пациента. В редките случаи на малигнен феохромоцитом или гломусен тумор, да се оцени ползата от лъчелечение или химиотерапия и евентуално да се започне такава.

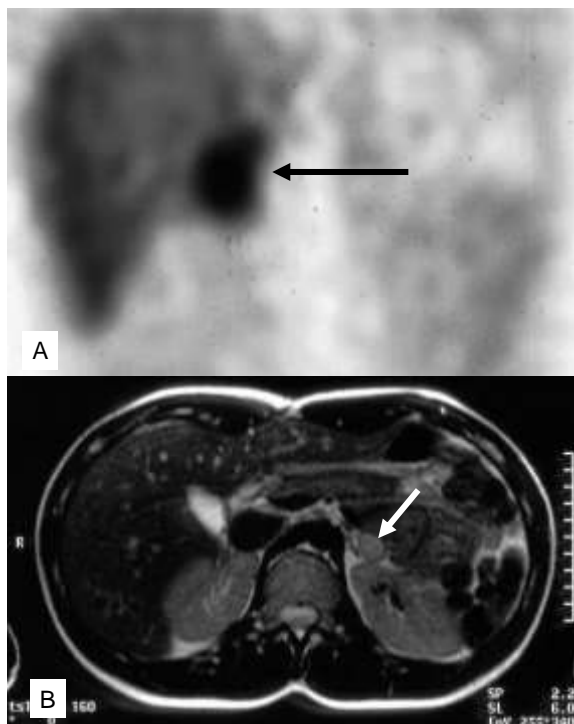
При нормални обстоятелства хирурга е този, който информира пациента, че тумора е бил напълно отстранен, поради което не се налага допълнително проследяване. Предоперативните медикаменти се спират и пациента се счита за напълно излекуван в повечето случаи. Повечето пациенти обаче остават не много доволни от тази ситуация и от факта, че имат рядък тумор, затова все пак се препоръчва проследяване, което да се извърши от ендокринолог или общопрактикуващ лекар (оториноларинголог при гломусни тумори).

Кръвното налягане трябва да се проследи неколкократно и да се нормализира без медикаменти.

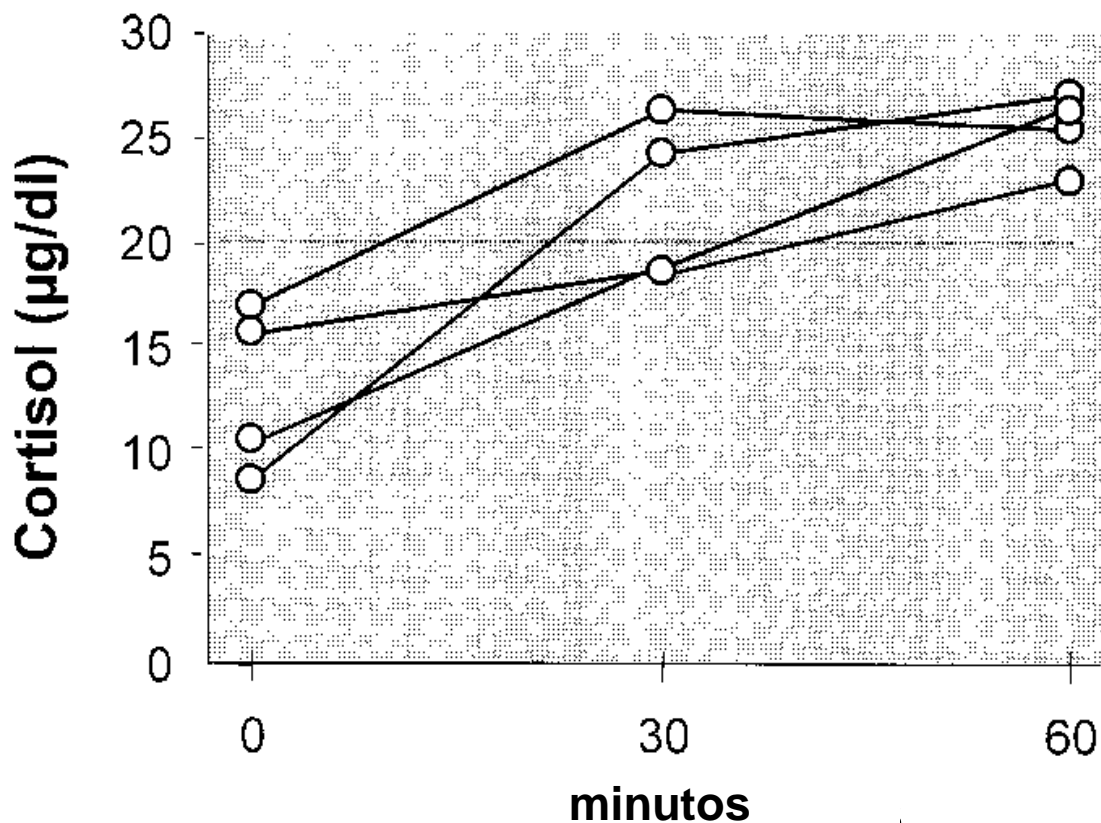
След пълното премахване на тумора повишените нива на катехоламини и/или метанефрини се нормализират. Изследването на тези хормони трябва да се повтори, за да се документира връщането на нивата им обратно до нормални стойности.

Постоперативна образна диагностика за потвърждаване пълното премахване на тумора обикновено не се извършва, ако кръвното налягане и хормоните са в нормални граници.

По-специална ситуация са случаите на билатерални феохромоцитомии или операция при тумор на надбъбречна жлеза, при пациенти които вече са претърпели предишна операция за премахване на тумор на другата (Фиг.27). В тези случаи е необходимо да се документира достатъчното продуциране на стероидни хормони чрез т.нар АКТХ-тест, дори ако пациентите нямат симптоми. За разлика от компенсаторното произвеждане на хормони на адrenalната медула от автономната нервна система, хормоните на адrenalния кортекс няма как да бъдат компенсирани. Нормалната функция на адrenalния кортекс се демонстрира с АКТХ-теста. Адrenalокортикотропния хормон се дава на пациента като се следи за повишаване нивата на кортизола на 30-тата и 60-тата минута, като теста може да се проведе амбулаторно (Фигура 28).



Фигура 27: 17-годишен мъж с мутация на VHL-гена, състояние след тотално отстраняване на дясна надбъбречна жлеза на 12 год възраст. На 17год възраст ендоскопско резециране на феохромоцитом на лява адrenalна жлеза (долу), запазвайки достатъчно адrenalна жлезиста тъкан. АКТХ теста показва нормално повишение на кортизола след АКТХ-администрация.



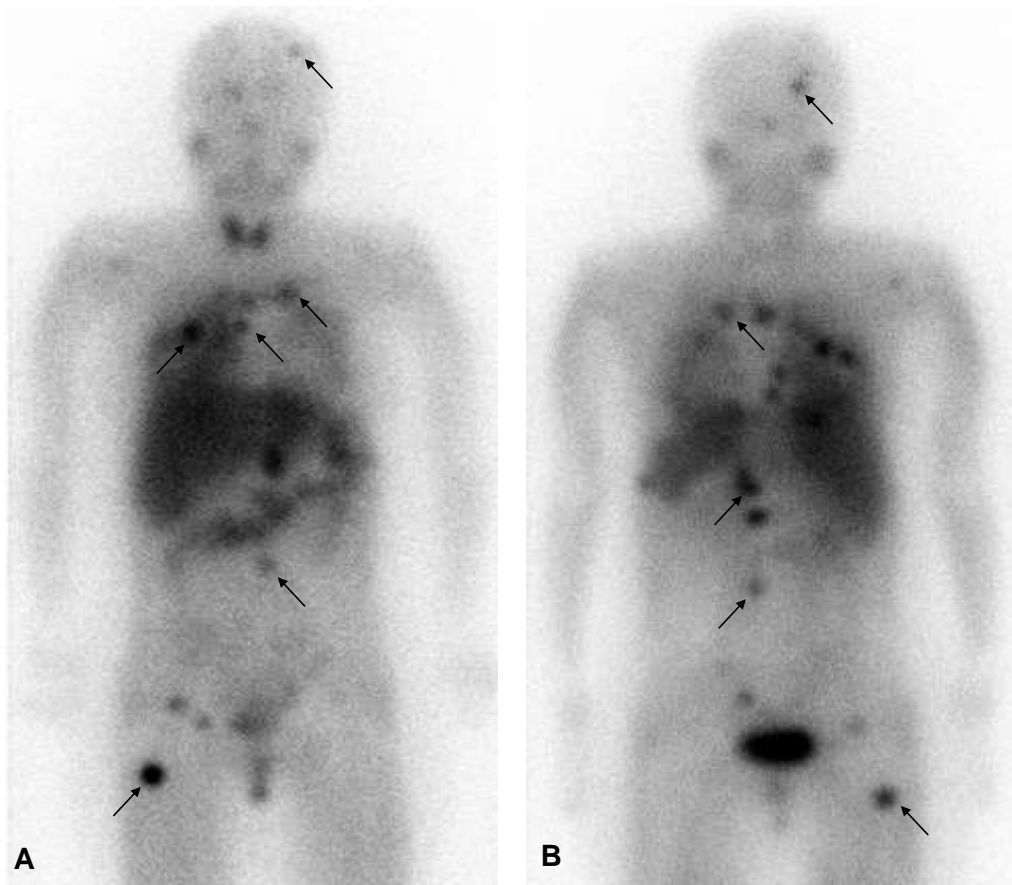
Фигура 28: Кортизол микрогр/дл/време в минути.

Кортизолови нива на четирима пациенти след ендоскопска органсъхраняваща резекция на билатерален феохромоцитом: измервания преди и след администрация на АКТХ. Очаквано повишение на кортизола над 20микрогр/дл. Наблюдава се значително повишение след прилагането на АКТХ, което показва че е бил съхранен значителен обем функционална адренална тъкан. От Neumann HP et al J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2608-10, с разрешение на издателите.

В случаите на мутация в един от засегнатите гени, се налага проследяване на състоянието за целия живот. Прецизното проследяване е описано в главата,засягаща съответните тумори.

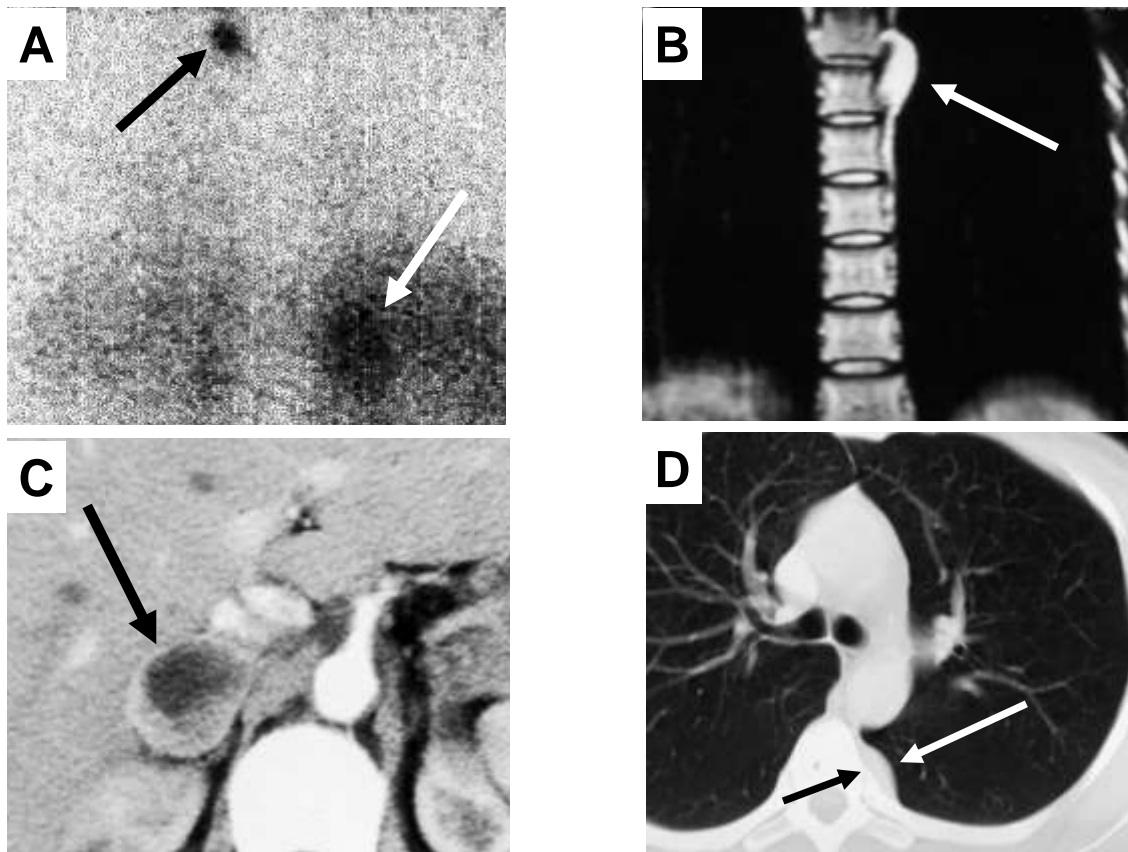
13. МАЛИГНЕНИ ФЕОХРОМОЦИТОМИ И МАЛИГНЕНИ ГЛОМУСНИ ТУМОРИ

Малигнените гломусни тумори и феохромоцитомите се лекуват по подобен начин на доброкачествените. Феохромоцитомите обикновено са доброкачествени. Само 5-10% са малигнени, а малигнените гломусни тумори са още по редки. Диагнозата за малигнизация на феохромоцитома/гломусните тумори се поставя при откриване на метастази и потвърждение с хистология. Метастазите допълнително се потвърждават с КАТ или ЯМР и съответстващо повишение на нивото на катехоламините. Още по - точни са образните методики използващи 123-йод-МИБГ, 18-Ф-ДОПА, 18-Ф-ФДГ, 68-ГА-ДОТАТОК или 68-ГА-ДОТАТАТЕ-ПЕТ/КАТ. Метастазите обикновено се локализират в лимфните съдове, белия и черния дроб, костите (Фигура 29).



Фигура 29: 123-йод МИБГ сцинтиграфия на 16 годишен пациент с малигнен феохромоцитом. Стрелките показват костните метастази-фронтален изглед, б-изглед отзад. Изследването е основата за терапия с високи дози 131-йод-МИБГ.

Присъствието на множествени феохромоцитом извън надбъбречните жлези, (например в коремната кухина, където те могат лесно да бъдат объркани за метастатични лимфни възли или фалшиво диагностицирани като метастази, докато всъщност са мултиплени тумори), понякога може да доведе до поставяне на фалшива диагноза малигнен феохромоцитом (Фигура 30).



Фигура 30: Фалшива диагноза малигнен феохромоцитом. 123-йод-МИБГ скитиграфия, изглед отзад(А) показва феохромоцитом разположен в надбъбр.жлеза (бяла стрелка). Същия тумор е показан на (С) използвайки КАТ в апикален изглед. В допълнение повишено захващане по средната линия високо в торакса е интерпретирано като метастаза. Същото се вижда на В и С с използване на ЯМР (черна стрелка) фронтален (В) и апикален (D) изглед, което съответства на типичния вид на екстраадrenalен феохромоцитом с типична локализация в параганглий. Тази 33 год пациентка има мутация в SDHD гена, които мутации често се наблюдават при пациенти с множествени тумори. От Vaush B et al Ann N Y Acad Sci 1073:122-137 (2006), 2006, New York Academy of Science, с разрешение на издателите.

Индикация за лечение е наличието на метастази. Все пак ако метастазите в лимфните съдове са били напълно отстранени или хистологичните променив туморите могат да бъдат описани само като показателни за потенциална малигненост, няма индикации за лечение. Такива пациенти трябва само внимателно да се проследяват.

Най-важното лечение е оперативното. По възможност всички метастази трябва да се отстранят. Другите лечебни подходи имат съмнителен ефект.

Радиоизотопно лечение

131-йод-МИБГ терапията представлява облъчване с радиоактивен йод-131, който е свързан с МИБГ и се използва, когато са били открити метастази с 123-йод-МИБГ сцинтиграфия. 131-йод-МИБГ стандартна терапия използва доза от 3,7 до 11,2 ГБкна на курс, като обикновено се налагат няколко курса лечение. Екипът на П.А.Фитцджералд в Сан Франциско използва лечение със значително по-високи дози от 29,6 ГБК. Странични ефекти могат да бъдат значителното намаляване в броя на левкоцитите и тромбоцитите (неутропения и тромбоцитопения), ето защо такава високодозова МИБГ терапия трябва да се предхожда от събиране на стволови клетки на пациента. 177-лутеции ДОТАТЕ,90-и-ДОТАТОК или 90-И-ДОТАТАТЕ лечението е алтернатива при малигнени феохромоцитом с метастази открити чрез 68-гадолиний-ДОТАТОК или 68-гаДОТАТАТЕ-ПЕТ/КАТ или соматостатин рецепторна сцинтиграфия (Октреоскан). 90-и-ДОТАТОК или 90-и-ДОТАТАТЕ лечението използват доза от 1,5Гбк/м² или фиксирана доза от 7,4Гбк за 177-лу-ДОТАТЕ. Обикновено се прилагат 4 курса с интервал от два месеца.90-и-ДОТАТОК или 90-и-ДОТАТАТЕ могат да доведат до бъбречна увреда, поради което следва да се вземат предварителни мерки. Честотата на успеваемост е трудно да бъде оценена, като най-често за успешно лечение се смята липсата на прогресия на болестта.

Химиотерапия

Химиотерапията на малигнения феохромоцитом се извършва в комбинация с лъчелечение, или самостоятелно ако лъчелечението е било неуспешно. Комбинацията от циклофосфамид, винкристин и дакарбазин (т.нар. Авербух протокол СВД) е

стандартната химиотерапия при малигнени феохромоцитомии. Двудневния курс се повтаря 3-6 пъти през интервали от месец в зависимост от отговора и толерантността към лечението. Успеха на лечението се измерва с намаляването на плазмените или урина-катехоламини и намаляване размера на тумора. Пълна ремисия се наблюдава в 20% от пациентите, а частична в 45%

След неуспешна СВД-терапия могат да бъдат използвани други вещества като виндесин/ДТИК, АраК, STD+Антрациклин, или комбинации от вепесид, кабоплатин, винкристин, циклофосфамид, адриамицин или темозоломид. Нови, експериментални терапии включват лечение с ХСП-90 и хТЕРТ инхибитори, ломустин, капецитабин, талидомид, ланалидомид, сунитиниб, сорафениб, темсилолим, бевацизумаб или комбинация от изброените. Най-предпочитаната терапия в момента е със сунитиниб.

Съхраняване на стволови клетки на пациента

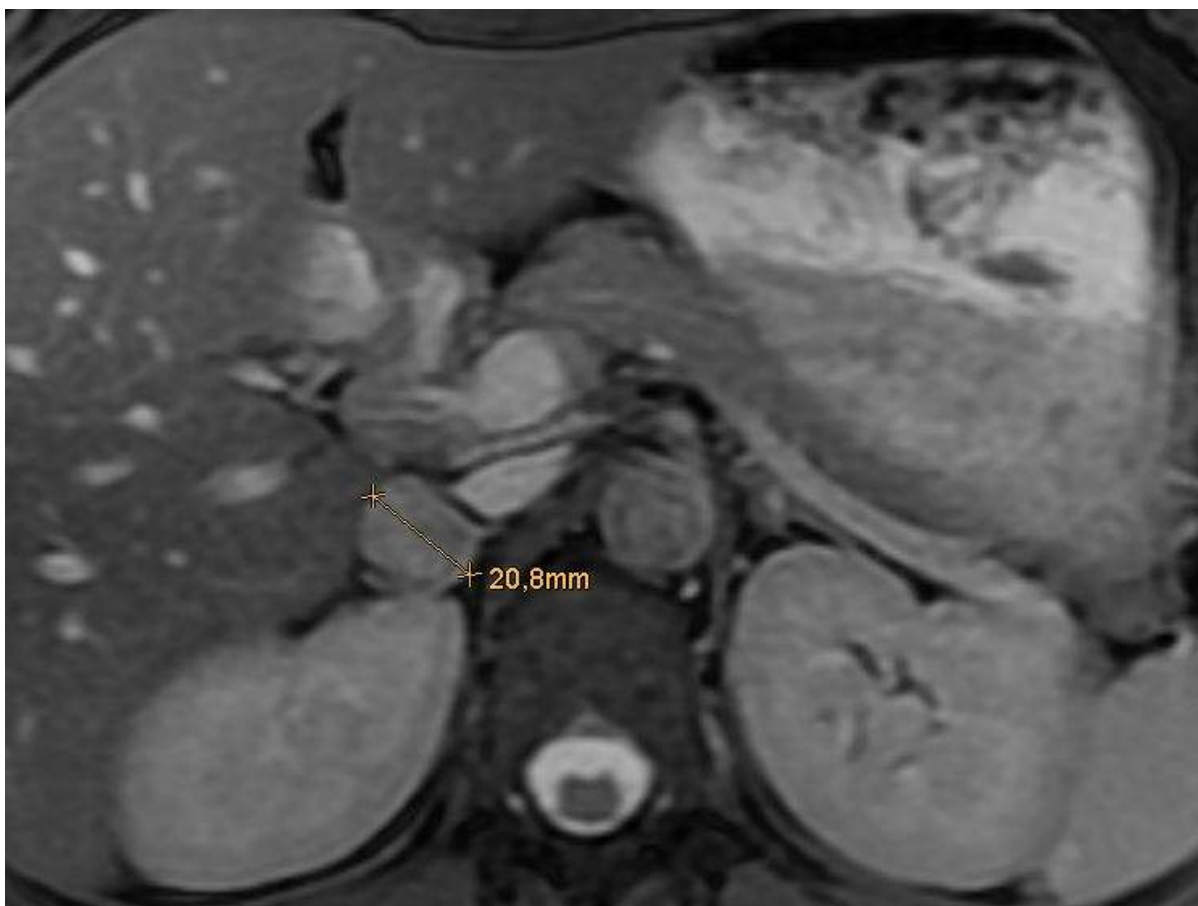
Препоръчва се да се направи автоложна афереза на стволови клетки преди планирана химиотерапия или високодозна МИБГ. Тя служи за съхраняване на автоложни стволови клетки на пациента при евентуален срив в броя на имунните клетки-аплазия след подобна терапия. Това се налага особено при налична инфилтрация на туморни клетки в костния мозък. Подобно съхранение на стволови клетки при тези пациенти е много трудно. Събирането на клетките се предхожда от стимулация със Г-ЦСФ (Неупоген или Граноцит), който се прилага инжекционно няколко дни подкожно. Мобилизация на стволови клетки с използване на циклофосфамид в днешно време се използва само в изключителни случаи.

14. РЕДКИ ИЗКЛЮЧЕНИЯ

Феохромоцитом по време на бременността

Честотата на феохромоцитома по време на бременността е изключително рядка, но много опасна ситуация. Има едва няколко такива случая описани в мед.литература и в регистъра на Фрайбург. Ако бъде неразпознат и нелекуван, хода на болестта по време на бременността може да бъде животозастрашаващ.

Няма много добре документирани случаи на феохромоцитом по време на бременност (Фигура 31) показва феохромоцитом 2,5/2см, който е бил асимптомнен по време на бременността, а кръвното налягане е било документирано до 38г.с. Пациентката е демонстрирала остра хипертонична криза и е била диагностицирана с прееклампсия. Било е извършено секцио по спешност, родено е здраво дете. Постоперативните изследвания са включвали търсене за протеинурия, но резултата е бил нормален, което не е характерно за прееклампсия. След това поради съмнение за стеноза на реналните артерии, друга възможна причина за хипертония, е било извършено УЗИ на бъбреци, което показва случайно откриване на находка в дясната надбъбр жлеза. Метанефрините са били повишени, а МИБГ сцинтиграфията-позитивна.



Фигура 31: Бременна пациентка с феохромоцитом, тумор 2/2,5см диаметър, пациентката има нормално кръвно налягане, добре документирано до 38г.с., когато то значително се повишава.

Друг случай е докладван през 1979. 22 год пациентка се оплаква от болки в продължение на 6 месеца, освен това има много силно главоболие и топли вълни. Кръвното налягане е било постоянно много високо (280/120), цезарово сечение и премахване на феохромоцитома са извършени в 9 мес от бременността. И майката и детето преживяват и са здрави. Години по-късно майката е диагностицирана с болестта на фон Хипел-Линдау, която всъщност е причинила феохромоцитома.

Ранното разпознаване и правилната интерпретация на симптомите на болестта по време на бременност е от изключителна важност за диагнозата на феохромоцитома. Потенциално животозастрашаваща в миналото операция, понастоящем тя може да бъде извършена ендоскопски във втория триместър от бременността с изключително нисък

риск както за майка така и за плода. Предхирургичната медикаментозна подготовка с цел предотвратяване сърдечносъдови усложнения за бременните пациентки не се различава от тази за всички останали пациенти.

Феохромоцитом при деца и подрастващи

Възникването на феохромоцитом при деца както при възрастните практически повдига въпроса за етиологията (причината) на болестта. Феохромоцитом може да възникне в ранна детска възраст, както е споменато при някои феохромоцитом-асоциирани синдроми (Глави 14-17). При тях възрастта, на която се поставя диагнозата е много по-ранна в сравнение със спорадичните случаи. Анализ на пациентските данни на Интернационалния Регистър във Фрайбург показва, че честотата на феохромоцитом асоцииран с такива синдроми при деца (4-10 г.) е около 90%, а при подрастващи (11-18 г.) е около 70%. Като в по-голямата част от тези случаи са налице генетична мутации, от които най-често в VHL гена.

15. МОЛЕКУЛЯРНА ГЕНЕТИЧНА ДИАГНОСТИКА

Целта на молекулярната генетика е да диагностицира вродени заболявания. Откриването на вродените форми на феохромоцитом или гломусни тумори би позволило осъществяване на превенция и адекватно проследяване на пациентите. Индивидите носители на специфична мутация са подложени на по-висок риск към по-различно клинично протичане на болестта, свързан с мутирал ген: например, възрастта на пациента към момента на поставяне на диагнозата, локализация на тумора, броя на туморите, доброкачествен или злокачествен характер на туморите, тези на автономната система (параганглийни тумори) или извън тази система, като например тумори на щитовидна жлеза, кожа, око, централна нервна система, бъбреци и панкреас.

„Класическите” заболявания, които формират групата на вродените, заедно с феохромоцитомата и гломусните тумори са мултиплената ендокринна неоплазия тип 1, Фон Хипел-Линдау синдром, неврофиброматоза тип 1 и параганглийни синдроми тип 1-4. Тези заболявания са обобщени в Таблица 3 със съответните характеристики. Подробно описание е дадено в Главите 14 до 17.

Молекулярен генетичен анализ.

Молекулярния генетичен анализ използва същите принципи. За анализ на генетичен материал се използва кръвна проба. В зависимост от търсения ген, се синтезират и анализират няколко малки фрагмента на кодиращия регион (екзони) използвайки метода на PCR (полимеразна верижна реакция). Тези фрагменти се секвестират. Тъй като секвестрирането е относително скъп метод, в практиката се използват и други методи за доказване на мутации в търсения ген.

Таблица 3. Вродени заболявания протичащи с наличие на феохромоцитом или гломусни тумори.

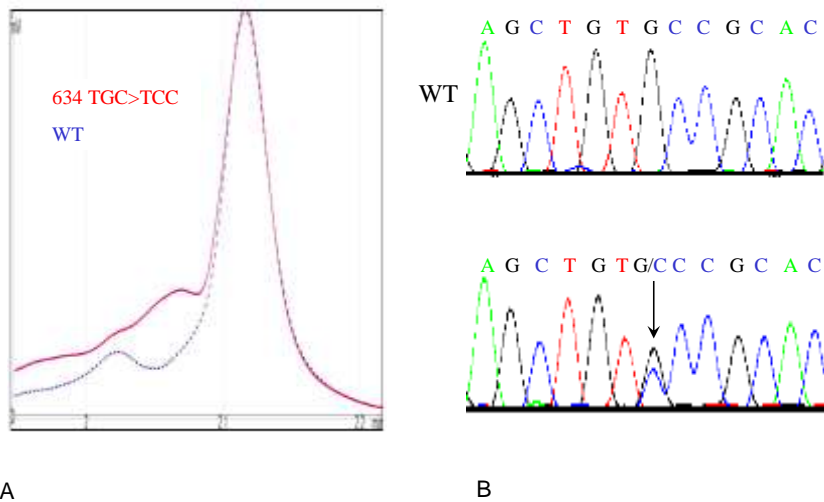
	МЕН 2	ФХЛ	НФ1	ПГ1	ПГ3	ПГ4
Възраст към момента на диагноза	< 30 г.	30 г.	42 г.	32 г.	41 г.	31 г.
Единичен/множест тумор	33%/67%	42%/58%	83%/17%	26%/74%	89%/11%	72%/28%
Локализация надбъбр./извън надбъбр.	Почти винаги в надбъбреци	88%/12%	94%/6%	53%/21%	Много рядко	28%/50%
Гръден феохр	Изключително рядко	рядко	Много рядко	18%	Много рядко	9%
Гломусни тумори	Много рядко	Много рядко	Много рядко	79%	100%	31%
Малигнитет	4%	рядко	12%	рядко	Няма наблюдения	35%
Други тумори	Медуларен карцином на щитовидна жлеза	Ангиом на ретина, хемангиобластом на ЦНС, бъбречнокл. Карцином, карцином на панкреаса	Неврофибром, хамартом на ириса,	не	не	Бъбречнокл. карцином
Вроденост	Автозомно-доминантно*	Автозомно-доминантно	Автозомно-доминантно	Автозомно-доминантно	Автозомно-доминантно	Автозомно-доминантно
Гени	RET	VHL	NF1	SDHD	SDHC	SDHB
Хромозомна локализация	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Номера на ексоните	21	3	60	4	6	8

*приложимо единствено към деца носители по бащина линия

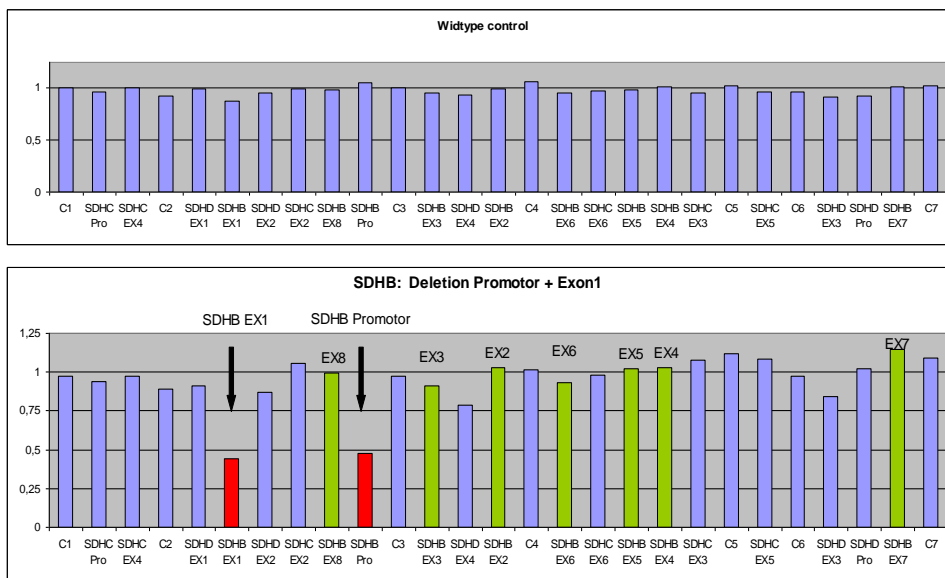
Адаптирано от Bausch et al. N Engl J Med 2006

Единият метод е така наречения DHPLC метод (метод на течна хроматография), чрез проследяване и сравняване на криви (Фигура 32).

За доказване на големи делеции в гена (един или няколко ексона) се използват методите MLPA (Фигура 33) или QMPSF, и двата метода са варианти на PCR. Всички споменати дотук генни мутации са обобщени в Глава 22.



Фигура 32: Хроматография (така наречен DHPLC метод) и секвенция. А. DHPLC. Вижда се ясната разлика между червената крива и нормалната крива, обозначена с пунктир. В. Съответните секвенции, обозначаващи нормалната находка (WT) – горе и долу двойния пик в синьо (С-цитозин) и черно (G-гуанин). Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5. С любезно разрешение на издателя.



Фигура 33: Подтвърждаване на голяма делеция на SDHB гена чрез MLPA метода. Горе: норма. Долу: мутация. Намаляване на стълбчето на половина е индикация за наличната мутация. Тази графика показва мутации в SDHB ексон 1 (SDHB ex1) и водещия промуотър (SDHB промуотър) (червени стълбчета). Другите екسونи на SDHB са в зелено и са 100% от тяхната височина.

Структура и анализ на кандидат-гени

MAX ген

Генът MAX е нов ген идентифициран при пациенти с вродени параганглийни тумори. Този ген състои от 5 ексона. Мутациите в него са открити при пациенти с наличен едно- или двустранен феохромоцитом под 30 годишна възраст към момента на поставяне на диагнозата. Доказано е наследяване по бащина линия сред засегнатите индивиди. Това означава, че децата ще имат туморно заболяване само в случая, когато носител на гена е бащата. Въпреки получените данни, необходими са допълнителни изследвания относно мутациите в MAX гена.

NF1 (HФ1) ген

NF1 е един от най-големите гени. Той състои от 60 аксона. Мутации, свързани с развитието с феохромоцитом, са открити разпръснати в целия ген. Допълнително, има съобщения за открита голяма делеция в NF1 гена, асоциирана с феохромоцитом. По-важно е, че пациентите с този тумор и мутации в NF1 гена имат и кожни прояви на неврофиброматоза тип1. Въпреки тези данни, генетичния анализ на NF1 не се препоръчва, поради своята изключително висока цена.

RET ген

Анализът на RET гена показва, че наличните в него мутации създават предпоставка към развитието на множественна ендокринна неоплазия тип 2 (МЕН 2). Това заболяване е описано в Глава 14.

Генетичното изследване на RET гена е необходимо да се предприеме в случаите, когато пациента има пряк роднина с доказан медуларен карцином на щитовидна жлеза. Често

обаче, фамилната история не може да бъде достатъчно проследена и феохромоцитомата се явява първи симптом.

RET генът се състои от 21 ексона. При почти всички пациенти с МЕН 1 има открити мутации в RET гена. Тези мутации са представени само в някои от всичките 21 ексона. Следователно е необходимо да бъдат изследвани само засегнатите ексони, като в някои ексони мутациите са оказват много чести, в други са по-редки, а в трети има доказани единични случаи.

Пълен списък на мутациите в RET гена може да се открие на интернет страница: http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m.

Повечето мутации (75% от пациентите с МЕН2) са локализирани в 634 кодон на ексон 11. По-редки са мутации на кодоните 609, 611, 618 и 620 на ексона 10. Тежките форми на МЕН 2 синдрома, още обозначени като МЕН 2В, са свързани с агресивно протичане на заболяването и наличие на мутации в кодон 918, ексон 16. Само при 50% от пациентите с МЕН 2 синдрома се открива наличие на феохромоцитом и то в асоциация с мутации в ексони 10,11 и 16. Авторският колектив има данни само за 1 пациент с мутация в ексон 13 от общо 2000 изследвани пациенти с наличие на феохромоцитом и гломусни тумори.

Няма описани делеции на големи фрагменти (един или няколко ексона) при пациенти с МЕН 2, което прави допълнителните проучвания и анализ на този ген излишни.

Почти всички пациенти с МЕН 2 развиват медуларен карцином на щитовидната жлеза, който може да се диагностицира чрез доказване на повишено серумно ниво на калцитонин.

Тъй като по-голямата част от пациентите с МЕН 2 развиват феохромоцитом в по-напреднала възраст (когато вероятността медуларния карцином на щитовидна жлеза да е диагностициран е много голяма) възможността нивата на калцитонин да са в норма е много ниска.

SDHA ген

SDHA е нов ген, открит при пациенти с наследствени параганглийни тумори. SDHA гена се състои от 15 ексона, което прави генетичния му анализ изключително трудоемък и скъп. Мутациите в SDHA гена са открити при пациенти по-млади от 30 години към момента на диагностициране, с множествени, екстраадrenalни тумори, по-голям процент от които са злокачествени. Наличната информация обаче е недостатъчна и са необходими допълнителни проучвания за мутации в този ген.

SDHB ген

SDHB генът се изследва при пациенти с параганглиен синдром тип 4 (описан в Глава 14). Пациентите с мутации в SDHB гена имат по-голяма вероятност да развият феохромоцитом в надбъбречните жлези, екстраадrenalни феохромоцитомы локализиращи в коремната, гръдната и тазовата кухини, както и гломусни тумори. Много рядко мутациите в SDHB гена водят до развитие на тумори в други органи, като например бъбречноклетъчен карцином, който се среща по-често при пациенти с ФХЛ синдром.

SDHB генът състои от 8 ексона и съдържа кодове за протеин (SDHB) изграден от 280 аминокиселини. Мутации са възможни във всичките 280 кодона.

Списъкът с всички мутации се намира на долупосочената интернет страница:
http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB

Избраните мутации в SDHB гена, открити от автора в лабораторията във Фрайбург, са описани в Глава 22.

SDHC ген

SDHC генът се изследва при пациенти с параганглиен синдром тип 3 (Глава 17). Пациентите с мутации в SDHC гена в повечето случаи развиват само гломусни тумори. Много рядко се откриват мутации в SDHC гена при пациенти с феохромоцитом на надбъбречни жлези, акстраадренален феохромоцитом, локализиран в гръдната или коремната кухина. Следователно генетичния анализ на SDHC гена следва да се предприема само при пациенти с диагностицирани гломусни тумори.

SDHC генът се състои от 6 ексона и кодира протеин (SDHC) изграден от 169 аминокиселини. мутации могат да възникнат във всичките 169 кодона.

Списъкът с всичките мутации се намира на долупосочената интернет страница:
http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC

Избраните мутации в SDHC гена, открити от автора в лабораторията във Фрайбург, са описани в Глава 22.

SDHD ген

SDHD генът се изследва при пациенти с параганглиен синдром тип 1 (Глава 17). Пациентите с мутации в SDHD гена могат да развият феохромоцитом на надбъбречни жлези, акстраадренален феохромоцитом, локализиран в коремната, гръдната или тазовата кухини, както и гломусни тумори. Често при пациенти с мутации в SDHD гена се откриват повече от 1 тумор.

SDHD генът състои от 4 ексона и кодира протеин (SDHD) изграден от 160 аминокиселини. Могат да се открият мутации във всичките 160 кодона. Списъкът с всички мутации се намира на долупосочената интернет страница: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD

Избраните мутации в SDHD гена, открити от автора в лабораторията във Фрайбург, са описани в Глава 22.

SDHAF2 (SDH5) ген

Мутации в SDHAF2 гена са открити съвсем наскоро при пациенти с гломусни тумори. Синдромът асоцииран с мутации в този ген е параганглиен синдром тип 2 (Глава 17). До момента в света са открити само 2 фамилни рода с мутации в този ген. Следователно скрининга за тази мутация следва да се предприема само сред пациенти с доказани гломусни тумори и положителна фамилна анамнеза. Засегнатите индивиди наследяват мутация по бащината линия.

SDHAF2 генът се състои от 4 ексона и кодони за протен (SDHAF2) изграден от 167 аминокиселини. При проведено изследване сред голяма популация от пациенти с гломусни тумори само 1 пациент е показал мутации в SDHAF2 гена.

TMEM 127 ген

TMEM 127 генът е също един от новооткритите гени при пациенти с параганглийни тумори. Той се състои от 3 ексона, в които мутациите са разпръснати сред 239 кодона. Мутациите в TMEM 127 гена са доказани при пациенти по-млади от 42 години към момента на поставяне на диагнозата, с множествени, екстраадренални тумори, някои от които със злокачествен характер. Получените до момента данни не са достатъчни, което

е предпоставка за допълнителни изследвания за намиране на точната локализация на мутациите в този ген.

VHL ген

VHL (ФХЛ) генът се изследва при пациенти с фон Хипел-Линдау синдром (Глава 15). На скрининг подлежат пациентите с феохромоцитом асоцииран с хемангиобластом на ЦНС, хемангиом на ретината или имащи преки роднини с горепосочените заболявания. Тези тумори водят до зрителни нарушения, засягащи едното или двете очи. Пациентите трябва да бъдат подробно разпитвани за оплаквания от зрителни нарушения. Туморите на нервната система най-често са разположени в малкия и гръбначния мозък. Пациентите с ФХЛ синдром също така могат да развият бъбречен карцином, така че изчерпателната фамилна анамнеза е от изключително значение в тези случаи. Рядко обаче феохромоцитомата се явява първи симптом на това заболяване.

VHL генът се състои от 3 ексона и кодира протеини (pVHL) изградени от 213 аминокиселини. Мутации са открити в аминокиселини от 54 до 213 (съответно кодони 54-213). Обозначаването на нуклеотидите се е променило във времето. Новото обозначаване съдържа 213 нуклеотида. Например старото обозначение на Шварцвалдовата мутация VHL 505 T>C, сега се обозначава като 292 T>C (p.Y98H). Списъкът с описаните мутации е представен на следната интернет страница:

<http://www.umd.be/VHL/>

Кога пациентът подлежи на скрининг за генетични мутации?

Кой ген е необходимо да бъде изследван?

Отговорите на тези въпроси се базират на данните, получени в резултат на научно-изследователски проекти за феохромоцитом и гломусни тумори, проведени от автора и

спонсориран от Немскоко дружество за туморите (Dautsche Krebshilfe). Всички получени резултати са внесени в Международен регистър за феохромоцитом и гломусни тумори (Фрайбург, Германия). По-голямата част от изследваните пациенти (около 950) са от Германия. Около 20-30% от пациентите с диагностициран феохромоцитом и около 27% от пациентите с гломусни тумори могат да са носители на генетична мутация. Тези данни повдигат въпроса относно целесъобразността на генетичното изследване и, ако се предприема такова, какъв точно ген да бъде изследван. Рискът от заболяване е по-висок при тези пациенти и дълго време в практиките се подлагаха на генетичен анализ. Но в никакъв случай не трябва да се пренебрегва финансовата страна на проблема.

Феохромоцитом - важни данни от медицинската история на пациента

Преди да се пристъпи към извършване на генетичния анализ, е необходимо да се набави информация, насочваща към определен ген. Важна е възрастта на пациента към момента на диагностицирането. Пациенти, на които е открито заболяване на възраст между 30-45 години, е по-вероятно да са носители на генна мутация.

Също така необходими да се взимат предвид са и придружаващите заболявания. Наличието на медуларен карцином на щитовидна жлеза би насочило вниманието към мутации в RET гена, хемангиом на ретината или хемангиобластом на ЦНС - към мутации в VHL гена. В случаите с наличен карцином на бъбрека е необходимо първо да се изследва VHL гена, и след негативен резултат - SDHB гена. Пациентите с комбинация от феохромоцитом и гломусни тумори трябва се изследват за мутации в SDHD и SDHB гени, докато пациенти с неврофиброми или фамилна анамнеза за неврофиброматоза тип 1 не са обект на генетичен анализ, понеже е почти сигурно, че те са носители на мутация в NF1 гена.

Фамилната анамнеза и състоянието на преките наследници също трябва да се има предвид. Особено внимание трябва да се отдава на гореспоменатите разстройства. Тази информация би насочила вниманието към специфичния ген и възможната мутация в него.

Млади пациенти (по-млади от 45 години към момента на диагностициране) с положителна фамилна история, множествени тумори, тумори с извънадренална локализация и такива със злокачествен характер биха могли да са носители на мутации, представени на Фигури 34 до 39. Научната литература предлага алгоритми за провеждане на генетични изследвания, които се различават един от друг, според авторския колектив.

Гломусни тумори - важни данни от медицинската история на пациента

Пациентите с доказани гломусни тумори се изследват само за мутации в SDHB, SDHC и SDHD гените. Гломусните тумори рядко могат да се срещнат в съчетание с MEN 2, ФХЛ и НФ1 синдроми. В тези случаи те обикновено се диагностицират след като бъде открито основното заболяване, затова не се препоръчват генетично изследване на пациенти с MEN 2, ФХЛ и НФ 1 синдроми асоциирани с гломусни тумори, освен ако са налице други съпътстващи неоплазми. Младата възраст (под 40 г.), множествени гломусни тумори, наличие на феохромоцитом и злокачествен характер на туморите могат да бъдат насочващи към изследване на конкретен ген: мутациите в SDHB гена се проявяват с наличие на единичен екстраадrenalен, рядко злокачествен тумор; мутациите в SDHC гена с единичен доброкачествен гломусен тумор, а тези в SDHD гена - с доброкачествени, множествени тумори с надбъбречна и извънадренална локализация.

Обобщение за пациентите с единичен доброкачествен феохромоцитом на надбъбречна жлеза.

Всички гени: вероятността за мутация е много малка при пациенти над 30 години към момента на диагностицирането, освен ако има индикации от страна на фамилната анамнеза, специфична локализация на тумора, броя или злокачествения им характер.

MAX генът: наличната информация е ограничена и касае само адренални тумори.

NF1 генът: Наличие на кожни и очни симптоми при всички пациенти. Генетичен анализ не е необходим.

RET генът: Всички пациенти с налична мутация на RET гена са с диагностициран медуларен карцином на щитовидна жлеза. Те също показват повишени нива на калцитонин. Има описани мутации само в ексоните 10,11,13 и 16. Анализ на RET гена е оправдан само в случаите на повишено ниво на калцитонин или диагностицирането на медуларен карцином на щитовидна жлеза.

SDHA генът: публикуваните данни са оскъдни и сочат, че болестта е още в процес на проучване.

SDHB генът: Много редки случай на фамилна анамнеза за феохромоцитом или гломусни тумори. Наличието на множествени тумори също е рядко. Генетичен анализ е препоръчителен.

SDHC генът: Туморите локализиран в надбъбречни жлези са много редки. Не се препоръчва генетичен анализ.

SDHD генът: Около 50% от пациенти развиват гломусни тумори. Другата половина има данни за позитивна фамилна анамнеза за наличие на феохромоцитом или гломусни

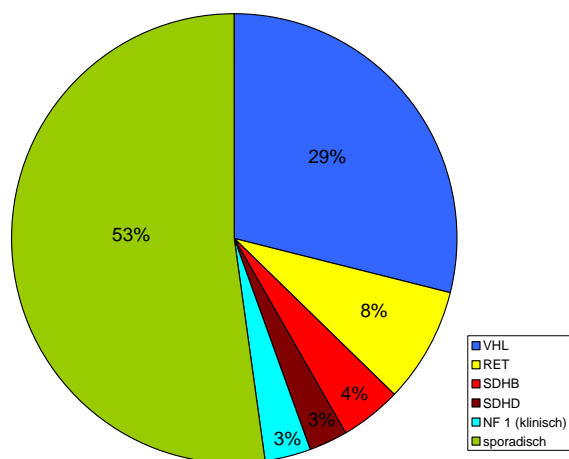
тумори. Генетичен анализ е особено препоръчителен в случаите, когато бащата на пациента е с диагностициран феохромоцитом или гломусен тумор.

SDHAF2 генът: Няма описани тумори с локализация в надбъбрека. Не се препоръчва генетичен анализ.

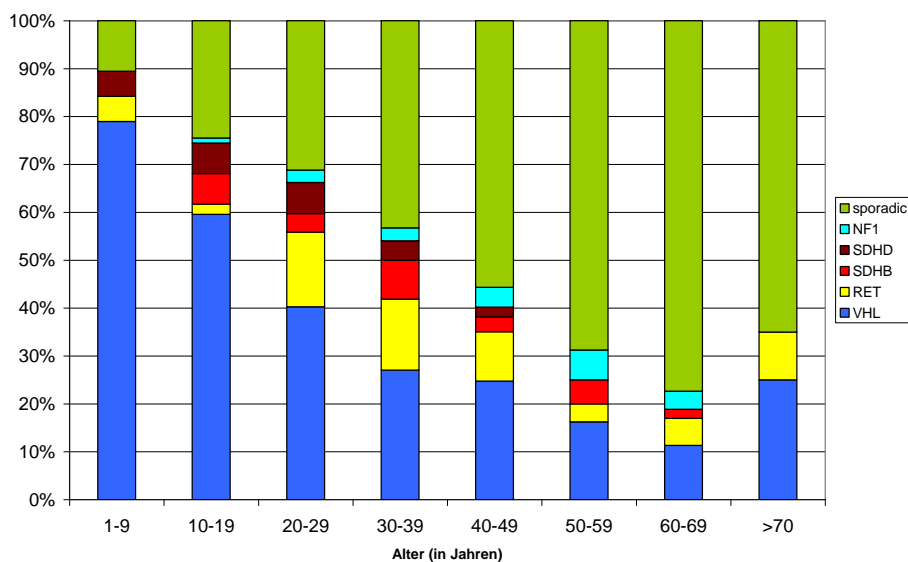
VHL генът: Почти една трета от пациентите развиват хемангиом на ретината или хемангиобластом на ЦНС. Друга една трета имат данни от фамилната анамнеза за наличието на тумори асциирани с ФХЛ синдрома. Генетичен анализ на VHL гена е препоръчителен.

TMEM 127 генът: Тък като има само един документиран случай, генетичен анализ може да е от полза.

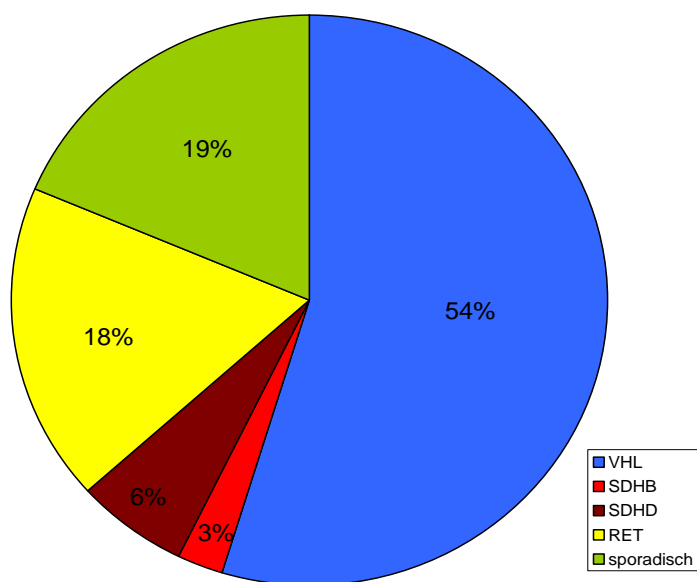
Резултатите от генетичните изследвания на едностранните доброкачествени тумори на надбъбречни жлези са обобщени на Фигурите 44 и 45. Лесно разпознаваме е, че пациентите над 40 годишна възраст са с по-малка вероятност да имат мутации в кандидат-гените, като се вземе под внимание фамилна анамнеза и всички клинични данни (състояние на визуса, кожата, нивото на калцитонин).



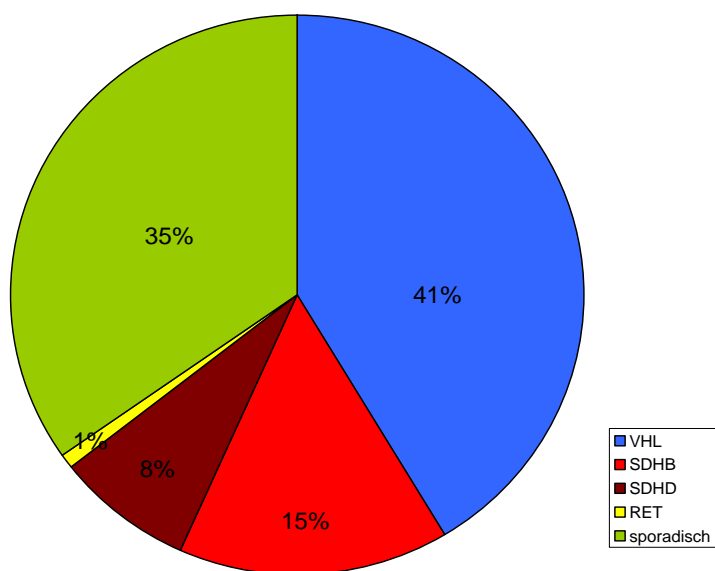
Фигура 34: Разпределение на мутациите при 698 пациента с феохромоцитом.



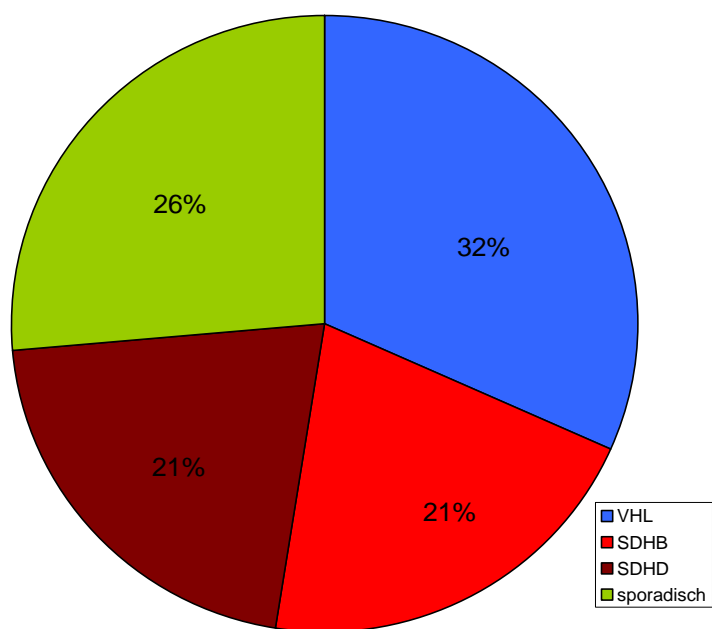
Фигура 35: Разпределение на мутациите при 698 пациента с феохромоцитом. Пациентите са разделени по декади, съответно: 1-9 години, 10-19 години и така нататък, като общия брой пациенти за декада представлява 100%. Цветовия код представя брой пациенти със спорадични тумори и такива, развили тумори, вследствие на генетична мутация.



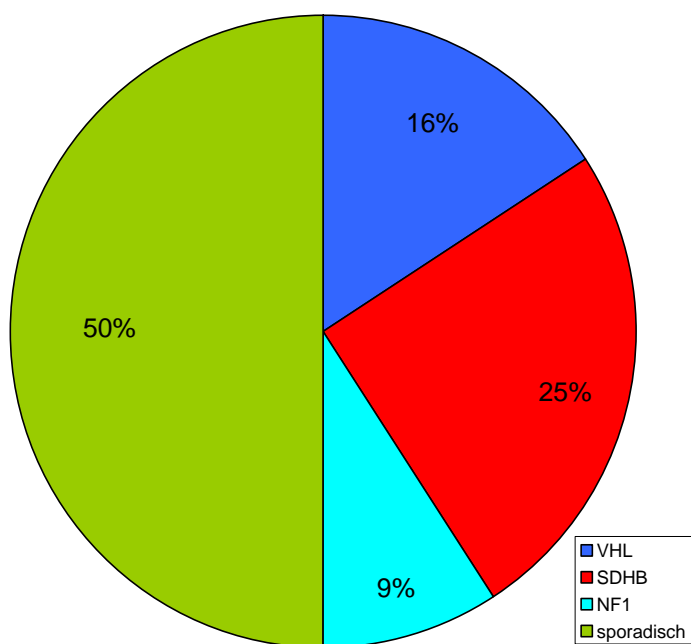
Фигура 36: Разпределение на мутациите при пациенти с множествен феохромоцитом.



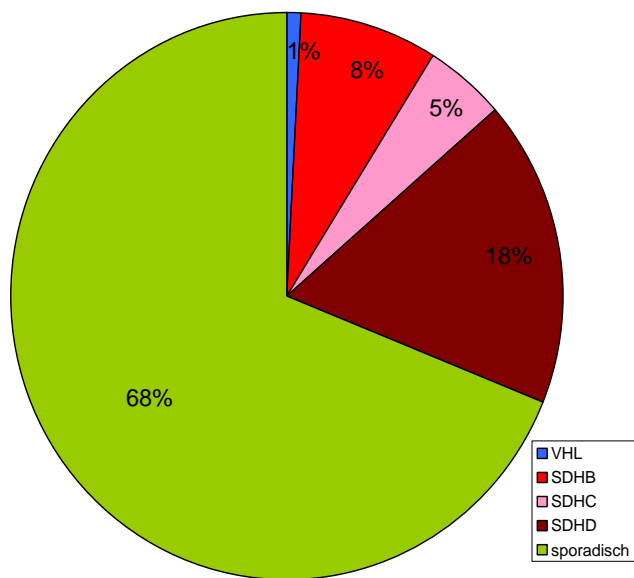
Фигура 37: Разпределение на мутациите при пациенти с екстраадурален феохромоцитом с локализация в коремна кухина.



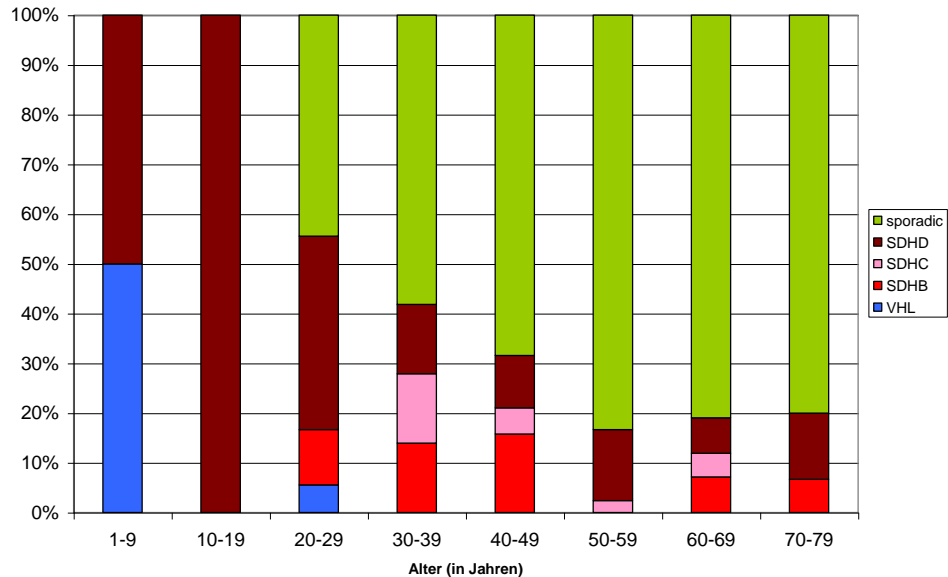
Фигура 38: Разпределение на мутации при пациенти с екстраадренален феохромоцитом с локализация в гръдната кухина.



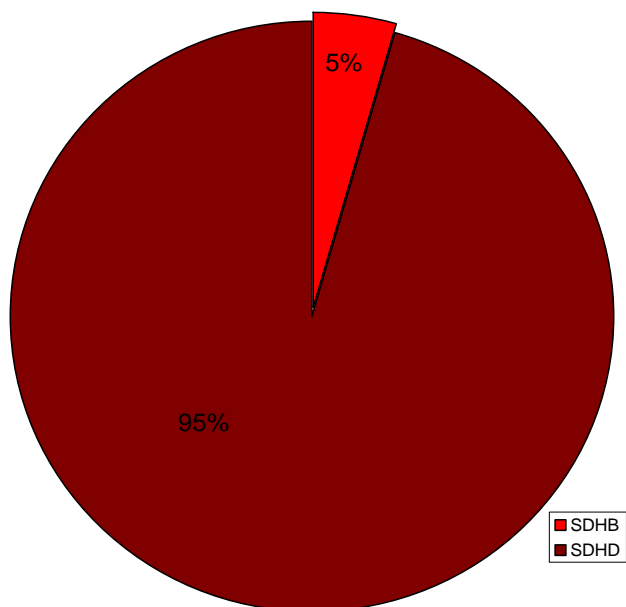
Фигура 39: Разпределение на мутации при пациенти със злокачествен феохромоцитом.



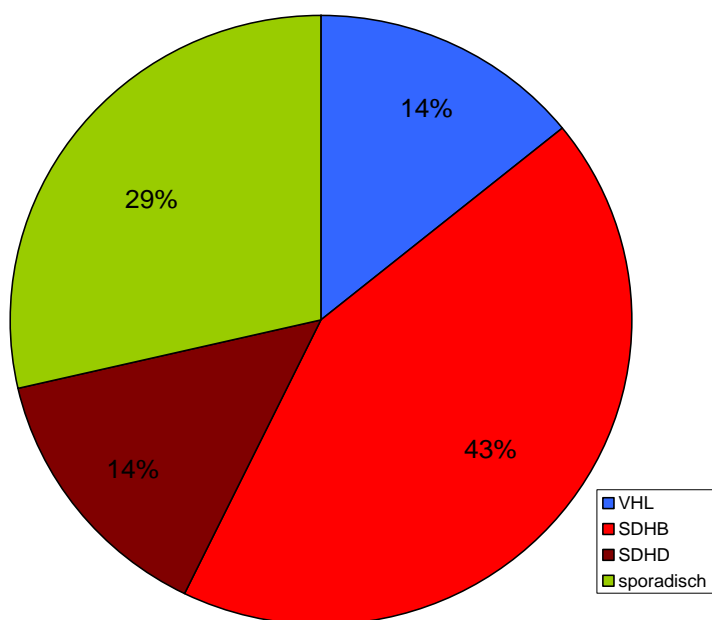
Фигура 40: Разпределение на мутации при 259 пациента с гломусни тумори.



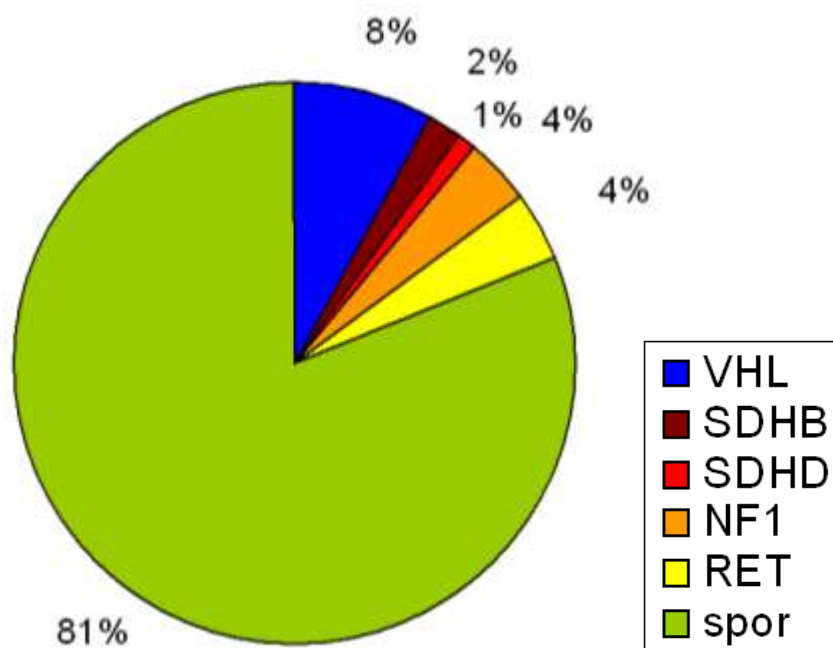
Фигура 41: Разпределение на мутации при 259 пациента с гломусни тумори. Пациентите са разделени по декади, съответно: 1-9 години, 10-19 години и така нататък, като общия брой пациенти за декада представлява 100%. Цветовия код представя броя пациенти със спорадични тумори и такива, развили тумори, вследствие на генетична мутация.



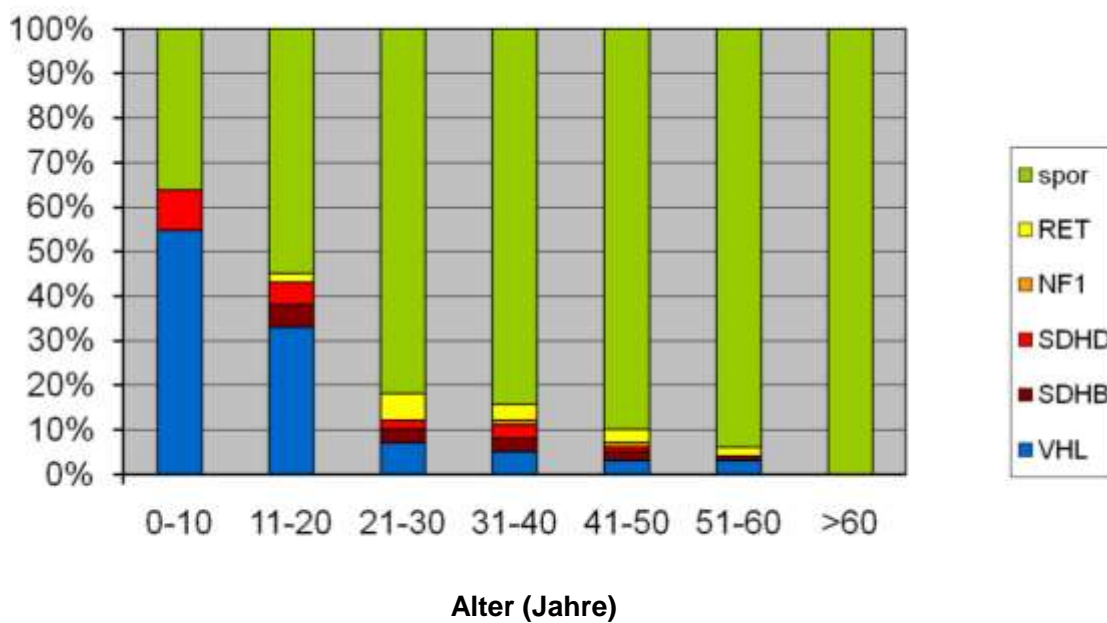
Фигура 42: Разпределение на мутациите сред пациенти с множествени гломусни тумори.



Фигура 43: Разпределение на мутациите сред пациенти със злокачествени гломусни тумори.



Фигура 44: Разпределение на мутации сред пациенти с едностранен доброкачествен феохромоцитом локализиран в надбъбречна жлеза.



Фигура 45: Разпределение на мутации сред пациенти с едностранен доброкачествен феохромоцитом локализиран в надбъбречна жлеза, разделени по декади.

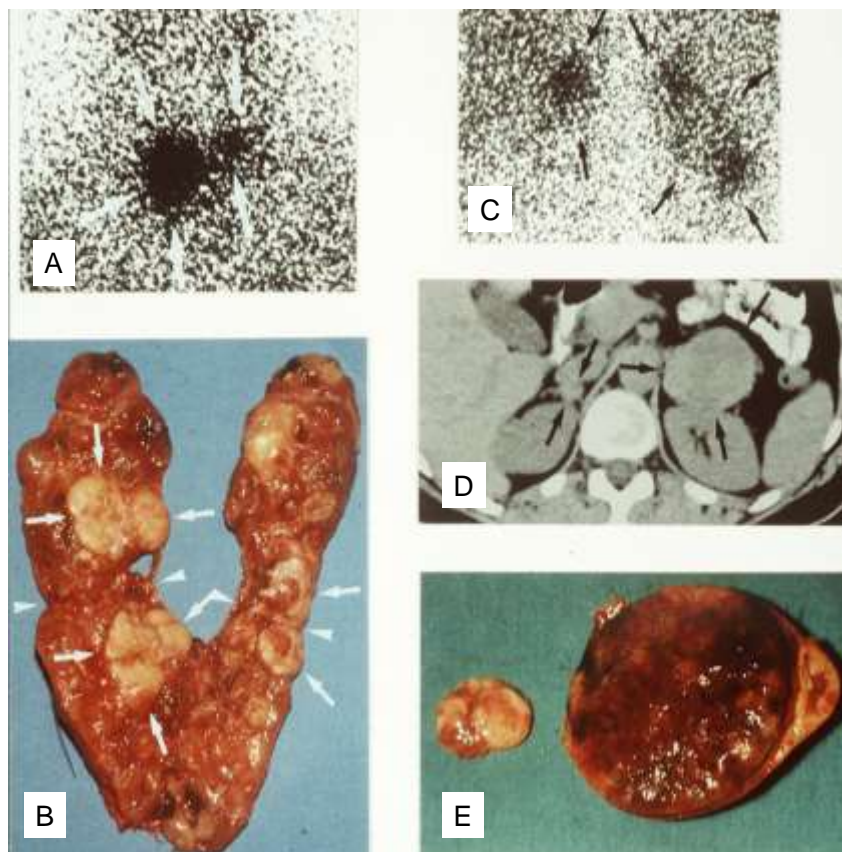
16. МНОЖЕСТВЕНА ЕНДОКРИННА НЕОПЛАЗИЯ ТИП 2 (МЕН2)

Множествената ендокринна неоплазия тип 2 (Фигура 46) е наследствено заболяване, което се дължи на мутации в RET гена. Различават се три подтипа:

МЕН2А: медуларен карцином на щитовидната жлеза, феохромоцитом и хиперплазия на паращитовидните жлези

МЕН2Б: медуларен карцином на щитовидната жлеза, феохромоцитом, конституционални аномалии като висок ръст, също така невром на езика, конюнктивата и дебелото черво

ФМТС: фамилен медуларен карцином на щитовидната жлеза. При ФМТС не се наблюдават феохромоцитом.



Фигура 46: Множествена ендокринна неоплазия тип 2 (МЕН 2). 44-годишен мъж. А и В: Медуларен карцином на щитовидната жлеза; сцинтиграфия (А, С) и оперативен материал с два тумора (показани чрез стрелки). С-Е: двустранен феохромоцитом (D: КТ, хоризонтелен изглед). От Neumann HPN. The Keio J Med 2005; 5: 15-21 с любезното съдействие на издателя.

От особен интерес е профилактиката на медуларния карцином на щитовидната жлеза (МТС). Той се развива от парафоликуларните клетки на жлезата, така наречените С-клетки, които произвеждат калцитонин. Хиперплазията на С-клетките предшества МТС. Медуларният карцином на щитовидната жлеза метастазира в регионалните лимфни възли на шията и гръдния кош. По-голяма част от далечните метастази са локализиращи в костите, черния дроб и белите дробове. Лечението е трудно при наличието на далечни метастази. Основната цел на профилактиката е ранната диагностика и лечение на МТС, преди наличието на метастази. Това може да се постигне с фамилен анамнез и генетичен анализ на членовете на семействата с генни мутации. Сегашните препоръки за носителите на мутации, предразполагащи към МЕН2А са отстраняване на щитовидната жлеза на 6-годишна възраст. За носителите на мутации предразполагащи появата на МЕН2Б се препоръчва отстраняването на щитовидната жлеза да е на една годишна възраст, тъй като МТС при МЕН2Б е много по-агресивен. Спектърът от мутации в RET гена е описан в глава 22. По-голяма част от мутациите засягат кодон 634, локализиращи в екзон 11. Допълнителни мутации, отговорни за МЕН2А са локализиращи в кодони 609, 611, 618 и 620 в екзон 10. Мутации в кодон 918 в екзон 16, предразполагат към почти всички случаи на МЕН2Б.

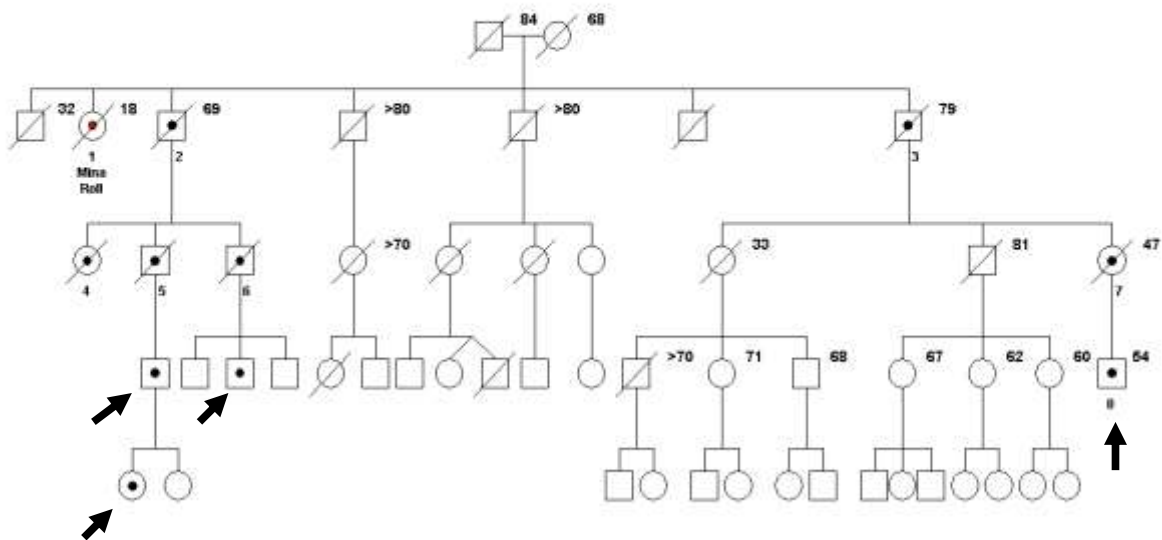
Приблизително при 50% от пациентите с МЕН2А и МЕН2Б се развива феохромоцитом. Описани са случаи на едновременна поява на тумори и в двете надбъбречни жлези, а също и случаи при които години след появата на тумор в едната жлеза се развива втори тумор в другата надбъбречна жлеза. При почти всички случаи на МЕН2 феохромоцитомите са локализиращи в надбъбречните жлези. По рядко срещани са феохромоцитомите извън надбъбречните жлези в ретроперитонеума, докато параганглиомите в гръдния кош и в областта на главата/шията са изключително редки при МЕН2.

RET мутациите са обобщени в глава 22. Препоръчително е да се извърши ендокринна диагностика (Таблица 4) за МЕН2 при пациенти с феохромоцитом и мутации в RET гена. Трябва да се определи изходното серумно ниво на калцитонина и да се сравни с това на втората и петата минута след стимулация с петнагастрин (пентагастринов тест). Този тест определя почти всички случаи на МТС. Нивото на СЕА (карциноембрионален антиген) обикновено също е повишено. За да се диагностицира повишена функция на паращитовидните жлези (хиперпаратиреозидизъм) трябва да се изследва нивото на калций и паратхормон в кръвта. За хирургичното и постоперативното лечение на МТС е необходима специфична информация.

Таблица 4: Скрининг за множествена ендокринна неоплазия тип 2.

- Серумно ниво на калций
- Преди, две и пет минути след стимулация с пентагастрин
- Серумно ниво на СЕА (карциноембрионален антиген)
- Ниво на паратхормон, калция и фосфора в кръвта
- 24-часова урина за метанефрин

Като пример за фамилна история, на фигура 47 е показано родословното дърво на така нареченото класическо семейство на МЕН2. Изобразено е семейството на пациентката Мина Рол от Фрайбург, което е описано от Д-р Феликс Франкел през 1886 година с двустранни тумори на надбъбречните жлези, по клинични и анамнестични данни. Мутацията е потвърдена във Фрайбург през 2007 година у живи членове на семейството, което потвърждава диагнозата за двустранни феохромоцитомии при МЕН2А.

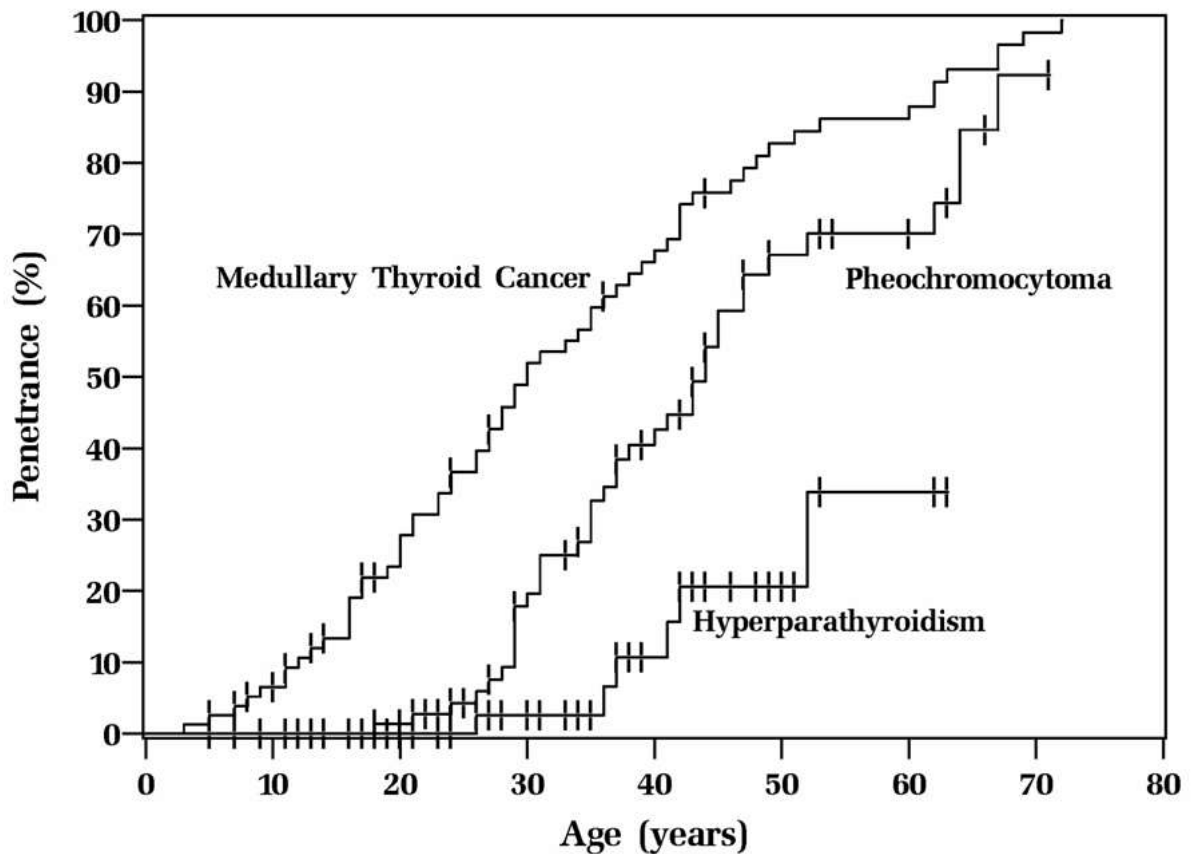


Фигура 47: Родословното дърво на “класическо семейство” с множествена ендокринна неоплазия тип 2. Семейната история на Мина Рол е описана през 1886 година. Мутациите са потвърдени през 2007 година във Фрайбург. Със стрелки са показани живите членове на семейството с доказани мутации, чийто носител е била и Мина Рол: RET кодон 634 цистеин>триптофан (Cys634Trp или C634W). От Neumann et al. *N Engl J Med* 2007;357: 1311-5 с любезното съдействие на издателя.

Честота на риска

За да се докаже относителният риск при пациентите, носители на мутацията е необходимо да се изследва голяма група пациенти, развили заболяването и носители на съответната мутация. За МЕН2 тези заболявания са медуларен карцином на щитовидната жлеза, феохромоцитом, хиперфункция на паращитовидната жлеза (хиперпаратиреоидизъм). За медуларният карцином на щитовидната жлеза е необходимо физикално изследване и/или определяне ниво на калцитонина в кръвта; за

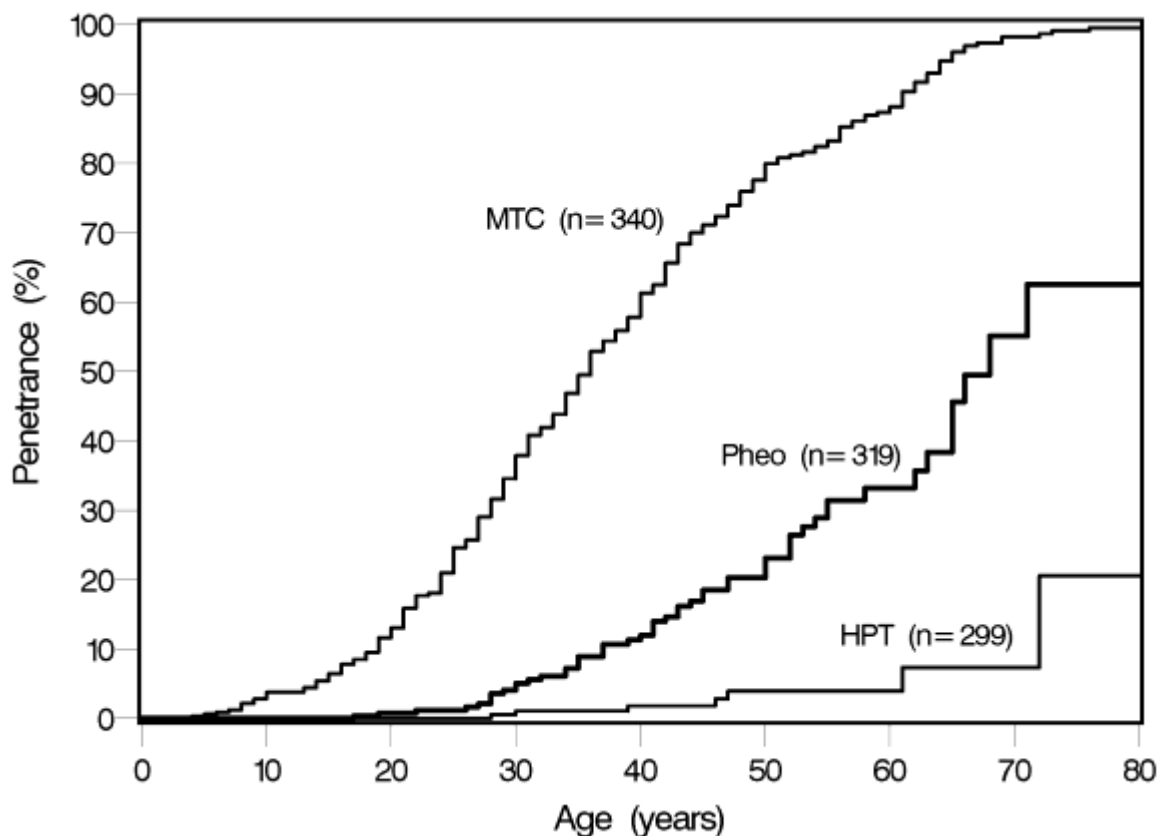
феохромоцитомата е необходимо ЯМР (ядрено магнитен резонанс) или КТ (компютърна томография) на надбъбречните жлези и изследване нивото на катехоламините; за паращитовидната жлеза - изследване нивото на паращитовидните хормони в кръвта. Рискът за носителите на мутация RET С634W е определен въз основа на изследването на 92 пациенти носители на мутацията (Фигура 48).



Фигура 48: Честота на риска от появата на медуларен карцином на щитовидната жлеза, феохромоцитом и хиперпаратиреозидизъм при пациенти носители на мутацията RET кодон 634 цистеин>триптофан (Cys634Trp или С634W). Milos I et al. Endocrine-Related Cancer 2008 с любезното съдействие на издателя.

Рискът от развитието на медуларен карцином на щитовидната жлеза е 52% на 30-годишна възраст и 83% на 50 годишна възраст. Рискът от появата на феохромоцитом е 20% на 30 годишна възраст и 67% на 50 годишна възраст, за хиперпаратиреозидизъм е 3% на 30 годишна възраст и 21% на 50 годишна възраст.

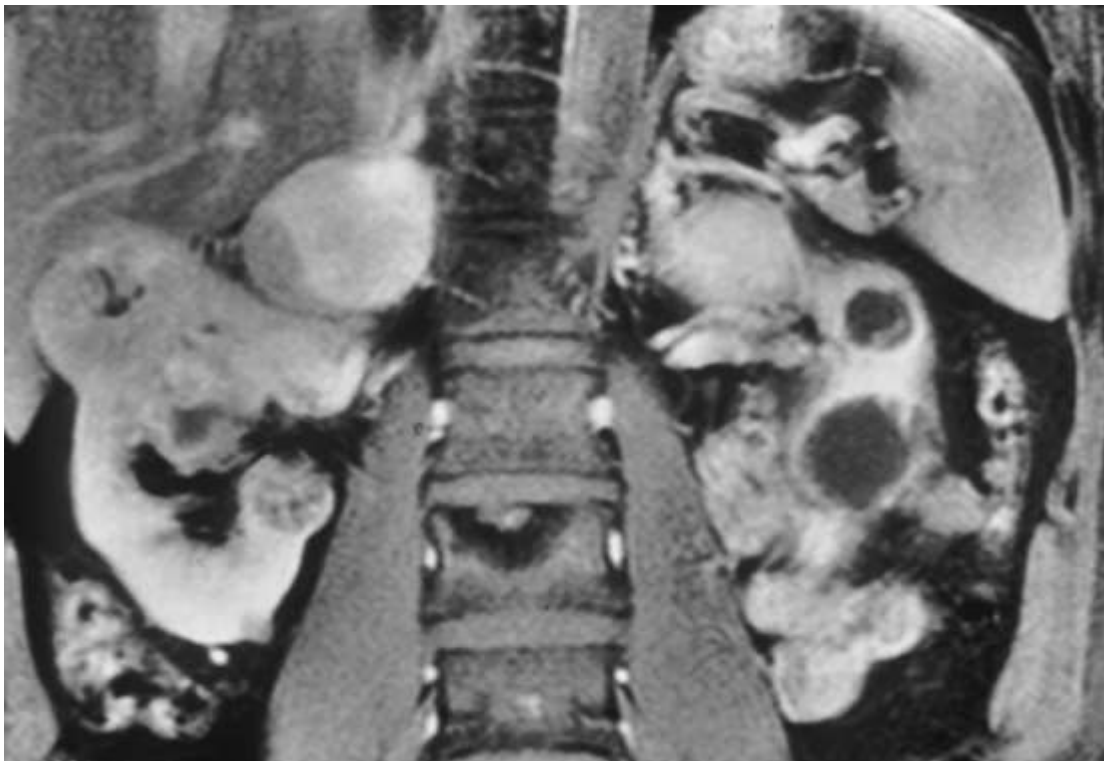
Пенетрацията за пациентите носители на мутации в екзон 10, в границите на кодони 609, 611,618 и 620 е показана на фигура 49. Обобщавайки данните от 340 носители на мутации са доказани общо 22 различни мутации. Няма съществена разлика в относителният риск между отделните мутации. На 50 годишна възраст рискът от развитие на медуларен карцином на щитовидната жлеза е 57 %, за феохромоцитом е 23% и 4% за хиперпаратиреоидизъм. По подробна информация е налична в специализираната литература.



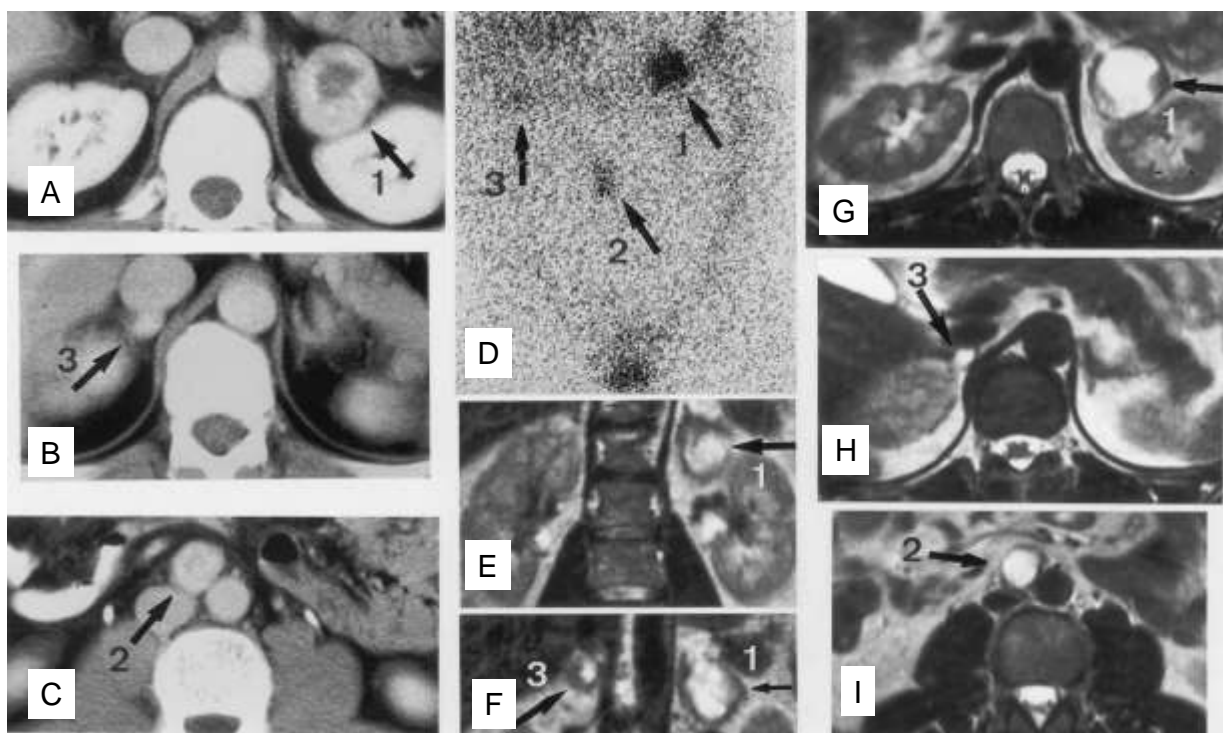
Фигура 49: Рискът от развитие на медуларен карцином на щитовидната жлеза, феохромоцитом и хиперпаратиреоидизъм при пациенти с мутации в RET гена екзон 10 (кодони 609,611,618,620). Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011 с любезното съдействие на издателя.

17. БОЛЕСТ НА ФОН ХИПЕЛ-ЛИНДАУ

Информация за пациенти и лекари относно заболяването на фон Хипел-Линдау (ФХЛ) е публикувана на различни езици. Тук ще обърнем внимание само на наличието на феохромоцитом при пациентите с ФХЛ. Съществуват големи възможности за профилактика при пациентите с ФХЛ, тъй като голяма част от туморите диагностицирани в ранен етап се лекуват. Това се отнася предимно за ангиома на ретината (лазерна терапия), хемангиобластома на малкия мозък, мозъчния ствол и гръбначния мозък (оперативно лечение), карцинома на бъбрека (орган съхраняваща операция) и феохромоцитома (ендоскопско лечение). Феохромоцитома и останалите често срещани тумори при болестта на ФХЛ са показани на Фигура 52.

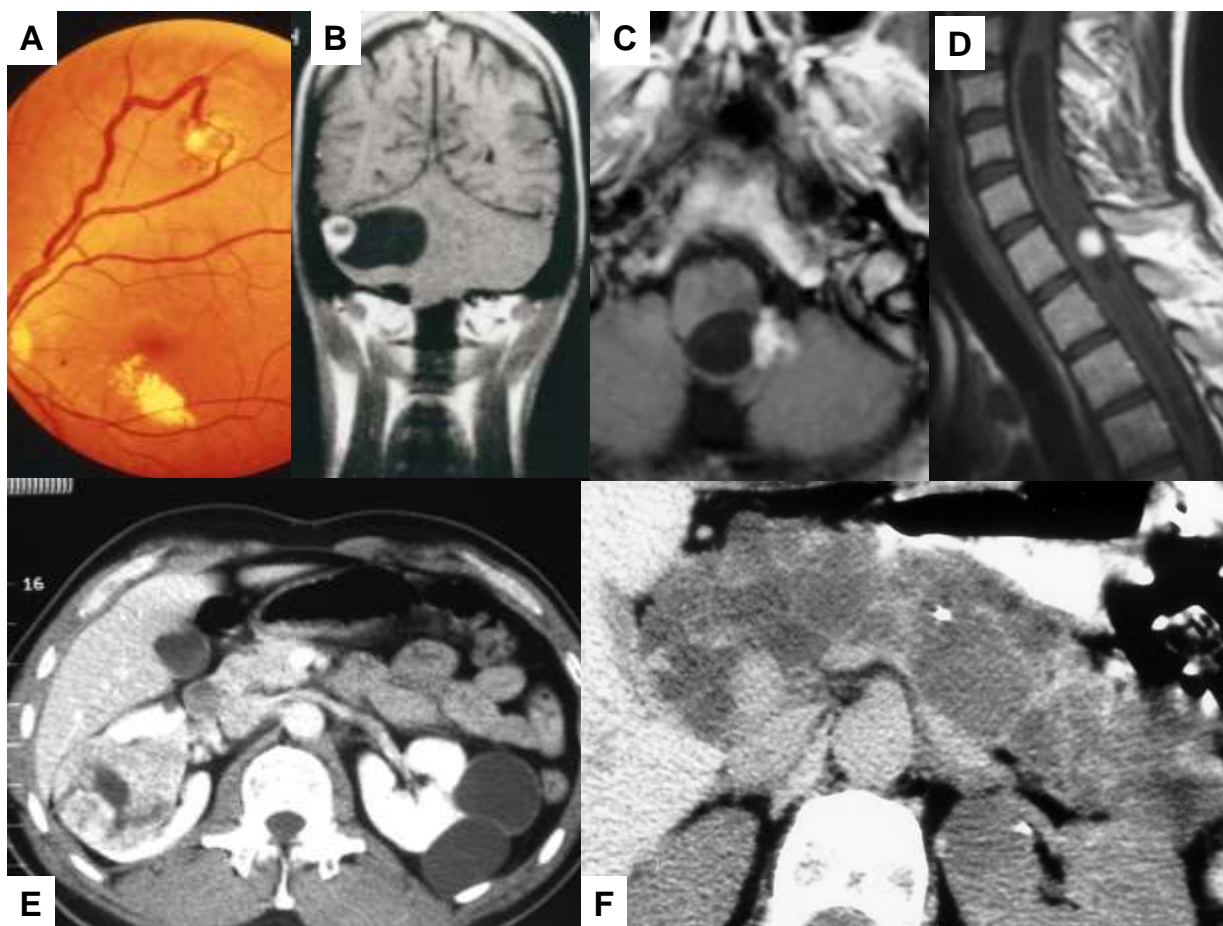


Фигура 50: Болест ФХЛ с двустранни феохромоцитомы на надбъбречните жлези и двустранен кистичен карцином на бъбрека. ЯМР, 34-годишен пациент.



Фигура 51: 30-годишен пациент с болестта ФХЛ, двустранни феохромоцитомы на надбъбречните жлези (1,3) и феохромоцитом в коремната кухина (2). А-С: Компютърна томография; D: сцинтиграфия; E-F: ЯМР; G-I: хоризонтален ЯМР. Трите тумора са отстранени лапароскопски.

Болестта ФХЛ се разделя на два типа, в зависимост от наличието на феохромоцитом: тип 1 (предимно без феохромоцитом) и тип 2 (с наличие на феохромоцитом). От своя страна тип 2 се разделя на няколко подтипа: без карцином на бъбрека (тип 2А), предимно с наличие на карцином на бъбрека (тип 2В), само с наличие на феохромоцитом (тип 2С).



Фигура 52: Промени при болестта на ФХЛ извън параганглиалната система: ангиом на ретината (A), хемангиобластом на централната нервна система: малък мозък (B), мозъчен ствол (C), гръбначен мозък (D), карцином на бъбрека и бъбречни кисти (E) и множествени кисти на панкреаса (F). Neumann HP et al. *Contrib Nephrol* 2001; 136:193-207 с любезното съдействие на издателя.

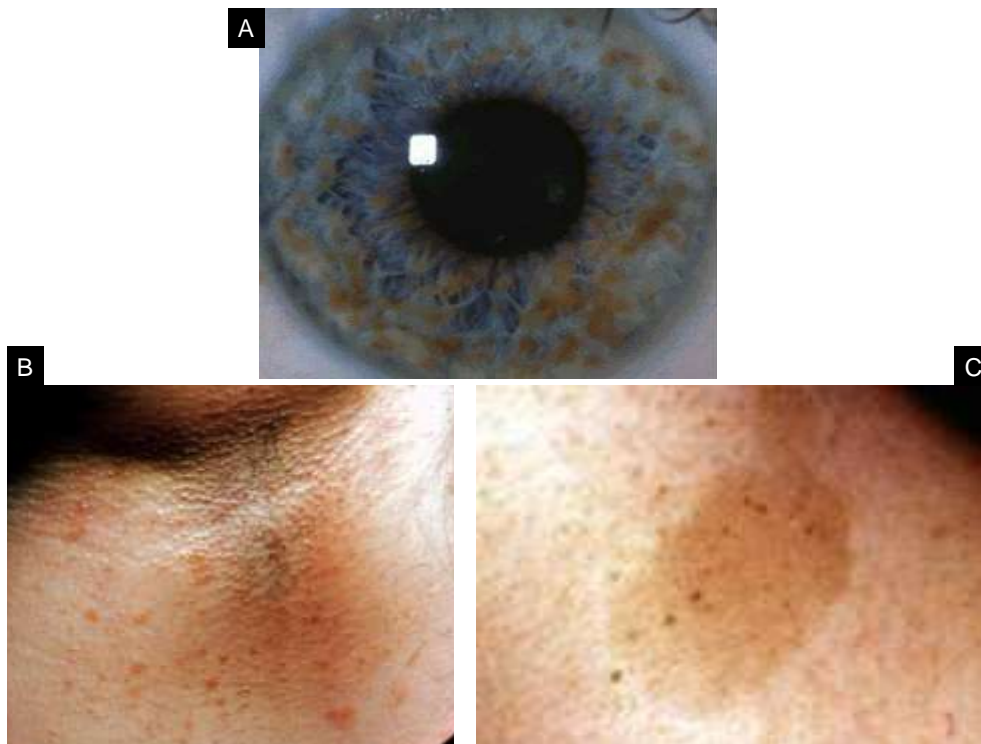
Болестта ФХЛ се причинява от мутация в VHL гена. Феохромоцитомите се дължат се множество мутации, доказани във всички екзони. Мутациите (установени в Международният феохромоцитомен регистър във Фрайбург) и съпътстващите тумори в други органи са изброени в Глава 22. Препоръчително е пациентите с феохромоцитом и съпътстваща мутация в VHL гена да преминат клиничните тестове и изследвания изброени в Таблица 5.

18. ФЕОХРОМОЦИТОМ И НЕВРОФИБРОМАТОЗА ТИП 1.

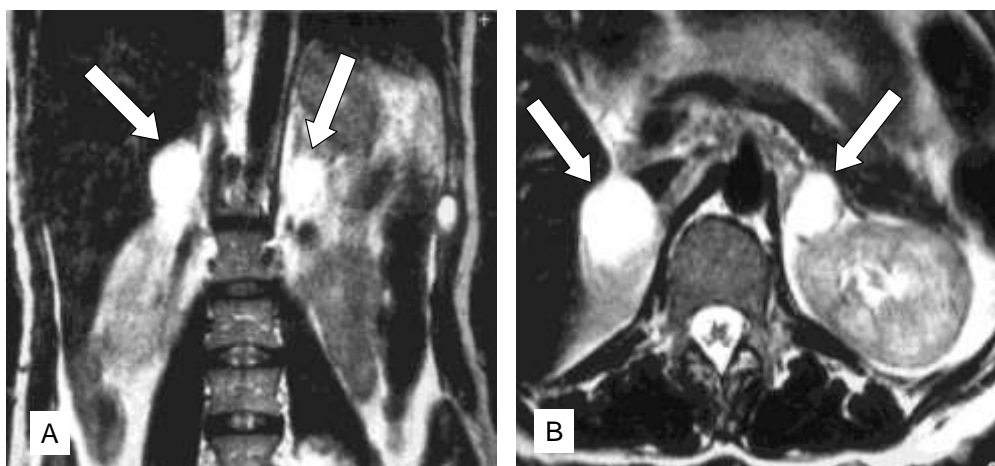
Неврофиброматоза тип 1 или болестта на Реклингхаузен се характеризира с наличие на множество неврофиброми по кожата. Заболяването се унаследява по автозомно-доминантен път. Наблюдава се висока честота на мутации в NF 1 гена, локализиран в 17 хромозома (17q11.2). При пациентите с неврофиброматоза се наблюдават кафеникави петна по кожата наречени „кафе с мляко“(café au lait), кафеникави лезии подобни на лунички се наблюдават и в областта на аксилата (подмишницата), кафеникав възел (възли на Lisch) в областта на ириса (Фигури 53-55). Могат да се наблюдават и различни доброкачествени и злокачествени тумори на нервната или ендокринната система.



Фигура 53: Неврофиброматоза с множество неврофиброми по кожата.



Фигура 54: Неврофиброматоза на Реклингхаузен. А: Възел на ириса. В: кафеникави лезии подобни на лунички в областта на подмишницата. С: Така наречените *café au lait* кожни петна. А: Bausch et al. J Clin Endocrinol Metab 2006 с любезното съдействие на издателя. В: Neumann HRH et al The Keio J Med 2005;5:15-21 с любезното съдействие на издателя.



Фигура 55: Неврофиброматоза тип 1 с двустранни феохромоцитомии на надбъбречните жлези. ЯМР.

Пациентите с феохромоцитом и неврофиброматоза тип 1 се срещат рядко. Те съставляват едва 5% от пациентите в Международният феохромоцитомен регистър във Фрайбург.

Причината за заболяването е мутация в NF1 гена. Той се състои от 57 екзона и е един от най-големите гени в човешкия организъм. Изследването на този ген отнема много време и средства и е допълнително затруднено от наличието на голям брой т.нар псевдо-гени.

През 2006 и 2007 година са публикувани три статии от Freiburg-група, които изследват молекулярно-генетичните и клиничните нарушения, които се наблюдават при пациентите с неврофиброматоза тип 1 и феохромоцитом. Основните клинично значими данни са: в приблизително 90% от тези пациенти може да бъде доказана мутация в NF1 гена. Мутацията не определя развитието на специфично заболяване. От друга страна няма връзка между определена мутация в гена и развитието на феохромоцитом. Мутации в NF1 гена се доказват само при пациенти имащи характерните за неврофиброматоза тип1 кожни промени. В обобщение, не се препоръчва изследване на NF1 гена в рутинната клиничната практика.

Феохромоцитомите при неврофиброматоза тип 1 най-често са локализирани в надбъбречните жлези, при 20% от пациентите могат да бъдат двустранни. 12% от пациентите развиват злокачествен феохромоцитом, едва 16% от тези пациенти имат фамилна анамнеза на неврофиброматоза тип 1.

19. ПАРАГАНГЛИЙНИ СИНДРОМИ ТИП 1 - ТИП 4

Параганглиалните синдроми (ПГС) са наследствени заболявания, които се характеризират с развитието на феохромоцитом и гломусни тумори. Наблюдават се четири различни типа: тип 1 е описан през 2000 година, тип 2 преди 2000 година, а тип 3 и тип 4 след 2000 година. Класификацията се базира на молекулярно генетични нарушения. При пациентите с ПГС1 се наблюдава мутация в SDHD гена, при ПГС2 мутация в SDHAF2 гена, при ПГС3 мутация в SDHC гена и при пациентите с ПГС4 има мутация в SDHB гена.

Наименование	Ген	Локализация
Параганглиален синдром тип 1	SDHD	11q23
Параганглиален синдром тип 2	SDHAF(SDH5)	11q13
Параганглиален синдром тип 3	SDHC	1q21-23
Параганглиален синдром тип 4	SDHB	1q36

Мутирал ген	Заболяване
SDHA	-
SDHB	Параганглиален синдром тип 4
SDHC	Параганглиален синдром тип 3
SDHD	Параганглиален синдром тип 1
SDHAF2(SDH5)	Параганглиален синдром тип 2

Таблица 5 Параганглиални синдроми. Номенклатура

Параганглиален синдром тип 1 (ПГС1)

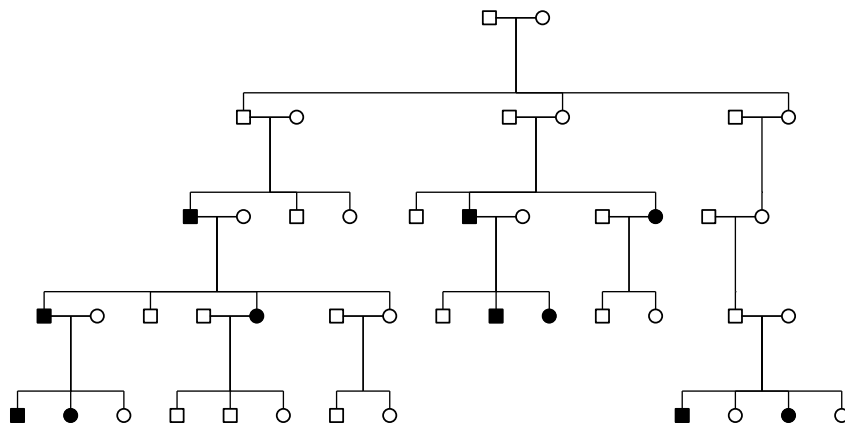
При пациентите с параганглиален синдром тип едно се наблюдават мутации в SDHD гена. Тези мутации могат да бъдат доказани в един от четирите екзона чрез секвестрация или делеция на множество екзони, също така чрез количествен PCR анализ на къси фрагменти. ПГС1 е най-често срещаната форма на синдрома.

Обикновено пациентите с ПГС1 имат множество тумори – множество гломусни тумори в съчетание с феохромоцитом. Мутации в SDHD гена могат да бъдат доказани и при пациенти с единичен тумор.

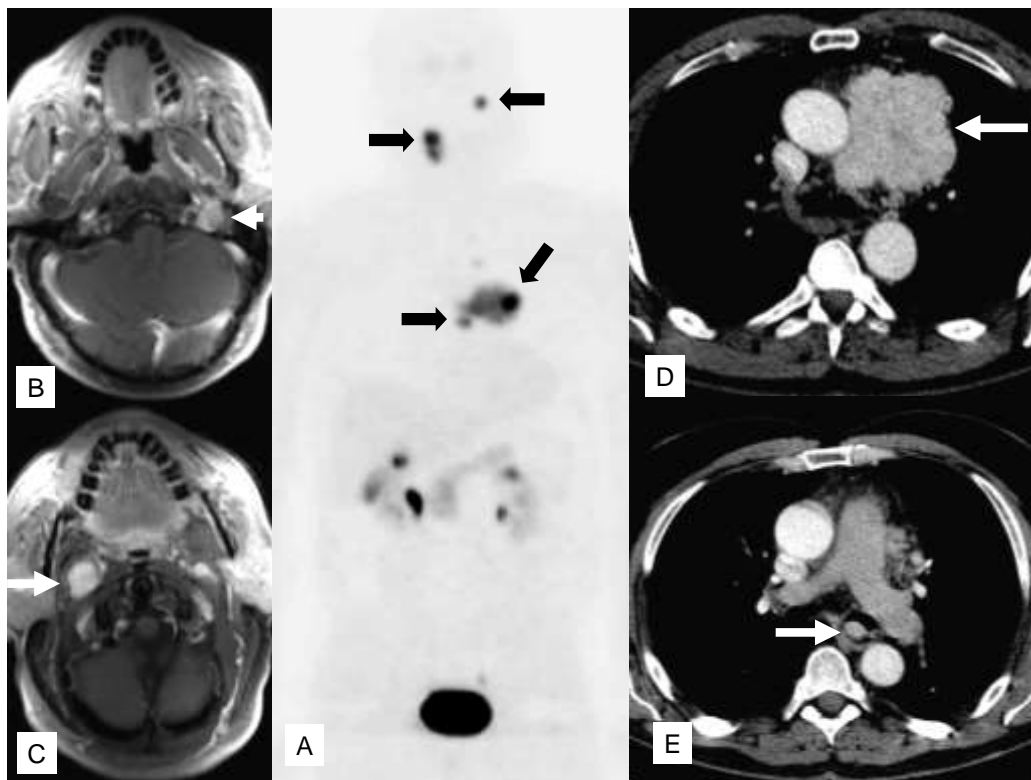
Над 100 пациента с наличие на тумори и мутации в SDHD гена са записани в регистъра на Фрайбург. Първата изява на заболяването е между 5 и 70 годишна възраст, при средна възраст 30 години. Едновременно се засягат и двата пола. При почти всички пациенти е доказано наличието на гломусни тумори с най-честа локализация каротидната артерия. Приблизително 1/3 от пациентите имат множество тумори, при ¼ се доказва наличието на феохромоцитом, в по-голяма част от случаите множествен. Приблизително при половината от пациентите с феохромоцитом се доказва и наличието на тумори извън надбъбречната жлеза, предимно локализиращи в коремната или гръдната кухина. Злокачествени варианти на феохромоцитом или гломусен тумор се наблюдават при 5% от пациентите.

Теоретично 50% от децата на носители на мутацията могат да развият заболяването. В действителност заболяването се развива само у лица наследили мутацията по бащина линия (Фигура 56).

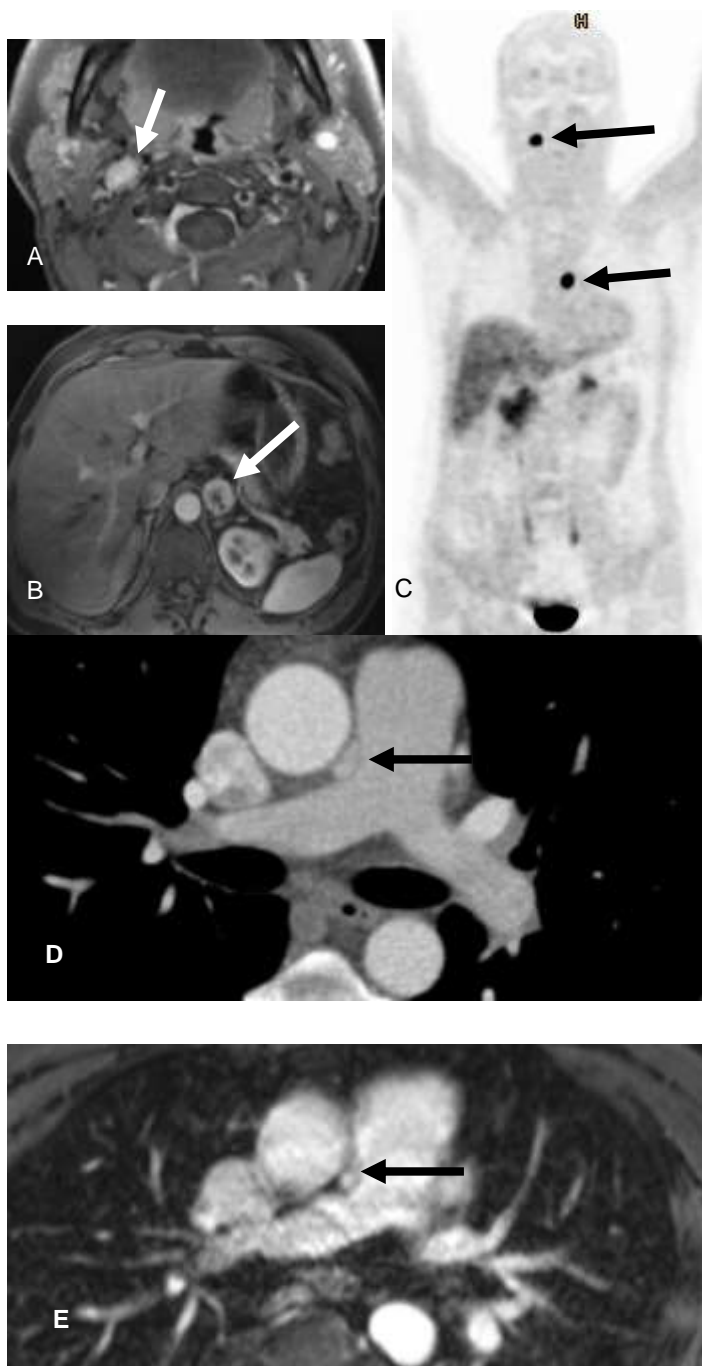
Това е т.нар. „parent-of-origin” ефект или понякога (неправилно) „майчин отпечатък”. Примери за ПГС1 са представени на Фигури 57 и 58.



Фигура 56: Теоретично родословно дърво на семейство с мутации в SDHD гена. Жени: кръгове; Мъже:квadrати; черно оцветени: засегнати членове. Пациентите могат да развият тумори само когато мутацията е унаследена по бащина линия. Подобно родословно дърво в публикувано от Van der Mey AG et al. Lancer 1989;2:1291-1294.



Фигура 57: 56-годишен пациент с SDHD мутация. А: DOPA-PET двустранни гломусни тумори (горни стрелки) и два медиастинални феохромоцитом (долни стрелки). В-С: ЯМР гломусни тумори; D-E: ЯМР медиастинални феохромоцитом. От Reisch N et al. Der Internist 2009;50:27-35 с любезното съдействие на издателя.



Фигура 58: 36-годишен пациент с SDHD мутация. Образно изследване след оперативното отстраняване на гломусни тумори – наличие на нов десностранен гломусен каротиден тумор (A-C), левостранен феохромоцитом (B), и малък гръден феохромоцитом разположен между белодробната артерия и аортата (D,E; D-КТ; E-ЯМР).

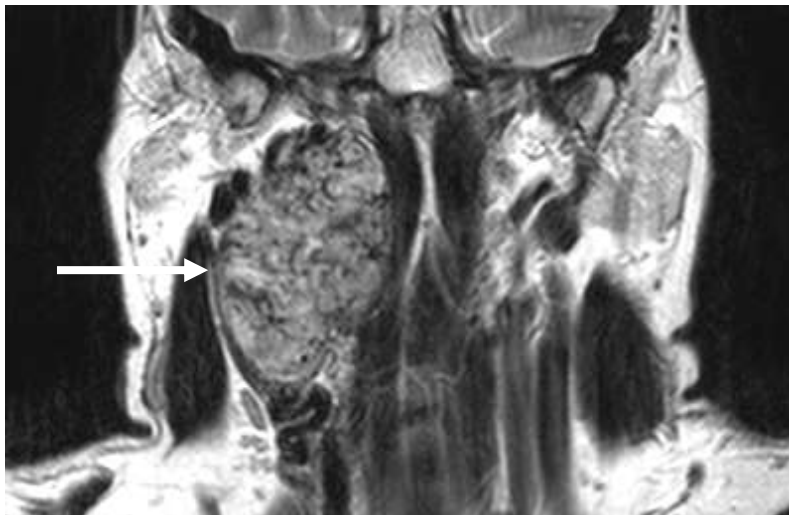
Таблица с мутациите в SDHD гена установени в лабораторията във Фрайбург е посочена в Глава 22.

Параганглиален синдром тип 2 (ПГС2)

Пациентите с параганглиален синдром тип 2 имат мутации в SDHAF2 гена. За сега е описана само една мутация, която е наречена SDHAF2 c.232G>a и е локализирана в екзон 4. При пациентите с ПГС2 се наблюдават предимно гломусни тумори. Заболяването се диагностицира предимно между 30 и 70 години, при средна възраст 40 години. Едновременно се засягат и двата пола. ПГС2 се унаследява по същия начин както ПГС2: заболяване се развива само когато мутацията е унаследена по бащина линия.

Параганглиален синдром тип 3 (ПГС3)

Пациентите с параганглиален синдром тип 3 имат мутации в SDHC гена (Фигура 59). Мутациите са представени в един от шестте екзона и могат да бъдат доказани чрез секвестрация или делеция на екзоните или чрез количествен PCR анализ на къси фрагменти. ПГС3 е рядко срещан синдром.



Фигура 59: 37-годишен пациент с SDHC мутация. Десностранен гломусен югуларен тумор. Състояние след оперативно лечение (непълно) и лъчетерапия (неефективна). От Schiavi F et al JAMA 2005;294:2057-63. С любезното съдействие на издателя.

ПГС3 се характеризира с появата на гломусни тумори. Приблизително при 30 от пациентите в Международният Pheochromocytoma - Glomus Tumor регистър във Фрайбург е доказана мутация в SDHC гена. При почти всички пациенти е установен гломусен тумор. Много малка част от пациентите имат фамилна анамнеза за заболяването. Диагнозата обикновено се поставя между 30 – 70 годишна възраст (средна възраст-40 години). Трудно е разграничаването на пациентите с SDHC мутации

и тези без мутации, със спорадични гломусни тумори. Изследването на голям брой пациенти с феохромоцитом, без доказани мутации в SDHC гена, доведе до заключението че тази мутация не се наблюдава при тези пациенти. Понастоящем обаче има публикации опровергаващи това твърдение. При тези пациенти се наблюдава феохромоцитом на надбъбречната жлеза или феохромоцитом в коремната или гръдната кухина. Въпреки това тези случаи са много редки.

ПГС3 се унаследява по автозомно-доминантен път. Заболяването се наблюдава във всяка възраст, в еднаква степен и при двата пола. Рискът от появата на заболяването е нисък с което се обяснява и липсата на фамилна анамнеза в по-голяма част от случаите.

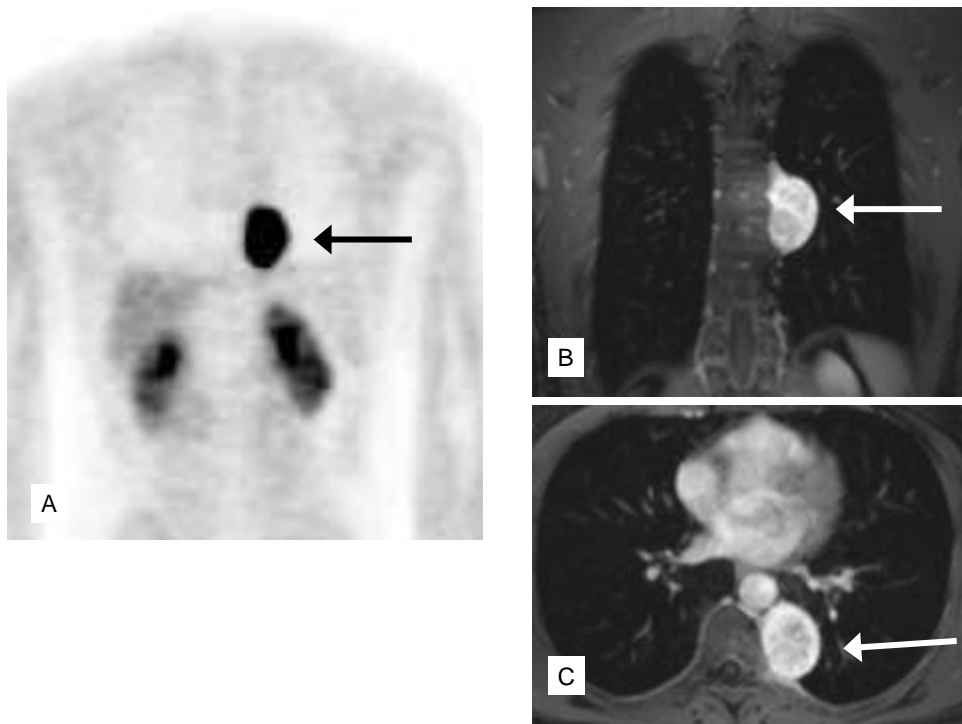
Таблица с мутациите в SDHC гена доказани в лабораторията във Фрайбург може да се намери в Глава 22.

Параганглиален синдром тип 4 (ПГС4)

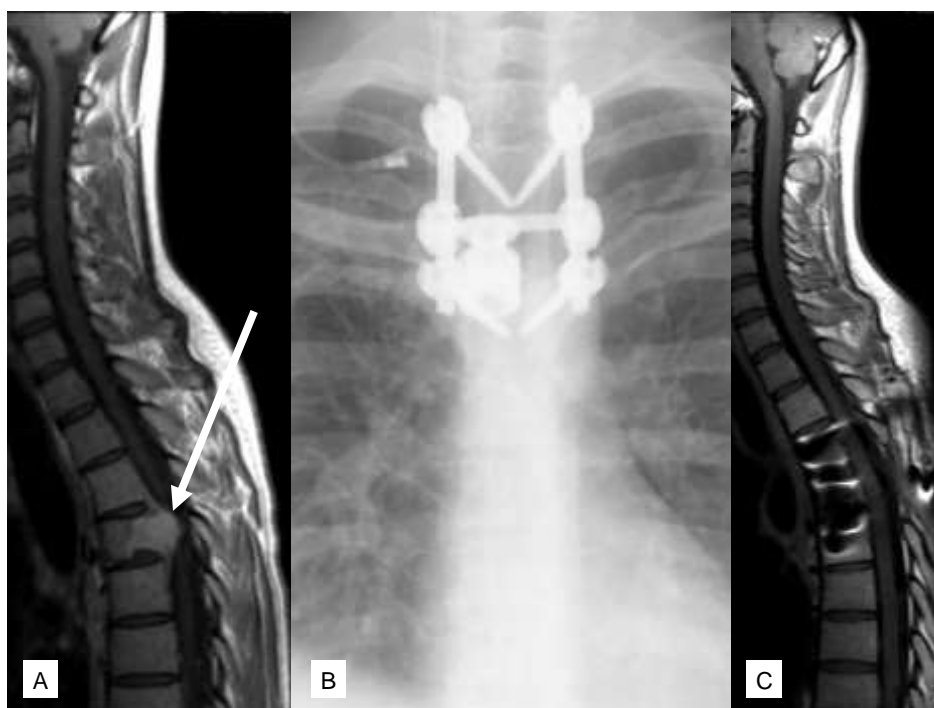
При пациентите с параганглиален синдром тип 4 (Фигура 60-62) са доказани мутации в SDHB гена. Тези мутации могат да бъдат доказани в един от осемте екзона чрез секвестрация или делеция на множество екзони, също така чрез количествен PCR анализ на къси фрагменти. ПГС4 е вторият най-често срещан параганглиален синдром.



Фигура 60: 18-годишен пациент с SDHB мутация с феохромоцитом локализиран пред пикочния мехур. Пациентът се оплаква от проблеми с кръвното налягане, предимно след уриниране с давност 5-години. Туморът е диагностициран при урологичен преглед по повод високо кръвно налягане и е отстранен изцяло ендоскопски.



Фигура 61: 45-годишен пациент с SDHB мутация и феохромоцитом в гръдната кухина. DOPA-РЕТ(А) и ЯМР(В,С). Туморът е отстранен ендоскопски.



Фигура 62: 28-годишен пациент с SHDB мутация и злокачествен феохромоцитом. А: костна метастаза в прешлен. Засегнатият прешлен е отстранен и заменен с изкуствен имплант (В-С), без засягане на нерва или намаляване височината на пациента.

Обикновено при пациентите с ПГС4 се установяват феохромоцитомии локализиращи извън надбъбречната жлеза, най-често тези тумори са единични.

Над 200 души в Международният Pheochromocytoma-Glomus Tumor регистър във Фрайбург са носители на мутации в SHDB гена. Приблизително при 2/3 от тези носители се развива феохромоцитом или гломусен тумор. Заболяването си диагностицира между 15 и 70-годишна възраст (средно 40 години). В еднаква степен се засягат и двата пола.

При 1/3 от пациентите се развиват гломусни тумори, като половината от тях са локализиращи в glomus caroticum. При много малка част от пациентите се наблюдават множествени тумори.

Феохромоцитомите се доказват при половината от пациентите, при 1/3 от тях се засягат надбъбречните жлези. В останалите случаи туморите се локализиращи в коремната кухина. При 10% от пациентите с феохромоцитом, той може да бъде множествен.

Злокачествени феохромоцитомите или гломусни тумори се доказват при почти 1/3 от пациентите.

Характерна особеност при ПГС4 е появата на бъбречен карцином, макар и в редки случаи. При извършването на ЯМР на коремната кухина, трябва да се обърне внимание на състоянието на бъбреците.

ПГС 4 се унаследява по автозомно-доминантен път. Заболяването се наблюдава във всяка възраст, в еднаква степен и при двата пола. Рискът от появата на заболяването е нисък с което се обяснява и липсата на фамилен анамнез в по-голяма част от случаите.

Пример на промените наблюдавани при ПГС4 е представен на Фигури 59-61.

Таблица с мутациите в SDHB гена доказани в лабораторията във Фрайбург може да се намери в Глава 22.

Профилактични изследвания при пациенти с ПГС1 и ПГС4

Препоръчително е извършването на профилактични изследвания на всички носители на мутации (с изключение на деца и жени носители на SDHD мутации). Превенцията е насочена основно към установяване наличието на феохромоцитом или гломусен тумор – глава и шия, коремна и гръдна кухина, малък таз. Стандартният протокол е представен в Таблица 6:

Таблица 6: Профилактични изследвания при пациенти с ПГС1 и ПГС4

ЯМР на глава и шия

ЯМР на гръдна кухина

ЯМР на коремна кухина, включително и малък таз

Изследване нивото на катехоламини или метанефедрини в кръвта или в 24-часова урина.

Този стандартен протокол може да бъде допълнен:

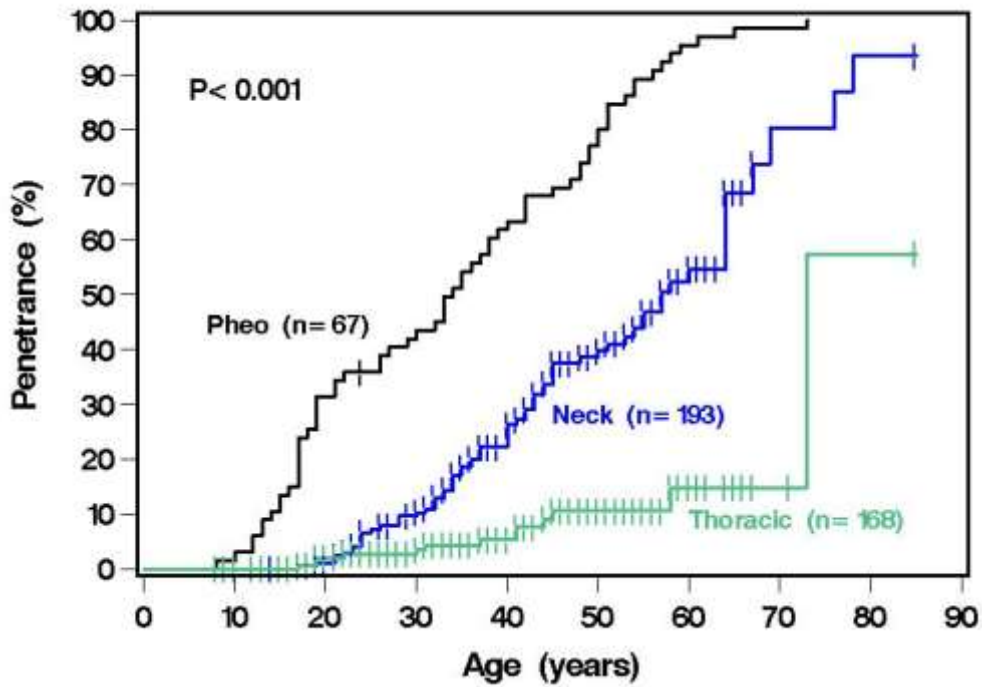
Може да се извърши радиологично изследване (^{123}I -MIBG или ^{18}F -DOPA) или Osteoscan, но тези изследвания имат по-малка специфичност и чувствителност от ЯМР.

ЯМР и компютърната томография могат да бъдат комбинирани със сцинтиграфия.

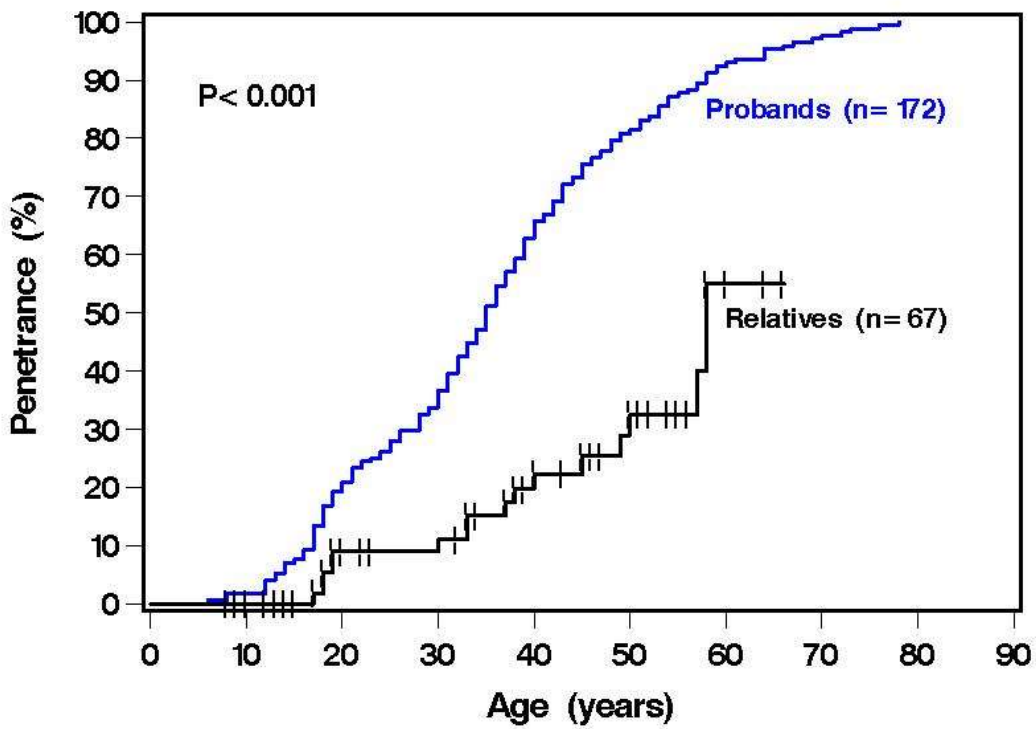
За носителите на мутации в SDHC гена е препоръчително изследване на черепа, на шията, гръдната и коремната кухина и на малкия таз. В последствие изследванията могат да бъдат ограничени само в областта на главата и шията, защото при носителите на тези мутации се развиват предимно гломусни тумори.

Възрастово обусловената честота на параганглиалните тумори при носителите на SDHB и SDHD мутации определена от Европейско-Американския Pheochromocytoma-Paraganglioma регистър е показана на Фигура 63. Наблюдава се разлика в честотата на

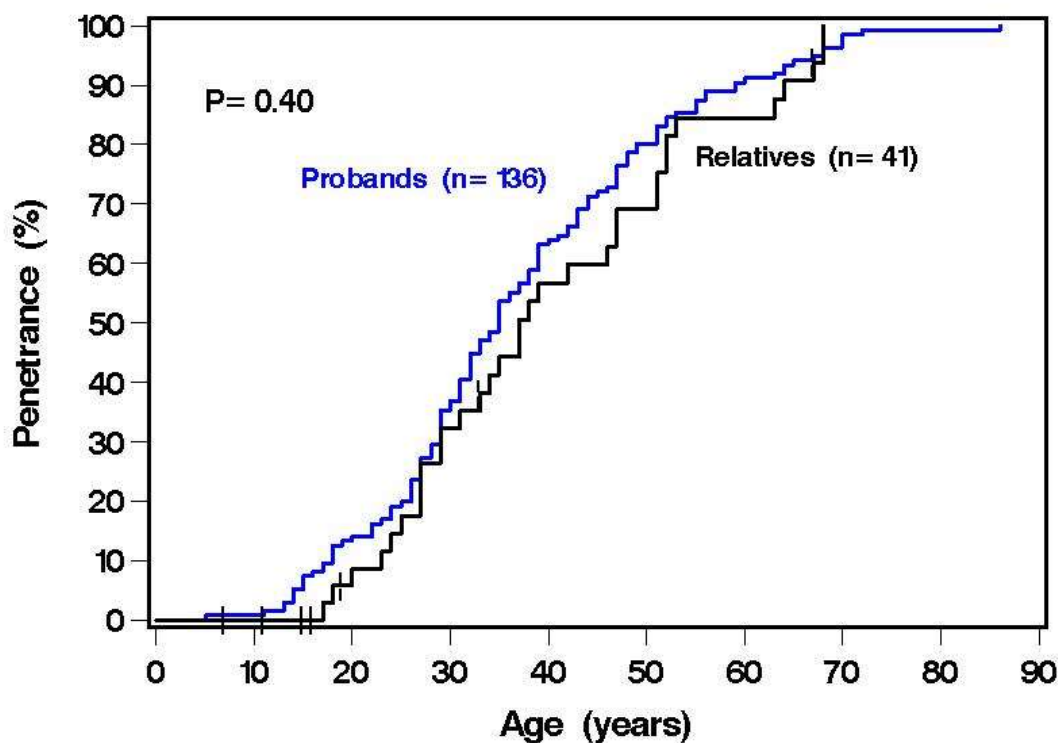
SDHB: Tumor Types (Proband and Relatives)



SDHB, All Tumors: Proband versus Relatives



SDHD: Probands versus Relatives



Фигура 63: Възрастова обусловена честота на разпространение при пациенти с мутации в SDHB и SDHD гена.

A: Честота на риска за феохромоцитом на надбъбречната жлеза, гломусни тумори в областта на главата и шията и феохромоцитом в коремната кухина (извън надбъбречната жлеза) при носители на SDHB мутации. Към 50 годишна възраст приблизително 75% от носителите развиват тумори в коремната кухина, 40% гломусни тумори и около 10% развиват тумори в гръдния кош.

B: Оценка на риска при пациенти със симптоми и доказани SDHB мутации (първите заболели в дадено семейство - Probands) и техните роднини, носители на мутацията (Relatives). Към 50-годишна възраст, 80% от пациентите развиват тумори и 30% от роднините, носители на мутацията.

C: Оценка на риска при пациенти със симптоми и доказани SDHC мутации (първите заболели в дадено семейство - Probands) и техните роднини, носители на мутацията (Relatives). Не се наблюдава разлика в честотата.

разпространение при туморите в областта на глава и шия, на гръден кош и коремна кухина (Фигура 63A). Наблюдава се подобна честота при носителите на SDHD мутация (Фигура 63C) и значително намалена при SHDB мутацията (Фигура 63B).

Проследяване на пациентите с ПГС1 и ПГС4

От голямо значение е постоперативно проследяване на пациентите с SDHB и SDHD мутации. Честотата и обема му варират в различните центрове. Понастоящем следните препоръки са оправдани:

Първоначално проследяването при пациентите с ПГС1 е добре да се извършва всяка година съгласно стандартния протокол. При пациентите без клинични прояви може да се извършва през три години.

Поради по-високата честота на малигнен феохромоцитом при пациентите с ПГС4 е препоръчително тези пациенти да се проследяват всяка година. Често, при роднините носители на тези мутации не се наблюдават тумори дори в напреднала възраст. За тях е препоръчително проследяване през три годишен интервал.

Профилактика и проследяване на пациентите с ПГС2 и ПГС3

Понастоящем няма достатъчно данни относно профилактиката и проследяването на пациентите с ПГС2 и ПГС3, поради редкостта на тези синдроми.

При пациентите с ПГС3 е препоръчително след доказване на мутация в SDHC да се извърши цялостно изследване на вегетативната нервна система.

Множествени и малигнени тумори се наблюдават рядко при пациентите с ПГС3. Затова при тях е препоръчително проследяването да се извършва на всеки три години.

Нашият опит и знания за параганглиалните синдроми се основават на събраната информация през последните десет години. Новите публикации могат да дадат нова насока в профилактиката и проследяването на пациентите.

20. НОВИ КАНДИДАТ ГЕНИ ЗА НАСЛЕДСТВЕНИЯ ФЕОХРОМОЦИТОМ

Пациентите с феохромоцитом или гломусни тумори и фамилна анамнеза се предполага че са носители на един от посочените гени. С голяма вероятност тези мутации се наблюдават и при пациенти с множествени тумори или ранна изява на заболяването (преди 20 годишна възраст).

През 2009, 2010 и 2011 година са описани нови гени SDHAF(SDH5), SDHA, TMEM127 и MAX гена.

Все още има пациенти при които не са открити мутации в нито един от предполагаемите десет гена. Това дава основание да се счита че листът от предполагаеми гени за феохромоцитом, параганглиоми и гломусни тумори все още е непълен.

21. МУТАЦИИ, ТАБЛИЦИ С МУТАЦИИ И ГЕНЕТИЧНИ КОДОВЕ

Въведение в генетиката

Целта на молекулярна генетика е да идентифицира промените в гените, които представляват вродено предразположение, а чрез тях съответно и причина за болестта. Специфичните кандидат-гени се изследват за възможни мутации. Доказване на настъпилата мутация е отговор на въпроса защо дадения пациент развива туморното заболяване. Перспективата, която дава генетичния анализ на носителите на мутациите, е да се превантира болестта още преди появата на първите симптоми. Пациентите трябва да са добре информирани, щом мутацията им се додаже. В контекста на генетичното изследване, те трябва бъдат добре запознати с всички рискове, които доказаният фенотип носи, както и за възможните вариации и възрастово разпределение. Следователно за дисциплината Превантивна Медицина остава предизвикателството относно разработване на клинични скринингови програми както и срокове за изпълнението им.

Последваща информация разяснява основите на човешката генетика и ролята на мутациите.

Хромозоми

Гените при човека са локализирани в 46 хромозоми, разпредели в 23 чифта, от които 44 хромозими са соматични, а 2 са полови. Те са номерирани според размера си; най-голямата хромозома е Хромозома 1 и т.н. Половите хромозоми са Х-хромозома (женска) и Y-хромозома (мъжка). Жените имат 2 Х-хромозоми, а мъжете 1 Х-хромозома и Y-хромозома като 23 чифт.

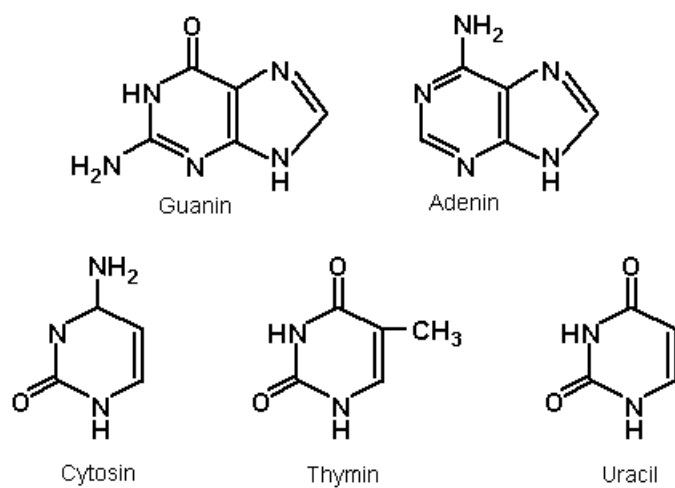
Хромозомите мога да бъдат оцветени с помощта на специални методики (например Гимза), които визуализират връзките им. Центромерът е ключовата точка в структурата на хромозомата, който свързва двата хроматида. Свързани заедно те формират хромозомата. Също така центромерът се свързва с делителното вретено по време на митозата. Раменете на хромозомата са частите излизащи от центромера. Така хромозомата се състои от центромер, късо рамо (p) и дълго рамо (q). Някои рамена могат да се разделят на субструктури. Рамената и субструктурите се номерират започвайки от центромера. Например локализацията на SDHD гена 11q23 значи: 11 хромозома, дълго рамо, звено 23.

Хромозомите представляват организационна структура от ДНК и протеини.

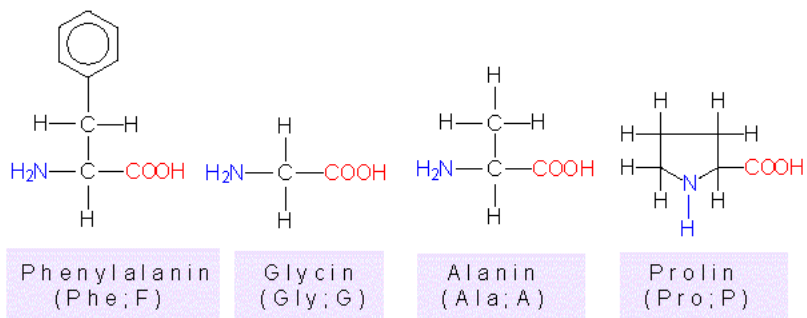
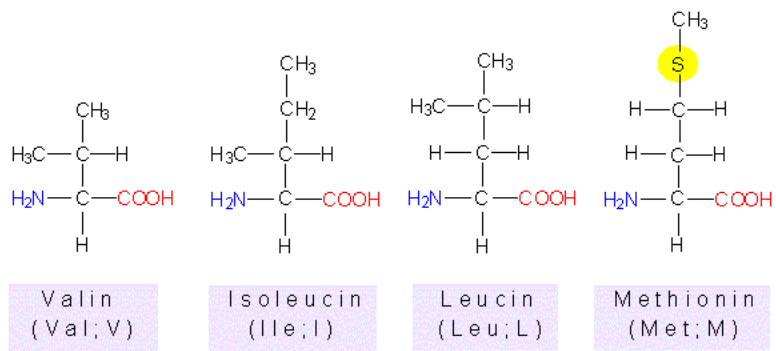
ДНК и аминокиселини

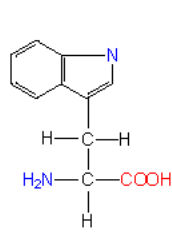
ДНК представлява двойна спирала от хроматинна материя, състояща от фосфати и захари и съединена чрез 4 нуклеотидни бази: гуанин (G), аденин (A), тимин (T) и цитозин (C) (Фигура 64). Комплексът от 1 база, захар и фосфат образуват нуклеотид. Броят и последователността на нуклеотидите определят последователността на аминокиселините, а следователно и размера на протеина. Двадесет аминокиселини са кодирани в човешката ДНК. Химическата структура на аминокиселините е представена на Фигура 65. Аминокиселините се обозначават чрез три или еднобуквен код (Таблица 7).

Аминокиселините са кодирани в ДНК така че, три нуклеотида кодират една аминокиселина. Това е така наречен "генетичен код".

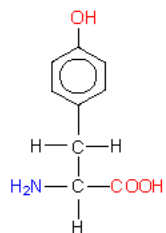


Фигура 64: ДНК базите: Adenin: Аденин (A), Cytosin: Цитозин (C), Guanin: Гуанин (G) и Thymin: Тимин (T). В структурата на РНК Тимин се замества от Урацил (Uracil; U).

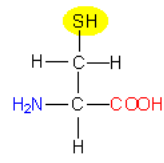




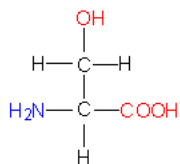
Tryptophan
(Trp; W)



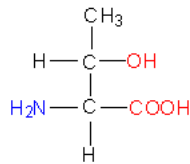
Tyrosin
(Tyr; Y)



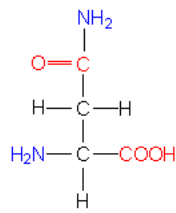
Cystein
(Cys; C)



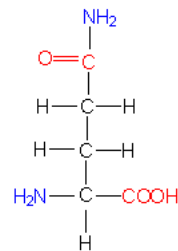
Serin
(Ser; S)



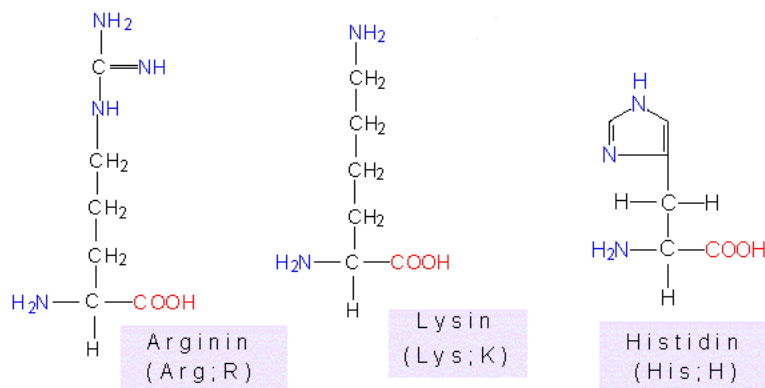
Threonin
(Thr; T)



Asparagin
(Asn; N)



Glutamin
(Gln; Q)



Фигура 65: Химическа структура на основните аминокиселини.

Valin: Валин (Val; V); Isoleucin: Изолевцин (Ile; I); Leucin: Левцин (Leu; L); Methionin: Метионин (Met; M); Phenylalanin: Фенилаланин (Phe; F); Glycin: Глицин (Gly; G); Alanin: Аланин (Ala; A); Prolin: Пролин (Pro; P); Tryptophan: Триптофан (Trp; W); Tyrosin: Тирозин (Tyr; Y); Cystein: Цистеин (Cys; C); Serin: Серин (Ser; S); Threonin: Треонин (Thr; T); Asparagin: Аспарагин (Asn; N); Glutamin: Глутамин (Glu; Q); Arginin: Аргинин (Arg; R); Lysin: Лизин (Lys; K); Histidin: Хистидин (His; H)

Таблица 7: Аббревиатурата на аминокиселините.

Аминокиселина	3-буквен код	1-буквен код
Аланин	Ala	A
Аргинин	Arg	R
Аспарганова киселина	Asp	D
Аспарагин	Asn	N
Цистеин	Cys	C
Глутамин	Glu	E
Глутаминова киселина	Gln	Q
Глицин	Gly	G
Изолевцин	Ile	I

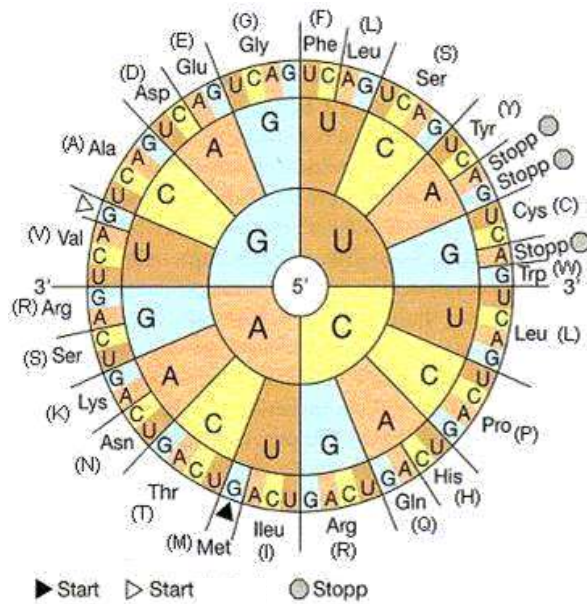
Хистидин	His	H
Левцин	Leu	L
Лизин	Lys	K
Метионин	Met	M
Фенилаланин	Phe	F
Пролин	Pro	P
Серин	Ser	S
Треонин	Thr	T
Триптофан	Trp	W
Тирозин	Tyr	Y
Валин	val	V

Генетичен код

Генетичния код е основата на съвременната човешка генетика както и отговор на много важни биологични и медицински въпроси. Настъпилите промени в генетичния код водят до продукция на необичайни белтъци, така че дори най-малките промени биха могли да имат огромни последствия. 126

Генетичният код се определя от последователността на базите на ДНК. Например, 3 бази АТС, ТСС или GGG кодират 1 аминокиселина (Аланин). Така базите А, Т, С и G теоретично могат да формират 64 комбинации от 3 бази, т.нар. триплети. Обаче има много повече триплети от 20-те аминокиселини. Генетичният код също така съдържа информация за началната и крайната част на протеините. Началната част е аминокиселината метионин, тоест код АТG. Крайната част е кодирана от т. нар. стоп-кодони: TGA, TAA и TAG. Следователно остават 60 свободни триплета за оставащи 19 аминокиселини. Така че някои от аминокиселини могат да бъдат кодирани от различни

триплети. Тази възможност за кодиране на една аминокиселина от няколко различни триплета се нарича дегенерация на генетичния код (Фигура 66).



Фигура 66: Генетичният код. Базите на РНК са обозначени със цветни зони. Триплетите могат да се прочетат от центъра към периферията. Например, триплет САС кодира аминокиселина Хистидин (His; H). Аминокиселините са обозначени в най-външния кръг чрез 3- и 1-буквения им код. И тъй като Урацил (U) присъства в структура на РНК се замества от Тимин (T) в структура на ДНК, то всички U в схемата следва да се четат като T. При необходимост може да бъде използвана Таблица 7 на абривиатурите на аминокиселините. От: *Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R.* - Berlin/ Heidelberg/ New York (Springer) 1970, с любезно разрешение на издателя.

ДНК, РНК, екони, интрони, промотори

Генетичната ДНК е ДНК, представена в ядрата на еукариотните клетки, както и в малки количества в митохондриите. Генетичната ДНК е необходима за генетичното тестване. Тъй като белите кръвни клетки, известни още като левкоцити, също имат ядра, те също притежават генетична ДНК. Генетичният анализ може да бъде извършен с помощта на кръвни проби.

Информацията за синтез на протеини е необходимо да бъде прехвърлена от ядрото към други структури в клетката. За целта на това прехвърляне на информация, генетичната ДНК се транслира в РНК (рибонуклеинова киселина) по комплементарен начин. РНК транспортира информацията извън ядрото, от където идва и наименованието и "транспортната РНК" ("messenger" RNA, mRNA). РНК е необходима за синтеза на протеините в цитозола. За разлика от ДНК, в нейната структура Тимин (Т) е заместен от Урацил (U).

Гените са изградени от няколко големи ДНК фрагмента с определени структурни характеристики. Тези сегменти се наричат промоутъри, ексони и интрони. Повечето от гените се състоят от няколко ексона и интрона номерирани съответно. Промоутърите са отговорни за "включване" и "изключване" на гена. Първият ексон обикновено започва със стартов кодон (ATG-метионин). Последният ексон завършва със стоп кодон (TGA, TAA или TAG). Само ексоните съдържат информация относно синтеза на определен протеин. Функциите на интроните са все още не докрай проучени. Транслацията на информацията от всички ексони на ДНК за синтез на даден протеин се осъществява с помощта на транспортната РНК като тази информация от ексоните е необходимо да бъде сглобена. Това става чрез процес наречен "сплитане". Зоната на сплитане се намира в началото и в края на всеки интрон. Тези зони на сплитане се състоят от 2 нуклеотида (2 бази плюс захар и фосфатен остатък): цитозин и гуанин (CG) в началото на всеки интрон и аденин и гуанин (AG) в края на всеки интрон.

Ако евентуално транспортната РНК се транслира обратно в ДНК, то тази ДНК ще съдържа само кодираща информация и се нарича кДНК (комплементарна ДНК).

ДНК вариации и откриването им чрез кДНК и кодони

Начина на подреждане на базите се нарича последователност (секвентност), а анализа на последователността и правилната идентификация на базите се нарича секвенция. Секвенцията се използва за определяне на нормалната последователност или промяна в последователността (нарича се "вариация"). Нормалната последователност се нарича още "широкосрещан тип". Ако вариациите са налице, е необходимо те да бъдат локализирани. За целта се използва изброяване на базите в кДНК. Номенклатурата съдържа името на гена, "с" за базата на кДНК, номер, абривиатура на нормалната база, символ за заместване ">" и абривиатурата на откритата база. Например VHL с. 505 T>C означава, че базата тимин е заместена от базата цитозин на 505 място в кДНК на VHL гена. В даден случай вариацията засяга мястото на сплитане, съответно е използван номер на последна и първа база и последен и първи ексон +1, +2 или -2, -1. Например VHL с. 676+2 T>G означава, че тимин е заместен от гуанин на 2 база в зона сплитане, последваща база 676 на кДНК във VHL гена.

Промените в базите е необходимо да бъдат изследвани заради локализацията и влиянието им върху кодоните. Номерирането на кодоните обозначава последователността на аминокиселините в кДНК. Номенклатурата съдържа "р" за името на протеина, последван от еднобуквена или трибуквена абривиатура за нормалната аминокиселина, номера на аминокиселината и името на новата аминокиселина. Например VHL р. A103L означава, че аминокиселина аланин е заместена от левцин на 103 позиция във VHL протеина. VHL р. Ala103Leu е със същото значение. Промените на една база в кодона могат да имат различни последствия: 1. Смяна на аминокиселина TGC>TCC (цистеин на серин; р. Cys55Ser). 2. Стоп-кодон: TGC>TGA (цистеин в опал = стоп или X; р. Cys55X). 3. Без промяна на аминокиселина: TGC>TGT (цистеин на цистеин; р. Cys55Cys).

Мутации и полиморфизъм

Терминът "мутация" не винаги се използва еднозначно. В тази брошура и при генералната му употреба термина "мутация" обозначава промяна в гена, водеща до развитие на заболяване. По-неутралния термин "вариации" разграничава мутация от полиморфизъм (промени в ДНК, които не водят до развитие на заболяване). Спектърът на мутации е много голям. Мутациите могат да доведат до смяна на единична база, наричано точкова мутация, или до делеция на големи региони или комплексни пренареждания.

ДНК промени(вариации) при най-честите мутации

ДНК промените, най-често смятани за патогенетични, са мутациите в стоп-кодони, малки делеции или инсерции в рамки на ексона. Големи делеции, обхващащи цял ексон или дори няколко ексона или пренареждания на гена са също патогенетични.

По-голямата част от мутациите са точкови мутации, водещи до промяна на аминокиселина или стоп-кодон. Все още обаче няма общоприето становище относно критериите, кога определена ДНК вариация е патогенетична. Съществуват няколко предсказващи програми , наречени *in silico* анализи, които поддържат платформи за интерпретация за или против патогенетичността. В допълнение, в гените съществуват ДНК последователности, които са по-устойчиви от други. Ако точковата мутация засегне тези устойчиви ДНК последователности, има голяма вероятност тя да се окаже патогенетична. Друг аргумент е разделянето на заболяванията според ДНК вариациите

и изследването на ДНК от кръвни проби на здрави контроли за дадени ДНК варианти. За целта могат да бъдат използвани колкото може повече помощни средства.

Тази брошура обобщава мутациите както следва: мутации, които водят до отрязване се наричат "отрязващи мутации" и мутации, които не водят до отрязване се наричат "неотрязващи мутации".

Отрязващи мутации

1. Стоп-кодон мутации: тези мутации засягат базите и се изразяват в замяна на един триплет със следните възможни триплети: TAA, TAG или TGA. Те се променят като "X", т.е. Cys13X, в този случай синтеза на протеина е отрязан след аминокиселина 12.
2. Съединяващи мутации: обикновено един нуклеотид променя или първата или втората си позиция в следващия екзон; или се разполага пред ексона, напр. х.с.553+2T>G. В резултат, композицията на ексона в дадения протеин се променя.
3. Рамкови мутации: инсерцията или делецията на един или два нуклеотида (или 4, 5, 7, 8, 10, 11 и т.н. нуклеотида) променя рамката на транслация на протеина. Инсерцията на А на 5-та позиция променя ATG-TTG-CCG-TGC-CCT-AAG на ATG-TAT-GCC-GTG-CCC-TAA-G. Така 6-я кодон се променя на TAA, който е стоп-кодон. На ниво протеин мутацията се означава като р. Leu2Turfs6X: аминокиселината левцин на 2-ра позиция се сменя на тирозин и така 4-я кодон се променя в стоп-кодон. Някои инсерции и делеции на водят до образуване на стоп-кодони, но променят свързващото място, което от своя страна води до синтез на различен протеин.
4. Големите делеции и пренареждания също водят до скъсяване на протеина. Подтвърждение на липсата на екзон може да бъде извършено чрез MLPA или QMPSF

методи. Така анализът на VHL гена в лабораторията във Фрайбург доказва наличие на големи делеции, вариращи в различните фамилии.

5. Мутации с инсерции или делеции на един и повече кодони са редки. За сега все още не е напълно проучено дали този тип мутации биха могли да доведат до развитие на заболяване, но такава възможност не се отхвърля.

Неотрязващи мутации (мисенс мутации)

Мисенс мутациите представляват промени в отделните аминокиселини, които водят до развитие на заболяване. Обикновено един нуклеотид е заместен с друг нуклеотид (точкова мутация). Понякога се заместват две или три бази. Добър пример е мутацията в кодон 918 в RET гена, RET p.C634W или VHL p.Y98H. Идентичното и при двете мутации е, че само носителите на тези мутации в засегнатите фамилии развиват заболявания. Това се нарича ко-сегрегация. Следователно, мутациите могат и да не бъдат доказани при нормалните донори на кръв. И двете изисквания е необходимо да бъдат изпълнени, преди мисенс ДНК вариациите се приемат като мутации.

22. КРИТЕРИИ ЗА КАЧЕСТВО НА ЦЕНТРОВЕТЕ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ФЕОХРОМОЦИТОМ/ГЛОМУС ТУМОРИ

Пациентите с феохромоцитом и гломусни тумори следва да бъдат лекувани в медицински центрове със съответния опит в тази област. Съществено, но все пак недостатъчно условие е теорията застъпена в тази брошура да е добре усвоена в тях. Необходим е също така значителен практически опит на персонала. Понеже заболяването е сравнително рядко, броят новооткрити пациенти за година не е много голям, а за да претендира за качество, един център следва да представя минимум 10 новодиагностицирани пациенти на година. Дори някои големи медицински центрове не биха достигнали този брой, което е в ущърб на самите пациенти. Имайки предвид, че различни клиницисти диагностицират и оперират, е разбираем и незадоволителния опит на някои пациенти.

Интегративните, превантивни медицински изследвания следва да включват молекулярна диагностика и консултация. Тези модерни методи за анализ изискват специализирани лаборатории, генетична консултация и клинично подsigуряване като част от превантивната медицина. Пациентите със сигурност биха приветствали идеята специализирани центрове да ги лекуват според съвременните регламенти и дори биха се съгласили на дългосрочно взаимодействие с тези центрове. Ето защо, адекватното лечение на пациенти с феохромоцитом в интегрирани интердисциплинарни медицински центрове се препоръчва като стандарт за в бъдеще.

23. ТАБЛИЦИ С МУТАЦИИ, ДОКАЗАНИ В ЛАБОРАТОРИЯТА ВЪВ ФРАЙБУРГ

В следващите таблици са представени мутации в RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC и SDHD гените. Тези мутации са идентифицирани в лабораторията във Фрайбург и са асоциирани с феохромоцитом или гломусни тумори.

Мутация	Аминокиселина	Ексон	Локализация
NF1 с. 61-1 G>A		2	Кожна неврофиброма
NF1 с. 269 T>C	L90P	3	Кожна неврофиброма
NF1 с. 277 T>C	C93R	3	Кожна неврофиброма
NF1 с. 1062+2 T>C		7	Кожна неврофиброма
NF1 с. 1466 A>G	Y489C	10b	Кожна неврофиброма
NF1 с. 1580 del C	T52LfsX29	10c	Кожна неврофиброма
NF1 с. 2023 ins G	T676NfsX24	13	Кожна неврофиброма
NF1 с. 2409+1 G>C		15	Кожна неврофиброма
NF1 с. 2849 ins TT	Q950NfsX5	16	Кожна неврофиброма
NF1 с. 3826 C>T	R1276X	22	Кожна неврофиброма
NF1 с. 4077 del T	Q1360NfsX25	23-2	Кожна неврофиброма
NF1 с. 5537+1 G>T		29	Кожна неврофиброма
NF1 с. 6641+1 G>A		35	Кожна неврофиброма
NF1 с. 6795 ins C	S2266QfsX20	37	Кожна неврофиброма
NF1 с. 6858+2 T>C		37	Кожна неврофиброма
NF1 с. 7337 C>G	S2446X	41	Кожна неврофиброма
NF1 с. 7739 C>G	S2580A	44	Кожна неврофиброма
NF1 с. 7833 T/A	D2611E	45	Кожна неврофиброма

Таблица 8: Избрани мутации в NF1 гена, идентифицирани в лабораторията във Фрайбург. Мутация NF1 с. 2849 ins TT бе хомозиготна.

Мутация/Кодон	Аминокиселина	Ексон	Асоциирано заболяване
RET 609 5 няколко мутации	C609R или G или S или F	10	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 611 3 няколко мутации	C611Y или W или F	10	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 618 6 няколко мутации	C618S или R или G или Y или F	10	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 620 4 няколко мутации	C620R или G или S или F	10	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 634 TGC>TAC	C534Y	11	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Медуларен карцином на щитошидна жлеза
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Медуларен карцином на щитошидна жлеза, неврином на лигавици

Таблица 9: Мутации при пациенти с Множествен Ендокринен Неопластичен синдром тип 2 и Феохромоцитом. Подробна информация относно мутациите в ексон 10 е налична в Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010;32:51-8.

Мутации по старата номенклатура	Мутации по нова номенклатура	Аминокиселина	Ексон	Публикации в интернет	Пациенти с феохромоцитом/общ брой мутации във Фрайбург	Заболвания свързани с дадена мутация
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	none
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	none
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	E, C, K, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	E, C, K, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	none
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	C, K, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	E, C, K, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	none
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	_	½	E, C, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	½	E, C, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	E, C
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	E, C, K, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	K
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	none
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	E
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	E, C, K, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	E, C, K, P, I
VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	none
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	E
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	E, C, K, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	1/4	E, C, K
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	E, C, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	E, C, K, I
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	E, C

VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	1/2	None
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	E, C, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Splice Defect	1	*	3/5	E, C, K, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	E, C, K, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	none
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	E
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	E, C, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	1/4	E, I
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	E, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	E, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	none
VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	1/4	E, K, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	E, K, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	1/2	E, K, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	3/4	E
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	E, C, K
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	C, K
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	Splice Defect	2	*	1/4	E, C, K, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Splice Defect	3	*	1/6	E, C, K, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	none
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	C
VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	E, C, K, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	E, C, K, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	1/4	E, C, K, P, I
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	E, C, K, P, I
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*	1/4	E, C, K, P
VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	E, C, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	E, C, K, P, I
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	E, C, K, P, I

VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	none
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	E, C, P
VHL 746 T>A	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	E, C, P
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	none
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	E, C, K, P, I
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	E, C
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	E, C, K, P, I
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	I
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	3/4	E, C
VHL Deletion Exon 1	VHL Deletion Exon 1	Deletion	1		1/16	E, C, K, P, I
VHL Deletion Exon 1+2	VHL Deletion Exon 1+2	Deletion	1+2		1/8	E, C, K, P
VHL Deletion Exon 2	VHL Deletion Exon 2	Deletion	2		1/11	E, C, K, P
VHL Deletion Exon 1-3	VHL Deletion Exon 1-3	Deletion	1-3		1/55	E, C, K, P, I
VHL Deletion Exon 2+3	VHL Deletion Exon 2+3	Deletion	2+3			E, C, K, P
VHL Deletion Exon 3	VHL Deletion Exon 3	Deletion	3			E, C, K, P, I

Таблица 10: Мутации в VHL гена, идентифицирани при пациенти с феохромоцитом в лабораторията във Фрайбург.

Абревиатури за тумори или кисти в различни органи E - тумор на око, C - тумор на ЦНС, K - тумор на бъбрека, P - кисти на панкреаса, I - тумор на панкреаса.

*Мутации, които са публикувани в Интернет.

Авторите имат отделна брошура за VHLp.Y98H мутация, публикувана в Германия.

VHL мутации са публикувани в Интернет: www.umd.be/VHL/.

Мутация	Аминокиселина	Ексон	HGMD	LOVD	Локализация
SDHB с. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	Екстраадrenalни, гръдни, гломусни тумори
SDHB с. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	Гломусни тумори
SDHB с. 213 C>T	R27X	2	+	+	Акстраадrenalни, гломусни
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	Адренални
SDHB с. 270 C>G	R46G	2	+	+	Адренални, екстраадrenalни, гръдни, гломусни тумори
SDHB с. 271 G>A	R46Q	2	+	+	Адренални, гломусни
SDHB с. 291 G>A	G53R	2	+	+	Адренални
SDHB 300_304 del CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	Екстраадrenalни
SDHB с. 328 T>C	L65R	2	+	+	Адренални, екстраадrenalни
SDHB с. 394 T>C	L87S	3	+	+	Екстраадrenalни
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	Адренални, екстраадrenalни
SDHB с. 421-2 A>G	Splice site	4	+	+	Адренални, екстраадrenalни, гръдни, гломусни тумори
SDHB с. 436 G>A	C101Y	4	+	+	Екстраадrenalни
SDHB с. 462 A>C	T110P	4	+	+	Адренални, гломусни
SDHB с. 557+1 G>A	Splice site	4	+	+	Адренални, гломусни
SDHB с. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	Екстраадrenalни

SDHB с. 675-2 A>G	Splice site	6	-	+	Екстраадrenalни, гломусни
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	Екстраадrenalни
SDHB с. 709 G>A	C192Y	6	+	+	Екстраадrenalни
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	Адренални, екстраадrenalни
SDHB с. 783 C>T	R217C	7	+	+	Адренални, екстраадrenalни
SDHB с. 822 C>T	R230C	7	+	+	Адренални, екстраадrenalни, гломусни
SDHB с. 823 G>A	R230H	7	+	+	Екстраадrenalни, гломусни
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	Гломусни тумори
SDHB с. 859 G>A	R242H	7	+	+	Адренални, гломусни
SDHB с. 870 A>T	I246F	7	+	+	Гломусни тумори
SDHB с. 881 C>A	C249X	7	+	+	Адренални
SDHB с. 899+1 G>A	Splice site	7	+	+	Адренални, екстраадrenalни, гломусни
SDHB Del Exon 1	Deletion	1	+	+	Адренални, екстраадrenalни, гломусни
SDHB Duplikation Exon 3	Duplication	3	+	+	Екстраадrenalни, гломусни

Таблица 11: Подбрани мутации на SDHB гена, идентифицирани в лабораторията във Фрайбург.

Мутациите на SDHx групата са публикувани в интернет на сайта: www.umd.be/HGMD/ или www.umd.be/LOVD/.

Локализация: туморите са разположени изключитено в автономната нервна система.

Мутация	Аминокиселина	Ексон	HGMD	LOVD	Локализация
SDHC с. 3 G>A	M1?	1	+	+	Гломусни тумори
SDHC с. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	Гломусни тумори
SDHC с. 39 C>A	C13X	2	+	+	Гломусни тумори
SDHC с. 43 C>T	R15X	2	+	+	Гломусни тумори
SDHC с. 148 C>T	R50C	3	+	+	Гломусни тумори
SDHC с. 173 T>C	I58T	3	+	+	Гломусни тумори
SDHC с. 210 C>G	C70W	4	+	+	Гломусни тумори
SDHC с. 214 C>T	R72C	4	+	+	Гломусни тумори
SDHC с. 218 ins A	Splice site	4	+	+	Гломусни тумори

Таблица 12: Подбрани мутации на SDHC гена, идентифицирани в лабораторията във Фрайбург.

Мутациите на SDHx групата са публикувани в интернет на сайта: www.umd.be/HGMD/ или www.umd.be/LOVD/.

Локализация: туморите са разположени изключително в автономната нервна система.

Мутация	Аминокиселина	Ексон	HGMD	LOVD	Локализация
SDHD с. 2Т>А	M1?	1	+	-	Гломусни тумори
SDHD с. 14 G>A	W5X	1	+	+	Адренални, екстраадренални, гръ гломусни
SDHD с. 33 C>A	C11X	1	+	+	Адренални, екстраадренални, гръ гломусни
SDHD с. 36_37 del TG	A13PfsX55	1	+	+	Адренални, екстраадренални, гломус
SDHD с. 49 с>Т	R17X	1	+	+	Гломусни тумори
SDHD с. 52+1 G>Т	Splice site	1/2	-	-	Адренални
SDHD с. 52+2Т>G	Splice site	1/2	+	+	Адренални, гломусни
SDHD с. 53-2 A>G	Splice site	1/2	-	+	Гломусни тумори
SDHD с. 112 C>Т	R38X	2	+	+	Адренални, екстраадренални, гръ гломусни
SDHD с. 184 [^] 185 ins TC	A62SfsX25	3	+	+	Гломусни тумори
SDHD с. 209 G>Т	R70M	3	+	+	
SDHD с. 242 C>Т	P81L	3	+	+	Гломусни тумори
SDHD с. 274 G>Т	D92Y	3	+	+	Гломусни тумори
SDHD с. 317 G>Т	G106V	4	+	+	Адренални, екстраадренални, гръ гломусни
SDHD с. 337_340 del GACT	D113MfsX21	4	+	+	Гломусни тумори
SDHD с. 341 A>G	Y114C	4	+	+	Адренални, гломусни
SDHD с. 361 C>Т	Q121X	4	+	+	Адренални, екстраадренални
SDHD с. 370 del G	A124PfsX11	4	+	+	Гломусни тумори
SDHD с. 441 del G	G148AfsX20	4	+	+	Адренални, екстраадренални, гръ гломусни
SDHD с. 443 G>Т	G148V	4	+	+	Гломусни тумори
SDHD Deletion Exon 1	Large deletions	1	+	-	Гломусни тумори
SDHD Deletion Exon 3	Largedeleitions	3	+	-	Гломусни тумори
SDHD Deletion Exon 3+4	Large deletions	3+4	+	-	Гломусни тумори

Таблица 13: Подбрани мутации на SDHD гена, идентифицирани в лабораторията във Фрайбург.

Мутациите на SDHx групата са публикувани в интернет на сайта: www.umd.be/HGMD/ или www.umd.be/LOVD/.

Локализация: туморите са разположени изключитено в автономната нервна система.

24. ПОДБРАН КНИГОПИС

- Alberts MW, McMeekin JO, George JM. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. *JAMA* 1980;244:1236-1237
- Alsmeier G, Neumann HPH (Hrg). Die Von Hippel-Lindau Erkrankung – Eine Patienten – orientierte Krankheitsbeschreibung Hrg: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V. 2010
- Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. *J Endourol.* 2002 Apr;16(3):171-4.
- Amar L, Bertherat J, Baudin E, Aizenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Strompf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23:8812-8
- Amar, L.; Servais, A.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Zinzindohoue, F.; Chatellier, G.; Plouin, P.F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005b Apr;90(4):2110-2116.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):565-612. Review. Erratum in: *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1295
- Andersen GS Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *Journal of Human Hypertension* 1988;2:187-189
- Anouar, Y.; Desmoucelles, C.; Yon, L.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide (SgII(187-252)) in adult and fetal human adrenal glands using antibodies raised against the human recombinant peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998a Aug;83(8):2944-2951.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Desmoucelles, C.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res.* 1998b Aug-Nov;24(3-4):731-736.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Barbier, L.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Grouzmann, E.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Elkahloun, A.G. Development of novel tools for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma using peptide marker immunoassay and gene expression profiling approaches. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:533-540.
- Astuti D, Douglas F, Lennard TW, Aligianis IA, Woodward ER, Evans DG, Eng C, Latif F, Maher ER. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001;357:1181-1182
- Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Skoldberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001;69:49-54
- Averbuch SD, Steakley CS, Young RC. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristin and dacarbacin. *Ann Int Med* 1988; 109: 267-273
- Azizi, M.; Fumeron, C.; Jebara, V.; Day, M.; Fagon, J.Y.; Plouin, P.F. Pheochromocytoma revealed by type A acute aortic dissection. *J Hum Hypertens.* 1994 Jan;8(1):69-70.
- Badenhop RF, Cherian S, Lord RS, Baysal BE, Taschner PE, Schofield PR. Novel mutation in the SDHD gene in pedigree with familial carotid body paraganglioma and sensorineural hearing loss genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:255-263
- Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Roufe J, Berdelou A, Moon B, Al Ghuzlan A, Patel S, Lebouleux S, Jimenez C. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014 Sep;171(3):R111-22. doi: 10.1530/EJE-14-0113. Epub 2014 Jun 2. Review.
- Bausch B, Boedeker CC, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Walz MK, Januszewicz A, Opocher G, Eng C and Neumann HP Genetic and Clinical Investigation of Pheochromocytoma: A 22-year experience, from Freiburg, Germany to International Effort. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1073: 112-121.
- Bausch B, Borozdin W, Mautner VF, Hoffmann MM, Boehm D, Robledo M, Cascon A, Harenberg T, Schiavi F, Pawlu C, Peczkowska M, Letizia C, Calvieri S, Arnaldi G, Klingenberg-Noftz RD, Reisch N, Fassina A, Brunaud L, Walter MA, Mannelli M, MacGregor G, Palazzo FF, Barontini M, Walz MK, Kremens B, Brabant G, Pfäffle R, Koschker AC, Lohofner F, Mohaupt M, Gimm O, Jarzab B, McWhinney SR, Opocher G, Januszewicz A, Kohlhase J, Eng C, Neumann HP; European-American Pheochromocytoma Registry Study Group. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2784-92
- Bausch B, Borozdin W, Neumann HP and the European-American Pheochromocytoma Study working Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 2006;354(25): 2729-31.
- Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C, Allolio B and Neumann HP. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9): 3478-81
- Bausch B, Wellner U, Bausch D, Schiavi F, Barontini M, Sanso G, Walz MK, Peczkowska M, Weryha G, Dall'igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Moeller LC, Bockenbauer D, Patocs A, Rácz K, Zabolotnyi D, Yaremchuk S, Dzivite-Krisane I, Castinetti F, Taieb

- D, Malinoc A, von Dobschuetz E, Roessler J, Schmid KW, Opocher G, Eng C, Neumann HP. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Dec 16;21(1):17-25. doi: 10.1530/ERC-13-0415. Print 2014 Feb
- Bauters C, Vantuyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet*. 2003 Jun;40(6):e75.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suárez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Krijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. *Lancet Oncol*. 2010 Apr;11(4):366-72.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suarez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Krijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. In: *Lancet Oncol*. 2010;11:366-372
- Bayley JP, Oldenburg RA, Nuk J, Hoekstra AS, van der Meer CA, Korpershoek E, McGillivray B, Corssmit EP, Dinjens WN, de Krijger RR, Devilee P, Jansen JC, Hes FJ. Paraganglioma and pheochromocytoma upon maternal transmission of SDHD mutations. *BMC Med Genet*. 2014 Oct 10;15:111. doi: 10.1186/s12881-014-0111-8.
- Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, 3rd, Cornélisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-851
- Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Drovdic CM, Savul SA, McLeod DR, Yee HA, Brackmann DE, Slattery WH, Myers EN, Ferrell RE, Rubinstein WS. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002;39:178-183
- Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings* 1983;58:802-804
- Beldjord, C.; Desclaux-Arramond, F.; Raffin-Sanson, M.; Corvol, J.C.; De Keyzer, Y.; Luton, J.P.; Plouin, P.F.; Bertagna, X. The RET protooncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Jul;80(7):2063-2068.
- Benn, D.E.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Reilly, J.R.; Bertherat, J.; Burgess, J.; Byth, K.; Croxson, M.; Dahia, P.L.; Elston, M.; Gimm, O.; Henley, D.; Herman, P.; Murday, V.; Niccoli-Sire, P.; Pasieka, J.L.; Rohmer, V.; Tucker, K.; Jeunemaitre, X.; Marsh, D.J.; Plouin, P.F.; Robinson, B.G. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):827-836.
- Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HP. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1938-44.
- Bonnet, S.; Durand, X.; Baton, O.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Baudin, E.; Visset, J.; Algayres, J.P.; Baranger, B. [Malignant hereditary paraganglioma: problems raised by non-functional forms management]. *Ann Chir*. 2006 Dec;131(10):626-630.
- Brauckhoff M, Gimm O, Nguyen-Thanh P, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 2003; 134: 1020 – 1028
- Brauckhoff M, Stock K, Stock S, Lorenz K, Sekulla C, Brauckhoff K, Nguyen Thanh P, Gimm O, Spielmann RP, Dralle H. Limitations of intraoperative adrenal remnant volume measurement in patients undergoing subtotal adrenalectomy. *World J Surg* 2008; 32: 863 – 874
- Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET Imaging of Paraganglioma Syndrome. *Clinical Nuclear Medicine* 2006;31(1):39-41
- Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1196-204.
- Burnichon, N.; Briere, J.J.; Libe, R.; Vescovo, L.; Riviere, J.; Tissier, F.; Jouanno, E.; Jeunemaitre, X.; Benit, P.; Tzagoloff, A.; Rustin, P.; Bertherat, J.; Favier, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2009;19(15):3011-3020.
- Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney Triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenolcortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-552
- Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ: The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124: 1106-1114
- Cascón A, Escobar B, Montero-Conde C, Rodríguez-Antona C, Ruiz-Llorente S, Osorio A, Mercadillo F, Letón R, Campos JM, García-Sagredo JM, Benítez J, Malumbres M, Robledo M. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. *Hum Mutat*. 2007 Jun;28(6):613-21.

- Cascón A, Inglada-Pérez L, Comino-Méndez I, de Cubas AA, Letón R, Mora J, Marazuela M, Galofré JC, Quesada-Charneco M, Robledo M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients. *Endocr Relat Cancer*. 2013 May 30;20(3):L1-6. doi: 10.1530/ERC-12-0339. Print 2013 Jun.
- Cascon A, Landa I, López-Jiménez E, Díez-Hernández, A, Buchta M, Montero-Conde C, Leskelä S, Leandro-García LJ, Letón R, Rodríguez-Antona C, Eng C, Neumann HPH, Robledo M. Molecular characterisation of a common SDHB deletion in paraganglioma patients. *J. Med. Genet*. 2008;45;233-238
- Cascón A, López-Jiménez E, Landa I, Leskelä S, Leandro-García LJ, Maliszewska A, Letón R, de la Vega L, García-Barcina MJ, Sanabria C, Alvarez-Escolá C, Rodríguez-Antona C, Robledo M. Rationalization of genetic testing in patients with apparently sporadic pheochromocytoma/paraganglioma. *Horm Metab Res*. 2009 Sep;41(9):672-5.
- Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diezt JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identification of novel SDHD mutations in patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:457-461
- Cascon, A.; Pita, G.; Burnichon, N.; Landa, I.; Lopez-Jimenez, E.; Montero-Conde, C.; Leskela, S.; Leandro-Garcia, L.J.; Leton, R.; Rodriguez-Antona, C.; Diaz, J.A.; Lopez-Vidriero, E.; Gonzalez-Neira, A.; Velasco, A.; Matias-Guiu, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Robledo, M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1701-1705.
- Castellano M, Mori L, Giacchè M, Agliozzo E, Tosini R, Panarotto A, Cappelli C, Mulatero P, Cumetti D, Veglio F, Agabiti-Rosei E. Genetic mutation screening in an Italian cohort of nonsyndromic pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:156-65.
- Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohlik N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):648-55. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70154-8. Epub 2014 Apr 15
- Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet*. 2014 May 1;23(9):2440-6. doi: 10.1093/hmg/ddt639. Epub 2013 Dec 13.
- Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet*. 2014 May 1;23(9):2440-6. doi: 10.1093/hmg/ddt639. Epub 2013 Dec 13
- Clark GR, Sciacovelli M, Gaude E, Walsh DM, Kirby G, Simpson MA, Trembath RC, Berg JN, Woodward ER, Kinning E, Morrison PJ, Frezza C, Maher ER. Germline FH Mutations Presenting With Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):E2046-50. doi: 10.1210/jc.2014-1659. Epub 2014 Jul 8.
- Comino-Méndez I, de Cubas AA, Bernal C, Álvarez-Escolá C, Sánchez-Malo C, Ramírez-Tortosa CL, Pedrinaci S, Rapizzi E, Ercolino T, Bernini G, Bacca A, Letón R, Pita G, Alonso MR, Leandro-García LJ, Gómez-Graña A, Inglada-Pérez L, Mancikova V, Rodríguez-Antona C, Mannelli M, Robledo M, Cascón A. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Hum Mol Genet*. 2013 Jun 1;22(11):2169-76. doi: 10.1093/hmg/ddt069. Epub 2013 Feb 14.
- Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, Honrado E, Ramos-Medina R, Caronia D, Pita G, Gómez-Graña A, de Cubas AA, Inglada-Pérez L, Maliszewska A, Taschin E, Bobisse S, Pica G, Loli P, Hernández-Lavado R, Díaz JA, Gómez-Morales M, González-Neira A, Roncador G, Rodríguez-Antona C, Benítez J, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet*. 2011 Jun 19;43(7):663-7.
- Cotesta D, Petramala L, Serra V, Pergolini M, Crescenzi E, Zinnamosca L, De Toma G, Ciardi A, Carbone I, Massa R, Filetti S, Letizia C. Clinical experience with pheochromocytoma in a single centre over 16 years. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2009 Dec;16(4):183-93
- Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of MEN1 develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1118-1123
- Dackiw APB, Cote GJ, Fleming JB, Schultz PN, Stanford P, Vassilopoulou-Sellin R, Evans DB, Gagel RF, Lee JE. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery* 1999;126:1097-1104
- Dannerberg H, Dinjens WNM, Abbou M, Van Urik H, Pauw BKH, Mouwen D, Mooi WJ, de Krijger RR. Frequent germ-line Succinate Dehydrogenase Subunit D Mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-2066
- de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;94(8):2841-9. Epub 2009 Jun 30
- DeLellis R H, PU, Lloyd R, Eng C, eds Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs). IARC Press, Lyon 2003
- Dluhy RG. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002;346:1486-1488

Dralle H, Schürmeyer T, Kotzerke T, Kernitz J, Grosse H, von zur Mühlen A. Surgical aspects of familial pheochromocytoma. *Horm Metab Res - Suppl* 1989; 21 (Suppl): 34 – 38

Eisenhofer G, Aneman A, Hooper D, Rundqvist B, Friberg P. Mesenteric organ production, hepatic metabolism, and renal elimination of norepinephrine and its metabolites in humans. *J Neurochem* 1996;66:1565-1573

Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872-1879

Eisenhofer G, Pacak K, Huynh TT, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Grebe SK, Timmers HJ, Bornstein SR, Lenders JW. *Endocr Relat Cancer*. 2010 Dec 21;18(1):97-111.

Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M, King KS, Vocke CD, Linehan WM, Bratslavsky G, Pacak K. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):375-84.

Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjöld M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-1579

Eric Z, Hoffmann MM, Sullivan M, Franke G, Peczkowska M, Harsch I, Schott M, Gabbert HE, Valimäki M, Preuss SF, Hasse-Lazar K, Waligorski D, Robledo M, Januszewicz A, Eng C, Neumann HP. Pathogenicity of DNA Variants and Double Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):308-13.

Eric Z, Neumann HP. Diagnosing patients with hereditary paraganglial tumours. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):741.

Eric Z, Neumann HPH. Clinical question: When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 epub ahead

Eric Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Müssig K, Muresan M, Schäffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plöckinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HPH for the European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical Predictors and Algorithm for the Genetic Diagnosis of Pheochromocytoma Patients. *Clin Cancer Res*. 2009 Oct 15;15(20):6378-85. Epub 2009 Oct 13

Favier, J.; Briere, J.J.; Stropf, L.; Amar, L.; Filali, M.; Jeunemaitre, X.; Rustin, P.; Gimenez-Roqueplo, A.P. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res*. 2005;63(4):171-179.
Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:675-677

Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Ann Surg Oncol*. 2013 May;20(5):1444-50. doi: 10.1245/s10434-013-2942-5. Epub 2013 Mar 20.

Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, Cybulla M, Wilhelm C, Kohlhase J, Scherer G, Neumann HP. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlations in VHL patients. *Hum Mutat*. 2009 May;30(5):776-86.

Frank-Raue K, Rybicki LA, Eric Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hüfner M, Wohlk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwertynska M, Skasko E, Barontini M, Sanso G, Vorländer C, Maia AL, Patocs A, Links TP, de Groot JW, Kerstens MN, Valk GD, Miehle K, Musholt TJ, Biarnes J, Damjanovic S, Muresan M, Wüster C, Fassnacht M, Peczkowska M, Fauth C, Golcher H, Walter MA, Pichl J, Raue F, Eng C, Neumann HP; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat*. 2011 Jan;32(1):51-8.

Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic surgery indicated in pheochromocytoma? *Surgery* 1996;120:1076-79

Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1992 Oct 1;327(14):1033.

Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, Niccoli P, Leboulleux S, Amar L, Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Delemer B, Chabolle F, Coupier I, Libé R, Peitzsch M, Peyrard S, Tenenbaum F, Plouin PF, Chatellier G, Rohmer V. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):E162-73. doi: 10.1210/jc.2012-2975. Epub 2012 Nov 15.

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Mourad JJ, Plouin PF, Corvol P, Rotig A, Jeunemaitre X. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of Complex II in mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 2001;69:1186-1197

Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X; COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63(17):5615-21.

Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann HP, Opocher G, Maher ER, Plouin PF Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clinical Endocrinology* 2006;65(6):699-705

Gimenez-Roqueplo, A.P. New advances in the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:112-121.

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Burnichon, N.; Amar, L.; Favier, J.; Jeunemaitre, X.; Plouin, P.F. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Apr;35(4):376-379.

Gimenez-Roqueplo, A.P.; Dupuy, M.; Delalande, O.; Visot, A.; Jedynak, C.P.; Peillon, F.; Derome, P.J. [Prolactin microadenoma in men. Study of 14 cases]. *Ann Med Interne (Paris).* 1992;143(2):94-97.

Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HPH, Eng C. Somatic and occult germline mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in non-familial pheochromocytomas. *Cancer Res* 2000;60:6822-6825.

Glennier GG, Grimley PM. Tumors of the extraadrenal paraganglioma system. *Armed Forces Institute of Pathology* 1974

Grumolato, L.; Elkahoul, A.G.; Ghzili, H.; Alexandre, D.; Coulouarn, C.; Yon, L.; Salier, J.P.; Eiden, L.E.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Microarray and suppression subtractive hybridization analyses of gene expression in pheochromocytoma cells reveal pleiotropic effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on cell proliferation, survival, and adhesion. *Endocrinology.* 2003 Jun;144(6):2368-2379.

Guerin, M.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Pierre, A.; El-Yamani, F.Z.; Montero-Hadjadje, M.; Dubessy, C.; Magoul, R.; Lihmann, I.; Anouar, Y.; Yon, L. Granins and their derived peptides in normal and tumoral chromaffin tissue: Implications for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma. *Regul Pept.* Nov 30;165(1):21-29.

Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turquier, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Involvement of multiple signaling pathways in PACAP-induced EM66 secretion from chromaffin cells. *Regul Pept.* 2006a Nov 15;137(1-2):79-88.

Guillemot, J.; Ait-Ali, D.; Turquier, V.; Montero-Hadjadje, M.; Fournier, A.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. PACAP stimulates the release of the secretogranin II-derived peptide EM66 from chromaffin cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2006b Jul;1070:309-312.

Guillemot, J.; Anouar, Y.; Montero-Hadjadje, M.; Grouzmann, E.; Grumolato, L.; Roshmaninho-Salgado, J.; Turquier, V.; Duparc, C.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Klein, M.; Muresan, M.; Chow, B.K.; Vaudry, H.; Yon, L. Circulating EM66 is a highly sensitive marker for the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *Int J Cancer.* 2006c Apr 15;118(8):2003-2012.

Guillemot, J.; Barbier, L.; Thouennon, E.; Vallet-Erdtmann, V.; Montero-Hadjadje, M.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Plouin, P.F.; Seidah, N.; Vaudry, H.; Anouar, Y.; Yon, L. Expression and processing of the neuroendocrine protein secretogranin II in benign and malignant pheochromocytomas. *Ann N Y Acad Sci.* 2006d Aug;1073:527-532.

Guillemot, J.; Compagnon, P.; Cartier, D.; Thouennon, E.; Bastard, C.; Lihmann, I.; Pichon, P.; Thuillez, C.; Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Anouar, Y.; Kuhn, J.M.; Yon, L.; Lefebvre, H. Metoclopramide stimulates catecholamine- and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT₄) receptors. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Mar;16(1):281-290.

Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57

Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science.* 2009 Aug 28;325(5944):1139-42.

Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1985;55:471-475

Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser, E, Neumann HPH. ¹⁸F DOPA positron emission tomography for detection of glomus tumors: comparison to MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:689-694

Hoegerle S, Nitzsche E, Althöfer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH. High diagnostic accuracy of ¹⁸Fluor-DOPA whole-body positron emission tomography for detection of pheochromocytomas *Radiology* 2002;22:507-512

Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, Vialard L, Kilby G, Kumar AV, Izatt L, Lalloo F, Brennan P, Cook J, Morrison PJ, Canham N, Armstrong R, Brewer C, Tomkins S, Donaldson A, Barwell J, Cole TR, Atkinson AB, Aylwin S, Ball SG, Srirangalingam U, Chew SL, Evans DG, Hodgson SV, Irving R, Woodward E, Macdonald F, Maher ER. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Jun;78(6):898-906. doi: 10.1111/cen.12074. Epub 2013 Apr 6.

Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, Neumann HPH. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* 1998;160:330-334

Kopp I, Bartsch D, Wild A, Schilling T, Nies C, Bergenfelz A, Reider H, Simon B, Rothmund M. Predictive genetic screening and clinical findings in multiple endocrine neoplasia type I families. *World J Surg* 2001;25:610-616

Lamarre-Cliche, M.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Billaud, E.; Baudin, E.; Luton, J.P.; Plouin, P.F. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Nov;57(5):629-634.

Langrehr JM, Bahr M, Kristiansen G, Neumann HP, Neumann LM, Plöckinger U, Lopez-Hänninen E. Neuroendocrine tumor of the pancreas and bilateral adrenal pheochromocytomas. A rare manifestation of von Hippel-Lindau disease in childhood. *J Pediatr Surg.* 2007;42:1291-4

Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-75 Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, Nguyen Thanh P, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3999 – 4003

Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002;11:2347-2354

- Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, Schmid KW, Jilg C, Straeter J, Deger S, Hoffmann MM, Bosse A, Rasp G, Eng C, Neumann HP. Biallelic inactivation of the *SDHC* Gene in Renal Carcinoma associated with Paraganglioma Syndrome Type 3 Endocrine Related Cancer, in press
- Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2002; 4:62-72
- Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma: a clinical review. In: Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd edition. Eds.: Laragh JH, Brenner BM. Raven Press, New York 1995
- Mannelli M, Ercolino T, Giache V, Simi L, Cirami C, Parenti G. Genetic screening for pheochromocytoma: should *SDHC* gene analysis be included? *J Med Genet* 2007;44:586-587
- Masuoka J, Brandmer S, Paulus W, Soffer D, Vital A, Chimelli L, Jouvet A, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Germline *SDHD* mutation in paraganglioma of the spinal cord. *Oncogene* 2001;20:5084-5086
- McWhinney SR, Pilarski RT, Forrester SR, Schneider MC, Sarquis MM, Dias EP, Eng C Large germline deletions of mitochondrial complex II subunits *SDHB* and *SDHD* in hereditary paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5694-9.
- Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA, Stockton BR, Zorn KC, Weiss RE, Kaplan EL, Shalhav AL. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. *Urology.* 2006 Apr;67(4):693-6. Epub 2006 Apr 11.
- Milos IN, Frank-Raue K, Wohlk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line *RET* Cys634Trp (*TGC>TGG*) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15
- Milunsky JM, Maher TA, Michelis VV, Milunsky A. Novel mutations and the emergency of common mutation in the *SDHD* gene causing familial paraganglioma. *Am J Med Genet* 2001;100:311-314
- Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, Feingold M, Calmettes C Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med.* 1995 Oct;238(4):363-7.
- Nathanson K, Baysal B, Drovdic C, Komminoth P, Neumann H. Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes characterized by *SDHB*, *SDHC* and *SDHD* mutations. In: DeLellis R, Heitz PU, Lloyd R, Eng C, eds, Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs), IARC Press, Lyon 2003
- Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reinke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-1466
- Neumann HP, Cybulla M, Gläsker S, Coulin C, Van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schäfer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini FJ, Hetzel A, Boedecker CC. Von Hippel-Lindau Erkrankung. Interdisziplinäre Patientenversorgung. *Ophthalmologe.* 2007;104:119-26
- Neumann HP, Eric Z, Boedecker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Strohm M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Esser D, Walter MA, Kaftan H, Stöver T, Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kühnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Välimäki M, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A, Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009 Apr 15;69(8):3650-6.
- Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Eric Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C. Evidence of *MEN-2* in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007;357:1311-5
- Neumann HP. My life for pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 May 8;21(3):P1-8. doi: 10.1530/ERC-13-0528. Print 2014 Jun
- Neumann HPH, Bender BU, Gimm O. Nebennierenmarktumoren. In: Molekularmedizinische Grundlagen von Tumoren der Nebenniere. Hrg. Ganten D, Ruckpaul K. Springer-Verlag Heidelberg/Berlin 2001:315-364
- Neumann HPH, Bender BU, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G. Adrenal sparing surgery for Pheochromocytoma. *Brit J Surg* 1999;84:94-97
- Neumann HPH, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Parmer RJ, Schmidt D, Volk B, Kirste G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau syndrome *N Engl J Med* 1993;329:1351-1358
- Neumann HPH, Eng C, Mulligan LM, Glavac D, Zäuner I, Ponder BAJ, Crossey PA, Maher ER, Brauch H. Consequences of direct genetic testing for germline mutations in the clinical management of families with multiple endocrine neoplasia type 2 *JAMA* 1995;274:1149-1151
- Neumann HPH, Eric Z. Maternal Transmission of Symptomatic Disease with *SDHD* Mutation: Fact or Fiction? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1573-5

Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2608-2610

Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15.

Neumann HPH. Malignes Phäochromozytom In: *Das rote Buch - Hämatologie und internistische Onkologie*. Hrg. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. ECO MED, Landsberg 2002

Neumann HPH. *Von Hippel-Lindau Erkrankung - Monographie Selbstverlag* 2002

Neumann, H.P.H. et al in: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G (eds): *Rare Kidney Diseases. Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2001, vol 136, pp 193-207

Neumann, HPH. Pheochromocytoma, Chapter 343, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition. Eds: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, & Joseph Loscalzo McGraw-Hill Companies 2011

Nguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, Bastie D, Maes B, Chabrier G, Chabre O, Rohmer V, Lecomte P, Henry JF, Conte-Devolx B; French Calcitonin Tumors Study Group. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2001 Jan;144(1):37-44

Niemann S, Müller U, Engelhardt D, Lohse P: Autosomal dominant malignant and catecholamine-producing paraganglioma caused by a splice donor site mutation in SDHC, *Hum Genet* 2003;113:92-94.

Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nature Genet* 2000;26:268-270

Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EP. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Nov;81(5):642-51. doi: 10.1111/cen.12542. Epub 2014 Jul 30.

Pacak K, Eisenhofer G, Carasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS. [18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6-8

Park VM, Pivnik EK. Neurofibromatosis type 1: a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet* 1998;35:813-820

Peczkowska M, Cascon A, Prejbisz A, Kubaszek A, Cwikla BJ, Furmanek M, Erlic Z, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:111-5

Peczkowska M, Erlic Z, Hoffmann MM, Furmanek M, Cwikla J, Kubaszek A, Prejbisz A, Szutkowski Z, Kawecki A, Chojnowski K, Lewczuk A, Litwin M, Szyfter W, Walter M, Sullivan M, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Impact of Screening Kindreds for SDHD p.Cys11X as a Common Mutation Associated with Paraganglioma Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4818-25. Epub 2008 Sep 30

Peczkowska M, Januszewicz A, Jarzab B, Neumann HP, Kubaszek A, Janaszek-Sitkowitzka H, Litwin M, Antoniewicz J, Aksamit-Bialoszewska E, Roslonowska E, Prejbisz A, Januszewicz M, Michalowska I, Ciwla J, Furmanek M, Walecki. J. Pheochromocytoma in children and adolescents based on the Polish Pheochromocytoma registry. *Ann Diagn Paed Pathol* 2007;11:15-20

Phaeochromocytoma Study Group in Japan, Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M. Frequent EPAS1/HIF2 α exons 9 and 12 mutations in non-familial pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2014 May 6;21(3):405-14. doi: 10.1530/ERC-13-0494. Print 2014 Jun.

Pick L. Ganglioma embryonale sympathicum. Eine typische bösartige Geschwulstform des sympathischen Nervensystems. *Berliner klinische Wochenschrift* 1912;49:16-22

Pigny, P.; Cardot-Bauters, C. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma: new developments. *Ann Endocrinol (Paris)*. Mar;71(2):76-82.

Pigny, P.; Vincent, A.; Cardot Bauters, C.; Bertrand, M.; de Montpreville, V.T.; Crepin, M.; Porchet, N.; Caron, P. Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1609-1615.

Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HP. WHO Classification of CNS tumors: Von Hippel-Lindau disease and haemangioblastoma. In: *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*, Eds Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2007

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boublil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1480-1486.

- Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Chatellier, G.; Billaud, E.; Azizi, M.; Grouzmann, E.; Epelbaum, J. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with pheochromocytoma: a placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Mar;42(3):289-294.
- Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Grouzmann, E.; Azizi, M.; Denolle, T.; Comoy, E.; Corvol, P. Plasma neuropeptide Y and catecholamine concentrations and urinary metanephrine excretion in patients with adrenal or ectopic pheochromocytoma. *J Hypertens Suppl*. 1991 Dec;9(6):S272-273.
- Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Rougeot, M.A.; Comoy, E.; Menard, J.; Corvol, P. Plasma renin activity in pheochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1988 Jul;6(7):579-585.
- Plouin, P.F.; Degoulet, P.; Tugay, A.; Ducrocq, M.B.; Menard, J. [Screening for pheochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1981a Mar 7;10(11):869-872.
- Plouin, P.F.; Duclos, J.M.; Menard, J.; Comoy, E.; Bohuon, C.; Alexandre, J.M. Biochemical tests for diagnosis of pheochromocytoma: urinary versus plasma determinations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981b Mar 14;282(6267):853-854.
- Plouin, P.F.; Menard, J.; Corvol, P. Hypertensive crisis in patient with pheochromocytoma given metoclopramide. *Lancet*. 1976 Dec 18;2(7999):1357-1358.
- Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, Lechleiter JD, Sass M, Aronin N, Schiavi F, Boaretto F, Opocher G, Toledo RA, Toledo SP, Stiles C, Aguiar RC, Dahia PL (2010) Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;43:229-233
- Reach, G.; Thibonnier, M.; Simon, A.; Plouin, P.F.; Parienty, R.; Pradel, J.; Wellers, M.; Siboulet, J.; Alexandre, J.H.; Corvol, P.; Milliez, P. [Pheochromocytoma: localisation by computerised scanner tomography. 5 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1979 Jun 30;8(29):2391-2393.
- Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment *Journal of Hypertension* 2006;24(12): 2331-2339
- Reisch N, Walz MK, Erlic Z, Neumann HPH Das Phäochromozytom – noch immer eine Herausforderung: *Der Internist* 2009 Jan;50(1):27-35.
- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627
- Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Laloo F, Izatt L, Cole TR, Armstrong R, Kumar VK, Morrison PJ, Atkinson AB, Douglas F, Ball SG, Cook J, Srirangalingam U, Killick P, Kirby G, Aylwin S, Woodward ER, Evans DG, Hodgson SV, Murday V, Chew SL, Connell JM, Blundell TL, Macdonald F, Maher ER. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*. 2010;31:41-51.
- Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, Freel EM. Management of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM*. 2014 Sep 29. pii: hcu208. [Epub ahead of print]
- Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP for the European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005;294(16):2057-63
- Schiavi F, Milne RL, Anda E, Blay P, Castellano M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat*. 2010 Jun;31(6):761-2.
- Schiavi F, Savvoulidis T, Tralbalzini F, Grego F, Piazza M, Amistà P, Demattè S, Del Piano A, Cecchini ME, Erlic Z, De Lazzari P, Mantero F, Opocher G. Paraganglioma syndrome: SDHB, SDHC, and SDHD mutations in head and neck paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:190-7.
- Schovanek J, Martucci V, Wesley R, Fojo T, Del Rivero J, Huynh T, Adams K, Kebebew E, Frysak Z, Stratakis CA, Pacak K. The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014 Jul 21;14:523. doi: 10.1186/1471-2407-14-523.
- Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 May-Jun;12(4):173-8
- Sigl E, Behmel A, Henn T, Wirnsberger G, Weinhausl A, Kaserer K, Niederle B, Pfragner R. Cytogenetic and CGH studies of four neuroendocrine tumors and tumor-derived cell lines of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Oncol* 1999;15: 41-51
- Sjursen W, Halvorsen H, Hofslie E, Bachke S, Berge A, Engebretsen LF, Falkmer SE, Falkmer UG, Varhaug JE. Mutation screening in a Norwegian cohort with pheochromocytoma. *Fam Cancer*. 2013 Sep;12(3):529-35. doi: 10.1007/s10689-013-9608-0.
- Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225-232
- Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR Jr, Pacak K. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev*. 2014 Oct;35(5):795-819. doi: 10.1210/er.2014-1026. Epub 2014 Jul 17.
- Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, Der Mey AG, Van Ommen GJ, Cornelisse CJ, Devilee P. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by founder mutations in the SDHD gene. *Gene Chromosome Cancer* 2001;31:274-281
- Thompson (2002) Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms. *Am J Surg Pathol* 26: 551-566

- Thouennon, E.; Elkahlon, A.G.; Guillemot, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Pierre, A.; Ghzili, H.; Grumolato, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Lefebvre, H.; Ouafik, L.; Vaudry, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology of pheochromocytoma malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4865-4872.
- Thouennon, E.; Pierre, A.; Tanguy, Y.; Guillemot, J.; Manecka, D.L.; Guerin, M.; Ouafik, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullin RDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endocr Relat Cancer.* Sep;17(3):637-651.
- Thouennon, E.; Pierre, A.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol.* Nov;30(8):1383-1389.
- Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, Eisenhofer G, Martinova L, Adams KT, Pacak K. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;94(12):4757-67.
- Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 1;25(16):2262-9.
- Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):391-400.
- Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Jun;16(2):391-400.
- Tischler AS Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1272-1284
- Toledo RA, Qin Y, Srikantan S, Morales NP, Li Q, Deng Y, Kim SW, Pereira MA, Toledo SP, Su X, Aguiar RC, Dahia PL. In vivo and in vitro oncogenic effects of HIF2A mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer.* 2013 May 21;20(3):349-59. doi: 10.1530/ERC-13-0101. Print 2013 Jun
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, and Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996;89:653-669
- Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Camp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2:1291-1294
- van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derckx P, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruïne AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Lingé A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):764-71
- Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):14-7.
- Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999 Nov;162(5):1582-6.
- Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. 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 Pt 1):659-64.
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006;140:943-8
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW and Mann K Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. *World Journal of Surgery* 2006;30: 1-10.
- Walz MK, Peitgen K, Neumann HPH, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002;26:1005-1012
- Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *British Journal of Surgery* 2005;92(6):719-23
- Welander J, Andreasson A, Brauckhoff M, Bäckdahl M, Larsson C, Gimm O, Söderkvist P. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Jun;21(3):495-504. doi: 10.1530/ERC-13-0384. Epub 2014 Apr 16.
- Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, Neumann HP. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;24(3):371-87
- Yang C, Zhuang Z, Flidner SM, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P, Zhu R, Elkahlon AG, Kourlas PJ, Merino M, Kebebew E, Pacak K. Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med (Berl).* 2014 Sep 30. [Epub ahead of print]

Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, Toledo RA, Ercolino T, Rapizzi E, Ricketts CJ, Mori L, Giacchè M, Mendola A, Taschin E, Boaretto F, Loli P, Iacobone M, Rossi GP, Biondi B, Lima-Junior JV, Kater CE, Bex M, Vikkula M, Grossman AB, Gruber SB, Barontini M, Persu A, Castellano M, Toledo SP, Maher ER, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Dahia PL. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA*. 2010 Dec 15;304(23):2611-9.

Yon, L.; Guillemot, J.; Montero-Hadjadje, M.; Grumolato, L.; Leprince, J.; Lefebvre, H.; Contesse, V.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Anouar, Y. Identification of the secretogranin II-derived peptide EM66 in pheochromocytomas as a potential marker for discriminating benign versus malignant tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2579-2585.

Zantour, B.; Guillaume, B.; Tissier, F.; Louvel, A.; Jeunemaitre, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertagna, X. A thyroid nodule revealing a paraganglioma in a patient with a new germline mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *Eur J Endocrinol*. 2004 Oct;151(4):433-438.