

**Feochromocytoom, paraganglioom, glomustumor
en geassocieerde syndromen:**

ziekte van von Hippel-Lindau, multiple endocriene neoplasie type 2,
neurofibromatose type 1 en familiale paraganglioom syndromen

Een informatiebrochure voor patiënten en hun familie

Hartmut P.H. Neumann, MD
Universiteitskliniek Freiburg
Duitsland

Nederlandse vertaling door:

Peggy van Schaik, Jacques W.M. Lenders

Editie 2012

Goedgekeurd door:

**Marta Barontini, Eisenhofer, Oliver Gimm, Ronald de Krijger, Jaques W.M. Lenders,
William M Manger, Mihaela Muresan, Giuseppe Opocher, Mercedes Robledo, Kurt W
Schmid, Henri Timmers, Martin Walz, Nelson Wohlk, William F. Young**

© 2011 Prof. Neumann

Lijst met e-mailadressen van artsen / onderzoekers die hebben bijgedragen en/of hun goedkeuring gegeven hebben:

Hartmut P.H. Neumann, MD, Preventive Medicine Unit University of Freiburg, Germany, E-mail: hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Marta Barontini, MD; PhD, Centro de Investigaciones Endocrinológicas, CEDIE-CONICET Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.
E-mail: mbarontini@cedie.org.ar

Graeme Eisenhofer, MD, Medical Clinic, University of Dresden, Germany. Email: graeme.eisenhofer@uniklinikum-dresden.de

Oliver Gimm, MD, Department of Surgery, University of Linköping, Sweden.
Email: oliver.gimm@liu.se

Ronald de Krijger, MD, Department of Pathology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. Email: r.dekrijger@erasmusmc.nl

Jacques W.M. Lenders, MD, Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. Email: j.lenders@aig.umcn.nl

William M. Manger, MD, PhD, Chairman, National Hypertension Association of the USA, New York. Email: nathypertension@aol.com

Mihaela Maria Muresan, MD, Service Endocrinologie, HDL, Thonon-les-Bains, Email: m-muresan@ch-hopitauxduleman.fr

Giuseppe Opocher, MD, Department of Medical and Surgical Sciences, Familial Cancer Clinic, Veneto Institute of Oncology, University of Padova. Email: giuseppe.opocher@unipd.it

Mercedes Robledo, PhD, Spanish National Cancer Center (CNIO), Madrid, Spain. Email: mrobledo@cnio.es

Kurt Werner Schmid, MD, Institute for Pathology, University of Essen, Germany. Email: KW.Schmid@uk-essen.de

Henri Timmers, MD, PhD, Dept. of Endocrinology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. Email: h.timmers@endo.umcn.nl

Martin Walz, MD, Chirurgische Klinik, Huysens Sift, Essen, Germany. Email: mkwalz@kliniken-essen-mitte.de

Nelson Wohllk, MD, Sección Endocrinología, Hospital del Salvador, Santiago de Chile, Universidad de Chile, Chile. Email: nwohllk@gmail.com

William F Young, MD, Mayo Clinics, Rochester, Minnesota, USA. Email: wyoung@mayo.edu

Donaties

De vertaling van dit boek werd mede mogelijk gemaakt door de Stichting Vrienden NVACP, ook bekend onder de naam BIJNIERFONDS.

Het Bijnierfonds heeft tot doel (wetenschappelijk) onderzoek te stimuleren en (mee) te betalen aan onderzoek op het gebied van bijnierziekten en aan bijnier gerelateerde aandoeningen. Het gaat dan naast het feochromocytoom ook om de ziekte van Addison, de ziekte en/of het syndroom van Cushing, het adrenogenitaal syndroom (AGS), het syndroom van Conn en alle ziekten die hiermee verband houden.

U kunt dit werk financieel ondersteunen door een schenking aan het Bijnierfonds.

Bij schenkingen en/of erferving ten gunste van het Bijnierfonds kan de gever in principe mede bepalen aan welk (deel van het) onderzoek het geld besteed dient te worden.

Indien u ons werk wilt ondersteunen via uw testament dan raden wij u aan hierover met uw notaris te praten en dit goed vast te leggen in uw testament. Schenkingen aan een goed doel, zoals het Bijnierfonds, kunnen in principe worden afgetrokken van het inkomen waarover u belasting moet betalen. Hierbij geldt wel een minimum drempel maar in principe kunt u aan de drempel ontkomen door minimaal vijf jaar aaneengesloten het Bijnierfonds te bedenken met een schenking. De fiscus stelt dan wel de verplichting dit goed vast te leggen in een notariële acte. Wij willen u hierbij graag helpen maar u kunt ook uw notaris vragen.

Het Bijnierfonds (en de Stichting Vrienden NVACP) heeft een bankrekening onder nr. 58.43.88.659 en is ingeschreven bij de Kamer van Koophandel in het dossier nr. 30169888.

U kunt het Bijnierfonds bereiken via het bestuur van het Bijnierfonds c.q. de Stichting Vrienden NVACP

- per brief Fazantpad 3, 3766 JH Soest
- per e-mail bestuur@vriendennvacp.nl

Voorwoord en dankwoord

Op verzoek van vele patiënten wordt hiermede een informatiebrochure aangeboden over ‘feochromocytomen en glomustumoren’. De brochure is ontstaan naar aanleiding van jarenlang klinisch en wetenschappelijk werk en na talrijke publicaties over dit complexe onderwerp. De informatiebrochure is gebaseerd op resultaten van de samenwerking met vele collega’s in Freiburg, elders in Duitsland en in het buitenland.

Ik wil hier mijn dank uitspreken voor de talrijke ontmoetingen, hetzij persoonlijk of via e-mail, hetzij met betrekking tot een bepaalde ziektegeschiedenis of tot een wetenschappelijk onderzoek. Enkele resultaten van wetenschappelijke onderzoeken die, of door mij werden gecoördineerd, of waaraan ik heb deelgenomen, zijn ook in deze informatiebrochure opgenomen.

Hartmut P.H. Neumann

Inhoudsopgave

	Pagina
1. Tips voor de lezers	6
2. Criteria voor expertise centra voor feochromocytoom en glomustumoren	7
3. Wat is een feochromocytoom? Wat zijn paragangliomen en glomustumoren?	8
4. Hoe gevaarlijk is een feochromocytoom?	13
5. Ziekteverschijnselen van een feochromocytoom en glomustumor	16
6. Laboratoriumdiagnostiek: catecholamines en metanefrines	18
7. Beeldvormende diagnostisch onderzoek	21
8. Preoperatieve behandeling van patiënten met een feochromocytoom/glomustumor	28
9. Operatieve behandeling van het feochromocytoom	29
10. Operatieve behandeling van een glomustumor	35
11. Weefselonderzoek van de tumor (histologie)	38
12. Postoperatieve zorg	43
13. Kwaadaardig feochromocytoom en glomustumor	44
14. Moleculair-genetische diagnostiek	49
15. Multiple endocriene neoplasie type 2 en feochromocytoom	62
16. De ziekte van von Hippel-Lindau en feochromocytoom	67
17. Neurofibromatose type 1 en feochromocytoom	70
18. Paragangliomen type 1 t/m type 4 (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2,)	73
19. Feochromocytoom tijdens de zwangerschap of bij kinderen	86
20. Nieuwe kandidaat-genen bij erfelijke feochromocytomen (TMEM127, MAX)	88
21. Mutaties en genetische code	89
22. Mutatietabellen	96
23. Literatuurverwijzingen	101

1. Tips voor de lezers

Deze informatiebrochure over feochromocytomen, paragangliomen, glomustumoren en andere in dit verband voorkomende aandoeningen (geassocieerde syndromen) is geschreven voor patiënten en is bedoeld om alle informatie die dergelijke patiënten wensen en nodig hebben, volgens de huidige hoge moderne standaarden beschikbaar te stellen.

De specifieke situatie van een patiënt, en dus die van een lezer, kan aanzienlijk verschillen. Sommige patiënten hebben informatie nodig in een fase dat een feochromocytoom overwogen wordt, anderen hebben informatie nodig omdat diagnose al is gesteld. Bij sommige patiënten bestaan vragen over de erfelijkheid van zo'n gezwel. Deze informatiebrochure probeert alle informatie samengevat beschikbaar te stellen. De lezer hoeft zich daarom niet genoodzaakt te zien de gehele informatiebrochure te lezen, maar kan een specifieke paragraaf die op hem/haar van toepassing is zelf opzoeken.

Deze informatiebrochure is gebaseerd op de jarenlange ervaring met patiënten met deze aandoening en op het wetenschappelijk onderzoek betreffende de klinische en moleculair-genetische aspecten van deze ziekten in Freiburg.

De vele afbeeldingen zijn bestemd voor een goed inzicht. Voor zover mogelijk is getracht de toelichtingen in algemeen begrijpelijke taal weer te geven. Tips voor verbeteringen zijn welkom en zullen in geactualiseerde versies worden verwerkt.

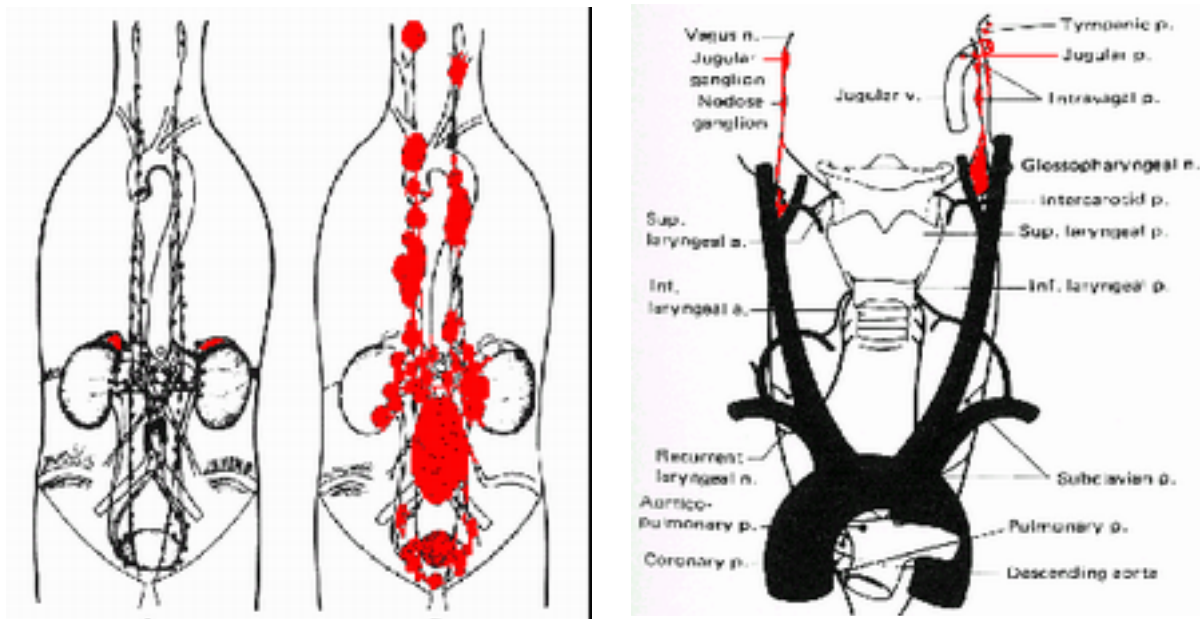
2. Kwaliteitscriteria voor expertise centra voor feochromocytomen en glomustumoren

Uit het oogpunt van kwaliteit is het van groot belang dat patiënten met een feochromocytoom of paraganglioom behandeld worden in klinische centra met speciale ervaring op dit gebied. Het gaat daarbij niet alleen om de kennis van deze aandoeningen zoals beschreven in deze informatiebrochure. Essentieel is dat er ook ruime praktijkervaring aanwezig is. Gezien echter de zeldzaamheid van deze ziekten zal het jaarlijks aantal te behandelen patiënten niet zeer hoog zijn. Hoewel er geen objectieve criteria beschikbaar bestaan die voldoende kwaliteit en expertise garanderen, kan wel geschat worden dat een minimum van 10 patiënten met een nieuw vastgesteld feochromocytoom of 5 patiënten met nieuw vastgestelde glomustumor per jaar per centrum behandeld moeten worden om meer dan voldoende ervaring te blijven behouden. Dit aantal is voor de meeste ziekenhuizen, en vermoedelijk zelfs ook voor enkele universiteitsklinieken, onhaalbaar. Bovendien moet een centrum de beschikking hebben over de meest moderne onderzoeks- en behandelmethoden (laboratoriumdiagnostiek, beeldvormend onderzoek, moleculaire genetische diagnostiek en advisering). Alle specialisten die betrokken zijn bij het onderzoek en behandeling (internist / endocrinoloog / chirurg / uroloog / KNO-arts / anesthesist / klinisch chemicus / klinisch geneticus / radioloog, patholoog en nucleair geneeskundige) dienen intensief met elkaar samen te werken om in een individuele patient het best haalbare resultaat te bereiken. Ook wat betreft controles en preventie na de behandeling is een structurele interdisciplinaire samenwerking van cruciaal belang.

Gezien het aantal patiënten bij wie de diagnose feochromocytoom, paraganglioom of glomustumor jaarlijks gesteld wordt in Nederland zou het wenselijk zijn om de zorg voor deze patiënten te concentreren in 3 tot 4 centra in Nederland. Een intensieve samenwerking tussen deze centra zal een belangrijke kwaliteitsverbetering betekenen voor deze patienten.

3. Wat is een feochromocytoom en wat is een glomustumor?

Het zenuwstelsel regelt talrijke processen in het lichaam. Hiervan worden er vele onbewust geregeld, zoals de hartslag, de bloeddruk, het zuurstofgehalte van het bloed, de zuur-/basenregeling, de ademhaling, de doorbloeding van de organen, de warmteregeling en de darmactiviteit. Daarvoor beschikt de mens over een speciaal, breed vertakt besturingssysteem: het autonome of het paraganglionaire zenuwstelsel met z.g. paraganglia (afb. 1). De bijnieren, in het bijzonder het merg van de bijnieren, zijn de grootste paraganglia. De bijnieren zijn organen met een doorsnede van ongeveer 3 x 3 x 1 cm en zitten aan de bovenzijde van beide nieren. De bijnieren bestaan uit een merg- en een schorsgedeelte. Tumoren die zich uit het bijniermerg ontwikkelen, noemen we feochromocytomen (afb. 1 en 2).



A Feochromocytomen van de bijnieren
B Feochromocytomen buiten de bijnieren

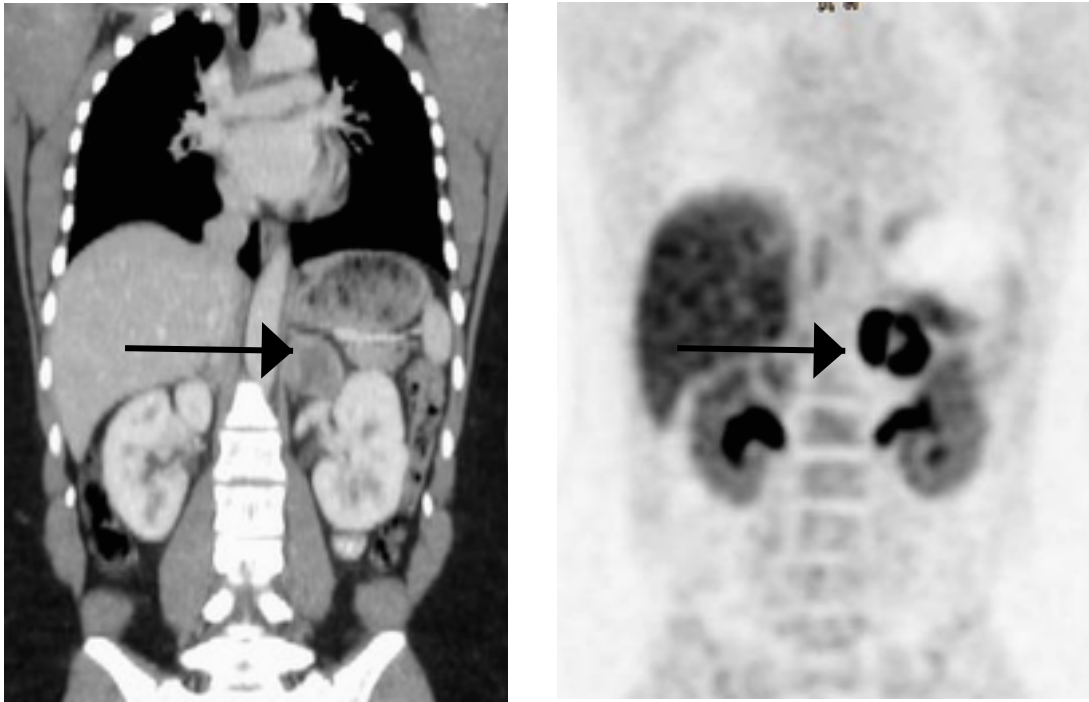
C Glomustumoren

Afbeelding 1:

Het paraganglionaire zenuwstelsel en de lokalisatie van de feochromocytomen die in de bijnieren zijn gelegen (links), van de extra-adrenale feochromocytomen (midden) en van de glomustumoren (rechts). De lokalisaties van feochromocytomen en glomustumoren zijn in het rood aangegeven.

Bron:

A, B from Manger and Gifford, *J Clin Hypertens* 2002; 4:62-72 with permission of Dr Manger, C from Glenner CC, Grimley PM *Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 9, Washington DC, AFIP 1974*

**Afbeelding 2:**

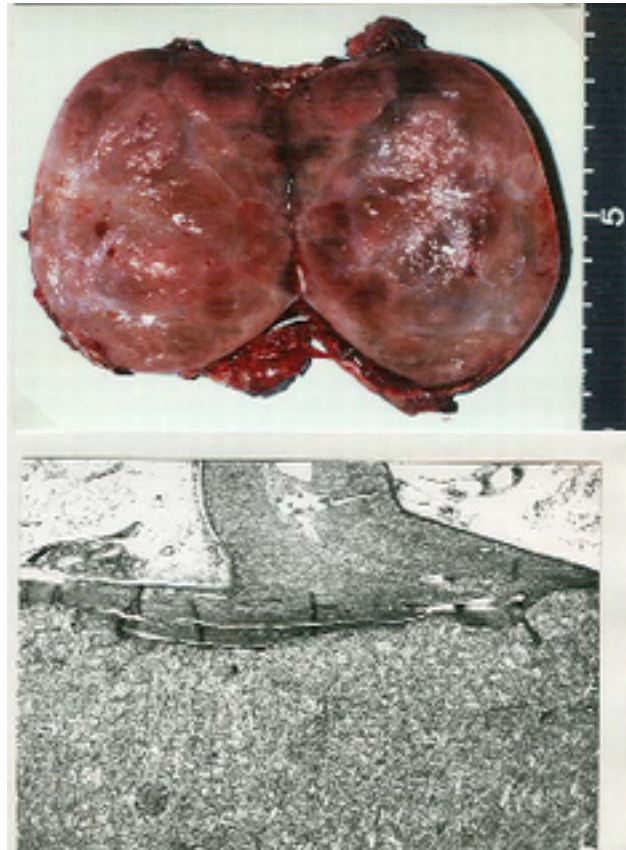
Feochromocytoom van de linkerbijnier. Frontale weergave.

Links CT scan van borstkas, buik en bekken na toediening van contrastmiddel.

Rechts hetzelfde lichaamsgedeelte weergegeven door middel van een ¹⁸Fluor-DOPA positronemissietomografie (PET-scan). U ziet de bijnier tumor aan de linkerkant (pijl), een weergave van lever en nieren met een duidelijk sterker contrast van het nierenbekken, evenals achtergrondactiviteit.

Er zijn paragangliën op vele andere plaatsen, vooral in de achterste borstholte en buikholte, meestal in de directe nabijheid van de grote bloedvaten. Wanneer tumoren uit paragangliën ontstaan, noemt men deze extra-adrenale (buiten de bijnieren gelegen) feochromocytomen (afb. 3).

Feochromocytomen (afb. 2 t/m 4) zijn meestal goedaardig, d.w.z. zij vormen meestal geen metastasen (uitzaaiingen). Feochromocytomen produceren een abnormale hoeveelheid stoffen (hormonen) die het bijniermerg en de andere paragangliën normaal gesproken vormen, namelijk adrenaline en noradrenaline. Deze hormonen en hun afbraakproducten metanefrine, normetanefrine en vanillyl-amandelzuur (VMA) kunnen in het bloed en de urine worden aangetoond en gemeten. De ziekteverschijnselen die door feochromocytoom veroorzaakt worden zijn het gevolg van een verhoogde afgifte van deze hormonen in de bloedbaan. Deze hormonen komen vervolgens in het gehele lichaam terecht en er ontstaan met name symptomen die een sterk effect hebben op de bloedsomloop (hart en bloedvaten). Hoewel de mogelijke symptomen en verschijnselen zeer divers van aard kunnen zijn staat de verhoging van de bloeddruk bij veel patiënten op de voorgrond. In extreme gevallen kan een zeer ernstige bloeddrukstijging levensgevaarlijk zijn en hersenbloedingen, hartfalen of zelfs acuut overlijden veroorzaken.

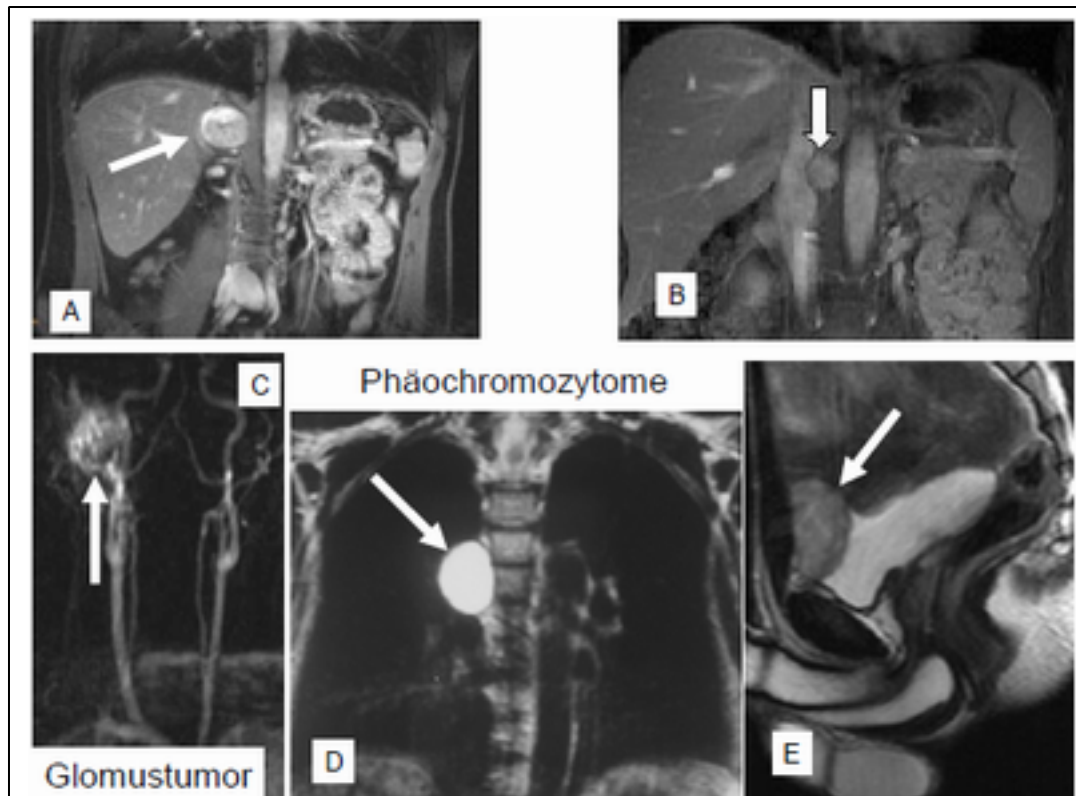
**Afbeelding 3:**

Feochromocytoom van de bijnier met een doorsnede van ongeveer 7 cm

Boven: chirurgisch preparaat, in het midden opengesneden en opengeklaapt

Onder: histologisch resectiepreparaat met tumorweefsel in het onderste 2/3 deel van de afbeelding, daarboven, naar boven uitlopend, normaal bijnierweefsel, rechts en links omgeven door vetweefsel.

Feochromocytomen zijn zeldzaam. Zij komen zowel zonder erfelijke aanleg als in het kader van erfelijke ziekten voor. De meeste, d.w.z. ongeveer 90% van de feochromocytomen, ontstaan in de bijnieren. Feochromocytomen buiten de bijnier (extra-adrenale) worden vooral gevonden in de nabijheid van de bijnieren of langs de grote bloedvaten. In de borstkast gelegen feochromocytomen, d.w.z. thoracale feochromocytomen zijn zeer zeldzaam. Feochromocytomen komen bij beide geslachten ongeveer even vaak voor. De typische leeftijd waarop feochromocytomen optreden is tussen de 30 en 50 jaar.



Afbeelding 4:

Fechochromocytomen en glomustumoren bij radiologisch onderzoek.

- A. Links boven een feochromocytoom van de rechterbijnier (pijl) op MRI (frontale weergave).
- B. Rechts boven feochromocytoom buiten de bijnier (pijl) op MRI (frontale weergave).
- C. Links onder glomustumor van de glomus jugulare (pijl) bij bloedvatonderzoek (angiografie).
Onder ziet men de aftakking van de grote bloedvaten uit de hoofdslagader (aorta) naar de armen en het hoofd-halsgedeelte; aan de rechterkant in de omgeving van de - door subtractietechniek verwijderde - structuren van de schedelbasis de goed doorbloede ronde tumor.
- D. Midden onder: feochromocytoom in borstkast (pijl) op MRI (frontale weergave).
De ronde tumor ligt aan het onderste einde van de borstkast voor de wervelkolom.
- E. Rechts onder: feochromocytoom van de urineblaas op MRI (zijdelingse weergave).
Men ziet direct achter de tumor de naar achteren naar boven uitlopende met contrastmiddel gevulde urineblaas.

Bron:

A: Neumann HP et al *Ophthalmologie* 2007;104:119–126 with kind permission of the publisher.

D: Bender BU et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Glomustumoren (afb. 1 en 4) zijn tumoren van de paragangliën in de omgeving van schedelbasis en hals. Deze paragangliën hebben aanvullende aanduidingen aan de hand van hun lokalisatie, zoals glomus caroticum, jugulare, tympanicum of vagale, zodat men bijvoorbeeld spreekt over een glomus caroticum tumor.

Terminologie

De namen ‘feochromocytoom’ en ‘glomustumor’ worden helaas niet altijd uniform niet uniform gebruikt. In deze informatiebrochure worden de namen van deze tumoren zodanig gebruikt als de meerderheid van de artsen dit sinds lang doet.

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gebruikt een iets afwijkende benaming (nomenclatuur).

De naam **feochromocytoom** is afgeleid van de kleur van de tumor na kleuring met chroomzout. (feo = bruinig, chromo = kleur, cytoom = celwoekering). De WHO gebruikt de aanduiding feochromocytoom alleen voor de tumoren van de bijnieren die de hormonen adrenaline en noradrenaline produceren. Indien dit soort tumoren buiten de bijnieren in de paragangliën gelokaliseerd zijn worden dit door de WHO paragangliomen genoemd.

Artsen gebruiken de naam feochromocytoom niet alleen als de tumor in de bijnier gelokaliseerd is en klachten veroorzaakt van hoge bloeddruk, snelle pols, zweetaanvallen en hoofdpijn maar ook voor dit soort tumoren als ze buiten de bijnier gelegen zijn en deze klachten veroorzaken. Daarom worden extra-adrenale tumoren ook als feochromocytoom aangeduid. Hier worden vaak aanvullingen gebruikt, zoals extra-adrenaal feochromocytoom in de buikholte, borstkast of van de urineblaas.

Paragangliomen. Met de aanduiding paragangliomen bedoelt men dus tumoren van de paragangliën en het begrip kan daarom net als feochromocytoom voor alle tumoren van het paraganglionaire systeem worden gebruikt. De WHO beperkt het begrip tot alle tumoren buiten de bijnier. Hiertoe telt men ook de glomustumoren. Met de naam zoals thoracaal paraganglioom of hoofd- en hals- (head and neck) paraganglioom wordt de plaats aangegeven. De aanduiding paraganglioom wordt in deze informatiebrochure niet verder gebruikt.

Het paraganglionaire systeem bestaat uit het sympathische en het parasymphatische deel van het autonome zenuwstelsel, die tegengestelde functies hebben. Soms worden oude weefselkleureigenschappen gebruikt om de verwantschap van de tumoren aan te duiden: sympathische = chromaffine tumoren en parasymphatische = non-chromaffine tumoren. De tumoren van het sympathische zenuwstelsel veroorzaken klachten en verschijnselen door de grote hoeveelheden hormonen (adrenaline en noradrenaline) die door het gezwel in de bloedbaan afgescheiden wordt. Men spreekt daarom ook over secernerende tumoren (Engels: secreting of functioning paraganglioma resp. pheochromocytoma). Tumoren van het parasymphatische zenuwstelsel produceren in het algemeen geen hormonen en deze komen voor in de hals, schedelbasis, en soms voorste borstholte. Men spreekt dan over niet-secernerende tumoren (Engels: non-secreting of non-functioning para-ganglioma).

4. Hoe gevaarlijk is een feochromocytoom?

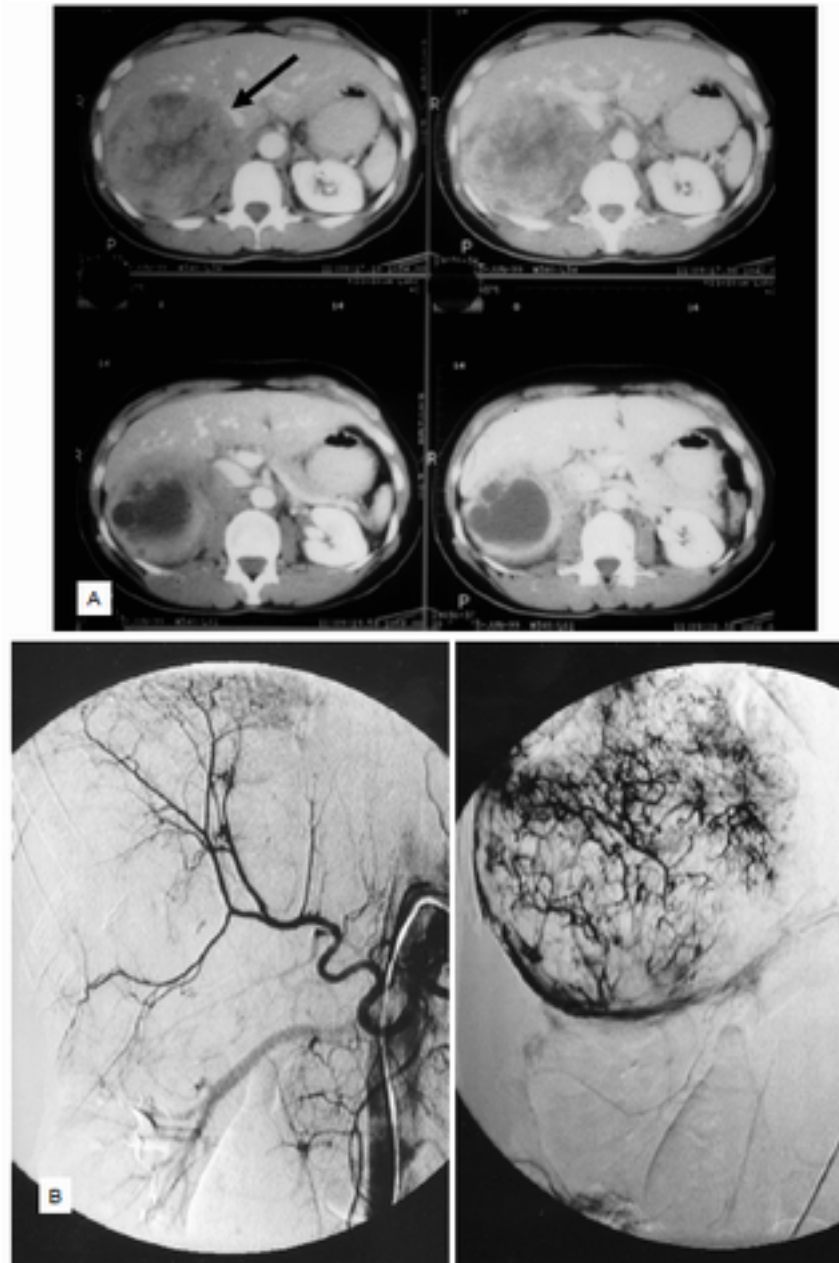
Alvorens de gevaren van een feochromocytoom te bespreken zullen we eerst het beloop van de ziekte schetsen zoals dat tot in het recente verleden verliep.

Vele patiënten bij wie een feochromocytoom werd vastgesteld hadden vaak een jarenlange voorgeschiedenis achter de rug. Klachten begonnen vaak op relatief jonge leeftijd maar deze klachten waren dan nog niet karakteristiek voor een feochromocytoom. Het betrof vaak atypische klachten van malaise, zweten en pijn op de borst. Soms werd er een echocardiogram gemaakt dat geen bijzonderheden liet zien. De bloeddruk was in deze fase normaal of verhoogd en als die verhoogd was worden vaak geneesmiddelen zoals bètablokkers tegen de hoge bloeddruk voorgeschreven. Bij het aanhouden of terugkeren van klachten volgde nog al eens verwijzing naar cardioloog of andere specialist en er werd dan een ECG en inspanningsonderzoek verricht. Soms draaide het zelfs uit op een hartkatheterisatie (coronair angiografie) waarbij dan geen afwijkingen werden vastgesteld. Het kwam vaak voor dat wanneer er geen lichamelijke afwijkingen werden vastgesteld de patient naar een psycholoog of psychiater werd doorgestuurd. Dit gebeurde met name wanneer er ook sprake was van angst- of paniekaanvallen die gepaard gingen met hartkloppingen. Soms werd het onderzoek opnieuw geopend of volgde een second opinion. Bij sommige patiënten werd bij toeval een tumor gevonden indien om een andere reden een CT scan of MRI van de buik gemaakt werd. Uiteindelijk leidde meestal de combinatie van urine- en/of bloedonderzoek op catecholamines en/of de metanefrines en CT-scan of MRI-scan tot een definitieve diagnose.

Indien de diagnose bijna of geheel rond was veranderde de hele situatie voor de patient aanzienlijk: hij/zij werd voorgelicht over de gevaren en risico's van zo'n gezwel en artsen gingen de patient plotseling 'interessant' vinden. De patient werd vervolgens verwezen naar chirurg en anesthesist en moest worden voorbehandeld met speciale medicijnen alvorens geopereerd te kunnen worden. De patient werd vervolgens verteld dat er een grote buikoperatie nodig was om een goed overzicht te hebben om een dergelijke gevaarlijke tumor zorgvuldig te kunnen verwijderen. Na de operatie werd de patiënt meestal meegedeeld dat onderzoek had aangetoond dat er sprake was van een goedaardige tumor. Adviezen over de noodzakelijke nazorg (als deze al werden gegeven) beperkten zich meestal tot het meten van de hormonen, terwijl over erfelijkheid zelden werd gesproken.

Bovenstaande samenvatting geeft het typische verloop weer van een feochromocytoom hieronder staat samengevat de gevaren die geassocieerd zijn met een feochromocytoom.

1. Een feochromocytoom produceert de stresshormonen adrenaline en noradrenaline, en geeft deze in wisselende mate en onvoorspelbaar af naar de bloedsomloop. Hierdoor ontstaan de symptomen, in het bijzonder hartkloppingen, hoofdpijn en zweetaanvallen, evenals een aanvalsgewijze of permanent verhoogde bloeddruk. Door operatie wordt de tumor verwijderd en daardoor verdwijnen ook de symptomen en de hoge bloeddruk. Deze tumor die meestal relatief jonge, overigens gezonde patiënten treft (ervaring van het Internationale Feochromocytoom Register, Freiburg) kan plotseling levensbedreigend worden. Tegenwoordig zien we minder frequent zo'n levensbedreigende escalatie doordat de tumor eerder ontdekt wordt. Hier gaan meestal wel maandenlange symptomen en bloeddrukveranderingen aan vooraf. Frequente aanvallen van hartkloppingen en zweetaanvallen gaan vaak vooraf aan eventueel hartfalen of beroerte. In bijzondere omstandigheden bestaat er een sterk verhoogd risico op deze ernstige complicaties bijvoorbeeld wanneer een tumor voor de operatie niet als feochromocytoom is herkend en als gevolg van de manipulatie van de tumor door de chirurg een sterke hormoonafgifte ontstaat.



Afbeelding 5:

Een groot ruimte-innemend proces in de rechter bovenbuik ontdekt naar aanleiding van een algemeen preoperatief onderzoek bij een patiente met een uterus myomatosus (vleesboom van baarmoeder). De patiente had geen klachten en geen verhoogde bloeddruk.

A. CT scan met contrastmiddel (verschillende fasen).

B. Bij de angiografie (links afbeelding van lever- en nieren, rechts: de tumor ligt in de aftakking van de in de linker afbeelding links boven in het midden gelegen lokalisatie) trad een ernstig verhoogde bloeddruk op. De uitscheiding in de urine van adrenaline (4648 mg/dag; normaal < 20) en noradrenaline (22893 mg/dag; normaal < 80) was sterk verhoogd. De tumor kon later worden verwijderd zonder blijvende schade.

2. Er wordt steeds weer gevraagd of de intraveneuze toediening van contrastmiddel gevaarlijk is. Op grond van de jarenlange ervaring van de Radiologische Kliniek in Freiburg kan worden gesteld dat dit niet het geval is.

Er zijn enkele kleine studies beschreven waarin niet aangetoond kon worden dat het gebruik van contrastvloeistof (zoals bij CT scan) bij patiënten verdacht van een feochromocytoom gevaarlijk is. Ook is het bekend uit ervaring in Freiburg dat zelfs coronaire angiografieën zonder complicaties zijn verlopen. Iets anders is echter het gebruikcontrastmiddel dat direct ingespoten wordt in de bloedvaten in het gebied van een feochromocytoom. Bij zo'n onderzoek kunnen er wel ernstige complicaties optreden zoals een sterk verhoogde bloeddruk. (zoals beschreven bij afbeelding 5B).

3. Voor een operatie moet de bloeddruk worden gestabiliseerd (zie ook paragraaf 7). Hiervoor worden speciale medicijnen gebruikt: alfablokkers. Bètablokkers mogen bij een patient met een feochromocytoom gebruikt worden voor het onder controle brengen van de hartfrequentie maar pas na enige dagen behandeling met een alfablokker. De ervaring laat echter zien dat de toediening van bètablokkers vóór de toepassing van alfablokkers wellicht wat minder gevaarlijk is dan tot nu toe werd aangenomen.

4. In de zwangerschap bestaat er een duidelijk verhoogd risico voor het uit de hand lopen van de bloeddruk door groei van de baarmoeder en door bewegingen van het kind (zie ook paragraaf 18).

5. In ongeveer 5% van de gevallen is er sprake van een kwaadaardige groei van het feochromocytoom. Hierop wordt ingegaan in paragraaf 10 en 12.

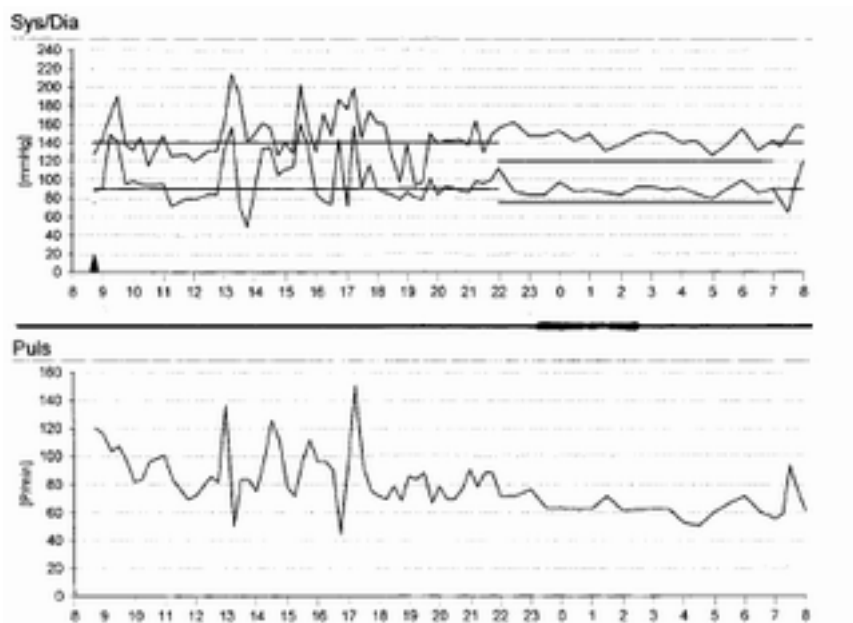
6. Samenvattend, bestaat er in het algemeen geen acute levensbedreigende situatie bij een aangetoond feochromocytoom. Een snelle voorbereiding en uitvoering van de operatie is vanzelfsprekend zinvol maar een onmiddellijke opname in het ziekenhuis is alleen noodzakelijk bij acuut optredende symptomen die binnen enkele dagen snel progressief zijn.

Een bijzondere situatie ontstaat wanneer bij personen zonder klachten sprake blijkt te zijn van mutaties in de genen RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, SDHA, TMEM127, MAX en NF1. Deze personen (mutatiedragers) hebben een verhoogd risico om in de toekomst een feochromocytoom te ontwikkelen. Behalve bij personen met SDHB-mutaties, waarbij het risico op een kwaadaardig feochromocytoom hoog is, is het gerechtvaardigd om af te wachten tot er symptomen optreden. Dit moet echter uitvoerig met de patiënt worden besproken. Uiteraard moeten deze personen wel onder regelmatige specialistische controle blijven.

5. Ziekteverschijnselen van feochromocytomen en glomustumoren

Symptomen en bevindingen

Een feochromocytoom wordt vooral gekenmerkt door de effecten van de geproduceerde hormonen op het hartvaatstelsel. Het hart wordt gestimuleerd om sneller en krachtiger te kloppen. Dit alles gebeurt vaak in aanvallen. De pols kan dan heel snel zijn, bijvoorbeeld stijgen tot meer dan 200 slagen per minuut. De patiënten voelen hun hart bonzen of snel kloppen. Soms kunnen er ernstigere ritmestoornissen ontstaan. Veel van hen consulteren de huisarts, internist of cardioloog. Vaak zijn de klachten niet aanwezig op het moment dat ze bij de arts zijn en deze kan dan ook niets vinden. De bloeddruk is permanent of episodisch verhoogd (afb. 6). Deze episodisch of aanvalsgewijze verhoogde bloeddruk is typisch voor een feochromocytoom.



Afbeelding 6:

24-uursregistratie van systolische bloeddruk (bovendruk) en diastolische bloeddruk (onderdruk) met de bovengrens van de normale bloeddruk weergegeven als horizontale lijnen. In het onderste deel is de hartfrequentie weergegeven. In het bovenste gedeelte zijn de kortstondige sterke bloeddrukstijgingen te zien en in onderste deel meerdere korte stijgingen van de hartfrequentie (is polsfrequentie).

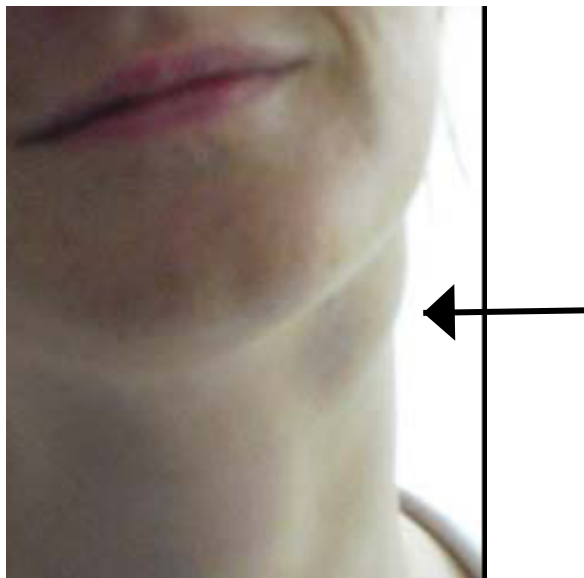
Verdere verschijnselen van een feochromocytoom zijn hoofdpijn en zweetaanvallen. Sommige patiënten baden zonder reden steeds weer in het zweet en moeten dan de kleding wisselen. Deze aanvallen treden heel onregelmatig op, soms slechts één keer in de paar weken soms meerdere malen per dag. Deze aanvallen gepaard gaan met sterke angst en paniek en opvallend vaak is er sprake van een bleek gelaat en vergrote pupillen. Malaise, gewichtsverlies, sterke drang tot plassen en diarree alsmede een verhoging van de bloedsuiker (diabetes mellitus=suikerziekte) kunnen optreden (tabel 1). Niet-erfelijke feochromocytomen verschillen niet van erfelijke vormen met betrekking tot de ziekteverschijnselen. Alle feochromocytomen veroorzaken in het algemeen een of meerdere van de voornoemde klachten. Het soort klachten wijst ook niet op de speciale lokalisatie van de tumor.

Tabel 1: Frequentie van ziekteverschijnselen bij feochromocytoom.

Hoofdpijn	92%
Zweetaanvallen	65%
Hartsensaties, krachtigere en/of snellere hartslag	73%
Paniek aanvallen	60%
Onrust	51%
Pijn in borst, buik, liezen	48%
Misselijkheid, braken	43%
Zwakheid	38%
Gewichtsverlies	14%

Als gevolg van preventief onderzoek worden steeds vaker “stille” feochromocytomen ontdekt, bijvoorbeeld wanneer bij familieleden een mutatie wordt gevonden en vervolgens een tumor wordt vastgesteld. Dergelijke personen hebben vaak nog geen ziekteverschijnselen en hebben een normale bloeddruk. Zij kunnen echter wel al verhoogde spiegels hebben van catechoalmines in plasma of urine.

Glomustumoren veroorzaken klachten op grond van de lokale groei. Tumoren van de glomus caroticum kunnen soms gevoeld en soms zelfs van buitenaf gezien worden (afb. 7). Soms groeien ze naar binnen in de richting van keelholte/strottenhoofd, waardoor er slikklachten kunnen optreden. Bij tumoren van de glomus tympanicum kunnen er oorsuizen (synchroon met hartslag) en gehoorsverlies ontstaan. Op grond van de nauwe ruimtes die door de botstructuren in deze regio worden bepaald, kunnen klachten als gevolg van ruimteinname al bij een relatief kleine glomustumor optreden. Glomustumoren produceren in het algemeen geen catecholamines en zijn dus bij deze patiënten niet in een verhoogde concentratie meetbaar in bloed of urine.



Afbeelding 7: Glomustumor van de linker glomus caroticum

6. Laboratoriumdiagnostiek van feochromocytomen en glomustumoren

De diagnose feochromocytoom wordt gesteld door laboratoriumonderzoek (biochemisch onderzoek) en beeldvormende procedures. Het laboratoriumonderzoek vindt plaats door meting van de uitscheiding van de hormonen in urine (gespaarde urine gedurende 24 uur) of door meting van de hormonen in bloed (plasma). Voor de bloedproef is het van belang dat een bloedmonster onmiddellijk na de afname wordt gekoeld in ijswater en totdat het monster in het laboratorium is aangekomen.

Normale waarden voor catecholamines en hun afbraakproducten

De meetresultaten worden in g (μg , ng, pg) en in mol (μmol , nmol, pmol) weergegeven. In de volgende tabel staan de bovengrenswaarden van alle hormonen en afbraakproducten zoals die gehanteerd worden in Freiburg (en Dresden).

• Noradrenaline:	< 504 (< 473) nmol/24 h
• Adrenaline:	< 121 (< 109) nmol/24h
• Dopamine:	< 3,2 $\mu\text{mol}/24\text{h}$
• Metanefrine:	< 1540 nmol/24h
• Normetanefrine:	< 2846 nmol/24h
• Vanillyl-amandelzuur (VMA):	< 34 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$
• Noradrenaline:	< 85,5 (< 80) $\mu\text{g}/24\text{h}$
• Adrenaline:	< 22 (< 20) $\mu\text{g}/24\text{h}$
• Metanefrine:	< 302 $\mu\text{g}/24\text{h}$
• Normetanefrine:	< 527 $\mu\text{g}/24\text{h}$
• 3-methoxytyramine:	< 434 $\mu\text{g}/24\text{h}$
• Vanillyl-amandelzuur:	< 6,7 mg/24h

Voor hormonen in het plasma gelden in Freiburg en Dresden de volgende bovengrenzen:

• Noradrenaline:	< 460 ng/l
• Adrenaline:	< 90 ng/l
• Metanefrine:	< 70 ng/l
• Normetanefrine:	< 120 ng/l

De volgende omrekeningsformules moeten gebruikt worden:

• Noradrenaline:	$\text{ng/l} \times 0,0059 = \text{nmol/l}$
• Adrenaline:	$\text{ng/l} \times 0,0055 = \text{nmol/l}$
• Dopamine:	$\text{ng/l} \times 0,0065 = \text{nmol/l}$
• Metanefrine:	$\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$
• Normetanefrine:	$\text{ng/l} \times 0,0054 = \text{nmol/l}$
• Vanillyl-amandelzuur:	$\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$

Opbouw en afbraak van catecholamines

Catecholamines zijn hormonen die geproduceerd worden in de bijnieren en in de paragangliaire cellen van het sympatisch zenuwstelsel. De belangrijkste catecholamines zijn adrenaline en noradrenaline samen de catecholamine en zij worden vrijgemaakt in situaties van stress. Zij worden aangeduid als catecholamines omdat zij chemisch afstammen van catechol (1,2-dihydroxybenzeen). In het bijniermerg wordt hoofdzakelijk adrenaline gevormd. Noradrenaline daarentegen wordt voor het grootste deel gemaakt in de cellen van het sympatisch zenuwstelsel en speelt een belangrijke rol in de overdracht van informatie tussen cellen binnen het zenuwstelsel en tussen cellen van het zenuwstelsel en cellen van andere organen zoals hart en bloedvaten.

De aanmaak en afbraak van catecholamines is complex. De aanmaak van catecholamines is samengevat in afbeelding 8. De eerste stap is de omzetting van het aminozuur tyrosine in DOPA door het enzyme tyrosine hydroxylase. DOPA wordt omgezet in dopamine waaruit na een volgende stap noradrenaline ontstaat. Tot op dat punt is de vorming van catecholamines in het bijniermerg en in de sympatische zenuwcellen hetzelfde. In het bijniermerg wordt vervolgens uit noradrenaline met behulp van het enzym fenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT) adrenaline gevormd.

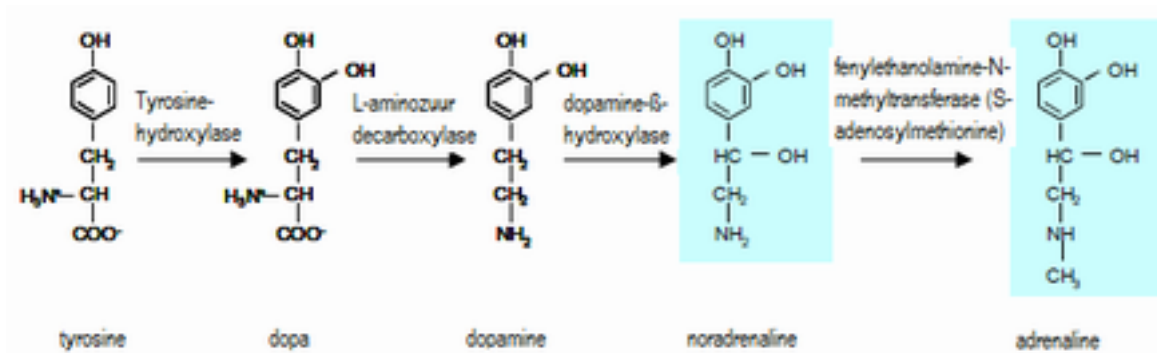
De afbraak van catecholamines vindt in meerdere fasen plaats tot het biologisch inactieve eindproduct 3-methoxy-4-hydroxy-amandelzuur (vanillyl-amandelzuur) (zie afbeelding 9). Andere afbraakproducten zijn normetanefrine (van noradrenaline) en metanefrine (van adrenaline).

Catecholamines en de afbraakproducten kunnen in bloed en urine met verschillende methoden (HPLC, LC-MS/MS, ELISA, RIA) gemeten worden. De ELISA en RIA methoden zijn inferieur aan de HPLC en LC-MS/MS voor een betrouwbare meting van metanefrines. Deze bepalingmethoden zijn onderling verschillend en daardoor verschillen ook de normale waarden van methode tot methode. Het is daarom van belang om bij de interpretatie van de testuitslagen rekening te houden met de voor een bepaalde methode geldende normale waarden.

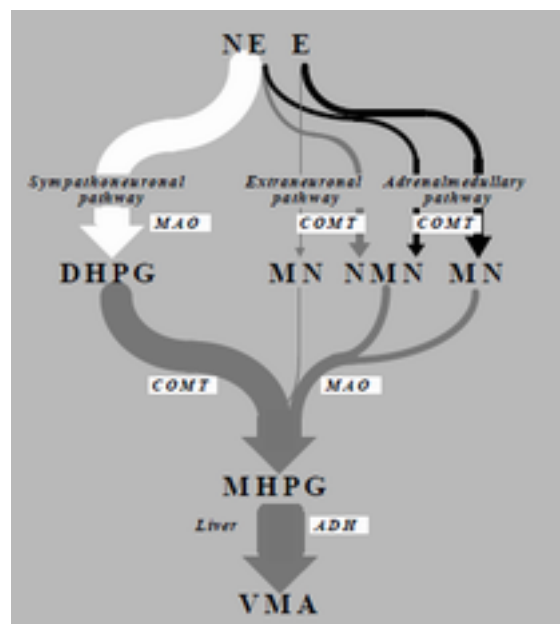
Een toename van catecholamines en metanefrines kan verschillende oorzaken hebben. Een lichte verhoging van catecholamines en metanefrines net boven de bovengrens van de normaalwaarden betekent niet perse dat er sprake is van een feochromocytoom omdat bepaalde levensmiddelen, geneesmiddelen en factoren zoals stress invloed hebben. Er is dus een zogenaamde grijze gebied net boven de bovengrenzen maar dit grijze gebied is niet precies gedefinieerd. Voor noradrenaline ongeveer tot het 25-voudige van de bovenste norm. Bij dergelijke resultaten moet met de patiënt worden besproken of levensmiddelen of geneesmiddelen de verklaring hiervoor zijn. In dat geval wordt geadviseerd deze weg te laten en een zgn. clonidine-test uit te voeren.

Een lichte tot matige verhoging van catecholamines en metanefrines kan verschillende oorzaken hebben. In aanmerking komen verschillende geneesmiddelen, in het bijzonder antidepressiva, mao-remmers, methyl dopa en stimulantia (sympathicomimetica), een lange lijst met levensmiddelen, zoals thee, koffie, noten, vers fruit en amandelen. Stress, ook door het inbrengen van een naald voor bloedafname, heeft invloed.

Een verlaging van catecholamines en metanefrines kan optreden door onvolledige urineverzameling of door het niet correct opvangen van de buisjes met een bloedmonster op ijswater. Er dient dus op worden toegezien dat de voorschriften voor de afnameprocedures van bloed en urine precies gevolgd worden.



Afbeelding 8: Aanmaak van catecholamines



Afbeelding 9: Afbraak en uitscheiding van catecholamines

NE: noradrenaline; E: adrenaline MAO: monoamino-oxidase; COMT: catecholamine-O-methyltransferase; DHPG: 3,4-dihydroxy-fenyl-ethyleneglycol; MN: metanefrine; NMN: normetanefrine; MHPG: 3-methoxy-4-hydroxy-fenyl-glycol; ADH: alcoholdehydrogenase VMA: vanillyl-amandelzuur.

De clonidine-test

Clonidine is een geneesmiddel dat wordt toegepast om de bloeddruk te verlagen. Het remt de afgifte van noradrenaline en adrenaline. Het wordt daarom ook gebruikt om bij een lichte verhoging van het plasma noradrenaline en adrenaline te kunnen onderscheiden of er een feochromocytoom aanwezig is of niet. Bij de clonidine-test wordt 300 microgram clonidine eenmalig als tablet toegediend en wordt normetanefrine vóór en 3 uur na inname in het bloed (plasma) gemeten. Een bepaalde afname in het plasma normetanefrine geeft aan dat er geen feochromocytoom aanwezig is.

7. Beeldvormend onderzoek

Echografie (ultrageluid), computertomografie (CT-scan), magneetresonantietomografie (MRI-scan), of nucleaire onderzoeken, d.w.z. MIBG-scintigrafie, somatostatine-receptor-scintigrafie (octreotide scan), DOTATATE-PET, [¹⁸F]FDG PET/CT en DOPA-PET worden als beeldvormende procedures voor de diagnostiek van het feochromocytoom toegepast. De methodes uit de nucleaire geneeskunde kunnen worden gecombineerd met CT of MRI, bijvoorbeeld DOPA-PET-CT.

De echografie is algemeen beschikbaar. De meeste mensen met een feochromocytoom kregen vanwege atypische klachten een echo-onderzoek van de buik. De gevoeligheid van dit onderzoek om een feochromocytoom op te sporen is laag. Een feochromocytoom van grote omvang wordt wel gezien maar een klein feochromocytoom wordt gemakkelijk gemist omdat zo'n gezwel achter in de buikholtte ligt. In 1993 werd een sensitiviteit van slechts 40% aangetoond maar in ervaren handen ligt dit wellicht hoger..

De computertomografie (CT) gebeurt met gebruik van contrastmiddel. Omdat hierdoor de functie van reeds beschadigde nieren slechter kan worden (contrastnefropathie), moet tevoren de nierfunctie worden gemeten (serum creatinine). Het onderzoek wordt niet uitgevoerd, wanneer de nierfunctie lager is dan 30 ml/min. Echter ook bij een minder ernstig gestoorde nierfunctie is voorbehandeling met vocht noodzakelijk en dienen bepaalde medicamenten tijdelijk gestopt te worden.

Bij de CT scan worden zogenaamde transversale doorsnedes d.w.z. horizontale doorsnedes (bij een staande persoon) gemaakt. Het resolutievermogen van de CT is ongeveer 1 - 2 mm.

De MRI-scan (MRI) (afb. 3A, B, D, E, 10A, 11) wordt eveneens met contrastmiddel uitgevoerd maar deze stof is in het algemeen niet gevaarlijk voor de nierfunctie. dat een geringer gevaar voor de nieren vormt. Opnames met een MRI-apparaat zijn luid, zodat er hoofdtelefoons worden gebruikt om het gehoor te beschermen. De patiënt wordt in een relatief nauwe buis geschoven en moet 20 - 40 minuten stil liggen. Een aantal patiënten, vooral kinderen en mensen die claustrofobisch zijn vinden het onderzoek heel belastend. Meestal helpt een kalmerend middel.

De MRI opnames kunnen verschillend „gewogen“ worden en daardoor wordt verschillende contrastrijkdom (T1/T2) bereikt.

Er worden naast transversale doorsnedes ook doorsnedes in andere vlakken gemaakt. Daarmee kan de achterste buikholtte, het zogenaamde retroperitoneum, d.w.z. het gebied waarin meer dan 95% van alle feochromocytomen is gelokaliseerd, bij een geselecteerde laagdikte van 5 mm op 8 - 10 beelden volledig worden weergegeven. De sensitiviteit van de MRI is vergelijkbaar hoog als bij de CT.

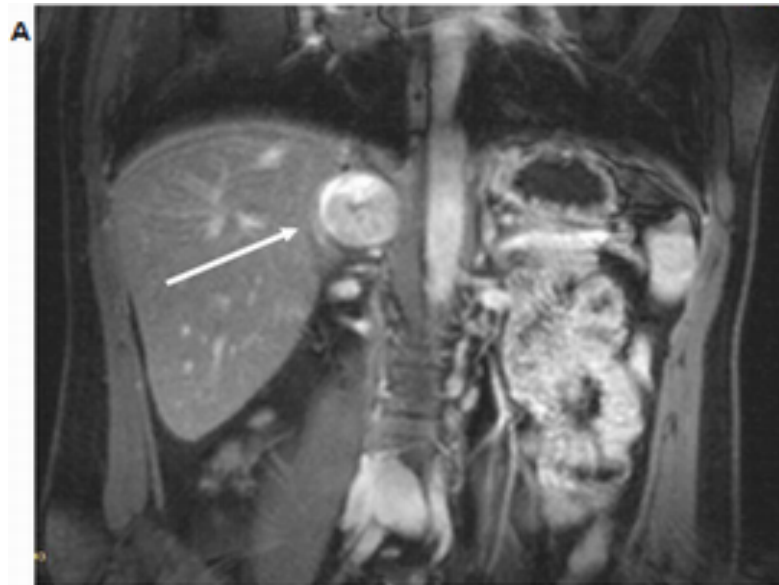
Tumoren kleiner dan 1 cm op ongebruikelijke plaatsen kunnen toch gemist worden.

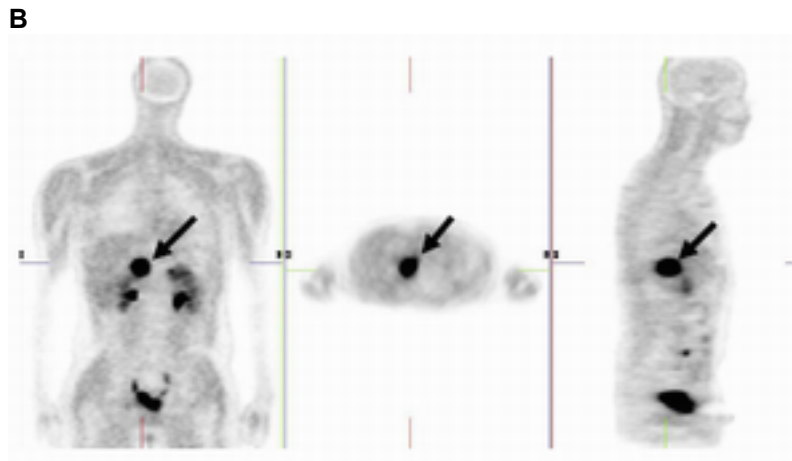
Nucleairgeneeskundige beeldvorming (scintigrafie) (afb. 10, 11, 14) dient ter bevestiging van een op een MRI of CT aangetoonde tumor. Voor de scintigrafie wordt meestal [¹²³I] MIBG gebruikt dat overal in Nederland beschikbaar is (afb. 11). Een positieve bevinding op zo'n scan bewijst dat een tumor op de CT of MRI scan inderdaad een feochromocytoom of paraganglioom is. In geval van een kwaadig (maligne) feochromocytoom kunnen metastasen (uitzaaiingen) worden aangetoond. Zeer kleine feochromocytomen kunnen op zo'n scan niet gezien worden. Om de opname van radioactief jodium-123 in de schildklier en daardoor de stralenbelasting van dit orgaan te voorkomen, is een voorbehandeling met perchloraatdruppels nodig. De opnames zelf worden 4 en 24 uur na de injectie vervaardigd.

Een ander nadeel van deze scan is dat talrijke geneesmiddelen het onderzoek met [^{123}I] MIBG kunnen storen, zodat deze, indien mogelijk, moeten worden gestopt; hiertoe behoren verschillende bloeddruk- en hartmedicijnen en antidepressiva.

De [^{18}F] DOPA-PET (afb. 9B, 10) resp. [^{18}F] DOPA-PET/CT vormt wellicht een verbetering in termen van een preciezer beeldvorming. Een schildklierblokkade is niet nodig en het onderzoek duurt vanaf de injectie tot het einde van het onderzoek slechts ongeveer 90 minuten. Vergeleken met de [^{123}I]MIBG scintigrafie en SPECT heeft de [^{18}F]DOPA PET verder een hoger beeldcontrast en een duidelijk hogere resolutie, zodat hiermee ook beter kleine feochromocytomen herkend worden. Andere alternatieve nucleair geneeskundige methoden, zoals somatostatine-receptor-scintigrafie, [^{18}F]FDG PET/CT, [^{68}Ga]DOTATOC en [^{68}Ga]DOTATATE PET/CT worden minder vaak en alleen in specifieke situaties gebruikt. Een uitzondering hierop wordt gevormd door het maligne feochromocytoom. Hiervoor is de [^{18}F]FDG PET/CT scan zeer geschikt, special bij patienten met een SDHB mutatie (zie hoofdstuk 12: Kwaadaardig feochromocytomom).

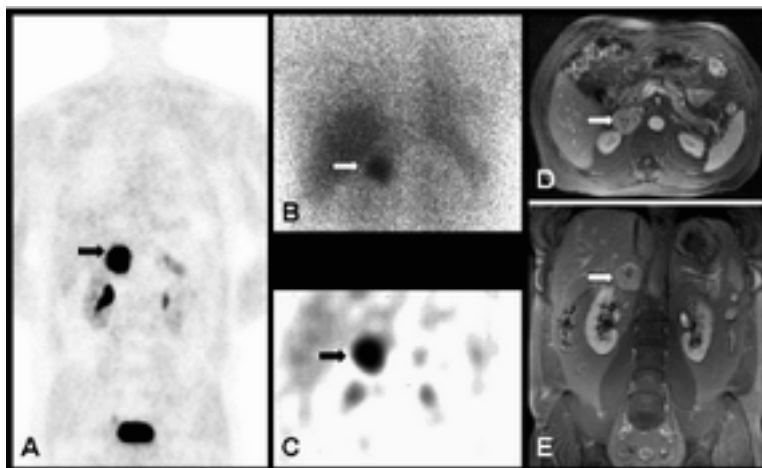
De combinatie van MRI en de nucleair geneeskundige-beeldvorming zijn van bijzonder voor de meer zeldzame lokaliteit van een paraganglioom in het gebied van de borstkast (thoracale) of in het bekken.. Voorbeelden voor thoracale, in het achterste gedeelte van de borstkast gelegen feochromocytomen zijn afb. 18, 29, 62 en voor de feochromocytomen die in de nabijheid van het hart zijn gelegen afb. 19, 56, 57 en voor feochromocytomen in het bekken afb. 3E en 17.





Afbeelding 10:

Een feochromocytoom van de rechter bijnier op MRI-scan (A) en op een ^{18}F Fluor-DOPA-PET-scan (B). De ^{18}F DOPA PET-scan geeft de tumor (pijlen) weer in de weergave vanaf de voorzijde, de bovenzijde en zijkant. Naast een achtergrondactiviteit van het gehele lichaam ziet men de nieren en de sterkere contrast in het nierenbekken en de urineblaas. (from Neumann HP et al *Ophthalmologie* 2007;104:119–126 with kind permission of the publisher)



Afbeelding 11:

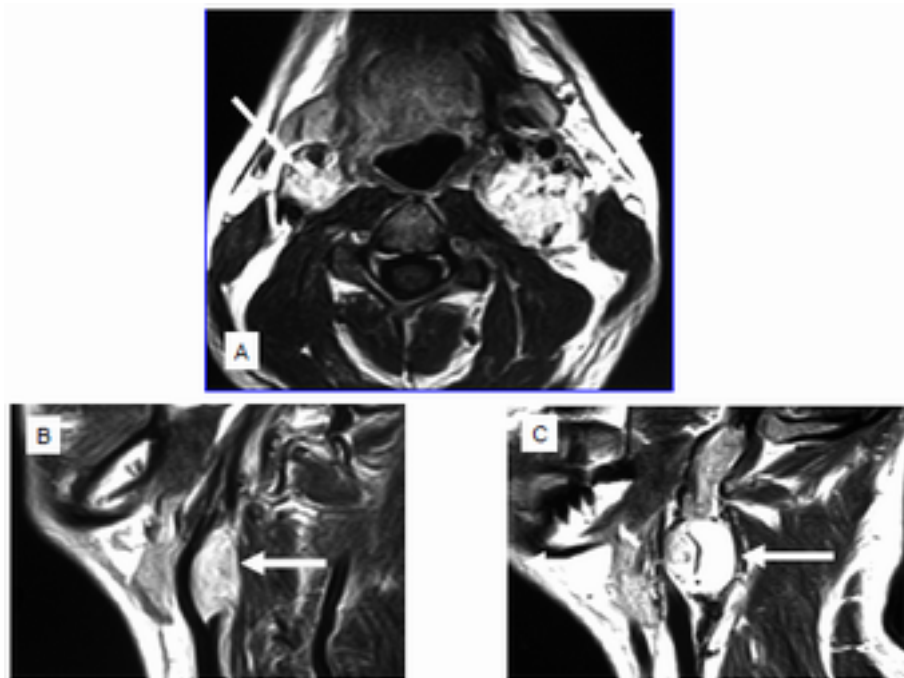
Weergave van hetzelfde feochromocytoom door middel van ^{18}F DOPA PET (A), MIBG scintigrafie (B), SPECT (C) en MRI-scan in horizontale (D) en frontale (E) projectie. Men herkent de betere kwaliteit van de DOPA PET-weergave t.o.v. de MIBG-scintigrafie en SPECT. (from Hoegerle S et al *Radiology* 2002; 222:507–512 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Beeldvormend onderzoeken van glomustumoren

Voor glomustumoren kunnen dezelfde onderzoeken worden toegepast als bij feochromocytomen. Bovendien leveren ^{18}F FDG PET/CT, ^{68}Ga DOTATOC en ^{68}Ga DOTATATE PET/CT goede resultaten op voor het uitsluiten van multiple glomustumoren. Met de echografie kunnen wel afwijkingen worden gezien in de hals maar differentiatie tussen vergrote lymfklieren en glomustumoren is soms moeilijk.

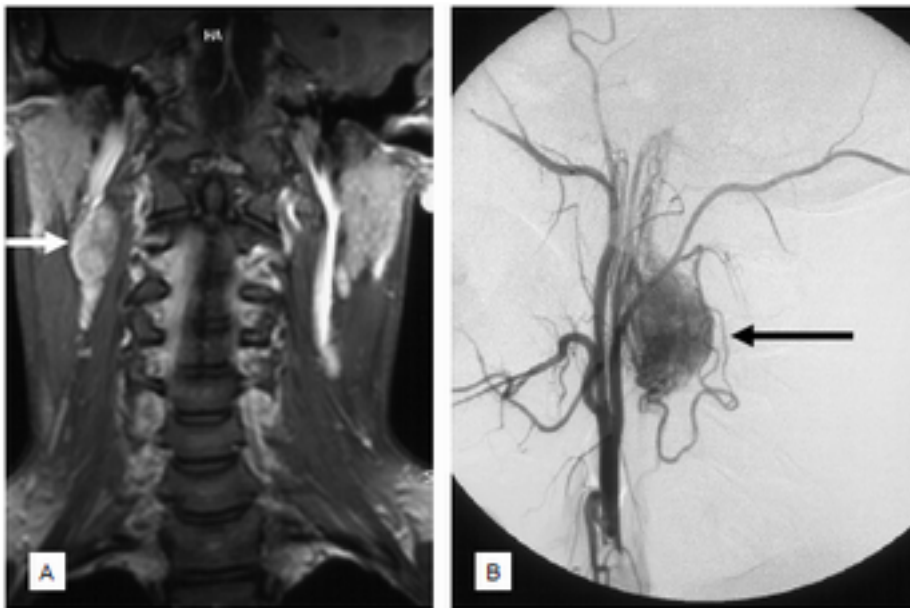
De MRI-scan is de momenteel het onderzoek van eerste keuze voor het vaststellen van glomustumoren. Hierbij wordt intraveneus een contrastmiddel toegediend. Tumoren van de glomus caroticum zijn weergegeven in afbeelding 12 en 20, tumoren van de glomus jugulare en de glomus tympanicum in afb. 21 en van de glomus vagale in afb. 13.

De [¹⁸F]DOPA, [⁶⁸Ga]DOTATOC en [⁶⁸Ga]DOTATATE PET/CT zijn alternatieve onderzoeken voor de weergave van glomustumoren. De onderzoeksduur is bij deze onderzoeksprocedures tussen 90 minuten en 2 uur. Daarbij vindt een onderzoek van hoofd tot bekken plaats. Vooral voor vraagstellingen naar multiple tumoren of naar uitzaaiingen zijn deze PET/CT-onderzoeken superieur aan andere onderzoeken (afb. 14).

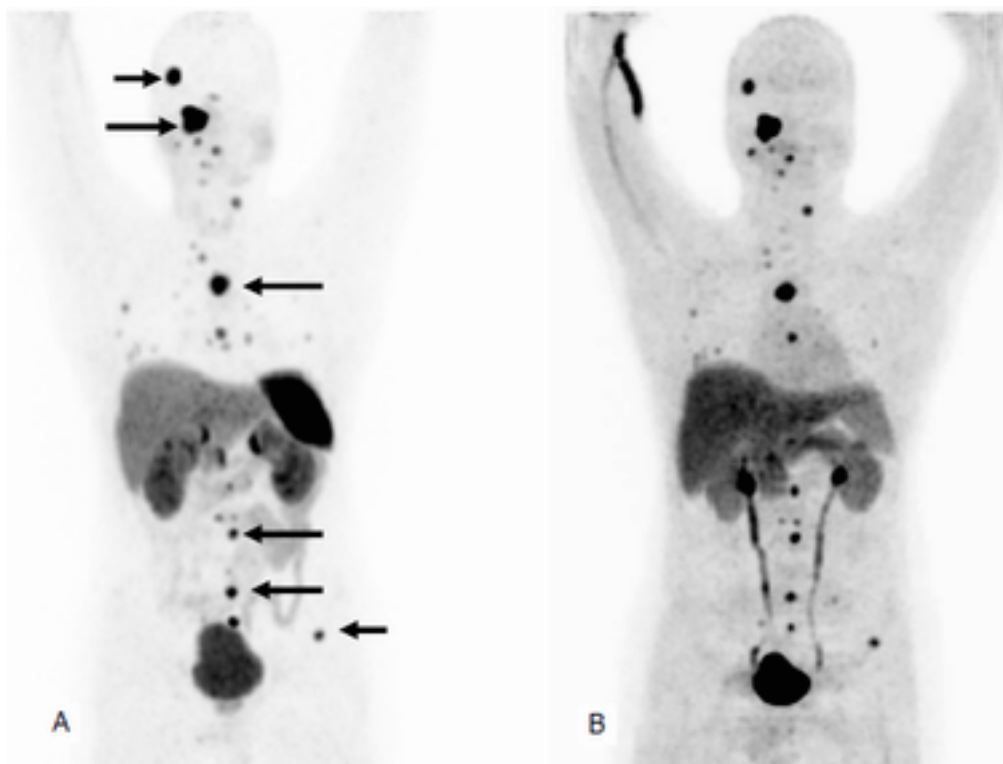


Afbeelding 12:

Tumoren aan weerszijden van de glomus caroticum weergegeven door MRI in horizontale (A) en zijdelingse projectie (B en C)

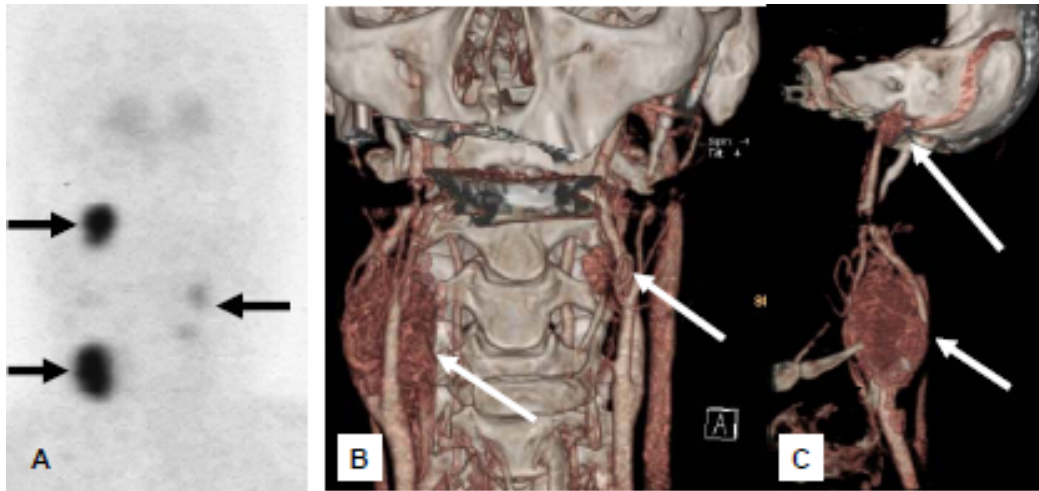


Afbeelding 13:
Tumor van de glomus vagale. Weergave d.m.v. MRI (links) en angiografie (rechts)



Afbeelding 14: Maligne glomustumor
A: $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTATATE}$ PET;
B: $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ PET. Men ziet dat de tumoruitzaaiingen (ronde zwarte punten in hoofd, borstkast en tussen de urineleiders) met beide methoden vergelijkbaar goed kunnen worden weergegeven. Enkele van de vele uitzaaiingen zijn in het linkerbeeld met pijlen gemarkeerd en stemmen overeen met de uitzaaiingen die in het rechterbeeld worden getoond.

MR angiografie of CT angiografie (afbeelding 15) zijn ook mogelijke onderzoeken voor de diagnostiek van glomustumoren.



Afbeelding 15:

Weergave van 3 tumoren in het gebied van de schedelbasis en de hals.

18Fluor-DOPA PET (A) en CT-angiografie (B en C) met tumoren van de glomus jugulare (A en C) en van de glomus caroticum aan weerszijden (A, B en C).

From Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-94 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Organisatorische aspecten van de diagnostiek van het feochromocytoom

De beschikbaarheid van verschillende hormonale en beeldvormende onderzoeksmethodes roept de vraag op, wanneer welke methode moet worden toegepast. Voor de diagnostiek van het feochromocytoom zijn de hormonale en beeldvormende diagnostiek (MRI en CT scan) complementair aan elkaar. De nucleair geneeskundige onderzoeksmethoden dienen vooral om te bevestigen dat een gezwel inderdaad een feochromocytoom is. Verder zijn deze onderzoeken ook noodzakelijk om multiple tumoren aan te tonen in het kader van een optimale operatieplanning.

Organisatorisch is de vervaardiging en toelevering van radionucliden voor de planning van de nucleair-geneeskundige onderzoeken even belangrijk als de onderzoeksduur. Men heeft bijvoorbeeld 24 uur nodig voor de MIBG-scintigrafie, maar slechts één uur voor een DOPA PET CT-onderzoek.

8. Preoperatieve behandeling bij feochromocytomen en glomustumoren

Tot de algemene voorbereiding voor een operatie behoren de gebruikelijk laboratoriumonderzoeken, een bloedbeeld, en een ECG. Bovendien is de instelling van de bloeddruk van groot belang. Vanwege de werking van catecholamines (adrenaline en noradrenaline) nemen alfablokkers traditioneel een belangrijke plaats in bij de instelling van de bloeddruk bij een patient met een feochromocytoom. Omdat alfablokkers de bloedvaten verwijden, kunnen ze door een te sterke bloeddrukdaling een collaps (flauwvallen) veroorzaken. Daarom moet de patient goed worden bewaakt en moet de patiënt voldoende te drinken (tot ca. 3 liter) per dag en voldoende zout worden aangeboden. De alfablokker fenoxymetamine wordt begonnen in een dosis van 2x 10 mg per dag. De dosering wordt geleidelijk opgehoogd tot een dagdosis van ongeveer 1 mg/kg lichaamsgewicht. Hiermee lukt het bij de meeste patienten de bloeddruk te normaliseren. In Nederland wordt in sommige centra een andere alfablokker gebruikt: doxazosine. De dosis kan geleidelijk worden opgehoogd van 1 x 4 mg per dag tot 1 x 32 mg per dag.

Deze blokkade met alfablokkers is noodzakelijk omdat tijdens de operatie van een feochromocytoom door de manipulatie van de tumor een zeer sterke afgifte van deze hormonen in de bloedbaan kan optreden. De alfablokkers zoals fenoxymetamine en doxazosine voorkomen tijdens de operatie de effecten van catecholamines zoals zeer sterke bloeddrukstijgingen. Er wordt geadviseerd om ongeveer twee weken voor de operatie met de medicatie te beginnen. Ongeveer 1 week na de start van de betablokker wordt bij de meeste patienten nog een bètablokker toegevoegd om ritmestoornissen te voorkomen. De bloeddruk moet voor de operatie praktisch genormaliseerd zijn.

Bovenstaande voorbehandeling is ontstaan op basis van uitgebreide ervaring in het verleden maar ondanks deze behandeling kunnen er toch tijdens de ingreep zeer sterke bloeddrukstijgingen en ritmestoornissen ontstaan. Formeel is niet eenduidig vastgesteld door middel van onderzoek dat bovenstaande behandeling bij alle patienten zinvol is maar in Nederland wordt de voorbehandeling in alle grote centra toepast.

De chirurgische ingreep zelf wordt dan onder volledige narcose uitgevoerd. Voor het begin van de operatie wordt voor de continue controle van de bloeddruk een dunne katheter in een polsslader ingebracht zodat de bloeddruk continu bewaakt kan worden. Om indien nodig de bloeddruk tijdens de operatie snel te kunnen corrigeren wordt er een dunne katheter in armader of in een van de halsaders (zogenaamde centrale aders) ingebracht zodat medicatie snel en effectief toegediend kan worden.

In sommige centra wordt de patiënt aan het einde van de operatie na een verblijfsduur van 2 tot 3 uur op de verkoeverkamer naar de normale afdeling teruggebracht. In sommige andere centra blijft de patient gedurende 24-uur op de verkoeverkamer of op de afdeling intensieve zorg.

9. Operatieve behandeling van een feochromocytoom

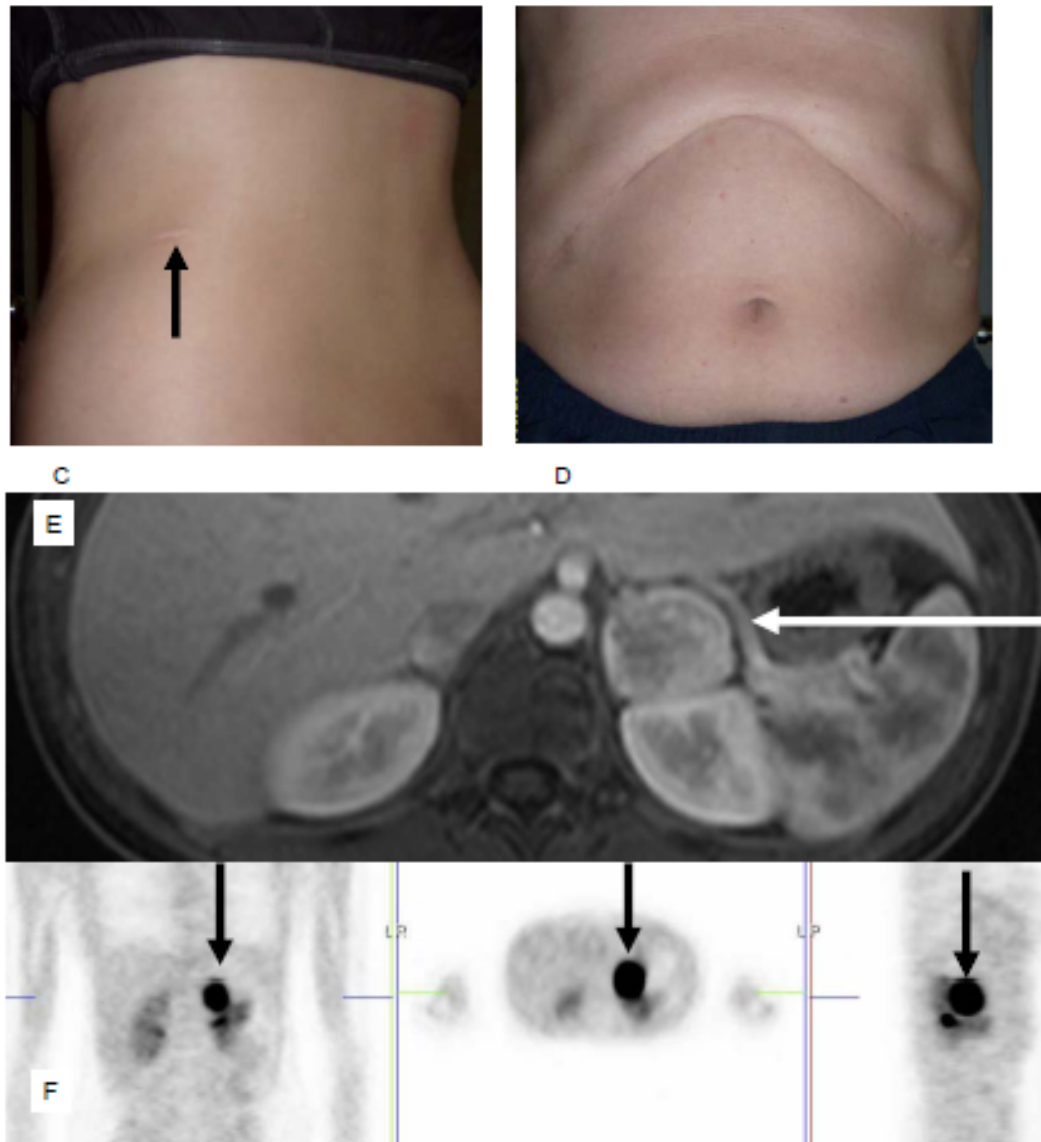
Tumoren van de bijnieren

De operatieve therapie van het feochromocytoom is in de laatste jaren drastisch veranderd. Een belangrijke vooruitgang was de introductie van de endoscopische therapie, de zogenaamde sleutelgatchirurgie (afb. 16). Afhankelijk van de lokalisatie van de meeste feochromocytomen in één van de beide bijnieren, of in de directe nabijheid buiten de bijnieren (extra-adrenaal retroperitoneaal) moet de toegang via de buikholte, d.w.z. laparoscopisch of van achteren, d.w.z. retroperitoneoscopisch worden gekozen.

Deze operatietechniek vereist oefening en mag alleen worden toegepast en uitgevoerd door een chirurg met ervaring in de endoscopische chirurgie van de bijnieren. De voordelen van deze operatiemethode die altijd onder volledige narcose wordt uitgevoerd, betreffen een aantal belangrijke aspecten. De littekens zijn heel klein en de cosmetische resultaten zijn bijna ideaal. De operatie op zich is slechts weinig belastend in handen van een ervaren chirurg en de hersteltijd is korter geworden. De verblijfsduur in het ziekenhuis is aanzienlijk gereduceerd en bedraagt nog maar 3 - 5 dagen. Complicaties als bloedingen of infecties zijn zeldzaam. Wetenschappelijke onderzoek heeft aangetoond dat de operatieduur niet langer is. De toegang vindt meestal plaats via 3 korte incisies voor de cameraoptiek en de chirurgische instrumenten. Voor zover de opsporing van de tumor moeilijk is, kan een endoscopisch inbrengbaar echoapparaat helpen. Het is belangrijk om te vermelden dat de sleutelgatmethode bij bijna elke positie en grootte van de tumor kan worden toegepast en er dus bijna geen argumenten meer zijn voor een grote buikincisie.

Feochromocytomen van de bijnieren moeten, indien mogelijk, bijnierweefselsparend worden geopereerd. Dat wil zeggen dat alleen het gezwel verwijderd wordt en dat het normale bijnierweefsel gespaard wordt. Deze benadering is ook beter mogelijk endoscopisch omdat normaal weefsel en tumorweefsel veel eenvoudiger kunnen worden onderscheiden.





Afbeelding 16:

Littekens na open (A, D) en endoscopische (B, C) feochromocytoom-operaties

A: littekens na twee operaties wegens feochromocytoom van de bijniere. B: littekens na endoscopische operatie aan weerszijden vanaf de rug. C: toestand na endoscopische verwijdering van een onder de linker bijnier gelegen feochromocytoom (dezelfde patiënt als bij E). D: toestand tien jaar na operatie wegens dubbelzijdige bijniertumoren bij de vader. E: MRI en $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET (F) (zelfde patient als bij C).

Ten slotte bestaan er inmiddels ook zeer positieve ervaringen met de endoscopische techniek van de buiten de bijnier gelegen feochromocytomen, die eveneens meestal met de sleutelgatmethode kunnen worden verwijderd. De verdere ontwikkeling heeft er inmiddels zelfs toe geleid dat bij sommige patiënten alle instrumenten door een enkele, minimale incisie kunnen worden ingevoerd (afb. 16).

Wanneer feochromocytomen gelijktijdig in beide bijniere aanwezig zijn, worden deze in één operatie verwijderd, waarbij zo veel mogelijk van het normale bijnierweefsel wordt behouden. Het lukt op die manier bij ongeveer 9 van de 10 patiënten met een aandoening van beide

bijnieren de levensnoodzakelijke cortisonproductie van de bijnier te waarborgen.

Bij ingrepen aan beide bijnieren wegens bilaterale feochromocytomen, of operatie aan een bijnier bij een toestand na een eerdere operatie aan de andere bijnier moet na de operatie door middel van een ACTH-test worden gecontroleerd of er nog voldoende productie is van de bijnierschors hormonen (cortisol) (zie paragraaf Nazorg).

Tweede operatieve ingrepen

Tweede ingrepen zijn een bijzondere uitdaging voor de chirurg. De eerste ingreep hoeft niet met de tweede ingreep verband hebben gehouden, of hetzelfde orgaangebied te betreffen. Een eerdere operatieve ingrepen, zoals een blinde darmoperatie (appendectomie), of een galblaasverwijdering, of een keizersnede kunnen vergroeiingen in de buikholte hebben veroorzaakt die bij een endoscopische latere operatieve ingreep een aanzienlijk langere operatieduur kunnen veroorzaken. Dit kan worden vermeden door voor de tweede ingreep een heel andere toegangsweg te kiezen, bijvoorbeeld vanuit de rug (retroperitoneoscopisch). De situatie is nog gecompliceerder, wanneer in een eerder geopereerde bijnier opnieuw een feochromocytoom is ontstaan. Dan kost de endoscopische preparatie en verwijdering van de tumor vaak heel veel tijd extra. Dergelijke ingrepen zijn toch mogelijk door een ervaren chirurg.

Tumoren op kinderleeftijd

Feochromocytomen en glomustumoren zijn heel zeldzaam bij kinderen. Zij komen echter op dezelfde plaatsen voor als bij volwassenen en jongeren. De chirurgische ingreep is vanwege de geringere lichaamsgrootte een bijzondere uitdaging voor de chirurg. Hier is de exacte radiologische weergave en lokalisatie van de tumor voor de operatie van bijzonder belang. De endoscopische operatietechniek moet volstaan met minimale incisies. Hier moet bijvoorbeeld worden gecontroleerd of de verwijdering van de tumor via een enkele minimale incisie endoscopisch mogelijk is.

Tumoren in de buikholte buiten de bijnieren en tumoren in de nabijheid van de urineblaas

De meeste tumoren buiten de bijnieren liggen in de directe nabijheid van de bijnieren. Soms is het niet mogelijk om voor de operatie met zekerheid vast te stellen of deze van de bijnier uitgaat of erbuiten ligt. Deze tumoren liggen bijna altijd in de directe nabijheid van de grote bloedvaten, de hoofdslagader (aorta), onderste holle ader (vena cava inferior) (afb. 3B, 16A, 50C, 50I). Sommige tumoren liggen ook tussen deze bloedvaten.

Dergelijke operaties zijn een uitdaging voor de chirurg. Voor dergelijke operaties vinden niet zelden discussies plaats of men een buikincisie zal maken, of dat men de ingreep endoscopisch kan uitvoeren. Daarbij spelen de volgende vragen een rol: hoe groot is de tumor, zijn er meerdere tumoren en is er eventueel sprake van een kwaadaardige tumor. Volgens de ervaring van bepaalde centra zijn er zelden overtuigende argumenten voor een open operatie. Daarom kunnen en moeten ook extra-adrenale feochromocytomen ook endoscopisch worden verwijderd.

Tumoren van de urineblaas (afb. 3E, 17) zijn een zeer zeldzame lokalisatie. Tot nu toe werden dergelijke tumoren via een open operatie verwijderd, waarbij een deel van de urineblaas eveneens werd verwijderd. Er werd dus een opening in de urineblaas gesneden en de resterende randen werden aan elkaar gehecht. De endoscopische operatie-ervaringen hebben getoond dat ook dergelijke tumoren endoscopisch kunnen worden verwijderd, waarbij er geenszins altijd een verwijdering van een gedeelte van de urineblaas moeten plaatsvinden.



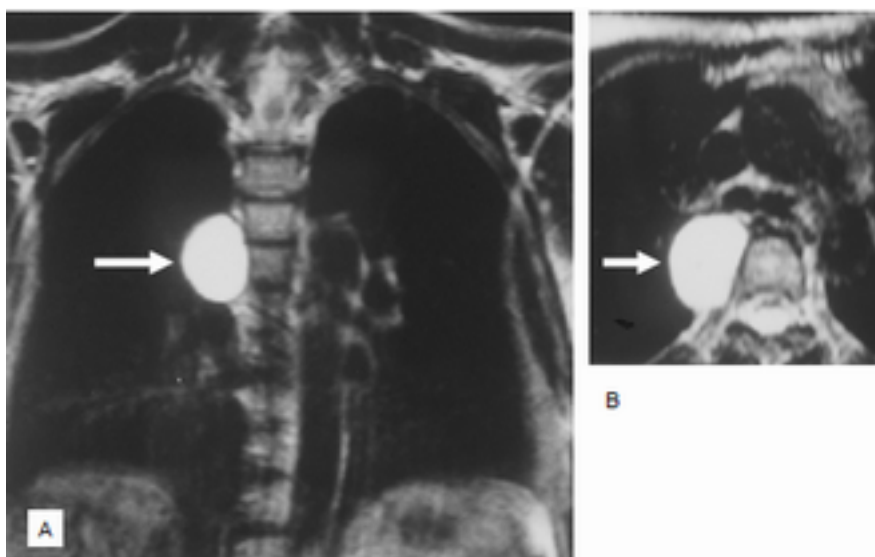
Afbeelding 17: Feochromocytoom van de urineblaas.

Weergave door middel van CT in horizontale projectie: boven in het beeld komt overeen met de voorzijde, onder met de achterzijde. De tumor (pijlen) bevindt zich links-achter in de urineblaas.

Tumoren in het gebied van de borstkast (thorax)

Thoracale feochromocytomen komen in de achterste deel van de borstkast in het gebied van de zogenaamde grensstreng of in de nabijheid van het hart in het zogenaamde mediastinum voor. Voorbeelden voor een tumor van de grensstreng zijn weergegeven in afbeelding 18, 60 en 62 en een voorbeeld van een tumor in de nabijheid van het hart in afbeelding 19.

Bij tumoren van de grensstreng is een endoscopische verwijdering in het algemeen mogelijk. Bij de narcose wordt slechts een long beademd wat voldoende is voor de zuurstofvoorziening van de patiënt. De andere long klapt in elkaar waardoor de borstholte waarin de tumor ligt beschikbaar is voor de operatie. Daar kunnen de endoscopische instrumenten worden ingevoerd en kan de tumor worden verwijderd. Bij grotere tumoren van de grensstreng moet erop worden gelet dat de bloedtoevoer van het ruggenmerg niet wordt beschadigd.

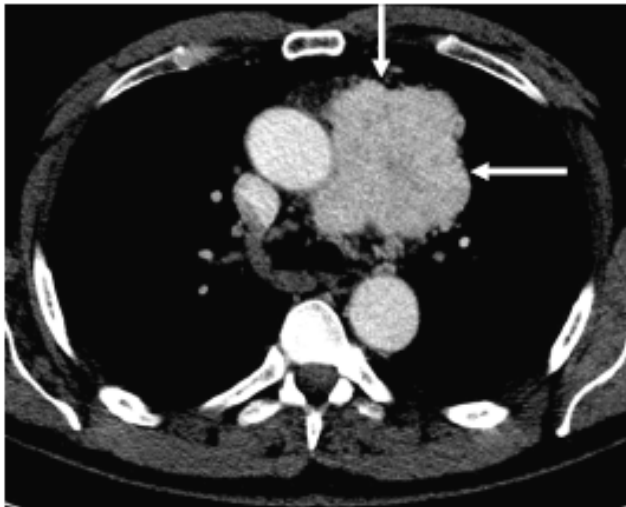


Afbeelding 18: Feochromocytoom (pijl) in de borstkast.

Frontale (links) en horizontale (rechts) weergave. De tumor ligt in het achterste gedeelte van de borstkast, rechts naast de wervelkolom in het gebied van de zogenaamde grensstreng.

From Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Tumoren in het gebied van het mediastinum moeten door een hartchirurg of een thoraxchirurg worden verwijderd. Bij kleinere tumoren is dit meestal zonder complicaties mogelijk, terwijl bij grotere tumoren (voorbeeld afb. 20) soms te voorzien is dat er beschadiging van grotere zenuwbanen kan optreden. In sommige patienten moet bij te voorziene onacceptabele schade na uitgebreid beraad afgezien worden van de ingreep.



Afbeelding 19: Feochromocytoom (pijl) in de borstkast.

Horizontale weergave. De tumor ligt in het voorste gedeelte van de borstkast in de directe nabijheid van de grote bloedvaten en de zenuwbanen.

Behandeling van feochromocytomen die geen klachten veroorzaken.

Een stil feochromocytoom is een tumor, die bij beeldvormend onderzoek past bij een feochromocytoom maar die echter geen ziekteverschijnselen (symptomen) veroorzaakt. Dergelijke feochromocytomen worden steeds vaker gediagnostiseerd. Men vindt ze vooral bij personen die als mutatie drager van mutaties van de genen RET, VHL, SDHB en SDHD zijn geïdentificeerd. De ontdekking van dergelijke tumoren vindt plaats bij onderzoek van een persoon die vanwege een familieonderzoek voor het eerst wordt onderzocht, of bij naonderzoek van een persoon die in het verleden wegens een feochromocytoom werd geopereerd, of bij personen die aan een andere tumor is geopereerd, bijvoorbeeld een medullair schildkliercarcinoom, die dan als mutatie drager van bijvoorbeeld het RET-gen wordt herkend en vervolgens verder wordt onderzocht.

Momenteel zijn de specialisten het oneens over de vraag of dergelijke tumoren direct moeten worden verwijderd of niet. In elk geval moet de bloeddruk meerdere malen gemeten worden, bi voorkeur tenminste eenmaal als een 24-uurs bloeddrukmeting.

Bij de beslissing om het feochromocytoom al dan niet te opereren moet met de volgende aspecten rekening worden gehouden:

1. Bij jongere vrouwen moet wel tot verwijdering worden geadviseerd, omdat in geval van een zwangerschap door de druk van de groeiende uterus (baarmoeder) en de bewegingen

van het kind de tumor kan worden geprikkeld waardoor er wel symptomen en zelfs ernstige bloeddrukproblemen kunnen ontstaan.

2. Het type mutatie is medebepalend voor een operatieve verwijdering gekozen wordt of om af te wachten. Bij mutaties van het RET-gen en het SDHD-gen is een kwaadaardige verloop uiterst zeldzaam. Dit is een argument tegen een operatie. Bij mutaties van het VHL-gen is een enkel kwaadaardig verloop bekend. Dit schijnt echter niet voldoende om een operatie aan te bevelen. Bij mutaties van het SDHB-gen werd bij ongeveer een derde van de patiënten een kwaadaardig verloop gerapporteerd. Dit is een argument om de tumor wel te verwijderen.

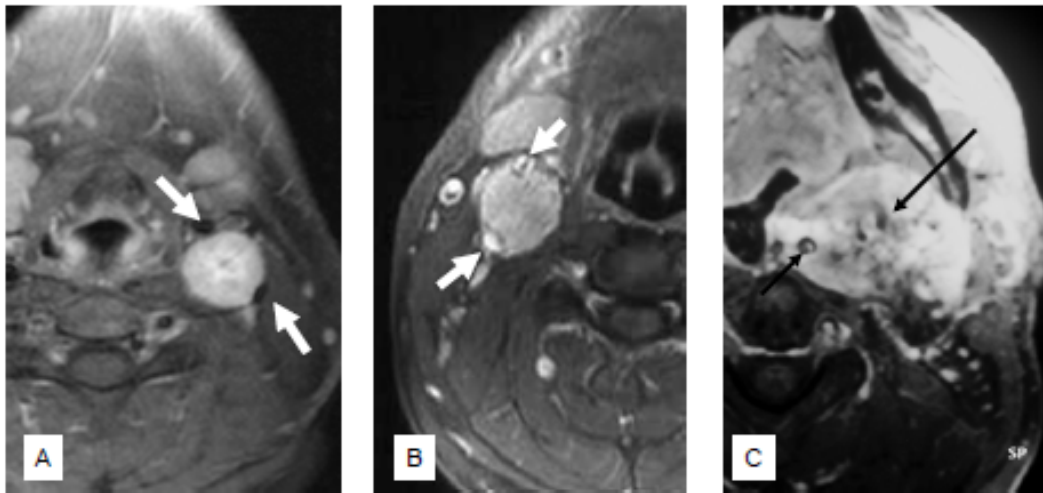
3. De catecholamines of metanefrines kunnen normaal of verhoogd zijn. Hieruit kan alleen worden afgeleid dat hormonen uit de tumor in de bloedbaan terechtkomen. Of bij duidelijk verhoogde hormoonmetingen een operatie moet worden geadviseerd, kan niet definitief worden beantwoord, maar de meeste nederlandse centra met expertise op dit gebied zullen waarschijnlijk adviseren in dat geval de tumor te verwijderen.

10. Operatieve behandeling van glomustumoren

De glomustumoren (paragangliomen) van het hoofd-haalsgebied en het schedelbasisgebied, (in het engels Head and Neck Paragangliomas), vormen in meer dan één opzicht een gelokaliseerde groep. Zij vallen in het algemeen op door de ruimtelijke uitbreiding en infiltratie van nabijgelegen structuren en niet door algemene symptomen als hoge bloeddruk of zweetaanvallen. Zij worden toegeschreven aan het parasympaticusgedeelte van het autonome zenuwstelsel en bij weefselonderzoek kleuren zij minder sterk. (ook wel niet-chroomaffien weefsle genoemd). Deze glomustumoren worden in het algemeen door KNO-artsen en neurochirurgen behandeld.

Tumoren van de glomus caroticum komen het meest voor (afb. 7, 12, 20). Zij liggen in de directe nabijheid van de grote slagaders (arteria carotis communis en de hieruit voortkomende arteria carotis externa en arteria carotis interna). In de buurt ligt ook de nervus vagus en de grote aders die het bloed afvoeren uit hoofd en hals. Zij zijn zeer goed doorbloed door de talrijke kleine bloedvaten. Voor glomus caroticum tumoren wordt een speciale indeling gebruikt die naar de KNO-chirurg Shamblin is genoemd en 3 klassen onderscheidt (afb. 20). Bij Shamblin klasse I tumoren (afb. 20A) liggen de grote bloedvaten zoals arteria carotis interna en externa in de omgeving van de tumor. Bij klasse II tumoren (afb. 20B) begint de tumor deze bloedvaten te omgeven en bij klasse III tumoren (afb. 20C) liggen deze bloedvaten volledig omgeven door de tumor.

Door de directe nabijheid van de belangrijke bloedvatstructuren en de sterke doorbloeding is te begrijpen dat operaties van een glomus caroticum tumor een bijzondere uitdaging vormen voor de chirurg. Vaak zijn deze ingrepen extreem moeilijk en duren meerdere uren. Enerzijds mogen de nabijgelegen bloedvaten niet worden beschadigd en anderzijds moeten de aanvoerende- en afvoerende bloedvaten van de tumor zorgvuldig worden afgesloten. Beschadigingen van de hersenzenuwen, vooral van de nervus vagus, zijn bekende complicaties. Soms ontstaan er ook beschadigingen van de nervus vagus met hieruit resulterende slikstoornissen of heesheid.



Afbeelding 20: Voorbeelden voor de Shamblin-classificatie van glomus caroticum tumoren

A Tumor Shamblin klasse I aan de linkerkant

B Tumor Shamblin klasse II aan de rechterkant

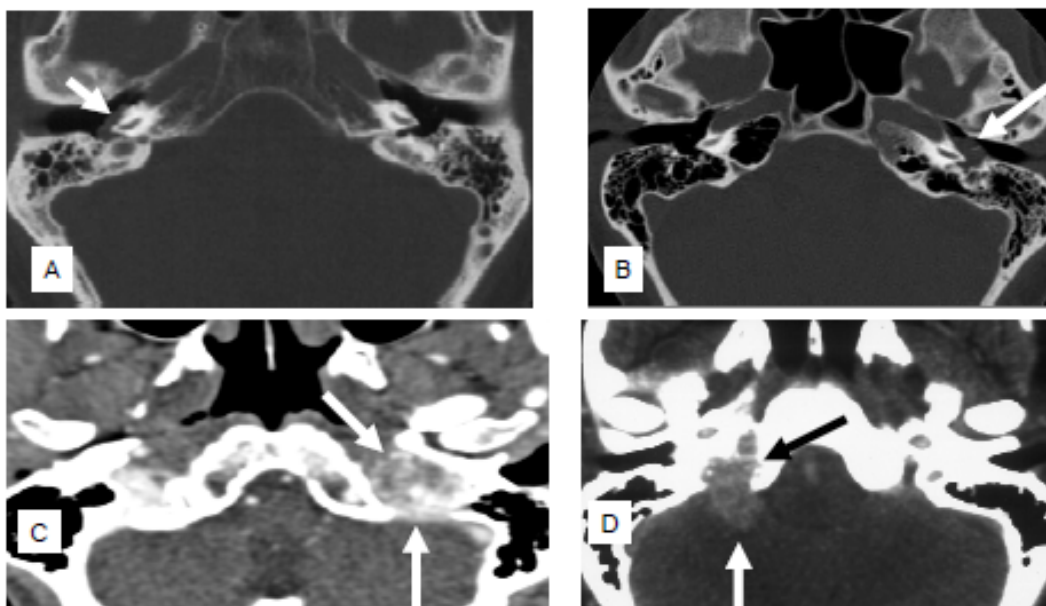
C Tumor Shamblin klasse III aan de linkerkant

De pijlen wijzen naar de grote vaten, de arteria carotis interna en de arteria carotis externa. In A liggen ze buiten de tumor, in B worden ze aan de rand in de tumor gesponnen, in C liggen ze in de tumor.

C from Neumann et al N Engl J Med 2002;346:1459-66, with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Minder frequent zijn tumoren van de glomus jugulare en tympanicum (afb. 21). Deze beide structuren liggen zo dicht bij elkaar dat men ze vaak ook glomus jugulotympanicum tumoren noemt. Deze worden naar de KNO-chirurg Fisch in de stadia Fisch A t/m D ingedeeld.

Soms is het niet mogelijk te onderscheiden van welke glomus de tumor uitgaat; men heeft het dan over jugulotympanicum tumoren. Voorbeelden voor tumoren van de glomus jugulare en tympanicum van de stadia A t/m D kunt u vinden in afb. 21 A-D.



Afbeelding 21: Glomustumoren van de schedelbasis in de buurt van het rotsbeen. CT scandoorsnedes ter hoogte van het middenoor.

Stadiëring volgens Fisch (stadium A t/m D). A. Fisch stadium A tumor van de rechter glomus tympanicum.

B. Fisch stadium B tumor van de linker glomus tympanicum.

C. Fisch stadium C tumor van de glomus jugulare links.

D. Fisch stadium D tumor van de rechter glomus jugulare.

From Offergeld et al Clinics 2012;67(S2):with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

De Fisch stadiering is bestemd voor een betere voorbereiding op de operatie en een betere vergelijkbaarheid van de postoperatieve resultaten. Patiënten met dergelijke tumoren lijden niet zelden aan oorgeluiden of slechthorendheid van het oor aan de betreffende kant. Ook hier liggen de tumoren in de directe nabijheid van belangrijke slagaders, aders en zenuwbanen. In dit verband moet naast de nervus vagus ook de gezichtszenuw worden genoemd. Hieruit ontstaat wederom de enorme uitdaging voor de chirurg. Blijvende schade kan ten dele door de tumor worden veroorzaakt, ten dele echter ook door de ingreep zelf.

Vanwege het grote gevaar voor complicaties bij de operatie van glomustumoren, vooral wanneer ze van de glomus jugulare of vagale uitgaan, of wanneer ze groot zijn, moet worden overwogen of alternatieve behandelingsmethodes, zoals een gamma-knife-behandeling, of een klassieke bestraling in aanmerking komen.

Nieuwe ontwikkelingen in de moleculairgenetische diagnostiek zullen in toenemende mate invloed krijgen op de behandeling van glomustumoren. Naast het betere begrip van de oorzaken van glomustumoren zullen deze tumoren in een vroeger asymptomatisch stadium worden ontdekt. Er zal dan moeten worden afgewogen of men de glomustumor in het vroege stadium verwijdert, of dat men gezien de zeer langzame groei een afwachtende houding aanneemt. Meer informatie vindt u in de paragrafen moleculairgenetische diagnostiek en paragangliomen.

11. Onderzoek van weefsels (histologie)

Feochromocytomen en glomustumoren bestaan uit hoofdcellen en ondersteunende cellen die in zogenaamde celnesten groeien. De hoofdcellen zijn zeer verschillend gevormd, meestal groot met prominente kernen. Zij dienen voor de productie en opslag van catecholamines. In dit weefsel kan chromogranine aangetoond worden en geeft aan dat er sprake is van endocrien actieve tumoren. De ondersteunende of sustentaculaire cellen hebben een staafvormig uiterlijk en kleine kernen. Een typisch kenmerk van de tumoren is een goede vaatverzorging met vele capillairen en gedeeltelijk echter ook grotere bloedvaten. Feochromocytomen kunnen ook degeneratieve, d.w.z. regressieve, veranderingen tonen, zoals necrose of bindweefsellettekens.

De tumor groeit meestal in nestformaties en is in het algemeen zeer goed door bloedvaten verzorgd (afb. 22). Aan hand van het histologische beeld kan in tegenstelling tot bij vele andere tumoren niet worden vastgesteld of de tumor goedaardig of kwaadaardig is. Er kan slechts definitief van een kwaadaardig gedrag van de tumor worden uitgegaan, wanneer er uitzaaiingen (metastasen) kunnen worden aangetoond in lymfeklieren of ander organen, zoals longen, lever of botten.

Een tumor kan zich in het omliggende vetweefsel uitbreiden (afb. 24), kan zeer onregelmatige celvormen (afb. 23) hebben of een verhoogde celdelingsnelheid hebben of doorgroeien in bloedvaten (afb. 25). Dit zijn onzekere kenmerken van kwaadaardigheid. Dergelijke bevindingen worden door de patholoog in een puntenbeoordelingssysteem opgenomen. Het puntensysteem van Thompson wordt het meest gebruikt (Tab. 2). Het aantal punten (score) ondersteunt de voorspelling van een eventueel kwaadaardig verloop van de tumoraandoening. Een dergelijke score is tot nu toe echter niet algemeen erkend. Een niet-kritische omgang met de beoordeling volgens zo'n histologische score kan leiden tot aanzienlijke onzekerheid bij de patiënt.

Een ander belangrijk onderzoek van de weefselpreparaten is de beoordeling van de incisieranden van de geopereerde tumor met het doel vast te stellen of de tumor volledig werd verwijderd. Ook hier kunnen misverstanden door ontstaan wanneer de chirurg aangeeft dat de tumor volledig is verwijderd, maar de patholoog dit niet kan bevestigen. Hier heeft in geval van twijfel het oordeel van de chirurg prioriteit.

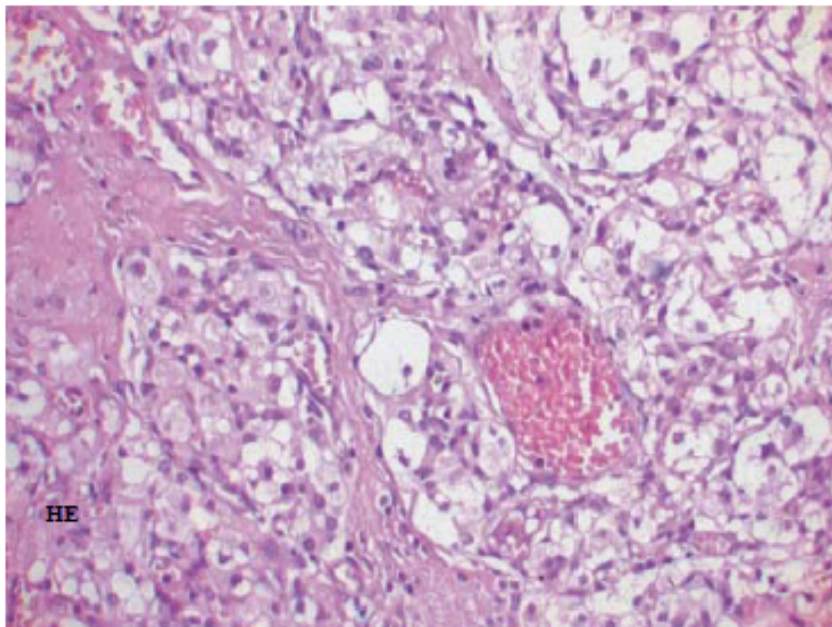
Tabel 2

Eigenschap	Score
diffuse groei/grote celnesten	2
atypische mitose	2
necrose	2
invasie extra-adrenaal	2
hoge celdichtheid	2
vaatinvasie	1
monotoon celbeeld	2
kapselinvasie	1
staafvormige cellen	2
sterke kernpleomorfie	1
meer dan 3 mitosen per gezichtsveld bij sterke vergroting	2

Histomorfologisch scoring systeem voor het onderscheiden van goedaardige en kwaadaardige feochromocytomen (PASS = Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)

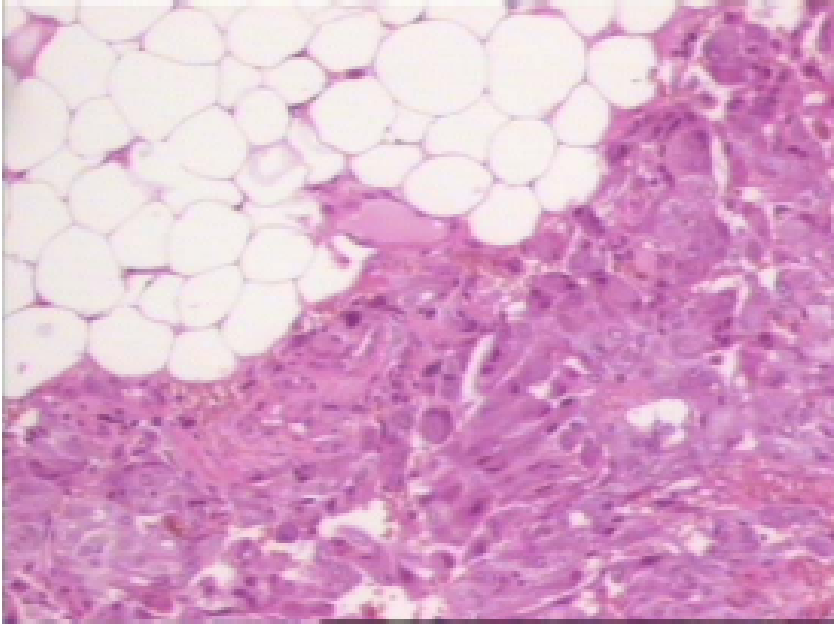
PASS ≤ gelijk 3 geeft een aanwijzing tot een goedaardig verloop, PASS ≥ gelijk 4 geeft een aanwijzing tot een kwaadaardig verloop.

(Volgens: Thompson Am J Surg Pathol 2002;26: 551-566)

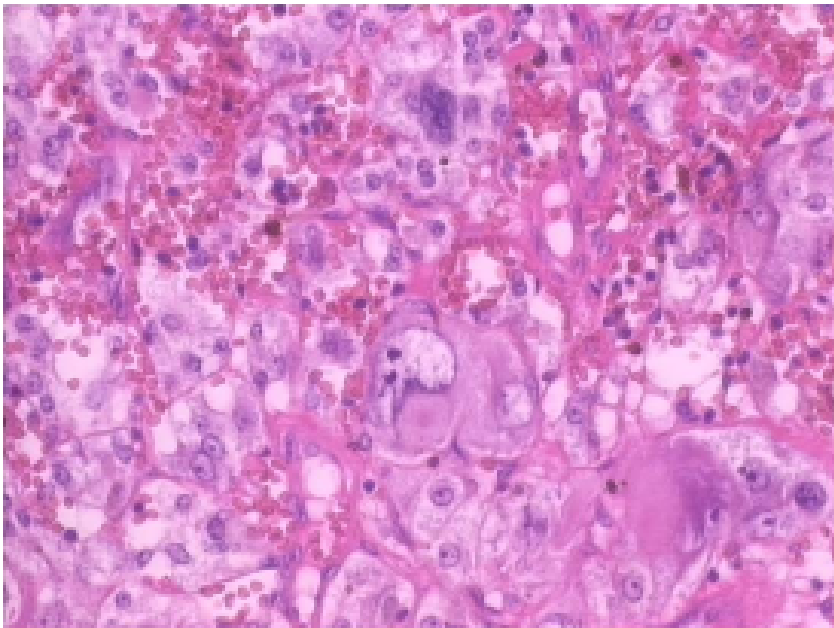


Afbeelding 22: Feochromocytoom.

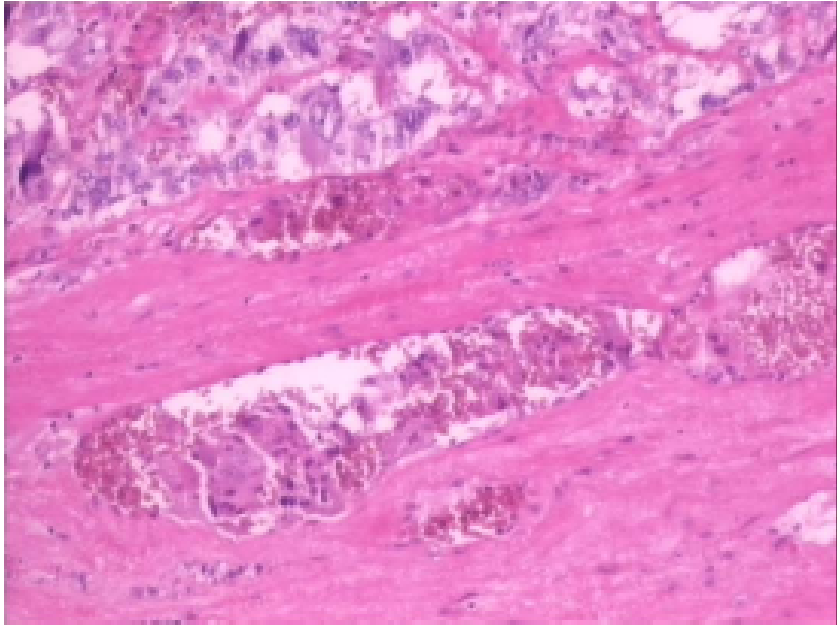
Men ziet de nestvormige formaties van de tumor, daartussen een bloedvat met volgepakte rode bloedlichaampjes.



Afbeelding 23: Feochromocytoom.
Infiltratie van het omliggende vetweefsel (invasie extra-adrenaal). Men ziet hoe de tumor (onderste beeldhelft rechts) tot in het vetweefsel (bovenste beeldhelft links) reikt.



Afbeelding 24: Feochromocytoom. Kernpolymorfie.
Men ziet dat de cellen van de tumor kernen hebben die verschillend van grootte zijn.



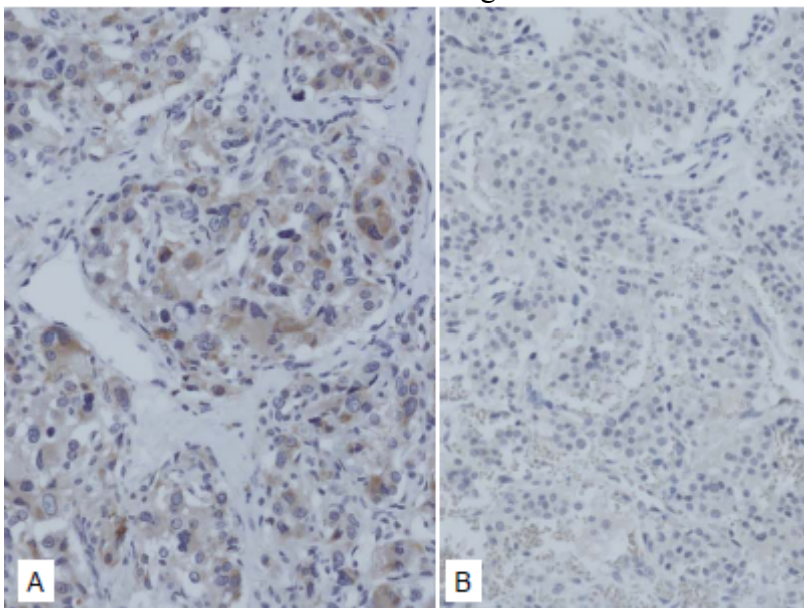
Afbeelding 25: Feochromocytoom.

Infiltratie van de tumor in een bloedvat. Men ziet tumorweefsel (linksboven in het beeld) en tumoreilandjes samen met rode bloedlichaampjes in het in de lengte getroffen bloedvat.

Immuunhistologie

De immuunhistologie gebruikt antilichamen tegen bepaalde, in het betreffende weefsel aanwezige substanties om deze te kleuren. Voor de weergave van paraganglionaire tumoren wordt vaak chromogranine gebruikt, waarmee men de tumor goed kan begrenzen ten opzichte van het omliggende weefsel.

In de afgelopen jaren zijn immuunhistologische technieken ingevoerd voor de herkenning van eventueel aanwezige mutaties. Zo kunnen mutaties van de genen SDHB, SDHC en SDHD worden herkend met kleuring door de antistof tegen SDHB (anti-SDHB) (afb. 26), mutaties van SDHA met kleuring door anti-SDHA, mutaties van TMEM127 door kleuring met anti-TMEM127 en mutaties van MAX met kleuring met anti-MAX.



Afbeelding 26:
Immuunhistologische weergave van een feochromocytoom met anti-SDHB.

De positieve kleuring (A) geeft aan dat het antilichaam het eiwit (representatief voor SDHB, SDHC en SDHD) herkent en het dus om een normale bevinding gaat. Het ontbreken van de donkerbruine kleur in B geeft aan dat er zeer waarschijnlijk sprake is van een mutatie. In dit geval was er sprake van een mutatie van het SDHB-gen.

From Offergeld et al Clinics 2012;67(S2): with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

12. Postoperatieve zorg

Tot de nacontrole van een patient met een feochromocytoom of glomustumor na operatie behoort:

1. het documenteren dat de operatie geslaagd is;
2. het risico op eventuele nieuwe tumorontwikkeling door moleculair-genetisch onderzoek van de zogenaamde *susceptibiliteitgenen* (RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX) vaststellen. Wanneer een mutatie in één van de zogenaamde susceptibiliteitgenen wordt vastgesteld, is er levenslange nacontrole en naonderzoek nodig. Het bijbehorende programma wordt bij de desbetreffende aandoeningen genoemd.
3. het resultaat van het weefselonderzoek met de patiënt bespreken.

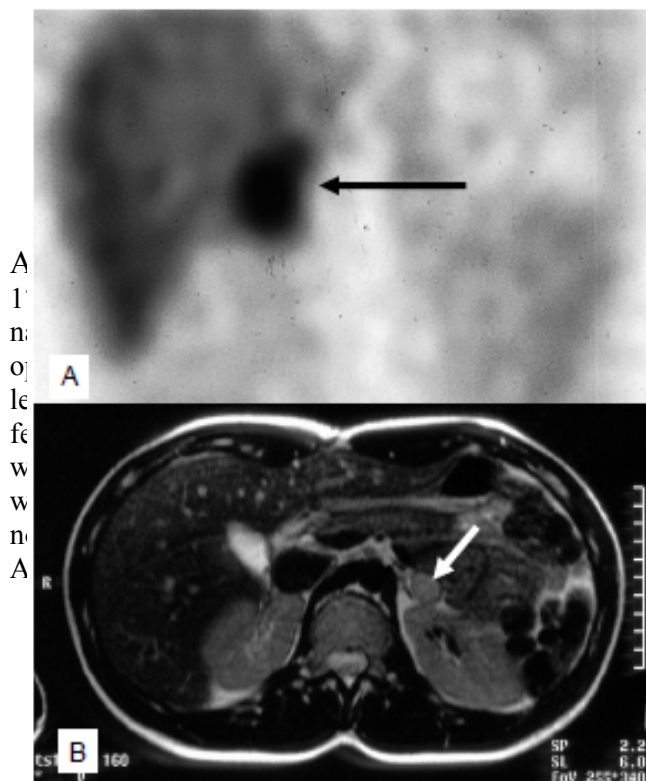
In het algemeen brengt de chirurg de patiënt op de hoogte dat de tumor volledig werd verwijderd. De preoperatieve medicatie wordt direct gestopt. De patiënt wordt als genezen beschouwd. Nacontrole is zeer zinvol. In het algemeen vindt plaats deze door de endocrinoloog of bij glomustumoren door de KNO-arts.

De bloeddruk moet regelmatig worden gecontroleerd. Het is te verwachten dat deze zich zonder medicatie normaal blijft.

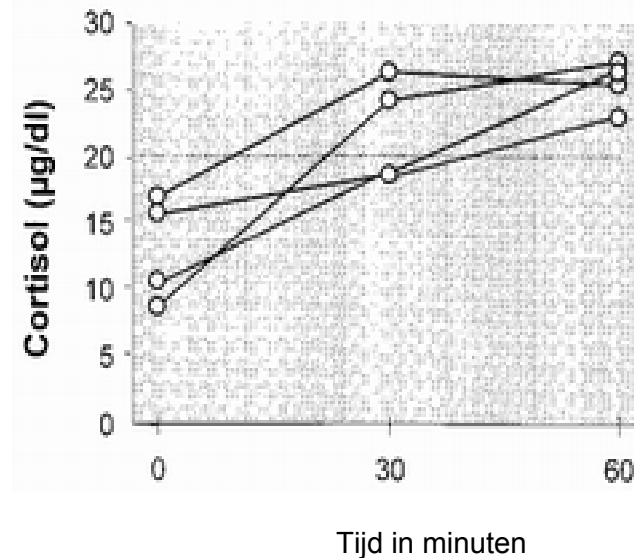
Na tumorverwijdering zullen de verhoogde hormoonspiegels (catecholamines en/of metanefrines) zich normaliseren maar dit moet gecontroleerd worden.

Wanneer de hormoonspiegels na de operatie genormaliseerd zijn is geen aanvullend beeldvormend onderzoek nodig.

Een bijzonder situatie vormt de operatie van feochromocytomen van beide bijnieren of de operatie van een eenzijdige feochromocytoom na voorafgaande verwijdering van een feochromocytoom aan de andere zijde (afb. 27). In dit geval is aanvullende hormoonbehandeling (cortison) nodig of dient in het geval van enig resterend bijnierweefsel een ACTH test gedaan te worden om te zien of dit resterende deel nog voldoende cortisol produceert.



Hoewel het verlies van het bijniermerg aan beide kanten wordt gecompenseerd door het autonome zenuwstelsel is dit niet het geval voor de hormonen van de bijnierschors. Door middel van de zogenaamde ACTH-test kan gecontroleerd worden of er nog cortisolproducerend bijnierweefsel resteert. Dit stelt men vast door na 30 en 60 minuten na de toediening van het hormoon ACTH (adrenocorticotroop hormoon) een voldoende stijging van het plasma cortisol vast te stellen. (afb. 28).



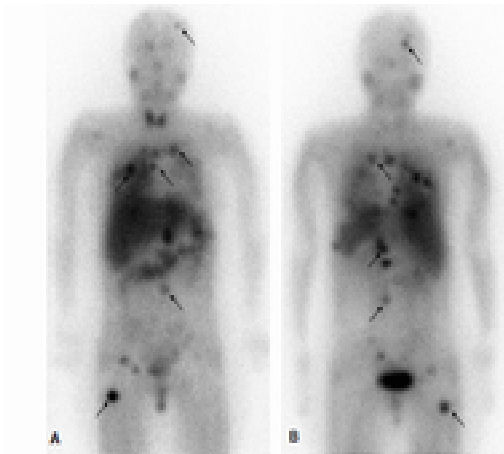
Afbeelding 28:

Cortisolspiegel van 4 patienten na endoscopische bijniersparende verwijdering van een dubbelzijdig feochromocytoom: meting van de plasma cortisolspiegel voor, 30 en 60 minuten na toediening van ACTH. Er wordt een stijging van het plasma cortisol verwacht boven de waarde van 20 µg/dl. Bij alle patienten is er dus voldoende functionerend bijnierschorsweefsel achtergelaten.

From: Neumann et al. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2608–2610 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

13. Maligne feochromocytoom en glomustumor

Feochromocytomen zijn slechts zelden maligne. Slechts bij ongeveer 5% van de patiënten bestaat of is er later sprake van een maligne feochromocytoom. Maligne glomustumoren zijn eveneens zeldzaam. De diagnose kan goed worden vastgesteld. Als er metastasen worden gevonden op afstand in andere organen, dan is er zeker sprake van een maligne feochromocytoom. Dit geldt bij uitstek wanneer zij histologisch aantoonbaar zijn. Metastasen worden echter meestal alleen klinisch door een CT- of MRI-scan aangetoond bij gelijktijdige verhoogde productie van catecholamines. Betrouwbaarder dan door CT-scan en MRI-scan wordt de diagnose gesteld door een [¹²³I]MIBG scintigrafie of door [¹⁸F]DOPA, [⁶⁸Ga] DOTATOC, [⁶⁸Ga]DOTATATE PET/CT, somatostatine-receptor-scintigrafie of [¹⁸F]FDG PET/CT. Kenmerkende plaatsen van metastasen zijn de longen, lever of botten.



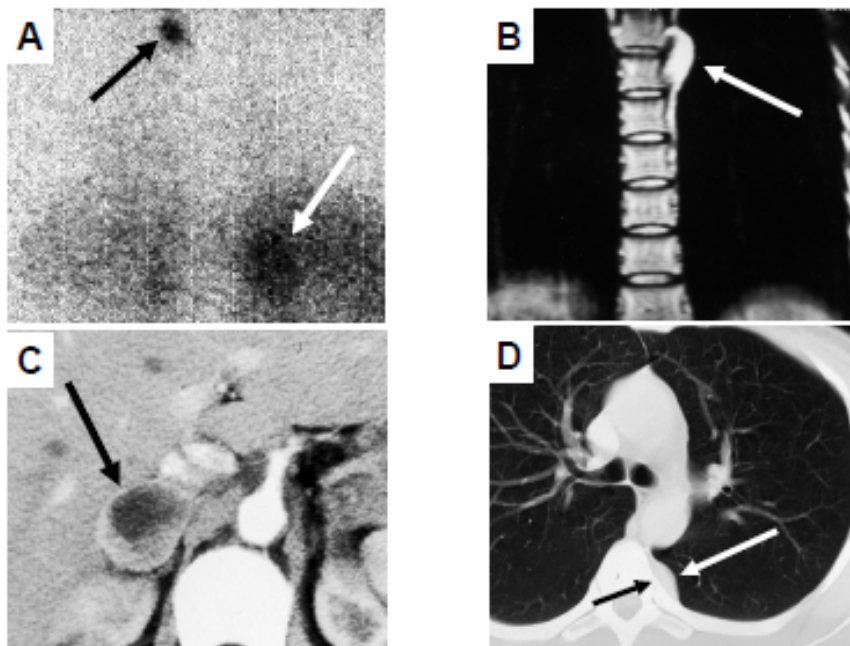
Afbeelding 29

De [¹²³I]MIBG scintigrafie van een 16-jarige patiënt met maligne feochromocytoom. De pijlen geven botmetastasen aan.

A Weergave van voren, B van achteren.

Het onderzoek vormt de basis voor een behandeling met een hoge dosis [¹³¹I]MIBG.

Soms wordt een verkeerde inschatting gemaakt en wordt ten onrechte de diagnose gemetastaseerd feochromocytoom gesteld. Dit wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van meerdere buiten de bijnieren gelegen feochromocytomen (paragangliomen), bijvoorbeeld in de buikholte, waar ze niet van lymfekliermetastasen te onderscheiden zijn en door de aanwezigheid van haarden die multipole tumoren blijken te zijn. (afb. 30).



Afbeelding 30:

Verkeerde diagnose van een maligne feochromocytoom. De [¹²³I]MIBG scintigrafie met aanzicht van achteren (A) toont het in de bijnier gelegen feochromocytoom (witte pijl), dat in afbeelding C op het CT met aanzicht van boven is afgebeeld. Bovendien ziet men een versterkte opname links naast de middellijn duidelijk verder naar boven in het gebied van de borstkas (zwarte pijl), die als metastase wordt geduid. Deze versterkte opname is in afbeelding B en D op de MRI-scan weergegeven in de weergave van voren (B) en van boven (D), en komt overeen met een extra-adrenaal feochromocytoom in een hier typisch gelegen paraganglion. De 33-jarige patiënte heeft een SDHD-mutatie. SDHD-mutaties komen vaak voor bij patiënten met multiple tumoren.

From Bausch B et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1073: 122–137 (2006) _ 2006 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1353.013 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

De operatieve behandeling van een maligne feochromocytoom of glomustumor vindt in principe op dezelfde wijze plaats. Er bestaat een behandelindicatie wanneer er metastasen aanwezig zijn. Lymfeklier-metastasen die volledig zijn verwijderd, of histologische tumorveranderingen zijn geen indicatie voor een behandeling, maar alleen voor een stringente nacontrole.

De belangrijkste behandelingsvorm is de operatie. Metastasen moeten, indien mogelijk, altijd chirurgisch worden verwijderd. Andere behandelingsvormen hebben een ongewis effect.

Nucleairgeneeskundige behandeling

Een [¹³¹I]MIBG therapie, d.w.z. een nucleairgeneeskundige bestraling met radioactieve jodium-131, dat aan MIBG wordt gekoppeld, wordt toegepast, wanneer metastasen op een diagnostische MIBG-scintigrafie aantoonbaar zijn. De [¹³¹I]MIBG-standaardbehandeling vindt plaats met een dosis van 3,7-11,2 GBq per therapie.

Normaal gesproken zijn er meerdere behandelingen nodig voor een reactie. De behandeling kan in een tijdsbestek van ongeveer 2 maanden worden herhaald. De werkgroep van P. A. Fitzgerald in San Francisco behandelde met duidelijk hogere doses van maximaal 29,6 GBq. De bijwerkingen bestonden uit een sterke afname van de witte bloedcellen en bloedplaatjes (neutropenie en trombocytopenie), zodat vóór een dergelijke hogedosis-MIBG-therapie een stamcelwinning wordt aanbevolen. Er is echter onvoldoende bewijs dat deze behandeling met een extreem hoge dosis MIBG een betere prognose geeft.

Een [¹⁷⁷Lu]DOTATATE- of [⁹⁰Y]DOTATOC- resp. [⁹⁰Y]DOTATATE-therapie is een optie bij maligne feochromocytomen of glomustumoren met aantoning van metastasen door [⁶⁸Ga]DOTATATE- resp. [⁶⁸Ga]DOTATOC PET/CT- of somatostatine-receptor-scintigrafie (octreoscan). De therapie bestaat uit de toediening van 1,5 GBq/m² lichaamsoppervlak [⁹⁰Y] DOTATOC resp. [⁹⁰Y]DOTATATE of een vaste dosis van 7,4 GBq [¹⁷⁷Lu]DOTATATE. Gebruikelijk zijn 4 behandelingen met een interval van ongeveer 2 maanden. Omdat [⁹⁰Y] DOTATOC resp. [⁹⁰Y]DOTATATE tot een beschadiging van de nieren kan leiden, moeten er voorzorgmaatregelen worden getroffen.

De slagingskansen van deze behandelingen zijn tot nu toe moeilijk in cijfers uit te drukken. Het wordt vaak al als een succes beschouwd wanneer de ziekte niet voortschrijdt.

Chemotherapie

De chemotherapie van het maligne feochromocytoom of glomustumor vindt plaats in wanneer de [¹³¹I]MIBG therapie zonder effect is of wanneer geen nucleair-geneeskundige behandeling mogelijk is. Het zogenaamde Averbuch-protocol, bestaande uit cyclofosfamide, vincristine en dacarbazine (CVD) is de standaardchemotherapie. De 2-daagse behandeling wordt naar gelang de reactie en verdraagzaamheid met een interval van een maand, 3 – 6 keer uitgevoerd. Met CVD-therapie is de meeste ervaring: het succes van de behandeling wordt bepaald aan de afname van de catecholaminespiegels in plasma of urine en aan het kleiner worden van de tumor. Een volledige remissie wordt bij ca. 20% van de patiënten behaald; een gedeeltelijke remissie bij ongeveer 45%.

Wanneer de CVD-therapie zonder resultaat is gebleven, worden andere substanties toegepast, zoals vindesine/DTIC, Ara-C, CTD plus anthracycline, combinaties van Vepesid, carboplatin, vincristine, cyclofosfamide, adriamycine of temozolomide plus thalidomide.

De nieuwste behandelingsprocedures hebben tot nu toe nog een zogenaamd experimenteel karakter. Hiertoe behoort de toediening van HSP-90 of hTERT-inhibitoren, lomustine, capecitabine, thalidomide, lenalidomide of sunitinib, sorafenib, temsirolimus, bevacizumab en combinaties hiervan. De voorkeur geniet momenteel sunitinib.

Preservering van lichaamseigen (autologe) stamcellen

Voor een geplande chemotherapie of ook een hoge dosis MIBG-therapie wordt een stamcelafereze aangeraden. Deze is bestemd voor de preservering van lichaamseigen (autologe) stamcellen in geval van een tekort aan immuuncellen (aplasie) na chemo- of een MIBG-therapie. Bij bestaande beenmerginfiltratie door tumorcellen is stamcelafereze moeilijk. Het verzamelen van de stamcellen vindt in het algemeen plaats na voorafgaande stimulatie met G-CSF (Neupogen of Granocyte). Dit zijn injecties die dagelijks (gedurende enkele dagen) onder de huid (subcutaan) worden toegediend.

14. Moleculairgenetische diagnostiek

Erfelijke aandoeningen met feochromocytomen en glomustumoren

De moleculairgenetische diagnostiek heeft tot doel erfelijke ziekten te herkennen. Bij de erfelijke aandoeningen met een feochromocytoom of glomustumor betekent dit dat er consequenties zijn met betrekking tot voor- en nazorg in het kader van preventie. Voor mutatie dragers die m.b.v. moleculaire diagnostiek werden herkend, is er sprake van een risico voor krijgen van bepaalde afwijkingen die afhankelijk zijn van de gevonden genmutatie en leeftijd. Dit risico houdt ook in de kans op tumoren buiten bijniere en autonome zenuwstelsel en op de ontwikkeling van potentiële kwaadaardige ontaarding van sommige van deze tumoren.

De groep van erfelijke aandoeningen met feochromocytomen en glomustumoren zijn: multiple endocriene neoplasie type 2, ziekte van von Hippel–Lindau, neurofibromatose type 1 ofwel ziekte van von Recklinghausen en de familiale paraganglioom syndromen type 1 t/m type 4. Deze ziektes met hun belangrijkste kenmerken zijn samengevat in tabel 3. Een uitvoerige beschrijving vindt u in de paragrafen 14 t/m 17.

Tabel 3: Erfelijke ziekten met feochromocytomen en glomustumoren

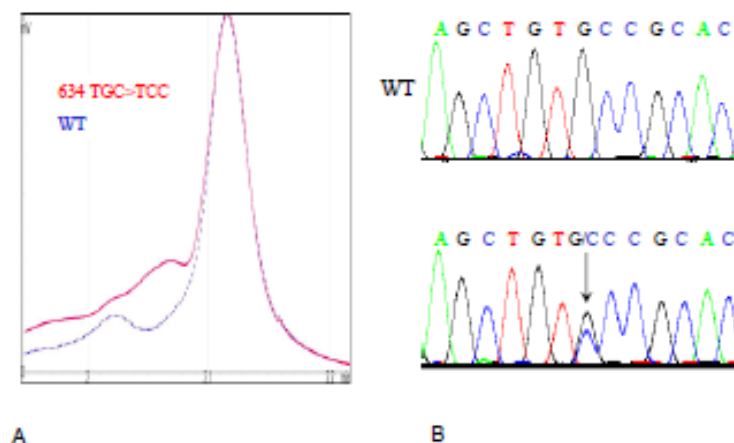
	MEN 2	VHL	NF 1	PGL1	PGL3	PGL4
Gemiddelde leeftijd bij de diagnose	< 30 jaar	30 jaar	42 jaar	32 jaar	41 jaar	31 jaar
Enkele/multiple tumoren	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26% / 74%	89% / 11%	72% / 28%
Lokalisatie in de bijniere; buiten de bijniere	>95% bijniere	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Zeer zelden	28% / 50%
Thoracale feochromocytomen	Extreem zelden	Zelden	Zeer zelden	18%	Zeer zelden	9%
Glomustumoren	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden	79%	100 %	31%
Kwaadaardigheid	4%	Zelden	12%	Zelden	Tot nu toe niet geobserveerd	35%
Andere tumoren	Medullair schildklier-carcinoom, Hyperparathyreoïdie	Retinale angiomen, Hemangioblastomen van het centraal zenuwstelsel, Niercarcinomen, Eilandceltumoren	Neurofibromen, Irishamartomen, Zenuwschedetumoren	Geen	Geen	Niercacinoom (zelden)
Vererving	autosomaal-dominant*	autosomaal-dominant	autosomaal-dominant	autosomaal-dominant*	autosomaal-dominant	autosomaal-dominant
Naam van het gen	<i>RET</i>	<i>VHL</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHB</i>
Chromosomale lokalisatie van het gen	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Aantal exons	21	3	60	4	6	8

*betreft alleen kinderen van mannelijke mutatie dragers

Het moleculairgenetische onderzoek

Het moleculairgenetische onderzoek verloopt steeds volgens dezelfde principes. Een bloedproef is nodig voor het onderzoek van het DNA. Afhankelijk van het te onderzoeken gen worden door speciale testen één of meerdere delen gesneden uit het DNA om de exons van het gen te onderzoeken.

Deze gedeeltes worden met een speciale methode (PCR) gemultipliceerd tot er genoeg van is en worden vervolgens verder geanalyseerd. Dit gebeurt met de zogenaamde sequencing. Vóór de sequencing wordt om financiële redenen in onderzoekslaboratoria vaak een andere methode uitgevoerd aan hand waarvan men kan herkennen of er in het desbetreffende DNA-gedeelte een verandering aanwezig is, d.w.z. een mutatie of een polymorfisme. In het laboratorium in Freiburg wordt hiervoor de zogenaamde DHPLC-methode gebruikt, waarbij een figuur wordt vervaardigd (chromatografie), waarin een normale bevinding of een afwijkende bevinding kan worden aangetoond. In afb. 31 ziet u een voorbeeld. Voor het aantonen van grotere defecten van een gen (ook wel deletie genoemd), d.w.z. van één of meerder exons, wordt één van de methodes MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) (afb. 32) of QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) toegepast. Voor de hier besproken genen worden in paragraaf 23 de mutaties weergegeven in een tabel.

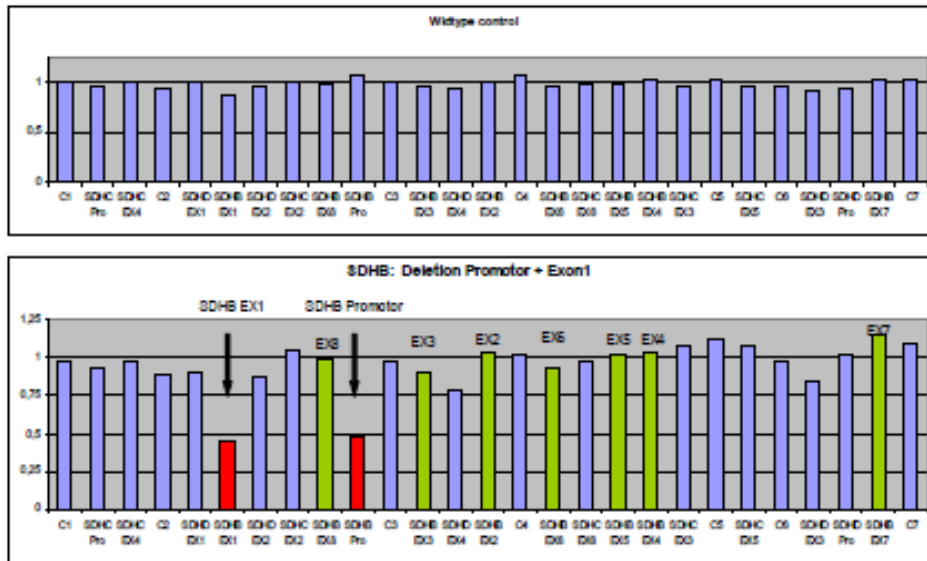


Afbeelding 31: Chromatografie (zogenaamde DHPLC-methode) en sequencing.

A: DHPLC: Men ziet een duidelijk verschil tussen de rode curve en de gestippelde normale curve.

B: boven de bijbehorende sequencing met normale bevinding (WT = wildtype) en onder een met een pijl gemarkeerd dubbel resultaat in blauw (C = cytosine) en zwart (G = guanine)

From Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5, with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).



Afbeelding 32:

Weergave van een grote deletie van het SDHB-gen door middel van de MLPA-methode (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification).

Boven: normale bevinding.

Onder: een mutatie: men verwacht dat van 2 van de corresponderende genen in het onderzochte gedeelte een gen (resp. de desbetreffende exons) ontbreekt. Daardoor geeft de halvering van de hoogte van de balk voor dit gedeelte de mutatie aan. Hier ziet men dit voor SDHB exon 1 (SDHB Ex1) en de bijbehorende promotor (SDHB promotor) (rode balken, pijlen). De andere exons van het SDHB-gen zijn groen getekend en liggen m.b.t. de hoogte bij 1 (= 100%).

Structure en onderzoek van de kandidaat-genen

Het RET-gen

Het RET-gen wordt onderzocht om mutaties te vinden die predisponeren voor Multiple Endocriene Neoplasie type 2, afgekort als MEN 2. De aandoening is beschreven in paragraaf 14. Het RET-gen moet worden onderzocht, wanneer bij de desbetreffende patient of bij een familielid een medullair schildkliercarcinoom aanwezig is. De familiegeschiedenis kan echter ook blanco zijn en kan het feochromocytoom het eerste ziekteverschijnsel zijn.

Het RET-gen bestaat uit 21 exons. Bij bijna alle patiënten met MEN 2 kunnen mutaties van het RET-gen worden vastgesteld. Deze mutaties komen slechts in enkele van de 21 exons voor, daarom moeten alleen deze worden onderzocht. Verder zijn van deze exons sommige heel vaak, andere zelden en nog andere slechts in enkele gevallen door mutaties veranderd. Ten slotte verschilt de ernst van de aandoening bij enkele mutaties aanzienlijk van de andere.

Over de RET-mutaties bestaat op het internet een lijst onder http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m.

De meeste mutaties, voor meer dan 3/4 van de patiënten met MEN 2, vindt men een mutatie in het codon 634, dat in exon 11 ligt. Minder vaak vindt men mutaties in codons 609, 611, 618 en 620 die in exon 10 liggen. De ernstige ziektevorm van MEN 2, die ook als MEN 2B wordt aangeduid, wordt gekenmerkt door een agressief verloop en opvallende kenmerken, zoals een bijzonder lange lichaamsbouw, en gaat meestal gepaard met mutaties van codon 918, dat in exon 16 ligt. Feochromocytomen komen slechts bij 50% van alle patiënten met MEN 2 voor en worden bijna uitsluitend bij mutaties van exon 10, 11 en 16 aangetroffen. In het eigen patiëntenmateriaal van bijna 2000 onderzochte patiënten met feochromocytomen en glomustumoren werd naast mutaties van de genoemde exons slechts in één geval een mutatie

in exon 13 vastgesteld.

Grotere afwijkingen, d.w.z. het ontbreken van een heel of meerdere exons werd bij MEN2 niet beschreven, zodat speciale onderzoeken op grote deleties niet zijn geïndiceerd.

Bij bijna alle patiënten met MEN 2 ontstaat een medullair schildkliercarcinoom dat vastgesteld kan worden door verhoogde calcitonine spiegels in het bloed. Bij normale calcitonine spiegels bij een patient met een feochromocytoom kan een MEN-2 daarom als uitgesloten worden beschouwd. Moleculair-genetisch onderzoek is dan niet nodig..

Het VHL-gen

Het VHL-gen wordt onderzocht om de diagnose ziekte van von Hippel-Lindau te stellen. De aandoening is beschreven in paragraaf 15. Tot de doelgroep behoren vooral patiënten met feochromocytoom die ook hemangioblastomen in hersenen of ruggemerg hebben of angiomen van het netvlies. Dit geldt ook voor familieleden met deze aandoeningen. Omdat dergelijke tumoren o.a. tot beperkingen van het gezichtsvermogen leiden moet er naar gevraagd worden. De tumoren van het centrale zenuwstelsel liggen meestal in de kleine hersenen, in het verlengde merg, of in het ruggemerg. Patiënten met de ziekte van von Hippel-Lindau kunnen ook niercarcinomen ontwikkelen, zodat ook dergelijke tumoren in de familie belangrijke aanwijzingen kunnen zijn. Ten slotte kan een feochromocytoom niet zelden de eerste aanwijzing zijn voor de ziekte van von Hippel-Lindau.

Het VHL-gen bestaat uit 3 exons. Het codeert voor een eiwit (pVHL) van 213 aminozuren. De mutaties betreffen echter alleen de aminozuren 54 tot 213. De mutaties betreffen daardoor de codons 54 tot 213. De benoeming van de nucleotiden is na verloop van tijd veranderd. De nieuwe benoeming omvat 213 nucleotiden. De zogenaamde “Schwarzwald”-mutatie heet volgens de oude benoeming VHL c. 505 T>C, volgens de nieuwe benoeming 292 T>C (p.Y98H).

De tot nu toe beschreven mutaties kunnen op het internet onder <http://www.umd.be/VHL/> worden opgezocht. Mutaties kunnen binnen de exons of op posities +1, +2, -1 en -2 van deze exons liggen.

Daarnaast zijn er mutaties waarbij er sprake is van het ontbreken van grote delen van het VHL-gen. Er kunnen één of meerdere exons ontbreken. Deze mutaties kunnen niet worden vastgesteld met ‘sequencing’. Hiervoor is een speciale analysetechniek noodzakelijk. Momenteel wordt de zogenaamde MLPA-analyse toegepast.

Het SDHA-gen

Het SDHA-gen is een gen dat sinds 2009 in verband is gebracht met erfelijke paragangliomen. Het gen bestaat uit 15 exons, waardoor het onderzoek tijdrovend en duur is. Het is op dit moment niet duidelijk wanneer en bij wie naar mutaties in dit gen moet worden gezocht. Uit onderzoek tot nu toe blijkt dat het wellicht zinvol is als een patient voldoet aan een van de volgende criteria: leeftijd onder 30 jaar, multipele, extradarenale of maligne paragangliomen.

Het SDHB-gen

Het SDHB-gen wordt onderzocht om patiënten met paraganglioom type 4 te herkennen. Het paraganglioom type 4 is beschreven in paragraaf 17.

Patiënten met mutaties van het SDHB-gen kunnen feochromocytomen van de bijnieren, paragangliomen buiten de bijnieren zoals buikholt, bekken of borstkas, als ook glomustumoren ontwikkelen. Zeer zelden zijn bij patiënten met mutaties van het SDHB-gen ook tumoren in andere organen beschreven zoals niercarcinomen maar deze zijn echter veel zeldzamer dan bij de ziekte van von Hippel-Lindau.

Het SDHB-gen bestaat uit 8 exons. In totaal codeert het voor een eiwit (SDHB) van 280 aminozuren, d.w.z. de mutaties kunnen in totaal 280 codons betreffen.

De tot nu toe beschreven mutaties kunnen op het internet onder http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB worden geraadpleegd. Mutaties kunnen binnen de exons of op posities +1, +2, -1 en -2 van deze exons liggen. Deze mutaties worden met de zogenaamde 'sequencing' vastgesteld. Daarnaast zijn er mutaties die het ontbreken van grote delen van het SDHB-gen weergeven. Er kunnen één of meerdere exons ontbreken. Deze mutaties kunnen niet worden vastgesteld met 'sequencing'. Hiervoor is een speciale analysetechniek noodzakelijk. Momenteel wordt in het algemeen de zogenaamde QMPSF-analyse toegepast (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments).

Geselecteerde mutaties van het SDHB-gen die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld, worden beschreven in paragraaf 23.

Het SDHC-gen

Het SDHC-gen wordt geanalyseerd om patiënten met paraganglioom type 3 te herkennen. Het paraganglioom type 3 is beschreven in paragraaf 17. Patiënten met mutaties van het SDHC-gen ontwikkelen in het algemeen uitsluitend glomustumoren. Er zijn slechts enkele patiënten bekend geworden met mutaties van het SDHC-gen en feochromocytomen van de bijnieren, of buiten de bijnieren in buikholte of borstkas. Daarom kan de analyse van het SDHC-gen beperkt worden tot patiënten met glomustumoren.

Het SDHC-gen bestaat uit 6 exons. In totaal codeert het voor een eiwit (SDHC) van 169 aminozuren, d.w.z. de mutaties kunnen in totaal 169 codons betreffen.

De tot nu toe beschreven mutaties kunnen op het internet onder http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC worden geraadpleegd. Mutaties kunnen binnen de exons of op posities +1, +2, -1 en -2 van deze exons liggen. Deze mutaties worden met de zogenaamde 'sequencing' vastgesteld. Daarnaast zijn er mutaties waarbij grote delen van het SDHC-gen ontbreken. Er kunnen één of meerdere exons ontbreken. Om dit vast te stellen is een speciale analysetechniek noodzakelijk. Momenteel wordt in het algemeen de zogenaamde QMPSF-analyse toegepast (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments).

Geselecteerde mutaties van het SDHC-gen die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld, worden beschreven in paragraaf 23.

Het SDHD-gen

Het SDHD-gen wordt geanalyseerd om patiënten met paraganglioom type 1 te herkennen. Het paraganglioom type 1 is beschreven in paragraaf 17. Patiënten met mutaties van het SDHD-gen kunnen feochromocytomen van de bijnieren, buiten de bijnieren in buik, bekken of borstkas, evenals glomustumoren ontwikkelen.

Het SDHD-gen bestaat uit 4 exons. In totaal codeert het voor een eiwit (SDHD) van 160 aminozuren, d.w.z. de mutaties kunnen in totaal 160 codons betreffen.

De tot nu toe beschreven mutaties kunnen op het internet onder http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD worden geraadpleegd.

Mutaties kunnen binnen de exons of op posities +1, +2, -1 en -2 van deze exons liggen. Deze mutaties worden met de zogenaamde sequentiëring vastgesteld. Daarnaast zijn er mutaties die het ontbreken van grote delen van het SDHD-gen weergeven. Er kunnen één of meerdere exons ontbreken.

Deze mutaties kunnen niet worden vastgesteld met de sequentiëring. Hiervoor is een speciale analysetechniek noodzakelijk. Momenteel wordt in het algemeen de zogenaamde QMPSF-analyse toegepast (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Geselecteerde mutaties van het SDHD-gen die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld, worden beschreven in paragraaf 23.

Het SDHAF2-gen (SDH5)

Er werd pas onlangs ontdekt dat mutaties van het SDHAF2-gen bij patiënten met glomustumoren voorkomen. Het bijbehorende syndroom is het paraganglioom type 2 dat in paragraaf 17 wordt beschreven. Tot nu toe betreft het slechts 2 families wereldwijd. Daardoor zijn alleen patiënten met glomustumoren, van wie familieleden eveneens glomustumoren hebben/hadden, kandidaten voor onderzoek van het SDHAF2-gen.

Het SDHAF2-gen bestaat uit 4 exons. Het codeert het voor een eiwit (SDHAF2) van 167 aminozuren, d.w.z. de mutaties kunnen in totaal 167 codons betreffen.

Mutaties kunnen principieel binnen deze exons of op posities +1, +2, -1 en -2 van deze exons liggen. Tot nu toe werd slechts een mutatie beschreven ondanks onderzoek van vele patiënten met glomustumoren.

Het TMEM127-gen

Het TMEM127-gen is een nieuw gen dat in 2009 in verband met erfelijke paraganglionaire tumoren werd beschreven. Het TMEM127-gen bestaat uit 3 exons. Het is niet duidelijk wanneer er naar mutaties van dit gen gezocht moet worden. Tot nu toe zijn mutaties vooral gevonden in patiënten jonger dan 42 jaar en in patiënten met multipole tumoren, tumoren buiten de bijnieren en soms bij maligne tumoren.

Het MAX-gen

Het MAX-gen is een nieuw gen dat in verband met erfelijke paragangliomen werd beschreven. Het MAX-gen bestaat uit 5 exons. Tot nu toe zijn vooral patiënten beschreven die jonger zijn dan 30 jaar met unilaterale of bilaterale tumoren. Er is sprake van paternale overerving hetgeen betekent dat mensen die drager zijn van het gemuteerde gen alleen een tumor krijgen als de mutatie overgerefnd wordt van de vader.

Wanneer moet er mutatieonderzoek plaatsvinden?

Welk gen moet worden geanalyseerd?

De beantwoording van deze vragen berust op de resultaten van onderzoek dat voor een groot deel in Duitsland is uitgevoerd aan de hand van het Internationale Feochromocytoom- en Glomustumorregister dat in Freiburg wordt bijgehouden.

Patiënten met feochromocytomen hebben volgens de algemene veronderstellingen een risico van ongeveer 20% tot 30% om een mutatie te vertonen; patiënten met glomustumoren een risico van ongeveer 27%. Tegen deze achtergrond moeten we de vraag stellen wanneer welke patiënten onderzocht moeten worden en welk gen moet worden geanalyseerd. Er is lange tijd vanuit gegaan dat iedere patiënt een genetisch onderzoek moet worden aangeboden maar er moet rekening gehouden worden met de de kosten die hieraan verbonden zijn.

A Feochromocytomen - aanwijzingen uit de ziektegeschiedenis

Voor een genetisch onderzoek moet er speciale informatie worden verzameld om in te schatten welk gen het meest waarschijnlijk een mutatie vertoont.

De leeftijd waarop de diagnose feochromocytoom gesteld is is bij patiënten met mutaties duidelijk lager dan bij patiënten met sporadische feochromocytomen. Er kan geen precieze grens worden aangegeven.

Verder moet de co-morbiditeit betrokken worden bij het beoordelen of genetisch onderzoek nodig is. Na de operatie van een medullair schildkliercarcinoom kan het onderzoek worden beperkt tot de analyse van het RET-gen, bij angiomen van het oog of het centrale zenuwstelsel tot het VHL-gen. Bij niercarcinomen moet eerst het VHL-gen en daarna het SDHB worden geanalyseerd.

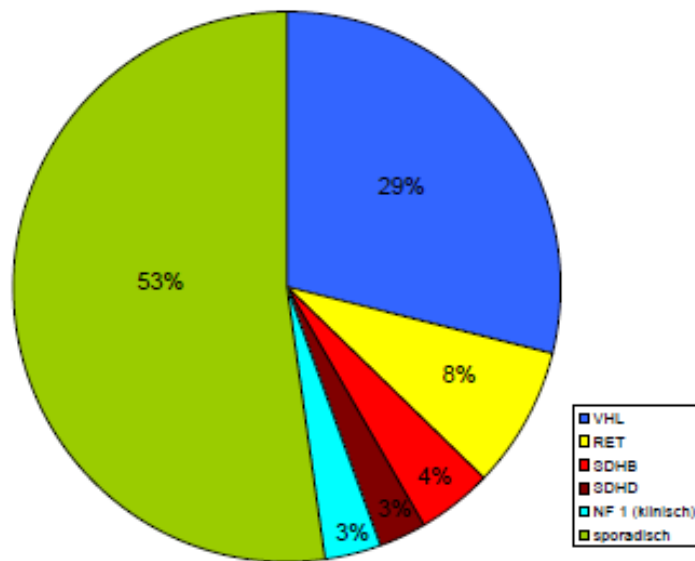
Bij patiënten met feochromocytoom en glomustumor moeten het SDHD-gen en SDHB-gen worden geanalyseerd. Bij patiënten met neurofibromen en andere verschijnselen van een neurofibromatose type 1 kunnen genetische onderzoeken achterwege blijven. Er kan met zekerheid van worden uitgegaan dat er een mutatie van het NF 1-gen aanwezig is.

Er moet altijd een familie- resp. stamboomanalyse worden uitgevoerd. Hierbij moet naar de genoemde ziektes worden gevraagd. Deze levert eventueel aanwijzingen op van de waarschijnlijke genen die mogelijk gemuteerd zijn.

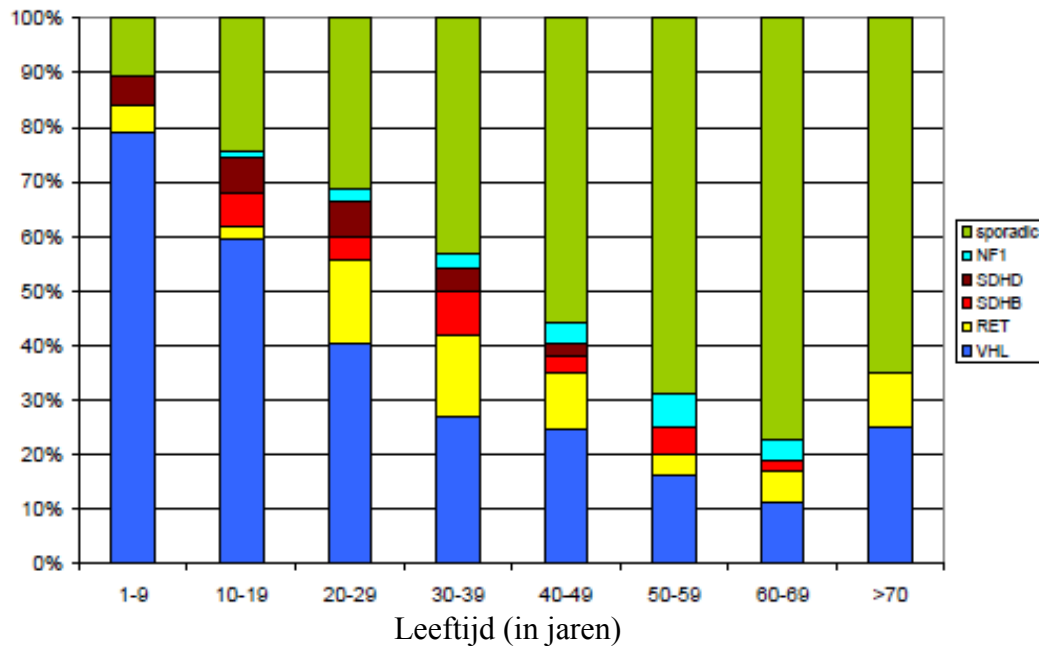
Wanneer men alleen de patiënten met jonge leeftijd beschouwt (< 45 jaar bij diagnose), een positieve familieanamnese met meer dan één feochromocytoom (multiple feochromocytomen), met een buiten de bijniere in de buikholte gelegen feochromocytoom (extra-adrenale feochromocytomen), met een feochromocytomen in de borstkas (thoracale feochromocytomen) en met een kwaadaardig feochromocytoom (maligne feochromocytomen), vindt men indelingen zoals deze in de diagrammen worden weergegeven (afb. 33 tot 38). In de wetenschappelijke literatuur zijn verschillende algoritmes te vinden waarmee naar specifieke mutaties gezocht kan worden.

B Glomustumoren - aanwijzingen uit de ziektegeschiedenis

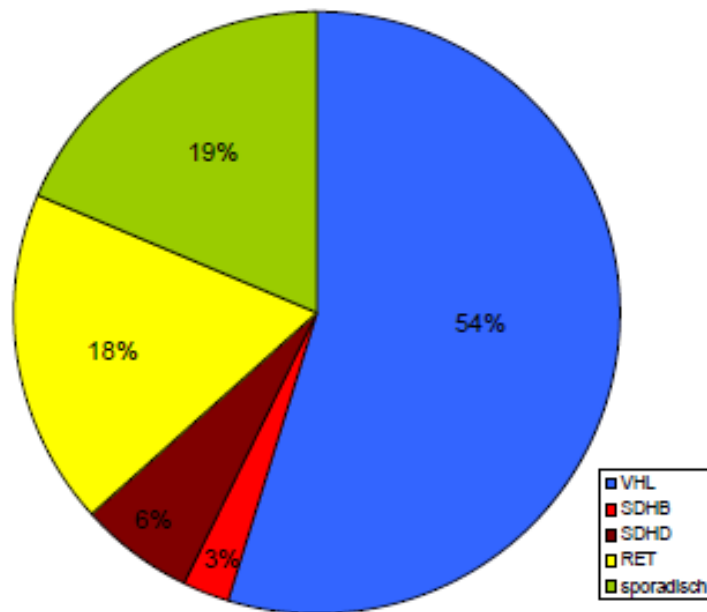
Bij patiënten met glomustumoren kunnen de in aanmerking komende genen worden beperkt tot SDHB, SDHC en SDHD. Glomustumoren komen weliswaar ook voor bij de MEN 2, de VHL ziekte en de NF 1. Zij treden echter pas op na de manifestatie van typische laesies van de desbetreffende ziekte. De analyse van de genen RET, VHL en NF 1 is daardoor bij patiënten met glomustumoren niet geïndiceerd voor zover zij geen andere typische afwijkingen vertonen. De criteria jonge leeftijd, multiple glomustumoren, gelijktijdige aanwezigheid van feochromocytomen, en maligniteit van de glomustumor leveren dan ook aanwijzingen op om uit de genen SDHB, SDHC en SDHD het gen te kiezen dat het meest waarschijnlijk door mutatie is veranderd. Een leeftijdsgrens lijkt zinvol op 40 jaar. Multiple tumoren, gelijktijdige aanwezigheid van feochromocytomen en/of een familieanamnese voor glomustumoren pleiten voor mutaties van het SDHD-gen; en maligniteit voor mutaties van het SDHB-gen.



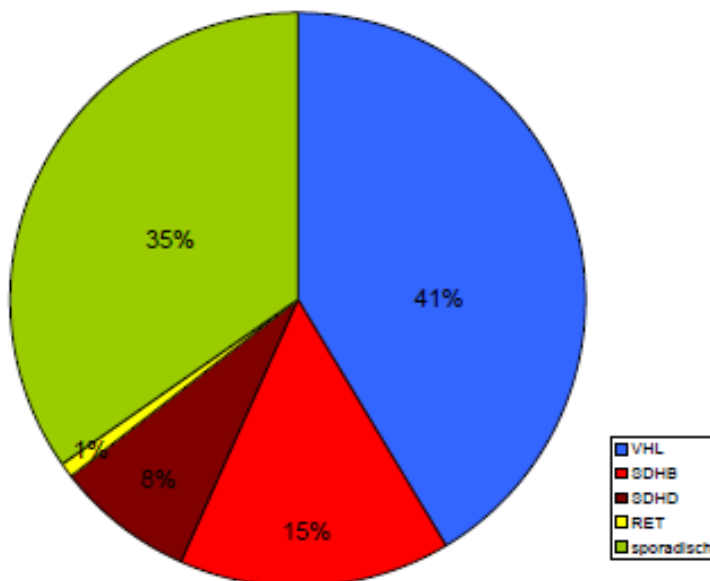
Afbeelding 33: Mutatieverdeling bij 698 patiënten met feochromocytomen



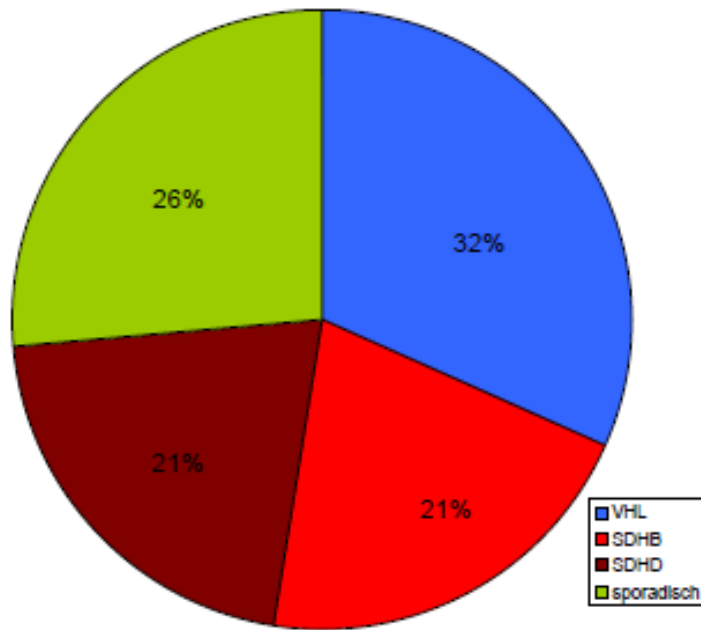
Afbeelding 34: Verdeling van de mutaties bij patiënten met feochromocytomen
 De patiënten worden weergegeven in decaden, d.w.z. alle patiënten van 1 - 9, 10 - 19 jaar enz. samengevoegd en als 100% aangegeven. De kleurencode geeft aan hoeveel patiënten sporadische tumoren en hoeveel patiënten tumoren hebben, waaraan een mutatie in de desbetreffende genen ten grondslag ligt.



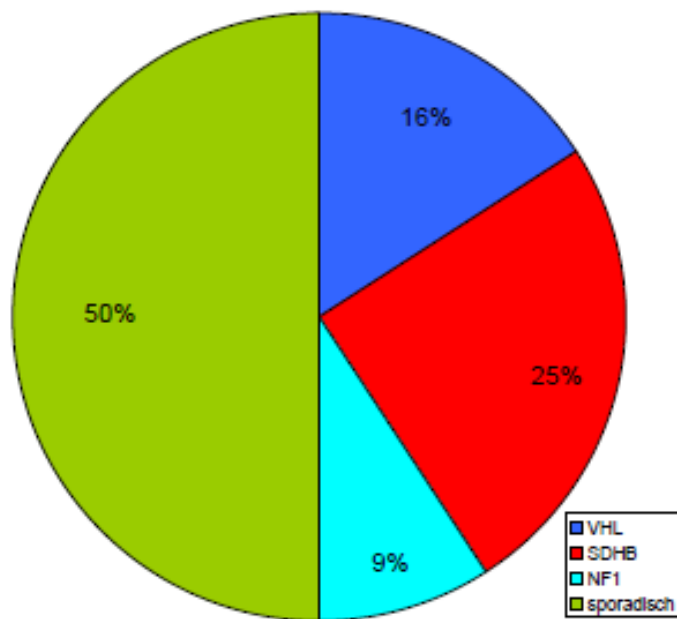
Afbeelding 35: Verdeling van de mutaties bij patiënten met multiple feochromocytomen



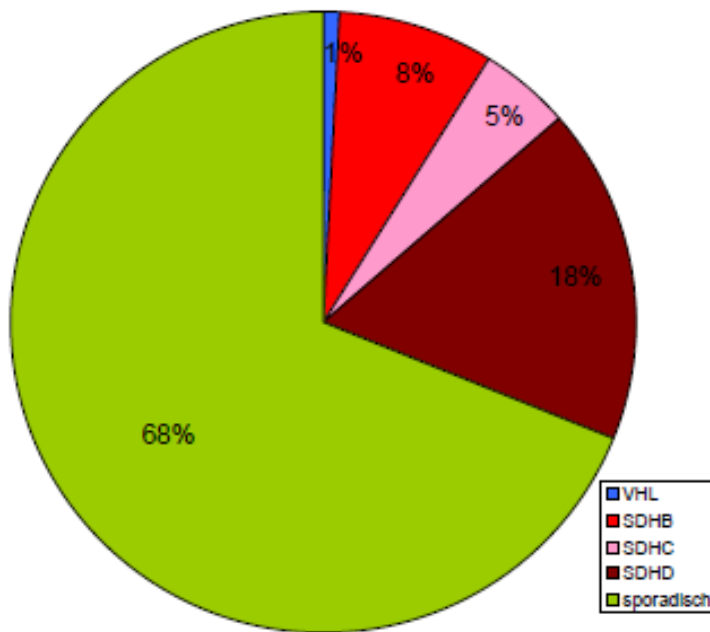
Afbeelding 36: Verdeling van de mutaties bij patiënten met extra-adrenale, abdominale feochromocytomen



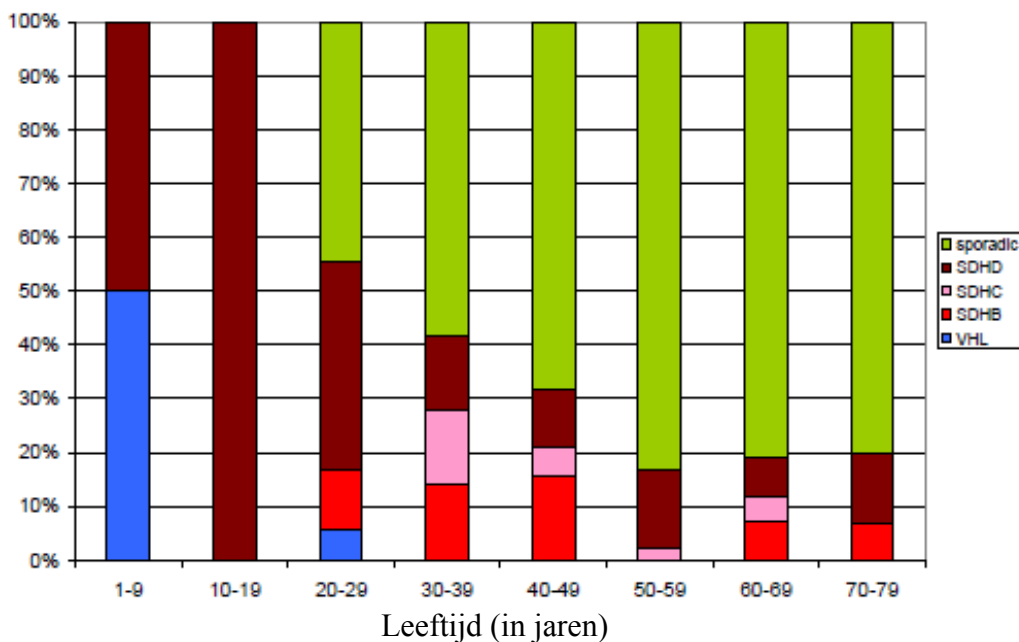
Afbeelding 37: Verdeling van de mutaties bij patiënten met thoracale feochromocytomen



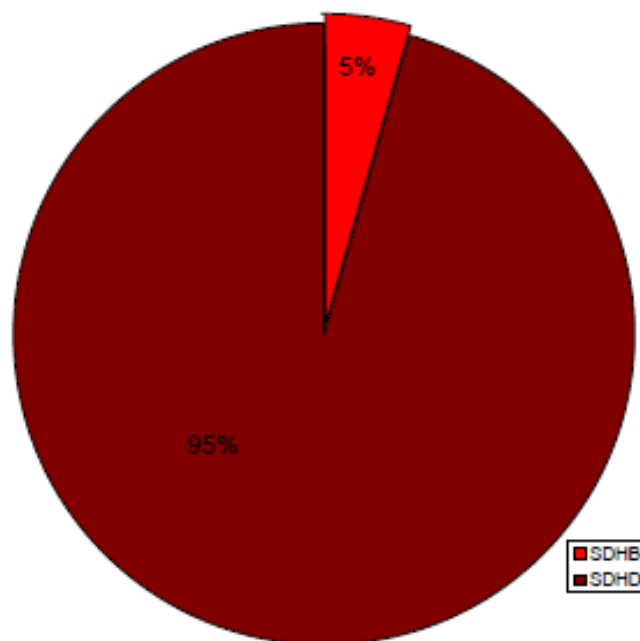
Afbeelding 38: Verdeling van de mutaties bij patiënten met maligne feochromocytomen



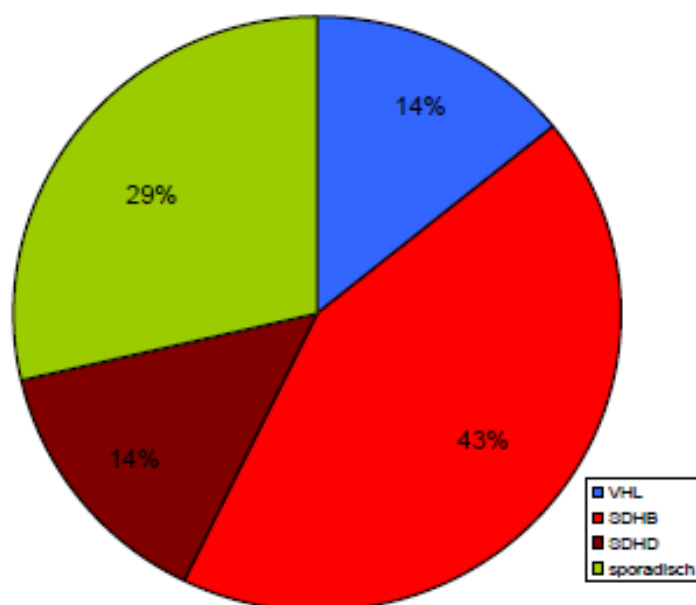
Afbeelding 39: Mutatieverdeling bij 259 patiënten met glomustumoren
 Freiburger Register für Deutschland, Abschlußbericht 1.3.2007 Deutsche Krebshilfe, project 106024



Afbeelding 40: Mutaties bij patiënten met glomustumoren
 De patiënten worden weergegeven in decaden, d.w.z. alle patiënten van 1 - 9, 10 - 19 jaar enz. samengevoegd en als 100% aangegeven. De kleurencode geeft aan hoeveel patiënten sporadische tumoren en hoeveel patiënten tumoren hebben, waaraan een mutatie in de desbetreffende genen ten grondslag ligt.



Afbeelding 41: Verdeling van de mutaties bij patiënten met multiple glomustumoren



Afbeelding 42: Mutatieverdeling bij patiënten met maligne glomustumoren

Samenvatting voor patiënten met een enkel, goedaardig en in de bijnieren gelokaliseerd feochromocytoom

Alle genen: mutaties zijn heel onwaarschijnlijk bij patiënten die bij de diagnose van het feochromocytoom ouder zijn dan 30 jaar, voor zover zij geen verdere aanwijzingen vertonen met betrekking tot familieanamnese, tumorlokalisatie, tumoraantal of kwaadaardigheid.

RET: bij alle patiënten met een RET-mutatie bij wie vóór of kort na het mutatieonderzoek een medullair schildklier carcinoom vastgesteld. Dit ging gepaard met een verhoging van de calcitoninespiegel in het bloed. De mutaties lagen uitsluitend in exons 10, 11, 13 en 16. Een analyse van het RET-gen is alleen zinvol, wanneer het calcitonine verhoogd is, of een medullair schildklier carcinoom bekend is.

VHL: ongeveer een derde van de patiënten heeft een angiomatosis retinae, of een hemangioblastoom van het centrale zenuwstelsel. Nog een derde heeft een familieanamnese voor tumoren uit het VHL-spectrum. De analyse van het VHL-gen is daarom zinvol.

SDHD: ongeveer de helft van de patiënten heeft glomustumoren. Eveneens ongeveer de helft heeft een familieanamnese voor feochromocytomen of glomustumoren. Een test is zinvol.

SDHB: een familieanamnese voor feochromocytomen en glomustumoren komt zelden voor. Meer dan één tumor of één glomustumor komt zelden voor. Een test is zinvol.

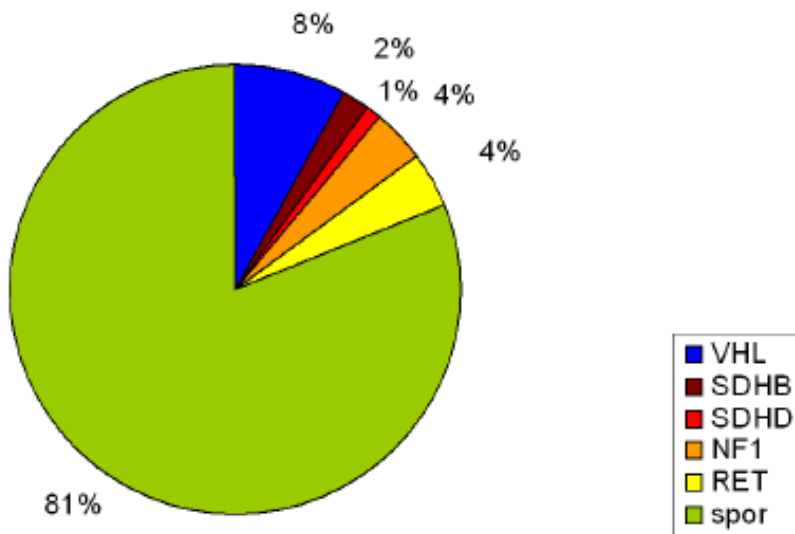
NF1: alle patiënten vertonen huid- of oogveranderingen passend bij NF1. Een test van het NF1-gen kan achterwege blijven.

SDHC: in de bijnieren gelegen tumoren zijn heel zeldzaam. Een test is niet zinvol.

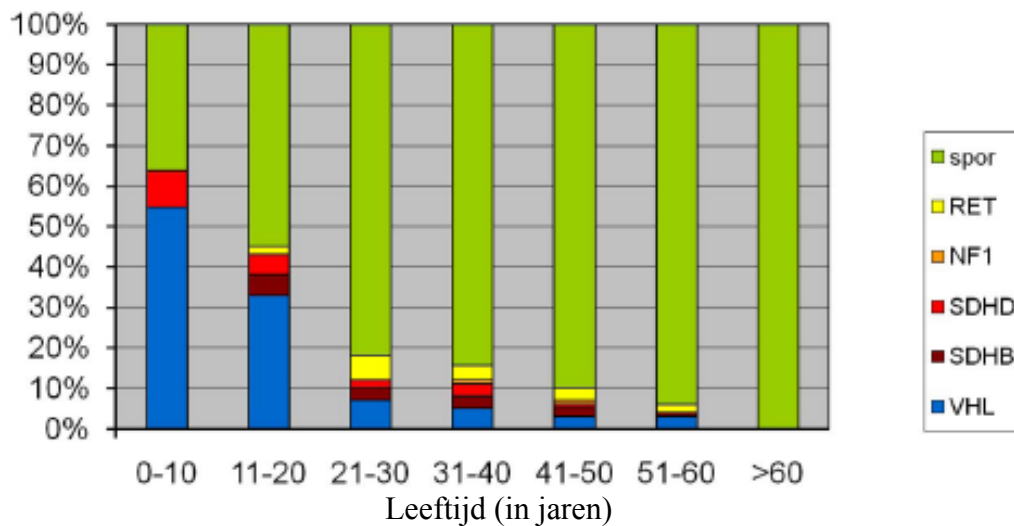
SDHAF2: in de bijnieren gelegen tumoren worden niet beschreven. Een test is niet zinvol.

TMEM127: er is tot nu toe een bericht aanwezig over dit ziektebeeld. Een test kan zinvol zijn.

De bevindingen bij eenzijdig goedaardige, in de bijnieren gelegen tumoren zijn samengevoegd in afb. 43 en 44. Men kan herkennen dat na een uitvoerige familieanamnese en samenvoeging van de belangrijkste klinische bevindingen (huidstatus, calcitonine in het serum) bij patiënten met een leeftijd boven 40 jaar een mutatie in een kandidaat-gen zeer zelden is.



Afbeelding 43:
Verdeling van de mutatie bij patiënten met een eenzijdige, goedaardige, in de bijnieren gelegen feochromocytoom



Afbeelding 44:
Verdeling van de mutaties bij patiënten met een eenzijdige, goedaardige, in de bijnieren gelegen feochromocytoom als functie van leeftijd.

15. Multiple endocriene neoplasie type 2 (MEN 2) en feochromocytoom

De multiple endocriene neoplasie type 2 (MEN 2) (afb. 45) is een erfelijke tumorziekte die is gebaseerd op mutaties van het zogenaamde RET-gen (rearranged in transfection). Er worden 3 subvormen onderscheiden:

MEN2A	Medullair schildkliercarcinoom, feochromocytoom en bijschildklierhyperplasie
MEN2B	Medullair schildkliercarcinoom, feochromocytoom en constitutionele anomalieën met marfanoïde lange lichaamsbouw en neurinomen van de tong, conjunctiva en van het colon
FMTC	Familiaal medullair schildkliercarcinoom (= Familial Medullary Thyroid Carcinoma), waarbij het alleen om de schildklier gaat. Feochromocytomen komen niet voor bij FMTC.

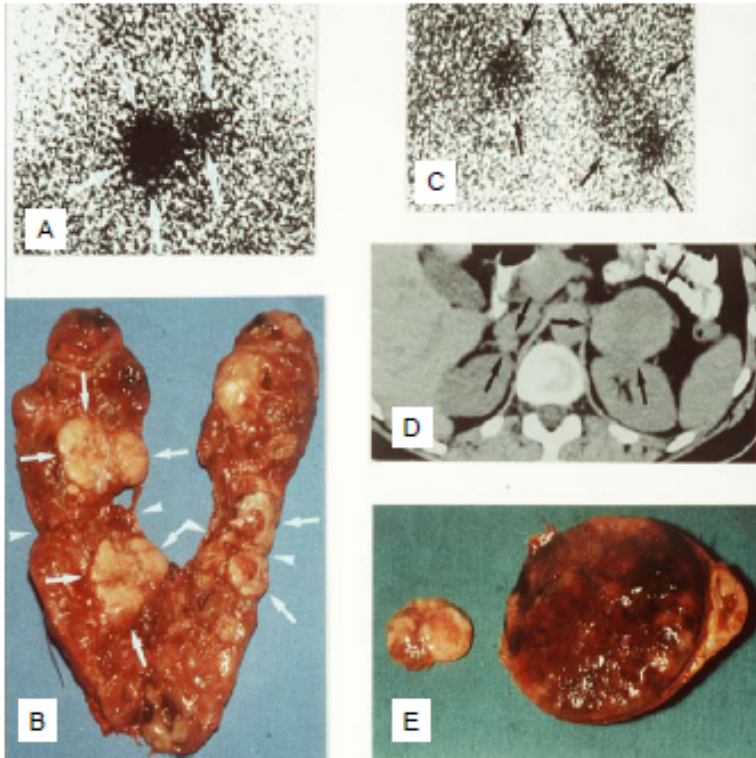
Uit het oogpunt van de preventie staat het medullaire schildkliercarcinoom (MTC) in het middelpunt van de belangstelling. Het ontwikkelt zich uit de parafolliculaire cellen van de schildklier, de zogenaamde C-cellen, die calcitonine produceren. Als voorfase van het MTC ontstaat een C-cel-hyperplasie. Medullaire schildkliercarcinomen metastaseren in de regionale lymfeklieren van de hals en de voorste borstkas.

Metastasen op afstand worden vooral in botten, lever en longen gevonden. De behandeling is moeilijk, wanneer er metastasen op afstand aanwezig zijn. Het doel van de preventie is het MTC vroeg te ontdekken en te behandelen voordat het metastasen vormt. Dit kan worden bereikt door familieonderzoek, dus door familieleden van mutatiedragers moleculair-genetisch te onderzoeken. Momenteel wordt aanbevolen dat bij mutatiedragers die gepredisponeerd zijn voor een MEN2A, de schildklier op 6-jarige leeftijd wordt verwijderd. Bij mutatiedragers met een predispositie voor MEN 2B wordt dit zelfs al in het eerste levensjaar aanbevolen omdat het MTC zich bij MEN 2B aanzienlijk agressiever gedraagt. Het spectrum van mutaties van het RET-gen wordt vermeld in paragraaf 22. Verreweg de meeste mutaties betreffen het codon 634 dat in exon 11 ligt. Andere mutaties die voor MEN2A predisponeren, betreffen codons 609, 611, 618 en 620 in exon 10. Mutaties van codon 918 in exon 16 predisponeren voor bijna alle gevallen van MEN 2B.

Het feochromocytoom treedt bij MEN2A en MEN2B in ongeveer 50% van de patiënten op. Bekend zijn zowel gelijktijdig optreden in beide bijniëren, evenals de ontwikkeling van een tweede tumor in de contralaterale bijnier jaren later.

De feochromocytomen zijn bij MEN2 bijna altijd in de bijniëren gelokaliseerd. Zeer zelden komen zij in het retroperitoneum extra-adrenaal voor, terwijl thoracale of in het halsgedeelte gelegen paragangliomen bij MEN2 zeldzaam zijn. De leeftijd bij het optreden van symptomatische MEN2-geassocieerde feochromocytomen ligt tussen 15 en 75, gemiddeld 35 jaar. Maligne feochromocytomen zijn bij MEN2 zeer zeldzaam.

De RET-mutaties in het Internationale Feochromocytoom Register in Freiburg worden samengevat in paragraaf 22. Wanneer bij een feochromocytoom-patiënt een RET-mutatie wordt vastgesteld, is het raadzaam de endocrinologische diagnostiek voor MEN2 uit te voeren (tabel 4). Calcitonine moet worden bepaald, basaal en 2 en 5 minuten na toediening van pentagastrine (zogenaamde pentagastrine-test – deze stoff is echter binnenkort niet meer beschikbaar). Deze test toont bijna alle MTC aan. De bepaling van calcium en parathormoon (PTC) dient voor de diagnostiek van een te actieve functie van de bijschildklier. Voor de chirurgische techniek en de nazorg na de operatie van een MTC moet speciale informatie worden aangevraagd.



Afbeelding 45:

Multiple endocriene neoplasie type 2 (MEN 2). 44-jarige patiënt.

A en B: medullair schildklier carcinoom; MIBG-scintigrafie (A, C) en operatiepreparaat (B) met dubbele tumor (lange pijlen; de pijlpunten wijzen naar de weefselbrug van het ingesneden en opengeklapte preparaart).

C-E: Feochromocytoom aan weerszijden (D: CT, horizontale afbeelding)

From Neumann HPH. The Keio J Med 2005;5:15-21 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Tabel 4:

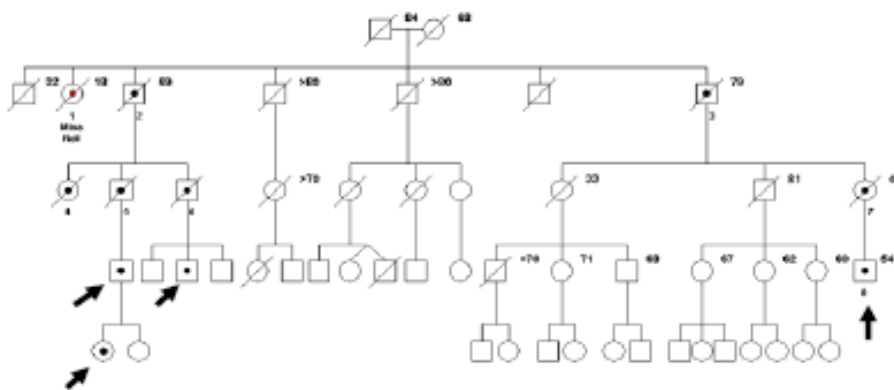
Preventief programma bij multiple endocriene neoplasie type 2

Calcitonine in het serum voor én 2 én 5 minuten na stimulatie met pentagastrine

Parathormoon, calcium, fosfaat in het serum

Als voorbeeld van een familie met multiple endocriene neoplasie type 2 is in afbeelding 46 de stamboom van de zogenaamde klassieke familie weergegeven.

Het is de familie van de patiënte Minna Roll, bij wie de arts in Freiburg, Felix Fränkel, in 1886 een dubbelzijdige bijniertumor heeft beschreven. Op grond van de beschrijving van het ziektebeeld, de bevindingen van het weefselonderzoek en door bevestiging in 2007 van de mutatie bij nog levende familieleden bleek er bij de eerste patiënte sprake te zijn van een bilateraal feochromocytoom in het kader van een MEN 2A syndroom.



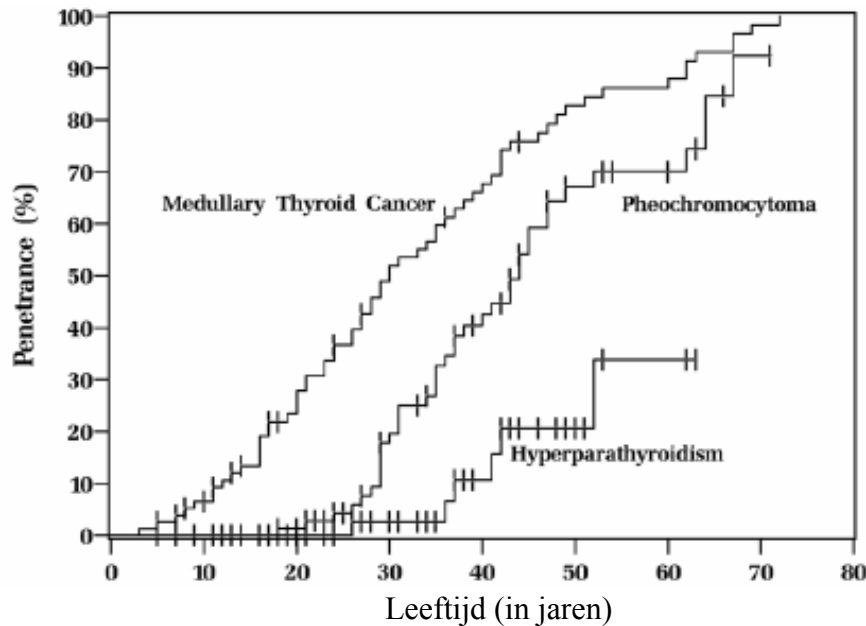
Afbeelding 46:

Stamboom van de „klassieke“ familie met multiple endocriene neoplasie type 2. De ziektegeschiedenis van Minna Roll (zie stamboom) werd in 1886 beschreven, de mutatie werd in Freiburg in 2007 aangetoond. De pijlen duiden op levende familieleden die de mutatie hadden die Minna Roll ook moet hebben gehad: RET Codon 634 cysteïne > tryptofaan (Cys634Trp resp. C634W).

From Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5, with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Penetrantie

Om het risicoprofiel van patiënten met mutaties te beschrijven moeten in het ideale geval zo veel mogelijk personen met dezelfde mutatie worden onderzocht op het optreden van het medullaire schildkliercarcinoom (MTC), feochromocytoom en de te actieve bij schildklier (HPT). Wat betreft het MTC werden de operatiebevindingen van de schildklier en/of de hormoonmetingen van calcitonine in het bloed verzameld. Voor het feochromocytoom de operatiebevindingen, MRI-of CT-bevindingen van de bijniereën en catecholamine-metingen. Voor de te actieve bij schildklier (bij schildklierhyperplasie) werden calcium en parathormoon in het bloed gemeten. Dergelijke onderzoeken werden door ons voor de mutatie RET p. C634W aan de hand van 92 mutatiedragers overlegd (afb. 47).

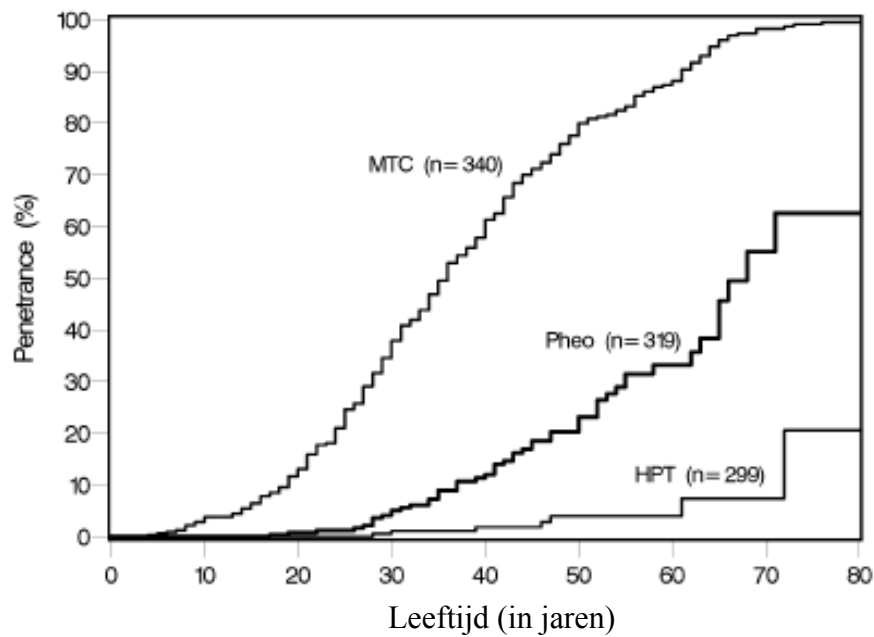


Afbeelding 47:

Penetrantie voor het optreden van medullair schildkliercarcinoom (Medullary Thyroid Cancer), feochromocytoom (Pheochromocytoma) en een te actieve functie van de bijnierschijndklier (Hyperparathyroidism) bij patiënten met de mutatie RET codon 634 cysteïne > tryptofaan (Cys634Trp resp. C634W).

From Milos I et al. Endocrine-Related Cancer 2008 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

De penetrantie (het tot uiting komen als ziekte) van het medullair schildkliercarcinoom is 52% op de leeftijd van 30 en 83% op de leeftijd van 50 jaar; voor een feochromocytoom is de penetrantie 20% op de leeftijd van 30 en 67% op de leeftijd van 50 jaar, en voor een te actieve functie van de bijnierschijndklier is de penetrantie 3% op de leeftijd van 30 en 21% op de leeftijd van 50 jaar.



Afbeelding 48:

Penetrantie voor het optreden van medullair schildkliercarcinoom (MTC), feochromocytoom (Pheo) en een te actieve functie van de bij schildklier (HPT) bij patiënten met mutaties van het RET-gen in exon 10 (codons 609, 611, 618, 620)

From Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Voor patiënten met mutaties van het exon 10, d.w.z. van codons 609, 611, 618 en 620, werden de penetrantiegegevens in een vanuit Freiburg opgebouwd internationaal consortium samengesteld (afb. 48). De in totaal 340 mutatiedragers leverden 22 verschillende mutaties op, waarbij de vergelijking van het risicoprofiel tussen de verschillende codons niet verschilde. Voor de leeftijd van 50 jaar trad een penetrantie voor het MTC op van 57%, voor het feochromocytoom van 23% en voor een HPT van 4%.

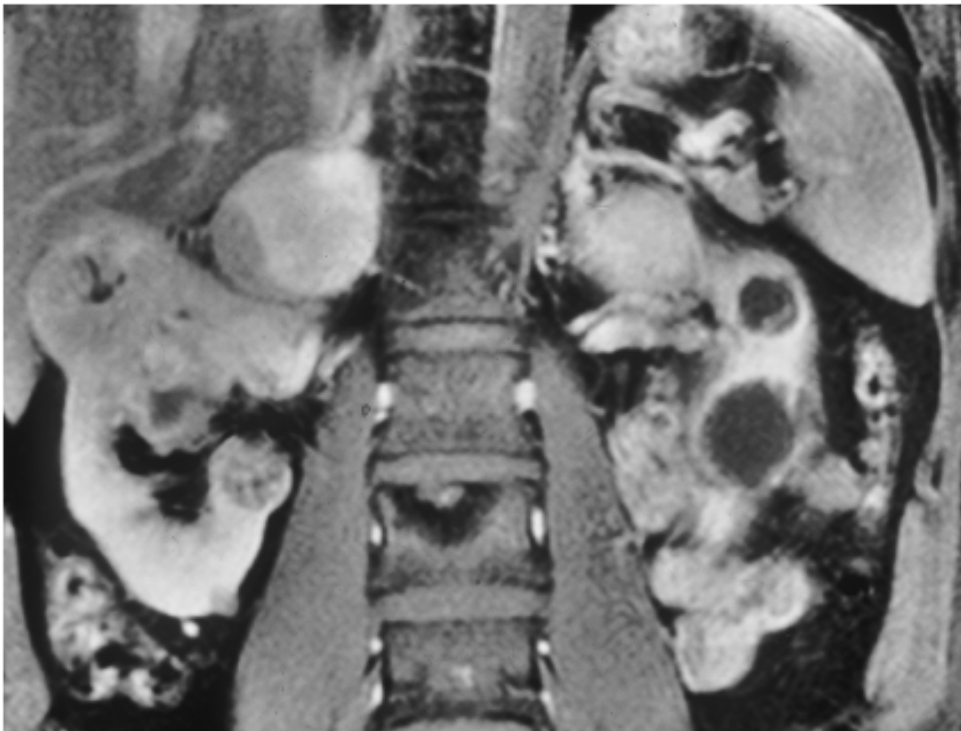
Uitvoerige gegevens over de penetrantie vindt u in de vakliteratuur.

16. Ziekte van von Hippel-Lindau en feochromocytoom

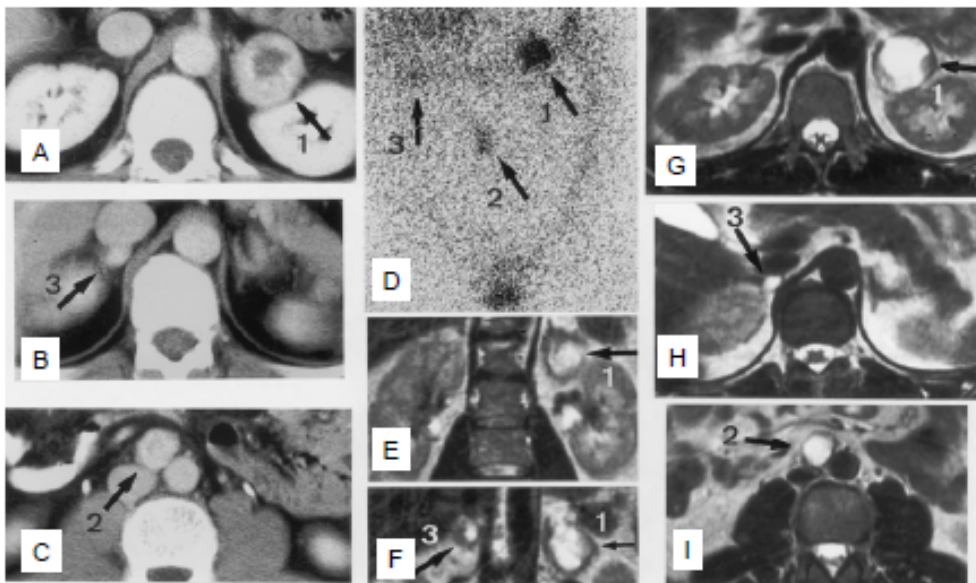
Voor de ziekte van von Hippel-Lindau is een aparte informatiebrochure voor betrokkenen en artsen beschikbaar (Alsmeier und Neumann 2010). Daarom wordt hier de ziekte van von Hippel - Lindau alleen vanuit het oogpunt van het feochromocytoom beschreven. Preventie biedt bij de ziekte van von Hippel - Lindau grote mogelijkheden, omdat de meeste afwijkingen goed te behandelen zijn wanneer ze tijdig worden herkend. Dit geldt in de eerste plaats voor de angiomen van het netvlies van de ogen (lasertherapie), de hemangioblastomen van de kleine hersenen, de hersenstam en het ruggenmerg (neurochirurgische resectie), de niercarcinomen (orgaansparende resectie) en de feochromocytomen (endoscopische resectie). Als voorbeeld worden in afbeelding 49 en 50 feochromocytomen bij de ziekte van von Hippel-Lindau en in afbeelding 51 de belangrijkste andere afwijkingen van de ziekte weergegeven.

Afhankelijk van het optreden van feochromocytomen wordt de ziekte van von Hippel-Lindau vaak ingedeeld in type 1 (overwegend zonder feochromocytoom) en type 2 (overwegend met feochromocytoom). Type 2 wordt nog verder onderverdeeld: meestal zonder niercarcinoom (type 2A), vaak met niercarcinoom (type 2B) en families die alleen feochromocytomen hebben en een mutatie van het gen van von Hippel-Lindau aantonen (type 2C).

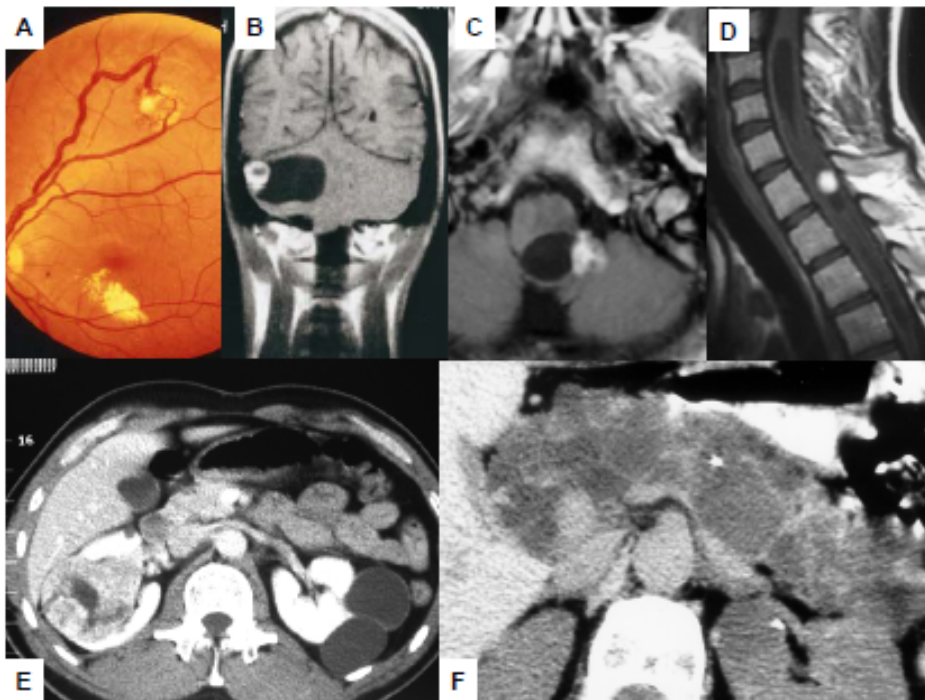
De ziekte van von Hippel-Lindau is gebaseerd op mutaties van het VHL-gen. Daarbij komen feochromocytomen voor bij vele mutaties die over alle exons zijn verdeeld. Mutaties die in het Internationale Feochromocytoom Register in Freiburg werden vastgesteld en de bij deze mutaties geobserveerde tumoren in andere organen, worden in een lijst in paragraaf 22 vermeld. Bij patiënten met een feochromocytoom, waarbij een mutatie van het VHL-gen werd vastgesteld, moet een klinisch onderzoeksprogramma worden uitgevoerd dat is gericht op het opsporen van deze laesies. Het programma is vermeld in tabel 5.



Afbeelding 49:
Ziekte van von Hippel-Lindau met bilaterale feochromocytomen van de bijnieren en bilateraal, ten dele cystisch niercarcinoom. MRI van 34-jarige patiënt



Afbeelding 50:
30-jarige patiënt met bilateraal feochromocytoom van de bijnieren (1, 3) en feochromocytoom buiten de bijnieren in de buikholte (2)
A-C: CT scan, D: MIBG-scintigrafie (frontweergave), E, F: coronaire (frontale) MRI, G-I: horizontale MRI. Alle 3 tumoren werden laparoscopisch verwijderd.



Afbeelding 51:

Veranderingen van de ziekte van von Hippel-Lindau buiten het paraganglionaire systeem: angioom van het netvlies (A), hemangioblastomen van het centrale zenuwstelsel: kleine hersenen (B, frontweergave), hersenstam (C, weergave van boven), ruggenmerg, halsgebied, zijweergave (D), niercarcinoom van de rechternier en nierencystes links (E), talrijke cystes van de alvleesklier (F)
From Neumann HP et al Contrib Nephrol (Karger) 2001;136:193-207 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Tabel 5: Preventief programma ziekte van von Hippel-Lindau

- Retinoscopie (netvliesonderzoek door oogarts)
- Kernspintomografie (MRI) hoofd
- Kernspintomografie (MRI) ruggenmerg
- Kernspintomografie (MRI) abdomen
- Metanefrinesin 24-uurs urine of in het plasma

17. Feochromocytoom en neurofibromatose type 1 (NF 1)

Neurofibromatose type 1, ook morbus Recklinghausen genoemd, wordt gedomineerd door multiple neurofibromen van de huid. Het is een erfelijke ziekte met een hoog spontaan mutatiepercentage en is gebaseerd op mutaties van het NF1-gen op chromosoom 17 (17q11.2). Andere typische veranderingen zijn café-au-laitvlekken van de huid, zomersproetachtige vlekken in de oksels en bruine vlekjes in de iris (Lisch nodulen) (afb. 52 - 54). Daarnaast komen verschillende goed- en kwaadaardige tumoren voor, die uitgaan van het zenuwweefsel of van endocriene organen.

Patiënten met feochromocytoom en neurofibromatose type 1 zijn zeldzaam. In het Internationalen Feochromocytoom Register in Freiburg is het ongeveer 5%. Ook in patiëntenseries over neurofibromatose type 1 komen feochromocytomen zelden voor; slechts ongeveer 3% van deze patiënten heeft deze tumor. Daarom zijn er maar weinig berichten over patiëntenseries met NF1 en feochromocytomen.

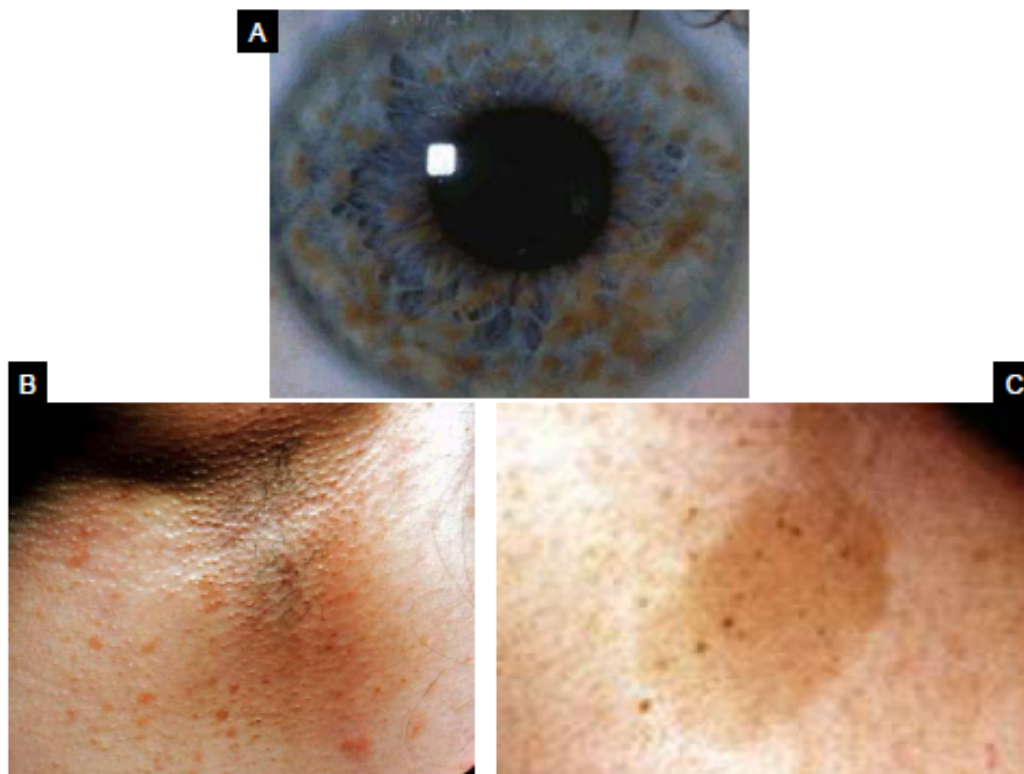
Aan de ziekte liggen mutaties van het NF1-gen ten grondslag. Het NF1-gen bestaat uit 57 exons en is daardoor één van de grootste genen van de mens. Het onderzoek hiernaar is dan ook tijdrovend en duur. Het onderzoek wordt bemoeilijkt door het grote aantal van 36 zogenaamde pseudogenen. Ook de analyse op het ontbreken van grotere gedeelten van het gen (grote deleties) is moeizaam.

In 2006 en 2007 heeft de werkgroep in Freiburg 3 publicaties gepresenteerd, waarin moleculairgenetische en klinische bevindingen van patiënten met NF1 en feochromocytomen werden onderzocht. De wezenlijke bevindingen met belang voor de praktijk zijn de volgende: bij ongeveer 90% van deze patiënten kan de mutatie van het NF1-gen worden vastgesteld. De mutatie levert echter geen verdere aanwijzingen voor een bepaald patroon bij de vorming van deze ziekte op. Anderzijds werd er evenmin een toename van feochromocytomen bij speciale mutaties van het NF1-gen gevonden. Een derde bevinding geeft aan dat mutaties van het NF1-gen alleen bij patiënten werden gevonden die ook huidveranderingen hadden in het kader van een NF1. Uit deze onderzoeken blijkt dat mutatieonderzoek van het NF1-gen om klinische en financiële redenen voor de praktijk niet kan worden aanbevolen.

Bij NF1 liggen de feochromocytomen meestal in de bijnieren; bij 20% van de patiënten aan beide kanten. 12% van de patiënten heeft een maligne feochromocytoom. Slechts 16% van deze patiënten heeft een familieanamnese voor NF1.



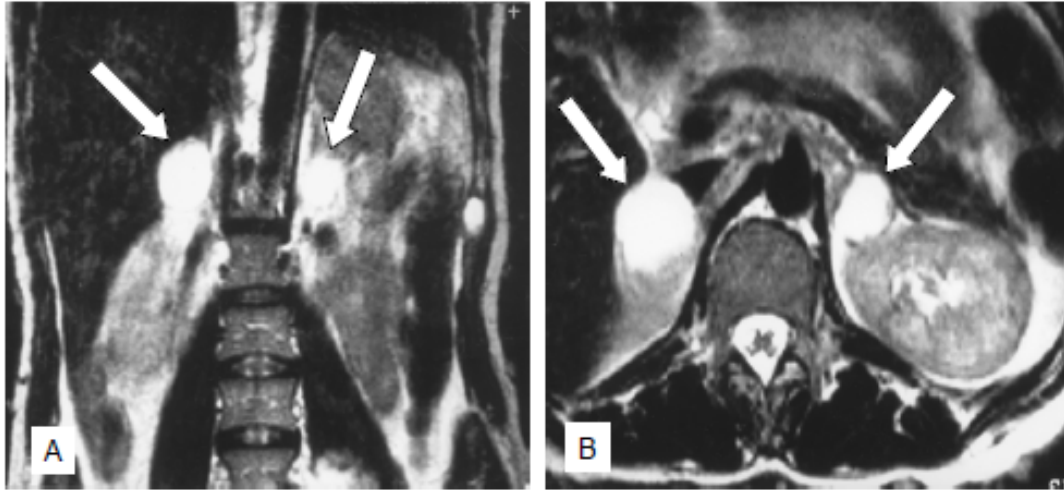
Afbeelding 52: Neurofibromatose met talrijke neurofibromen van de huid



Afbeelding 53: Neurofibromatose Recklinghausen.

A. Lisch noduli van de iris. *From Bausch et al. J Clin Endocrinol Metab 2006 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).*,

- B. Zomersproetachtige vlekjes in de oksel. *From Neumann HPH et al The Keio J Med 2005;5:15-21 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).*
- C. Zogenaamde café-au-lait vlek.



Afbeelding 54:
 Bilateraal feochromocytoom van de bijnieren bij neurofibromatose type 1. MRI-scan in frontale (A) en horizontale (B) projectie)

Bij NF1 komen heel zelden ook andere endocriene tumoren voor naast feochromocytomen. Beschreven zijn het medullair schildkliercarcinoom, bijschildklieradenomen en eilandceltumoren van de pancreas.

18. De paraganglioom syndromen type 1 t/m type 4

Paraganglioom syndromen (PGL) zijn erfelijke ziektes die gepaard gaan met de ontwikkeling van feochromocytomen en glomustumoren. Er worden 4 typen onderscheiden: De classificatie volgt uit het jaar waarin zij werden beschreven; in het jaar 2000 (type 1), daarvoor (type 2) of daarna (type 3 en type 4). De aanduiding "paraganglioom syndroom" berust op het feit dat eerst alleen patiënten met glomustumoren (schedelbasis en halsparaganglioma) in wetenschappelijke artikelen werden beschreven. De toewijzing van de patiënten tot de 4 typen vindt tegenwoordig plaats conform de moleculair-genetische bevindingen. Patiënten met PGL 1 hebben mutaties van het SDHD-gen; patiënten met PGL 2 hebben mutaties van het SDHAF2-gen; patiënten met PGL 3 hebben mutaties van het SDHC-gen en patiënten met PGL 4 hebben mutaties van het SDHB-gen.

<u>Benoeming</u>	<u>Gen</u>	<u>Chromosomale lokalisatie</u>
Paraganglioom syndroom type 1	SDHD	11q23
Paraganglioom syndroom type 2	SDHAF2(SDH5)	11q13
Paraganglioom syndroom type 3	SDHC	1q21-23
Paraganglioom syndroom type 4	SDHB	1q36
Paraganglioom syndroom niet benoemd	SDHA	5p15.33

<u>Veranderd gen</u>	<u>Ziekte</u>
SDHA	Paraganglioom syndroom niet benoemd
SDHB	Paraganglioom syndroom type 4
SDHC	Paraganglioom syndroom type 3
SDHD	Paraganglioom syndroom type 1
SDHAF2 (SDH5)	Paraganglioom syndroom type 2

Table 6 Paraganglioom syndromen en naamgeving

Paraganglioom type 1 (PGL 1)

Patiënten met paraganglioom type 1 hebben mutaties in het SDHD-gen. Er is sprake van mutaties in één van de 4 exons die men met de sequentiëring registreert, of van grote deleties met het ontbreken van één of meerdere exons die men met de QMPSF-methode registreert (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). PGL 1 komt het meeste voor bij de paragangliomen.

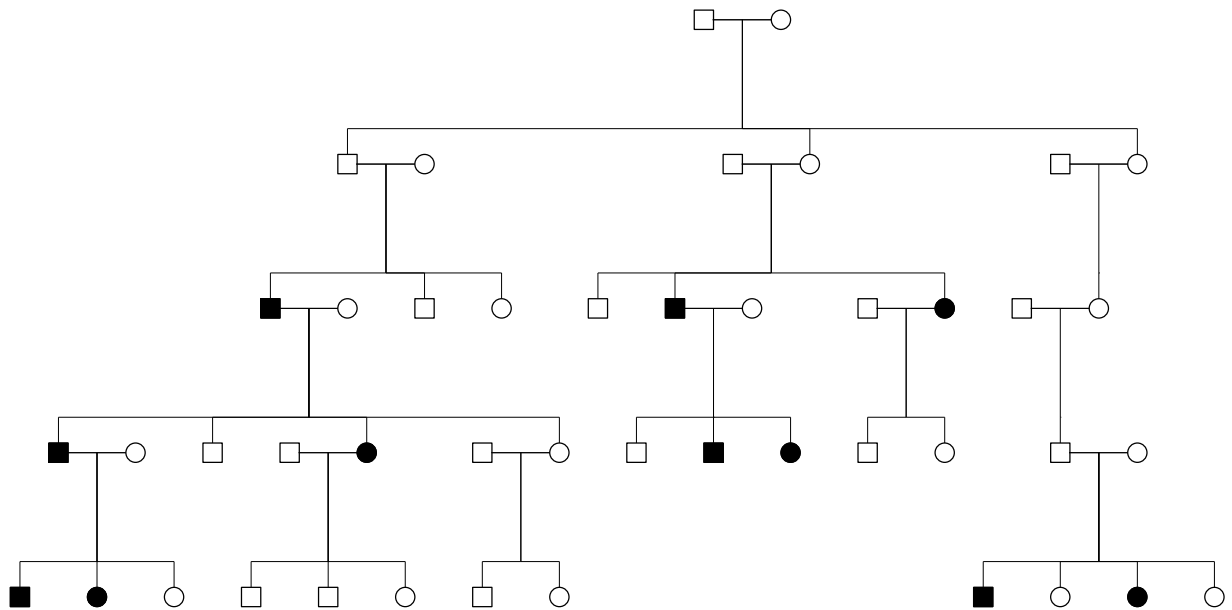
Het is kenmerkend voor patiënten met PGL1 dat zij meerdere tumoren hebben; zowel meerdere glomustumoren, alsmede meerdere feochromocytomen. Bij patiënten met slechts één tumor werden echter ook mutaties van het SDHD-gen vastgesteld.

In het Register in Freiburg bevinden zich meer dan 100 personen met SDHD-mutaties en -tumoren. De leeftijd bij de diagnose reikt van 5 tot 70 jaar en ligt gemiddeld bij 30 jaar. Beide geslachten zijn even vaak betrokken. Glomustumoren werden bij bijna alle patiënten gevonden. De meeste patiënten hadden een glomus caroticum tumor. Ongeveer een derde van de patiënten had meerdere glomustumoren. Ongeveer een vierde van de patiënten had paragangliomen of een feochromocytoom, waarvan de meerderheid meerdere paragangliomen had. De helft van de patiënten met een feochromocytoom had buiten de bijnieren in de buikholte gelegen tumoren en een derde hiervan had thoracale paragangliomen.

Kwaadaardige feochromocytomen of glomustumoren kwamen bij minder dan 5% van de patiënten voor.

De overerving van PGL 1 heeft een belangrijke bijzonderheid. De aanleg wordt van generatie op generatie doorgegeven, rekenkundig op de helft van de nakomelingen, d.w.z. dat dit moleculair-genetisch bij 50% van de kinderen van mutatiedragers kan worden aangetoond. De ziekte trad echter alleen op bij personen die de aanleg van de vader erfd(en) (afb. 55). Dit wordt ook het „Parent-of-Origin-effect“ genoemd en soms ook (niet correct) „Maternal Imprinting“.

Voorbeelden voor het paraganglioom type 1 worden weergegeven in afbeeldingen 56 en 57. Een tabel met de mutaties van het SDHD-gen die in het laboratorium in Freiburg werden gevonden, treft u aan in paragraaf 22.

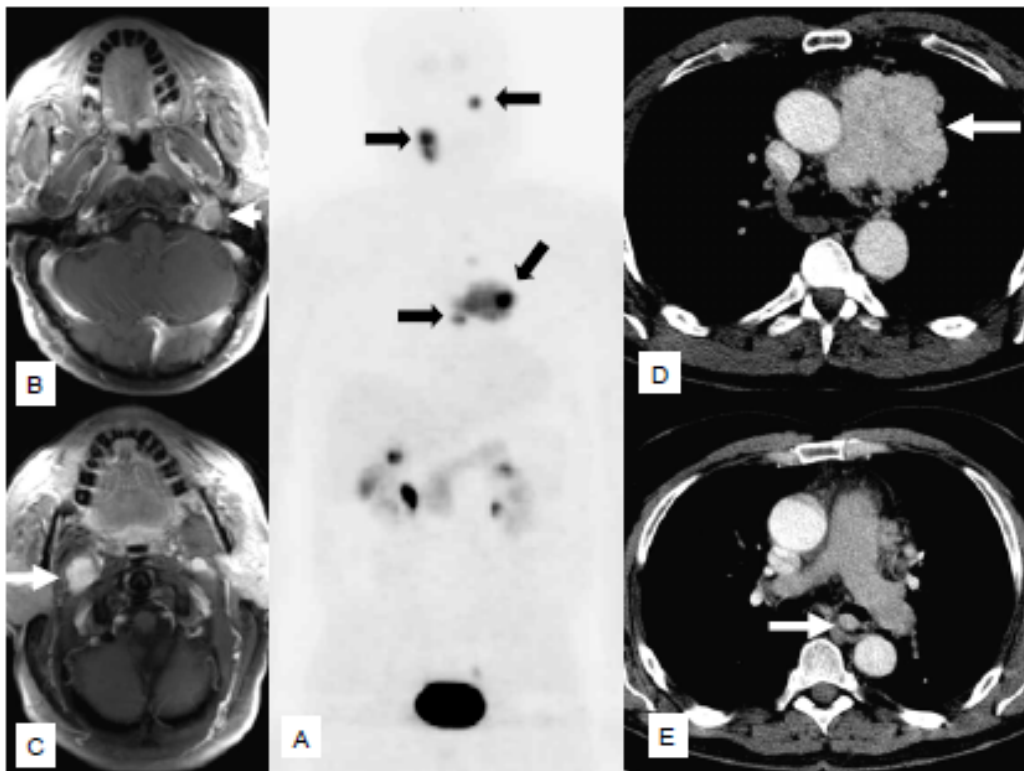


Afbeelding 55:

Fictieve stamboom van een familie met mutaties in het SDHD gen.

Open rondjes: vrouwen, vierkantjes: mannen. Zwart: lijdend aan de ziekte. Patienten ontwikkelden de tumor alleen als de muattie van de vader geerfd werd.

Een zelfde soort stamboom werd gepubliceerd door Van der Mey AG et al. Lancet 1989;2:1291-1294,

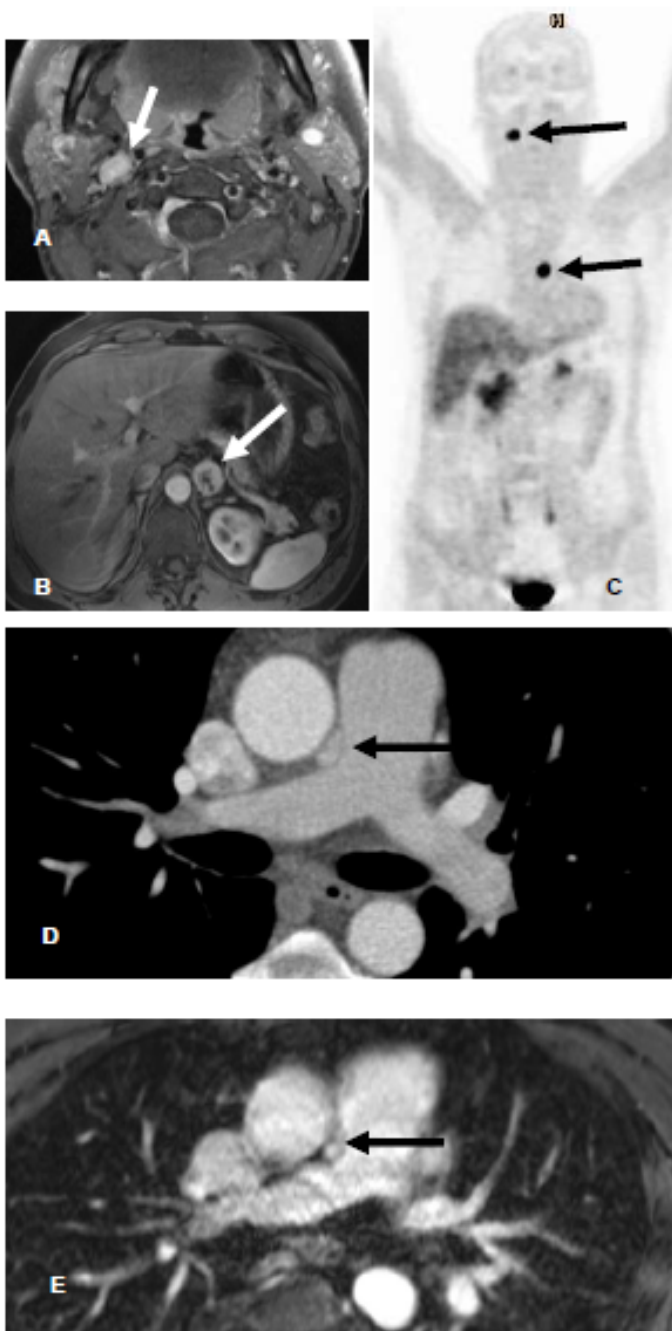


Afbeelding 56:

56-jarige patiënt met SDHD-mutatie:

A: 18Fluor DOPA PET met bilaterale glomustumoren (bovenste 2 pijlen en twee mediastinale feochromocytomen (onderste pijlen). B en C: glomustumoren overeenkomstig de bovenste pijlen in A. D en E thoracale (mediastinale feochromocytomen volgens de onderste pijlen in A. A: frontale weergave. B-E: horizontale weergave, MRI's.

From Reisch N et al. Der Internist 2009;50:27-35 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).



Afbeelding 57: 36-jarige patiënt met SDHD-mutatie.

Na operatie wegens een glomustumor trad opnieuw een glomus caroticum tumor rechts op (linksboven en bovenste van de 2 pijlen), een feochromocytoom links (links tweede afbeelding van boven) en een zeer klein thoracaal feochromocytoom tussen de arteria pulmonalis en de hoofdslagader (links beide onderste afbeeldingen - eenmaal als CT-angiografie, daaronder als MR-angiografie). Rechts boven 18Fluor DOPA PET; men ziet duidelijk de glomus caroticum en de tumor in de nabijheid van het hart (pijlen). In de linkerbovenbuik is daarentegen alleen een achtergrondactiviteit herkenbaar, geen tumorverdachte woekering.

Paraganglioom type 2 (PGL 2)

Patiënten met paraganglioom type 2 hebben mutaties in het SDHAF2-gen. Tot nu toe werd slechts één mutatie in dit gen beschreven. Deze ligt in de directe nabijheid van exon 4 en luidt SDHAF2 c.232G>A (p.Gly78Arg).

Alle patiënten met PGL 2 hadden uitsluitend glomustumoren.

De leeftijd bij de diagnose varieert van 30 tot 70 jaar en ligt gemiddeld bij ongeveer 40 jaar.

Beide geslachten zijn even vaak betrokken.

PGL 2 wordt autosomaal dominant vererfd. De ziekte treedt daardoor in iedere generatie en bij beide geslachten op.

Paraganglioom type 3 (PGL 3)

Patiënten met paraganglioom type 3 (afb. 58) hebben mutaties in het SDHC-gen. Er is sprake van mutaties in één van de 6 exons die men met de sequentiëring registreert, of van grote deleties met ontbreken van één of meerdere exons die men met de QMPSF-methode registreert (Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments). PGL 3 is zeldzaam. PGL 3 wordt gekarakteriseerd door het optreden van glomustumoren. In het Internationale Feochromocytoom-Glomustumor-Register in Freiburg hebben iets meer dan 30 patiënten een SDHC-mutatie. Bijna alle personen hadden een glomustumor.

Slechts enkele patiënten hadden een familieanamnese voor paraganglionaire tumoren.

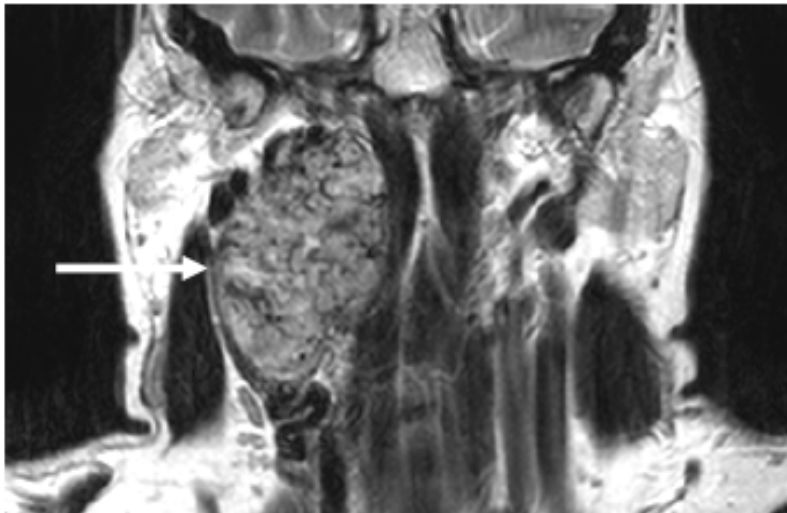
De leeftijd bij het optreden van de ziekte lag tussen 30 en 70, gemiddeld bij 40 jaar.

Daardoor zijn patiënten met SDHC-mutaties meestal niet te onderscheiden van patiënten met glomustumoren zonder mutatie (sporadische glomustumoren).

Na de analyse van zeer veel patiënten met feochromocytoom zonder een SDHC-mutatie had men eerst de opvatting dat bij feochromocytomen geen SDHC-mutaties voorkomen. Inmiddels zijn er toch berichten aanwezig van mutaties van het SDHC-gen bij dergelijke patiënten. Deze patiënten hebben feochromocytomen in de bijnieren of buiten de bijnieren in de buikholte of in de borstkas. Er is echter sprake van een zeer gering aantal patienten.

PGL 3 wordt autosomaal dominant vererfd. De ziekte treedt daardoor in iedere generatie en bij beide geslachten op. Vermoedelijk is de penetrantie van de ziekte laag waardoor kan worden verklaard dat de familieanamnese vaak weinig oplevert.

Een voorbeeld voor een bevinding bij paraganglioom type 3 is weergegeven in afbeelding 58. Een tabel met de mutaties van het SDHC-gen die in het laboratorium in Freiburg werden gevonden, treft u aan in paragraaf 22.



Afbeelding 58:

37-jarige patiënt met SDHC-mutatie. Glomus jugulare tumor rechts. Toestand na operatie (onvolledig) en bestraling (zonder effect).

From Schiavi F et al JAMA 2005;294:2057-63 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

Paraganglioom type 4 (PGL 4)

Patiënten met paraganglioom type 4 (afb. 59-61) hebben mutaties in het SDHB-gen. Er is sprake van mutaties in één van de 8 exons die men met de sequentiëring registreert, of van grote deleties met ontbreken van één of meerdere exons die men met de QMPSF-methode registreert (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). PGL 4 komt na PGL 1 het op een na meeste voor bij paragangliomen.

Kenmerkend hebben patiënten met PGL 4 feochromocytomen buiten de bijniere(n) (paragangliomen) en/of glomustumoren. Vaak hebben de patiënten slechts één tumor. In het Register in Freiburg bevinden zich meer dan 200 personen met een mutatie van het SDHB-gen. Daarvan heeft slechts ongeveer tweederde een feochromocytoom of een glomustumor ontwikkeld. Een ander derde deel bestaat uit verwante mutatie dragers die geen tumoren hebben ontwikkeld. De leeftijd bij de diagnose is van 15 tot 70 jaar en ligt gemiddeld bij ongeveer 40 jaar. Beide geslachten zijn even vaak betrokken.

Glomustumoren werden bij ongeveer een derde van de patiënten gevonden. Daarvan was ongeveer de helft in de glomus caroticum gelokaliseerd. Heel weinig patiënten hadden meerdere glomustumoren.

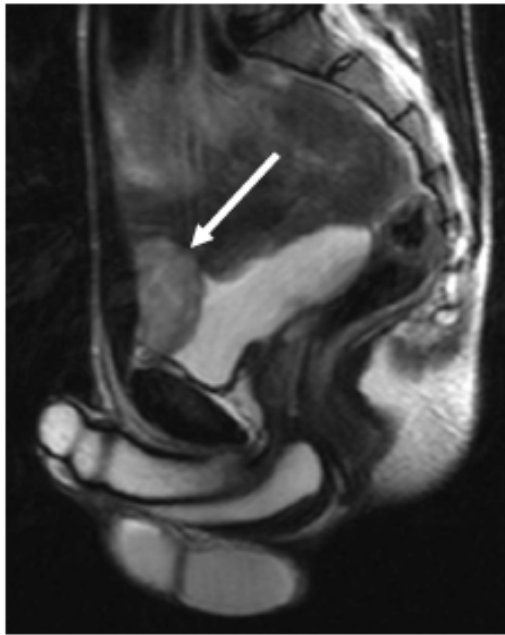
Ongeveer de helft van de patiënten had feochromocytomen. Daarvan had slechts ongeveer een derde tumoren in de bijniere(n). Tweederde van de patiënten had buiten de bijniere(n), maar in de buikholte gelegen feochromocytomen (paragangliomen). Van de patiënten met feochromocytomen had 10% meerdere feochromocytomen. Eveneens 10% van de patiënten had in de borstkas gelegen (thoracale) feochromocytomen.

Kwaadaardige feochromocytomen of glomustumoren kwamen bij ongeveer een derde van de patiënten voor.

Als bijzonderheid geldt dat bij PGL4 niercarcinomen kunnen optreden. Dit werd tot nu toe echter slechts voor enkele families beschreven. Bij het MRI-onderzoek van de buik moet daarom zorgvuldig naar nierenveranderingen worden gezocht.

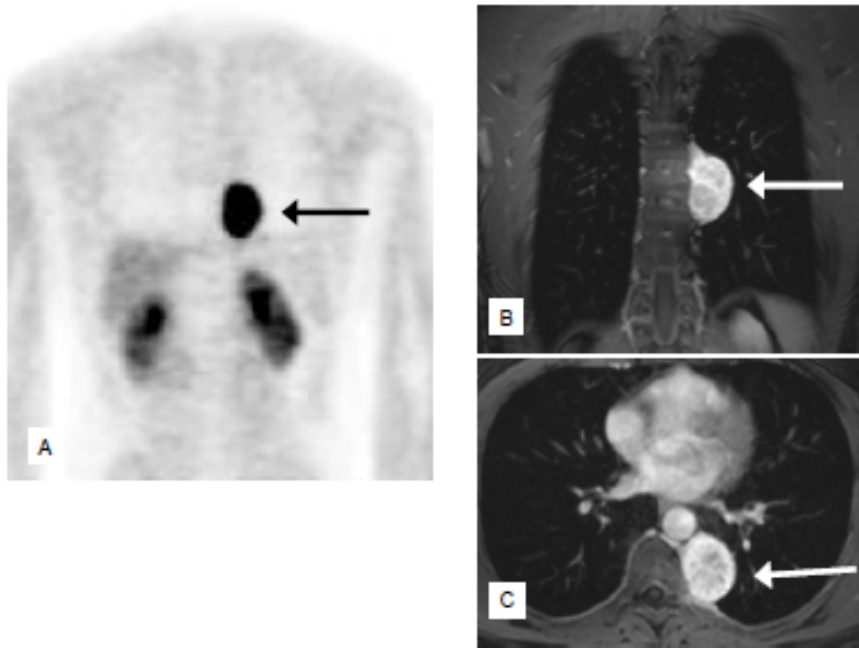
PGL 4 wordt autosomaal dominant vererfd. De ziekte treedt daardoor in iedere generatie en bij beide geslachten op. Vermoedelijk is de penetrantie van de ziekte laag waardoor kan worden verklaard dat de familieanamnese vaak weinig oplevert.

Voorbeelden van bevindingen bij PGL type 4 zijn weergegeven in de afbeeldingen 59 t/m 61. Een tabel met de mutaties van het SDHB-gen die in het laboratorium in Freiburg werden gevonden, treft u aan in paragraaf 22.

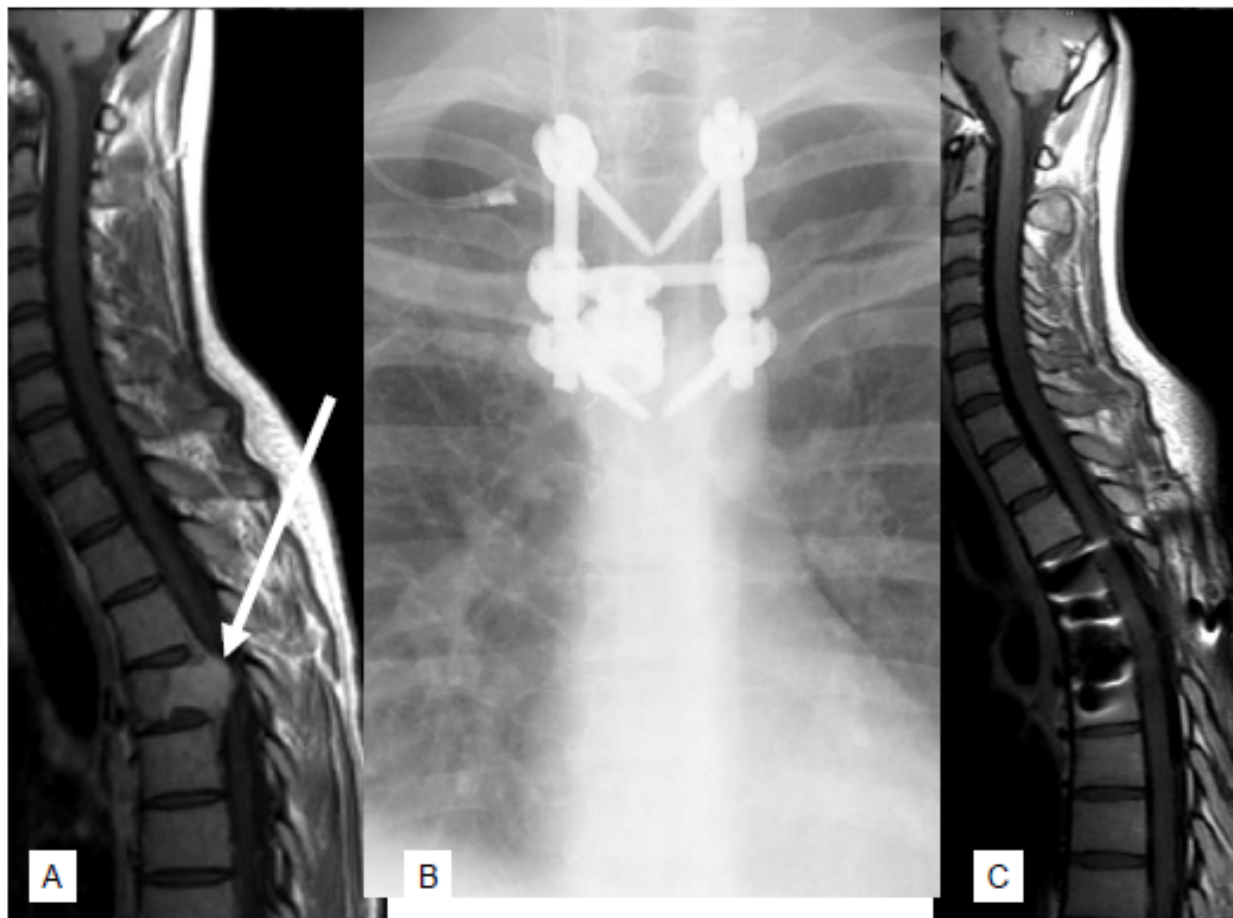


Afbeelding 59:

18-jarige patiënt met SDHB-mutatie en feochromocytoom van de urineblaas. Sinds 5 jaar problemen met de bloedsomloop, ook na het urineren. Tumor als toevallige bevinding gevonden bij het urologische onderzoek naar hoge bloeddruk. Met succes endoscopisch volledig verwijderd zonder openen van de urineblaas.



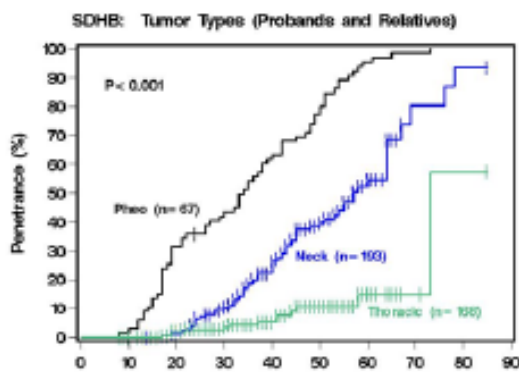
Afbeelding 60:
 45-jarige patiënt met SDHB-mutatie en thoracaal feochromocytoom.
 Weergave d.m.v. 18Fluor DOPA PET (A) en MRI op 2 niveaus (B, C); de tumor is door het contrastmiddel goed gekleurd. Succesvolle endoscopische operatie.



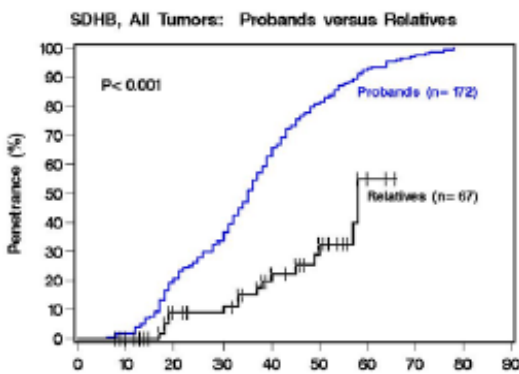
Afbeelding 61:

28-jarige patiënte met SDHB-mutatie en maligne feochromocytoom. De linker afbeelding toont een botmetastase (pijl) in een wervellichaam. Het wervellichaam werd zonder zenuwbeschadigingen en zonder afname van de lichaamslengte verwijderd en vervangen door een titaniumprothese (middelste en rechter afbeelding).

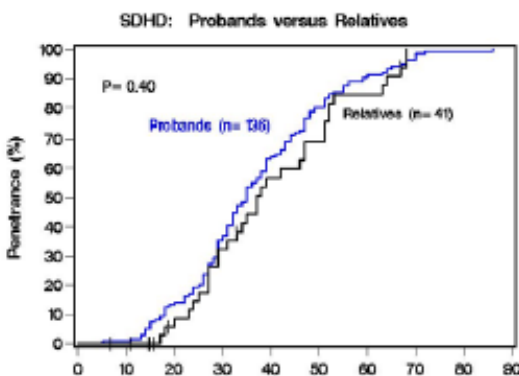
Onderzoek van personen met SDHB en SDHD-mutaties aan de hand van gegevens van het “European-American-Pheochromocytoma-Paraganglioma-Registry” werd onlangs door ons uitgevoerd m.b.t. de leeftijdsgelateerde penetrantie. Aangetoond werd een verschillende penetrantie voor SDHB-tumoren in de gebieden schedelbasis-hals, thorax en abdomen-bekken (afb. 62A). Het verschil is dramatisch voor de penetrantie tussen indexpatiënten en hun familieleden, vergeleken met indexpatiënten en familieleden met SDHD-mutaties (afb. 62B en C).



Afb. 62A



Afb. 62B



Afb. 62C

Afbeelding 62:

Leeftijdsgelateerde penetrantie bij patiënten met mutaties van SDHB en SDHD.

A: risico voor feochromocytomen van de buikholte (Pheo), glomustumoren (Neck) en in de borstkas gelegen tumoren (Thorax) bij dragers van SDHB-mutaties: Men ziet dat tot het 50^e levensjaar ca. 75% tumoren in de buik, ca. 40% glomustumoren en ca. 10% tumoren in de borstkas had.

B: tumoraanwezigheid bij dragers van SDHB-mutaties; vergelijking van indexpatiënten en familieleden: Er werd een aanzienlijk verschil voor de prevalentie gevonden; tot het 50^e levensjaar had 80% van de indexpatiënten, echter slechts 30% van de familieleden tumoren.

C: tumoraanwezigheid bij dragers van SDHD-mutaties; vergelijking van indexpatiënten en familieleden: er wordt een identiek risico voor indexpatiënten en familieleden gevonden.

Preventief onderzoek bij patiënten met PGL 1 en PGL 4

Alle mutatie dragers (met uitzondering van de nakomelingen van vrouwelijke SDHD-mutatie dragers) moeten een preventief klinisch onderzoek ondergaan. Het preventieve onderzoek is gericht op de detectie van feochromocytomen en glomustumoren in alle lichaamsgebieden, d.w.z. in hals-schedelbasis, borstkas, buik en bekken. Als standaardprogramma kan het volgende gelden:

Tabel 6: Preventief programma bij paragangliomen type 1- type 4

MRI van schedelbasis en hals

MRI van de thorax

MRI van de buik inclusief het bekken

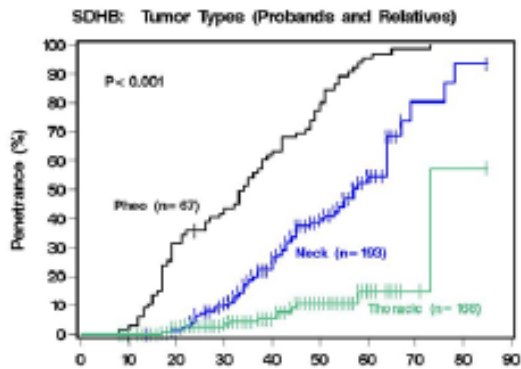
Metanefrines in plasma of 24-uurs urine

Dit standaardprogramma kan worden gewijzigd volgens verschillende opvattingen.

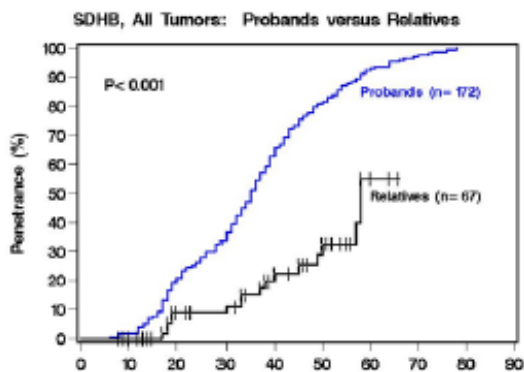
Een nucleairgeneeskundig onderzoek door middel van [¹²³I] MIBG, [¹⁸F]-DOPA of octreoscan kan de MRI vervangen maar hebben een lagere sensitiviteit.

Een scintigrafie kan worden gecombineerd met een MRT en een CT-onderzoek. Dit vindt plaats bij de zogenaamde [¹⁸F]-DOPA PET CT.

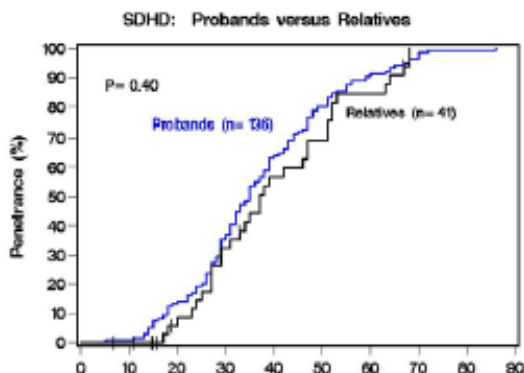
Onderzoek van personen met SDHB en SDHD-mutaties aan de hand van gegevens van het “European-American-Pheochromocytoma-Paraganglioma-Registry” werd onlangs door ons uitgevoerd m.b.t. de leeftijdsgelateerde penetrantie. Aangetoond werd een verschillende penetrantie voor SDHB-tumoren in de gebieden schedelbasis-hals, thorax en abdomen-bekken (afb. 62A). Het verschil is dramatisch voor de penetrantie tussen SDHB-indexpatiënten en hun familieleden, vergeleken met indexpatiënten en familieleden met SDHD-mutaties (afb. 62B en C).



Afb. 62A



Afb. 62B



Afb. 62C

Afbeelding 62:

Leeftijdsgelateerde penetrantie bij patiënten met mutaties van SDHB en SDHD.

A: risico voor feochromocytomen van de buikholte (Pheo), glomustumoren (Neck) en in de borstkas gelegen tumoren (Thorax) bij dragers van SDHB-mutaties: Men ziet dat tot het 50^e levensjaar ca. 75% tumoren in de buik, ca. 40% glomustumoren en ca. 10% tumoren in de borstkas had.

B: tumoraanwezigheid bij dragers van SDHB-mutaties; vergelijking van indexpatiënten en familieleden: Er werd een aanzienlijk verschil voor de prevalentie gevonden; tot het 50^e levensjaar had 80% van de indexpatiënten, echter slechts 30% van de familieleden tumoren.

C: tumoraanwezigheid bij dragers van SDHD-mutaties; vergelijking van indexpatiënten en familieleden: er wordt een identiek risico voor indexpatiënten en familieleden gevonden.

Nazorgprogramma bij patiënten met PGL 1 en PGL 4

De nazorg voor patiënten bij wie na een tumoroperatie een mutatie in het SDHB of SDHD-gen werd vastgesteld, bestaat uit het desbetreffende resterende programma dat voor de operatie niet werd uitgevoerd.

Het is belangrijk dat patiënten met paragangliomen onder regelmatige controle blijven. De intervallen en de omvang van het controleonderzoek verschillen tot nu toe internationaal van centrum tot centrum.

Momenteel lijkt het volgende verantwoord: bij patiënten met PGL 1 moeten onderzoeken aanvankelijk jaarlijks met het volledige programma plaatsvinden. Voor zover afzonderlijke lichaamsgebieden niet betrokken zijn, kunnen de intervallen hier worden vergroot. Bij patiënten zonder manifestatie lijken onderzoeksintervallen van 3 jaar verantwoord.

Bij patiënten met PGL 4 moet vanwege het frequent optreden van kwaadaardige feochromocytomen een verlenging van de intervallen na 1 jaar zorgvuldig worden overwogen. Anderzijds tonen vele patiënten met PGL 4 jarenlang geen nieuwe tumoren. Vreemd genoeg vindt men bij familieleden die als mutatiedragers in het kader van genetisch familieonderzoek werden gevonden, niet zelden en ook op gevorderde leeftijd geen tumoren. Voor dergelijke personen lijken intervallen van 3 jaar voldoende.

Preventief onderzoek en nazorg bij patiënten met PGL 2 en PGL 3

Patiënten met PGL 2 en PGL 3 zijn zeldzaam. Er is daarom slechts weinig ervaring aanwezig op basis waarvan aanbevelingen voor preventief onderzoek en nazorg zijn gebaseerd. Dit geldt in het bijzonder voor PGL 2.

Bij PGL 3 wordt geadviseerd dat na het vaststellen van de mutatie in het SDHC-gen één keer het volledige autonome zenuwstelsel met een radiologisch of gecombineerd nucleairgeneeskundig-radiologisch onderzoeksprogramma wordt weergegeven. Multiple tumoren en kwaadaardige glomustumoren komen bij PGL 3 extreem zelden voor. Hieruit kan men afleiden dat nazorgonderzoekingen in langere intervallen, d.w.z. van ongeveer 3 jaar, voldoende lijken te zijn.

De kennis van de paragangliomen is momenteel gebaseerd op systematische gegevens van iets minder dan 10 jaar. Nieuwe publicaties kunnen belangrijke aanwijzingen opleveren voor een afwijkende vormgeving van preventief onderzoek en nazorg.

19. Feochromocytoom in de zwangerschap of bij een kind.

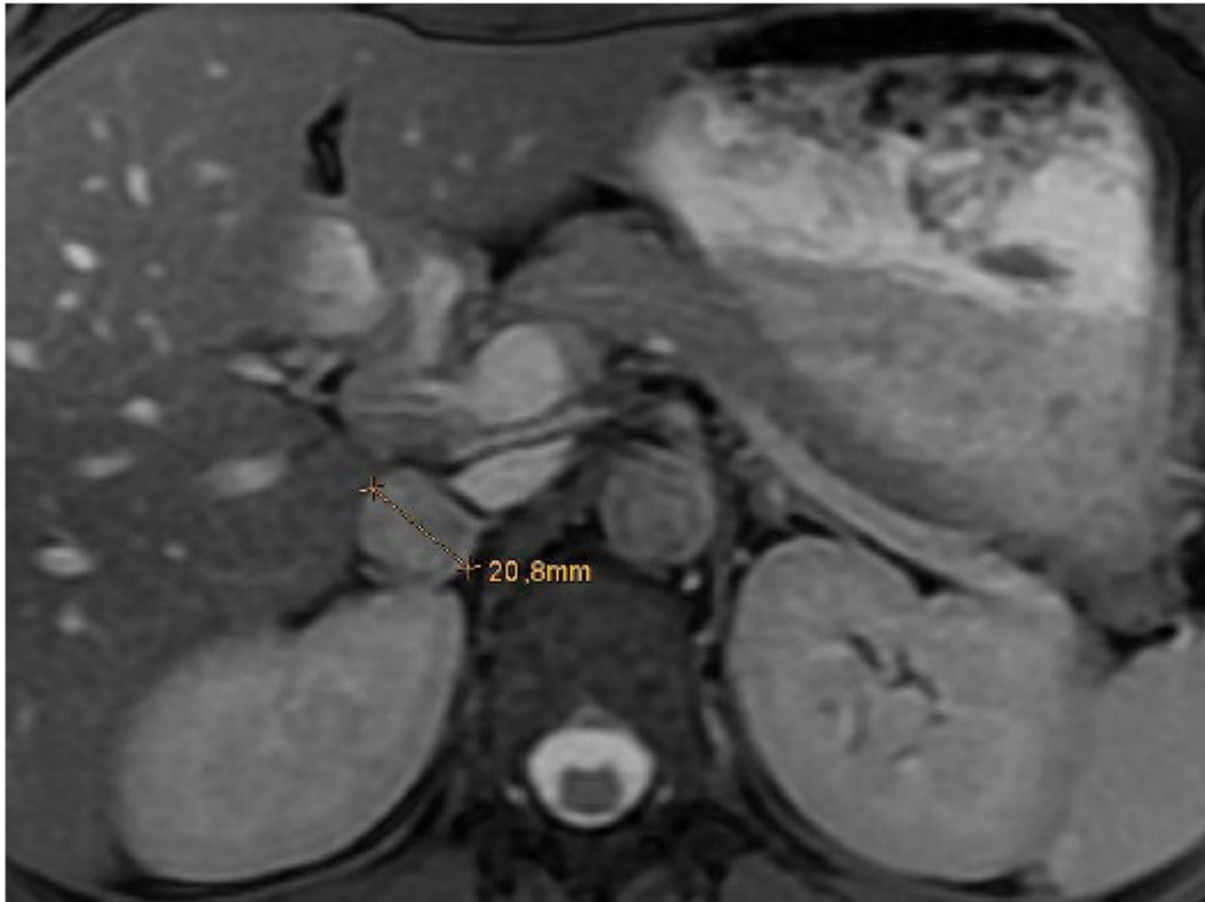
Het optreden van een feochromocytoom tijdens de zwangerschap is weliswaar zeer zeldzaam, maar wel een ernstige situatie. In de literatuur en ook in het Internationale Europees-Amerikaanse Register in Freiburg zijn dergelijke gevallen bekend. Het verloop kan levensgevaarlijk zijn.

Patiënten uit de meest recente periode met door moderne methoden gedocumenteerde situaties, zijn zeldzaam. Afbeelding 63 toont een patiënte die in de 38e week van de zwangerschap werd opgenomen. De bloeddruk werd eerder regelmatig tijdens de zwangerschapscontroles gedocumenteerd en was normaal.

De diagnose luidde aanvankelijk eclampsie. Opvallend was echter dat de bij eclampsie vaak geobserveerde verhoogde eiwituitscheiding in de urine ontbrak. Er werd gezocht naar een vernauwing van de nierarterie en daarbij werd toevallig een bijnier tumor ontdekt.

Een ander casus is afkomstig uit 1979. Daar ontstond een ernstige combinatie van zwangerschap en feochromocytoom. De 22-jarige patiënte had 6 maanden lang telkens weer ernstige klachten. Er trad krachtige hoofdpijn op, heel anders dan de haar goed bekende migraine. Daarbij leed zij onder hevige zweetaanvallen. De bloeddruk was duidelijk verhoogd. Er werden waarden gemeten tot 280/120 mmHg. In de 29^e week van de zwangerschap werd de diagnose feochromocytoom vermoed en aan hand van verhoogde catecholaminewaarden bevestigd. Op de echo werd een ruimte-innemende laesie van de rechtere bijnier vastgesteld. In de 33^e week van de zwangerschap vonden dan de keizersnede en een resectie van het feochromocytoom plaats tijdens één grote chirurgische ingreep.

Kind en moeder overleefden het in goede gezondheid. Bij de moeder werd jaren later herkend dat er een ziekte van von Hippel-Lindau ten grondslag lag aan het feochromocytoom. Zoals zo vaak bij feochromocytomen is de duiding van de klachten en bevindingen van doorslaggevend belang. De vroeger uiterst gevaarlijke operatie kan inmiddels ook endoscopisch met een laag risico voor moeder en kind worden uitgevoerd bij voorkeur in het 2^e derde deel van de zwangerschap.



Afbeelding 63:

Patiënte met feochromocytoom van de rechterbijnier, grootte 2 x 2,5 cm. Opname 10 dagen na de keizersnede. De tumor werd pas in de 38^e week van de zwangerschap actief.

Feochromocytoom bij kinderen en jongeren

Het optreden van een feochromocytoom bij kinderen werpt in bijzondere mate de vraag op naar de oorzaak (etiologie). Zoals bij de diverse aan feochromocytoom geassocieerde syndromen al werd genoemd, kan een feochromocytoom zich al op jonge leeftijd als teken van één van deze syndromen ontwikkelen. De leeftijd is dan duidelijk lager dan bij patiënten met sporadisch feochromocytoom, waarbij een oorzaak niet herkenbaar is. De evaluatie van het Internationale Register in Freiburg laat zien dat een feochromocytoom bij kinderen (4 - 10 jaar) in meer dan 90% en bij jongeren (11 - 18 jaar) in 70% van de gevallen optreedt in het kader van een syndroom. Zo kunnen mutaties worden aangetoond bij het grootste aantal van patiënten met feochromocytomen in deze leeftijdsgroep. Wat betreft de frequentie staan de mutaties van het VHL-gen met afstand bovenaan.

20. Nieuwe kandidaat-genen bij erfelijke feochromocytomen

Wanneer ook bij familieleden een feochromocytoom of een glomustumor wordt vastgesteld, zijn mutaties in een gen te verwachten bij alle patiënten met feochromocytomen of glomustumoren. Niettemin zijn er altijd nog patiënten waarbij in de tot nu toe bekende genen geen mutatie werd gevonden. Het is niet zeker, maar het is zeer waarschijnlijk dat mutaties bij die patiënten aanwezig zijn die meerdere tumoren hebben of die zeer jong zijn, d.w.z. jonger dan 20 jaar op het tijdstip van de diagnose. Ook bij deze patiënten is het bij een klein percentage niet gelukt een mutatie aan te tonen.

TMEM127-gen

Het TMEM127-gen werd pas onlangs beschreven in verband met paraganglionaire tumoren. Mutaties werden tot nu toe vooral bij patiënten ontdekt bij wie tumoren in de bijnieren gelokaliseerd waren. Inmiddels zijn er ook meldingen van tumoren buiten de bijnieren in de achterste buikholte en van glomustumoren.

MAX-gen

Mutaties van het MAX-gen werden tot nu toe slechts beschreven in één publicatie. Alle patiënten hadden feochromocytomen van de bijnieren.

SDHA-gen

Ook voor het SDHA-gen zijn slechts weinig beschrijvingen met paraganglionaire tumoren bekend. Er moet worden afgewacht of en hoe deze patiënten kunnen worden onderscheiden van patiënten met mutaties van de genen TMEM127 en MAX, en van patiënten met de „oude“ genen.

21. Mutaties en genetische code

21.1. Genetische grondbeginselen

De moleculaire geneeskunde heeft tot doel veranderingen van de erfelijke eigenschappen te vinden die de ziektes veroorzaken. Er worden daarbij bepaalde kandidaat-genen op mutaties geanalyseerd. Indien er een mutatie aangetoond is is het duidelijk waarom een patiënt een tumor heeft. Een belangrijk perspectief is om ook klachtenvrije mutatiedragers goede preventieve zorg aan te bieden die gericht is op het vroegtijdig opsporen en behandelen van de door de mutatie veroorzaakte aandoeningen. De patiënten moeten dus worden voorgelicht over het risico dat gerelateerd is aan een bepaalde mutatie. De voorlichting en advisering wat betreft deze complexe problematiek moet gebeuren door een klinisch-geneticus die ervaring heeft met deze aandoeningen. In concreto zal er advies worden uitgebracht m.b.t. het regelmatig uitvoeren van screeningsonderzoek van de verschillende facetten van een syndroom.

Om te begrijpen wat een verandering in erfelijke eigenschap betekent, is enige basiskennis nodig. De volgende informatie is bedoeld om deze basiskennis toe te lichten en het begrip mutaties te kunnen begrijpen.

21.2. De chromosomen

De genen zijn gelokaliseerd op 46 menselijke chromosomen, 22 paren (44 autosome) en 2 geslachtschromosomen. Zij worden genummerd naar hun grootte; de grootste is chromosoom 1. De geslachtschromosomen worden met X (vrouwelijk) en Y (mannelijk) aangeduid. Vrouwen hebben twee X-chromosomen, mannen een X- en een Y-chromosoom als 23^e chromosomenpaar.

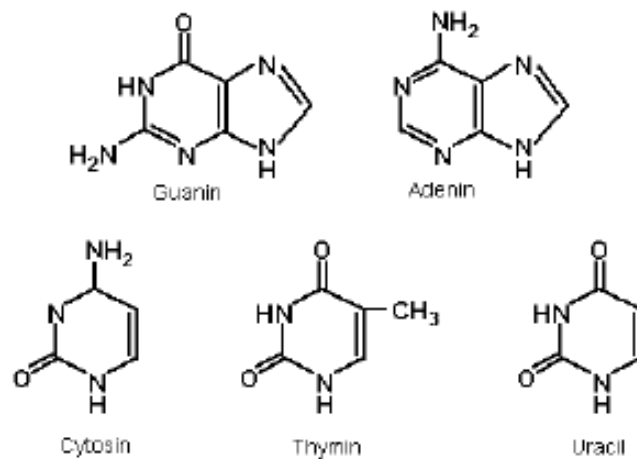
Bij een specifieke kleuring wordt een bepaald bandpatroon zichtbaar. Een centromeer is de plaats waar de twee chromatiden die samen het chromosoom vormen bij elkaar gehouden worden. Een . De chromosomen bestaan uit centromeer, een korte (p) en een lange arm (q). Sommige van de banden kunnen in subbanden worden onderverdeeld. De banden en subbanden worden genummerd vanaf het centromeer. Zo wordt bijvoorbeeld voor het SDHD gen aangegeven: 11q2.3, dat wil zeggen: chromosoom 11, lange arm, band 2, subband 3. Chromosomen bestaan uit 2 spiraalvormige strengen die door fosfaat- en suikerresten met elkaar zijn verbonden. De afzonderlijke strengen bestaan uit desoxyribonucleïnezuren (desoxyribonucleid acid = DNA) met de basen (nucleotiden) guanine G, adenine A, thymine T en cytosine C.

21.3. Het DNA en de bijbehorende aminozuren

Bouwstenen van het DNA zijn 4 basen en de genoemde suiker- en fosfaatresten. Een base samen met een suiker- en fosfaatrest noemt men een nucleotide. Het DNA is zodoende door de volgorde van de 4 basen gekarakteriseerd en gedefinieerd. De basen zijn guanine, adenine, thymine en cytosine, afgekort G, A, T en C (afb. 64).

Het DNA bevat de informatie voor de aanmaak van eiwitten (proteïnen). Deze informatie is voor elke proteïne door het desbetreffende gen precies vastgelegd. De genen bestaan dus uit DNA met hun kleinste bouwstenen de nucleotiden en daardoor de verschillende basen, waarvan het aantal en de volgorde de proteïnegrootte en hun bouwstenen (aminozuren) in gecodeerde vorm bevatten. Er zijn 20 aminozuren waarvan de sleutel het menselijke DNA is. De chemische structuurformules zijn weergegeven in afb. 65. Voor de aminozuren worden afkortingen gebruikt; telkens met 3 letters of met 1 letter (tabel 7). De codering van de aminozuren door het DNA gebeurt zodanig dat steeds 3 nucleotiden (basen)

voor een aminozuur staan. Dit noemt men de genetische code.

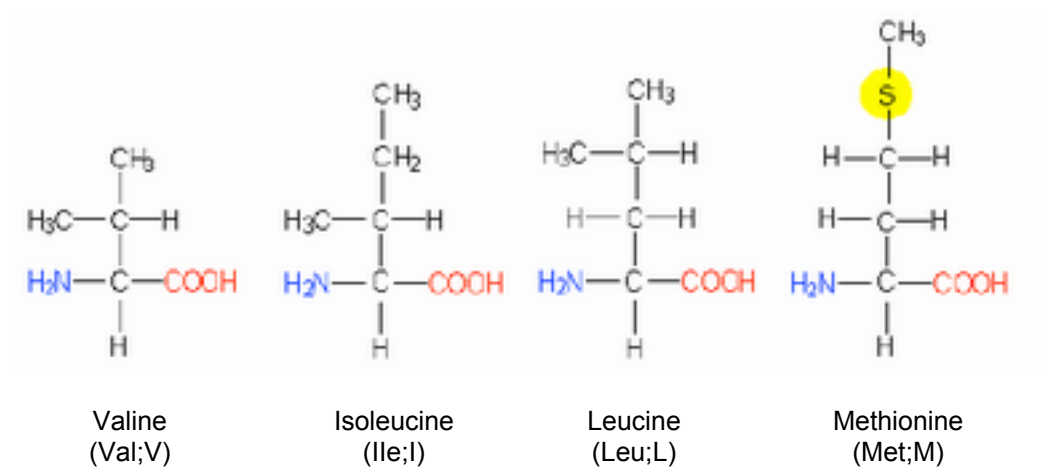


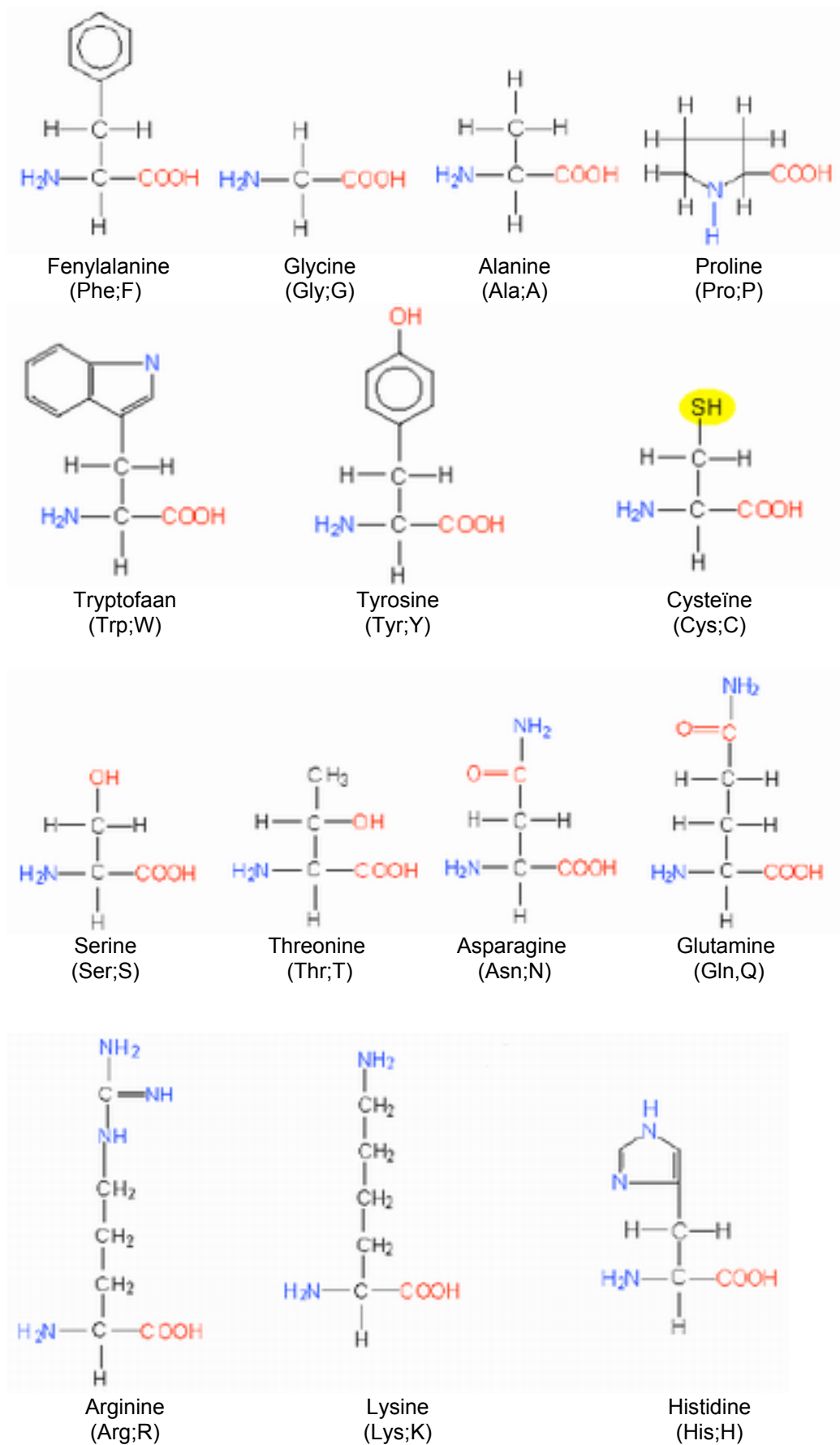
Afbeelding 64:

De basen van het DNA: adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymine (T).
 Bij de RNA is thymine vervangen door Uracil (U).

Aminozuur	3- Letter-code	1- Letter-code	Aminozuur	3- Letter-code	1- Letter-code
1. Alanine	Ala	A	11. Leucine	Leu	L
2. Arginine	Arg	R	12. Lysine	Lys	K
3. Asparaginezuur	Asp	D	13. Methionine	Met	M
4. Asparagine	Asn	N	14. Fenylalanine	Phe	F
5. Cysteïne	Cys	C	15. Proline	Pro	P
6. Glutamine	Glu	E	16. Serine	Ser	S
7. Glutaminezuur	Gln	Q	17. Threonine	Thr	T
8. Glycine	Gly	G	18. Tryptofaan	Trp	W
9. Isoleucine	Ile	I	19. Tyrosine	Tyr	Y
10. Histidine	His	H	20. Valine	Val	V

Tabel 7: Afkortingen van de afzonderlijke aminozuren





Afbeelding 65: De chemische structuurformules van de essentiële aminozuren

21.4. De genetische code

De genetische code is de basis voor de moderne humane genetica en bovendien van belang voor alle biologische en medische vragen. Een verandering van de genetische code leidt tot de vorming van abnormale eiwitten (proteïnen). De kleinste veranderingen in deze code kunnen daardoor belangrijke gevolgen hebben.

De genetische code is gedefinieerd door de volgorde van de basen van het DNA. Drie basen, bijv. ATC of TCC of GGG definiëren, men zegt ook coderen, een aminozuur. De 4 basen A, T, C en G leveren rekenkundig 64 verschillende combinaties van 3 basen op, zogenaamde triplets. Er zijn dan ook veel meer triplets dan de 20 aminozuren. De genetische code bevat echter ook de informatie voor het begin en het einde van het proteïne. Het begin is altijd het aminozuur methionine, d.w.z. de code ATG. Het einde wordt gedefinieerd door een zogenaamd stopcodon. Dit is of TGA, TAA of TAG, die de namen Opal, Ochre en Amber dragen. Zo zijn er voor de resterende 19 aminozuren 60 verschillende triplets beschikbaar. Hieruit volgt dat voor enkele aminozuren verschillende triplets (= codons) coderen. Of omgekeerd coderen tussen één en zes verschillende triplets een aminozuur.

Het feit dat enkele aminozuren door meerdere triplets gecodeerd worden, noemt men degeneratie van genetische codes (afb. 66).

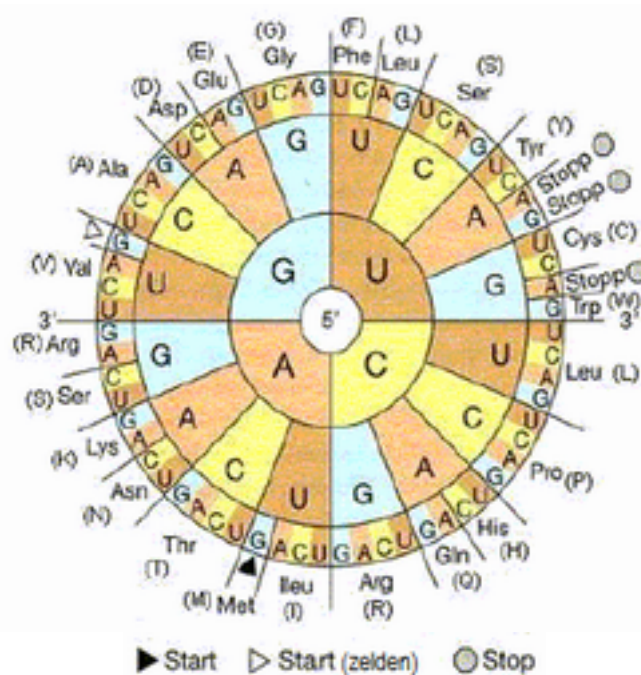
21.5. DNA, RNA, Exons, Introns, Promotor

Het genomische DNA is het DNA dat iedere cel van de mens, die een kern heeft, bevat. Zo bevatten ook de witte cellen van het bloed genomisch DNA. Deze witte bloedcellen hebben kernen en worden leukocyten genoemd. Genomisch DNA is nodig voor genetisch onderzoek. Daarom kunnen de onderzoeken aan de hand van bloedproeven worden uitgevoerd.

Voor de proteïne-(eiwit-) opbouw moet de informatie uit de kern naar andere structuren van de cel worden gebracht. Hiervoor zijn kopieën bestemd van kleine gedeeltes van het genomische DNA die echter gering zijn veranderd: in plaats van de base thymine wordt de base uracil, afgekort als U, gebruikt. Daarom noemt men deze informatieketens niet DNA (desoxyribo nucleic acid) maar RNA (ribonucleic acid). Aangezien de RNA de informatie uit de celkern brengt, wordt zij 'messenger' (boodschapper) RNA of mRNA genoemd. De beschreven genetische code wordt dan door de RNA overgenomen en omgezet tot eiwitopbouw. Daarom wordt voor de genetische code in plaats van thymine (T) (DNA) meestal uracil aangegeven (RNA) (afb. 66).

Genen bestaan uit enkele grotere DNA-gedeeltes die bepaalde structuurkenmerken bezitten. Deze gedeeltes noemt men promotor, exon(s) en intron(s). De meeste genen hebben meerdere exons en overeenkomstig meerdere introns die worden aangeduid met erachter geplaatste cijfers. De promotor is bestemd voor het in- en uitschakelen van een gen. Het 1^e exon begint met een startcodon (ATG = methionine). Het laatste exon sluit af met een stopcodon (TGA, TAA of TAG). Alleen de exons bevatten de informatie voor de opbouw van de desbetreffende proteïne. De betekenis van het intron is onbekend.

Het mRNA is een „vertaling“ van het DNA van alle exons van een gen. De informatie van de exons moet dus in elkaar worden gestoken. Dit noemt men splicing. Aan het begin en einde van een intron vindt men hiervoor een splice plaats (splice site). Deze splice sites bestaan uit de 2 nucleotiden (2 basen plus suiker en fosfaatrest) cytosine en guanine (CG), die altijd aan het begin van een intron resp. adenine en guanine (AG) aan het einde van het intron staan. Wanneer men de mRNA terugvertaalt, krijgt men het DNA van een gen dat uitsluitend het DNA van de exon is. Het DNA dat de coderende informatie bevat, noemt men ook cDNA. Het cDNA is een laboratoriumproduct of ook een gedachteconstructie dat dient voor het benoemen of tellen van de nucleotiden (basen). Wanneer men de opbouw van een gen dus wil bekijken, zoekt men eerst naar het desbetreffende cDNA. Het cDNA van alle bekende genen en verdere informatie over de desbetreffende genen staat in speciale databanken op het internet.



Afbeelding 66: Genetische code

In de gekleurde velden zijn de basen van de RNA ingevuld. Triplets moeten van binnen naar buiten worden gelezen. Dan betekent triplet CAC bijvoorbeeld dat het voor het aminozuur histidine (3 letters His, 1 letter H) codeert. De aminozuren zijn in de buitenste kring met hun afkortingen van 3 letters en 1 letter ingevuld. Omdat RNA als base uracil (U) bevat in tegenstelling tot DNA dat thymine (T) als base bestanddeel bevat, moet in de afbeelding U in T worden vertaald, wanneer men de gegevens bij de mutaties wil begrijpen. Voor de afkortingen van aminozuren, zie tabel 7.

From: Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R. - Berlin / Heidelberg / New York (Springer) 1970 with kind permission of the publisher (for complete reference please see section references).

21.6. DNA-varianten en hun tracering in het cDNA en in de codons

De volgorde van basen noemt men sequentie. Het onderzoek van de basenvolgorde noemt men overeenkomstig 'sequencing'. Sequencing is bestemd voor het aantonen van een normale volgorde of van een abnormale volgorde van de basen. (zogenaamde varianten). De normale sequentie noemt men ook wild type (Engels: wild type).

Wanneer er een afwijking wordt vastgesteld, moet deze worden gelokaliseerd. Hiervoor wordt de telling van de basen van het cDNA gebruikt. Men schrijft na elkaar de naam van het gen, c. voor basen van de cDNA, het plaats (nummer van de base), de normale base, het teken > voor vervanging en tenslotte de gevonden base. Dus betekent bijvoorbeeld VHL c. 505 T>C dat in het VHL-gen de base thymine op positie 505 van het cDNA door cytosine is vervangen. Wanneer de variant de splice site betreft, gebruikt men het nummer van de laatste of de eerste base van het exon en schrijft men +1 of +2 resp. -2, of -1 erbij. VHL c. 676+2 T>G betekent dus dat de 2^e base van de splice site, die volgt op base 676 van het cDNA is veranderd van thymine naar guanine.

De verandering van de basen moet met betrekking tot de lokalisatie en betekenis in de codons worden onderzocht. De nummering van de codons volgt de aminozuren van het cDNA. De benoeming vindt plaats met de aanvulling p, voor proteïne, gevolgd door de afkorting van één of drie letters van het normale aminozuur, het nummer van het aminozuur en het nieuwe aminozuur. Zo betekent VHL p. A103L dat zich in het VHL-proteïne op aminozuurpositie 103 zich leucine bevindt in plaats van alanine. Een identieke betekenis heeft VHL p. Ala103Leu. Bij verandering van een base kan in het desbetreffende codon (hier als voorbeeld 55) dus het aminozuur worden vervangen, bijvoorbeeld TGC > TCC (Cysteine>Serine (p.Cys55Ser), of een stopcodon worden TGC > TGA: cysteïne>opal = stop of x (p.Cys55x) of voor hetzelfde aminozuur coderen TGC>TGT: cysteïne>cysteïne (p.Cys55Cys).

21.7. Mutaties en polymorfismen

Het begrip mutatie wordt niet uniform gebruikt. Hier en in het algemene taalgebruik bedoelt men met een mutatie een ziekteverwekkende verandering van het gen, dus een abnormale erfelijke aanleg. Bij het neutrale begrip "variant" wordt onderscheid gemaakt in mutaties en polymorfismen: niet ziekteverwekkende DNA-veranderingen. Het spectrum van de mutaties is groot. Mutaties kunnen alleen uit de vervanging van een base bestaan. Dit duidt men ook aan als puntmutatie. Ook kunnen grote delen ontbreken (grote deleties) en kunnen complexe wijzigingen in de base-volgorde bestaan (rearrangement).

20.9. DNA-veranderingen (varianten) die altijd als mutaties beschouwd worden

DNA-veranderingen die altijd als mutaties worden beschouwd zijn stopcodons, kleine deleties of toevoegingen (inserties), voor zover deze geen betrekking hebben op één of meerdere codons of deleties zijn van één of meerdere exons resp. grote rearrangements.

De meeste mutaties zijn puntmutaties die tot de uitwisseling van een aminozuur of tot een stopcodon leiden. Hierbij worden de mutaties anders samengevat, namelijk als truncerende mutaties met verkortende werking op het proteïne en als mutaties zonder verkortende werking op het proteïne (niet-truncerende mutaties). Daarbij moet worden opgemerkt dat de veranderingen van het proteïne niet worden aangetoond, resp. niet kunnen worden aangetoond. Men duidt dit aan met putatieve veranderingen van het proteïne.

21.9.1. Truncerende mutaties

1. Stopcodonmutaties

Deze mutaties betreffen een base en veranderen het triplet, d.w.z. het codon zodanig dat de base-volgorde TAA (Ochre), TAG (Amber) of TGA (Opal) luidt. In plaats van Ochre, Opal

en Amber plaatst men X, bijv. Cys13X; in dit geval wordt de aanmaak van het proteïne na 12 aminozuren gestopt.

2. Splice Site-mutaties

In het algemeen is een nucleotide één of twee posities na het exon of voor het volgende veranderd. Bijv. VHL c.553+2T>G. Als consequentie wordt splice site-mutatie aangegeven; het volgende exon ontbreekt bij de aanmaak van het proteïne.

3. Mutaties met verandering van het leesraam (frameshift mutaties)

Door de inbouw of uitbouw van één of twee nucleotiden of door 1 of 2 plus 3 maal x nucleotiden (4, 5, 7, 8, 10, 11, etc. nucleotiden) wordt het leesraam verschoven. ATG/TTG/CCG/TGC/CCT/AAG wordt door de inbouw van A op positie 5 ATG/TAT/GCC/GTG/CCC/TAA/G... Daardoor wordt het 4^e codon GTG en daardoor een stopcodon. Op proteïneniveau luidt de mutatie in de gebruikelijke afkorting: p.Leu2TyrfsS4X:

het aminozuur leucine op positie 2 wordt door een frameshift (fs) tot tyrosine en 4 codons daarna komt daardoor een stopcodon tot stand.

Meestal wordt als consequentie alleen fs aangegeven. Bij sommige inserties en deleties wordt er geen stopcodon gevormd maar treedt er een verandering van de splice site op, waardoor eveneens een verkorting van het proteïne ontstaat.

4. Grote deleties en rearrangements leiden eveneens tot een verkorting van het proteïne. Er wordt door middel van MLPA-, QMPSF- of soortgelijke methoden alleen aangetoond welke exons ontbreken. De exacte breukplaatsen en eventuele structuurveranderingen worden niet nader gedefinieerd. Analyses m.b.t. het VHL-gen in het laboratorium in Freiburg toonden aan dat grote deleties van familie tot familie verschillen.

5. Mutaties met inserties of het ontbreken van één of meerdere codons zijn zeldzaam. Het is niet helemaal zeker of deze veranderingen ziekteverwekkend zijn; in het algemeen gaat men hiervan uit. Hier geldt hetzelfde als voor missense veranderingen.

21.9.2. Mutaties zonder verkorting van het proteïne (missense mutaties)

Missense mutaties zijn aanwezig wanneer een aminozuur door een ander aminozuur is uitgewisseld en dit een ziekteverwekkend effect heeft. Meestal is een base door een andere uitgewisseld (puntmutatie); soms zijn er twee of zelfs drie basen uitgewisseld. Goede voorbeelden hiervoor zijn de mutaties van codon 918 van het RET-gen RET p.C634W of VHL p.Y98H. Voor beide mutaties geldt dat in de betrokken families de ziekte alleen bij mutatie dragers optreedt. Dit noemt men cosegregatie. Verder zijn er honderden personen uit de normale bevolking (bloeddonoren) die geen van allen mutatie hebben. Aan beide eisen moet zijn voldaan voordat missense DNA-varianten als mutaties worden aangeduid.

Om de vraag naar de betekenis van missense varianten te testen werden ook zogenaamde 'in silico' analyses uitgevoerd aan de hand van programma's die op het internet beschikbaar zijn. Deze programma's heten bijvoorbeeld SIFT; SNAP, PolyPhen of MutationTaster.

22. Tabellen met mutaties uit het wetenschappelijke laboratorium in Freiburg

Hierna worden mutaties van de genen RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC en SDHD in tabellen weergegeven die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld. Bij deze genen komen feochromocytomen resp. glomustumoren voor.

Mutatie	Aminozuur	Exon	Lokalisaties
NF1 c. 61-1 G>A	splice defect	2	huid neurofibromen
NF1 c. 269 T>C	L90P	3	huid neurofibromen
NF1 c. 277 T>C	C93R	3	huid neurofibromen
NF1 c. 1062+2 T>C	splice defect	7	huid neurofibromen
NF1 c. 1466 A>G	Y489C	10b	huid neurofibromen
NF1 c. 1580 del C	T527LfsX29	10c	huid neurofibromen
NF1 c. 2023 in G	T676NfsX24	13	huid neurofibromen
NF1 c. 2409+1 G>C	splice defect	15	huid neurofibromen
NF1 c. 2849 in TT	Q950HfsX5	16	huid neurofibromen
NF1 c. 3826 C>T	R1276X	22	huid neurofibromen
NF1 c. 4077 del T	Q1360NfsX25	23-2	huid neurofibromen
NF1 c. 5537+1 G>T	splice defect	29	huid neurofibromen
NF1 c. 6641+1 G>A	splice defect	35	huid neurofibromen
NF1 c. 6795 in C	S2266QfsX20	37	huid neurofibromen
NF1 c. 6858+2 T>C	splice defect	37	huid neurofibromen
NF1 c. 7337 C>G	S2446X	41	huid neurofibromen
NF1 c. 7739 C>G	S2580A	44	huid neurofibromen
NF1 c. 7833 T/A	D2611E	45	huid neurofibromen

Tabel 8: Geselecteerde mutaties van het NF1-gen die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld. De mutatie NF1c.2849 in TT was homozygoot.

Mutatie/codon	Aminozuur	Exon	geassocieerde laesies
RET 609 5 verschillende mutaties	C609R of G of S of F	10	medullair schildklier carcinoom HPT alleen bij C609S
RET 611 3 verschillende mutaties	C611Y of W of F	10	medullair schildklier carcinoom HPT alleen bij C611Y
RET 618 6 verschillende mutaties	C618S of R of G of Y of F	10	medullair schildklier carcinoom HPT alleen bij C618T
RET 620 4 verschillende mutaties	C620R of G of S of F	10	medullair schildklier carcinoom HPT alleen bij C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	medullair schildklier carcinoom bij schildklier adenoom
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	medullair schildklier carcinoom bij schildklier adenoom
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	medullair schildklier carcinoom
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	medullair schildklier carcinoom
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	medullair schildklier carcinoom
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	medullair schildklier carcinoom
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	medullair schildklier carcinoom marfanoïde habitus mucosale neuromen

Tabel 9: Mutaties bij patiënten met multiple endocriene neoplasie type 2 en feochromocytoom. Meer informatie over mutaties in exon 10, zie Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011; 32:51-8

Mutatie oude nummering	Mutatie nieuwe nummering	Aminozuur	Exon	Gepubliceerd op internet	Feo-patiënten/ Totaal aantal mutatie-dragers in Freiburg	geassocieerde laesies bij de gegeven mutatie
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	Geen
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	Geen
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	A, Z, N, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	A, Z, N, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	A, Z, N, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	Geen
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	Z, N, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	A, Z, N, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	A, Z, N, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	Geen
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	A, Z, N, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	-	½	A, Z, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	½	A, Z, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	A, Z
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	A, Z, N, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	N
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	Geen
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	A
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	A, Z, N, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	A, Z, N, P, I
VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	Geen
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	A
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	A, Z, N, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	1/4	A, Z, N
VHL 500 in A	287 in A	P97AfsX35	1	-	1/1	A, Z, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	A, Z, N, I
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	A, Z
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	2/2	Geen
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	A, Z, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	splice defect	1	*	3/5	A, Z, N, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R				A, Z, N, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	Geen
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	A
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	A, Z, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	1/4	A, I
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	A, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	A, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	Geen
VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	1/4	A, N, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	A, N, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	1/2	A, N, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	3/4	A
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	A, Z, N
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	3	*	1/1	A, N
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	splice defect	2	*	1/4	A, Z, N, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	splice defect	3	*	1/6	A, Z, N, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	Geen
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	Z

VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	A, Z, N, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	A, Z, N, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	1/4	A, Z, N, P, I
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	A, Z, N, P, I
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*1/4		A, Z, N, P
VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	A, Z, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	A, Z, N, P, I
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	A, Z, N, P, I
VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	Geen
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	A, Z, P
VHL 746 T>A	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	A, Z, P
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	Geen
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	A, Z, N, P, I
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	A, Z
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	A, Z, N, 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	A, Z
VHL deletie exon 1	VHL deletie exon 1	deletie	1		1/16	A, Z, N, P, I
VHL deletie exon 1+2	VHL deletie Exon 1+2	deletie	1+2		1/8	A, Z, N, P
VHL deletie exon 2	VHL deletie exon 2	deletie	2		1/11	A, Z, N, P
VHL deletie exon 1-3	VHL deletie exon 1-3	deletie	1-3		1/55	A, Z, N, P, I
VHL deletie exon 2+3	VHL deletie exon 2+3	deletie	2+3			A, Z, N, P
VHL deletie exon 3	VHL deletie exon 3	deletie	3			A, Z, N, P, I

Tabel 10: mutaties van het VHL-gen die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld bij patiënten met feochromocytomen.

Afkortingen voor tumoren of cysten in andere organen: A = oogtumor, Z = tumor in centraal zenuwstelsel, N = tumor in een nier, P = pancreascysten, I = eilandceltumoren

*Mutaties die op het internet werden gepubliceerd.

Voor de mutatie VHLp.Y98H werd door de auteur een aparte informatiebrochure beschikbaar gesteld. De website waarop de VHL-mutaties werden gepubliceerd, luidt: www.umd.be/VHL/.

Mutatie	Aminozuur	Exon	HGMD	LOVD	Lokalisaties
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	extra-adrenaal, thoracaal, glomustumor
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	glomustumor
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	extra-adrenaal, glomustumor
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	adrenaal
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, thoracaal, glomustumor
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	+	+	adrenaal, glomustumor
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	+	+	adrenaal
SDHB 300_304 del CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	extra-adrenaal
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	adrenaal, extra-adrenaal
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	extra-adrenaal
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	adrenaal, extra-adrenaal
SDHB c. 421-2 A>G	splice site	4	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, thoracaal, glomustumor
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	extra-adrenaal
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	+	+	adrenaal, glomustumor
SDHB c. 557+1 G>A	splice site	4	+	+	adrenaal, glomustumor
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	extra-adrenaal
SDHB c. 675-2 A>G	splice site	6	-	+	extra-adrenaal, glomustumor
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	extra-adrenaal
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	extra-adrenaal
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	adrenaal, extra-adrenaal
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	adrenaal, extra-adrenaal
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, glomustumor
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	extra-adrenaal, glomustumor
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	glomustumor
SDHB c. 859 G>A	R242H	7	+	+	adrenaal, glomustumor
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	+	+	glomustumor
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	+	+	adrenaal
SDHB c. 899+1 G>A	splice site	7	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, glomustumor
SDHB Del Exon 1	deletie	1	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, glomustumor
SDHB duplicatie Exon 3	duplicatie	3	+	+	extra-adrenaal, glomustumor

Tabel 11: Geselecteerde mutaties van het SDHB-gen die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld.

De websites voor mutaties van de SDHx-groep zijn www.umd.be/HGMD/ or www.umd.be/LOVD/.

Lokalisaties: uitsluitend tumoren in het autonome zenuwstelsel

Mutatie	Aminozuur	Exon	HGMD	LOVD	Lokalisaties
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	glomustumor
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	glomustumor
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	glomustumor
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	glomustumor
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	glomustumor
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	glomustumor
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	glomustumor
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	glomustumor
SDHC c. 218 in A	splice site	4	+	+	glomustumor

Tabel 12: geselecteerde mutaties van het SDHC-gen die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld.

De websites voor mutaties van de SDHx groep luidt www.umd.be/HGMD/ or www.umd.be/LOVD/. Lokalisaties: uitsluitend tumoren in het autonome zenuwstelsel

Mutatie	Aminozuur	Exon	HGMD	LOVD	Lokalisaties
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	glomustumor
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, thoracaal, glomustumor
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, thoracaal, glomustumor
SDHD c. 36_37 del TG	A13PfsX 55	1	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, glomustumor
SDHD c. 49 c>T	R17X	1	+	+	glomustumor
SDHD c. 52+1 G>T	splice site	1/2	-	-	adrenaal
SDHD c. 52+2T>G	splice site	1/2	+	+	adrenaal, glomustumor
SDHD c. 53-2 A>G	splice site	1/2	-	+	glomustumor
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, thoracaal, glomustumor
SDHD c. 184^185 in TC	A62SfsX 25	3	+	+	glomustumor
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	glomustumor
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	glomustumor
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	glomustumor
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, thoracaal, glomustumor
SDHD c. 337_340 del GACT	D113Mfs X21	4	+	+	glomustumor
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	=	adrenaal, glomustumor
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	adrenaal, extra-adrenaal
SDHD c. 370 del G	A124Pfs X11	4	+	+	glomustumor
SDHD c. 441 del G	G148Afs X20	4	+	+	adrenaal, extra-adrenaal, thoracaal, glomustumor
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	glomustumor
SDHD deletie Exon 1	grootte deletie	1	+	-	glomustumor
SDHD deletie Exon 3	grootte deletie	3	+	-	glomustumor
SDHD deletie Exon 3+4	grootte deletie	3+4	+	-	glomustumor

Tabel 13: geselecteerde mutaties van het SDHD-gen die in het laboratorium in Freiburg werden vastgesteld.

De websites voor mutaties van de SDHx-groep zijn www.umd.be/HGMD/ or www.umd.be/LOVD/. Lokalisaties: uitsluitend tumoren in het autonome zenuwstelsel

23. Literatuurverwijzingen

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, Ajzenberg 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.; Elkhouloun, 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

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, 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, 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, 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

Bauters C, Vantyghem 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 pheochromocytoma. *Lancet Oncol*. 2010 Apr;11(4):366-72.

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, Cornelisse 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

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 Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. In: *Lancet Oncol.* 2010;11:366-372

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.; Pasiaka, 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, 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

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

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 pheochromocytoma. *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, adrenocortical 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

Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diez 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, 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

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.

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.

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.

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.

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.

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 Nat 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, Kemnitz 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, Nordenskjold 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

Erlic 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.

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

Erlic 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

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

Favier, J.; Briere, J.J.; Strompf, 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

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, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hufner M, Wohllk 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, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1992 Oct 1;327(14):1033.

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

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.

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 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, 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.

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.

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

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

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

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, Bahra 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, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75

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: a clinical review. In: Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd edition. Eds.: Laragh JH, Brenner BM. Raven Press, New York 1995

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma. *J Clin Hypertens* 2002; 4:62-72

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.

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

Milos IN, Frank-Raue K, Wohllk 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

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 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 HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic 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, 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 HPH, Erlic Z. Maternal Transmission of Symptomatic Disease with SDHD Mutation: Fact or Fiction? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1573-5

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 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;329:1-351-1358

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. Von Hippel-Lindau Erkrankung - Monographie Selbstverlag 2002

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, 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, 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. 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

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 HP, Erlic Z, Boedeker 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.

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

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.

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, 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, Cascon A, Prejbisz A, Kubaszek A, Cwikła 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, Januszewicz A, Jarzab B, Neumann HP, Kubaszek A, Janaszek-Sitkowitzka H, Litwin M, Antoniewicz J, Aksamit-Bialoszezewska 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

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, 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 phaeochromocytoma: 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 phaeochromocytoma. *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 phaeochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J Hypertens.* 1988 Jul;6(7):579-585.

Plouin, P.F.; Degoulet, P.; Tugaye, A.; Ducrocq, M.B.; Menard, J. [Screening for phaeochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (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 phaeochromocytoma: 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 phaeochromocytoma given metoclopramide. *Lancet.* 1976 Dec 18;2(7999):1357-1358.

Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubilil 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.

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. [Phaeochromocytoma: localisation by computerised scanner tomography. 5 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med.* 1979 Jun 30;8(29):2391-2393.

Reisch N, Walz MK, Erlic Z, Neumann HPH: Das Phäochromozytom – noch immer eine Herausforderung: *Der Internist* 2009 Jan;50(1):27-35.

Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment *Journal of Hypertension* 2006;24(12): 2331-2339

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.

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, Savvoukidis T, Trabalzini 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.

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.

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

Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225-232

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

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.

Thouennon, E.; Elkahloun, 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.

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

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 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 HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, Eisenhofer G, Martiniova L, Adams KT, Pacak K. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluorodeoxyglucose, 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.

Tischler AS Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1272-1284

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, Derkx 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 Linge 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, 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.

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, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol*. 2000 Jul;164(1):14-7.

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

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

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

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

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.; Guilhaume, 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.

