



**Phaeochromocytomák,
paragangliomák, glomustumorok
és társuló betegségek:**

von Hippel–Lindau-szindróma,
multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa,
neurofibromatosis 1-es típusa,
öröklődő paraganglioma szindrómák

Tájékoztató betegek és hozzátartozóik részére

Írta: **Prof. Hartmut Neumann**





**Phaeochromocytomák,
paragangliomák,
glomustumorok
és társuló betegségek:**

von Hippel–Lindau-szindróma,
multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa,
neurofibromatosis 1-es típusa,
öröklődő paraganglioma szindrómák

Tájékoztató betegek és hozzátartozóik részére

írta: **Prof. Hartmut Neumann**





A mű eredeti kiadása:

Phäochromozytome, Paragangliome, Glomustumoren und assoziierte Syndrome: von Hippel-Lindau Syndrom, Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 und Neurofibromatose Typ 1, Paragangliom-Syndrome Typ 1-4
Eine Informationsschrift für Patienten und Angehörige
Freiburg, 2010

A könyvet írta:

Prof. Hartmut Neumann, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Klinik 4,
Sektion Präventive Medizin, Freiburg, Németország

Közreműködték:

<i>Aurelia Winter</i> , vizsgálati koordinátor, Dipl. Biol. Maren Sullivan, Freiburg	<i>Prof. Dr. Harald Gröben</i> , Essen <i>Privatdozent Dr. Michael Hoffmann</i> , Freiburg
<i>Tobias Blüm</i> , MTA, Freiburg	<i>Dr. Christian Leiber</i> , Freiburg
<i>Mary Buchta</i> , MTA, Freiburg	<i>Prof. Dr. Irina Mader</i> , Freiburg
<i>Gani Berisha</i> , MTA, Freiburg	<i>Dr. Luitgard Graul-Neumann</i> , Berlin
<i>Jamina Bacher</i> , MTA, Freiburg	<i>Dr. Nicole Reisch</i> , München
<i>Prof. Dr. Hans-Jürgen Agostini</i> , Freiburg	<i>Prof. Dr. Arnd-Oliver Schäfer</i> , Freiburg
<i>Privatdozent Dr. Carsten Bödeker</i> , Freiburg	<i>Prof. Dr. Kurt Werner Schmid</i> , Essen
<i>Prof. Dr. Graeme Eisenhofer</i> , Drezda	<i>Dr. Heiko Schweizer</i> , Freiburg
<i>Prof. Dr. Monika Engelhardt</i> , Freiburg	<i>Prof. Dr. Dr. Martin Walz</i> , Essen
<i>Dr. Zoran Erlic</i> , Freiburg	<i>Dr. Thorsten Wiech</i> , Freiburg
<i>Privatdozent Dr. Sven Gläsker</i> , Freiburg	<i>Dr. Damian Wild</i> , Freiburg

A magyar kiadást szerkesztette és a szöveget fordította:

Dr. Igaz Péter egyetemi adjunktus és
Dr. Reismann Péter klinikai szakorvos,
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika

© *Semmelweis Kiadó*, 2010

© *Hungarian translation by dr. Igaz Péter, dr. Reismann Péter*, 2010

ISBN 978-963-331-125-7



A könyv szerzői jogi oltalom és kizárólagos kiadói felhasználási jog alatt áll. Bármely részének vagy egészének mindennemű többszörözése kizárólag a szerző, a fordítók, a szerkesztők és a kiadó előzetes írásbeli engedélye alapján jogszerű.

Felelős kiadó: dr. Tancos László igazgató
Felelős szerkesztő: dr. Vincze Judit
Tervező, tördelőszerkesztő, illusztráció: Ángyán Gergő
Borító: Tancos László
SKD: 304
Nyomda: Avaloni Kft.





*Ez a könyv az első magyarországi
von Hippel-Lindau szimpózium alkalmából jelenik meg,
amelyet 2010. november 11-én
Dr. Tóth Miklós, Dr. Igaz Péter és Dr. Patócs Attila
szervezésében
a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikán tartottak.*

A szimpózium szervezői és a könyv magyar változatának szerkesztői külön köszönetüket fejezik ki a Semmelweis Kiadó munkatársainak e gyönyörű kiállítású, nagyszerűen megszerkesztett munkáért.

Támogatók



Magyar VHL Társaság
(www.vhl.hu)



Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság
(www.endokrinologia.hu)

Magyar Onkológusok Társasága

Hungarian Division of the International Academy
of Pathology

Magyar Patológusok Társasága

Merck Serono





Tartalom

1. Bevezető	11
2. Mi a phaeochromocytoma? Mik azok a paragangliomák és glomustumorok?	13
3. Mennyire veszélyes a phaeochromocytoma?	23
4. Kórjelzők: tünetek és leletek	27
5. Biokémiai diagnosztika: katekolaminok és metanefrinek	31
6. Képkötő diagnosztika.	37
7. Műtét előtti kezelés.	45
8. A phaeochromocytoma műtégi kezelése.	47
9. A glomustumorok műtégi kezelése	53
10. A műtétet követő patológiai diagnózis (szövettan)	57
11. Utókezelés	61
12. A rosszindulatú phaeochromocytoma	65
13. Molekuláris genetikai diagnosztika	69
14. A multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2) és a phaeochromocytoma	91
15. A von Hippel–Lindau-betegség és phaeochromocytoma	99
16. Phaeochromocytoma és a neurofibromatosis 1-es típusa (NF-1).	103
17. A paraganglioma szindrómák (1-4, SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB)	107
18. Különleges helyzetek: phaeochromocytoma terhességben és fiatalokban	119



Tartalom

19. Új gének az öröklődő phaeochromocytomák háttérében.	121
20. A genetikai kód, a mutációk elnevezése	123
21. A phaeochromocytomákkal és glomustumorokkal foglalkozó centrumok minőségi kritériumai	133
22. Felhasznált irodalom	135
23. A freiburgi kutatólaboratóriumban azonosított mutációk táblázatai	141
24. Javasolt protokollok a VHL-szindrómával érintettek gondozására.	149

A fontosabb rövidítések jegyzéke

ACTH	adrenokortikotropin
ABPM	24 órás vérnyomás monitorizálás
CT	computer tomographia (komputertomográfia)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
HPLC	nagynyomású folyadékkromatográfia
MIBG	metajód-benzil-guanidin
MRI	mágneses magrezonancia vizsgálat
MEN2	multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa
MLPA	Multiple Ligation-dependent Probe Amplification
NF1	neurofibromatosis 1-es típusa
PCR	polimeráz láncreakció
PET	pozitron emissziós tomographia
PGL	paraganglioma szindróma
QMPSF	Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments
RIA	radioimmunassay
SDH	szukcinát-dehidrogenáz
VHL	von Hippel-Lindau-betegség



1. Bevezető

E tájékoztató anyagot a phaeochromocytomák, paragangliomák, glomustumorok és társuló szindrómák bemutatására betegek számára írtuk, és célul tűztük ki mindazon információk bemutatását, amire az érintetteknek szüksége lehet.

A betegek és ezáltal az olvasók helyzete nagyon különböző lehet, függően attól, hogy egy daganat mint lehetőség vagy mint már igazolt betegség merül fel. Az érintettek közül egyesek a genetikai diagnosztika kérdéseire kíváncsiak, vagy olyan információkat keresnek, amelyek egy mutáció igazolását követően fontosak. Munkánkban ezen betegségekkel kapcsolatos legfontosabb ismeretek együttes bemutatását kíséreltük meg számozott fejezetekben. Az olvasónak ezért nem szükséges a teljes könyvet elolvasnia, hanem akkor használhatja könyvünket legjobban, ha a számára érdekes fejezeteket maga választja ki. Tájékoztató anyagunk a Freiburgban évek óta folyó betegkonzultációk és tudományos (klinikai és molekuláris genetikai) megfigyelések tapasztalatai alapján született. Az ábrákkal a kérdéskör minél jobb megvilágosítását reméljük. Közérthető nyelven próbáltuk meg a szöveget megfogalmazni. A további javítási javaslatokat szívesen vesszük, és azokat az újabb kiadásokba beépíteni tervezzük.

Bevezető

1.

E könyv magyar kiadásával a hazai betegek és más, e betegségek iránt érdeklődők számára is elérhetővé kívántuk tenni e tájékoztató információtartalmát.

Prof. Dr. Hartmut Neumann
Freiburg

A magyar kiadás szerkesztői:

Dr. Igaz Péter
egyetemi adjunktus
Semmelweis Egyetem, ÁOK
II. Sz. Belgyógyászati Klinika

Dr. Reismann Péter
klinikai szakorvos
Semmelweis Egyetem, ÁOK,
II. Sz. Belgyógyászati Klinika

2. Mi a phaeochromocytoma? Mik azok a paragangliomák és glomustumorok?

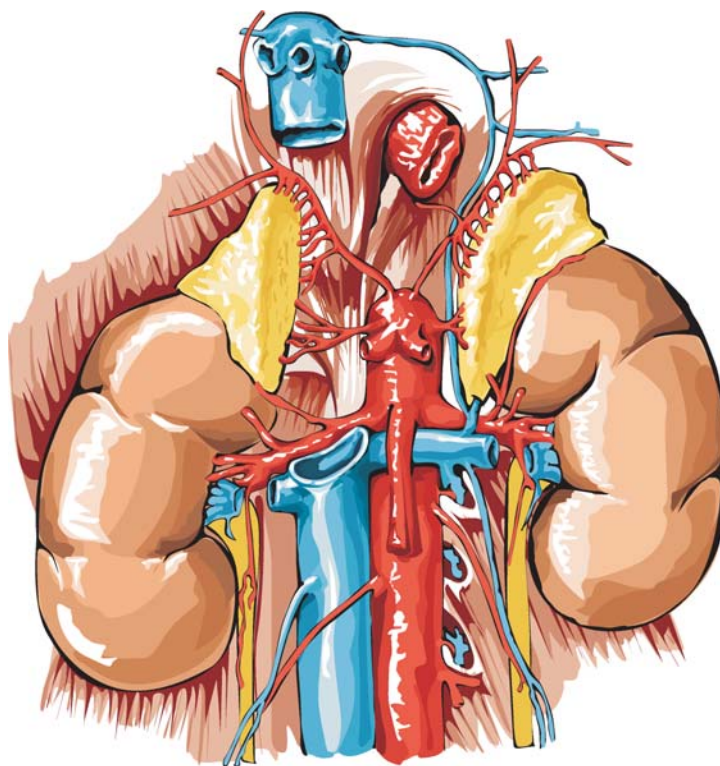
Az idegrendszer a test számos működését, folyamatát szabályozza, melyek nagy része nem is tudatosul bennünk. Ilyen a szívverés, a vérnyomás, a vér oxigéntelítettsége, a légzés, a szervek vérátáramlása, a hőháztartás és a bélműködés. E folyamatokat az emberekben egy széleskörű szabályozórendszer, az autonóm vagy paraganglionáris idegrendszer, röviden a paraganglionok irányítják. A mellékvese, ezen belül a mellékvesevelő a szervezet legnagyobb paraganglionja. Az emberi szervezetnek két mellékveséje van, egy mellékvese körülbelül $3 \times 3 \times 1$ cm nagyságú, és a vese felső pólusán található (**1. és 2. ábra**). A mellékvese kéreg- és velőállományból áll. Azon daganatokat, amelyek a mellékvese velőállományából származnak, phaeochromocytomának (ejtsd: feokromocitóma) nevezzük (**3. és 4. ábra**).

A szervezeten belül számos helyen található még paraganglion, leginkább a hátsó mell- és hasüregben, általában a nagyobb erek közvetlen közelében. Amennyiben a tumor ezen paraganglionok valamelyikében fejlődik ki, mellékvesén kívüli (extraadrenális) phaeochromocytomának nevezzük (**5. ábra**).

A phaeochromocytomák általában jóindulatú tumorok, azaz nem képeznek áttéteket. A phaeochromocytoma túlzott mértékben termeli az adrenalint és a noradrenalint, azon hormonokat, amelyeket a mellékvesevelő és a paraganglionok normális működésük esetén képeznek. Ezen hormonok és a belőlük származó bomlástermékek, mint a metanefrin, normetanefrin, vanillinmandulasav, mind a

Mi a phaeochromocytoma?
Mi a glomustumor?

2.



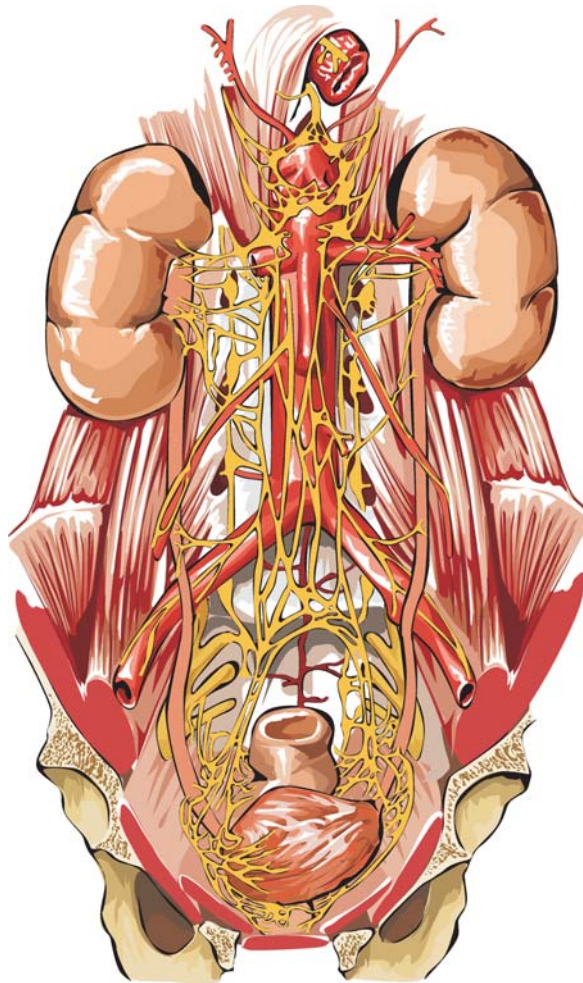
1. ábra:

A hátsó hasüreg szerveinek ábrája.

Láthatóak a vesék és a nagy vérerek, balra késsel a vena cava inferior, jobbra az aorta. A sárga színű mellékvesék a vesék fölött helyezkednek el.

2.

Mi a pheochromocytoma?
Mi a glomustumor?



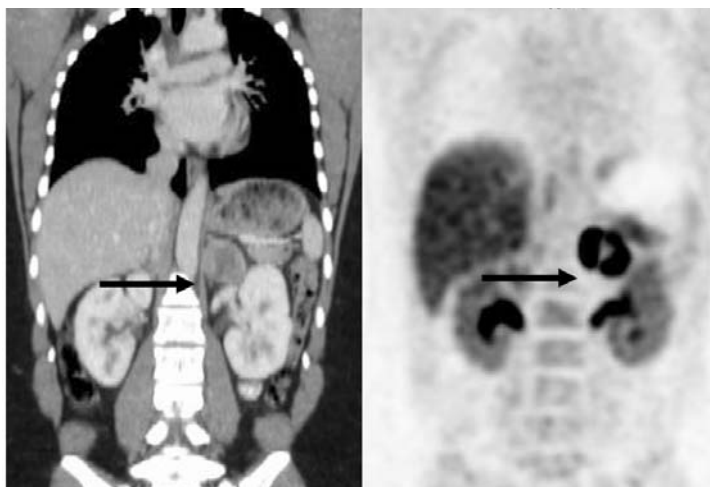
2. ábra:

A hátsó hasüreg és a medence szervei.

Sárgával a vegetatív idegrendszer van jelölve. A csomószerű képletek az idegdúcoknak (ganglionoknak) nevezett sejtcsoportosulások. Ezekből alakulhatnak ki a mellékvesén kívüli pheochromocytomák.

Mi a phaeochromocytoma?
Mi a glomustumor?

2.



3. ábra:

A bal mellékvese phaeochromocytómája. Frontális nézet.

A bal oldali ábrán egy mellkas-has-kismedence kontrasztanyag CT-felvétel szerepel. A jobb oldali ábrán ¹⁸Fluor-DOPA PET képalkotóval látható ugyanazon régió. Az ábrán a bal oldali mellékvesetumor mellett látótérbe kerül a máj, mindkét vese – fokozott vesemedence kontrasztanyag-halmozással –, valamint kismértékű háttéraktivitás is látható.

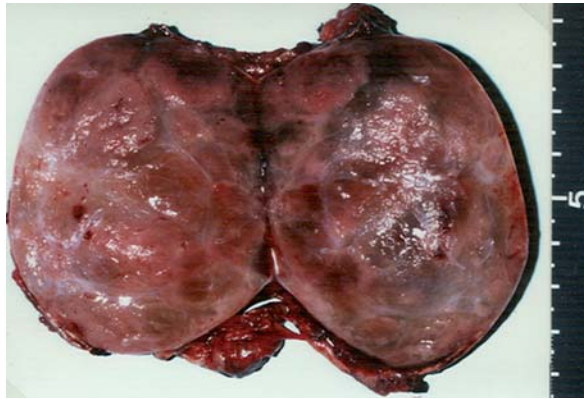
vérben, mind a vizeletben kimutathatóak, és mennyiségük mérhető. A phaeochromocytoma klinikai tünetei ezen hormonok fokozott véráramba kerülésével magyarázhatóak. A phaeochromocytoma tünetei sokszínűek, legnagyobb jelentőséggel a keringésre kiható tünetek bírnak.

A tünetek közül előtérben áll a vérnyomás-emelkedés. Igen súlyos esetben a masszív vérnyomáskiugrás életveszélyes lehet, agyvérzéshez vagy szívelégtelenséghez vezethet.

A phaeochromocytoma ritka megbetegedés. Ugyanígy megjelenhet örökletes megbetegedéshez kötődően, de családi előfordulás hiányában is. A legtöbb phaeochromocytoma, az esetek majd 90%-ában, a mellékvesevelőben fordul elő. A mellékvesén kívüli (extraadrenális) phaeochromocytomák gyakran a mellékvesék közelében vagy a mellékvesék közelében található nagyobb erek mentén jelen-

2.

Mi a pheochromocytoma?
Mi a glomustumor?



4. ábra:

7 cm átmérőjű mellékvese-pheochromocytoma.

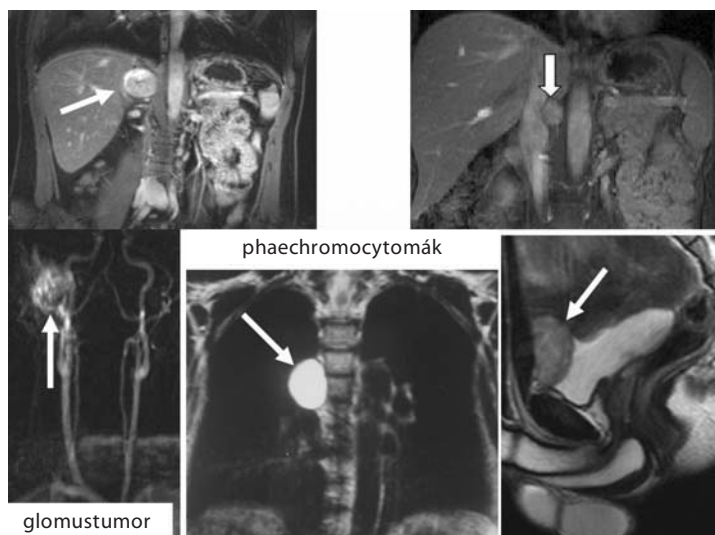
A felső képen egy közepén felvágott és kihajtott műtéti preparátum látható, az alsó képen egy olyan szövettani metszet, amelynek alsó kétharmadát a tumor-szövet tölti ki, felette a metszet felső határa felé futó normális mellékveseszövetel, amelyet mindkét oldalon zsírszövet vesz körül.

nek meg (**6. ábra**). A mellüregben előforduló, úgynevezett mellkasi pheochromocytomák ritkák. A pheochromocytomák mindkét nemben hasonló gyakorisággal fordulnak elő. A leggyakrabban a harmadik és ötödik évtized között jelennek meg.

PHAECHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

Mi a phaeochromocytoma?
Mi a glomustumor?

2.



5. ábra:

Phaeochromocytomák és glomustumorok radiológiai megjelenése.

A bal felső képen jobb mellékvese phaeochromocytoma (nyíl) MR frontális nézet.

A jobb felső képen a mellékvesén kívüli phaeochromocytoma (nyíl) MR felülső nézet. A képen a mellékvese alatt látható a vese egy részlete is: ez arra enged következtetni, hogy a tumor a bal mellékvese alatti helyezkedik el. MR felső nézet.

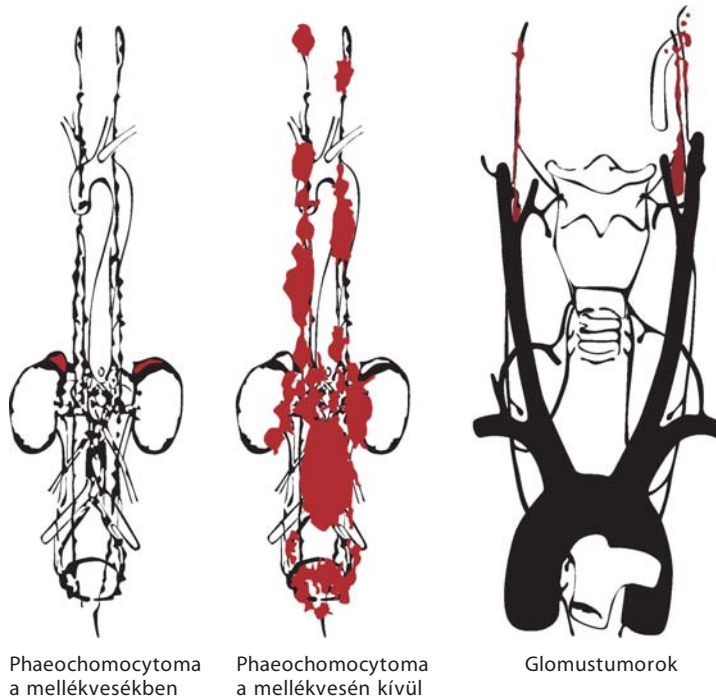
A bal alsó képen glomus jugulare tumor (nyíl) CT-angiográfia, frontális nézet. A képen láthatóak a karok és a nyak-fej régió felé az aortából leágazó nagyobb verőerek. A kép jobb oldalán – a szubsztrakciós technika segítségével kivehetően – a koponyalap magasságában látható jól érezett, kerek tumor.

A középső képen mellkasi phaeochromocytoma (nyíl) MR oldalsó felvétel. A kerek tumor a mellkas alsó szélén a gerincoszlop előtt helyezkedik el.

A jobb alsó képen húgyhólyag phaeochromocytoma, MR oldalsó felvétel. A képen közvetlenül a tumor mögött látható a hátra és felfelé nyomott, kontrasztanyaggal telt húgyhólyag.

2.

Mi a phaeochromocytoma?
Mi a glomustumor?



6. ábra:

A paraganglionaris rendszer és a mellékvese phaeochromocytomák (bal oldali ábra), az extraadrenális phaeochromocytomák (középső ábra), valamint a glomustumorok (jobb oldali ábra) elhelyezkedése.

Vörössel jelölve a phaeochromocytomák és glomustumorok elhelyezkedése. (Forrás: Manger és Gifford 1995, valamint Glenner és Grimley Tumor pathologia atlasza, AFIP 1974).



Mi a phaeochromocytoma?
Mi a glomustumor?

2.

A glomustumorok a nyaki és a koponyaalapi paraganglionok tumorai. Az itt előforduló paraganglionoknak az elhelyezkedésüktől függően további elnevezésük van, mint glomus caroticum, jugulare, tympanicum vagy vagus, így a lokalizációtól függően beszélhetünk például glomus caroticum tumorról (karotisz gomolyag tumora).

Nevezéktan

A szaknyelv használata a phaeochromocytomák és a glomustumorok tekintetében nem egységes. Ebben a tájékoztató könyvben az elnevezéseket aszerint írjuk, ahogy az orvosok többsége már régóta használja. A WHO, az Egészségügyi Világszervezet, az itt használttól kissé eltérő elnevezéseket (nómenklatúrát) adott ki.

Phaeochromocytoma

A phaeochromocytoma elnevezés a daganat krómos festékanyagtartalmára vezethető vissza (phaeo = megjelenés, chromo = krómos színben megjelenő, cytoma = sejtszaporulat, tumor). A WHO a phaeochromocytoma kifejezést a mellékveséből származó tumorra szűkíti le, amit könyvünk nem vesz át.

A klinikus a phaeochromocytoma kifejezés alatt nemcsak az elhelyezkedést és a mikroszkópos felépítést érti, hanem a klinikai képet is magas vérnyomással, szopora pulzussal, leizzadással, fejfájással. Ezek alapján, a mellékvesén kívüli elhelyezkedésű (extraadrenális) tumorokat is phaeochromocytomának nevezi. Az elhelyezkedés megkülönböztetéséül gyakran további jellemzőket használnak, mint extraadrenális phaeochromocytoma a hasüregben, vagy extraadrenális phaeochromocytoma a mellüregben vagy éppen húgyhólyag phaeochromocytoma.

Paraganglioma

A paraganglioma megjelölés a paraganglionok tumorait jelenti, és a phaeochromocytomához hasonlóan, a paraganglionáris rendszer összes tumorára használható. A WHO az elnevezést a mellék-



2.

Mi a phaeochromocytoma?
Mi a glomustumor?

vesén kívüli tumorokra szűkíti le. Ebbe a megjelölésbe a glomustumorok is beletartoznak. Így beszélhetünk mellkasi paragangliomáról vagy nyaki, feji paragangliomáról. A paraganglioma megjelölést könyvünk a továbbiakban nem használja.

A paraganglionáris rendszer két félből áll, a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszerből, amelyek egymással ellentétes feladattal bírnak. Korábban a szöveti festődési tulajdonságon alapulva különböztették meg a tumorokat, megkülönböztettek krómaffin = szimpatikus, illetve nem krómaffin = paraszimpatikus idegrendszeri tumorokat. A szimpatikus rendszer daganatai az adrenalin és noradrenalin hormonok keringésbe juttatásával (szekrécióval) tüneteket okoznak. A tüneteket okozó daganatokat a szekretáló phaeochromocytoma/ paraganglioma névvel illetik. A paraszimpatikus idegrendszer koponyaalapi, nyaki és mellkasi paragangliomái ezzel szemben döntően nem szekretáló daganatok.



3. Mennyire veszélyes a phaeochromocytoma?

Mielőtt megválaszoljuk ezt a kérdést, először a betegség lefolyását vázoljuk fel, majd ezt követően foglalkozunk az egyes személyeket érintő kockázatokkal.

A phaeochromocytomával operált betegek különböző, ám nem ritkán több éves előtörténetről számolnak be. A legtöbb esetben a panaszok, amelyek miatt a háziorvost felkeresik viszonylag fiatalon kezdődnek. A panaszok kezdetben egyáltalán nem típusosak, nem utalnak közvetlenül a mellékvesében ülő, stresszhormont kibocsájtó tumorra. Többnyire rossz közérzet, szívdobogásérzés, fokozottabb izzadás áll előtérben. Gyakran EKG is készül, amelyen érdemi eltérés nem ábrázolódik. Sok betegnek a vérnyomása a normális tartományban van, illetve magas vérnyomás esetén vagy nem tulajdonítanak ennek fokozott jelentőséget, vagy a valamely szokásos vérnyomáscsökkentő gyógyszeres kezelést, köztük a gyakran alkalmazott béta-blokkolót állítják be. A panaszok visszatérése esetén gyakran kardiológiai kivizsgálás, szívultrahang- és terheléses EKG-vizsgálat következik. Ezek után a betegek egy része koszorúérfestéses vizsgálaton is átesik. Az esetek döntő részében a szíven nem találunk eltérést. Nem kevés beteget a panaszokra való tekintettel (félelemérzés, szapora szívverés), amennyiben szervi eltérést nem találunk, pszichiáterhez irányítanak. Különös történet, amikor a beteg a kezelőorvosát további vizsgálatok elvégzésére kérve, vagy elégetlensége miatt orvost váltva, illetve a körzetben a helyettes orvos segítségével jut el a helyes diagnózisig. Egyes betegeknél a további

kivizsgálás során hasi ultrahang- vagy CT/MR vizsgálat történik, amellyel már lokalizálható a tumor. A pontos diagnózist a vizelet és a vér katekolaminszintjének meghatározása és a tumor képpalkotó diagnosztikája adja meg. A diagnózis ismeretében, de már a gyanú felvetésekor is az orvosok hozzáállása és véleménye hirtelen megváltozik. Ilyenkor a betegek egy részét felvilágosítják a tumor veszélyességéről, majd sürgősséggel fekvőbeteg-osztályra utalják, ahol a kivizsgálást felgyorsítják, hogy a szükséges műtét mihamarabb elvégezhetővé váljék.

Ezek a betegek az „igazán érdekes esetek”: a sebész, az altatóorvos azonnal felkeresi őket, egy-két napos csúszással ugyan, de a szükséges gyógyszeres terápiát beállítják, majd hamar sor kerül az operációra. A műtét során többnyire széles hasi feltárást ejtenek, amit azzal magyaráznak, hogy egy ilyen veszélyes tumor teljes eltávolításához megfelelő áttekintés szükséges. Ezt követően általában a beteget tájékoztatják arról, hogy a mikroszkópos vizsgálat jóindulatú tumort mutatott. Az elmúlt időben egyre gyakoribbá válik, hogy a beteggel az olykor a tumor dignitása (jó- vagy rosszindulatúsága) és a prognózisa szempontjában nyomasztó bizonytalanságot okozó Thompson-féle (10. fejezet) pontbecslést osztják meg. Az utánkövetésre utaló javaslat – ha egyáltalán történik ilyen – általában csak a katekolamin szintjének mérésére szorítkozik. Genetikai vizsgálat elvégzésének szükségessége igen ritkán fogalmazódik meg.

A fent felvázolt történet a phaeochromocytoma típusos lefolyását és a felmerülő veszélyeket mutatja be.

1. A phaeochromocytoma az adrenalin és a noradrenalin nevű stresszhormonokat termeli, amelyeket rendszertelenül, előre nem kiszámítható időközökben és különböző mértékben juttat a vérkeringésbe, típusos tüneteket okozva: úgymint szívdobogásérzés, fejfájás, hirtelen izzadás, átmeneti vagy tartós vérnyomás-emelkedés. A műtét során eltávolítják a tumort, ezt követően megszűnik a magas vérnyomás. A több száz beteget feldolgozó Freiburgi Nemzetközi Phaeochromocytoma Regiszter szerint a tumor legtöbbször fiatal, jó teherbírású egyéneket érint. Igazán kiélezett, életveszélyes szituációval ma már egyre ritkábban találkozunk, leginkább a hónapokon át fennálló panaszok és vér-

3. Mennyire veszélyes a phaeochromocytoma?



7. ábra:

A jobb felhasban látható tünetmentes térszűkítő folyamat felismeréséhez (A: kontrasztanyagos CT képe) uterus myomatosus (méh miómás elváltozása) miatt végzett általános kivizsgálás vezetett. Érfestés során (B: balra a máj és vese, jobbra a daganat) shockállapot lépett fel súlyos vérnyomáskiugrással. A vizelettel történő adrenalin ürítése 4648 mg/nap (normális érték <20), a noradrenalin ürítése 22893 mg/nap (normális érték <80) értékre emelkedett. A daganat eltávolítása sikeres volt, és tartós egészségkárosodás nem lépett fel.

nyomás ingadozások jellemzőek. A gyakori kritikus pulzuskiugrás és leizzadás néhány napon belül szívelégtelenség kialakulásához, gutaütéshez vezethet. Különös konstellációt, kiélezett helyzetet idézhet elő, amikor más műtét előtt nem ismerik fel a phaeochromocytomát, és a sebész keze nyomást gyakorolva a tumorra, jelentős hormonkiáramlás alakulhat ki.

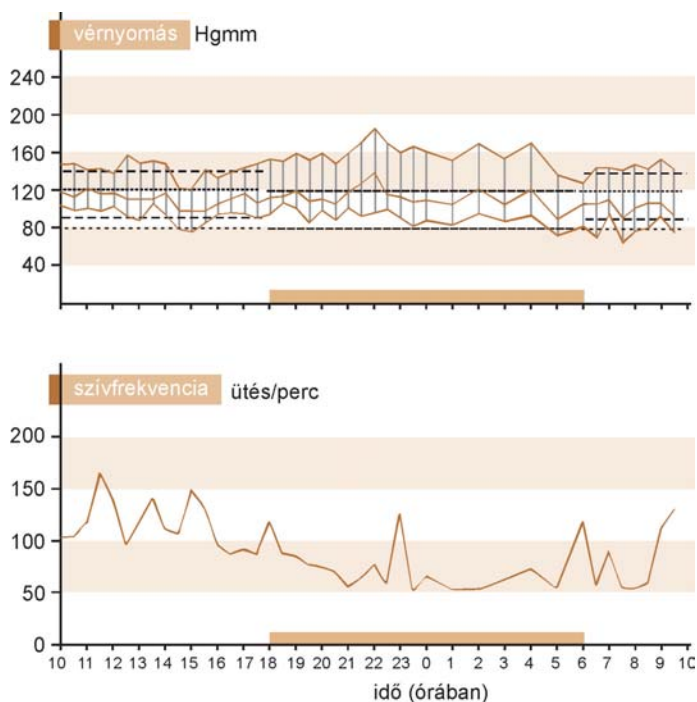
2. A kérdés gyakran ismétlődik: vajon az intravénás kontrasztanyag adása veszélyes-e? A freiburgi radiológiai osztály tapasztalata alapján kijelenthetjük, hogy a kontrasztanyag alkalmazása nem rejt veszélyt. Habár nincsenek ma még megfelelő tudományos beszámolók, a regiszter által ismertett esetekben a koszorúérfestés szövödménymentesen zajlott le. Veszélyes lehet azonban a tumor érfestéses vizsgálata, amelynek célja megállapítani, melyik felhasi szervhez tartozik a daganat (**7. ábra**).
3. A műtét előtt a vérnyomást normalizálni kell (7. fejezet), amelyhez alfa-blokkolót kell alkalmazni. Béta-blokkolót csak szapora pulzus esetén és csak az alfa-blokkoló bevezetését követően szabad adni. A tapasztalat azt mutatja, hogy az alfa-blokkoló bevezetése előtt adott béta-blokkoló lényegesen kevésbé veszélyes, mint azt korábban hitték.
4. A terhesség növeli a krízishelyzetek kockázatát, amelynek hátterében a növekvő méh, valamint a magzat mozgása áll.
5. Körülbelül 5% esély van arra, hogy a phaeochromocytoma rosszindulatú legyen. E kérdést a 12. fejezetben tárgyaljuk.
6. Összefoglalásként elmondható, hogy igazolt phaeochromocytoma esetén, nagy általánosságban nem áll fenn életveszély. A gyorsan elvégzett kivizsgálás és a műtét elvégzése természetesen ésszerű, de azonnali kórházi felvétel és kezelés csak akkor indokolt, ha az elmúlt napokban egyre fokozódó, gyakori tünetek jelentkeznek.

Különös helyzet áll elő akkor, ha tünetmentes phaeochromocytomát fedeznek fel RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, NF1 génmutációt hordozóknál. A malignus phaeochromocytoma gyakoribb előfordulásával járó SDHB mutációt hordozó betegek kivételével, fontos szempont az első tünetek megjelenésének kivárása. A lehetséges tünetekről a betegeket részletesen fel kell világosítani. E stratégia jogosultságát a hosszú távú követéses vizsgálatok igazolták.

4. Kórjelzők: tünetek és leletek

A *phaeochromocytoma* az általa termelt és véráramba bocsájtott hormonok alapján ismerhető fel. Legjellegzetesebb tünete a felgyorsult vérkeringés. A szív működés fokozódik, a szív gyorsabban és erősebben ver. Általában fázisokban, gyakran hirtelen alakulnak ki a panaszok. A pulzus jelentősen szaporábbá válhat, akár a percnkénti 200 ütés gyorsaságúvá is fokozódhat. A betegek „érik” a szívüket. Sok beteg ezért keresi fel a háziorvosát, belgyógyászát, kardiológusát, ilyenkor azonban gyakran már nincsenek meg a tünetek, és az orvos sem talál eltérést. A vérkeringéssel szorosan összefügg a vérnyomás is. A vérnyomás időszakosan vagy állandóan magasabb lehet (**8. ábra**).

A phaeochromocytomára az időszakosan magas vérnyomásértékek jellemzők. További panasz a fejfájás és a leizzadás. Egyes betegeket hirtelen olyannyira elönt az izzadság, hogy emiatt át kell öltöznüik. Ezek a panaszok, tünetek rendszertelenül jelentkeznek, néha hetente egy alkalommal, máskor naponta vagy akár napjában többször is. Hosszú a lista a betegségre még jellemző tünetekről. A tumor kiválthat pánikszindrómát, félelmet, járhat hirtelen homályos látással, kitágult pupillákkal. Gyengeség, testsúlycsökkenés, hirtelen kialakuló vizeleti inger, hasmenés, vércukorszint-emelkedés (diabetes mellitus), szívritmuszavar vagy szívmegállás is előfordulhat (**1. táblázat**). A sporadikus phaeochromocytoma tünetei nem különböznek az öröklődő szindrómát hordozók körében előforduló

**8. ábra:**

24 órás diagram a vényomásról és szívfrekvenciáról.

Olykor nehéz elkülöníteni, vajon a vényomás-emelkedést a testmozgás vagy a tumoraktivitás váltotta ki. A 23:00-kor látható vényomás- és szívfrekvencia-kiugrást feltehetőleg a tumoraktivitás okozta.

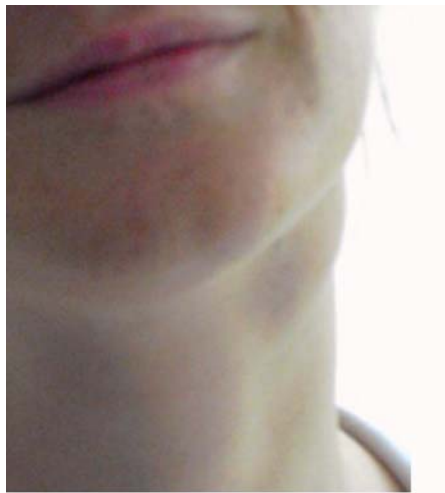
phaeochromocytomák tüneteitől, így a RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD és THEM27 mutációt hordozóknál előforduló panaszoktól. Majd az összes phaeochromocytoma kiválthatja a fent leírt tünetek valamelyikét. A tünetek azonban nem utalnak a tumor elhelyezkedésére.

Tünetmentes phaeochromocytomát egyre gyakrabban diagnosztizálnak olyan személyeknél, akik rokonainál mutációt találtak, ezért kivizsgálást kezdeményeztek. E személyeknél nem találunk

4.

Kórjelzők: tünetek és leletek

1. táblázat:	
<i>A pheochromocytoma tünetei és gyakoriságuk</i>	
Fejfájás	92%
Leizzadás	65%
Palpitációérzés, erősebb és gyorsabb szívverés	73%
Pánikszindróma	60%
Nyugtalanág	51%
Mellkasi, hasi, ágyéki fájdalom	48%
Hányinger, hányás	43%
Gyengeség	38%
Testsúlycsökkenés	14%



9. ábra:

A bal glomus caroticum daganata

phaeochromocytomára jellegzetes tüneteket, a vérnyomásuk normális, azonban a vérben vagy a vizeletben megnövekedhet a katekolamin szintje.

A *glomustumorok* általában az elhelyezkedésük miatt és növekedésük következtében okoznak tüneteket. A glomus carotis tumorok olykor tapinthatók is lehetnek (**9. ábra**), kifelé növekedve pedig akár ránézésre is láthatók. Befelé, a torok és a gége felé növekedve nyelészavart okozhatnak. A közelben futó ideget megsértik, mint például a glomus tympanicus tumorok a vagus ideget, akár süketiséget vagy fülzúgással kísért halláscsökkenést is okozhatnak. A csontok által körbezárt szűk tér miatt már relatív kis glomustumorok is okozhatnak nyomási tüneteket. A glomustumorok főszabály szerint nem emelik a plazma vagy a vizelet katekolaminszintjét.

5. Biokémiai diagnosztika: katekolaminok és metanefrinek

A katekolaminok és bomlástermékei normális tartománya

A vizsgálatok eredményeit vagy grammban (μg , ng , pg) vagy molban (μmol , nmol , pmol) adják meg. A következő átszámolási képletekkel dolgozhatunk:

- ▶ Noradrenalin: $\text{ng/l} \times 0,0059 = \text{nmol/l}$
- ▶ Adrenalin: $\text{ng/l} \times 0,0055 = \text{nmol/l}$
- ▶ Dopamin: $\text{ng/l} \times 0,0065 = \text{nmol/l}$
- ▶ Metanefrin: $\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$
- ▶ Normetanefrin: $\text{ng/l} \times 0,0054 = \text{nmol/l}$
- ▶ Vanillinmandulasav: $\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$

Freiburgban és a Semmelweis Egyetem ÁOK Laborjában a következő 24 órás vizeletkiválasztás normáltartományokkal dolgoznak:

- ▶ Noradrenalin: 71–504 nmol/24 h
- ▶ Adrenalin: 9,35–121 nmol/24 h
- ▶ Dopamin: 3,2 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$
- ▶ Metanefrin: 122–1540 nmol/24 h
- ▶ Normetanefrin: 874–2846 nmol/24 h
- ▶ Vanillinmandulasav: 9–34 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$

Ezek az értékek átszámolva milli- vagy mikrogrammra a következők:

▶ Noradrenalin:	12,1–85,5	µg/24 h
▶ Adrenalin:	1,7–22	µg/24 h
▶ Metanefrin:	64–302	µg/24 h
▶ Normetanefrin:	162–527	µg/24 h
▶ 3-Metoxitiramin:	103–434	µg/24 h
▶ Vanillinmandulasav:	1,8–6,7	mg/24 h

A plazma katekolamin meghatározáshoz a következő normáltartományok tartoznak a freiburgi laborban:

▶ Noradrenalin:	165–460	ng/l
▶ Adrenalin:	30–90	ng/l
▶ Metanefrin:	90-ig	ng/l
▶ Normetanefrin:	180-ig	ng/l

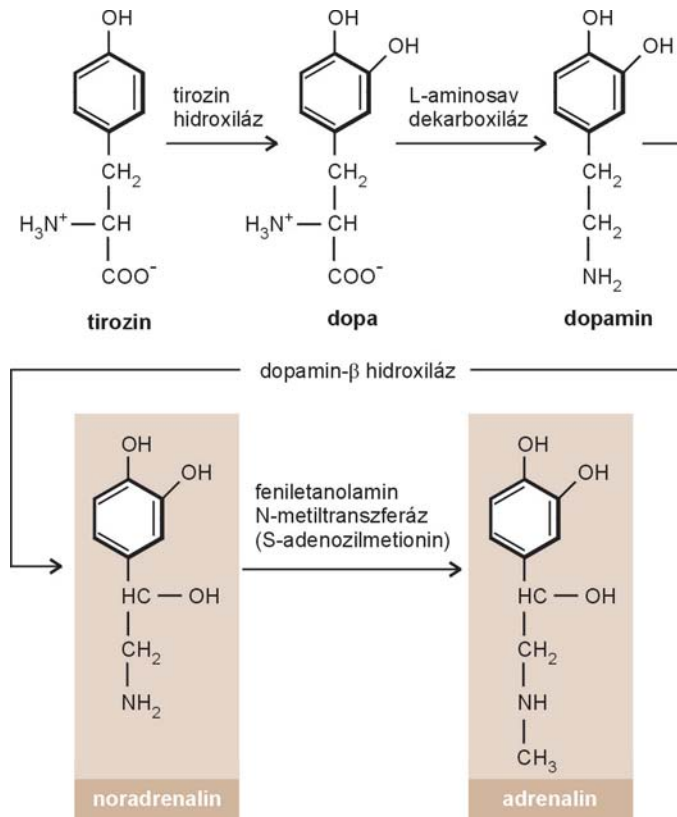
Más laborokban a következő 24 órás vizeletkiválasztás normáltartományokkal dolgoznak:

▶ Noradrenalin:	136–620	nmol/24 h
▶ Adrenalin:	<109	nmol/24 h
▶ Dopamin:	1,26–3,0	µmol/24 h
▶ Metanefrin:	375–1506	nmol/24 h
▶ Normetanefrin:	573–1932	nmol/24 h
▶ Vanillinmandulasav:	17–33	µmol/24 h

A katekolaminok képződése és lebomlása

A hormon olyan üzenetközvetítő anyagok összefoglaló elnevezése, amelyeket különböző mirigyek termelnek és bocsájtanak a véráramba. A katekolaminok olyan anyagok, amelyeket túlnyomó részben a mellékvese és kisebb mértékben a paraganglionáris rendszer más sejtjei termelnek. A katekolamin kifejezés alatt szűkebb értelemben az adrenalint és a noradrenalint értjük, amelyekről közismert, hogy stressz esetén lépnek be a vérkeringésbe. Katekolaminnak nevezzük szélesebb körben azonban azokat a vegyületeket

5.



10. ábra:

A katekolaminok képződése

is, amelyek szerkezetileg a katekol (1,2-dihidroxibenzol) vegyületből származnak. A mellékvesevelőben döntően az adrenalin képződik. A noradrenalin ezzel szemben a mellékvesevelőn kívül bizonyos idegsejtekben is termelődik, raktározódik, és mint jelátvivő molekula (transzmitter) szolgál. A katekolaminok felépítése és lebontása komplex folyamat. A katekolamin képződését a **10. ábrán** foglaltuk össze. Az első előanyag a tirosin aminosav. Az aminosavat a tirosin-hidroxiláz enzim dopává katalizálja, amelyet a dopa-

min, majd noradrenalin kialakulásának lépése követ. Eddig a pontig a katekolamin képződése megegyezik a mellékvesevelőben és az idegsejtekben is. A mellékvesevelőben található enzim, a feniletanolamin-N-metiltransferáz segítségével a noradrenalinból adrenalin képződik.

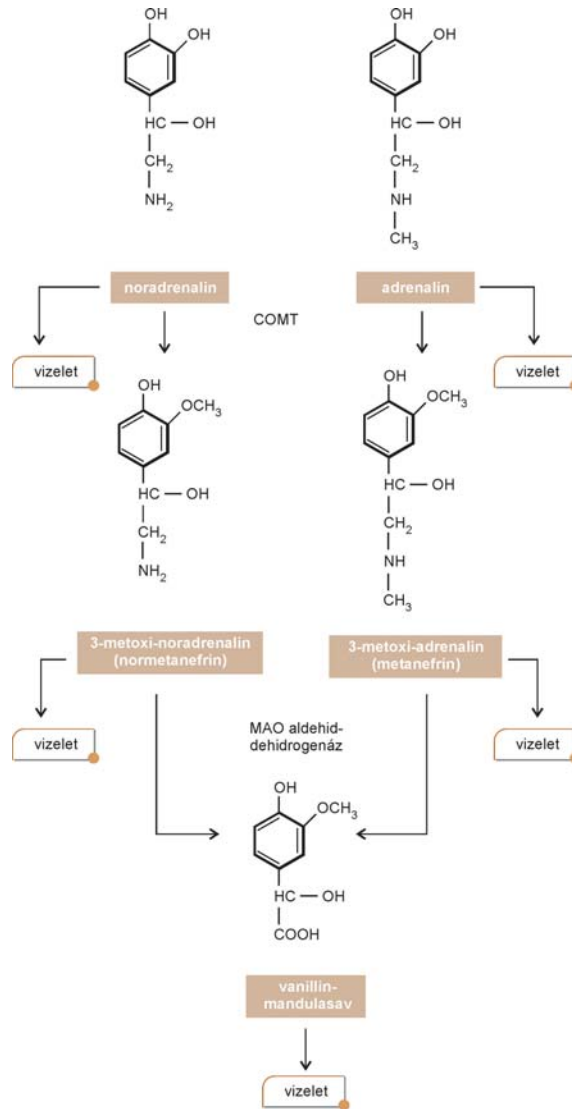
A katekolaminok lebomlása során, több lépésen keresztül végül biológiailag inaktív 3-metoxi-4-hidroximandulasav (vanillinmandulasav) képződik. Az egyes lebomlási lépéseket külön enzimek katalizálják. A lebontás két kulcslépése egyrészt a katekolamin-O-metil-transferáz (COMT) enzim segítségével lejátszódó metilezés, másrészt az oxidatív deaminálás a monoaminoxidáz (MAO) segítségével. Elsősorban a májban inaktiválódnak a keringő katekolaminok, de a lebontásban még az adrenerg idegsejtek is szerepet játszanak. Az első lépésben az adrenalin és a noradrenalin az o-metilezésen keresztül úgy nevezett 3-metoxivegyületté, metanefrinné és normetanefrinné alakul át. A lépés fő katalizátora a katekolamin-O-metil-transferáz (COMT) enzim, míg metil donorként a S-adenozil-methionin szolgál. A monoaminoxidáz (MAO) enzim segítségével aztán mindkét vegyület 3-metoxi-4-hidroximandulsav-aldehiddé deaminálódik, és végezetül 3-metoxi-4-hidroximandulasavvá (vanillinmandulasav) oxidálódik. Az adrenalin, a noradrenalin, a metanefrin, a normetanefrin mellett a vanillinmandulasav a fő lebomlási termék, amelyet a vizeletben választ ki a szervezet. A lebontás egyes lépéseit és az azokat katalizáló enzimeket a **11. ábra** mutatja be.

A katekolaminokat és azok bomlástermékeit különböző módszerekkel mérhetjük (HPLC, RIA, ELISA). A módszerek a mérendő vegyületek érzékelésében és a normáltartományaikban jelentősen eltérhetnek, a mérési eredmény értékelésénél ezért mindig figyelembe kell venni az adott laboratórium mérőmódszerét és referenciaértékeit.

A klonidin-szuppressziós teszt

A klonidin hatóanyagú gyógyszert vérnyomáscsökkentőként használták. A klonidin az adrenalin és noradrenalin kiáramlását gátolja. A klonidin ezért jól használható annak eldöntésére, hogy eny-

5. Biokémiai diagnosztika:
katekolaminok és metanefrinek



11. ábra:

A katekolaminok lebontása és kiválasztása

PHAEOCHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

Biokémiai diagnosztika:
katekolaminok és metanefrinek

5.

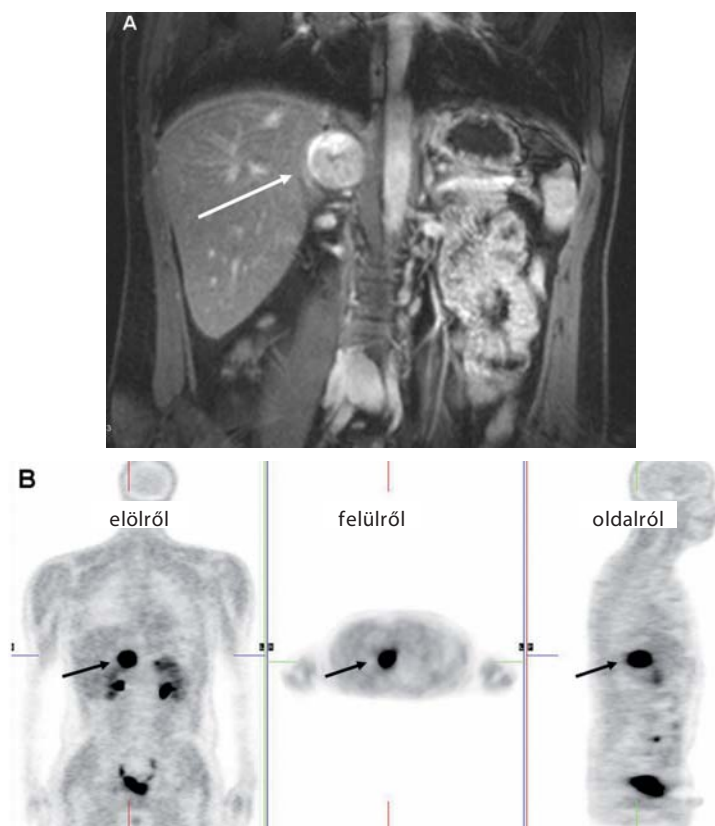
hén emelkedett noradrenalin- és adrenalinértékek háttérében phaeochromocytoma áll-e. Klonidin-teszt esetén egyszer 300 mg tablettát kap a beteg, majd a gyógyszer beadása előtt közvetlenül, illetve 3 órával később a vérből (plazmából) meghatározzuk a noradrenalin szintjét. Ha az érték lecsökken a normáltartományba, az eredmény phaeochromocytoma ellen szól. *(A szerkesztők megj.: A klonidin Magyarországon jelenleg nem érhető el.)*

6. Képképző diagnosztika

Az ultrahang-, a komputertomográfia (CT), a mágneses magrezonancia (MRI) vagy izotópos vizsgálat, mint például MIBG-szcintigráfia, Octreoscan-szcintigráfia, DOTATATE-PET és DOPA-PET jöhet szóba képképző vizsgálati lehetőségként a phaeochromocytoma kivizsgálásakor. Az izotópos vizsgálatok kombinálhatóak CT-vel vagy MRI-vel, ilyen például a DOPA-PET-CT.

Az *ultrahang* széles körben elterjedt és elérhető vizsgálati módszer. A legtöbb phaeochromocytomás betegnél a kivizsgálás során a diffúz panaszok miatt hasi ultrahangvizsgálatot is végeznek. A vizsgálat mindazonáltal nem olyan érzékeny. Ennek oka lehet a konkrét diagnosztikai kérdés hiánya, illetve a tumor a hátsó hasüregben (retroperitoneum) eldugott elhelyezkedése. Egy 1993-ban elvégzett vizsgálatunk alapján a vizsgálat érzékenysége 40% körüli, tapasztalt radiológus azonban jóval nagyobb érzékenységgel is dolgozhat.

A *komputertomográfias* (CT) vizsgálat kontrasztanyag adásával történik. Mivel a kontrasztanyag adása a korábban már károsodott vesék működését ronthatja, a vizsgálat előtt a szérum kreatininszintjét meg kell határozni. A CT-vizsgálatot nem szabad elvégezni, ha a szérum kreatininszintje 1,5 mg/dl, azaz 132 $\mu\text{mol/l}$ felett van (vagy a glomerulus filtrációs ráta 30 ml/min alatti). A kontrasztanyag pajzsmirigy-túlműködést tud kiváltani, ezért a vizsgálat előtt javasolt a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése is a plazma TSH-szint



12. ábra:

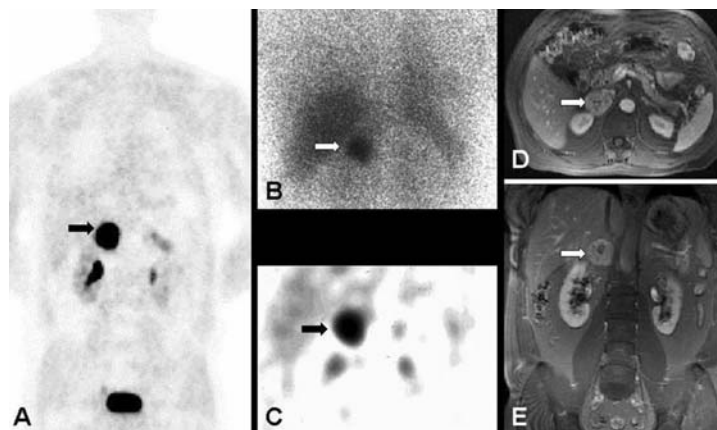
Jobb oldali mellékvese phaeochromocytoma MR-felvétel (A) és 18-Fluor-DOPA-PET (B). A DOPA-PET mutatja a tumort (nyíl), amely a szummációs felvételeken is látható elölről, felülről és oldalról. Ezen felül a teljes test képen még látható a test háttéraktivitása, valamint a fokozott aktivitás a vesékben, a vese-medencékben, valamint a húghólyagban.

mérésével. A CT-vizsgálat során transzverzális-vízszintes képsíkokat készítenek. A CT felbontási képessége megközelíti az 1-2 mm nagyságot, s csak az igen kicsi és a mellékvesén kívül elhelyezkedő phaeochromocytomát nem észleli olykor.

A *mágneses magrezonancia vizsgálatot* (MRI) szintén kontrasztanyag adásával végzik (**12A ábra**), azonban a vese vonatkozásában ez a módszer kevesebb kockázattal jár. A vizsgálat elvégzése 30 ml/min alatti glomerulus filtrációs ráta alatt nem javasolt. Mivel az MR-vizsgálat nagyon hangos, a vizsgálat alatt fülhallgató használata javasolt a hallás védelmében. A beteget egy viszonylag szűk csatornába fektetik be, ahol 20-40 percet mozdulatlanul kell feködnie. Gyermekek és klausztofóbiában szenvedő betegek a vizsgálatot igen megterhelőnek érzik. Sokszor egy kis nyugtató adása hasznos lehet. Az MR-képeket különböző módon lehet súlyozni, így különböző nézeteket kapunk (T1/T2). A kontrasztanyagot – csakúgy, mint a CT-vizsgálat során – közvetlenül a felvétel készítése előtt adják be, így a szerveken való átáramlás (korai artériás fázis, kb. 10-20 másodperccel a kontrasztanyag beadása után) tovább segíti a szövetek megkülönböztetését.

Rendszeresen készítenek a vízszintes síkon felül frontális (koronális) síkban is felvételeket. Ezzel lehetővé válik a hátsó hasüreg, másnéven a retroperitoneum 5 mm vastagságú felvételekkel, 8-10 képből való teljes áttekintése. [A phaeochromocytomák 95%-a a hasüreg hátsó részében (a retroperitoneumban) helyezkedik el.] Az MR érzékenysége megegyezik a CT vizsgálatéval. Az MR az 1 cm-nél kisebb és szokatlan elhelyezkedésű tumorokat nézheti el.

Az *izotópos vizsgálatokkal* lehetőség van a phaeochromocytoma endokrin aktivitásának (funkciójának) ábrázolására. A radioizotópos vizsgálatok elsősorban a CT vagy MR által észlelt tumorok megerősítésére, valamint a multiplex phaeochromocytomák kizárására szolgálnak. A szcintigráfiához többnyire ^{123}I MIBG-t használnak. Az MIBG- ^{123}I szcintigráfia megerősítő lelete adrenális vagy extraadrenális phaeochromocytoma mellett szól. Rosszindulatú phaeochromocytomák esetén az izotóp kimutatja az áttéteket is. A szcintigráfia felbontóképessége alatti kisméretű tumorokat azonban az izotópos vizsgálat nem mutatja ki. Ahhoz, hogy a pajzsmirigy jódiotóp-felvételét és ezáltal a szerv nem kívánt sugárelnyelését elkerüljük, a vizsgálat előtt perklorát cseppekkel való előkezelés szükséges, felnőtteknél legalább 30 perccel a ^{123}I -izotóp beadása előtt. [A szerkesztők megjegyzése: Magyarországon e célra kálium-jodid- (Lugol) oldatot használunk, amit a vizsgálat előtt három nappal kezdünk adni a pajzsmirigy telítése céljából.] A felvétel ké-



13. ábra:

Ugyanazon *phaeochromocytoma* ^{18}F -DOPA-PET (A), MIBG szcintigráfia (B), SPECT (C), valamint horizontális (D) és frontális (E) síkú MR-vizsgálattal. Látható, hogy a DOPA-PET ábrázolásának minősége a MIBG és SPECT vizsgálatokét felülmúlja.

szítése 4, valamint 24 órával az MIBG-injekció adása után történik, így legalább két vizsgálati időpontot kell egyeztetni. Egy másik nagy hátránya a vizsgálatnak, hogy az izotópos vizsgálat értékelését számos gyógyszer zavarhatja, amelyeket a vizsgálatot megelőzően lehetőség szerint le kell állítani. Ezek közé számos vérnyomáscsökkentő, szívgyógyszer és antidepresszáns tartozik.

Az ^{18}F -DOPA-PET vagy PET/CT (**12B és 13A ábra**) megjelenése jelentős előrelépést jelentett, és az elmúlt években már a nagyobb klinikai központokban elérhetővé vált. Az ^{18}F -DOPA a *phaeochromocytoma* által előállított hormonok elővegyületének tekinthető, amit a tumor felvesz és halmoz. Pajzsmirigyblokádnak nem szükséges ennélfogva a vizsgálatnál, és a vizsgálati idő az injekció beadásától a vizsgálat végéig körülbelül egy óra. A ^{123}I -MIBG-szcintigráfiával szemben az ^{18}F -DOPA-PET további előnye a nagyobb képkontraszt, valamint a sokkal nagyobb felbontóképesség, ezáltal nagyon kis *phaeochromocytoma*t is kimutat (**12. és 13. ábra**).



A phaeochromocytomák képkötő vizsgálatában más, nukleáris medicinában alkalmazott izotópos módszerek, pl. octreotid-szcintigráfia, ^{68}Ga -DOTATOC és ^{68}Ga -DOTATATE PET-CT ritkán szükségesek. Ez alól a 12. fejezetben tárgyalt rosszindulatú phaeochromocytoma kivételt képez. Különleges jelentősége van a mellkasi és kismedencei phaeochromocytomák vizsgálatában az MR- és izotópos vizsgálatok kombinációjának.

Képkötő diagnosztika a glomustumorok esetében

A glomustumorok képkötő vizsgálatához ugyanazon vizsgálati eljárásokat alkalmazhatjuk, mint phaeochromocytoma esetében. A többszörös glomustumorok vizsgálatában a ^{68}Ga -DOTATOC és ^{68}Ga -DOTATATE PET-CT hasznos segítséget nyújthat.

Az *ultrahangvizsgálat* kielégítő választ képes adni arra a kérdésre, hogy a nyaki szervek megnagyobbodtak-e? A glomustumor és a nyaki nyirokcsomó elkülönítése olykor nehéz feladatnak bizonyul.

A *mágneses magrezonancia* vizsgálat napjainkban a bizonyítottan elsődleges képkötő eljárás a glomustumorok kimutatásához. A vizsgálathoz intravénás kontrasztanyagot adnak.

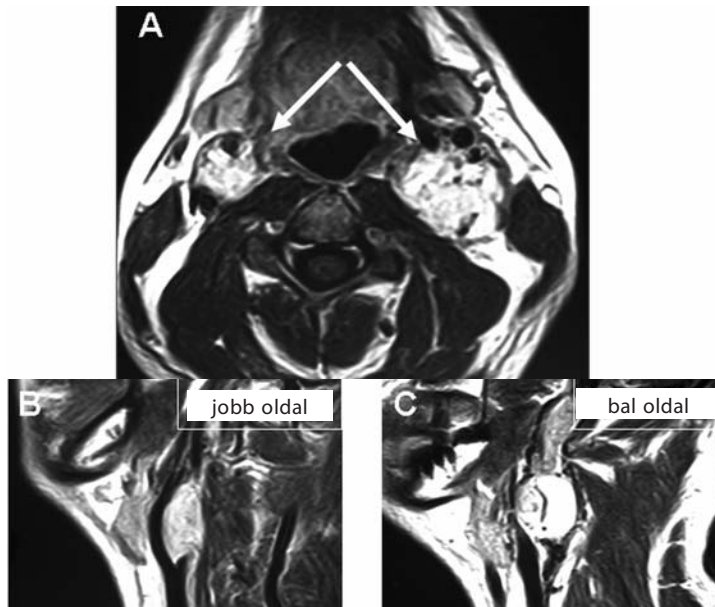
A *DOPA-PET-CT* jelenleg az a vizsgálat, amely egy órán belül képes egyszerre a glomustumort és a phaeochromocytomát is igazolni, mivel a koponyalapról, a nyakról, a mell- és a hasüregről, illetve a kismedencéről is képet ad. Különösen többszörös tumorok vagy metasztázisok esetén választandó ez a vizsgálóeljárás.

Az *angio-MR* vagy *angio-CT* további vizsgálati lehetőséget jelenthet.

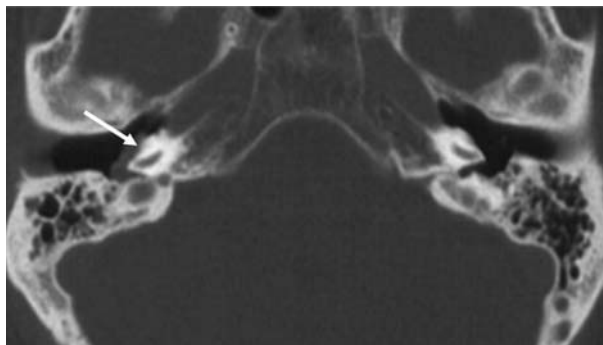
A glomus caroticum daganatait a **14.**, a glomus tympanicum és glomus vagale daganatait a **15.** és **16. ábra** mutatja be.

A ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga -DOTATOC és ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT ugyanolyan értékű vizsgálatok a glomustumorok vizsgálatában. E vizsgálatok 90 perc és 2 óra közötti időtartamot vesznek igénybe, és a fejtől a medencéig a teljes régió átvizsgálása lehetséges. Különösen a többszörös daganatok és áttétek kivizsgálásában hasznosak a vizsgálatok (**17. ábra**).



**14. ábra:**

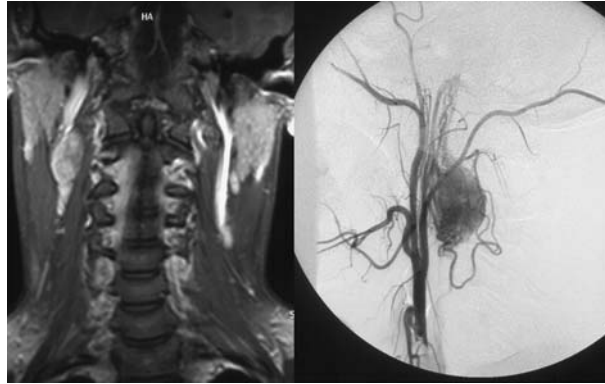
Kétoldali *glomus carotis tumor* MR-felvételen felülről (A), illetve oldalnézetben (B, C).

**15. ábra:**

A *glomus tympanicum daganata*.

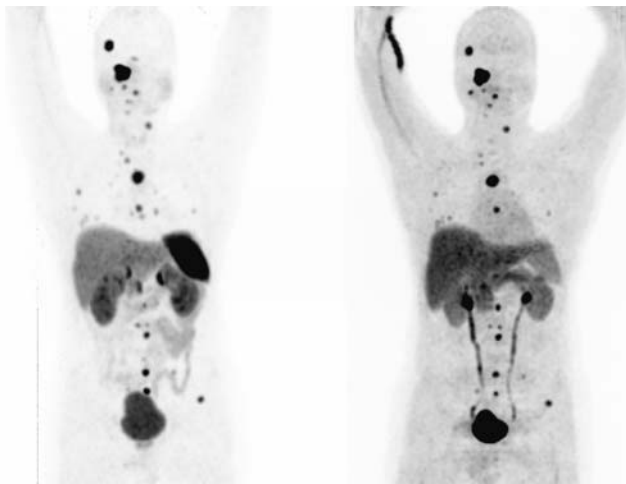
6.

Képalkotó diagnosztika



16. ábra:

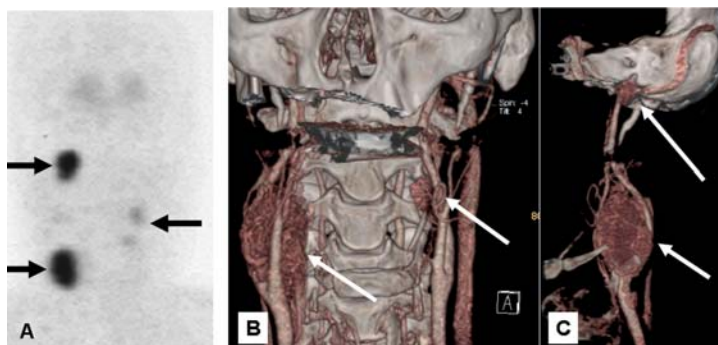
A glomus vagale daganata. Balra MR, jobbra angiográfia képe.



17. ábra:

Rosszindulatú glomustumor képe.

A: ^{18F}-DOPA, ⁶⁸Ga-DOTATOC, B: ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT képe. Látható, hogy a daganat áttétei (kerek fekete pontok) a fejben, mellkasban és a húgyvezeték között mindkét eljárással jól láthatóak.

**18. ábra:**

Három, a koponya alján és nyakon elhelyezkedő paraganglioma CT-angiográfiai vizsgálata. ^{18}F -DOPA-PET (A) és CT-angiográfia (B és C) a glomus jugulare (A és C) és a glomus caroticum kétoldali daganatával (A, B és C)

Az MR- és CT-angiográfia (érfestés) a diagnózis további pontosítását teszi lehetővé (18. ábra).

Szervezési szempontok

A többféle hormon- és képközpontú vizsgálati lehetőségek alapján joggal merül fel a kérdés, hogy mikor melyik vizsgálatot kell elvégezni. A pheochromocytománál a hormon- és a képközpontú vizsgálatok kiegészítik egymást. A radioizotópos vizsgálat kevésbé alap-, mint inkább megerősítő vizsgálat, alkalmazhatjuk még a többszörös tumorok detektálásához vagy kizárásához, amely így segít az optimális műtéti terv felállításában.

Szervezési szempontból a radioizotópos vizsgálatok tervezésénél a vizsgálati idő mellett a radioizotópok előállítása és szállítása is fontos kérdés. Az MIBG-szcintigráfia elvégzéséhez 24 óra szükséges, a DOPA-PET-CT-hez 1 óra. A katekolaminok meghatározása egyes laboratóriumokban nem végezhető minden nap.

7. Műtét előtti kezelés

Az általános műtéti előkészítésbe beletartoznak a szokásos laborvizsgálatok, mint vérkép, vese-, májfunkció, alvadási paraméterek meghatározása és EKG készítése. Fontos szempont a vérnyomás beállítása. Ehhez segítséget nyújt a vérnyomásmérő vezetése. Az alfa-blokkolóknak, mint a katekolamin hatást blokkoló gyógyszereknek alapvető szerepük van a vérnyomáscsökkentő kezelésben. Az alfa-blokkolók az erek tágasságát növelik, így ortosztatikus hipotóniát (fekvő helyzetből felálláskor a vérnyomás esését), kóllapszust (ájulást) okozhatnak. Ezért kell a kezelés bevezetésekor a beteget megfigyelni, és tanácsolni, hogy sok folyadékot fogyasszon. Javasolható, hogy a nap kezdetkor 30-60 perc alatt egy liter folyadékot fogyasszon, és a napi folyadékbevitel körülbelül 3 liter legyen. Kezdeti adagnak 3-szor 10 mg phenoxybenzamin (Dibenylin) adhatunk. A dózis fokozatos növelésével, 3-szor 20, majd 3-szor 30 mg alkalmazásával általában a vérnyomás normalizálható. A kezelés bevezetése a műtét előtt egy héttel javasolt. Tartósan szapora pulzus esetén béta-blokkoló hozzáadása lehetséges, de csak az alfa-blokkoló bevezetését követően. Az a cél, hogy a műtét előtt a vérnyomás tartósan normálissá váljon, amiről 24 órás ABPM-vizsgálattal győződhetünk meg.



8. A phaeochromocytoma műtéti kezelése

A phaeochromocytoma műtéti kezelése az elmúlt években gyökeresen megváltozott. Az endoszkópos műtéti technika (kulcslyuk-sebészet) vált a phaeochromocytoma standard műtéti megoldásává. A tumor elhelyezkedésétől függően vagy a hasüregen keresztül, vagy retroperitoneálisan közelítik meg a műtéti területet. Ez a műtéti technika megfelelő gyakorlatot és tapasztalatot igényel, ezért endoszkópos mellékveseműtétet csak ebben jártas sebész vállalhat és végezhet el (**19., 20. ábra**).

A laparoszkópos műtéti technikának számos előnye van. A hegek nagyon kicsik, kozmetikai szempontból ideálisak. A betegek a műtét gyakorlott kézben kevésbé megterhelő, és a munkából kiesett idő is rövidebb. Rövidebb a kórházban tartózkodási idő is, általában 3-5 nap. A szövődmenyráta, mint vérzés, fertőzés, összetapadások (adhéziók) kialakulása a hasban csökken. A tudományos közlemények ugyanolyan hosszúságú műtéti időről számolnak be, mint a konvencionális technikánál.

A műtéti területhez három nyíláson keresztül férnek hozzá. Az egyik nyílás szolgál az optikának, a másik kettő a műtéti eszközöknek. Ha a tumor megtalálása nehézségbe ütközik, akkor ebben segítséget nyújthat az endoszkóposan bevezethető ultrahang használata. Fontos megjegyezni, hogy a tumor elhelyezkedése és nagysága semmilyen ellenpontot nem állít az endoszkópos műtéttel szemben. Egy esetleges rosszindulatúság vagy többszörös tumor megléte sem képez ellenjavallatot e technikának. A normális mellékveserésznek

**19. ábra:**

Mindkét oldali mellékvese phaeochromocytoma eltávolítása utáni műtéti heg. Fenti képen konvencionális, az alsó képen laparoszópos technika. Alul mindkét oldalt egy-egy cm széles bevágás hege, a harmadik nyílásnak a köldököt használták, ahol nem látható heg.

**20. ábra:**

Egy, a bal mellékvese alatt elhelyezkedő phaeochromocytoma műtéte utáni állapotot (balra) és kétoldali mellékvesedaganat miatt végzett nyitott műtét utáni állapotot évekkel később (jobbra) leány és apja esetében.



8. A phaeochromocytoma műtéti kezelése

a megtartása éppúgy lehetséges endoszkópos, mint nyílt műtéti technikával.

A mellékvesetumороk, mint a phaeochromocytoma is, elvileg szervmegtartó technikával operálандók. Az extraadrenális phaeochromocytomákat is lehetséges és javasolt endoszkópos technikával operálni. Mellkasi phaeochromocytoma eltávolítása is történhet ezzel a módszerrel.

Amennyiben kétoldali mellékveseműtét történik kétoldali (bilaterális) phaeochromocytoma miatt, vagy egyoldali műtétet végeznek olyan betegnél, akinél a másik mellékvesét már operálták, akkor a műtétet követően ACTH-tesztet kell végezni annak elbírálása céljából, hogy elegendő mellékvesekéreg hormonképződési kapacitás maradt-e (lásd Utánkövetés c. fejezetet).

A mellékvesén kívül elhelyezkedő és húgyhólyag környéki daganatok

A mellékvesén kívül elhelyezkedő daganatok többsége a mellékvesék közvetlen közelében található. E daganatok szinte mindig nagyerek, a főverőér (aorta) vagy az alsó nagy véna (vena cava inferior) közelében vagy akár közöttük helyezkednek el. E daganatok műtéte nagy kihívás a sebészeknek. Nemritkán e daganatok műtéte előtt vita tárgyát képezi, hogy nyílt műtét vagy endoszkópos technika alkalmazható-e. E kérdés eldöntésében szerepet játszik a daganat mérete, egyszeres vagy többszörös volta, rosszindulatúság fennállása. Kiemelkedő centrumok tapasztalatai alapján nincsenek egyértelmű érvek a nyílt műtét mellett. Még az sem meggyőző, hogy a nyílt műtét során az áttekintés jobb. A fentiek szerint a mellékvesén kívüli phaeochromocytomákat is el lehet endoszkópos úton távolítani.

A húgyhólyag daganatai ritkák. Eddig e daganatokat nyílt műtéttel távolították el a húgyhólyag egy részével együtt. A húgyhólyagba lyukat vágtak és a maradék széleket összevarták. Endoszkópos módszerekkel e daganatok is eltávolíthatók, és ekkor a húgyhólyag megnyitása és egy részének eltávolítása nem mindig szükséges **(21. ábra)**.



**21. ábra:**

A húgyhólyag phaeochromocytómája. Horizontális síkú CT-kép. A felfelé tekintő nézet jelel meg az előre irányt. A nyilakkal jelölt daganat a húgyhólyag hátsó részét érintette.

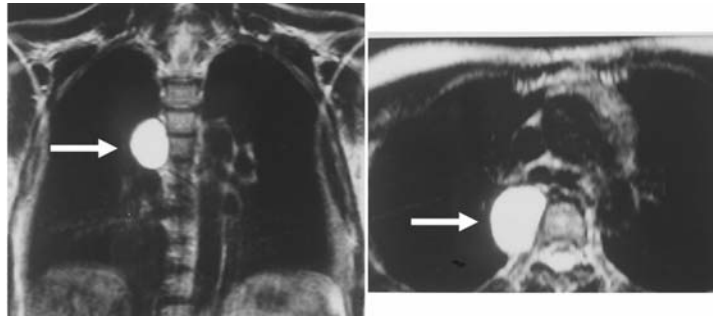
Mellkasi daganatok

A mellkasi phaeochromocytomák legtöbbször a mellkas hátsó részében vagy a szív közelében, az ún. mediastinumban helyezkednek el. A gerinc melletti phaeochromocytomát mutatja az **22.**, a szívközelit az **23. ábra**.

A gerinc melletti daganatok eltávolítása általában lehetséges endoszkópos úton. Altatás során elegendő csak egyik tüdőfél lélegeztetése, ami a beteg oxigénigényét teljesen fedezi. A másik tüdőfél összeesik, miáltal a daganat endoszkóposan elérhetővé válik. Nagyobb daganatoknál fokozott figyelmet kell arra fordítani, hogy a gerincevelő vérellátása ne sérüljön.

A mediastinumban elhelyezkedő daganatok műtétjét szív- vagy mellkassebész végzi. Kisebb daganatoknál ez általában szövődés nélkül lehetséges, míg nagyobb daganatoknál (**23. ábra**) több ideg sérülése elkerülhetetlen lehet, ami egyes esetekben arra vezet, hogy a műtétet ellenjavalltnak vélemeznek.

8. A phaeochromocytoma műtéti kezelése



22. ábra:

Mellkasi phaeochromocytoma (nyilak). Frontális (bal oldali) és horizontális (jobb oldali) nézet. A daganat a mellkas hátsó részében helyezkedik el a gerinc jobb oldalán.



23. ábra:

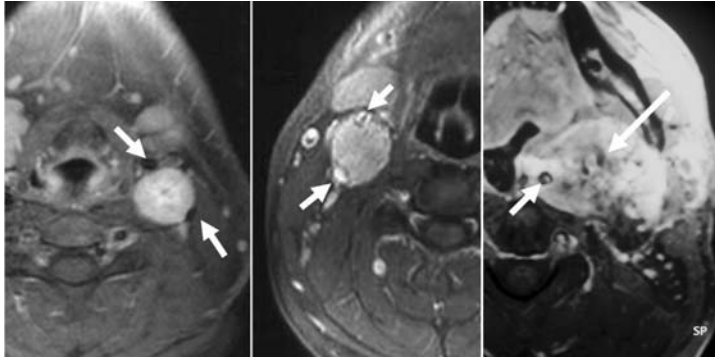
Mellkasi phaeochromocytoma (nyilak). Horizontális metszet. A daganat a mellkas elülső részében, erek és idegek közvetlen közelében fekszik.



9. A glomustumorok műtéti kezelése

A nyak és a koponyaalap glomustumorai, valamint a fej-nyak paragangliómái (angolul head and neck paragangliomas) több szempontból is egy csoportba tartoznak. Ezeket a tumorokat nem az általános tünetek, mint pl. leizzadás, vérnyomáskiugrás miatt, hanem az elhelyezkedésük és a szűk térben való növekedésük következtében kialakuló nyomás-, valamint a környező szervek infiltrációja okozta helyi tünetek alapján ismerik fel. A fej-nyak glomusai az autonóm idegrendszer paraszimpatikus részéhez tartoznak, és mikroszkópos metszeteken kevésbé festődnek meg (nem krómaffin). Mindazonáltal az autonóm idegrendszer paraganglionáris tumorai közül erre a tumorsoporthoz ez idáig kevesebb figyelmet fordítottak, amelynek alapja valószínű az, hogy ezen tumorokat döntően fül-orr-gégészek vagy idegsebészek operálták.

A leggyakoribb a glomus carotis tumora, amely az arteria carotis communis, valamint az ebből szétágazó arteria carotis interna és externa közvetlen szomszédságában található. A közelben van még a vagus ideg és a fej-nyak közös vénája is. Mint az összes paraganglionáris tumor (phaeochromocytoma és glomustumorok), ez a tumor is gazdagon erezett, számos kis kapilláris szövű át. A glomus carotis tumorának kiterjedtségére három csoportot elkülönítő, külön beosztást használnak, amelyet a fül-orr-gégész sebészről, *Shamblin*ről neveztek el. A Shamblin I osztály esetében nagyerek (arteria carotis interna és externa) vannak a daganat közelében, a II. osztályban a daganat kezdi az ereket bevonni, míg a III. osztályban

**24. ábra:**

Példák a glomus caroticum daganatok Shamblin-osztályozására:

A: bal oldali Shamblin I. osztályú daganat

B: jobb oldali Shamblin II. osztályú daganat

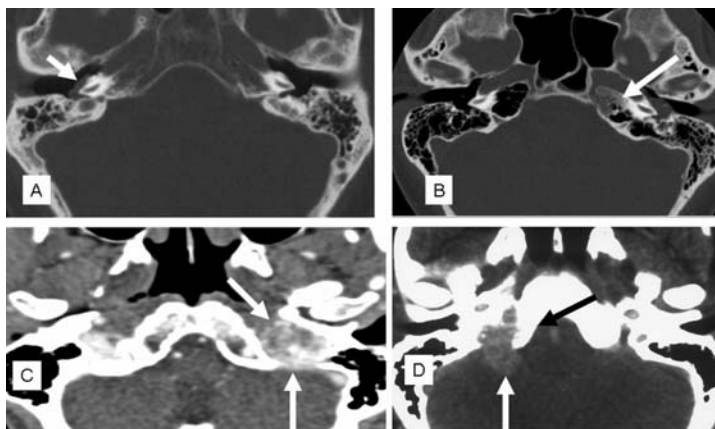
C: bal oldali Shamblin III. osztályú daganat.

A nyilak a nagyereket, az a. carotis internát és externát jelzik. Az A ábrán ezen erek a daganaton kívül helyezkednek el, B esetében a daganat széli része érinti őket, C esetében az erek a daganaton belül vannak.

a daganat teljesen körbeveszi az ereket. A **24. ábra** mutatja ezen eseteket.

A tumor közelében található fontos képletek, valamint a tumor dús erezettsége alapján érthető, hogy egy ilyen tumor műtéte meglehetősen nagy kihívás az operatőrnek. Nemritkán az ilyen beavatkozások technikailag nagyon nehezek lehetnek, és a műtét több órán keresztül is tarthat. Egyrészt a környező fontos képleteket nem szabad megsérteni, másrészt a tumorhoz vezető és a tumortól elvezető érkepleteket aprólékosan el kell kötni. A műtét ismert szövődménye a nervus vagus sérülése. Néha megsérül a nervus recurrens is, amely a hangképzésben fontos szerepet játszó ideg. A nervus recurrens sérülésekor rekedtség alakul ki, és csökken a hangerő.

Nem túl gyakori a glomus jugulare és tympanicum tumora. Mivel e képletek annyira szorosan egymás mellett fekszenek, gyakran glomus jugulotympanicum tumorról is beszélhetünk. Ezt a fajta tumort a fül-orr-gégész *Fisch* alapján A-D stádiumba osztják fel. A



25. ábra:

A koponyalap glomusdaganatai a sziklacsont közelében. Fisch szerinti stádiumbeosztás (A-D stádium). Az A és B stádiumú daganatok a glomus tympanicumból indulnak ki. A C és D stádiumú daganatok a glomus jugularéból erednek. Horizontális CT-felvételek a középfül magasságában.

A: A glomus tympanicum A stádiumú daganata.

B: A glomus tympanicum B stádiumú daganata.

C: A glomus jugulare C stádiumú daganata bal oldalon.

D: A jobb glomus jugulare D stádiumú daganata.

glomus jugulare és tympanicum A-D stádiumaira a **25. ábra** szolgál példákkal.

A beosztás célja, hogy minél hatékonyabb legyen a műtéti felkészülés, valamint a műtét utáni eredmények könnyebben összehasonlíthatóvá válhassanak. Ebbe a típusba sorolt tumort hordozó betegek gyakran van fülzúgása vagy az adott oldalon halláscsökkenése. Itt is találunk a tumor közvetlen közelében fontos artériákat, vénákat, idegeket. A nervus vagus mellett kiemelendő az arcideg közelsége. A fentiek miatt hatalmas kihívást jelent a sebésznek a tumor kimetszése. Maradandó károsodás részben a tumor, de részben a beavatkozás következtében is kialakulhat.

A molekuláris genetikai újítások egyre inkább befolyással bírnak a glomustumorok kezelésére. Az újabb ismeretek szerint, az SDHB, SDHC és SDHD mutációt hordozó betegek kockázata a glo-

mustumorok kialakulására nagyobb (lásd később). Ezért e személyeknél klinikai és radiológiai vizsgálatokat kell végezni, hogy a tumorokat még tünetmentes állapotban felismerhessék. A későbbiekben mérlegelendő, hogy a felismerést követően vajon korai műtét szükséges-e, vagy a közismerten lassan növekvő tumor esetén lehet-e várakozó állásponton maradni. Erről a kérdésről bővebben a molekuláris genetikai, illetve paraganglioma fejezet szól.

10. A műtétet követő patológiai diagnózis (szövettan)

A phaeochromocytoma és a paraganglioma fősejtekből és támasztósejtekből áll. A fősejtek különböző alakúak, legtöbbjük viszonylag nagy, markáns maggal bír. Ezen sejtek végzik a katekolaminok képzését és tárolását. A kromogranin megfestődés mutatja, hogy aktív endokrin tumorról van szó. A támasztó vagy kötősejtek orsó alakúak, és kicsi magjuk van. A tumorra jellegetes a dús kapillárisálózat helyenként akár nagyobbacska erekkel. A phaeochromocytomák esetén találkozhatunk degeneratív, regresszív jelekkel is, ilyen a nekrozis, hegek kialakulása vagy a hialinképződés.

Nagyon sok tumorrall ellentétben, a szövettani lelet birtokában még nem tudjuk eldönteni, hogy jó- vagy rosszindulatú tumorrall állunk-e szemben. A tumor rosszindulatúságáról egyértelműen csak akkor bizonyosodhatunk meg, ha áttétet (metasztázist) észlelünk. Az áttétek a daganatsejtek lerakódását jelentik a daganattól elkülönülő, távoli szervekben, amelyek nyirokcsomókban vagy más szervekben, például a májban, tüdőben, csontokban alakulnak ki.

A tumor a környező zsírszövetbe való előretörése lehetséges, de nem biztos jele a rosszindulatúságnak. Hasonlóan értékelhető a tumorsejtek magas osztódási aránya, a változatos sejtforma megjelenése és a tumorsejtek erekbe való betörésének jelensége.

Ezeket a szövettani leleteket a patológus egy pontrendszerbe foglalja össze. Leggyakrabban a Thompson-féle pontrendszert használják (**2. táblázat**). Az összpontszám alátámasztja a tumor le-

2. táblázat

Hisztomorfológiai pontozó rendszer a jó- vagy rosszindulatú phaeochromocytoma elkülönítésére

(PASS: Phaeochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)

PASS < vagy = 3 jóindulatú phaeochromocytomára utal,

PASS > vagy = 4 rosszindulatú phaeochromocytomára utal

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

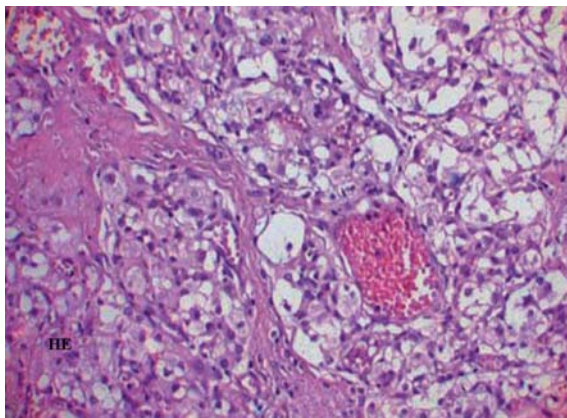
Jellegzetesség	Pont
Diffúz növekedés	2
Atípusos mitózis	2
Nekrózis	2
Extraadrenális növekedés	2
Nagy sejtdússág	2
Érbetörés	1
Monoton sejtkep	2
Tokáttörés	1
Erős magpleomorfia	1
Orsósejtek	2
Mitózis (>3/10 HPF)	2

hetséges rosszindulatú viselkedésének prognózisát. A pontrendszer jogosultságát ma még nem ismerik el egységesen.

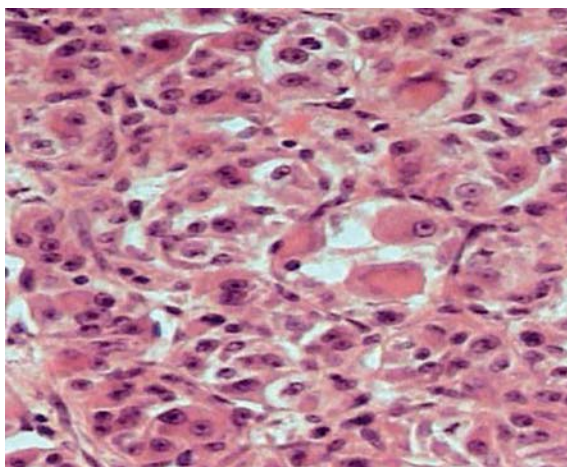
A pontrendszer átgondolatlan alkalmazása súlyos, sokszor indokolatlan bizonytalanságot okozhat a betegnek. A klinikus számára a pontrendszer legfontosabb hozadéka, hogy segít a minél jobb/alaposabb utánkövetésben.

A szövettani feldolgozás másik fontos szempontja a metszési határok meghatározása: vajon a tumor teljes egészében eltávolításra került-e? Itt lehetnek ellentmondások a sebész és a patológus között, ha a sebész kijelenti, hogy a tumort egészében eltávolította, azonban ezt a patológus nem tudja alátámasztani. Kétes esetekben a sebész véleménye az elsődleges (**26., 27. ábra**).

10. A műtétet követő patológiai diagnózis (szövetten)



26. ábra:
Phaeochromocytoma közepes nagyítással.



27. ábra:
Phaeochromocytoma nagy nagyítással.

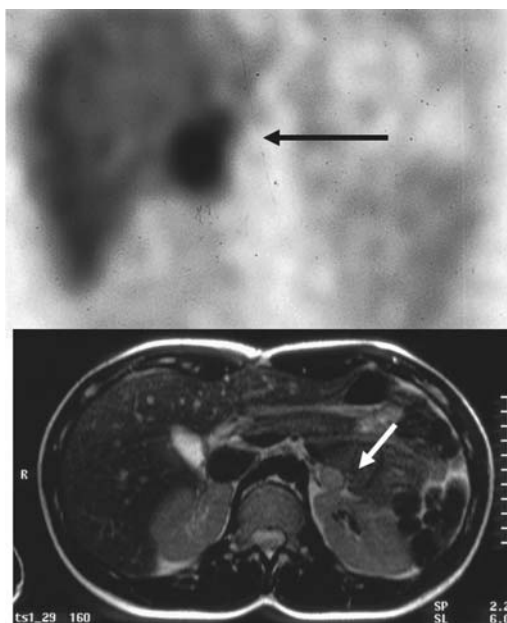


11. Utókezelés

A phaeochromocytoma és glomustumor utókezelésének a következő célkitűzései vannak:

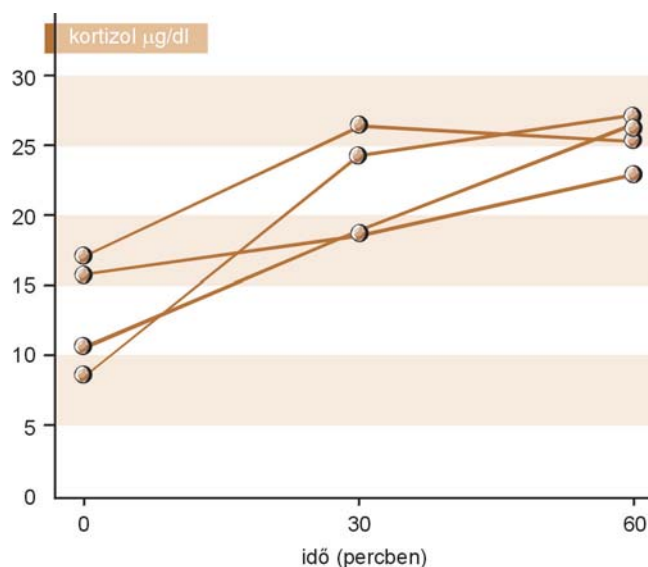
1. a műtét sikerességének dokumentálása,
2. a további tumorok kockázatbecslése az úgynevezett fogékonyági gének (RET, VHL, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127) mutációinak ellenőrzésével,
3. a szövettani lelet megbeszélése a beteggel. Azon ritka esetekben, amikor a phaeochromocytoma vagy glomustumor malignus, akkor további radioizotópos kezelés vagy kemoterápia bevezetését kell mérlegelni, adott esetben elindítani.

Általában a sebész tájékoztatja a beteget arról, hogy a tumort teljes egészében eltávolította, ennek megfelelően az operációt nagyon sok esetben nem követi utógondozás vagy kezelés. A műtét előtti kezelést elhagyják, a beteg gyógyulnak tudja magát, amely az esetek egy részében igaz is. Mivel a beteg helyzetével és azzal a tudattal, hogy egy ritka tumort találtak szervezetében csak korlátozottan elégedett, az utánkövetéses vizsgálatoknak nagy jelentősége van. Ezeket a vizsgálatokat általában az endokrinológus vagy a háziorvos, esetleg – glomustumorok esetén – a fül-orr-gégész koordinálja. A vérnyomást többször kell ellenőrizni. A tumor teljes eltávolítását követően a vérnyomásnak és az emelkedett hormonszinteknek

**28. ábra:**

17 éves fiatal fiú VHL-mutációval. 12 éves korában teljesen eltávolították a jobb mellékveséjét. 17 évesen endoszkóposan vették ki a bal mellékvese phaeochromocytomáját (alul), úgy hogy elegendő mellékvesekéreg részt hagytak meg. Az ACTH-teszt során ACTH-injekcióra megfelelő kortizolszint emelkedés alakult ki.

(katekolaminok/metanephrin) normalizálódniuk kell. Ezért szükséges a hormonszinteket is ellenőrizni, az eredményeket pedig dokumentálni. Amennyiben a vérnyomás normalizálódott és a hormonok a normális tartományba süllyedtek vissza, az operáció sikerét igazoló képalkotó vizsgálat elvégzése nem szükséges. Különleges a helyzet akkor, ha kétoldali phaeochromocytoma műtéti megoldásáról van szó, vagy egyoldali phaeochromocytomát operáltak olyan betegnél, akinél korábban a másik mellékvesét már eltávolították (**28. ábra**). Ilyen esetekben, még teljes jólét közepette is, meg kell győződnünk arról, hogy megfelelő mellékvesekéreg hormon kapacitása maradt-e a betegnek. Ezt az adrenokortikotropin (ACTH)-teszttel tudjuk dokumentálni.



29. ábra:

Kortizolszintek 4 olyan betegnél, akiknél endoszkóposan, szervmegtartó műtéttel távolítottak el kétoldali pheochromocytomát. Mérés eredmények az ACTH adása előtt és után. A feltétel, hogy a kortizolszint 20 µg/dl fölé emelkedjen. Az ábrán egyértelmű emelkedés látható az ACTH adását követően, amely arra enged következtetni, hogy elegendő működő mellékvesekéreg rész maradt a műtétet követően. (Neumann és mksai, JCEM 1999).

Amíg mindkét oldali mellékvesevelő elvesztését követően az autonóm idegrendszer megfelelő kompenzációra képes, addig a mellékvesekéreg-hormonokra ez nem igaz. Az ACTH-tesztel ellenőrizhetjük, hogy a mellékvesekéreg működik-e. A teszt során vénásan adott ACTH-t követően 30 és 60 perccel határozzuk meg a kortizolszint emelkedést. A vizsgálatot ambulánsan végezzük (**29. ábra**).

Ha felismernek egy mutációt az úgynevezett fogékonysági gének közül, akkor különleges, élethossziglan tartó utógondozás szükséges. Az egyes programokat az adott betegség tárgyalásakor mutatjuk be.



12. A rosszindulatú phaeochromocytoma

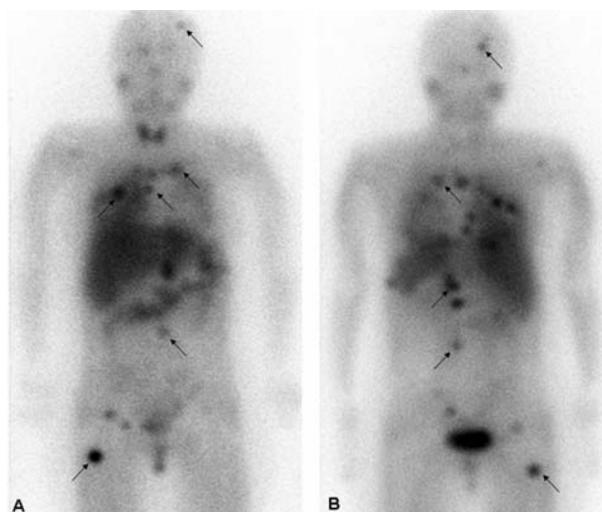
A phaeochromocytomák ritkán rosszindulatúak (malignusak). Az esetek körülbelül 5%-ában beszélhetünk malignus phaeochromocytomáról. A diagnózist igazolni kell. Áttétek (metasztázisok) jelenléte esetén nem kétséges, hogy rosszindulatú a tumor. Metasztázisról csak akkor beszélhetünk, ha azok szövettanilag igazoltak. Klinikailag akkor mondhatunk CT vagy MR által észlelt képleteket metastázisnak, ha katekolaminszint-emelkedést is észlelünk. A CT és MR leletnél még egyértelműbb lehet a diagnózis akkor, ha a tumor kimutatása MIBG-szcintigráfiával vagy DOPA-PET-CT-vel történt. Áttétek általában a májban, a tüdőben és a csontokban találhatóak (**30. ábra**).

A diagnózis nehézségét mutatja a **31. ábra**.

A *kezelés indikációját* az áttét jelenléte adja. Eltávolított nyirokcsomó-metasztázisok vagy a tumorszövet szövettani feldolgozását követő szövettani pontrendszer alapján véleményezett rosszindultóság nem képez indikációt újabb kezelésre, de szoros utánkövetést tesz szükségessé.

A legfontosabb kezelési lehetőség a műtét. Amikor csak lehet, a műtéti eltávolítást kell szorgalmazni. Az egyéb kezelési alternatívák hatása kérdéses.

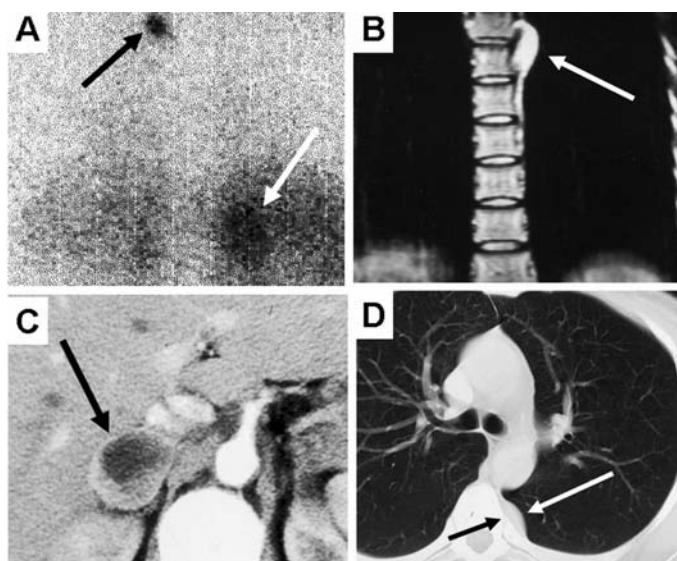
Az *MIBG-kezelés*, egy radioizotópos terápia, amelynél MIBG-hez kötött radioaktív jódot alkalmaznak, abban az esetben, ha az MIBG-szcintigráfia során a tumor halmozza a radioanyagot. A ^{131}I -MIBG izotóp standard terápiája során általában 3,7–7,4 GBq sugár-

**30. ábra:**

16 éves, rosszindulatú phaeochromocytomában szenvedő beteg MIBG szcintigráfias felvétele. A nyilak csontáttéteket jeleznek. A: előlnézet, B: hátulnézet. E vizsgálat nagy dózisú MIBG-kezelés alapjául szolgált.

dózist adnak le. Ezt a fajta kezelést négyszer lehet megismételni 2-3 hónapos szünetek beiktatásával. *P.A. Fitzgerald* és munkacsoportja San Francisco-ban ennél sokkal nagyobb, 29,6 GBq összdózissal kezelt betegeket. Mivel mellékhatásként a fehérvérsejt- és a vérlemezkeszám csökkenése várható (neutropenia és thrombocytopenia), egy ilyen nagy dózisú MIBG-kezelést megelőzően érdemes a betegről összeveteket levenni.

Az ^{90}Y trium vagy a ^{177}Lu técium DOTATOC, DOTANOC vagy DOTATATE kezelés szintén kezelési lehetőségként szolgál malignus, metasztázist adó phaeochromocytomák esetén, ha a szomatostatinreceptor-szcintigráfia pozitív (Octreoscan). A kezelés során $1,5 \text{ GBq/m}^2$ testfelület ^{90}Y trium DOTATOC/ DOTATATE vagy fix dózisban $7,4 \text{ GBq}$ ^{177}Lu técium DOTATATE kerül beadásra. Általában négy kezelést végeznek egymástól 2-3 hónap különbséggel. Mivel az Yttrium vesekárosító anyag, a veseműködésre alkalmazását megelőzően különösen figyelni kell.



31. ábra:

Malignus phaeochromocytoma félrediagnosticszálása. MIBG-szcintigráfia a hátsó nézetből (A) a mellékvesében található phaeochromocytomát mutat (fehér nyíl), amelyet a C képen láthatunk a CT-felvételen felső nézetből. Ezen felül látható még egy dúsulás balra a középvonaltól egyértelműen feljebb a mellkasban (fekete nyíl), amelyet áttétként értékeltek. Ez a dúsulás az MR-képeken (B, D) előlről és felülről is kimutatható, és megfelel egy itt tipikusan előforduló paraganglion extraadrenális phaeochromocytomájának. A 33 éves nőbetegnek SDHD mutációja van. Az SDHD mutáció gyakran okoz a betegeknél többszörös tumort.

A kemoterápiát általában radionukleotid kezeléssel kombinálják, vagy annak sikertelensége esetén önmagában is alkalmazzák. Az úgynevezett Averbuch-protokoll a standard kezelési mód, amely ciklofoszfamid, vinkrisztin, dakarbazin (CVD) hatóanyagokat tartalmaz. A kétnapos kezelés a reá adott válasz és a tolerálhatóság függvényében havi gyakorisággal, 3-6 alkalommal adható. A legtöbb tapasztalat a CVD kezeléssel ismert. A kezelés sikerét a katekolaminszintek plazma és vizeletben történő csökkenése és a tumor méretének mérséklődése mutatja. Komplet remisszió a betegek 20%-ánál, részleges remisszió az esetek 45%-ában várható.

Sikertelen CVD kezelés esetén más kemoterápiás szerek alkalmazhatóak, mint vindezin/DTIC, AraC, CTD és antraciklin, vepesid, karboplatin, vinkrisztin, ciklofoszfamid, adriamicin kombináció vagy temozolomid és talidomid.

A legújabb kezelési lehetőségek még kísérleti stádiumban vannak. Ide tartoznak a HSP-90 vagy hTERT-gátlók, a lomustin, kapecitabin, talidomid, lenalidomid vagy sunitinib, sorafenib, temsirolimus, bevacizumab és ezek kombinációi. A legkedveltebb ezek közül mostanában a sunitinib. Az igen ritka malignus glomustumorok kezelése a fentiekkel megegyezően történik.

13. Molekuláris genetikai diagnosztika

Öröklődő, phaeochromocytomára és glomus tumorokra hajlamosító betegségek

A molekuláris vagy molekuláris genetikai vizsgálatok célja az öröklődő betegségek felismerése, igazolása, kizárása. A phaeochromocytomára és glomustumorok kialakulására hajlamosító öröklődő betegségek genetikai vizsgálata a megelőző (preventív) orvostudományal szoros kapcsolatban áll. A molekuláris vizsgálatok révén azonosított mutációt hordozó egyéneknél az adott betegség kialakulására vonatkozó kockázat áll fenn, ami bizonyos életkort követően daganatok megjelenésére hajlamosít. A mutáció típusa azonban a daganatok lokalizációját, többszörös megjelenését, agresszivitását nagymértékben befolyásolhatja.

Az öröklődő, phaeochromocytomára és glomustumorok kialakulására hajlamosító daganatszindrómák körébe az alábbi betegségek tartoznak: a multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa, a von Hippel–Lindau-betegség, a neurofibromatosis 1-es típusa (más néven Recklinghausen-kór) és a paraganglioma szindrómák 1-4 típusai. E betegségek főbb jellemzőit a **3. táblázatban** foglaljuk össze, részletes tárgyalásukra a 14-17. fejezetekben kerül sor.

3. táblázat:
Örökítő, phaeochromocytomára és glomustumorra hajlamosító betegségek

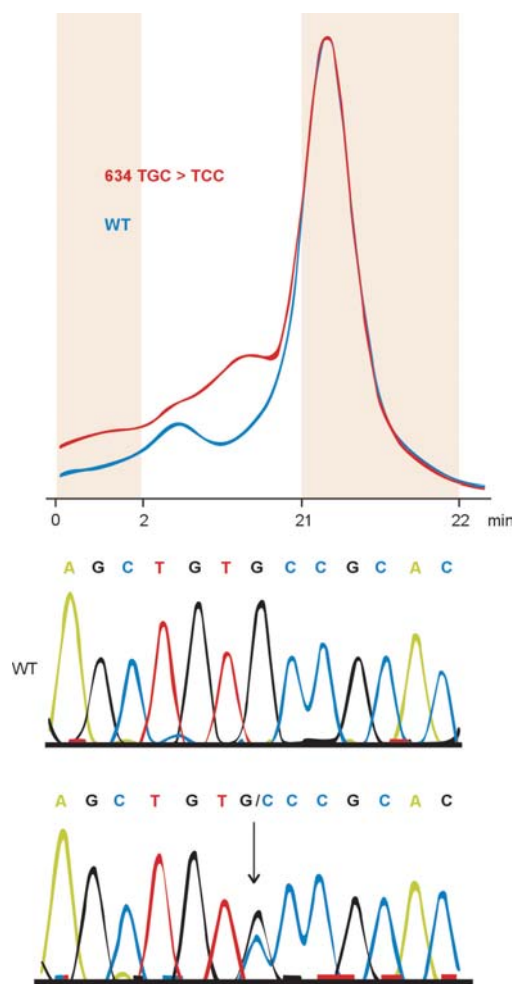
	MEN2	VHL	NF-1	PGL-1	PGL-3	PGL-4
Átlagéletkor a diagnózis felállításakor	<30 év (Nguyen, 2001, Bryant, 2003)	30 év (Bauters, 2003)	42 év (Walther, 1999a)	32 év (Neumann, 2002)	41 év	31 év (Neumann, 2002)
Egyszeres vagy többszörös daganatok	33% / 67% (Modigliani, 1995)	42% / 58% (Walther, 1999b)	83% / 17% (Walther, 1999a)	26 / 74% (Neumann, 2002)	89% / 11% (Schiavi, 2005)	72% / 28% (Neumann, 2002)
Elhelyezkedés a mellékvesében vagy a mellékvesén kívül a hasüregben	Szinte mindig a mellékvesében (Bryant, 2003)	88% / 12% (Walther, 1999b)	94% / 6% (Walther, 1999a)	53% / 21% (Neumann, 2002)	Nagyon ritka	28% / 50% (Neumann, 2002)
Mellüregi phaeochromocytomák	Extrém ritka	Ritka (Bender, 1997; Walther, 1999b)	Nagyon ritka	18% (Neumann, 2002)	Nagyon ritka	9% (Neumann, 2002)
Glomustumorok	0%	Nagyon ritka	Nagyon ritka	79% (Neumann, 2002)	100 % (Schiavi, 2005)	31% (Neumann, 2002)
Rosszulátóság	4% (Modigliani, 1995)	Ritka (Walther, 1999b)	12% (Walther, 1999a)	Ritka	Eddig nem találtak	35% (Neumann, 2002)

13.

Molekuláris genetikai diagnosztika

Más daganatok	Medulláris pajzsmirigy- mellékpajzsmirigy-túlműködés	Ideghártya angiomák, központi idegrendszeri haemangioblastomák, veserák, hasnyálmirigy- daganatok	Neurofibromák, szívárvány- hártya- hamartomák, ideghüvely- daganatok	Nincs	Nincs	Veserák (ritka)
Öröklődés	AD	AD	AD	AD*	AD	AD
Gén neve	RET	VHL	NF1	SDHD	SDHC	SDHB
A gén kromoszomális lokalizációja	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Az exonok száma	21	3	60	4	6	8

AD: autoszomális domináns, *csak a férfi mutációhordozók gyermekeit érinti

**32. ábra:**

Kromatográfia (DHPLC) és szekvenálás.

Felül DHPLC: A vörös görbe és a kék normális görbe között egyértelmű különbség látható. Az alsó oldali ábrán a DNS-szekvenálás eredményei láthatók: felül a normális (WT= vad típus), míg alul a nyíllal jelzett helyen a mutáció [heterozigóta, kék (C=Cytosin) és fekete (G=Guanin) jelöléssel] (Neumann és mtsai, New England Journal of Medicine, 2007).

A molekuláris genetikai vizsgálatok

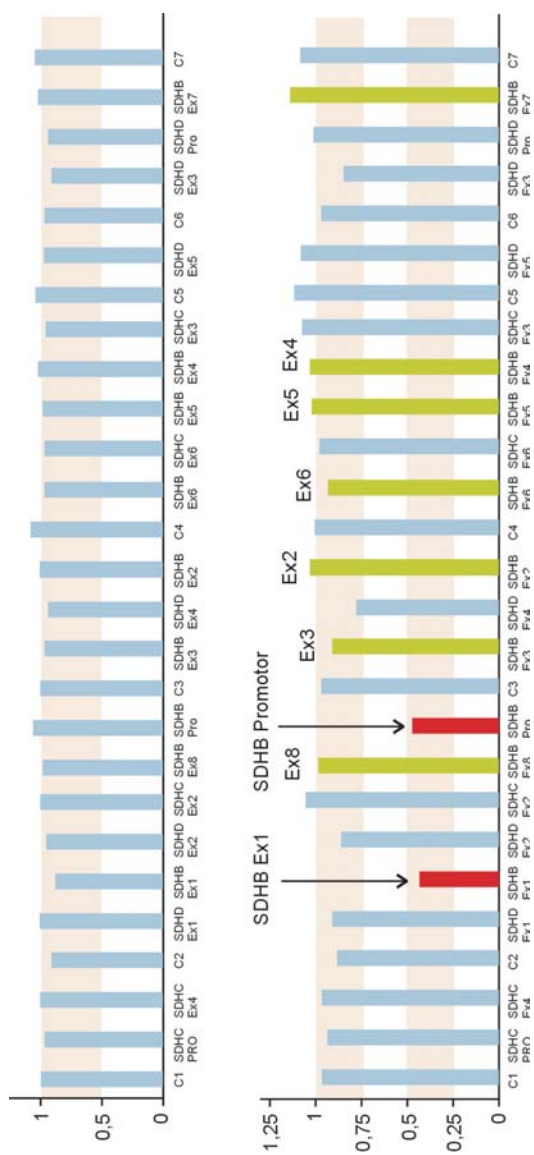
A molekuláris genetikai vizsgálatok különböző formái lényegében ugyanazon fő elvek szerint történnek. Az örökítő anyag, a DNS (deoxiribonukleinsav) vizsgálatához vérminta szükséges. Az adott betegségre hajlamosító gén vizsgálatához a DNS meghatározott szakaszainak vizsgálata szükséges. E szakaszokat legtöbbször a polimeráz láncreakció (PCR) segítségével felsokszorozítják a további vizsgálatokhoz, majd általában szekvenálással állapítják meg a génszekvenciát. Egyes laboratóriumokban a költséges szekvenálás helyett más módszerrel állapítják meg a szekvenciaeltéréseket (mutációkat, illetve polimorfizmusokat). A freiburgi laboratóriumban alkalmazott magas nyomású folyadékkromatográfia (DHPLC) a DNS-szakaszok normális vagy kóros szekvenciának pontos megállapítására alkalmas (**32. ábra**). A gén nagyobb szakaszainak vizsgálatára, pl. egy vagy több exon analizésére más módszer javasolt, így az MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) (**33. ábra**) vagy a QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments). Az itt tárgyalt gének mutációit a 23. fejezet táblázatos formában mutatja be.

A phaeochromocytomára hajlamosító gének és felépítésük

A RET gén

A RET gént a multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa esetén (MEN2) a mutációk kimutatása céljából vizsgáljuk. A MEN2-t a 14. fejezet tárgyalja. A RET gén vizsgálata szükséges, ha az adott betegben vagy rokonánál medulláris pajzsmirigyrákot mutattak ki. Mindazonáltal a klinikai kép jellegtelen is lehet, ugyanakkor a phaeochromocytoma első tünetként is előfordulhat.

A RET gén 21 exonból áll. (Az exonok a gének azon szakaszai, amelyek fehérjékben megjelennek.) MEN2-ben szenvedő betegekben szinte mindig találunk RET gén mutációt. A 21 exon közül csak néhányban fordulnak elő mutációk, így először elég ezeket meg-



33. ábra:

Egy nagy, deletió igazolása az SDHB génben az MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) módszerrel. Felül a normális, alul a mutációt hordozó gén. Azt várhatjuk, hogy a hibás génben az érintett exonok hiányoznak. A pirossal jelölt oszlopok (exon 1 és promotor régió) megfelelő viszonyokat mutatnak. A további, zölddel jelölt exonok normális viszonyokat mutatnak.

vizsgálni. Továbbá, e néhány exon között is vannak olyanok, amelyek nagyon gyakran, mások ritkábban, mások pedig csak nagyon ritkán érintettek. A betegség klinikai képe a különböző mutációk esetén nagy változatosságot mutat.

A RET gén mutációiról az alábbi internethelyen található információkat: http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m

A mutációk döntő többsége a 11-es exonban egyetlen aminosavat kódoló nukleotidtriplettet, másnéven kodont érint, a 634-est. Ritkábban a 10-es exon 609-es, 610-es, 618-as és 620-as kodonjai érintettek. A MEN2 legsúlyosabb formájáért, a különleges megjelenési formával, többek között magas növéssel és agresszív lefolyással jellemzett MEN2B kialakulásért a 16-os exon 918-as kodonjának mutációi felelősek. Phaeochromocytomák a MEN2-ben szenvedő betegek kb. 50%-ánál alakulnak ki, és szinte kizárólag a 10-es, 11-es és 16-os exonok mutációi esetén figyelhetők meg. Egy közel 2000 phaeochromocytomában, illetve glomustumorban szenvedő beteget vizsgáló tanulmányban e három exonon kívül csak egyetlen esetben észlelték a RET gén egy másik exonjának (a 13-as exon) mutációját.

A MEN2-ben a RET gén nagyobb, több exont vagy az egész gént érintő kieséseit, delécióit nem észlelték, így deléciók irányában vizsgálatok végzése nem szükséges. A RET gén molekuláris vizsgálata DNS-szekvenálással történik.

Szinte valamennyi MEN2-ben szenvedő betegnél kialakul medulláris pajzsmirigyrák, ami a vérből, a kalcitonin szérumkoncentrációjának mérése révén felismerhető. Mivel a phaeochromocytomák többsége felnőttkorban jelentkezik, akkor, amikor a medulláris pajzsmirigyráknak MEN2 fennállása esetén már ki kellett volna alakulnia, normális kalcitoninszint észlelése esetén a MEN2 fennállása valószínűtlen és a RET molekuláris genetikai vizsgálata nem feltétlenül szükséges.

A VHL gén

A VHL gén vizsgálatát a von Hippel–Lindau-betegségben szenvedők azonosítására használjuk. E betegséget a 15. fejezet tárgyalja.

A vizsgálat célcsoportját a phaeochromocytomákban szenvedők azon csoportja képviseli, akikben vagy családtagjaikban a szem ideghártyáján angiómák, haemangioblastomák (jóindulatú érdaganatok) vagy központi idegrendszeri haemangioblastomák fordulnak elő. Mivel e daganatok egyik vagy mindkét szem látáscsökkenését okozzák, e megfigyelések fontosak és mindig érdemes rákérdezni. A központi idegrendszeri daganatok elsősorban a kisagyban, a nyúltvelőben vagy a gerincvelőben fordulnak elő. A von Hippel–Lindau-betegségben szenvedőkben vesedaganatok is előfordulhatnak, ezért erre is érdemes odafigyelni. Mindazonáltal a phaeochromocytoma a von Hippel–Lindau-betegség első, sőt egyetlen megjelenési formája is lehet.

A VHL gén 3 exonból áll és egy 213 aminosavból álló fehérjét (VHL-fehérje) kódol. A mutációk csak az 54-től 213-ig terjedő kodonokat, illetve az ezeknek megfelelő aminosavakat érintik. A gén nukleotidszámozása időközben megváltozott, 213-mal kevesebb lett. Ezek szerint a feketeerdei mutációnak nevezett mutációt korábban c. 505 T>C jelöléssel illeték, míg manapság 292 T>C (p.Y98H) az elnevezése. A VHL génben előforduló mutációk listáját a <http://www.umd.be/VHL> internetcímen találják meg. A mutációk az exonokban, vagy az exonokat övező nukleotidok körében fordulnak elő, utóbbiakat +1, +2, -1 és -2 jelöléssel illetik. A mutációk azonosításához DNS-szekvenálást használnak.

Mindezek mellett olyan mutációk is ismertek, amelyek egy vagy több exon, vagy akár az egész gén elvesztését eredményezik. Ezen eltéréseket szekvenálással kimutatni nem lehet, ehhez speciális technikák szükségesek. Manapság az ún. MLPA technika az egyik leginkább használatos e célra.

Az SDHB gén

Az SDHB gén vizsgálatát a 4-es típusú paraganglioma szindrómában szenvedő betegek azonosítására használjuk. A 4-es típusú paraganglioma szindrómát a 17. fejezet tárgyalja. Az SDHB gén mutációit hordozó betegekben a mellékvesék phaeochromocytomája mellett hasban, medencében és mellkasban is előfordulhat phaeochromocytoma, illetve glomustumor. Nagyon ritkán írták le



más szervek daganatait, főként veserákot, azonban ez a von Hippel–Lindau-betegségben szenvedőkhöz képest sokkal ritkábban fordul elő.

Az SDHB gén 8 exonból áll, ami egy 280 aminosavból álló fehérjét kódol. Az eddig ismert, SDHB-t érintő mutációkat a http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB internet-címen találják meg. A mutációk az exonokon belül, illetve ezek mellett +1, +2, -1 és -2 pozíciókban fordulnak elő. Kimutatásukhoz DNS-szekvenálást használunk. Ezek mellett ismertek a gén nagyobb részeinek elvesztésével, deléciójával járó mutációk is. Egy vagy több exon elvesztése is előfordulhat. Ezen eltéréseket szekvenálással kimutatni nem lehet, ehhez speciális technikák szükségesek. Manapság az ún. QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) technika az egyik leginkább ajánlott célra. Az SDHB gén válogatott mutációit, amelyet a freiburgi laborban mutattak ki, a 23. fejezetben ismertetjük.



Az SDHC gén



Az SDHC gén vizsgálatát a 3-as típusú paraganglioma szindrómában szenvedő egyének diagnosztikájára használjuk. A 3-as típusú paraganglioma szindrómát a 17. fejezet tárgyalja. Az SDHC gén mutációit hordozó egyénekben főszabály szerint csak glomustumorok alakulnak ki. Csak néhány SDHC gén mutációt hordozó egyén ismert, akiben mellékvese lokalizációjú vagy a mellékvesén kívül a hasüregben vagy mellkasban phaeochromocytomát találtak. Mindezek alapján az SDHC gén vizsgálatát a glomustumoros betegek vizsgálatára szűkíthetjük.

Az SDHC gén 6 exonból áll, amely egy 169 aminosavból álló fehérjét kódol. Az eddig megismert SDHC gén mutációkat az alábbi internetcímen találhatják meg: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC. A mutációk az exonokban, illetve az exonok mellett a +1, +2, -1, -2 pozíciókban fordulhatnak elő. Ezen mutációkat szekvenálással mutathatjuk ki. Ismertek azonban a gén nagyobb részeit érintő deléciók is, amelyek egy vagy több exont is magukba foglalhatnak. E mutációkat



szekvenálással kimutatni nem lehet, az SDHB gén esetén már említett, ún. QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) technika a leginkább alkalmazandó.

Az SDHC gén válogatott mutációit, amelyeket a freiburgi laborban mutattak ki, a 23. fejezet ismerteti.

Az SDHD gén

Az 1-es típusú paraganglioma szindrómában szenvedő betegek genetikai vizsgálatához az SDHD gén tanulmányozása szükséges. Az 1-es típusú paraganglioma szindrómát a 17. fejezet tárgyalja. Az SDHD gén mutációit hordozó egyéneknél a mellékvese phaeochromocytomája mellett hasüregi, mellüregi vagy kismedencei phaeochromocytomák és glomustumorok is előfordulhatnak.

Az SDHD gén 4 exonból áll, amelyek egy 160 aminosavból álló fehérjét kódolnak. Az eddig megismert mutációkat az alábbi internetcímen tekinthetik meg: http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD. A mutációk az exonokon belül vagy mellettük, a +1, +2, -1 és -2 pozíciókban fordulhatnak elő. Ezen mutációkat szekvenálással mutathatjuk ki. Ismertek azonban a gén nagyobb részeit érintő deléciók is, amelyek egy vagy több exont is magukba foglalhatnak. E mutációkat szekvenálással kimutatni nem lehet, a korábban már említett, ún. QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) technika a leginkább alkalmazandó.

Az SDHD gén válogatott mutációit, amelyeket a freiburgi laborban mutattak ki, a 23. fejezet ismerteti.

Az SDHAF2 gén

Nemrégiben fedezték fel, hogy az SDHAF2 gén mutációi glomustumoros betegek egy részében kimutathatóak. Az ehhez tartozó szindróma a 2-es típusú paraganglioma szindróma, amelyet a 17. fejezet mutat be. Mindeztidáig világszerte csak két családot azonosítottak. Mindezek alapján csak olyan egyéneknél érdemes az SDHAF2 gén vizsgálatát elvégezni, akikben glomustumorok családi előzménnyel együtt fordulnak elő.

Az SDHAF2 gén 4 exonból áll és egy 167 aminosavból álló fehérjét kódol. Mutációk mind az exonokban, mind mellettük, a +1, +2, -1, -2 pozíciókban előfordulnak. Napjainkig csak egyetlen kodon mutációját sikerült igazolni.

Mikor szükséges mutációanalízist végezni?

Melyik gént vizsgáljuk?

E kérdés megválaszolásához azon eredményekre támaszkodhatunk, amelyek a phaeochromocytomák és glomustumorok vizsgálatához a 106024 számú Német Rákkutatási pályázathoz kapcsolódik. Ezen eredmények három olyan munka alapjául szolgálnak, amelyek szintén e kérdés megválaszolásához használhatók. Minden eredmény a Nemzetközi Phaeochromocytoma és Glomustumor Regiszter alapján született, amely regisztert Freiburgban vezetik. A regiszterben szereplő betegek döntő többsége, 950 páciens németországi illetőségű.

A phaeochromocytomában szenvedő betegekben 25 és 30% közötti annak az esélye, hogy mutáció áll a betegség hátterében. Ugyanezen szám glomustumorok esetén 27%. Mindezen alapvetésből felmerül a kérdés, hogy milyen esetekben végezzünk mutációanalízist és mely géneket vizsgáljunk. E kockázati adatok annyira magasak, hogy minden beteg esetében javasolni lehetne a mutációanalízist, mindenesetre ennek költségeit is figyelembe kell venni.

Jelenleg a költségek elsősorban az alábbiakból adódnak: DNS-kivonás, PCR és DNS-szekvenálás exononként, nagy deléciók vizsgálata.

Phaeochromocytomák – javaslatok a kórtörténet alapján

A genetikai vizsgálatok eredményeiből következtetéseket tudunk levonni arra, hogy adott klinikai megjelenés esetén melyik gén érintettsége a legvalószínűbb.

A daganatszindrómák keretében, mutációk talaján kialakult phaeochromocytomákban szenvedő betegek életkora egyértelműen kisebb, mind a népességben szórványosan előforduló (sporadikus) daganatokban. Egyértelmű életkori határt vonni azonban nem lehet, mindazonáltal a sporadikus daganatok megjelenése 30-45 éves kor alatt ritka. A kórelőzménynek és vizsgálati eredményeknek a társbetegségekre mindenképpen ki kell terjedniük. Medulláris pajzsmirigyrák jelenléte esetén genetikai vizsgálatnak elegendő a RET gén, míg ideghártya- vagy központi idegrendszeri angiómák esetén a VHL génre szorítkoznia. Veserákok esetében a VHL, esetleg az SDHB gén vizsgálata szükséges. Phaeochromocytoma és glomustumor előfordulása esetén a VHL és SDHB gének vizsgálata indokolt. Neurofibromák vagy más neurofibromatosisra utaló jelek esetén genetikai vizsgálat nem szükséges, hiszen a neurofibromatosis diagnózisa klinikai, és szinte biztosra vehető az NF1 gén mutációja.

Mindenképpen célszerű családfa felvétele, amelyben a vizsgálendő és más fontos betegségekre információgyűjtés szükséges. Ez azon génre is utalhat, amely a családban érintettek lehet.

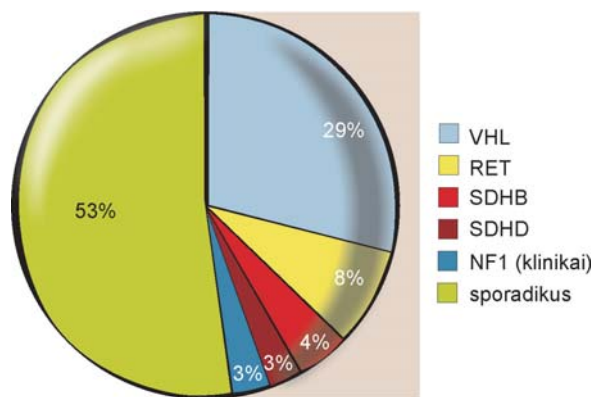
A phaeochromocytoma háttérben álló örökletes daganatszindrómák megoszlása jellegzetes képet ad 45 évesnél fiatalabb, pozitív családi kórelőzményű, többszörös phaeochromocytomával, mellékvesén kívüli hasüregi phaeochromocytomák (mellékvesén kívüli elhelyezkedésű, extraadrenalis phaeochromocytoma), mellüregi phaeochromocytoma és rosszindulatú phaeochromocytomák esetén, amelyeket diagramok formájában a **34-39. ábrákon** mutatunk be. Hasonló értékelést mutat be a **40-43. ábra** a glomustumorok esetében. Mindezekből származtatható egy irányelv, amely választ adhat arra, hogy milyen algoritmust kövessünk a phaeochromocytomák genetikai vizsgálata során (**44. ábra**).

Glomustumorok – javaslatok a kórtörténet alapján

Glomustumorok esetén elsősorban három gén, az SDHB, SDHC és SDHD jön számításba. Ritkán MEN2, VHL és neurofibromatosis 1 esetén is leírtak glomustumort, de mindig a betegségekre elsősorban jellemző daganatok megjelenését követően. A RET és VHL gének

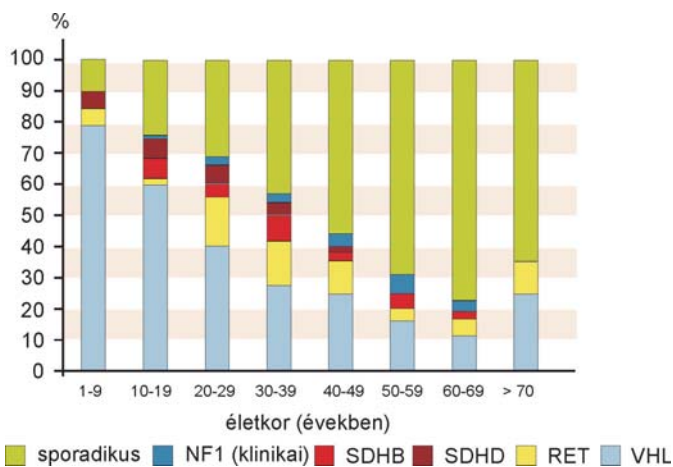
13.

Molekuláris genetikai diagnosztika



34. ábra:

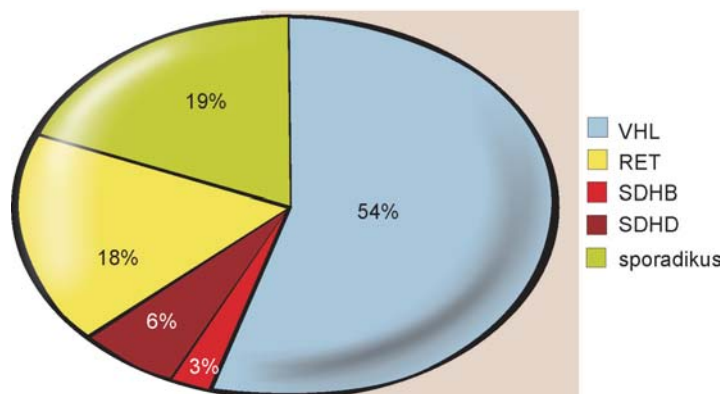
A mutációk megoszlása 698 phaeochromocytomában szenvedő betegen a freiburgi németországi regiszter, 2007. 03. 01-i jelentése alapján. Német Rákkutatási Pályázat 106024



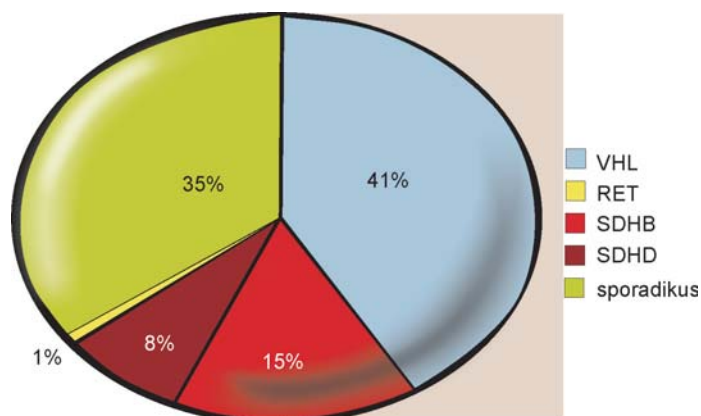
35. ábra:

A mutációk megoszlása phaeochromocytomában szenvedő betegekben az életév-tizedek alapján, vagyis minden beteg az 1-9, 10-19 stb. életéveik alapján összefoglalva és az egészet 100%-nak ábrázolva. A színek azt jelenti, hogy hány betegben volt sporadikus, illetve daganatszindróma talaján kialakult, adott gén mutációjával kapcsolatba hozható daganat.

PHAECHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

**36. ábra:**

A mutációk megoszlása többszörös pheochromocytomák esetén

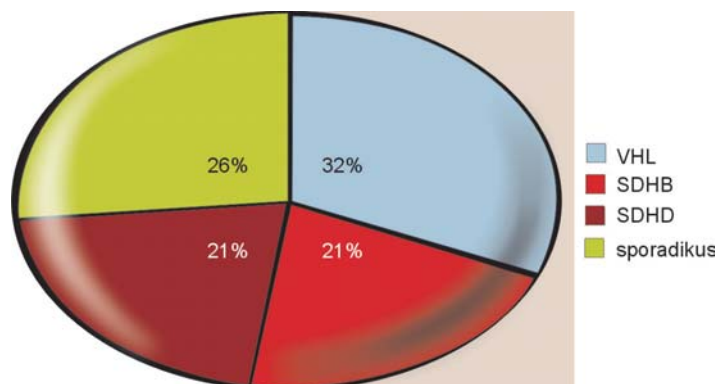
**37. ábra:**

A mutációk megoszlása hasüregi, de mellékvesén kívüli lokalizációjú (extra-adrenális) pheochromocytomák esetén.

vizsgálata mindezek alapján nem indokolt glomustumorok előfordulása esetén csak akkor, ha e betegségekre jellemző más daganatok is kimutathatóak. A fiatal életkor, többszörös glomustumor, pheochromocytomák egyidejű előfordulása és a glomustumorok rosszszin-

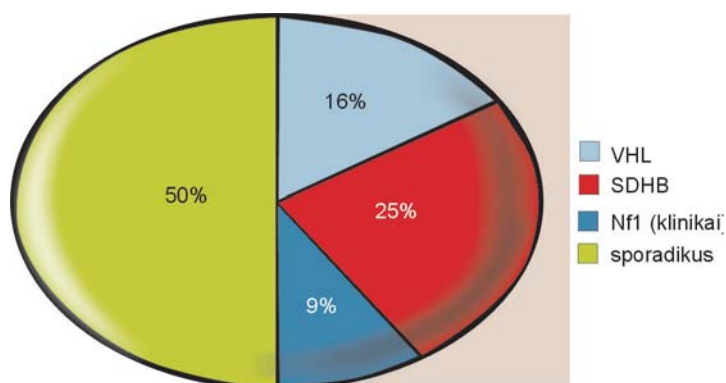
13.

Molekuláris genetikai diagnosztika



38. ábra:

A mutációk megoszlása mellüregi lokalizációjú phaeochromocytomák esetén.

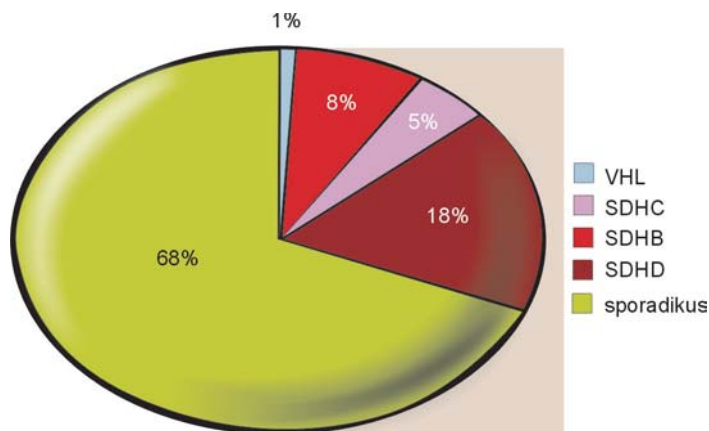


39. ábra:

A mutációk megoszlása rosszindulatú phaeochromocytomák esetén.

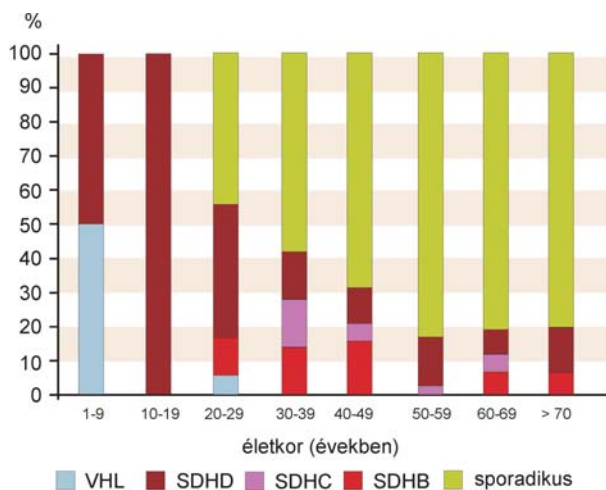
dulatúsága adják azon kritériumokat, amelyek alapján az SDHB, SDHC és SDHD gének közül a legvalószínűbben érintettet kiválaszthatjuk.

Többszörös daganat, egyidejű phaeochromocytoma és/vagy glomustumorokra utaló családi kórelőzmény az SDHD gén mutációira, míg rosszindulatúság az SDHB érintettségére utal (36-39. ábrák).



40. ábra:

259 glomustumorban szenvedő beteg mutációinak megoszlása a freiburgi németországi regiszter, 2007. 03. 01-i jelentése alapján. Német Rákkutatási Pályázat 10602.

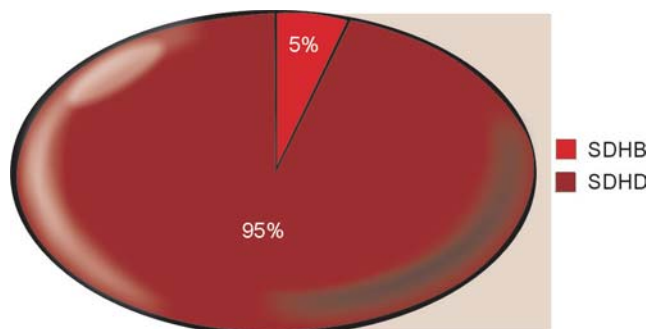


41. ábra:

A mutációk megoszlása glomustumorokban szenvedő betegekben, az életévtizedek alapján, vagyis minden beteg az 1-9, 10-19 stb. életéveik alapján összefoglalva és az egészet 100 %-nak ábrázolva. A színek azt jelentik, hogy hány betegben volt sporadikus ill. daganatszindróma talaján kialakult, adott gén mutációjával kapcsolatba hozható daganat.

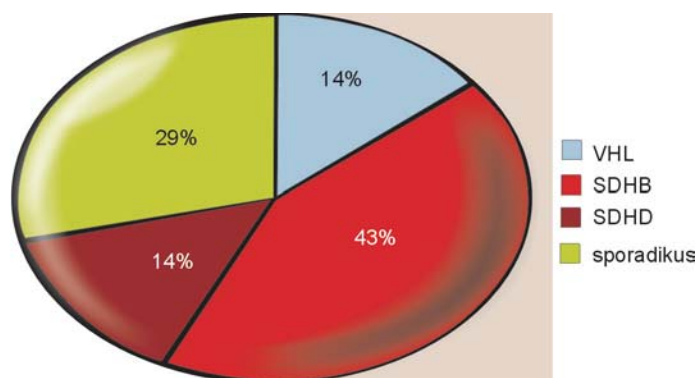
13.

Molekuláris genetikai diagnosztika



42. ábra:

A mutációk megoszlása többszörös glomustumorban szenvedő betegekben.



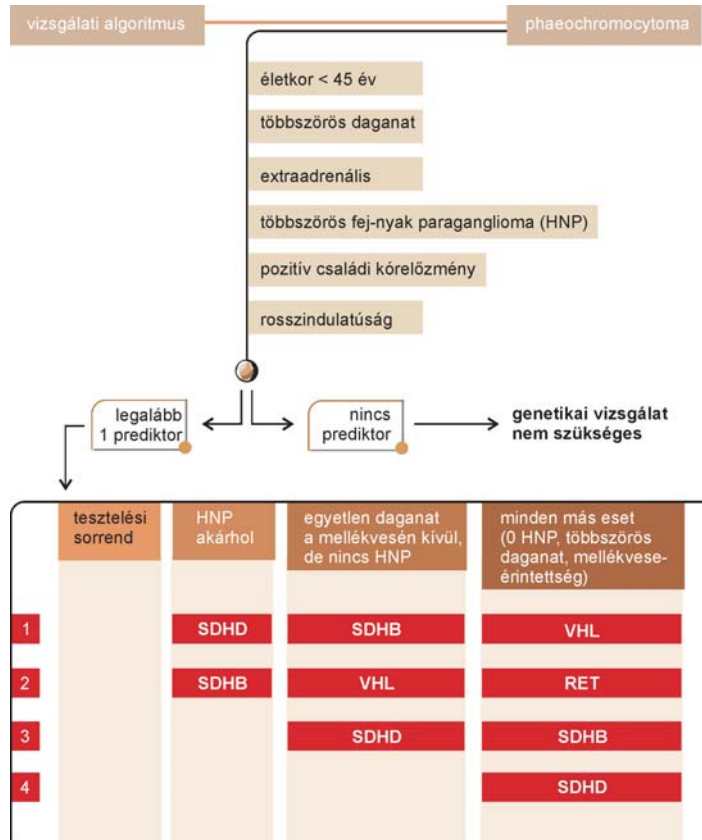
43. ábra:

A mutációk megoszlása rosszindulatú glomustumorokban szenvedő betegekben.

Összefoglaló javaslat egyszerűs, jóindulatú, mellékvese kiindulású phaeochromocytómákban szenvedő betegek számára

Minden génre vonatkozó javaslat: 45 éves kor felett kórismézett phaeochromocytoma esetén nagyon valószínűtlen a genetikai háttér, amennyiben a családi kórelőzmény erre nem utal és a tumorok elhelyezkedése, száma vagy rosszindulatúsága alapján ez nem merül fel.

PHAECHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK



44. ábra:

Algoritmus, séma, ami alapján a legvalószínűbb mutációkat phaeochromocytomák esetében azonosíthatjuk, illetve kizárhatjuk

RET: Valamennyi RET mutációt hordozó betegnél már a mutáció felismerése előtt vagy röviddel ezt követően medulláris pajzsmirigyrákra derült fény. Ezt a vér kalcitoninszintjének emelkedése jelezte. Csak a 10-es, 11-es, 13-as és 16-os exonokban találtak mutációt. A RET gén mutációanalízise ezek alapján elsősorban akkor indokolt, ha a kalcitoninszint növekedett és/vagy medulláris pajzsmirigyrák ismert.

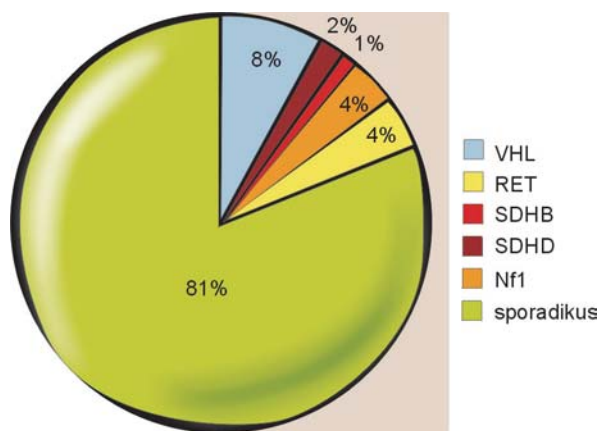
VHL: A betegek kb. harmadánál fordul elő a szem ideghártyáján angioma vagy központi idegrendszeri haemangioblastoma. A betegek másik harmadánál a VHL-betegség spektrumába tartozó más daganatok fordulnak elő. Ilyen esetekben indokolt a VHL gén mutációanalízise.

SDHD: A betegek kb. felénél fordul elő glomustumor. Szintén kb. a betegek felénél van pozitív családi kórelőzmény a glomustumorok és phaeochromocytomák vonatkozásában. Vizsgálata indokolt.

SDHB: Ritka a pozitív családi kórelőzmény phaeochromocytomák vagy glomustumorok vonatkozásában. Ritka az egynél több phaeochromocytoma vagy glomustumor. Vizsgálata indokolt.

NF1: Minden betegben előfordulnak a neurofibromatosis 1-es típusára jellemző bőr- és szemészeti elváltozások. Genetikai vizsgálata az egyértelmű klinikai kép és a nehézkes genetikai vizsgálat miatt nem szükséges.

SDHC: Mellékvese lokalizációjú daganatok nagyon ritkán fordulnak elő. Rutinszerű vizsgálata nem indokolt.



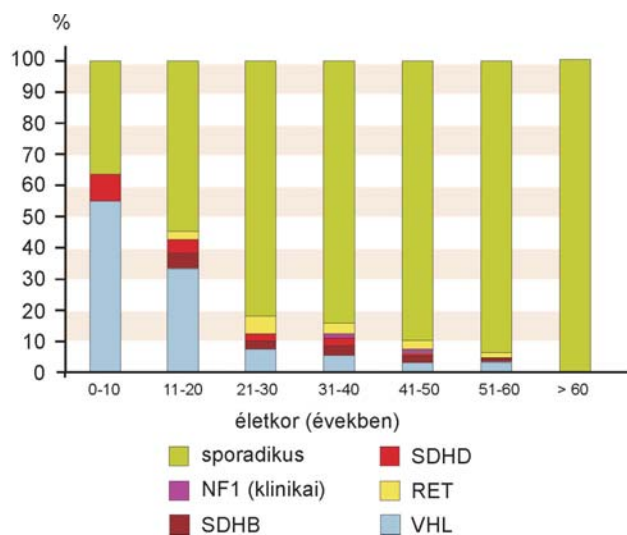
45. ábra:

A mutációk megoszlása egyoldali, jóindulatú, mellékvesében elhelyezkedő phaeochromocytomák esetén.

SDHAF2: Mellékvesében előforduló daganatot még nem írtak le. Vizsgálata nem indokolt.

TMEM127: Egyelőre kevés adat áll rendelkezésre, de vizsgálata indokolt lehet.

Az egyoldali jóindulatú, mellékvese lokalizációjú daganatokra vonatkozó megfigyeléseket a **45. és 46. ábrák** mutatják be. Megfigyelhető, hogy a kórelőzmény alapos felvétele és a legfontosabb klinikai megfigyelések (a bőr állapota, szérum kalcitonin koncentráció) alapján 40 éves kor feletti életkorban e gének mutációi ritkán fordulnak elő.



46. ábra:

A mutációk életkor szerinti megoszlása egyoldali, jóindulatú, mellékvesében elhelyezkedő phaeochromocytomák esetén.

14. A multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2) és a phaeochromocytoma

A multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2) egy örökletes daganatbetegség, ami a RET (rearranged on transfection) gén mutációi talaján alakul ki. A MEN2-nek három altípusa ismert.

MEN2A Medulláris pajzsmirigyrák, phaeochromocytoma és mellékpajzsmirigy-hyperplasia.

MEN2B Medulláris pajzsmirigyrák, phaeochromocytoma és jellegzetes alkati vonások, mint marfanoid (Marfan-szindrómaszerű) magasnövés, a nyelv, kötőhártya és a vastagbél neurinómái (idegi eredetű daganatai).

FMTC Familiáris medulláris pajzsmirigyrák (Familial Medullary Thyroid Cancer), amelyben csak medulláris pajzsmirigyrák fordul elő, phaeochromocytoma nem.

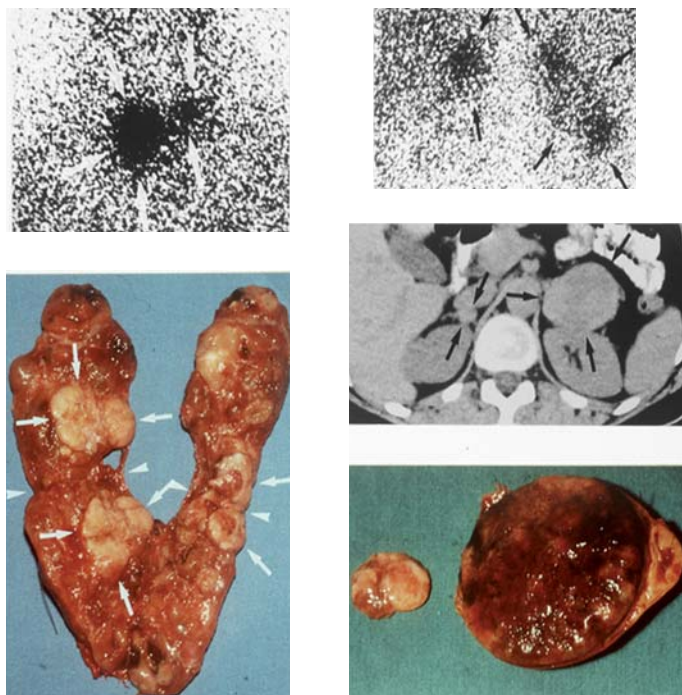
A megelőző orvostan érdeklődésének előterében a medulláris pajzsmirigyrák (MTC) áll. A medulláris pajzsmirigy a pajzsmirigy parafollikuláris, másnéven C-sejtjeiből alakul ki, amelyek a kalcitonint termelik. Az MTC-t megelőzően a C-sejtek hyperplasiája jelentkezik. Az MTC a nyaki nyirokcsomókba és a mellkas elülső részében ad áttétet. Távoli áttétek a csontokban, májban és tüdőben fordulnak elő. Távoli áttétek esetén a kezelés nehéz. Mindezek miatt a megelőző orvostan célja a medulláris pajzsmirigyrák megelőzése vagy minél korábbi felismerése és kezelése, még a tá-

voli áttétek kialakulása előtt. Ezt az érintett családok genetikai szűrésével érhetjük el, vagyis az érintett mutációt hordozó egyének valamennyi rokonát molekuláris genetikai vizsgálatoknak szükséges alávetni. A jelenlegi javaslatok szerint, a MEN2A-ra hajlamosító mutációt hordozó egyének pajzsmirigyét 6 éves korig el kell távolítani a medulláris pajzsmirigyák kifejlődésének megelőzése céljából. A MEN2B-re hajlamosító mutációk esetében ez az életkor 1 év, mivel e mutációk sokkal agresszívebb lefolyású pajzsmirigyákra hajlamosítanak. A legtöbb RET mutáció a 634-es kodont érinti. További MEN2A-ra hajlamosító mutációk fordulnak elő a 10-es exon 609-es, 611-es, 618-as és 620-as kodonjaiban. A MEN2B-re hajlamosító mutációk szinte kizárólag a 16-os exon 918-as kodonját érintik.

Phaeochromocytoma a MEN2A-ban és MEN2B-ben szenvedő betegek kb. felénél alakul ki. Előfordul az is, hogy mindkét mellékvese egyidőben érintett, sőt az is, hogy az első daganat után évekkal alakul ki az ellenoldali mellékvesében phaeochromocytoma. A MEN2-höz társult phaeochromocytomák szinte mindig a mellékvesében helyezkednek el. Ritkán fordulnak elő a mellékvesén kívül (extraadrenálisan), a hashártya mögötti területen (retroperitoneumban). A mellüregi vagy nyaki paragangliomák MEN2-ben extrém ritkák. A tünetekkel járó, MEN2-höz társult phaeochromocytomák jelentkezése a 15. és 75. életév között, átlagban 35 éves korra jellemző. Rosszindulatú phaeochromocytomák MEN2-ben nagyon ritkán fordulnak elő.

A nemzetközi freiburgi phaeochromocytoma regiszterben szereplő RET mutációkat a 23. fejezet mutatja be. Amennyiben egy phaeochromocytomában szenvedő betegben RET mutációt észlelünk, javasolt a MEN2-re javasolt endokrinológiai kivizsgálást véghezvinni a **4. táblázat** szerint. Javasolt az alap kalcitoninszint meghatározása után pentagastrin-tesztet végezni, majd 2 és 5 perc múlva ismételt kalcitoninszintet meghatározni. (A pentagasztrin a kalcitonin elválasztását stimulálja, sajnos Magyarországon nem elérhető.) Ezzel a vizsgálattal gyakorlatilag minden medulláris pajzsmirigyák kimutatható. Gyakran a karcinoembrionális antigén (CEA) szint is magasabb medulláris pajzsmirigyák esetén. A mellékpajzsmirigytúlműködés kimutatásához a szérum kalcium- és parathormonmeg-

14. A multiplex endokrin naoplasia 2-es típusa (MEN2) és a phaeochromocytoma



47. ábra:

Multiplex endokrin neoplasia 2-es típus (MEN2) egy 44 éves betegben. Balra medullaris pajzsmirigyrák, jobbra kétoldali phaeochromocytoma, felül MIBG szcintigráfias képek, alul a műtéti preparátum.

4. táblázat

Szükséges vizsgálatok MEN2-ben szenvedő betegekben követése/gondozása során

Szérum: kalcitonin

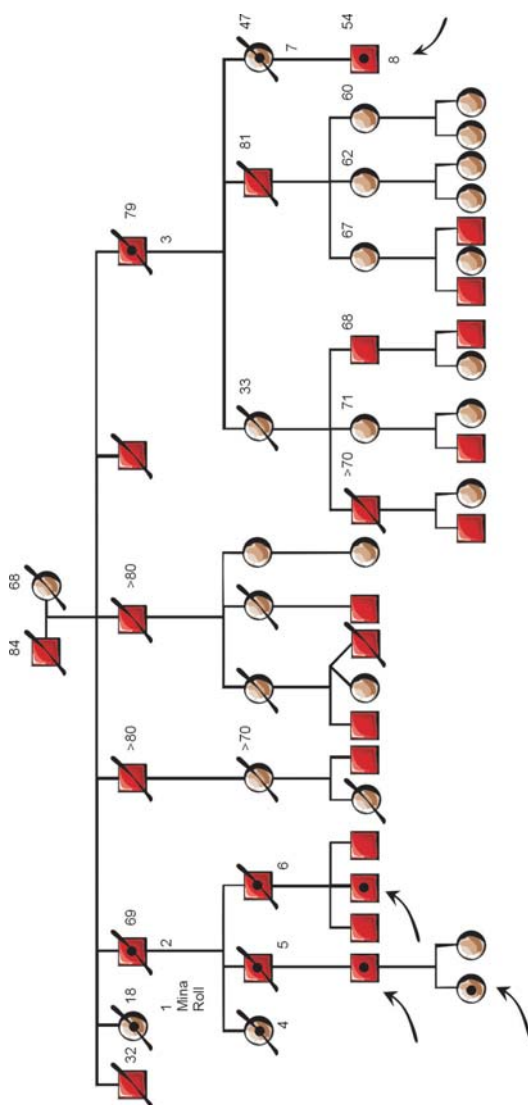
Szérum: kalcitonin pentagastrin-teszt során 2 és 5 perccel a pentagastrin beadása után

Szérum: karcinoembrionális antigén (CEA)

Szérum: kalcium-, foszfát- és parathormonszint

A multiplex endokrin naoplasia 2-es típusa (MEN2) és a pheochromocytoma

14.



48. ábra:

Multiplex endokrin neoplasia 2-es típusában szenvedő család családja. Az első érintett (proband) betegségét 1886-ban írták le, míg a mutációt 2007-ben Freiburgban igazolták (Neumann és mtsai. New England Journal of Medicine, 2007). A nyílak az élő, mutációt hordozó családtagokat mutatják: RET kodon 634 Cisztein> Triptofán (Cys634Trp egybetűs kóddal C634W).

A multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa
(MEN2) és a phaeochromocytoma

14.

határozások szükségesek. A medulláris pajzsmirigy-rák mûtétje és a mûtét utáni gondozása speciális kérdés (**47. ábra**).

Egy multiplex endokrin neoplasia 2-es típusában szenvedő család példaként szolgál a **48. ábrán** bemutatott, ún. klasszikus család családfája. Ez Minna Roll családja, akinél a freiburgi Felix Fränkel orvos 1886-ban kórismézte kétoldali mellékvese-daganatát. A kórkép leírása, a szövettani eredmények és később a 2007-ben a családban elvégzett molekuláris genetikai vizsgálat alapján MEN2A szindróma diagnózisa volt felállítható.

Penetrancia

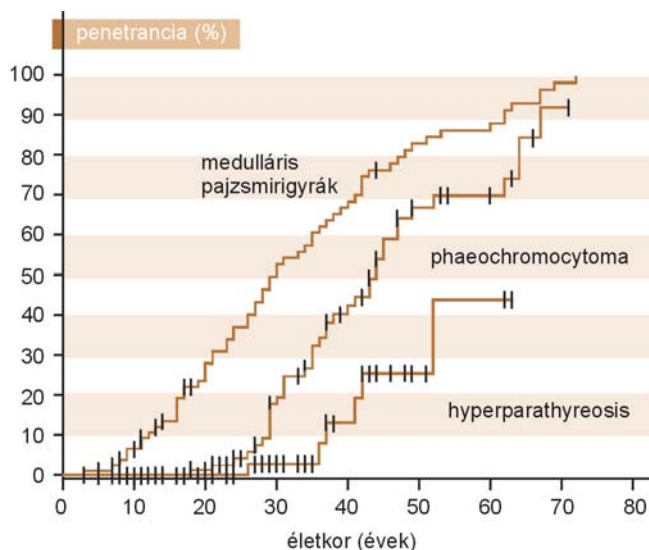
A penetrancia genetikai fogalom, ami azt jelzi, hogy egy adott mutáció jelenléte esetén milyen eséllyel alakul ki az érintettben a betegség. Különbözö genetikailag meghatározott betegségek esetén a penetrancia értéke nagyon különbözik, egyes betegségek esetén nagyon alacsony, tehát a mutáció jelenléte esetén sem nagy eséllyel alakul ki a betegség, míg más betegségek esetén a penetrancia magas. A MEN2 a magas penetranciájú kórképek közé tartozik.

Ahhoz, hogy a mutációk következményeit felderítsük, ideális esetben számos ugyanazon mutációt hordozó beteg és klinikai képe ismert. A MEN2 esetében a medulláris pajzsmirigy-rák, phaeochromocytoma és mellékpajzsmirigy-túlműködés azok a betegségkomponensek, amelyek adott mutációkkal való összefüggését vizsgálni kell. Az MTC vizsgálatához a mûtéti leírás és/vagy kalcitonin meghatározás értékei, a phaeochromocytomákhoz a mellékvesék CT/MR képe és a katekolamin-metabolitok értékei, a mellékpajzsmirigy vizsgálatához pedig a vér parathormon-értékei használhatók. Mindezen adatok alapján meghatározható, hogy adott mutáció esetén a MEN2 különbözö komponenseinek megjelenésére mekkora esély van, vagyis a mutáció az adott szerv betegségét mekkora penetranciával okozza. E vizsgálatok eredményei a RET p. C634W mutáció esetében 92 mutációt hordozó egyén adatai alapján a **49. ábra** mutatja be.

30 éves korban a medulláris pajzsmirigy-rák penetranciája 52%-os, míg 50 éves korban már 83%-os. A phaeochromocytoma esetében 30 éves korban a penetrancia 20%-os, 50 éves korban pedig

A multiplex endokrin naoplasia 2-es típusa (MEN2) és a phaeochromocytoma

14.



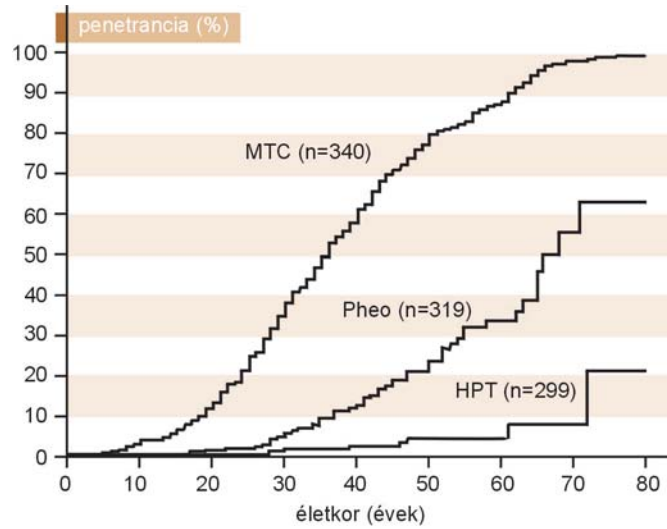
49. ábra:

A medulláris pajzsmirigyrák, phaeochromocytoma és mellékpajzsmirigy-túlműködés (hyperparathyreosis) penetranciája a RET gén 634 kodon cisztein>triptofán (Cys634Trp bzw. C634W) mutáció esetén.

67%-os. A mellékpajzsmirigy-túlműködés esetében 30 éves korban csak 3%-os a penetrancia, míg 50 éves korban 21%-os.

A 10-es exon mutációit hordozó egyének esetében (609-es, 611-es, 618-as és 620-as kodonok) a penetrancia vonatkozó adatait a freiburgi nemzetközi konzorcium alapján állapítottuk meg (50. ábra). A 340 mutációt hordozó egyénben 22 különböző mutáció volt kimutatható, miáltal a különböző kodonok közötti kockázat összehasonlítása nem volt lehetséges. 50 éves korra a medulláris pajzsmirigyrák penetranciája 57%-osnak, a phaeochromocytoma penetranciája 34%-osnak, míg a mellékpajzsmirigy túlműködése 4%-osnak bizonyult.

14. A multiplex endokrin naoplasia 2-es típusa (MEN2) és a phaeochromocytoma



50. ábra:

A medulláris pajzsmirigyrák (MTC), phaeochromocytoma (Pheo) és mellék-pajzsmirigy-túlműködés (HPT) penetráciájára vonatkozó adatok a RET gén 10-es exon mutációi esetén (609-es, 611-es, 618-as és 620-as kodonok).



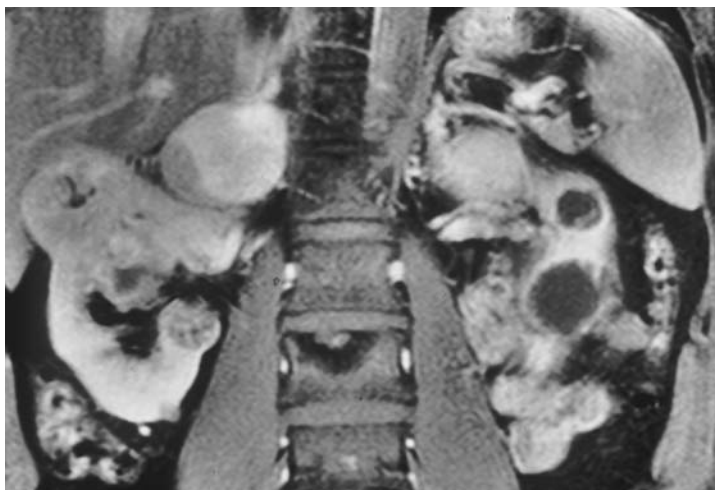
15. A von Hippel–Lindau-betegség és phaeochromocytoma

Jelen fejezetben csak a von Hippel–Lindau-betegség és a phaeochromocytoma kapcsolatát tárgyaljuk. A megelőző orvostan szempontjából a von Hippel–Lindau-betegség kiemelkedő jelentőségű, mivel megjelenése formái időben felismerve jól kezelhetők. Ez különösen érvényesül a szem ideghártyájának angiómái (laserkezelés), a kisagy, agytörzs és gerincvelő haemangioblastomái (idegsebészeti eltávolítás), veserák (szervmegtartó műtét) és a phaeochromocytomák (laparoskopos eltávolítás) esetében.

A phaeochromocytomák megjelenése alapján a von Hippel–Lindau-betegséget két fő csoportba oszthatjuk: az 1-es típusra phaeochromocytoma megjelenése nem jellemző, a 2-es típusra viszont jellemző a phaeochromocytoma előfordulása. A 2-es típust még tovább bonthatjuk: a 2A típus döntően veserák nélkül, a 2B jellemzően veserákkal társulva, míg a 2C típus kizárólag phaeochromocytoma (gyakran kétoldali) képében jelentkezik.

A von Hippel–Lindau-betegség a VHL gén mutációi talaján alakul ki. Phaeochromocytomák sokféle, valamennyi exonban előforduló mutáció talaján létrejöhetnek. A freiburgi Nemzetközi Phaeochromocytoma Regiszterben meghatározott mutációkat és az ezekkel társult szervi eltéréseket a 23. fejezet mutatja be. Phaeochromocytomában szenvedő betegekben, akikben a VHL gén mutációit igazolták a társuló szervi érintettségek azonosítása céljából, egy klinikai vizsgálati program végzése célszerű, amit az **5. táblázat** mutat be (**51., 52., 53. ábra**).

5. táblázat:
<i>Von Hippel–Lindau-betegségben szenvedők gondozása során végzendő vizsgálatok</i>
A szemfenék vizsgálata
A fej MR-vizsgálata
A gerincvelő MR-vizsgálata
A has MR-vizsgálata
24 órás vizelet katekolaminmeghatározás vagy plazma katekolaminmeghatározás

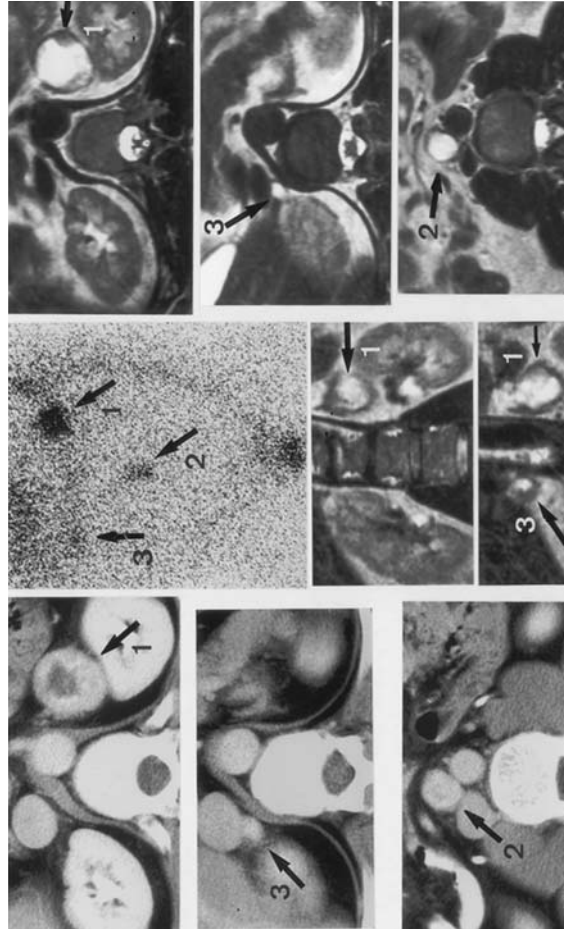


51. ábra:

Von-Hippel–Lindau-betegségben szenvedő 34 éves beteg hasi MR-képe, amely kétoldali mellékvese lokalizációjú phaeochromocytomát és kétoldali részben cisztikus veserákot mutat.

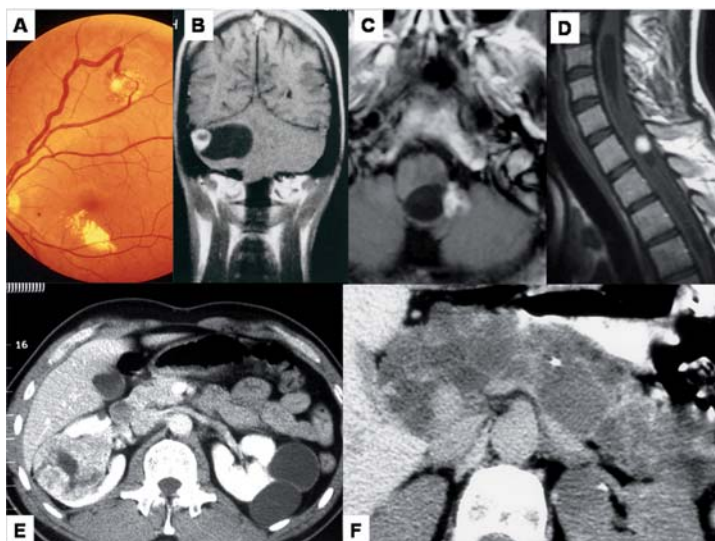
15.

A von Hippel-Lindau betegség
és a phaeochromocytoma



52. ábra:

30 éves beteg kétoldali mellékvese kiindulási phaeochromocytomával (1, 3) és hasüregi, mellékvesén kívül elhelyezkedő phaeochromocytomával (2). Balra középen MIBG szcintigráfia képe (előlnézet), alul középen frontális (koronális) síkú MR-kép, jobbra haránt MR-kép. Mindhárom dagasztott laparoszkoپیos úton távolították el.



53. ábra:

A von Hippel-Lindau-betegséggel társuló, paraganglioma rendszeren kívüli elváltozások: A: az ideghártya angiómája; a központi idegrendszer haemangioblastomái: B: kisagy (frontális metszet), C: agytörzs (felülnézet), D: gerincvelő, nyaki régió, oldalnézet, E: veserák és vesecysták, F: számos hasnyálmirigycysta.

16. Phaeochromocytoma és a neurofibromatosis 1-es típusa (NF-1)

A neurofibromatosis 1-es típusára, melyet Recklinghausen-betegség névvel is illetnek, elsősorban a bőr neurofibromái (jóindulatú idegi eredetű daganatok) jellemzőek. Öröklődő betegségről van szó, amelyet a 17-es kromoszómán (17q11.2) található NF1 gén mutációi okoznak. E gén spontán mutációs rátája magas. További jellemzői közé tartoznak a bőr tejeskávés színű (café-au-lait) foltjai, a hónaljrákok jellegzetes foltjai és a szem szivárványhártyáján előforduló barnás foltszerű csomók (Lisch-csomók) **(54-58. ábrák)**. Ezek mellett számos jó- és rosszindulatú daganat fordul elő, amelyek elsősorban az idegszövetből és az endokrin szervekből indulnak ki.

A phaeochromocytoma neurofibromatosis 1-ben ritka jelenség, a freiburgi Nemzetközi Phaeochromocytoma Regiszter adatai szerint az érintettek 5%-ában fordul elő. Más vizsgálatok szerint is ritka a phaeochromocytoma neurofibromatosis 1-ben, esettanulmányokban 3% körüli gyakoriságot találtak. Ritkák ezért a több beteg felvonultató tanulmányok a phaeochromocytoma és neurofibromatosis 1 vizsgálatára.

A betegség hátterében az NF1 gén mutációi állnak. Az NF1 gén 60 exonból áll, egyike a legnagyobb ismert emberi géneknek. Vizsgálata ezért idő- és költségigényes. Vizsgálatát tovább nehezíti 36 ismert pszeudogénje (fehérjét nem kódoló „álgén”), valamint az is, hogy nagyobb szakaszait érintő deléciók is előfordulnak.



54. ábra:

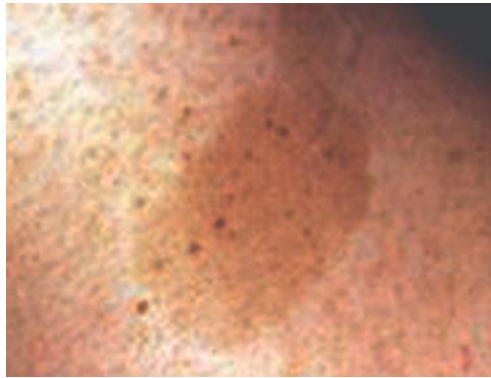
Neurofibromatosis képe a bőrön számtalan neurofibromával.

A freiburgi munkacsoport 2006-ban és 2007-ben három tanulmányt tett közzé, amelyben NF-1-ben szenvedő betegek molekuláris genetikai és klinikai jellemzőit ismertették. A klinikai gyakorlat számára fontos információk az alábbiakban foglalhatók össze. A betegek 90%-ában megállapítható az NF1 gén mutációja. A mutációk típusa azonban a betegség klinikai képével nem hozható összefüggésbe, és nincsenek olyan mutációk sem, amelyek esetén phaeochromocytoma gyakrabban fordulna elő. A harmadik fő megállapítás akként fogalmazható meg, hogy NF1 gén mutációk csak típusos, neurofibromatosisra jellemző bőrtelenségeket mutató betegekben igazolhatók. Mindezek alapján, mind klinikai, mind költséghatékonysági okokból az NF1 gén rutinszerű genetikai vizsgálata nem javasolható.

A neurofibromatosis 1-es típusában a phaeochromocytomák döntően a mellékvesében fordulnak elő, az esetek 20%-ában mindkét mellékvesében. A betegek 12%-ában a phaeochromocytoma rosszindulatú. Ez utóbbi csoportban azonban csak a betegek 16%-ában volt pozitív a családi kórelőzmény.



16. **Phaeochromocytoma és a neurofibromatosis 1-es típusa (NF-1)**



55. ábra:

Tejeskávés színű folt neurofibromatosisban.



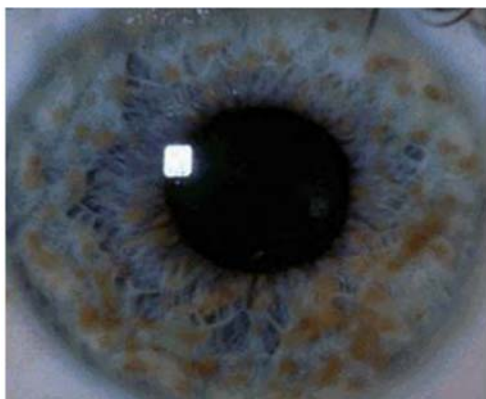
56. ábra:

A neurofibromatosisra jellemző pettyezett hónaljári bőrelváltozás. Tejeskávés színű foltok.



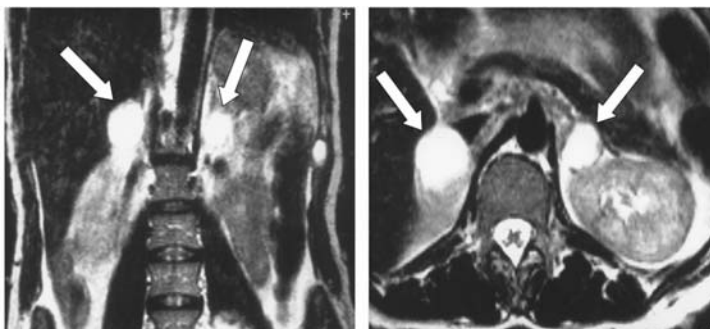
Phaeochromocytoma
és a neurofibromatosis 1-es típusa (NF-1)

16.



57. ábra:

Barna lerakódások a szivárványhártyán (írisz) neurofibromatosisban, az ún. Lisch-csomók.



58. ábra:

Neurofibromatosis 1-es típusában szenvedő nőbeteg hasi MR-képe, mely kétoldali phaeochromocytomát mutat (transzverzális és koronális metszetek)

17. A paraganglioma szindrómák

A paraganglioma szindrómák (PGL) (1-4) öröklődő daganatbetegségek, amelyek phaeochromocytomák és glomustumorok megjelenésére hajlamosítanak. Négy típusuk ismert. Számozásuk felismerésük évtől függ: az 1-es típust 2000-ben, a 2-est ezt megelőzően, a 3-as és 4-es típust ezt követően írták le. A paraganglioma szindróma elnevezés arra utal, hogy csak glomustumorokban (fejnyak paragangliomák) szenvedő betegek képezték az ezekkel foglalkozó tudományos munkák alapját. A négyféle paraganglioma szindrómába tartozó betegek besorolása molekuláris genetikai vizsgálatok alapján történik. A PGL-1 ben szenvedő betegek az SDHD, a PGL-2-ben szenvedők az SDHAF2 gén, a PGL-3-ban szenvedők az SDHC, míg a PGL-4-ben szenvedők az SDHB gén mutációit hordozzák.

Elnevezés	Gén	Kromoszomális lokalizáció
1-es típusú paraganglioma szindróma	SDHD	11q23
2-es típusú paraganglioma szindróma	SDHAF2	11q13
3-as típusú paraganglioma szindróma	SDHC	1q21-23
4-es típusú paraganglioma szindróma	SDHB	1q36

PHAEOCHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

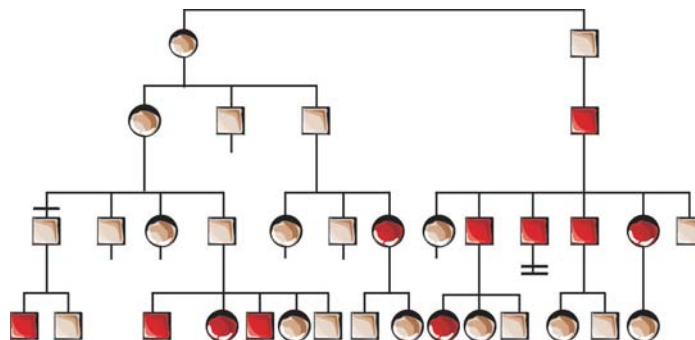
Az érintett gén	Megbetegedés
SDHA	Egy est ismert, egyébként ún. Leigh-szindróma
SDHB	4-es típusú paraganglioma szindróma
SDHC	3-as típusú paraganglioma szindróma
SDHD	1-es típusú paraganglioma szindróma
SDHAF2	2-es típusú paraganglioma szindróma

Az 1-es típusú paraganglioma szindróma (PGL-1)

Az 1-es típusú paraganglioma szindrómában szenvedő betegekben az SDHD gén mutációi mutathatók ki. A mutáció vagy a négy exon valamelyikében van jelen, amit szekvenálással mutathatunk ki, vagy nagyobb deléciók állnak a betegség hátterében egy vagy több exon elvesztésével. A deléciókat a QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) módszerrel mutathatjuk ki. A PGL-1 a leggyakoribb paraganglioma szindróma.

A PGL-1-ben szenvedő betegekben általában több daganat, mind többszörös phaeochromocytomák, mind többszörös glomustumorok fordulnak elő. Mindazonáltal olyan betegekben is találtak SDHD mutációt, akikben csak egy daganat alakult ki.

A freiburgi regiszterben több mint 100 beteg adatai szerepelnek, akikben SDHD mutációt és daganatokat mutattak ki. A diagnózis megállapításakor a betegek kora 5 és 70 év közé esik, átlagban 30 év. Mindkét nem ugyanolyan gyakorisággal érintett. Szinte valamennyi betegnél találtak glomustumort, leggyakrabban a glomus caroticum daganatát. A betegek kb. harmadában többszörös glomustumor fordult elő. A betegek kb. negyedében találtak phaeochromocytomát, amelyek többsége többszörös daganat volt. A phaeochromocytomás betegek felénél a mellékvesén kívüli elhelyezkedésű hasüregi phaeochromocytoma fordult elő, és ezen betegek harmadában mellüregi daganat is kimutatható volt. Rosszindulatú phaeochromocytoma vagy glomustumor a betegek kevesebb mint 5%-ában alakult ki.



59. ábra:

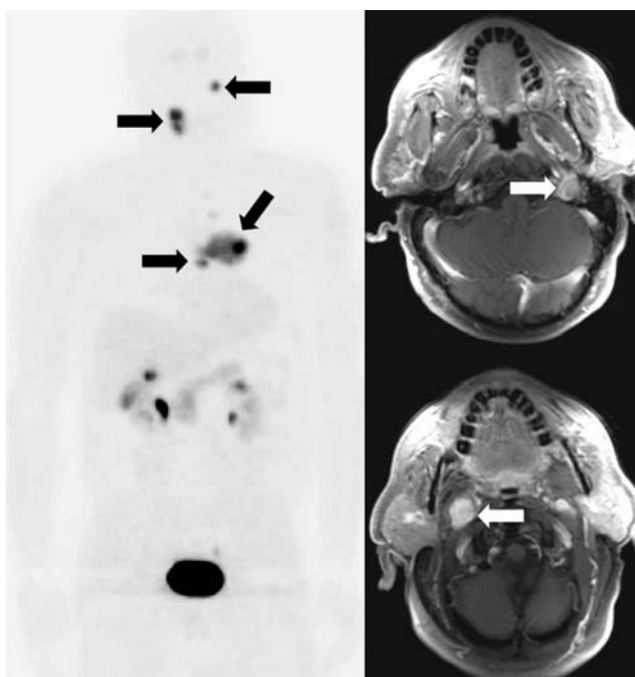
Egy SDHD mutációt hordozó család családfája. Kerek: nők, négyzet: férfiak, bordó: betegek. Csak azon egyénekből alakult ki daganat, akik a mutációt édesapjuktól örökölték.

A PGL-1 öröklődése különleges. A betegség generációról generációra az utódok felébe kerül átadásra, ami azt jelenti, hogy molekuláris genetikai vizsgálatokkal a hordozók gyermekeinek 50%-ában mutatható ki. A betegség ugyanakkor csak azokban alakul ki, akik a hibás gént édesapjuktól öröklik (59. ábra). Ezt a jelenséget anyai imprintingnek nevezik. Az 1-es típusú PGL-szindróma példáit az 60-62. ábrák mutatják be.

A freiburgi laboratóriumban azonosított SDHD gén mutációk listáját a 23. fejezet mutatja be.

A 2-es típusú paraganglioma szindróma (PGL-2)

A 2-es típusú paraganglioma szindrómában szenvedő betegekben az SDHAF2 gén mutációi mutathatók ki. Mindezideáig csak egyetlen mutációt írtak le ebben a génben. E mutáció a 4-es exon közvetlen közelében helyezkedik el: SDHAF2 c.232G>A (p.Gly78Arg). A PGL-2-ben szenvedő betegekben csak glomustumort találtak. A PGL-2 autoszomális domináns öröklődésű, ezért minden generációban és mindkét nemben jelentkezik.

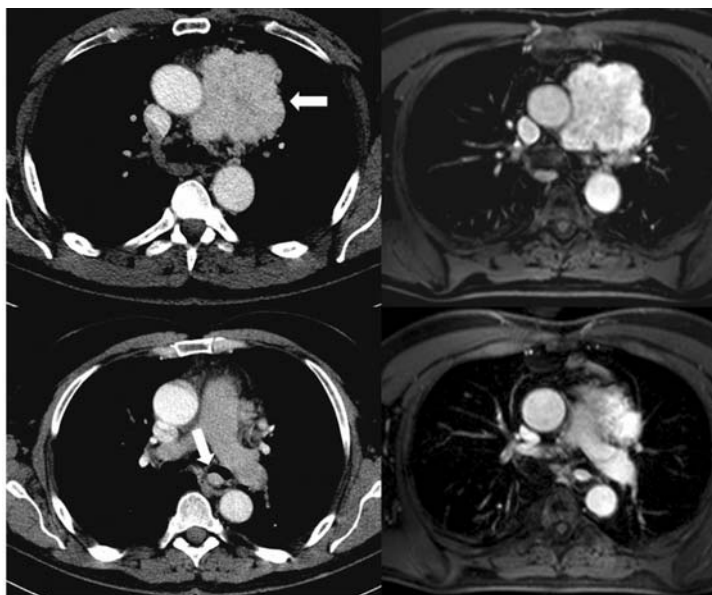


60. ábra:

56 éves, SDHD mutációt hordozó férfibeteg képalkotó vizsgálatának eredményei: ^{18}F Fluor-DOPA PET kétoldali glomustumorokat mutat (bal oldali kép), illetve MR kép (jobb oldali kép)

A 3-as típusú paraganglioma szindróma (PGL-3)

A 3-as típusú paraganglioma szindróma kialakulásáért az SDHC gén mutációi felelősek. A mutáció vagy a hat exon valamelyikében van jelen, amit szekvenálással mutathatunk ki, vagy nagyobb deléciók állnak a betegség hátterében egy vagy több exon elvesztésével. A deléciókat a QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments) módszerrel mutathatjuk ki. A PGL-3 ritka megbetegedés.

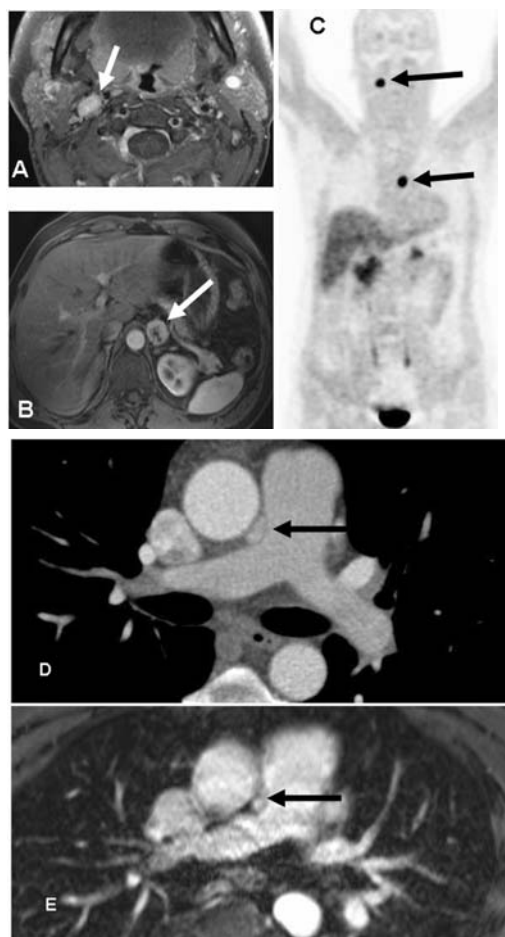


61. ábra:

Ugyanazon betegnél nagy phaeochromocytoma a mellkasban (felső nyíl balra) és egy kis phaeochromocytoma (alsó nyíl balra)

A PGL-3 betegség glomustumorok megjelenésével jár. A freiburgi Nemzetközi Glomustumor Regiszterben 30 SDHC mutációt hordozó beteg ismert. Eddig valamennyi érintettben találtak glomustumort, a családi kórelőzmény azonban ritka. A betegek kora 30 és 70 év között változott, átlagban 40 év volt. Mindezek alapján PGL-3 szindrómában szenvedő betegeket molekuláris genetikai vizsgálat nélkül a többi glomustumoros betegtől elkülöníteni nem lehet.

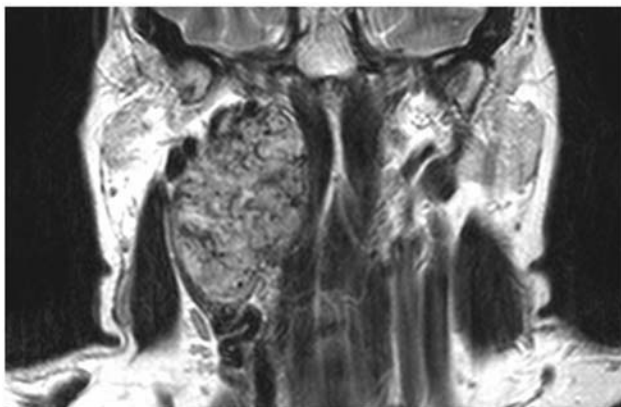
Korábbi adatok arra utaltak, hogy SDHC mutáció mellett phaeochromocytoma nem fordul elő. Mindazonáltal néhány újabb adat arra mutat, hogy ritkán SDHC mutáció mellett is kialakulhat phaeochromocytoma. E betegekben mellékvese, mellékvesén kívüli hasüregi vagy mellkasi phaeochromocytomákat írtak le, de mindösszesen néhány eset ismert.



62. ábra:

36 éves, *SDHD* mutációt hordozó beteg vizsgálati képei. Egy glomustumor miatti operáció után találtak egy újabb jobb oldali glomus caroticum daganatot (A), egy bal oldali mellékvese phaeochromocytomát (B) és egy kicsiny mellkasi phaeochromocytomát a tüdőartéria és a főverőér között (D: CT-angiográfia, E: MR-angiográfia). C: ^{18}F Fluor-DOPA PET, amelyen határozottan ábrázolódik a glomustumor és a szívközei daganat (nyilak), ugyanakkor a has felső részének bal oldalán csak egy kis háttéraktivitás látható, ami nem daganatra gyanús halmozás.

PHAECHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

**63. ábra:**

37 éves, SDHC mutációt hordozó beteg vizsgálati képe. Jobb oldali glomus jugulare daganat képe inkomplett műtétet és hatástalan besugárzást követően.

A PGL-3 szindróma példájaként szolgál a **63. ábra**.

A PGL-3 autoszomális domináns öröklődésű, ezért minden generációban és mindkét nemben jelentkezik. Penetranciája valószínűleg alacsony, ami megmagyarázhatja, hogy miért hiányzik sokszor a családi előzmény.

Az SDHC gén freiburgi laboratóriumban azonosított mutációt táblázatos formában mutatja be a 23. fejezet.

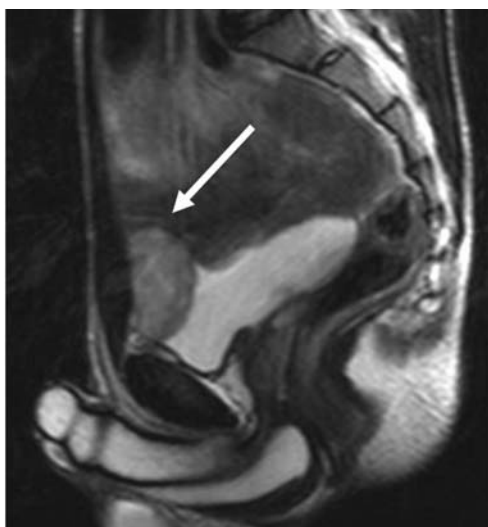
A 4-es típusú paraganglioma szindróma (PGL-4)

A 4-es típusú paraganglioma szindrómában szenvedő betegekben az SDHB gén mutációi mutathatók ki. A mutáció vagy a nyolc exon valamelyikében van jelen, amit szekvenálással mutathatunk ki, vagy nagyobb deléciók állnak a betegség hátterében egy vagy több exon elvesztésével. A deléciókat a QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments) módszerrel mutathatjuk ki. A PGL-4 a PGL-1 után a második leggyakoribb paraganglioma szindróma.

A betegekben jellemzően a mellékvesét nem érintő phaeochromocytoma és/vagy glomustumor fordul elő. Gyakran csak egy daganat jelentkezik.

A freiburgi regiszterben több mint 200, SDHB mutációt hordozó egyén adatai találhatóak meg. Ezek közül azonban csak az érintettek kb. 2/3-ában alakult ki phaeochromocytoma vagy glomustumor. A kórisme felállításakor az életkor 15 és 70 év között mozog, átlagban 40 év körül van. Mindkét nem ugyanolyan gyakorisággal érintett. Glomustumort a betegek harmadában találtak, melyek fele a glomus caroticumban alakult ki. 4 betegben azonosítottak többszörös glomustumort.

Phaeochromocytoma a betegek kb. felében alakult ki, de ezeknek csak harmada helyezkedett el a mellékvesében. Mellékvesén kívüli, de hasüregi elhelyezkedésű phaeochromocytoma a betegek két harmadában jelentkezett. A phaeochromocytomában szenvedő be-

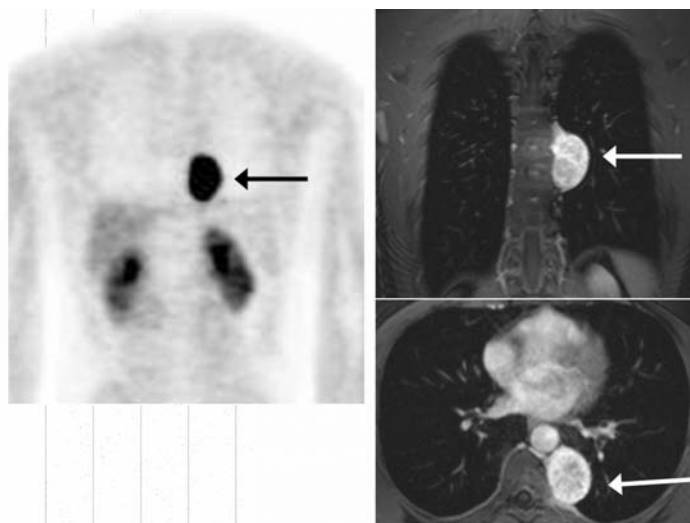


64. ábra:

A húgyhólyag előtt található phaeochromocytoma egy 18 éves, SDHB mutációt hordozó férfitbetegben. 5 éve panaszolt keringési zavarokat vizelést követően is. A daganatot véletlenül találták magas vérnyomás kivizsgálása kapcsán végzett urológiai vizsgálat során. Sikerült a húgyhólyag megnyitása nélkül a daganatot endoszkópos úton eltávolítani.

17.

A paraganglioma szindrómák



65. ábra:

Mellkasi phaeochromocytoma egy 45 éves, SDHB mutációt hordozó férfibetegben. Balra ¹⁸Fluor-DOPA PET, jobbra MR két síkban: a daganat kontrasztanyag adására festődést mutat. Sikeres operációval a daganatot eltávolították.

tegek 10%-ában többszörös phaeochromocytomákat mutattak ki. Ugyancsak a betegek 10%-ának volt mellüregi elhelyezkedésű phaeochromocytomája.

A betegek csaknem harmadában az észlelt phaeochromocytoma vagy glomustumor rosszindulatúnak bizonyult.

A PGL-4 szindróma különlegességét jelzi, hogy ritkán veserák is előfordulhat az érintett betegekben. Mindezidáig csak néhány családban észlelték ezt a jelenséget. Mindazonáltal a has CT- vagy MR-vizsgálata során a vesékre is fokozott figyelmet kell fordítani.

A PGL-4 autoszomális domináns öröklődésű, ezért minden generációban és mindkét nemben jelentkezik. Penetranciája valószínűleg alacsony, ami megmagyarázhatja, hogy miért hiányzik sokszor a családi előzmény.

A PGL-4 szindrómában megfigyelt eltéréseket a **64.-66. ábrák** mutatják be.

Az SDHB gén freiburgi laboratóriumban azonosított mutációt táblázatos formában mutatja be a 23. fejezet.

**66. ábra:**

Rosszindulatú phaeochromocytoma 28 éves, SDHB mutációt hordozó nőbetegben. A bal oldali kép egy csigolyatestben elhelyezkedő áttétet mutat (nyíl). A csigolyát eltávolították és titánprotézissel pótolták (középső és jobb oldali kép). Sem idegkárosodás, sem a testmagasság csökkenése nem következett be a műtétet követően.

A PGL-1 és PGL-4 szindrómában szenvedő betegek követése

Valamennyi mutációhordozó egyént (az SDHD mutációt édesanyjától öröklő egyén kivételével) rendszeres klinikai szűrővizsgálatoknak kell alávetni. E program célja, hogy a phaeochromocytomákat és glomustumorokat valamennyi régióban időben felismerjük, vagyis a nyak-koponyaalap, mellkas, has és medence területén.

6. táblázat:

Javasolt vizsgálatok a PGL-1-4 szindrómában szenvedő betegek követésére

A koponyaalap és nyak MR-vizsgálata

A mellkas MR-vizsgálata

A has-kismedence MR-vizsgálata

Vizelet vagy plazma katekolamin meghatározások



E protokolljavaslatot sok szempontból módosíthatjuk. Az MR-vizsgálatokat helyettesíthetik az izotópvizsgálatok (nukleáris medicina) közé tartozó $^{123}\text{Jód-MIBG}$, $^{18}\text{Fluor-DOPA}$ és octreoscan vizsgálatok. A szcintigráfiát ráadásul MR- vagy CT-vizsgálattal kombinálni lehet. Ez történik pl. a $^{18}\text{Fluor-DOPA-PET CT}$ során. Ez utóbbi azért is előnyös lehet, mivel valamennyi testrészen együlésben végezhető. Az SDHC mutációt hordozó egyénekben egyszer javasolt a has és mellkas vizsgálata. Ezt követően elég lehet csak a koponyaalap-nyak régió ellenőrzése, mivel az érintettekben szinte kizárólag glomustumorok fordulnak elő.

A PGL-1 és PGL-4 szindrómában szenvedő betegek gondozása

Azon betegek esetében, akikben a daganat eltávolítása után azonosítottak mutációt, a műtét után részletes kivizsgálás végzendő.

Fontos, hogy a paragangliomás betegek rendszeresen visszajárjanak ellenőrzésre. A kontrollok ideje és terjedelme jelenleg centrumról centrumra változik. Jelenleg a következőket állapíthatjuk meg: PGL-1 szindrómában szenvedőkben évente, minden régióra kiterjedő kontroll végzendő. Amennyiben egyes testrégiók nem érintettek, az ezekre vonatkozó kontrollok közötti időtartam növelhető. Azokban a betegekben, akikben nem észlelnek eltérést, a kontrollvizsgálatok háromévente is elégségesek.

PGL-4 szindrómában szenvedőkben azonban, a rosszindulatú daganatok nagyobb esélye miatt, nemigen gondolhatunk a kontrollvizsgálatok ritkítására. Mindenesetre számos SDHB mutációt hordozó betegben fordul elő, hogy évekig nem jelentkezik daganat. Érdekes módon, a családszűrés kapcsán felismert rokonok között gyakori, hogy idős koruk ellenére sem alakul ki bennük daganat. Ilyen egyének esetében a háromévente végzendő vizsgálatok elégségesek lehetnek.



A PGL-2 és PGL-3 szindrómában szenvedők követése és gondozása

Mivel a PGL-2 és PGL-3, különösen a PGL-2 ritka megbetegedések, kevés tapasztalat áll rendelkezésre a követés és utógondozás kérdéseinek megválaszolására.

PGL-3 esetén javasolható, hogy az SDHC mutáció azonosítását követően a teljes vegetatív (autonóm) idegrendszer feltérképezésére kerüljön sor radiológiai vagy kombinált nukleáris medicina/radiológiai eljárások alkalmazásával. PGL-3 szindrómában extrém ritkák a többszörös vagy rosszindulatú glomusdaganatok. Mindezek alapján javasolhatjuk, hogy e betegek kontrollja háromévente elegendő lehet.

A paraganglioma szindrómára vonatkozó jelenlegi ismereteink mindössze 10 évre visszanyúló tanulmányokból származnak. Új vizsgálatok fontos információkat szolgáltathatnak e betegek követése és gondozása vonatkozásában.

18. Különleges helyzetek: phaeochromocytoma terhességben és fiatalokban

Phaeochromocytoma terhességben

Bár phaeochromocytoma jelentkezése terhességben ritka, annál inkább kritikus kérdésről van szó. Mind a szakirodalomban, mind a freiburgi európai-amerikai regiszterben ismertek. Mint más esetekben is, döntő momentum a phaeochromocytomára jellemző catecholamin-túltermelés tüneteinek felismerése. A korábban rendkívül veszélyes műtét manapság a 2. trimeszterben laparoszko-pos úton, mind az anya mind magzata szempontjából biztonságosnak tekinthető (67. ábra).

Phaeochromocytoma gyermekekben és fiatalokban

A gyermekekben és fiatalokban jelentkező phaeochromocytoma különös hangsúllyal veti fel az ok kérdését. Mint ahogy a phaeochromocytomára hajlamosító szindrómák ismertetésénél említettük, azok következtében már korai életkorban előfordul phaeochromocytoma. Határozottan fiatalabbak között jelentkeznek a daganatszindrómák keretében, mint a genetikai ok nélkül kialakuló sporadikus formáik esetén. A freiburgi Nemzetközi Phaeochromocytoma Regiszter adatai szerint a gyermekkori (4-10 év) phaeochromo-

PHAECHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

Különleges helyzetek:
phaeochromocytoma terhességben és fiatalokban

18.



67. ábra

18 éves VHL-mutációt hordozó, terhes nőbeteg. Szerencsére a mellkasi elhelyezkedésű phaeochromocytoma nem okozott közvetlen veszélyhelyzetet, valószínűleg azért, mert nem a hasüregben volt. Császármetszéssel egészséges gyermeknek adott életet

cytomák 90%-a, míg a fiatalkori (11-18 év) phaeochromocytomák 70%-a e szindrómák következtében alakulnak ki. Mindezek alapján az érintettek döntő többségében mutáció mutatható ki. Gyakorisága alapján a VHL-gén mutációi vezetnek.

19. Új gének az öröklődő phaeochromocytomák háttérében

Amennyiben a rokonságban álló egyéneknél phaeochromocytoma vagy glomustumor mutatható ki, valamennyi érintettnél mutáció valószínű. Mindezek ellenére vannak olyan egyének és családok, akikben az eddig megismert gének egyikében sem találunk mutációt. Mutáció valószínűsíthető azokban a betegekben is, akikben többszörös vagy fiatal (<20 év) életkorban kialakuló daganatról van tudomásunk. E betegek kis részében sem sikerül azonban mutációt kimutatni.

Nemrégiben írtak le egy újabb, phaeochromocytomára hajlamosító gént a TMEM27-et. Eddig csak mellékvese elhelyezkedésű phaeochromocytomákban szenvedő betegekben azonosították mutációját. További vizsgálatok szükségesek szerepének tisztázására.



20. A genetikai kód, a mutációk elnevezése

Genetikai alapok

A molekuláris genetikai célja megtalálni az örökítő anyagon azokat az elváltozásokat, amelyek betegségekhez vezetnek. Ezért bizonyos kandidáns géneket mutációk igazolása céljából vizsgálnak. Ha a mutáció kimutatható, akkor választ kapunk arra a kérdésre, hogy az adott betegnél miért alakult ki a tumoros megbetegedés. Az elérendő távlat az, hogy a tünetmentes mutációhordozóknak megfelelő gondozást tudjunk nyújtani. A beteget a mutációhoz tartozó kockázatokról fel kell világosítani. Eme kockázat-spektrum komplex tartalmát egy humángenetikai tanácsadás keretén belül érdemes a beteggel megosztani. Ezután a beteg felkeresi a kezelőorvosát, aki újból ismerteti a kockázattal kapcsolatos fontos információkat, felállítja a gondozási, illetve utókövetési vizsgálati tervet, és megszervezi a szükséges vizsgálatokat.

Ahhoz, hogy érthető legyen, mit is jelent a hibás örökítőanyag fogalma, bizonyos alapfogalmakat ismerni kell. A következőkben ezen alapfogalmakat részletezzük, és így lehetővé válik a mutáció kialakulásának értelmezése.

A kromoszómák

A humán gének 46 kromoszómán találhatóak, 22 pár autoszómális és 1 pár ivari kromoszómán. Az egyes kromoszómákat számokkal jelölték meg, amelyeket a méretük szerint állítottak sorba. A legnagyobb kromoszóma kapta az 1-es számot. A nemi kromoszómákat X-szel (női), illetve Y-nal (férfi) jelölik. A genoszoma, mint a 23. kromoszómapár a nemekben eltérő. A nők két X kromoszómával, a férfiak egy X és egy Y kromoszómával rendelkeznek. Giemsa szerint megfestett kromoszómákon látható egy sávmintázat, a sávokat a kromoszóma centrumától, a centromertől kezdve megszámoznak. A kromoszóma egy centromerből, egy rövid (p) és egy hosszú (q) karból áll. Bizonyos sávok további alsávokra oszthatóak. Ezen alsávok további számokat kapnak. Így érthető, hogy a lokalizációs pontokat miért a következőképp jelölik: például az SDHD-génnél #11q2.3. azt jelenti, hogy a 11. kromoszómán a hosszú karon a második sáv harmadik alsávja.

A kromoszómák szerkezete fénymikroszkóppal nem vizsgálható. A kromoszóma két spirális alakú szálból áll, amelyek egymással foszfát- és cukormolekulával kapcsolódnak össze.

A szálak *dezoxiribonukleinsavakból* állnak (DNS). Ebben négy bázis vesz részt, a citozin (C), a guanin (G), a timin (T) és az adenin (A).

A DNS és a hozzá tartozó aminosavak

A DNS alapja a 4 bázis valamelyike, pentóz- és foszfátmolekula. Egy bázis a pentózzal és a foszfáttal alkot egy nukleotidot. A DNS így a 4 bázis meghatározott sorrendje szerint jellemezhető és definiálható. A bázisok a guanin (G), timin (T), adenin (A), citozin (C). A DNS tartalmazza a fehérjéről szóló információt. Minden fehérjére ezek az információk az adott génen pontosan meghatározottak. A gének tehát DNS-ből állnak, amelynek alapkövei a nukleotidok. A különböző bázisok száma és adott sorrendje tartalmazza tehát kódolt formában a fehérjék felépítését, a fehérjéket felépítő aminosavak sorrendjét. 20 különböző aminosav létezik, amelyet az em-



20. A genetikai kód, a mutációk elnevezése

beri DNS kódol. Az aminosavakat vagy három-, vagy egybetűs kóddal rövidítik (**7. táblázat**). Az aminosavak kódolásáért a DNS felelős úgy, hogy három nukleotid kódol egy aminosavat. Ezt nevezük genetikai kódnak.

A genetikai kód

A genetikai kód az alapja a modern humángenetikának. A genetikai kód megváltozása hibás proteinek felépítéséhez vezet. Kis változások így tudnak jelentős következményekkel járni. A genetikai kódot a DNS-en egymást követő bázisok sorrendje adja. Mindig három bázis, ATC vagy TCC vagy GGG kódol egy aminosavat. 4 bázis esetén (A,T,C,G) 64 különböző lehetőség van hármas báziskombinációk, úgynevezett triplettek, másnéven kodonok megalkotására. Azaz jóval több triplett van, mint a 20 aminosav. A genetikai kód azonban tartalmaz információkat a fehérjék kezdetére és befejezésére is. A kezdet mindig a metionin aminosav, amelynek a kódja: ATG. A végét egy úgynevezett stop kodon adja. Ilyen a TGA, TAA vagy a TAG, amelyek elnevezése Opal, Ochre, Amber. Így a maradék 19 aminosavra 61 különböző triplett marad. Ebből következik, hogy egy aminosavat több különböző triplett vagy másnéven kodon is kódolhat. Megfordítva egy vagy akár hat különböző triplett ugyanazt az aminosavat kódolja. A jelenséget, miszerint egy aminosavat több kodon is kódol, a genetikai kód degenerációjának nevezük.



DNS, RNS, exon, intron, promoter

A DNS minden maggal rendelkező emberi sejtben megtalálható. A vérben található fehérvérsejtek (leukociták) is tartalmaznak sejtmagot, így DNS-t is. A DNS a genetikai vizsgálatokhoz szükséges. Ezért tudunk vérmintából genetikai vizsgálatot elvégezni.

A fehérje felépítéséhez szükséges információt a sejtmagból a sejt egyéb struktúráihoz kell eljuttatni. Ebben játszanak szerepet azok a DNS kis szakaszairól készült másolatok, amelyek azonban



kissé eltérnek az eredetitől. A másolás során a tirozin helyett uracil bázis épül be, amelyet U-val rövidítenek. Emiatt ezeket a kis információs láncokat nem DNS-nek (*de*zoxiribomukleinsav), hanem RNS-nek (*ribo*mukleinsav) hívják. Azokat az RNS-eket, amelyek az információt a magból kijuttatják *messenger* (hírvivő) RNS-nek, azaz mRNS-nek nevezik. A genetikai kódot így az RNS-ek veszik át, és a fehérje képződésre ültetik át. Az RNS molekulákban a timint az uracil bázis helyettesíti.

Egy gén több nagyobb DNS-szakaszból épül fel, amelyeknek meghatározott szerkezeti jellegzetességük van. Ezen szakaszokat nevezzük promoternak, exonnak és intronnak. A legtöbb génnek több exon és intron szakasza van, amelyek külön számozást kapnak. A promotor felelős a gén be- és kikapcsolásáért. Az 1. exon egy start kodonnal kezdődik (ATG = metionin), míg az utolsó exon egy stop kodonnal végződik (TGA, TAA, TAG). A fehérje felépítéséhez szükséges információkat az exonok hordozzák. Az intronok funkciója ma még ismeretlen. Az mRNS a gén összes exon DNS-éről készült másolata. Az exonokról készült információkat egymáshoz kell csatolni. Ezt a folyamatot hívjuk *splicing*-nak. Ezért az intron szakasz elején és a végén egy-egy splice (hasító) hely található. A hasítóhelyek két nukleotidból állnak (2 bázisból és hozzá tartozó cukor és foszfátcsoportból), az intron elején egy citozin és guaninból, az intron végén egy adenin és guaninból. Ha az mRNS-t visszafordítjuk genetikai DNS-sé, akkor megkapjuk a gén exonokból felépülő részét. A kódolandó információt tartalmazó DNS-t cDNS-nek is nevezzük.

A cDNS egy laboratóriumi termék vagy szerkezet, amely a nukleotidok elnevezésére, illetve számolására szolgál. Ha tehát egy gén felépítésére vagyunk kíváncsiak, akkor az adott cDNS-t kell hozzá megkeresnünk. Az interneten minden ismert génnek a cDNS-e és a hozzá kapcsolódó szükséges információ megtalálható.



DNS-variánsok és ezek elhelyezkedése a cDNS-en és a kodonokon

A bázisok sorrendjét szekvenciának nevezzük. A bázisok sorrendjének felderítése a szekvenálás. A szekvenálással deríthetünk fényt egy normális bázissorrendre vagy egy variánsra. A normális szekvenciát nevezzük vad típusnak (wild type).

Ha a normálistól eltérőt találunk, akkor annak az elhelyezkedését meg kell adni, azaz lokalizálni kell. Ehhez használjuk fel a cDNS-t, ahol a bázisokat megszámothatjuk. Ezeket az eltéréseket a következőképp jelöljük: elsőként a gén elnevezését írjuk le, mögötte a „c.” – a cDNS jeleként, majd a bázis számát, ezt követően a normális bázis betűjelét, e mögé a „>” csere jelét, majd a talált bázis betűjelét. Így a következő példa: VHL c. 292 T>C jelentése a VHL génnél a cDNS 292. bázishelyén a timin helyét egy citozin foglalja el. Ha a variáció egy splicing hasítóhelyet érint, akkor az érintett exon első vagy utolsó bázisát használja, és ehhez illeszt még +1 vagy +2 vagy akár -2, -1 jelzést. Ennek értelmében a VHL c. 552+2T>G rövidítés azt jelenti, hogy a VHL gén cDNS-n található 552. bázist megelőző hasítóhely második bázisán timin helyett guanin szerepel.

A bázisváltozások elhelyezkedésére és jelentésére való tekintettel a kodonokat kell vizsgálni. A cDNS kodonok számozása követi a cDNS aminosavak sorrendjét. A megnevezések során hozzátesszük a „p.” mint protein (fehérje) rövidítést, majd a normális aminosav egy- vagy hárombetűs rövidítése következik, az aminosav száma, végül az új aminosav rövidítése. Így a VHL p. A103L jelentése a következő: a VHL fehérje aminosav-sorrendjében a 103. helyen alanin helyett leucin található. Ugyanezt jelenti a VHL p. Ala130Leu rövidítés is. Egy bázis megváltozása során az ahhoz tartozó kodon, sőt az aminosav is megváltozhat. Példa: 55. kodon helyen TGC>TCC cisztein>szerin (p. Cys55Ser). Lehet, hogy a változás következtében egy stop kodon alakul ki: TGC>TGA: cisztein>opal = stop vagy X (p. Cys55x). De lehetséges, hogy ugyanazt az aminosavat kódolja továbbra is: TGC>TGT: cisztein>cisztein (p. Cys55Cys).



Mutációk és polimorfizmusok

A mutáció fogalmát nem használják egységesen. A szakirodalom többségében – így e könyvben is – a mutációt egy betegséget kiváltó genetikai változásként, abnormális örökítő anyagként határozzuk meg. A semleges hatású variánst a mutációktól és polimorfizmusoktól elkülönítendően, betegséget nem kiváltó genetikai eltérésként definiáljuk.

Széles a mutációk spektruma. Mutáció lehet egy báziscsere, amit pontmutációnak nevezünk. De a mutáció vezethet nagyobb géndarab kieséséhez (deléción), valamint a génen belül beépüléshez vagy bonyolult átrendezéshez is.

DNS-variánsok, amelyek mindig mutációként értékelhetők

Ilyenek a stop kodonok, kisebb kiesések (deléción), beépülések (inzerción), hacsak nem több kodont érintenek, vagy több nagyobb exon kiesésével vagy átrendezésével járnak.

A legtöbb mutáció pontmutáció, amely általában egy aminosav-cseréhez vagy stop kodon kialakulásához vezet. E fejezetben a mutációkat a következőképp osztjuk fel. Vannak mutációk, amelyek a fehérje működését megváltoztatják, azt működésképtelenné tehetik [truncating („csonkoló”) mutációk], illetve vannak mutációk, amelyek a fehérje működését kevésbé befolyásolják [non-truncating („nem csonkoló”) mutációk].

A) Működést befolyásoló mutációk (truncating mutációk)

1. Stopkodon mutációk

Ezen mutációk egy bázist érintenek, és megváltoztatják az aminosavat kódoló kodont, amely valamelyik stopkodonra változik: TAA (ochre), TAG (amber), TGA (opal). Ochre, amber és opal helyett írható X is, például Cys13X, ezen esetben a fehérje a 12. aminosav után megszakad, működésképtelenné válik.



20. A genetikai kód, a mutációk elnevezése

2. *Hasítóhely mutációk*

Általában egy nukleotid az exont követő vagy a következő előtti első vagy második pozícióban megváltozik, mint például gén x c. 553+2T>G, aminek következtében egy hasítóhely alakul ki, és a következő exon nem íródik át a fehérjére.

3. *A leolvasási keret elmozdulásával járó mutációk (frameshift mutációk)*

Egy vagy két nukleotid beépülése vagy kiesése esetén a leolvasó keret eltolódik. Ha az ATG/TTG/CCG/TGC/CCT/AAG nukleotidsorrendbe az ötödik pozícióba egy A nukleotid beépül, akkor ez így módosul: ATG/TAT/GCC/GTG/CCC/TAA/G. Ennek következtében a negyedik kodon egy TAA, azaz stop kodon lesz. A fehérje szintjén ezt a fajta mutációt a következőképp rövidítjük: p.Leu2TyrFS4X, azaz a második aminosav pozícióban a leucin helyett egy tirozin épül be a leolvasási keret elmozdulása (FS: frameshift) miatt, majd a negyedik kodon egy stop kodon lesz.

Egyes beépülések vagy kiesések esetén nem feltétlenül stop kodon alakul ki, de megváltozhat a hasítóhely, ami a fehérje rövidüléséhez vezethet.

4. Nagyobb kiesések vagy átrendeződések éppúgy járhatnak fehérjerövidüléssel. Hogy melyik exon hiányzik, azt csak bizonyos módszerekkel, például MLPA-val vagy a QMPSF-fel lehet kimutatni. A pontos törési pontot vagy átrendeződési struktúrát nem lehet pontosabban kimutatni. A freiburgi labor elemzése alapján a VHL génen jelentkező nagyobb kiesések családonként eltérőek lehetnek.

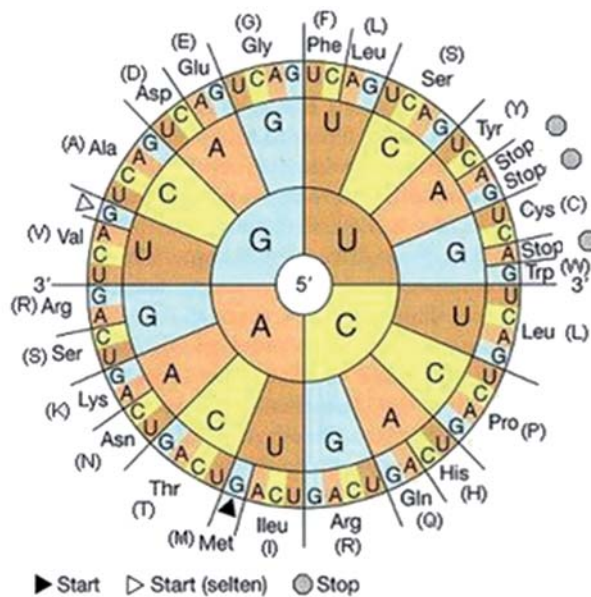
5. Ritkán előfordul, hogy egy vagy több teljes kodon épül be, vagy törlődik. Nem biztos, hogy ez betegséget kiváltó változás, de általában ez feltételezhető. Az ilyen mutációkra ugyanazok jellemzők mind a missense mutációkra.

B) Mutációk fehérjerövidülés nélkül (missense mutációk)

Missense mutációról akkor beszélhetünk, ha az egyik aminosav helyét egy másik foglalja el, és ez betegséget vált ki. A legtöbbször az egyik bázis helyett egy másik épül be (pontmutáció), olykor kettő



vagy három bázis is kicserélődhet. Jó példa erre a RET gén 918-as kodon mutációja, gén RET p.C634W vagy VHL p. Y98H. A két mutáció együttes előfordulását nevezik koszegregációnak. Két kitétel szükséges ahhoz, hogy az ilyen missense genetikai variációkat mutációknak nevezzük. Egyrészt, hogy az érintett családokban csak a mutációt hordozóknál jelentkezzen a betegség, másrészt, hogy az egészséges populációból több száz embert megvizsgálva egy esetben sem fordul elő az adott mutáció.



68. ábra:

A genetikai kód. A színes mezőkben az RNS-ek bázisai vannak feltüntetve. A tripletteket belülről kifelé olvassuk. Így pl. a CAC tripllett a hisztidin aminosavat kódolja (3 betűs kóddal His, 1 betűs kóddal H). Az aminosavak 3 és 1 betűs kódjukkal a külső körben kerültek feltüntetésre. Mivel a DNS-ben szereplő timin helyett az RNS-molekulákban uracil (U) áll, a T helyett U olvasandó, amikor a mutációt értelmezi. Az aminosavak rövidítése a 7. táblázatban található.

Transzkripció és transláció

A sejtmagban a genetikai DNS hírvivő RNS-re (cDNS) íródik át. Ez az alapja az aminosav- és fehérjeszintézisnek. A folyamat során az adenin, guanin, citozin nukleotidok változatlanul átíródnak, míg a timin helyett uracil épül be. A genetikai kód alapján három nukleotid (egy kodon) kódol egy aminosavat (**68. ábra**). A kódok univerzálisak, azaz az emberben, az állatokban, a növényekben ugyanazok a kódok ugyanazt az aminosavat kódolják. A genetikai kód degenerált, ami annyit jelent, hogy egy aminosavat több kodon is kódol. A hírvivő RNS a sejtmagot elhagyva eljut a riboszómákhoz, ahol az aminosav képződik. Minden bázis triplett-hez egy aminosav tartozik. Az ATG egy startkodon, ami egy metionint kódol, így minden fehérje metioninnal kezdődik. A stop kodonok (TGA, TAA, TAG) fejezik be a fehérje felépítést. A 20 aminosavat a **7. táblázat** mutatja be.

7. táblázat:					
Az aminosavak rövidítései					
Aminosavak	3 betűs kód	1 betűs kód	Aminosavak	3 betűs kód	1 betűs kód
1. Alanin	Ala	A	11. Leucin	Leu	L
2. Arginin	Arg	R	12. Lizin	Lys	K
3. Aszparginsav	Asp	D	13. Metionin	Met	M
4. Aszpargin	Asn	N	14. Fenilalanin	Phe	F
5. Citozin	Cys	C	15. Prolin	Pro	P
6. Glutamin	Glu	E	16. Szerin	Ser	S
7. Glutaminsav	Gln	Q	17. Treonin	Thr	T
8. Glicin	Gly	G	18. Triptofán	Trp	W
9. Izoleucin	Ile	I	19. Tirozin	Tyr	Y
10. Hisztidin	His	H	20. Valin	Val	V



21. A phaeochromocytomákkal és glomustumorokkal foglalkozó centrumok minőségi kritériumai

Phaeochromocytomás és paragangliomás betegek ellátása ebben jártas központokban javasolt. A jegyzetben leírt információk elsajátítása feltétlenül szükséges, azonban nem elégséges ilyen betegek gondozásához. A tudás mellett megfelelő gyakorlati tapasztalat is szükséges. A betegség viszonylag ritka előfordulása miatt az évente kezelt betegek száma alacsony. Minimumként évente körülbelül 10 új phaeochromocytomás beteg ellátását lehet megadni. Ezt a számot egyes egyetemi klinikák sem érik el. A kivizsgálást és a műtétet nem ugyanazon orvos végzi el. Sok beteg válhat bizonytalanná, sok szenvedéssel és elégedetlenséggel teli pillanatot élhetnek át. A molekuláris diagnosztikát és a genetikai tanácsadást az integratív gondozásba kell beépíteni. A jövőbeli megelőző orvoslás alapját ezek a modern vizsgálatok, a genetikai tanácsadás és a klinikai gondozás képezi. A betegek mindenképp örömmel fogják venni, ha ilyen felteteleknek megfelelő centrumokban gondozzák majd őket, és könnyebben egyeznek bele a szükséges vizsgálatokba és kezelésekkbe.



22. Felhasznált irodalom

- Alberts MW, McMeekin JO, George JM. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. JAMA 1980; 244:1236-1237
- 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
- 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
- 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
- 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, Drovdlc CM, Savul SA, McLeod DR, Yee HA, Brackmann DE, Slattery WH, Myers EN, Ferrell RE, Rubinstein WS. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002; 39:178-183
- Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings* 1983; 58:802-804
- 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, Ruiu-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diezt JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identification of novel SDHD mutations in patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:457-461
- 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
- Dluhy RG. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002; 346:1486-1488
- 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
- Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *Journal of Internal Medicine* 1994; 236:675-677
- Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic surgery indicated in pheochromocytoma? *Surgery* 1996; 120:1076-79
- 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
- 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 paraganglioma system. *Armed Forces Institute of Pathology* 1974
- Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1985; 55:471-475
- Högerle 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
- Högerle 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* 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
- Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Manelli M, Friberg P, Keiser
- Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2347-2354
- 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
- Masuoka J, Brandmer S, Paulus W, Soffer D, Vital A, Chimelli L, Jouvett A, Yonekawa Y,
- Kleihues P, Ohgaki H. Germline SDHD mutation in paraganglioma of the spinal cord. *Oncogene* 2001; 20:5084-5086
- 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
- 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 (in press)
- 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; 329:1351-1358
- 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 Disease - Monography Selbstverlag 2002
- Neumann HPH, Alsmeyer G (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
- 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
- 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; 8: 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
- Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boulblil 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.
- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med 1981; 305:1617-1627
- 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
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP,

- O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, and Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996; 89:653-669
- Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Camp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989; 2:1291-1294
- 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

23. A freiburgi kutatólaboratóriumban azonosított mutációk táblázatai

A RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC és SDHD gének phaeochromocytoma és/vagy glomustumor kialakulására hajlamosító mutációit bemutató táblázatok. E mutációkat a freiburgi laboratóriumban nemzetközi együttműködés keretében állapították meg.

8. táblázat			
<i>Mutációk a multiplex endokrin neoplázia 2-es típus és phaeochromocytoma esetén. A penetrancia adatait a 14. fejezet mutatja be.</i>			
Mutáció	Aminosav	Exon	Társuló betegség
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	medulláris pajzsmirigyrák mellékpajzsmirigy-adenoma
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	medulláris pajzsmirigyrák mellékpajzsmirigy-adenoma
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	medulláris pajzsmirigyrák
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	medulláris pajzsmirigyrák
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	medulláris pajzsmirigyrák
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	medulláris pajzsmirigyrák phaeochromocytoma
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	medulláris pajzsmirigyrák marfánoid küllem mukozális neuromák

PHAEOCHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

9. táblázat			
<i>A freiburgi labor által kimutatható, kiválasztott mutációk a VHL génen</i>			
Mutáció	Aminosav	Exon	Társuló betegség
VHL 406 T>G	S65A	1	semmi
VHL 407 C>T	S65L	1	Hbl-KI, AR
VHL 416 C>G	S68W	1	Hbl-KI
VHL 430 C>T	Q73X	1	Hbl-KI, AR, VR
VHL 434 T>G	V74G	1	semmi
VHL 442 T>G	C77R	1	semmi
VHL 452 G>A	S80N	1	semmi
VHL 457 C>G	R82G	1	semmi
VHL 463 G>A	V84 M	1	semmi
VHL 469 C>G	P86A	1	semmi
VHL 479 T>C	L89P	1	Hbl-KI, AR, VR
VHL 490 G>A	G93S	1	AR
VHL 490 G>T	G93C	1	AR
VHL 493 G>T	E94X	1	Hbl-KI, AR, pancreascysta
VHL 505 T>C*	Y98H	1	Hbl-KI, AR, VR
VHL 532 C>A	R107S	1	semmi
VHL 532 C>G	R107G	1	AR
VHL 553 G>A	G114S	1	SST
VHL 557 A>G	H115R	2	Hbl-KI, AR, VR
VHL 566 T>G	L118R	2	AR
VHL 570 C>G	F119L	2	Hbl-KI, AR, VR, SST
VHL 577+578 GC>AT	A122I	2	Hbl-KI, AR, SST
VHL 584 C>T	T124I	2	medulláris pajzsmirigygrák
VHL 595 C>T	C128F	2	Hbl-KI
VHL 601 G>T	V130F	2	Hbl-KI, VR
VHL 665 T>C	I151T	2	Hbl-KI, VR

PHAECHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

9. táblázat folytatása			
Mutáció	Aminosav	Exon	Társuló betegség
VHL 666 C>G	I151M	2	VR, SST
VHL 676 +3 A>G	Splice site	2	AR
VHL 679 T>A	Y156N	3	semmi
VHL 680 A>G	Y156C	3	semmi
VHL 694 C>G	R161G	3	Hbl-KI, VR
VHL 694 C>T	R161X	3	Hbl-KI
VHL 695 G>A	R161Q	3	Hbl-KI, AR, VR, SST
VHL 695 G>C	R161P	3	AR
VHL 701 T>A	L163H	3	Hbl-KI
VHL 709 G>T	V166F	3	semmi
VHL 712 C>T	R167W	3	Hbl-KI, AR, VR, SST
VHL 713 G>A	R167Q	3	Hbl-KI, AR, VR, pancreascysta
VHL 746 T>A	L178Q	3	Hbl-KI, pancreascysta
VHL 775 C>G	L188V	3	Hbl-KI, AR
VHL 796 C>T	Q195X	3	Hbl-KI
VHL 806 T>A	L198Q	3	VR
VHL 811 C>T	R200W	3	semmi
VHL 853 T>G	X214G	3	semmi
VHL Deléció Exon 1	Deléció	1	Hbl-KI, AR, VR
VHL Deléció Exon 1+2	Deléció	1+2	Hbl-KI, AR, VR
VHL Deléció Exon 2	Deléció	1	Hbl-KI, AR,

Rövidítések: Hbl-KI: központi idegrendszeri haemangioblastoma,
AR: angiomatosis retinae, VR: veserák, SST: szigetsejttumor

10. táblázat			
<i>Választott mutációk az SDHB génről</i>			
Mutáció	Aminosav	Exon	Elhelyezkedések
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	GLOMUSTUMOR, mellkasi
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	GLOMUSTUMOR
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	Retroperitoneum
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR, mellkasi
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	GLOMUSTUMOR
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	Retroperitoneum
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	Retroperitoneum
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	Retroperitoneum
SDHB c. 421-2 A>G	Splice site	4	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR, mellkasi
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	Retroperitoneum
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	GLOMUSTUMOR
SDHB c. 557+1 G>A	Splice site	4	Retroperitoneum
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	Retroperitoneum
SDHB c. 675-2 A>G	Splice site	6	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	Retroperitoneum
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	GLOMUSTUMOR
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHB c. 859 G>A	R242H	7	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR

10. táblázat			
Mutáció	Aminosav	Exon	Elhelyezkedések
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	GLOMUSTUMOR
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	Retroperitoneum
SDHB c. 899+1 G>A	Splice site	7	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHB Del Exon 1	Deléció	1	Retroperitoneum
SDHB Duplikáció Exon 3	Duplikáció	3	Mellasi

11. táblázat			
<i>Választott mutációk az SDHC génről</i>			
Mutáció	Aminosav	Exon	Elhelyezkedés
SDHC c. 3 G>A	M11	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 ins A	Splice site	4	GLOMUSTUMOR
SDHC c. 405+1 G>T	Splice site	5	GLOMUSTUMOR

12. táblázat			
<i>Választott mutációk az SDHD génről</i>			
Mutáció	Aminosav	Exon	Elhelyezkedés
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR, mellkasi
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR, mellkasi
SDHD c. 36_37 del TG	A13PfsX55	1	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHD c. 52+1 G>T	Splice site	1/2	Retroperitoneum
SDHD c. 52+2T>G	Splice site	1/2	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHD c. 53-2 A>G	Splice site	1/2	GLOMUSTUMOR
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR, mellkasi
SDHD c. 184^185 ins TC	A62SfsX25	3	GLOMUSTUMOR
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	GLOMUSTUMOR
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	GLOMUSTUMOR
SDHD c. 337_340 del GACT	D113MfsX21	4	GLOMUSTUMOR
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	Retroperitoneum
SDHD c. 370 del G	A124PfsX11	4	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHD c. 408 del T	F 136 frameshift	4	GLOMUSTUMOR
SDHD c. 441,442 or 443 del G	G148 frameshift	4	Retroperitoneum, GLOMUSTUMOR
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	GLOMUSTUMOR
SDHD Deléció Exon 1	Deléció	1	Retroperitoneum
SDHD Deléció Exon 3	Deléció	3	GLOMUSTUMOR
SDHD Deléció Exon 3+4	Deléció	3+4	GLOMUSTUMOR

13. táblázat			
<i>Az NF1 gén mutációi</i>			
Elhelyezkedés	Genetikai mutáció	következmény	mutáció típus
Exon 2	61-1 G/A	-	Splice-hiba
Exon 3	269 T/C	L90P	Missense
Exon 3	277 T/C	C93R	Missense
Exon 7	1062+2 T/C	-	Splice-hiba
Exon 10b	1466 A/G	Y489C	Missense
Exon 10b	1466 A/G	Y489C	Missense
Exon 10c	1580 del C	T527 Frameshift	Deléció
Exon 13	2023 ins G	G675 Frameshift	Inzerció
Exon 15	2409+1 G/C	-	Splice-hiba
Exon 16	2849 ins TT homo	Q950 Frameshift	Inzerció
Exon 22	3826 C/T	R1276X	Stop
Exon 23-2	4077 del T	P1359 Frameshift	Deléció
Exon 29	5537+1 G/T	-	Splice-hiba
Exon 35	6641+1 G/A	-	Splice-hiba
Exon 37	6795 ins C	E2255 Frameshift	Inzerció
Exon 37	6858+2 T/C	-	Splice-hiba
Exon 41	7337 C/G	S2446X	Stop
Exon 44	7739 C/G	S2580A	Missense
Exon 45	7833 T/A	D2611E	Missense

Az NF1c.2849 ins TT mutáció homozigóta formában jelentkezett.



24. Javasolt protokollok a VHL-szindrómával érintettek gondozására

Táblázat – Az USA-ban alkalmazott VHL protokoll alapján

A fogamzástól	<ul style="list-style-type: none"> ▶ A szülész tájékoztatása a család VHL érintettségéről
A születéstől	<ul style="list-style-type: none"> ▶ A gyermekgyógyász tájékoztatása a család VHL érintettségéről ▶ A gyermekgyógyász végezze el a következő neurológiai és szemészeti vizsgálatokat: nystagmus, strabismus, pupilla és olyan jelek, amelyek értelmezhetők egy retinaspecialista számára. Rutin újszülöttkori hallásvizsgálat
1 éves korban	<p>Évente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Szem/retina vizsgálat indirekt ophthalmoscoppal a retinális megbetegedések – különösen a VHL mutációt hordozó gyermekek esetében – jártas szakember által
2-10 éves kor között	<p>Évente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Fizikális és neurológiai vizsgálat, különös figyelemmel a vérnyomásra fekvő és állva, neurológiai zavarok, nystagmus, strabismus, fehér pupilla és olyan jelek, amelyek értelmezhetők egy retinaspecialista számára ▶ Szem/retina vizsgálat indirekt ophthalmoscoppal, kitágított vizsgálat ▶ 24 órás vizelet vagy vérvizsgálat catecholaminokra és metabolitjaira <p>8 éves kortól, vagy ha szükséges korábban:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ hasi ultrahangvizsgálat. Hasi MRI vagy MIBG, csak ha biokémiai eltérés van. <p>2-3 évente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Teljes hallásvizsgálat

PHAEOCHROMOCYTOMÁK, PARAGANGLIOMÁK, GLOMUSTUMOROK ÉS TÁRSULÓ BETEGSÉGEK

11-19 éves kor között	<p>Félévente:</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Szem/retina vizsgálat indirekt ophthalmoscoppal, kitágított vizsgálat <p>Évente:</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Fizikális és neurológiai vizsgálat, különös figyelemmel a vérnyomásra fekvő és állva, neurológiai zavarok, nystagmus, strabismus, fehér pupilla és olyan jelek, amelyek értelmezhetők egy retinaspecialista számára▶ 24 órás vizelet vagy vérvizsgálat katekolaminokra és metabolitjaira▶ Hasi ultrahangvizsgálat. Hasi MRI vagy MIBG, csak ha biokémiai eltérés van (kivéve terhességet). <p>Kétévente:</p> <ul style="list-style-type: none">▶ Koponya és gerinc MRI gadolínium kontrasztanyaggal (terhesség alatt nem)▶ Hallásvizsgálat
20 éves kortól	A protokoll ugyanaz mint 11-19 éves kor között , kivéve, hogy a szemvizsgálat is már csak évente ajánlott