

Feokromositoma, paraganglioma, glomus tümörleri ve ilişkili sendromlar: Von Hippel-

**Lindau sendromu, multipl endokrin neoplazi tip 2, nörofibromatozis tip 1 ve
paraganglioma sendromu tip 1-4**

Hasta ve yakınları için broşür

Dr. Hartmut P. H. Neumann, Freiburg, Almanya

Baskı: Temmuz 2014

Türkçe Çeviri

Dr. Gönül Çatlı, Dr. Korcan Demir, Dr. İhsan Esen

Onaylayanlar

**Doç. Dr. Ayhan Abacı
Prof. Dr. Bumin Nuri Dünder
Prof. Dr. Atilla Büyükgebiz,**

© 2014 by Prof. Neumann

Almanca orijinalinin yazarı

Prof. Dr. h.c. Hartmut P.H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg,
hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

Türkçe çeviride katkıda bulunan hekim ve araştırmacıların e-mail adresleri:

Dr. Gönül Çatlı, Çocuk Endokrinolojisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye,
gonulcatli@gmail.com

Dr. Korcan Demir, Çocuk Endokrinolojisi, Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Gaziantep, Türkiye,
korcandemir@gmail.com

Dr. İhsan Esen, Çocuk Endokrinolojisi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye, esen_ihsan@yahoo.com

Türkçe çeviriyi onaylayanlar

Doç. Dr. Ayhan Abacı, Çocuk Endokrinolojisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir,
Türkiye, ayhanabaci@gmail.com

Prof. Dr. Bumin Nuri Dünder, Çocuk Endokrinolojisi, Katip Çelebi Üniversitesi, İzmir,
Türkiye, bumin.dundar@gmail.com

Prof. Dr. Atilla Büyükgebiz, Çocuk Endokrinolojisi, Bilim Üniversitesi, İstanbul, Türkiye,
atilla.buyukgebiz@gmail.com

Almanca versiyona katkıda bulunan hekim ve araştırmacılar:

Prof. Dr. h.c. Hartmut P.H. Neumann, Medizinische Universitätsklinik Freiburg, hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de, Phone: 011-49-761-270-33630

Prof. Dr. Hans-Jürgen Agostini, Augenklinik der Universität Freiburg, hansjuergen.agostini@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Carsten Bödeker, HNO Klinik der Universität Freiburg, boedeker@hno.ukl.uni-freiburg.de

Prof. Dr. Graeme Eisenhofer, Medizinische Klinik, Universität Dresden, graeme.eisenhofer@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. Monika Engelhardt, Medizinische Universitätsklinik Freiburg, monika.engelhardt@uniklinik-freiburg.de

Dr. Zoran Erlic, Medizinische Klinik, Kantonsspital, Zürich, zoranerlic@yahoo.it

Privatdozent Dr. Sven Gläsker, Neurochirurgie, Neurozentrum, Universitätsklinik Freiburg, sven.glaesker@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Harald Gröben, Anästhesiologische Klinik, Huysens Sift, Essen, H.Groeben@kliniken-essen-mitte.de

Privatdozent Dr. Michael Hoffmann, Zentrallabor der Universitätsklinik Freiburg, michael.marcus.hoffmann@uniklinik-freiburg.de

Dr. Christian Leiber, Urologische Abteilung, Chirurgische Universitätsklinik Freiburg, christian.leiber@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Irina Mader, Neuroradiologie, Neurozentrum, Universitätsklinik Freiburg, irina.mader@uniklinik-freiburg.de

Dr. Luitgard Graul-Neumann, Institut für Humangenetik, Humboldt-Universität, Berlin, luitgard.graul-neumann@charite.de

Dr. Nicole Reisch, Medizinische Universitätsklinik, LMU München, Nicole.Reisch@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Arnd-Oliver Schäfer, Radiologische Universitätsklinik Freiburg, arnd-oliver.schaefer@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Kurt Werner Schmid, Institut für Pathologie, Universität Essen, KW.Schmid@uk-essen.de

Dr. Heiko Schweizer, Medizinische Universitätsklinik Freiburg, heiko.schweizer@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Matthias Schott, Medizinische Universitätsklinik, Düsseldorf, schottmt@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. Joachim Seufert, Medizinische Universitätsklinik Freiburg, joachim.seufert@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Walz, Chirurgische Klinik, Huysens Sift, Essen, mkwalz"@kliniken-essen-mitte.de

Dr. Thorsten Wiech, Institut für Pathologie, Universität Freiburg, thorsten.wiech@uniklinik-freiburg.de

Dr. Damian Wild, Radiologische Universitätsklinik Freiburg, damian.wild@uniklinik-freiburg.de

Önsöz ve Teşekkür

Bu broşürün feokromositoma ile glomus tümörleri (paragangliomalar) ve bunların kalıtsal formları hakkında kapsamlı bilgi içermesi amaçlanmıştır. Bu çalışma hastalarımızın beklentilerini ifade etmesi, bu karmaşık konuda yıllarla ifade edilebilecek klinik ve bilimsel tecrübemiz ve yaptığımız çok sayıda bilimsel yayın üzerine gerçekleşmiştir. Bu broşür Freiburg Almanya ve yurtdışından birçok çalışma arkadaşımızın işbirliği sonuçlarını temel almaktadır. Bir aile ya da bilimsel proje hakkında yüz yüze ya da e-posta aracılığı ile defalarca görüştüğüm çalışma arkadaşlarıma burada teşekkürlerimi belirtmek istiyorum. Orijinal Almanca versiyonu için Freiburg'taki laboratuvarımızda ve Freiburg'daki diğer uzmanlıklarda çalışan arkadaşlarımıza teşekkür ederim. Bir kısmı benim tarafımdan koordine edilen veya bir parçası olduğum bilimsel çalışmaların bazı sonuçları bu broşürde kullanılmıştır. Bunlar broşürün literatür kısmında listelenmiştir.

İçindekiler

1. Okuyucu için öneriler	7
2. Feokromositoma ve Glomus tümörleri tedavisinde uzman merkezlerin kalite kriterleri	8
3. Feokromositoma nedir? Glomus tümörü nedir?	9
4. Feokromositoma ne kadar tehlikelidir?	14
5. Feokromositoma ve Glomus tümölerinin belirti ve bulguları	18
6. Katekolamin ve metanefrin biyokimyası	21
7. Görüntüleme	25
8. Feokromositoma ve Glomus tümörlerinin ameliyat öncesi yönetimi	32
9. Feokromositoma ameliyatı	34
10. Glomus tümörü ameliyatı	41
11. Dokuların mikroskop ile incelenmesi (Histoloji)	44
12. Ameliyat sonrası değerlendirme	49
13. Kötü huylu feokromositoma ve kötü huylu glomus tümörleri	52
14. Moleküler genetik tanı	56
15. Multipl Endokrin Neoplazi Tip 2 ve Feokromositoma	73
16. Von Hippel-Lindau Hastalığı ve Feokromositoma	78

17. Nörofibromatozis Tip 1 ve Feokromositoma	81
18. Tip 1, Tip 2, Tip 3 ve Tip 4 Paraganglioma Sendromları (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2)	84
19. Gebe ve Çocuklarda Feokromositoma	99
20. Feokromositoma için aday yeni genler (TMEM127, MAX)	101
21. Mutasyonlar, Mutasyon ve genetik kod tabloları	102
22. Mutasyon tabloları	111
23. Seçilmiş kaynaklar	123

1. Okuyucu için açıklamalar

Bu broşür feokromositoma, paraganglioma, glomus tümörleri ve diğer ilişkili sendromlar hakkında hastalara yönelik yüksek standartlı bakım için en son bilgilerin sağlanmasını amaçlamaktadır. Bu hasta kılavuzundan, okuyucuların çok farklı yönlerden bilgi edineceği göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin bir hasta henüz tümör şüphesinin olduğu dönemde iken diğerleri tümörün neden olduğu belirti ve bulgular yaşıyor olabilir veya tümör tanımlanmış fakat henüz cerrahi uygulanmamış veya cerrahi uygulanmış ve uzun dönemli takip sürecinde olabilir. Diğer okuyucular genetik testin rolü konusunda bilgi veya özgün mutasyonların önemi konusunda bilgi araştırıyor olabilir. Bu konular hakkında ayrı ayrı broşürler hazırlanabilir fakat bu durum büyük oranda aynı bilgilerin tekrarlanmasına neden olacaktır. Bundan dolayı, feokromositoma, paraganglioma, glomus tümörleri ve diğer ilişkili sendromlar için geniş fakat özlü bir hasta rehberi hazırlamayı amaçladık. Her bölüm anahtar sorular için yorum ve cevaplar içermektedir.

Bu broşür, özel olarak bu hastalar için olan kliniğimizde yıldır edindiğimiz deneyime ve Freiburg / Almanya'da bu hastalıklar ile ilgili olarak yapılmış bilimsel klinik ve moleküler genetik araştırmalara dayanmaktadır. Önemli görüntüleme örnekleri ve kavramları açıklamak için birçok şekil eklenmiştir. Bu broşürün daha iyi olması için önerilerde bulunulması ve gelecekte bu öneriler ışığında güncellemelerin yapılmasından mutluluk duyacağız.

2. Feokromositoma ve glomus tümörleri tedavisinde uzman merkezlerin kalite kriterleri

Feokromositoma ve paraganglioma hastaları bu alanda özel tecrübesi olan tıbbi merkezlerde tedavi edilmelidir. Bu broşürde sunulan bilginin böyle bir merkezde bulunması gereklidir ancak yeterli değildir. Hatırı sayılır pratik tecrübe de gereklidir. Hastalık nadir olduğundan bir yılda yeni tanı alan hastaların sayısı yüksek değildir. Yılda en az 10 tane feokromositomalı hastaya tanı konmalıdır. Bu hastalarla ilgilenen bazı büyük merkezler bile bu sayıya ulaşamayacaktır. Farklı doktorların hastalara tanı koyup izlediği düşünülürse bazı hastaların tatmin edici olmayan deneyimleri olması anlaşılabilir. Bütünleştirici koruyucu tıbbi incelemeler moleküler tanı ve konsültasyonları içermelidir. Bu modern analiz yöntemleri koruyucu tıbbin bir parçası olarak özelleşmiş laboratuvarlar, genetik konsültasyon ve klinik desteği de içermelidir. Hastalar böyle özelleşmiş merkezlerin kendilerini bu rehberlere göre tedavi etmesini hoş karşılayacak ve hatta uzun yolculukları bile isteyerek kabul edeceklerdir. Bu nedenle, feokromositomalı hastaların entegre disiplinlerarası tıbbi merkezlerde yeterli tedavisi önerilmektedir ve gelecekte bu durum standart haline gelmelidir.

3. Feokromositoma nedir? Glomus tümörü nedir?

Sinir sistemi insan vücudunda birçok sürecin düzenlenmesinde rol alır. Bu süreçlerin birçoğu otomatik olarak düzenlenmektedir; örneğin kalp hızı, kan basıncı, kan oksijen seviyesi, kan pH düzenlenmesi, solunum, organlara kan sağlanması, vücut sıcaklığının ayarlanması ve sindirim. İnsan vücudu otonomik veya paragangliyal sinir sistemi denilen özel ve yaygın bir düzenleyici ağı sahiptir (Şekil 1). Adrenal bezler, özellikle adrenal bezlerin “medulla” denilen merkezleri vücudun en büyük paragangliyonudur. Adrenal bezler yaklaşık olarak 3x3x1 cm boyutlarında olup, böbreklerin üzerinde bulunmaktadır. Adrenal bez bir merkez (“medulla”) ve bu merkezi kuşatan bir kabuktan (korteks) oluşmaktadır. Adrenal medulladan kaynaklanan tümörlere feokromositoma denilmektedir. (Şekil 1,2) Paraganliyomalar özellikle göğüs ve karında, sıklıkla büyük atardamarların komşuluğunda olmak üzere vücudun birçok yerinde bulunmaktadır. Bu paraganglionlardan kaynaklanan tümörlere adrenal dışı feokromositoma denilmektedir (adrenal bezlerin dışında yerleşmiş) (Şekil 3).

Feokromositomalar (Şekil 2–4) sıklıkla benignidir ve metastaz yapmazlar. Feokromositomalar aşırı miktarda adrenalin (veya epinefrin) ve noradrenalin (veya norepinefrin) üretirler. Her iki hormon da adrenal bezler ve diğer paragangliomalar tarafından üretilir ve fonksiyonları için önemlidir. Bu hormonlar ve bunların metabolitleri metanefrin, normetanefrin ve vanilmandelik asit kan ve idrarda saptanabilir. Feokromositoma belirtileri büyük ölçüde bu hormonların kanda artmış düzeyleri ile ilişkilidir. Bu belirtiler özellikle etkilenmiş olan kalp damar sisteminde oldukça değişkendir. Artmış kan basıncı en sık bulgudur. Aşırı artmış kan basıncı bazı nadir olgularda hayatı tehdit edebilir ve kalp yetmezliği ve beyin kanamasına (felce) neden olabilir.

Feokromositomalar nadir tümörlerdir. Bu tümörler ailevi olan ve olmayan formları mevcuttur. Büyük çoğunluğu, yaklaşık olarak %90'nı adrenal bezlerden kaynaklanmaktadır. Adrenal dışı feokromositomalar büyük oranda adrenal bez komşuluğunda veya adrenal bezlere yakın büyük atardamarların komşuluğunda bulunurlar. Göğüs bölgesinde bulunan feokromositomalara torasik feokromositoma denir ve oldukça nadirdir. Feokromositomalar her iki cinstede benzer sıklıkta gözlenir. Sıklıkla tanı yaşı 30–50 arasındadır.

Glomus tümörleri (Şekil 3,4) kafa tabanı ve boyun bölgesinde bulunan paraganglionların tümörleridir. Bu paraganglionlar özgün konumları ile adlandırılır; glomus karotikum, jugular,

timpanikum veya vagal ve bu tümörler glomus karotikum tümörü ve benzeri şekilde adlandırılır.

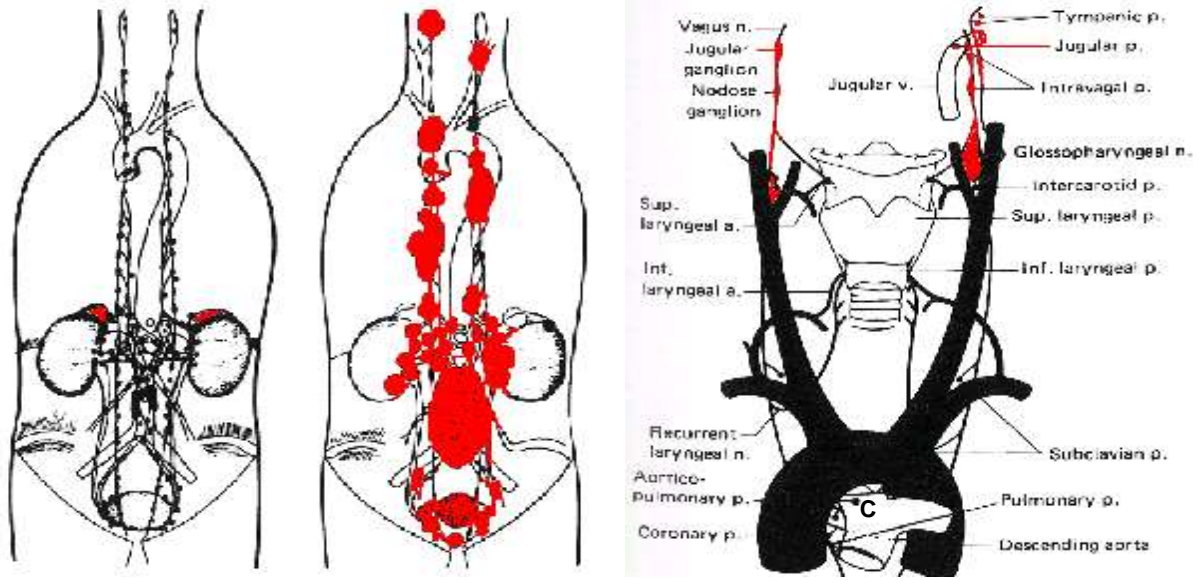
İsmlendirme

Feokromositoma ve glomus tümörelere için isimlendirmede net olarak bir fikir birliği yoktur. Bu broşürde birçok hekiminin kullandığı tanımlamaları kullandık. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan tanımlamalar bu broşürde kullanılan bazı farklılıklar göstermektedir.

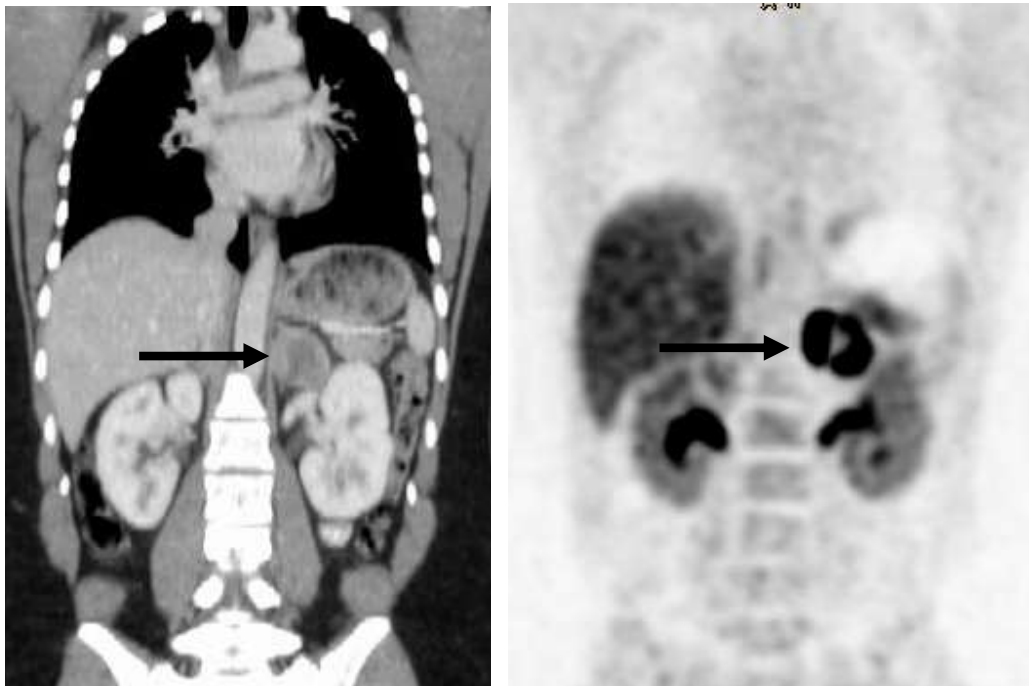
Feokromositoma krom tuzları ile boyanma sonrası adlandırılmıştır (Feo= görünüm, kromo= krom ile boyanma, sitoma= anormal hücre büyümesi, tümör). DSÖ, feokromositoma terimini adrenal bezlerden kaynaklanan feokromositomalar için sınırlamaktadır. Bu broşürde DSÖ tarafından yapılmış olan tanımlamayı kullanmadık, feokromositomayı daha geniş bir tanımlama şeklinde kullandık. Klinisyenler feokromositomayı sadece tümörün lokalizasyonu ve histolojisi ile tanımlamıyorlar, ayrıca eşlik eden yüksek kan basıncı, nabızda artış, aşırı terleme ve baş ağrısı gibi belirti ve bulgular ile tanımlıyorlar. Bu belirtiler ayrıca adrenal dışı feokromositomalar ile de ilişkilidir. Bu tümörler sıklıkla adrenal dışı feokromositoma karın, göğüs veya mesane feokromositoması diye adlandırılır.

Paraganglioma: Paraganglioma terimi ile paraganglionların tümörleri kastedilmektedir ve tüm paraganglial sistem tümörleri için kullanılabilir. DSÖ bu terimi tüm adrenal dışı tümörler için kullanmaktadır. Bu sınıflamaya göre glomus tümörleri de paragangliomadır. DSÖ terminolojisi sonucu torasik paraganglioma, baş boyun paragangliomaları şeklinde tanımlamalar yapılmaktadır. Paraganglioma terimi bu broşürde kullanılmayacaktır.

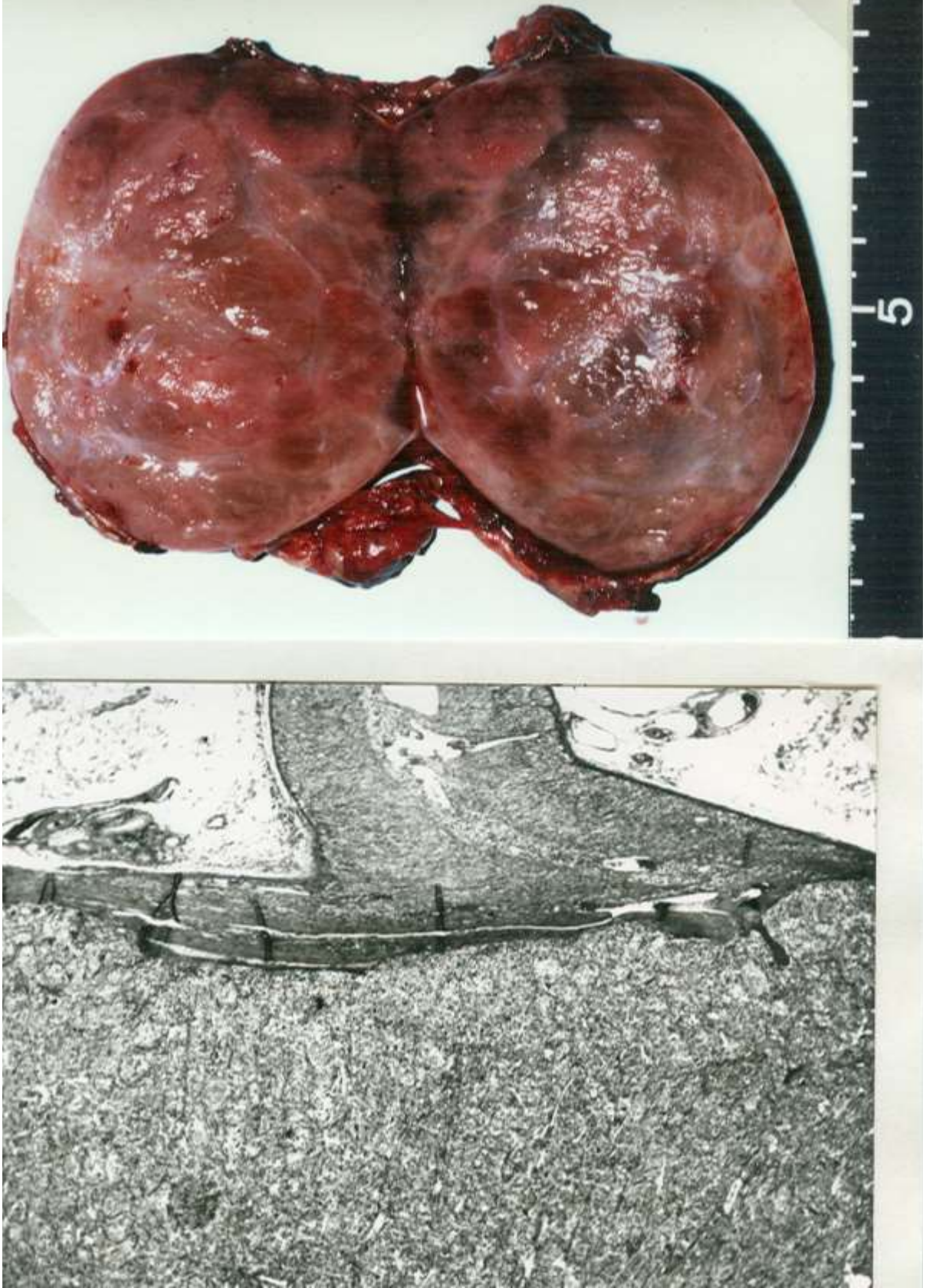
Paraganglial sistem; karşıt fonksiyonları olan sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden oluşmaktadır. Bazen tümörlerin sınıflaması için eski boyanma özellikleri kullanılmaktadır: Sempatik = kromafin tümörler, parasempatik non-kromafin tümörler. Yüksek adrenalin ve noradrenalin salınımına bağlı olarak sempatik sinir sistemi tümörleri genellikle belirti verirler. Bu tümörler ayrıca salgılayan (veya fonksiyonel) paraganglioma şeklinde adlandırılırlar. Parasempatik sinir sistemi tümörleri (örneğin kafa tabanı, boyun ve göğüs tümörleri) genellikle fonksiyonel olmayan tümörlerdir, bundan dolayı non fonksiyonel paraganglioma diye tanımlanmaktadır.



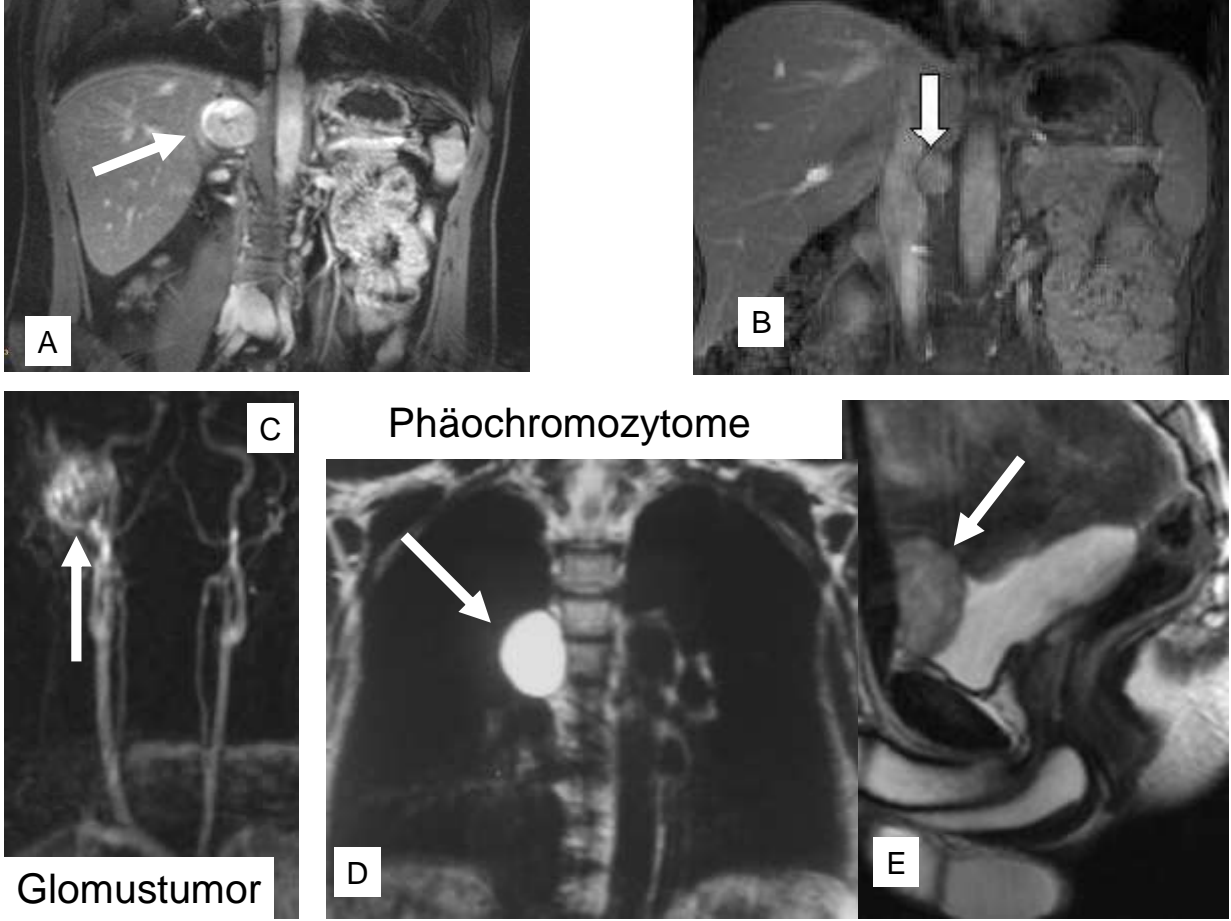
Şekil 1: Paraganglial sistem ve feokromositomanın böbrek üstü bezi (sol), böbrek üstü bezi dışı (orta) yerleşimleri ve glomus tümörü (sağ). Feokromositoma ve glomus tümörlerinin yerleşimleri kırmızıyla gösterilmiştir. A ve B için kaynak: Manger and Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72 (Dr. Manger'in izniyle); C için kaynak: Glenner CC, Grimley PM. Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, fascicle 9, Washington DC, AFIP 1974.



Şekil 2: Sol böbrek üstü bezinde feokromositoma. Önden görünüm. Sol: Göğüs, karın ve pelvisin kontrast ajanlı BT'si. Sağ: Aynı vücut bölgelerinin [¹⁸F] DOPA-PET'i. Sol böbreksütü bezin tümörü, karaciğer, böbrekler, böbrek pelvisinde kontrast artışı ve arka zemin aktivitesi görülmektedir.



Şekil 3: Böbreküstü bezinde 7 cm çaplı feokromositoma. Üstte: çıkarılmış tümör, ortadan kesilerek açılmış. Alttta: Histolojik kesit. Tümör dokusu şeklinin alt 2/3'ünde yağ dokusuyla çevrili (sol ve sağ) normal böbreküstü bezinin üzerinde görülmektedir.



Şekil 4: Çeşitli radyolojik görüntülerde feokromositoma ve glomus tümörleri. Sol üst: Sağ böbrek üstü bezinin feokromositoması (ok). MRG, önden görünüş. Sağ üst: Böbrek üstü bezi dışı feokromositoma (ok). MRG, önden görünüş. Sol alt: Glomus jugulare'de glomus tümörü (ok). Anjiyografi. Önden görünüş. Aorttan köken alıp kol ve baş-boyun bölgesine doğru giden büyük kan damarları altta görülüyor; sağda bolca kanlanan yuvarlak tümör. Alt orta: Göğüs boşluğunda feokromositoma (ok). MRG, yandan görünüş. Omuriliğin önünde göğüs boşluğunun en alt ucunda yuvarlak tümör görülüyor. Sol alt: İdrar torbasında feokromositoma (ok). MRG, yandan görünüm. Tümörün arkasında kontrast ajanla dolu idrar torbası görülmektedir. A için kaynak: Neumann HP ve ark. Ophthalmologe 2007;104:119–126, yayıncının nazik izni ile; D için kaynak: Bender BU ve ark. J Clin Endocrinol Metab 1997 yayıncının nazik izni ile (tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız).

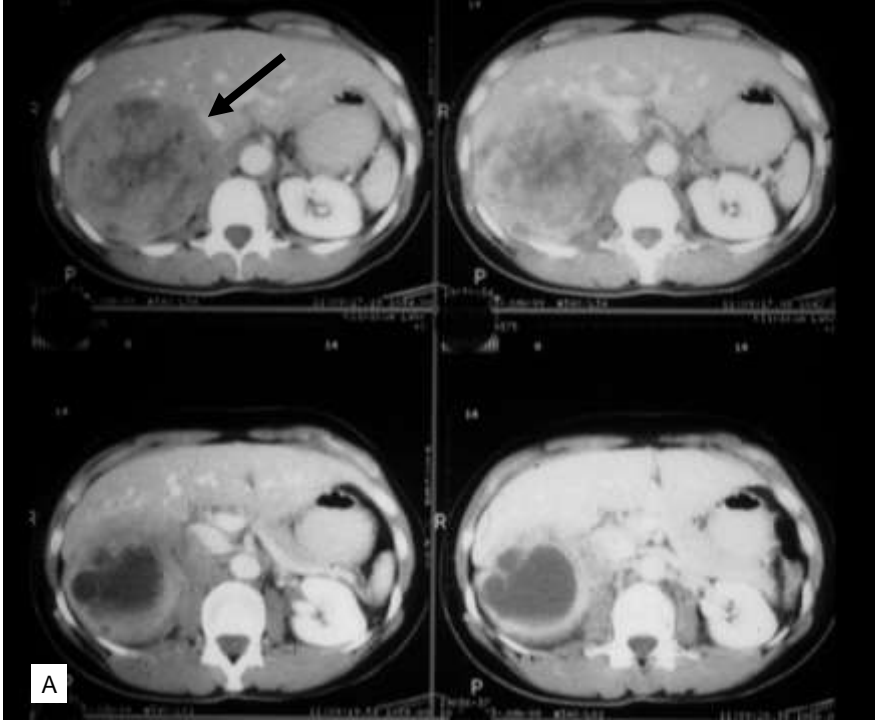
4. Feokromositoma ne kadar tehlikelidir?

Feokromositoma ilişkili riskleri ayrıntılı olarak tanımlamadan önce hastalığın seyrini tanımlamak istiyoruz. Birçok ameliyat olmuş hastanın hastalığa dair uzun bir öyküsü vardır. Genellikle hastalar göreceli olarak genç yaşlarda karın ağrısı ile birinci basamakta hizmet veren hekimlere başvururlar. Belirtiler özgün değildir ve adrenallerden stres hormonlarının salınımına neden olan bir tümörün tanısına yardımcı olmazlar. Az çok halsizlik, göğüs ağrısı ve/veya aşırı terleme tanımlanır. Genellikle ekokardiyogram yapılır fakat bir anormallik saptanmaz. Çoğu hastanın feokromositomaya yönlendirmeyen yükselmiş kan basıncı vardır ve beta-adrenerjik blokerler gibi tansiyon ilaçları ile tedavi edilirler. Eğer belirtiler sebat ederse hastalar genellikle bir kalp hastalıkları uzmanına yönlendirilir ve bir elektrokardiyogram (EKG) ve egzersiz EKG'si yapılır. Bazı hastalarda koroner anjiyografi de yapılır. Birçok olguda kalp ile ilgili herhangi bir anormallik saptanmaz. Özellikle bazı hastaların anksiyetesi de varsa psikiyatriste yönlendirilirler. Alışılmadık bulgular, ileri incelemeler, ikinci bir görüş veya birinci basamaktaki hekimin değiştirilmesi tanının tekrar gözden geçirilmesi sonucu hastanın gerçek hastalığı tanımlanabilir. Birinci basamakta görev alan hekim veya yönlendirilmiş olan uzman tarafından yapılmış olan karın ultrasonu veya bilgisayarlı tomografi veya MRG tümörün saptanmasını sağlayabilir. Son olarak katekolaminler, metanefrinler için kan ve idrar testleri ve tümörün ultrason, BT veya MRG tarafından gösterilmesiyle birlikte değerlendirilmesi tanı koydurucu olacaktır. Tanının konulması veya ciddi şüphe varlığında doktorların yaklaşımı ve önerileri birden değişecektir. Bu andan itibaren hasta tehlikeli bir tümörü olduğu konusunda bilgilendirilecek, hastaneye yatması gerekecek ve kısıtlı bir zamanda ameliyat için hazırlanacaktır. Bu hastalar birden gerçekten ilginç olgular halini alacaktır ve cerrah ve anestezi uzmanı en kısa zamanda gelerek hastayı cerrahi için hazırlayacaktır. Böyle tehlikeli bir tümör rezeksiyonu için alanın iyi görülebilmesi gerektiği gerekçesi ile büyük bir karın kesisi ile tümör çoğunlukla rezeke edilecektir. Ameliyat sonrası birçok hastaya tümörün histolojik incelemesinin benign olduğu (iyi huylu) bilgisi verilecektir. Yakın zamanda Thompson Skoruna göre (bölüm 11'e bakınız) hastalara bir skor verilmekte bu bazen tümörün iyi huyluluğu ve prognozu hakkında kafa karışıklığına neden olabilmektedir. Takip için öneriler, eğer yapılacak olursa, genellikle katekolaminlerin ölçümü ile sınırlı kalmakta genetik nadiren dile getirilmektedir.

Bu tanım feokromositomanın doğal seyrini özetlemekte ve feokromositomanın tehlikesini tanımlamaktadır.

1. Feokromositoma stres hormonları olan adrenalin ve noradrenalin üretir ve bunları kontrolsüz, ön görülemeyen periyotlarda ve değişik miktarlarda kana salgırlar. Bu kalp hızında artma, baş ağrısı, aşırı terleme ve anlık veya sürekli kan basıncı gibi belirti ve bulgulara neden olur. Bu tümörler çoğunlukla gençleri ve diğer yönlerden sağlıklı erişkinleri etkiler (Freiburg Uluslararası Feokromositoma kayıt sistemi deneyimi) ve kısa sürede yaşamı tehdit eden bir durum haline alabilir. Bununla birlikte yaşamı tehdit eden komplikasyonlar günümüzde nadir olarak gözlenmektedir. Bu komplikasyonların öncesinde genellikle uzun belirti dönemleri ve kan basıncı değişiklikleri olmaktadır. Olası bir kalp yetmezliği veya felce sıklıkla çarpıntı, aşırı terleme ve sıcak basmalarının olduğu birkaç gün öncülük etmektedir. Cerrahi öncesi tümörün feokromositoma olabileceği göz önünde bulundurulmayarak tümörün cerrah tarafından elle muayenesi tümörden aşırı hormon salınımına neden olarak ani bir krize neden olabilir.

2. Damar içi kontrast madde kullanımının riskleri konusu sıklıkla gündeme gelmektedir. Freiburg Üniversitesi Radyoloji bölümünün bu konuda yıllardır edindiği tecrübeler sonucu önemli bir risk olmadığı gözlenmiştir. Bu konuda bilimsel bir rapor yoktur fakat kayıt sistemimizde olan koroner anjiyografilerin herhangi bir komplikasyona neden olmadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte örneğin tümörün hangi karın içi organdan kaynaklandığını anlamak için yapılacak tümör anjiyografisi tehlikeli olabilir. (Şekil 5).



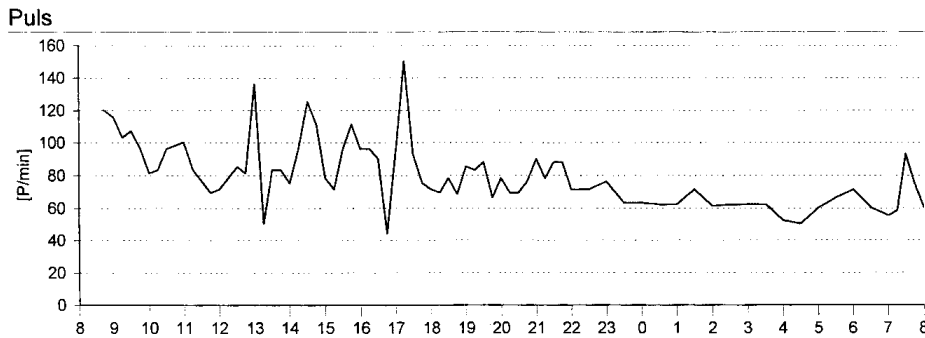
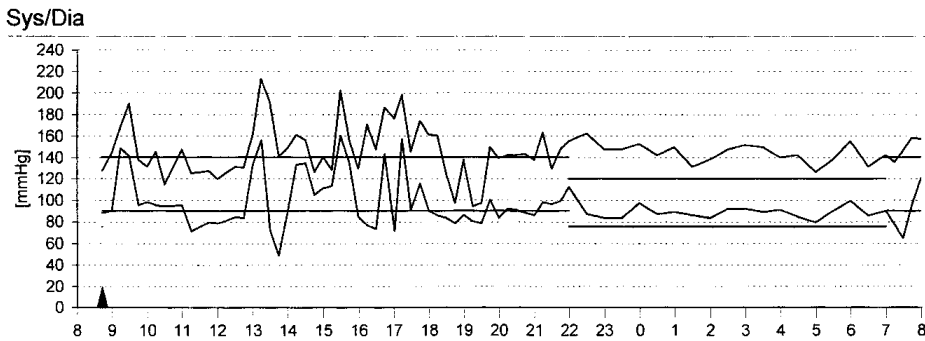
Şekil 5: Rahimdeki myomlar araştırılırken karın bölgesinin sağ üst kısmında saptanan asemptomatik tümör (A: Kontrastlı BT). Tansiyon yüksekliği yok. Anjiyografi sırasında (B: sol: karaciğer ve böbreküstü bezleri, sağ: tümör. Tümör soldaki şekilde yerleşimin dallanma yerinde yerleşmiştir (sol, üst-orta), çok yüksek tansiyonla şok gelişti. İdrar adrenalini düzeyi 4648 mg/gün'e (normal: < 20) ve noradrenalin düzeyi de 22893 mg/g'e (normal: < 80) yükselmişti. Tümör çıkarılabildi. Kalıcı hasar gelişmedi.

3. Cerrahi öncesi kan basıncının normal sınırlara getirilmesi gerekir. (Bakınız bölüm 8). Alfa blokerler kullanılmalıdır. Beta blokerler yalnızca alfa blokerler tedavisi başlandıktan sonra kalp tepe atımında artış varsa kullanılmalıdır. Deneyimler göstermiştir ki beta blokerlerin alfa bloker tedavisi başlanılmadan önce kullanılması daha önce belirtilenden daha az risk oluşturmaktadır.
4. Gebelik sırasında büyüyen plesenta ve fetusun hareketleri nedeni ile ani bir kriz riski ciddi biçimde artmıştır (Bakınız bölüm 19).
5. Feokromositoma yaklaşık olarak %5 oranında malign (kötü huylu) olabilir ve bu konu bölüm 11 ve 13'te tartışılacaktır.
6. Özet olarak normal koşullarda feokromositoma yaşamı tehdit etmemektedir. Cerrahinin en kısa zamanda yapılması önerilmektedir. Akut belirtilerin çıkması halinde birkaç gün içinde hastaneye başvurulması tavsiye edilmektedir.

RET, VHL SDHD, SDHB, SDHC, SDHA, TMEM127, MAX ve NF1 genlerinde mutasyon taşıyan, belirti göstermeyen feokromositomalı hastalarda özel durumlar ortaya çıkmaktadır. SGHB mutasyonları (malign feokromositoma ile birlikteliği seyrek değildir) taşıyan hastalar dışında kalanların belirtiler ortaya çıkıncaya kadar beklenilmesi tavsiye edilmektedir. Bu konunun hasta ile ayrıntılı bir şekilde tartışılması gerekmektedir. Hastaların uzun dönem takibi bu yaklaşımı desteklemektedir.

5. Feokromositoma ve paragangliomanın belirti ve bulguları

Feokromositoma, üretilen hormonların vücut üzerine olan etkileri ile karakterizedir. Kalp bu hormonlar ile uyarılır ve kalp atımları daha hızlı ve daha güçlüdür. Bu durum genellikle nöbetler halinde olur. Nabız örneğin dakikada 200'den fazla olabilecek şekilde çok hızlanabilir. Hastalar genellikle birinci basamak sağlık merkezlerince veya kardiyologlar tarafından görülürler. Çoğu zaman bu bulgular doktor kontrolü sırasında ortaya çıkmaz ve doktorlar hastanın yakınmalarının nedenini bulamazlar. Kan basıncı sürekli veya aralıklı olarak yüksektir (resim 6). Tipik olarak feokromositomalar yüksek kan basıncı atakları ile kendilerini gösterirler. Diğer bulgular baş ağrısı ve aşırı terlemedir. Bu ateş basmaları oldukça değişken sıklıklar ile karşımıza çıkar, bazen birkaç haftada bir olurken bazense günde birkaç kez olabilir. Feokromositomanın uzun bir belirti listesi bulunmaktadır. Ataklar endişe ve paniğe neden olabilirler. Çoğu zaman ataklara solukluk ve göz bebeklerinde büyüme eşlik eder. Halsizlik, kilo kaybı, idrara sıkışma ve ishal, yüksek kan şekeri (diabetes mellitus), anormal kalp ritmi ve kalp yetmezliği gözlenebilir (tablo 1). Kalıtsal olan (örneğin RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA, TMEM127 ve MAX genlerinde mutasyon olan hastalar) ve olmayan feokromositomalı hastaların belirtileri benzerdir. Tüm feokromositomalar tanımlanan belirtilere neden olabilirler. Belirtiler tümörün bulunduğu yer ile farklılık göstermezler.



Şekil 6: 24-saatlik kan basıncı (sistolik ve diyastolik, horizontal çizgiler normal aralık) ve kalp hızı kayıtları. Üst kayıtlarda, kan basıncında kısa süreli yoğun artışlar görülebilir. Alt kayıtlarda, kalp hızında çoklu kısa artışlar görülmektedir.

Tanımlanmış mutasyonlar için aile öyküsü olan bireylerde daha sık olmak üzere tedbir amaçlı yapılan kontrollerde henüz belirti vermemiş feokromositomalar gözlenebilir. Bu belirtisiz hastaların genellikle kan basınçları normaldir fakat kan ve idrarda artmış katekolamin seviyeleri olabilir.

Glomus tümörleri yerleşimleri ve tümörün büyümesi nedeniyle rahatsızlığa yol açabilir. Glomus karotikum tümörleri elle hissedilebilir hatta dışarıdan bile görülebilir (şekil 7). Bazen içeriye doğru büyüyerek yutma problemlerine yol açar. Glomus timpanicum tümörleri kulakta atımla senkronize gürültüye veya işitme kaybına neden olabilir. Kulaktaki sınırlı alan nedeniyle görece küçük tümörler bile klinik bulgulara yol açabilir. Glomus tümörleri çoğunlukla kan veya idrarda katekolamin artışına yol açmaz.



Şekil 7: Sol glomus karotikumda glomus tümörü.

Tablo 1: Feokromositomalı hastalarda sık karşılaşılan klinik bulgular

Baş ağrısı	% 92
Ateş basması / aşırı terleme	% 65
Kalp hızında artış	% 73
Panik atak	% 60
Ajitasyon	% 51
Göğüs, karın, pelvis ağrısı	% 48
Bulantı, kusma	% 43
Halsizlik	% 38
Kilo kaybı	% 14

6. Laboratuvar (biyokimyasal) tanı yöntemleri

Feokromositoma tanısı laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konulur. Laboratuvar yöntemleri kan plazması ve 24 saatlik idrar örneklerinde uygulanır.

Katekolamin ve metabolitlerinin normal düzeyleri

Ölçümler gram (g), (mg, ng, pg) veya mol (mmol, nmol, pmol) şeklinde verilmiştir.

Erişkinler için 24 saatlik idrar örneklerinde normal değerler (Freiburg, parantez içindeki değerler Dresden verileri)

Noradrenalin:	< 504 (< 473) nmol/24
Adrenalin:	< 121 (< 109) nmol/24 h
Dopamin:	< 3.2 µmol/24 h
Metanefrin:	122-1540 nmol/24 h
Normetanefrin:	874-2846 nmol/24 h

Erişkinler için 24 saatlik idrar örneklerinde normal değerler (Freiburg, parantez içindeki değerler Dresden verileri), mili ve mikro gram şeklinde

Noradrenalin:	< 85.5 (< 80) µg/24 h
Adrenalin:	< 22 (< 20) µg/24 h
Metanefrin:	< 302 µg/24 h
Normetanefrin:	< 527 µg/24 h
3-methoxytyramin:	< 434 µg/24 h

Freiburg ve Dresdende **plazma** için normal değerler:

Noradrenalin:	< 460 ng/l
Adrenalin:	< 90 ng/l
Metanefrin:	< 70 ng/l
Normetanefrin:	< 120 ng/l

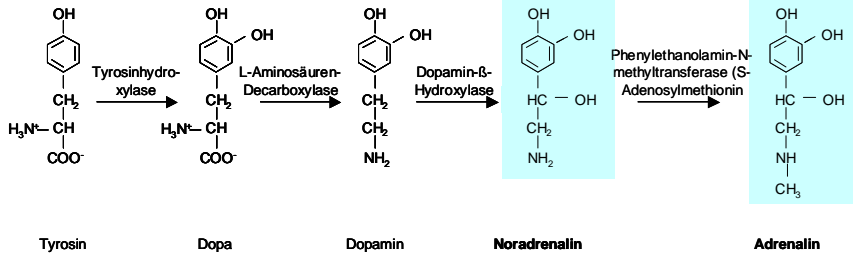
Aşağıdaki çevirim oranları kullanılmalıdır.

Noradrenalin:	ng/l x 0.0059 = nmol/l
Adrenalin:	ng/l x 0.0055 = nmol/l

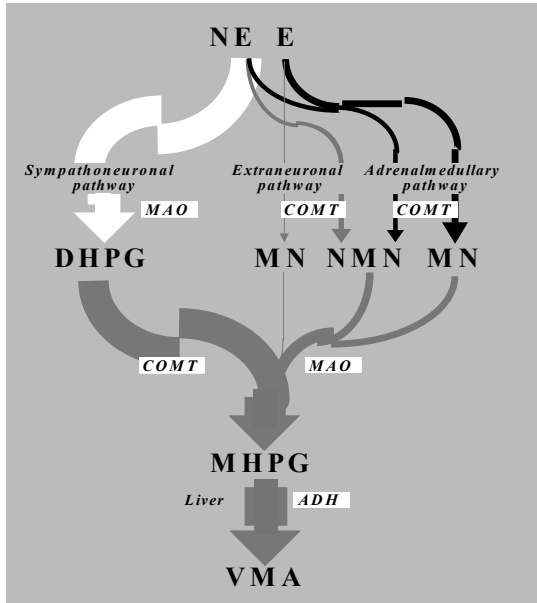
Dopamin:	$\text{ng/l} \times 0.0065 = \text{nmol/l}$
Metanefrin:	$\text{ng/l} \times 0.0051 = \text{nmol/l}$
Normetanefrin:	$\text{ng/l} \times 0.0054 = \text{nmol/l}$

Katekolaminlerin biyosentezi ve metabolizması

Hormonlar bezlerde üretilerek kan içine salgılanan maddelerdir. Katekolaminler başlıca adrenal bezlerden üretilen hormonlardır, adrenal bezlerin yanı sıra paraganglial (sempatik sinir sistemi) hücrelerince de üretilirler. Adrenalin ve Noradrenalin katekoaminlerdir ve stres ile salgılanırlar. Kimyasal olarak katekol (1,2-dihidroksibenzen) türevleri olması nedeniyle katekolaminler olarak adlandırılırlar. Adrenal medulla başlıca adrenalin üretir. Noradrenalin ise başlıca paraganglial sistemdeki sinir hücrelerinde üretilir. Katekolaminlerin biyosentezi ve yıkımı karmaşıktır ve şekil 8'de özetlenmiştir. Biyosentezde ilk adım tirozin aminoasididir. Tirozin ilk önce tirozin hidroksilaz enzimi ile Dopa'ya dönüştürülür ve sonrasında Noradrenaline dönüştürülecek olan Dopamine çevrilir. Bu aşamaya kadar katekolaminlerin biyosentezi adrenal bez medullasında ve sinir hücrelerinde aynıdır. Adrenal bez medulasında feniletanolamin N-metiltransferaz enzimi ile noradrenalin adrenaline dönüştürülür. Katekolaminlerin yıkım basamakları ve enzimleri şekil 9'da gösterilmiştir. Katekolaminler ve metabolitleri kanda farklı metodlarca ölçülür (HPLC, LC-MS/MS, ELISA, RIA). Metanefrinlerin ölçümleri konusunda HPLC ve LC-MS/MS ile karşılaştırıldığında ELISA ve RIA'nın güvenilirlikleri daha düşüktür. Her metod için normal aralıklar bir miktar farklılık gösterebilir, bu nedenle katekolamin ve metanefrinlerin ölçülen plazma değerlerinin seçilmiş olan metodun referans değerleri temelinde değerlendirilmesi önerilmektedir.



Şekil 8: Katekolaminlerin sentezi.



Şekil 9: Katekolaminlerin yıkımı ve salgılanması. NE: norepinefrin, E: epinefrin, DHPG: 3,4-dihydroxyphenylglycol, MN: Metanefrin, NMN: Normetanefrin, MHPG: 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, VMA: vanilmandelik asit, MAO: Monoaminooksidaz, . COMT: Catecholamine-O-Methyl-Transferase, ADH: alkol dehidrogenaz, Sempato nöral: sempatik sinirler, Nöronal dışı: Kan damarlarının endotel hücreleri, kardiyomyositler, adrenomedüller: Adrenal bezdeki metabolik süreçler.

Yükselmiş katekolaminler ve/veya metanefrinin farklı nedenleri olabilir. Bazı yiyecekler, ilaçlar ve stres gibi endojen faktörler katekolaminler ve metanefrinlerin plazma düzeylerini etkileyebilir. Normal değerlerden çok az yüksek değerler (gri alan olarak bilinir) yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı bir feokromositoma olduğu anlamına gelmez. Noradrenalin için üst sınır iki misline varan bir gri alan bulunmaktadır. Bu olgularda doktor hasta ile ilaçların ve yiyeceklerin bu yüksek ölçümleri açıklayabileceği konusunu tartışmalıdır. Ekartasyon amacı için eğer mümkünse Klonidin baskılama testi yapılması önerilmektedir.

24 saatlik idrar veya plazma örneklerinde katekolaminlerin ve metanefrinlerin kabul edilebilir ölçümleri için katekolaminlerin ve metanefrin düzeylerinde yükselmeye neden olabilecek faktörlerden kaçınılmalıdır. Trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri, metil-dopa ve uyarıcılar gibi ilaçların kesilmesi ve çay, muz ve badem gibi yiyeceklerden kaçınılmalıdır.

İdrar %10 hidroklorik asit içeren bir kaba toplanmalı. Bu asidin kullanım amacı katekolaminlerin ve metabolitlerinin yıkımını engellemektir. Bazı laboratuvarlar kapların içine artık asit koymamaktadır fakat örnek laboratuvara ulaştığında idrar içine bir asit eklemektedirler. Böylece idrar örneğinin uzamış saklanma döneminden önce bu yapılmış olmaktadır.

Bu olgularda kan örneği için, ön koldaki bir toplardamara bir kanül yerleştirilir ve kan örneği hasta en az 20 dk sırt üstü dinlendikten sonra alınmalıdır. Kan alındıktan hemen sonra laboratuvara ulaşınca kadar buz üstünde soğutulmalıdır.

Klonidin baskılama testi

Klonidin hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Adrenalin ve noradrenalin salınımını baskılar. Klonidin'nin dolaşımdaki noradrenalin seviyesini azaltıcı etkisi feokromositoma için bir araştırma testi olarak kullanılır. Klonidin baskılama testinde; hastaya verilen tek doz 300 µg klonidin öncesi ve 3 saat sonrasında plazma normetanefrin düzeyleri ölçülür. Negatif test (beklenen şekilde plazma metanefrininde azalma) feokromositoma varlığını dışlar. Klonidin baskılama testi ayaktan poliklinik şartlarında yapılabilir. Bununla birlikte, klonidin hafif bir halsizlik-gevşeme yapabileceğinden hastaların kendisi eve dönerken araç kullanmaması gerekir.

7. Görüntüleme

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (CT), magnetik rezonans görüntüleme (MRI) veya sintigrafi, Octreoscan, DOTATATE-PET, DOPA-PET ve FDG PET gibi tanısal nükleer tıp yöntemleri feokromositoma tanısı için kullanılır. DOPA-PET-CT gibi nükleer tıp yöntemleri CT ve MRI ile beraber kullanılabilir.

Ultrasonografi

Ultrason oldukça yaygın ve ulaşılabilir. Özgün olmayan karın ağrısı yakınması ile başvuran feokromositomalı birçok hastaya karın ultrasonografisi yapılmaktadır. Bununla birlikte feokromositoma genellikle ultrasonografinin çok duyarlı olmadığı karın arka bölgesine yerleşmektedir. Biz, 1993 yılında ultrasonografinin duyarlılığının ortalama %40 olduğunu göstermiştik. Ultrasonografinin deneyimli hekimler tarafından yapılması duyarlılığını artırmaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

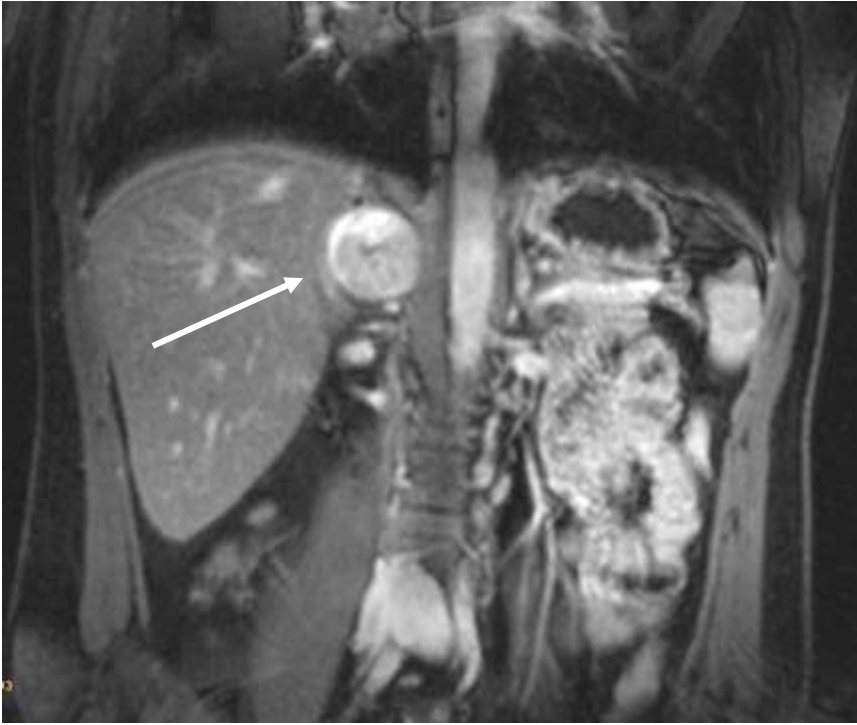
Bilgisayarlı tomografi incelenmesi kontrast madde ile yapılabilir. BT incelemesi öncesi serum kreatinin düzeyi saptanmalıdır. Öncesinde böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrast madde böbrek yetmezliğini kötüleştirebilir. Bu nedenle serum kreatinin düzeyinin 1,5 mg/dl'nin üzerinde olanlarda BT incelemesi yapılması önerilmez. Kontrast madde ayrıca tiroid bezinin aşırı çalışmasına neden olabilir. BT incelemesi öncesi TSH düzeyinin ölçülmesi gerekir. BT incelemesi vücudun transvers kesitsel görüntülerini sağlar. BT'nin çözünürlüğü 1-2 mm'dir.

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) (Şekil 4a, b, d, e,10a, 11)

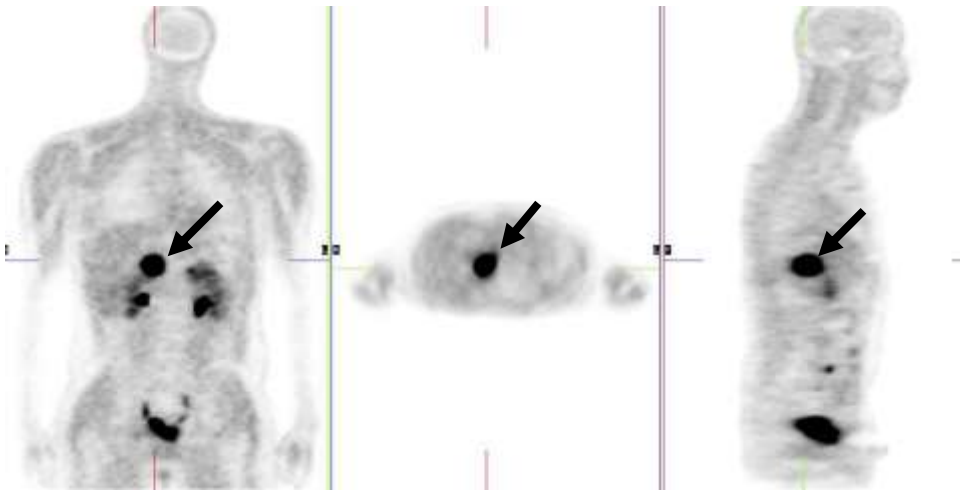
Magnetik rezonans görüntüleme kontrast madde ile yapılabilir fakat böbrek yetmezliği riski kontrastlı BT çekimi ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Serum kreatinin seviyesinin >1,5 mg/dl olduğu hastalara MRI önerilmemektedir. MRI sırasında hasta küçük kapalı bir bölmeye alınır ve çekim 20-40 dk kadar bir sürede tamamlanır. Çok az hastada özellikle çocuklarda ve klostrofobi olan hastalarda MRI sırasında rahatsızlık hissi olabilir ve bu hastalara sakinleştirici verilebilir. MRI aracılığı ile dokuların bazı özelliklerinin farklılığından yararlanılarak farklı kontrastlarda (T1 ve T2 relaksasyon zamanı) görüntüler elde edilir.

Görüntüleme öncesi verilen kontrast madde yapısal farklılıkların saptanmasını kolaylaştırır. MRI aracılığı ile vücudun farklı düzlemlerinden (transvers, frontal ve yan kesitsel) görüntüleri elde edilir. Frontal kesitler (5 mm inceliğindeki görüntüler ile tümörün 8-10 kesiti gözlemlenebilir) ile tümörlerin %95'inden fazlasının yer aldığı karın arkasındaki (retroperitoneal bölge diye adlandırılır) tümörlerin görüntülenmesine tam olarak izin verir.

A



B

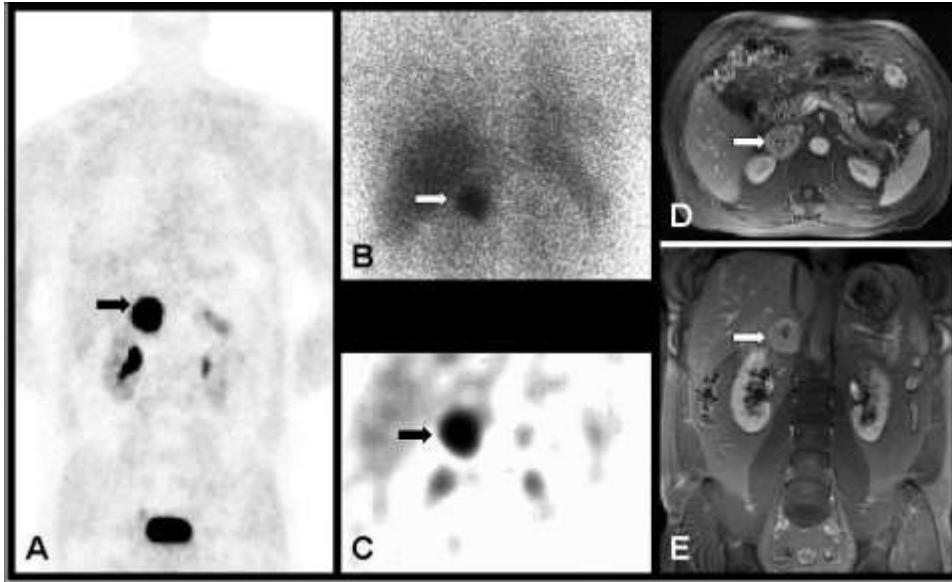


Şekil 10: Sol adrenal bezde feokromositoma. MRG (A) ve [¹⁸F] DOPA-PET (B). [¹⁸F] DOPA-PET tümörü (ok) ön ve yan açılardan göstermektedir. Böbrekler, böbrek pelvisinde güçlü kontrast ve idrar torbası görülmektedir. Kaynak: Neumann HP ve ark. Ophthalmologe 2007;104:119–126, yayıncının nazik izni ile.

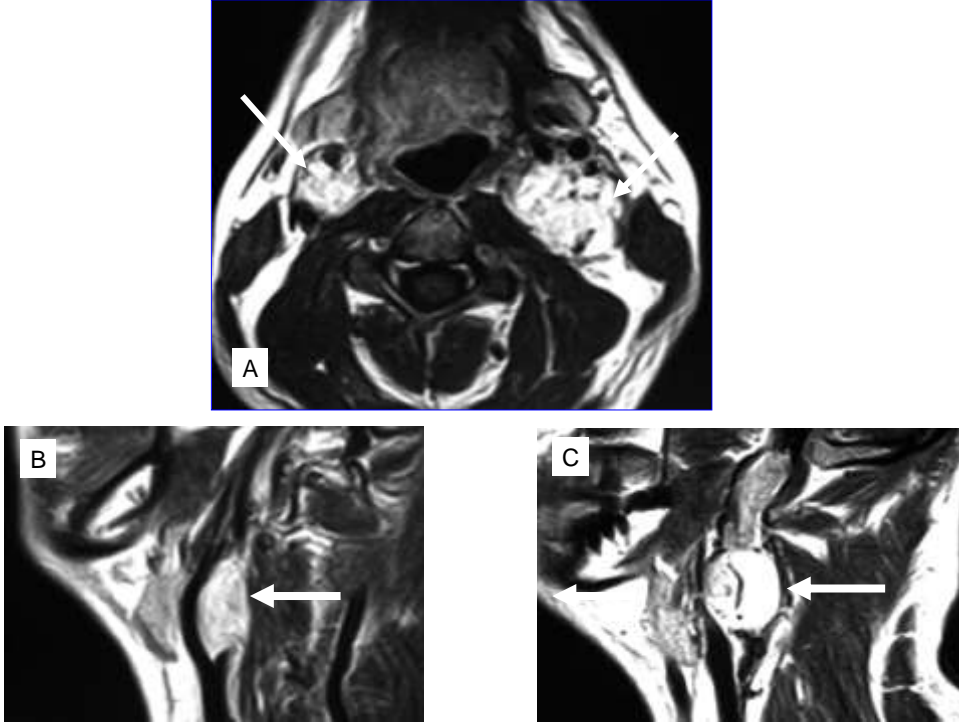
Nükleer tıp tanı yöntemleri (Şekil 10, 11,14)

Nükleer tıp tanı yöntemleri genellikle MRI ve BT ile saptanmış olan tümörlerin doğrulanmasında kullanılır. Birden fazla tümör odağının varlığını, feokromositoma ve paragangliomaların fonksiyonel özellikleri konusunda da faydalı bilgiler sağlarlar. Bu tümörlerin görüntülenmesi için birkaç madde bulunmaktadır.

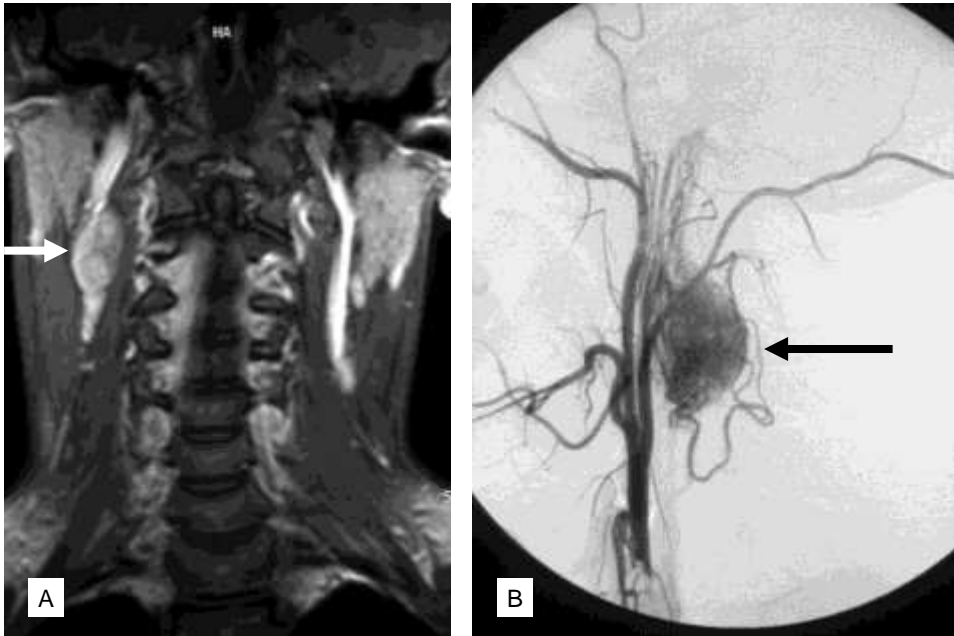
Sintigrafi için çoğu zaman [¹²³I] MIBG kullanılır (Şekil 11) Pozitif bulgu çoğu zaman adrenal veya adrenal dışı feokromositomayı gösterir. Malign feokromositomalı olgularda [¹²³I] MIBG metastazların saptanmasına yardımcı olur. Bazen çok küçük feokromositomalar çözünürlüğün düşük olması neden ile saptanamayabilir.



Şekil 11: Aynı feokromositomanın [¹⁸F] DOPA-PET (A), MIBG sintigrafisi (B), SPECT (C), MRG yatay (D) ve önden (E) görüntülenmesi. [¹⁸F] DOPA-PET MIBG ve SPECT 'e göre daha iyi kalitededir. Kaynak: Hoegerle S ve ark. Radiology 2002; 222:507–512, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.



Şekil 12: İki taraflı glomus karotikum tümörü. MRG yatay (A) ve yan (B, C)



Şekil 13: Glomus vagale tümörü. MRG (sol) ve anjiyografi (sağ) görüntüleri.

Radyoaktif iyot-123'ün tiroid bezi tarafından alınmaması için hastaya [¹²³I] MIBG enjeksiyonundan en az 30 dk önce oral perklorat verilir. Görüntüleme enjeksiyondan 4 ve 24 saat sonra olmak üzere iki defa yapılır, bu da iki başvuru gerektirir. Diğer bir dezavantaj ise [¹²³I] MIBG ile etkileşebilen birçok ilacın var olmasıdır. Bu ilaçlar mümkünse görüntüleme öncesi kesilmelidir. [¹²³I] MIBG ile etkileşebilen ilaç içinde birkaç hipertansiyon ve kalp ilacının yanısıra antidepresanlar bulunmaktadır.

Büyük merkezlerde bulunabilen [¹⁸F] DOPA-PET (Şekil 10b, 11) ve [¹⁸F] DOPA-PET/BT görüntüleme yöntemleri daha iyi görüntüler sağlarlar. [¹⁸F] DOPA feokromositoma tarafından üretilen hormonların bir öncüsüdür ve bu hormonların yapısına katılır. Öncesinde tiroid tedavisi gerekmemektedir ve inceleme enjeksiyondan 90 dk sonra yapılarak görüntüleme tamamlanır. [¹²³I] MIBG sintigrafisi ile karşılaştırıldığında SPECT [¹⁸F], DOPA-PET daha yüksek kontrastta ve çok yüksek çözünürlükte görüntüler ile çok küçük feokromositomaların saptanmasını sağlar. Alternatif nükleer tıp tanı yöntemleri Octreoscan, [⁶⁸Ga] DOTATOC-PET ve [⁶⁸Ga] DOTATATE-PET/BT çok nadir olarak kullanılırlar. Bir istisna malign feokromositomaların tanısıdır (bakınız bölüm 13). Metastatik feokromositomaların, özellikle SDHB mutasyonu olanların saptanmasında [¹⁸F] FDG PET oldukça duyarlıdır.

Özellikle göğüs ve pelvis yerleşimli feokromositomalar için MRI ve nükleer tıp tanı yöntemlerinin bir arada kullanılması faydalıdır. Göğüs arka kısmında (resim 18, 30), kalp proksimalinde (resim 19, 57, 58) veya pelviste (resim 3e, 17) bulunan feokromositomalar için örnekler verilmiştir.

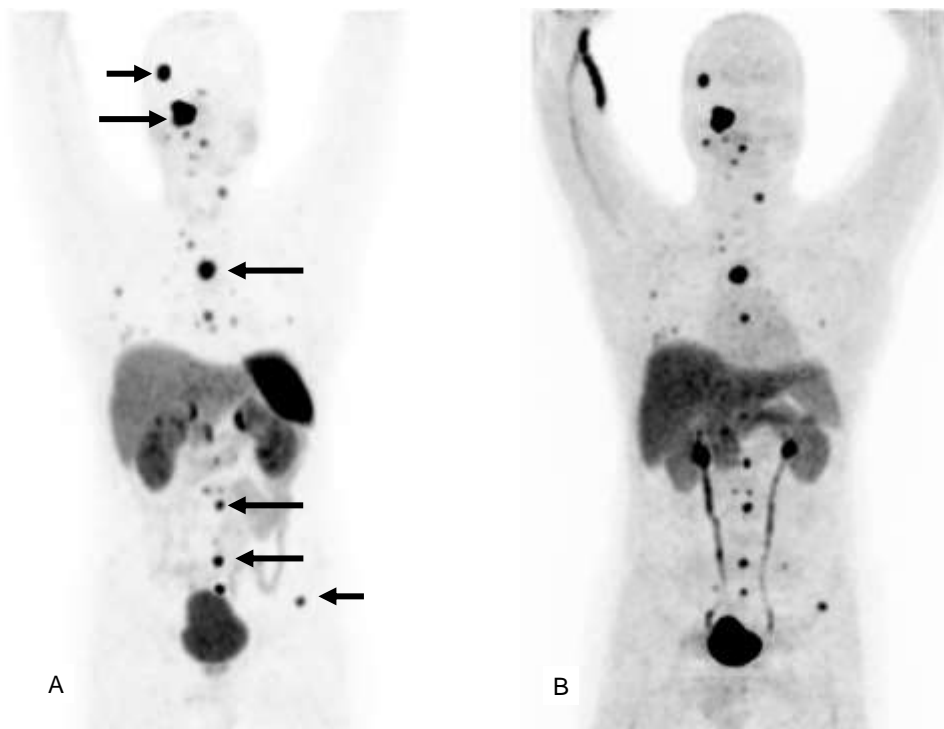
Glomus tümörleri için görüntüleme

Aynı görüntüleme yöntemleri glomus tümörleri için kullanılabilir. Ek olarak [⁶⁸Ga] DOTATOC-PET/BT, and [⁶⁸Ga] DOTATATE-PET/BT multipl glomus tümörlerin dışlanmasında iyi sonuçlar verirler.

Ultrason boyun bölgesinde büyümüş yapıların saptanmasını sağlar. Bununla birlikte büyümüş bir lenf nodlarını glomus tümörlerinden ayırt etmek bazen güç olabilmektedir.

Günümüzde MRI glomus tümörlerinin görüntülenmesinde altın standarttır. Kontrast madde damar yolu ile verilir. Glomus karotikum tümörleri resim 12 ve 20’de gösterilmiştir, glomus jugulare ve timpanikum tümörleri resim 21’de ve glomus vagale resim 13’te gösterilmiştir.

$[^{18}\text{F}]$ DOPA, $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATOC-PET ve $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE-PET/BT glomus tümörlerinin görüntülenmesinde benzer özelliklere sahiptirler. Bu görüntüleme yöntemleri için süre 90 dk ile 2 saat arasındadır. Hasta vücudu baştan pelvise kadar taranır. Bu görüntüleme yöntemleri (örneğin PET/BT) birden fazla tümör veya metastaz varlığında diğer yöntemlerden üstündür (Şekil 14).



Şekil 14: Kötü huylu glomus tümörü. A: $[^{68}\text{Ga}]$ DOTATATE-PET, B: $[^{18}\text{F}]$ DOPA-PET. Tümör metastazları (baş, göğüs ve üreterlerin arasındaki siyah yuvarlak noktalar) her iki yöntemle de benzer şekilde saptanabilir. Bazı metastazlar soldaki şekildeki oklarla işaretlenmiştir ve sağdaki şekildekilerle tutarlıdır.

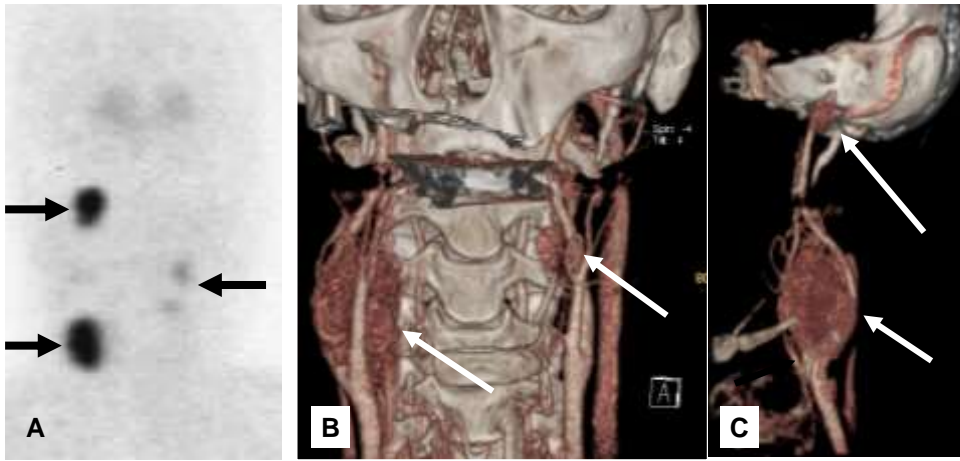
Bu tümörlerin tanısında MRI anjiyografi veya BT anjiyografi diğer ek yöntemlerdir.

Programlı bir inceleme için dikkat edilecek hususlar

Hormon çalışmalarının ve görüntüleme yöntemlerinin tanı için hangi yöntem veya yöntemlerin kullanılması gerektiği konusunda karışıklığa neden olur. Feokromositoma için

hormon incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri birbirlerini tamamlayıcıdır. Nükleer tıp yöntemleri tanının doğrulanması ve cerrahi hazırlık için birden fazla tümörün dışlanması için kullanılır.

Programlı bir inceleme için dikkat edilecek hususlar inceleme testlerinin süresi ve kullanılacak radyonüklidlerin üretimi ve teminini kapsar. MIBG sintigrafisi 24 saatlik bir inceleme zamanı gerektirirken, DOPA PET yalnızca 1 saatlik bir süre gerektirir. Bununla birlikte katekolaminlerin ölçümleri günlük olarak yapılamamaktadır.



Şekil 15: Kafa tabanı ve baştaki üç tümörün anjiyografi-BT ile görüntülenmesi. [^{18}F] DOPA-PET (A) ve anjiyografi-BT (B, C) glomus jugulare tümörleriyle birlikte (A ve C) ve iki taraflı glomus karotikum (A, B, ve C). Kaynak: Hoegerle S ve ark. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-94, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.

8. Feokromositomalar ve glomus tümörleri için ameliyat öncesi hazırlık

Ameliyat öncesi hazırlık tam kan sayımı, kan pıhtılaşma testleri ve EKG tetkiklerini içerir. Ek olarak kan basıncının normalleştirilmesi gerekir. Kan basıncının uzun dönemli ölçümlerinin yapılması gerekir. Alfa blokerlerin kan basıncının tedavisinde önemli bir rolleri vardır çünkü katekolaminlerin etkilerini engellerler. Alfa blokerler kan damarlarında genişlemeye neden olurlar ve bu nedenle kan basıncı çok düştüğünde bayılma riski taşırlar. Hasta özellikle tedavi başlangıcında yakın izlenmeli ve bol sıvı almalıdır. Hastanın başlangıçta ilk 30-60 dk içinde 1 litre ve sonrasında günlük 3 litre sıvı alması önerilmektedir. Alfa blokerler tedavisi; başlangıç dozu günde 3 defa 10 mg olmak üzere phenoxybenzamine (ticari ismi Dibenzylin) verilmelidir. Kan basıncının normale gelmesi için doz günde 3 defa 20 mg -30 mg 'artırılabilir.

Ameliyat sırasında katekolamin üreten tümörlerin manipülasyonu aşırı miktarda hormon salınımına neden olabilir. Ameliyat sırasında ciddi kan basıncı artışından hastaları korumak için geleneksel olarak phenoxybenzamine kullanılır. İlaçların ameliyattan bir hafta öncesinde başlanması önerilir. Nabız basıncı yüksekliği sebat eden hastaların tedavisine alfa bloker tedavisi başlandıktan sonra beta bloker eklenmesi önerilir. Ameliyat öncesi 24 saat süre ile kan basıncının normal olması gerekmektedir.

Bununla birlikte ameliyat öncesi ilaçlar ile hazırlığın etkisi kesin olarak kanıtlanmamıştır. İlaç tedavisi başlanılmış (yüksek doz ilaca rağmen) olmasına rağmen ameliyat sırasında ciddi kan basıncı artışı olasılığı nedeni ile, ilaçlar ile yapılan hazırlık konusunda soru işaretleri vardır. Malesef günümüzde hastaların tedavi edilip edilmemesi konusunda net cevaplar bulunmamaktadır. Bazı doktorlar tedaviyi önerirken, bazı hekimler tansiyon düşürücü ilaçların verilmesine karşı çıkmaktadır.

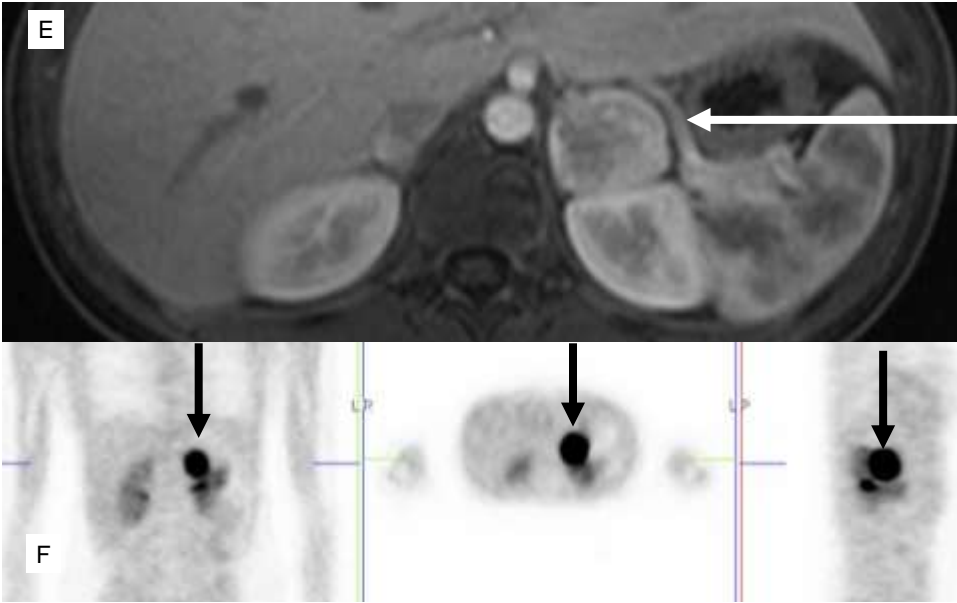
Ameliyat genel anestezi altında yapılmaktadır. Sıklıkla da ameliyat öncesi, yakın kan basıncı takibi yapılabilmesi için el bileğindeki atardamara bir kateter takılmaktadır. Ameliyat sırasında katekolamin salınımı olma ihtimali nedeni ile kan basıncının düzenlenmesi için boyundaki büyük toplardamarlardan birine de ikinci bir kateter takılmaktadır. Bu kateterler kan basıncı artışının erken fark edilebilmesi ve yüksek kan basıncı durumunda ilaçların daha hızlı ve etkili bir şekilde verilmesi amacı ile anestezi uzmanı tarafından kullanılır.

Tecrübeli merkezlerde ameliyat sonrası hastalar yoğun bakım ünitesinde 2–3 saat izlendikten sonra normal hasta odasına alınırlar. Nadiren bazı olgular 24 saat süre ile yoğun bakım ünitesinde takip edilirler.

9. Feokromositoma ameliyatı

Adrenal bez tümörleri

Feokromositoma ameliyatları son birkaç yılda olumlu yönde oldukça değişmiştir. Feokromositomanın cerrahi tedavisi için minimal invaziv girişimsel cerrahinin kullanıma girmesi bir kilometre taşı olmuştur (Şekil 16). Bir çok feokromositoma ya bir adrenal bezdedir veya adrenal bezlere çok yakın komşuluktadır (adrenal bez dışı periton arkasında). Ameliyattaki giriş noktası ya karından (örneğin laparoskopik) veya sırt bölgesindedir (örneğin retroperitoneoskopik). Endoskopik cerrahi yeterli pratik gerektirir ve yalnızca deneyimli ve adrenal bezlerin minimal invaziv cerrahisi konusunda uzmanlaşmış cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Minimal invaziv cerrahinin tüm feokromositomalı hastalar için kullanılması gerektiğinin vurgulanması önemlidir, günümüzde açık cerrahi eskimiş bir yöntem olarak algılanmaktadır. Aynı şekilde adrenal bez dışı feokromositomalar da endoskopik teknikler ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Adrenal bezlerin minimal invaziv cerrahisi genel anestezi altında yapılmaktadır, ameliyat sonrası ağrı oldukça az olduğu kadar anestezi sonrası hastanın kendine gelmesi de daha kısa sürede olmaktadır. Bundan dolayı ameliyatın yapıldığı gün ağızdan beslenmek, tam olarak yürümek mümkün olmaktadır. Hastanede ortalama kalış süresi 3-5 gün olmaktadır. Enfeksiyon veya kanama gibi komplikasyonlar oldukça nadirdir. Bilimsel raporlar minimal invaziv adrenalectomi süresinin geleneksel açık ameliyattan daha uzun olmadığını göstermiştir. Endoskopik adrenal cerrahisi kamera ve cerrahi malzemenin kullanımı için 5–10 mm uzunluğundaki 3–5 adet deri kesisi gerektirir. Tümörün bulunmasında güçlük yaşanan olgularda endoskopik ultrasonografi kullanılabilir. Endoskopik cerrahideki ilerleme tümörlerin endoskopik bir kesiden alınması imkanı sağlamaktadır (SARA-tekniki olarak adlandırılmaktadır). Bu yaklaşımda tüm malzemeler tek bir küçük insizyondan geçmektedir (resim 16).



Şekil 16: Açık (A, D) ve endoskopik (B, C) feokromositoma cerrahisinden sonra yara izleri. A: Böbrek üstü bezi yerleşimli feokromositoma cerrahisinden sonra yara izi. B: İki taraflı endoskopik cerrahi (arkadan) sonrası yara izleri C: Sol böbrek üstü bezinin altında yerleşimli feokromositomanın endoskopik olarak çıkarılmasından sonra durum (E'dekiyle aynı hasta). D: Babanın böbrek üstü bezlerindeki çift taraflı feokromositoma nedeniyle yapılan açık operasyondan 10 yıl sonraki durumu. E: MRG, üstten görünüm ve [¹⁸F] DOPA-PET (F), önden, üstten ve yandan görünüm. (C'dekiyle aynı hasta).

Mümkün olduğunda adrenal bez yerleşimli feokromositomaların rezeksiyonu sırasında adrenokortikal fonksiyonların korunması gerekmektedir (adrenal koruyucu veya kısmi adrenalectomi şeklinde adlandırılmaktadır). Bu normal adrenal bez dokusu olmaksızın tümörün alınması gerektiği anlamına gelir. Bu tip fonksiyon koruyucu cerrahi özellikle iki taraflı feokromositoması olan hastalar için önem arz etmektedir. Bu gibi hastalarda iki tarafta da mümkün olduğu kadar normal doku korunmalıdır. Minimal invaziv cerrahinin organ ve dokuların büyütülmüş görüntülerini sağlaması endoskopik adrenal cerrahinin normal adrenal doku ve tümör dokusunun ayırt edilmesini kolaylaştırır. Bundan dolayı adrenal fonksiyon koruyucu cerrahi endoskopik olarak yapmak deneyimli ellerde göreceli olarak kolaydır. İki taraflı feokromositoması olan on hastanın dokuzunda kısmi adrenalectomi sonrası yeterli kortizol üretimi olduğu gösterilmiştir. Sadece çok büyük (örneğin > 6-8 cm) iki taraflı tümörlerde fonksiyon koruyucu cerrahi mümkün olmayabilir.

İki taraflı yapılan cerrahi sonrasında adrenal bezlerin yeterli miktarda kortizol üretebildiği ACTH testi ile kontrol edilmelidir (takip kısmına bakınız, bölüm 12)

Takip/ İkinci cerrahi

Feokromositomanın, cerrahi uygulanan bölgede tekrarlaması sonrası ikinci bir ameliyat cerrahlar için özel bir problem oluşturmaktadır. İlk ameliyat sonrasında ameliyat bölgesinde oluşmuş skar (iyileşme dokusu) ikinci bir ameliyatı güçleştirmektedir. İkinci ameliyat için en iyi yaklaşımın sırttan endoskopik yaklaşım olduğu kanıtlanmıştır. Retroperitonoskopik teknik ile tekrarlayan feokromositomalar güvenli bir şekilde alınabilir.

Çocukluk çağındaki tümörler

Feokromositoma ve Glomus tümörleri çocuklarda nadir olarak gözlenir. Bununla birlikte, bu tümörler erişkin ve ergenlerdekine benzer bölgelerde bulunurlar. Hastaların boyutları cerrahi işlemi güçleştirebilir. Fakat genellikle minimal invaziv cerrahi çoğu zaman uygulanabilmektedir.

Adrenal dışı karın tümörleri ve mesane tümörleri

Adrenal tümörlerin büyük çoğunluğu adrenal bezler veya karında bulunan büyük damarın (örneğin aort ve/veya inferior vena kava gibi ana toplardamar) yakın komşuluğunda bulunmaktadırlar (resim 4B, 17, 51). Bazı tümörler ayrıca büyük damarların arasında

bulunmaktadırlar. Bu tür ameliyatlar cerrahlar için problem teşkil etmektedir. Cerrah en iyi ve en güvenilir yönetime (açık veya endoskopik) karar vermek zorundadır. Karar vermeyi etkileyen faktörler; tümörün boyutu, tümör sayısı (tek veya çok sayıda) veya tümörün biyolojik davranışı oluşturmaktadır. Şüphesiz ki minimal invaziv cerrahi adrenal feokromositomalarda olduğu gibi adrenal dışı feokromositomalarda da minimal ameliyat sonrası ağrı ve hızlı iyileşme gibi avantajlar sağlar. Fakat bu ameliyatlar gerçekten zordur ve seyrek olarak yapılırlar ve bu nedenle yalnızca çok deneyimli merkezlerde yapılması gerekmektedir.

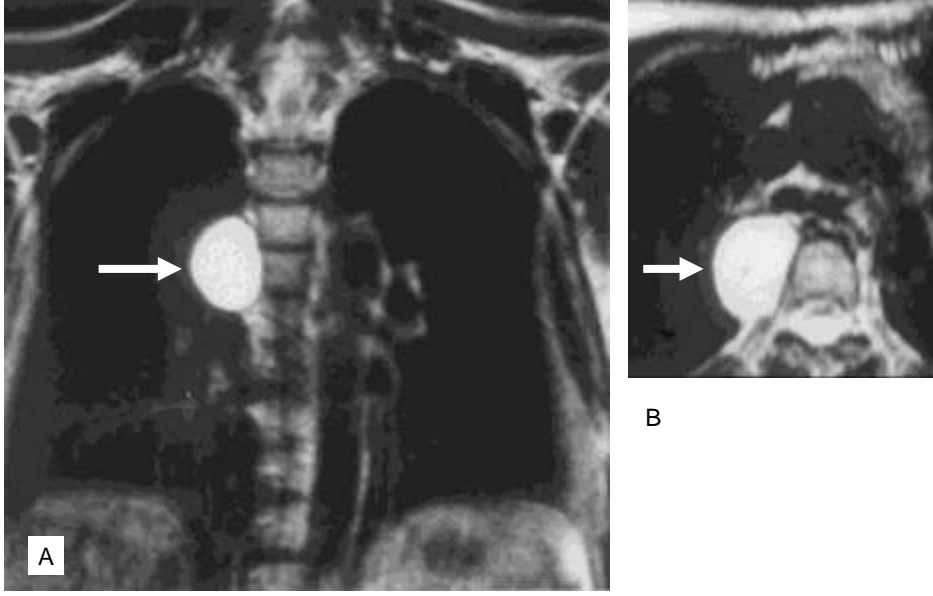
Mesane yerleşimli feokromositomalar oldukça nadirdir (Şekil 4E, 17). Geleneksel olarak bu tümörler açık cerrahi ile alınırlar. Mesaneye açılan bir delikten yapılan rezeksiyon sonrası kenarlar dikilir. Bazı seçilmiş kısıtlı sayıda hastada endoskopik cerrahi yapmak mümkün olabilmektedir.



Şekil 17: İdrar torbasında feokromositoma. Yatay düzlemde BT: Görüntünün üst kısmı öne alt kısmı ise arkaya karşılık gelmektedir. Tümör (oklar) sırttan idrar torbasına doğru genişlemektedir.

Göğüs boşluğu tümörleri

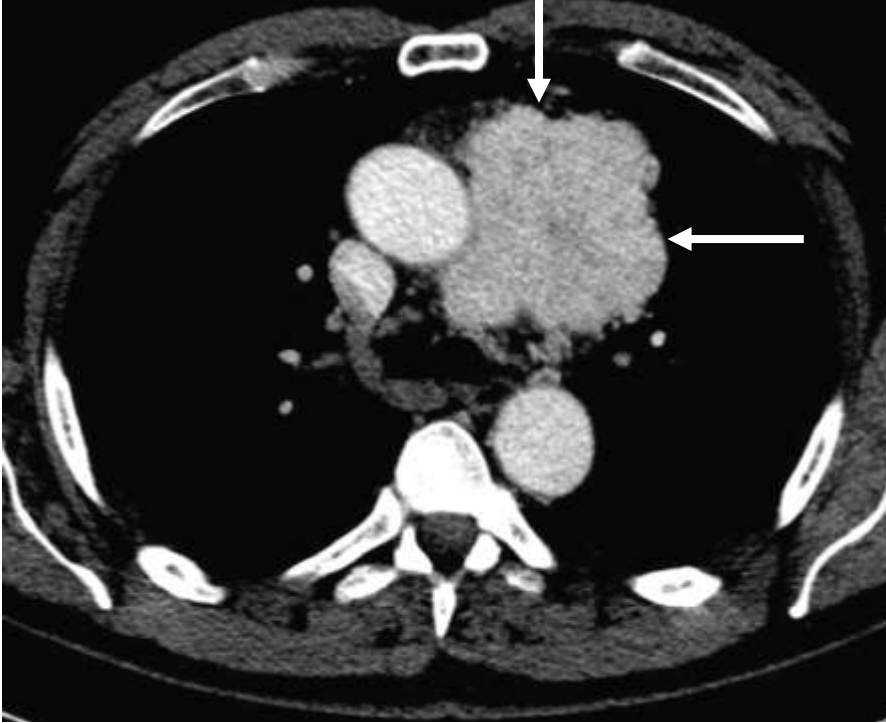
Feokromositomaların göğüs boşluğunun arka kısmına yerleşmelerine sempatik zincir tümörleri, kalbe bitişik olanlarına mediastinal bölge tümörü denir. Şekil 18 ve 61’de sempatik zincir tümörü için örnekler verilmiştir, resim 19’da kalp komşuluğundaki bir tümör için örnek verilmiştir.



Şekil 18: Göğüs boşluğunda feokromositoma (oklar). Önden (sol) ve yatay (sağ) görünüş. Tümör göğüs boşluğunun arka bölgesinde, sempatik zincir bölgesinde omuriliğin sağında yer almaktadır. Kaynak: Bender BU ve ark. J Clin Endocrinol Metab 1997, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.

Sempatik zincir tümörleri endoskopik cerrahi ile alınabilirler. Genel anestezi sırasında bir akciğer gerekli oksijeni sağlamak için solunuma devam eder. Diğer akciğer tümörün alınması sırasında alan yaratmak için söndürülür. Endoskopik malzemeler bu alana sokularak tümör alınır. Sempatik zincir yerleşimli büyük tümörler alındığında omuriliğin kan akımına zarar vermemek çok önemlidir.

Mediasten yerleşimli tümörler bir kalp cerrahı veya göğüs cerrahı tarafından ameliyat edilmelidir. Küçük tümörler genellikle komplikasyonsuz olarak alınmaktadır. Büyük tümörlerde (Şekil 19), birkaç sinirin kalıcı bir şekilde hasarlanması gibi ciddi risk taşıyan ameliyatlara göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, bazı tümörler ameliyat edilemeyebilirler.



Şekil 19: Göğüs boşluğunda feokromositoma (oklar). Yatay görünüş. Tümör göğüs boşluğunun ön bölümünde mediastinum olarak da adlandırılan bölgede büyük kan damarlarına ve sinirlere yakın yerleşimlidir.

Sessiz (belirtisiz) feokromositomaların tedavisi

Sessiz feokromositomalar belirti olmaksızın görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan tümörlerdir. Bu tür tümörler genellikle RET, VHL, SDHB ve SDHD genlerinde mutasyon taşıyan hastalarda tanımlanır. Bu hastalarda feokromositoma, tüm aile taramalarında, daha önce feokromositoması olan hastanın takibinde, ilişkili tümörleri olanlarda (örneğin tiroid medüller karsinom) veya bir mutasyon taşıyıcısı (örneğin RET geni) olduğu anlaşılan kişilerin incelenmesi sonucu tanımlanır. Günümüzde bu tümörlerin alınmasının gerekip gerekmediği tartışmalıdır. Tüm hastalarda ardışık birkaç gün kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. 24 saatlik

kan basıncı profilinin çıkarılması önerilmektedir. Tüm belirti ve bulgular göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı öneriler aşağıda belirtilmiştir.

1. Genç kadınlarda tümörün çıkarılması önerilmektedir, çünkü gebelik sırasında büyüyen uterus karın içi basıncını artırır ve bebeğin hareketleri katekolamin krizine neden olabilir. Bu durum tüm karın içi tümörleri (tüm tümörlerin %95'i) için geçerlidir
2. Bazı özel mutasyonların olumlu özellikleri sayesinde cerrahi geciktirilebilir. RET ve SDHD gen mutasyonları çok nadir olarak malign tümörlere neden olurlar. Bu cerrahinin geciktirilmesi konusunu tartışma şansı verir. VHL gen mutasyonları bazen malign tümörlere neden olurlar. Cerrahi önerilmesi için yeterli görülmemektedir. SDHB mutasyonu taşıyanlar malign tümörlerin üçte birini oluştururlar. Tümörün alınması bu hastalarda önerilmektedir.
3. Katekolaminler veya metanefrinler normal veya artmış olabilirler. Bu tümörün kana hormon salgılaması konusunda fikir verir. Yüksek hormon düzeyinin cerrahi karar alınması konusuna etkisi net değildir. Bununla birlikte birçok doktor böyle bir durumda cerrahi yapılmasını önermektedir.

10. Glomus tümörlerinde cerrahi

Baş ve boyun glomus tümörleri (veya baş boyun paragangliomaları) iyi tanımlanmış bir hastalık grubudur. Bu tümörler ateş basması ve tansiyon yüksekliği gibi genel belirtilerinin olmaması, büyümeleri sonucu komşu yapılara yayılmaları ve baskı uygulamaları gibi özellikleri ile dikkat çekmektedirler. Parasempatik sinir sisteminden köken alırlar ve histolojik boyalar ile zayıf boyanırlar (non-kromafin). Bu paraganglial tümörlerin büyük bir bölümü kulak burun boğaz cerrahları, bazen damar cerrahları ve beyin cerrahları tarafından ameliyat edilirler.

Glomus karotikum tümörleri en yaygınlarıdır (resim 7, 12, 20). Bunlar ortak karotik arter ve eksternal ve internal karotik damarlarının çok yakınında yer alırlar. Ayrıca baş boyun bölgesindeki büyük toplar damarlar ve sinirler ile de yakın komşuluk halinde olurlar. Bu tümörler çok kanlanırlar ve tüm paraganglial tümörler birçok küçük kan damarı içerirler

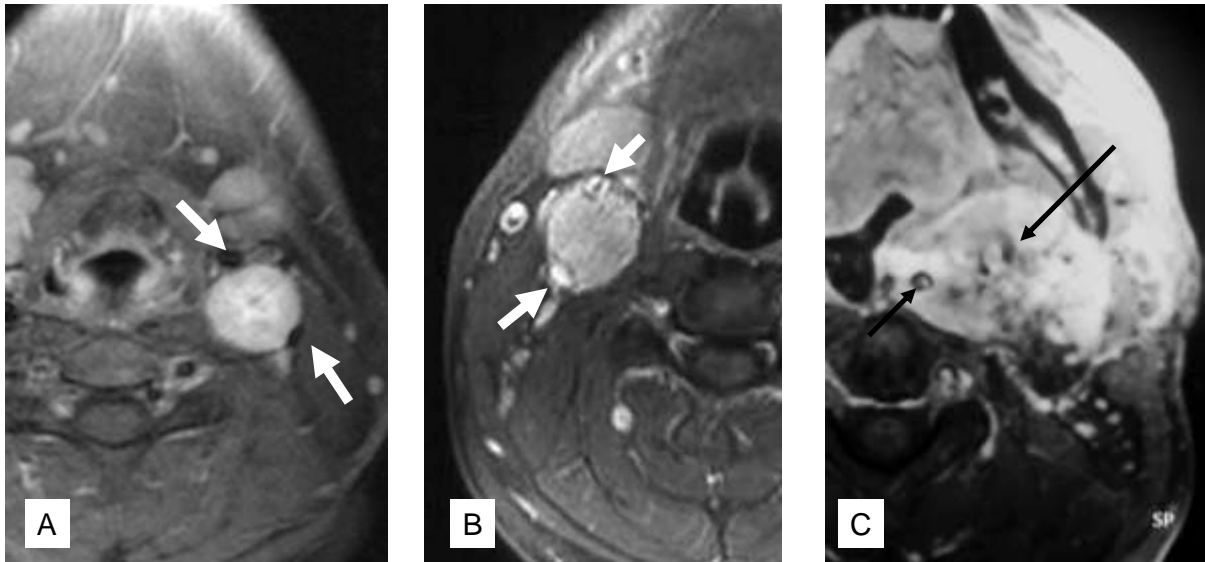
Karotid glomus tümörlerinin yayılımlarına ilişkin özel bir sınıflama cerrah Shamblin adıyla tanımlanmaktadır (resim 20): Shamblin sınıf I (resim 20A): tümörler büyük kan damarlarının yakın komşuluğundadır (eksternal ve internal karotid arterler); Shamblin sınıf II (resim 20B): tümörler büyük kan damarlarının etrafını sarmaya başlamıştır; Shamblin sınıf III (resim 20C): kan damarları tümör içindedir ve tamamen tümör tarafından sarılmıştır.

Karotid glomus tümörlerinin cerrahisi bu tümörlerin büyük damarlara olan yakın komşulukları ve birçok küçük damarın infiltre edilmiş olması nedeniyle oldukça problemlidir. Bu tür ameliyatlar teknik olarak çok zor ve zaman alıcıdır. Bir yandan çevrelenmiş olan damar ve sinirlerin zarar görmemesi gerekirken; bir yandan da tümörün atar ve toplardamarlarının kesilmesi gerekir. Ciddi kanama, kafa çiftlerinin (kraniyal sinirler) hasarlanması bilinen komplikasyonlardır. Özellikle vagal sinirin hasarlanması yutma güçlüğü ve boğazda rahatsızlık hissine neden olmaktadır.

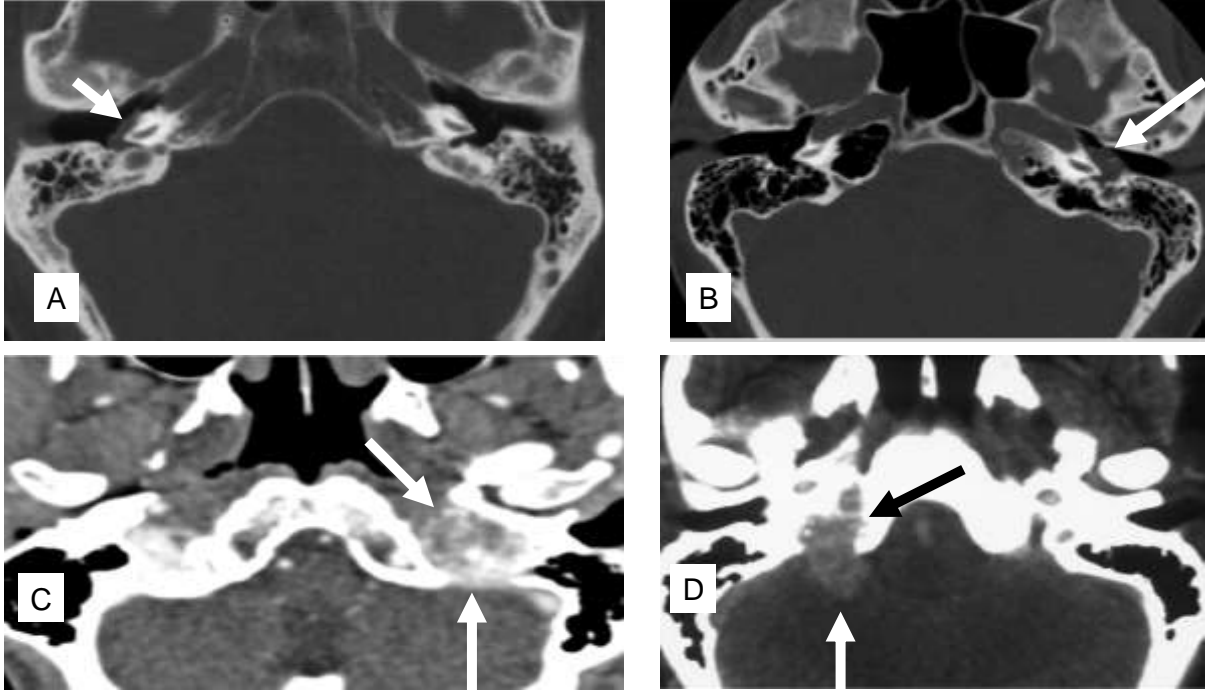
Juguler ve timpanik glomus tümörleri daha az görülen tümörleridir (resim 21). Bu iki yapı birbirine yakın olduğu için bazen bu tümörler jugular-timpanik tümör olarak adlandırılır. Bu tümörler baş-boyun-kulak cerrahı Fisch tarafından dört evre (evre A-D) şeklinde sınıflandırılmışlardır. Evre A'dan evre D'ye jugular ve timpanik tümörlere örnekler resim 21A-D'de verilmiştir. Sınıflandırma ameliyat için hazırlığa ve ameliyat sonrası sonuçların

karşılaştırmasına yardımcı olur. Bu tümörü olan hastalar her kalp atımında kulak çınlamasından (pulsatil tinnitus) ve etkilenen kulakta işitme kaybından müzdarip olurlar. Bu tümörler ayrıca önemli atardamarlar, toplardamarlar ve sinirlerin yakın komşuluğunda bulunurlar (örneğin vagal ve fasial sinir gibi). Cerrahlar için bu tümörlerin ameliyatı oldukça zordur. Kalıcı hasarlar tümörle gelişebildiği gibi cerrahi ile de meydana gelebilir.

Moleküler genetik alanındaki gelişmelerin glomus tümörlerinin tedavisine önemli etkileri olacaktır. SDHB, SDHC ve SDHD genlerinde mutasyon taşıyan hastalarda glomus tümörleri olması açısından yüksek risk taşırlar ve radyolojik olarak incelemeler bu tümörlerin henüz belirti vermedikleri dönemde tanınmasına olanak sağlar. Tümör davranışı konusunda bilginin olması cerrahinin zamanlaması konusunda bize yardımcı olacaktır. Bölüm 14’de paraganglial sendrom ve moleküler genetik tanı konusunda ek bilgiler verilmiştir.



Şekil 20: Glomus karotikum tümörleri için Shamblin sınıflamasının örnekleri. A: Shamblin sınıf I sol taraflı tümör. B: Shamblin sınıf II sağ taraflı tümör. C: Shamblin sınıf III sol taraflı tümör. Oklar büyük kan damarlarına, internal karotis arterine ve external karotis arterine işaret etmektedir. Tümörün dışında (A), tümörün bitişiğinde (B) ve tümörün içinde (C). C için kaynak: Neumann ve ark. N Engl J Med 2002;346:1459-66, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.



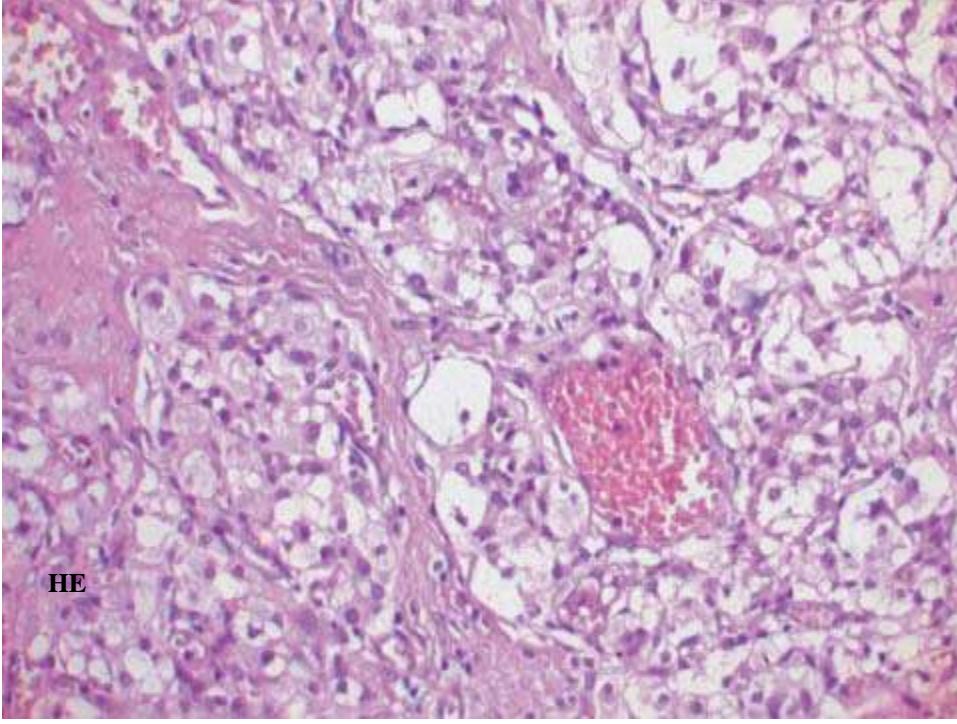
Şekil 21: Petroz kemik bölgesinde kafa tabanında glomus tümörleri. Fisch'e göre evreler (evre A-D). Evre A ve B tümörler glomus timpanikumdan köken alır, evre C ve D tümörler glomus jugulareden köken alır. A: Sağ glomus timpanikumun Fisch evre A tümörü, orta kulak bölgesinden BT yatay kesit. B: Sol glomus timpanikumun Fisch evre B tümörü, orta kulak bölgesinden BT yatay kesit. C: Sol glomus jugularenin Fisch evre C tümörü, orta kulak bölgesinden BT yatay kesit. D: Sağ glomus jugularenin Fisch evre D tümörü, orta kulak bölgesinden BT yatay kesit. Kaynak: Offergeld ve ark. Clinics 2012, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen "Seçilmiş Kaynaklar" bölümüne bakınız.

11. Dokuların mikroskop ile incelenmesi (Histoloji)

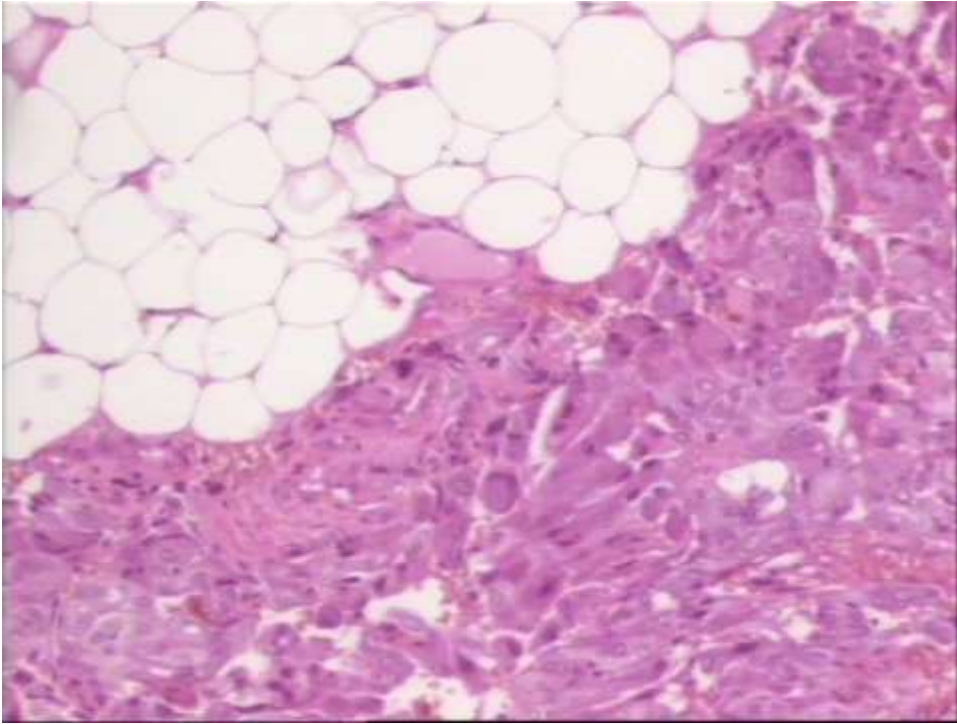
Feokromositoma ve paraganglioma tümörleri esas hücreler (*chief cell*) ve bunları destekleyen hücrelerin (*sustentacular cells*) oluşturduğu adacıklardan (Zellballen) meydana gelir. Katekolamin sentezleyip depolayan esas hücreler genellikle büyük ve belirgin bir çekirdeğe sahip olup farklı boyutlarda bulunurlar. Kromogranin ile boyanmaları hormonal olarak aktif bir tümör olduklarını gösterir. Küçük bir çekirdeğe sahip destek hücreleri ise iğsi şekildedir. Bu tümörlerin tipik bir özelliği kılcal damarlardan zengin olmaları ve bazen büyük kan damarı içermeleridir. Feokromositoma dokusu incelendiğinde ölü dokular ve yağ dokusundan meydana gelen izler şeklinde unsurlar bulunabilir.

Tümör genellikle hücre adacıkları şeklinde büyür ve kan damarları açısından zengindir (Şekil 22). Diğer birçok tümörün aksine, mikroskopik inceleme ile iyi huylu ve kötü huylu ayırımı yapmak mümkün değildir. Mevcut tümörü kötü huylu olarak adlandırabilmek için vücudun başka yerlerine sıçramış olması (metastaz) gerekir. Tümörün sıçrayabileceği yerler arasında lenf düğümleri ve çoğunlukla akciğer, karaciğer veya kemikler olmak üzere diğer organlar (uzak metastaz) bulunmaktadır.

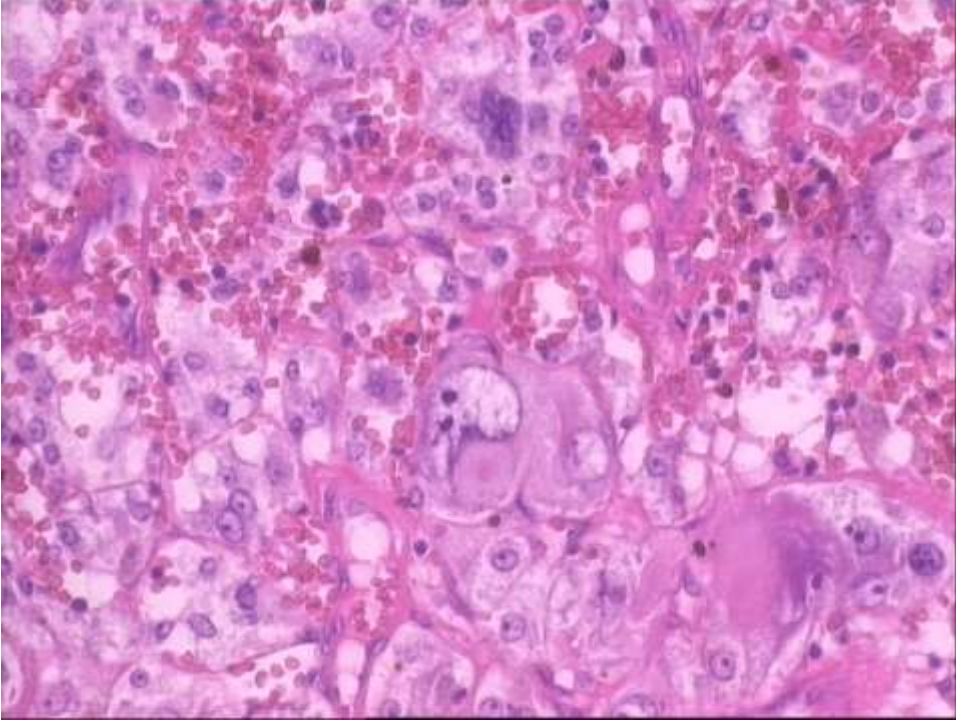
Tümörün kötü huylu olduğunu düşündüren, kesin olmayan bulgular arasında civarındaki yağ dokusuna doğru ilerleme (şekil 24), hücre çoğalmasının yüksek derecede olması, hücre şeklinin düzensiz olması, hücre çekirdeğinin normalden farklı olması (şekil 25) ve kan damarlarının içine doğru ilerleme bulunmaktadır.



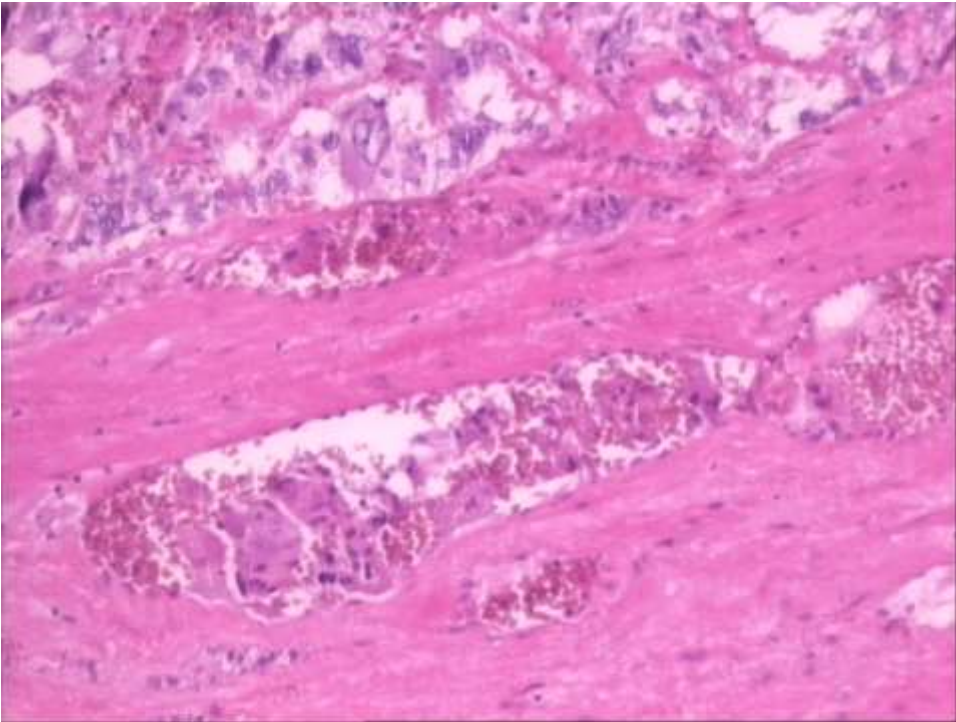
Şekil 22: Feokromositoma histolojisi. Tümörün yoğun kırmızı kan hücreleri içeren kan damarına bitişik içiçe geçmiş yapısı görülmektedir.



Şekil 23: Feokromositoma histolojisi. Çevreleyen yağ dokusunun infiltrasyonu (böbrek üstü bezi dışı yayılım), tümörün yağ dokusuna invazyonu (şeklin sağ alt kısmı) görülüyor.



Şekil 24: Feokromositoma histolojisi. Çekirdeğin farklı şekilleri. Tümör hücreleri farklı büyüklüklerde çekirdekleri vardır.



Şekil 25: Feokromositoma histolojisi. Bir tümörün kan damarına invazyonu. Etkilenmiş damarda tümör dokusu (şeklin sol üst kısmı) ve tümör adacıklarıyla birlikte kırmızı kan hücreleri.

Mikroskopik inceleme bir patoloğ tarafından gerçekleştirilecek ve bir skora sistemi kullanılacaktır. En sık kullanılan skora sistemi Thompson tarafından geliştirilmiştir (tablo 2). Bu skora sistemi tümörlerin kötü huylu olup olmadıklarını değerlendirmek için kullanılır. Öte yandan, bu sistem herkes tarafından kabul görmemiştir.

Bu skora sisteminin dikkatli bir şekilde kullanılmaması hastaların tedavisi konusunda belirsizliğe yol açabilir. Skora sistemi takip için bir dereceye kadar faydalı olabilir. Cerrahın tümörün tamamının çıkarıldığı yönünde bilgi vermesine karşın patoloğlar organın tümünü gzleyemebilirler. Bu şekilde belirsizlikler söz konusu olduğunda cerrahın tecrübesine daha çok güvenilmelidir.

Tablo 2: İyi huylu ve kötü huylu feokromositoma değerlendirmesi için doku yapısının değerlendirildiği skora sistemi (PASS= Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score=Bbrek st bezi feokromositomaunun ölçeklendirilmiş skoraması). PASS <3...iyi huylu tümör, PASS>4...kötü huylu tümör (Thompson, Am J Surg 2002;26:551-556)

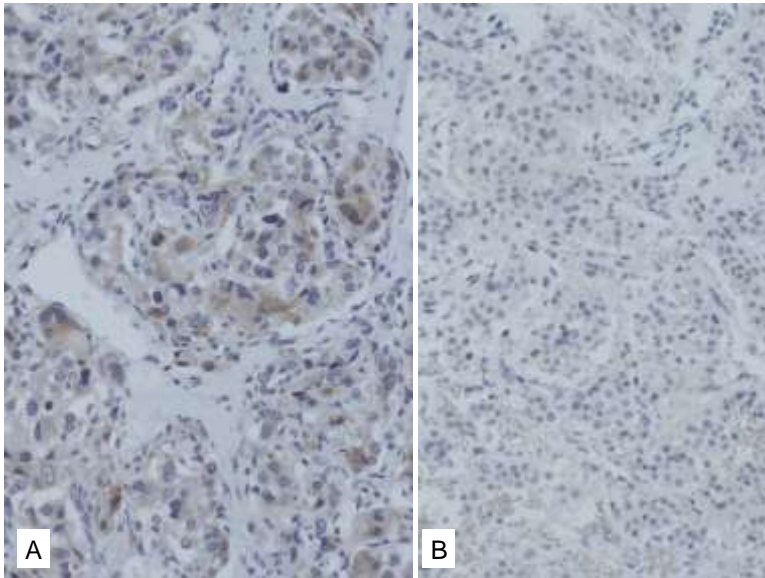
Özellik	Skor
Yaygın büyüme/büyük hücre adaları	2
Normalden farklı mitoz	2
l doku varlığı	2
Böbrek st bezi dışına yayılım	2
Hücre yoğunluğunun yüksek olması	2
Damarlara yayılım	1
Tek bir hücre yapısı varlığı	2
Kapsle yayılım	1
İğsi hücreler	2
Hücre ekirdeği yapısında çeşitlilik olması	1
Büyük büyütmeli mikroskopik incelede her alanda 3'den fazla mitoz	2

İmmünolojik boyaların kullanıldığı mikroskopik inceleme

İmmünolojik boyaların kullanıldığı mikroskopik incelemede proteinleri hedef alan maddeler kullanılır. Feokromositoma ve paragangliomaların rutin mikroskopik incelemelerinde tümör ve etrafındaki dokuları birbirinden ayırmak için kromogranin boyası kullanılır.

Son yıllarda, hedef genler tarafından üretilen proteinlerin anormal bir boyanma gösterip göstermediği yönünde bilgi edinmek amacıyla için immünolojik boyaların kullanıldığı mikroskopik inceleme kullanılmaktadır. Eğer bu yöntem ile normalden farklı bir boyanma ile karşılaşılırsa, ilgili proteinin bir mutasyon nedeniyle normalden farklı bir yapıya sahip olması olasıdır. Örneğin, Anti-SDHB ile boyanma gerçekleşmesi SDHB-SDHC-SDHD proteinlerinin mevcut olduğunu gösterir (Şekil 26a). Eğer bir boyanma söz konusu değilse, bu üç genden birinde bir mutasyon olduğu düşünülür (Şekil 26b). Bu yöntem hastada hangi genin araştırılması gerektiğini değerlendirmede yardımcı olur.

Halen bu yöntem, SDHB-SDHC-SDHD proteinlerine ek olarak, MEM127, SDHA ve MAX proteinleri için kullanılabilir.



Şekil 26: Feokromositomanın immünohistokimyası. Anti-SDHB ile boyanma. Pozitif boyanma antikorum protein tanıdığı gösterir. Bu durumlarda bozulmamış SDHB, SDHC ve SDHD proteinlerini tanıyabilir. Bu 'normal' bir bulgudur. B Negatif boyanma ilgili proteinde değişikliğe işaret eder. Burada SDHB, SDHC veya SDHD genlerinde bir mutasyon olması olasıdır. Hastada SDHB geninde mutasyon saptanmıştır. Kaynak: Offergeld ve ark. Clinics 2012, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen "Seçilmiş Kaynaklar" bölümüne bakınız.

12. Ameliyat sonrası değerlendirme

Feokromositoma ve glomus tümörlerinin ameliyatı sonrasında yapılması gerekenler aşağıda belirtilmiştir:

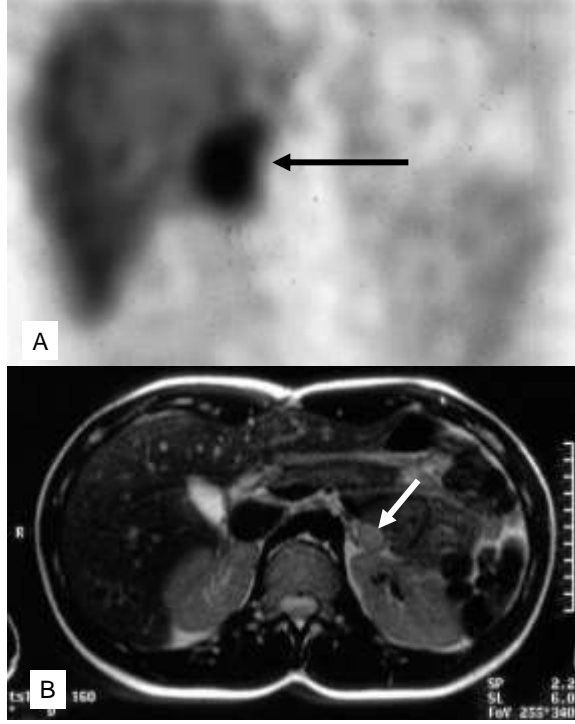
1. Cerrahi işlemin başarısını değerlendirmek
2. Olası ek tümörlerin mevcut olma riskini değerlendirmek için yatkınlığa neden olan genlerde (örneğin, RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 ve MAX) moleküler genetik testlerle mutasyon aranması
3. Mikroskopik inceleme bulgularını hasta ile tartışmak. Nadiren görülen kötü huylu feokromositoma ve glomus tümörü varlığında nükleer tıp yöntemleri ya da kemoterapi ile tedavi seçeneği gündeme gelmelidir.

Normal şartlarda, hasta cerrah tarafından tümörün tamamen çıkarıldığı yönünde bilgilendirilecektir. Bu nedenle sıklıkla klinik takip yapılmaz. Ameliyat öncesi verilen ilaçlar kesilir ve çoğu zaman olduğu üzere hasta tamamen iyileşmiş gözüyle bakılır. Öte yandan, çoğu hasta için bu yaklaşım yeterli değildir ve nadir bir tümör ile karşı karşıya kalınmış olduğundan takip önerilir. Klinik takip, feokromositomalı olgularda bir endokrinolog ya da birinci basamak hekimi tarafından yapılmalı iken glomus tümörlerinde bir kulak-burun-boğaz doktoru gözetiminde olunmalıdır.

Takipte kan basıncının ölçülmesi gereklidir. Kan basıncı değerlerinin ilaç kullanmadan normal değerlere dönmesi beklenir.

Tümörün tam olarak çıkarılmasının ardından daha önce yüksek saptanan hormonların (katekolaminler ve/veya metanefrinler) normal düzeylerine inmesi beklenir. Hormon seviyelerinin (katekolaminler ve/veya metanefrinler) ölçümü yapılmalı ve normal aralığa döndükleri görülmelidir.

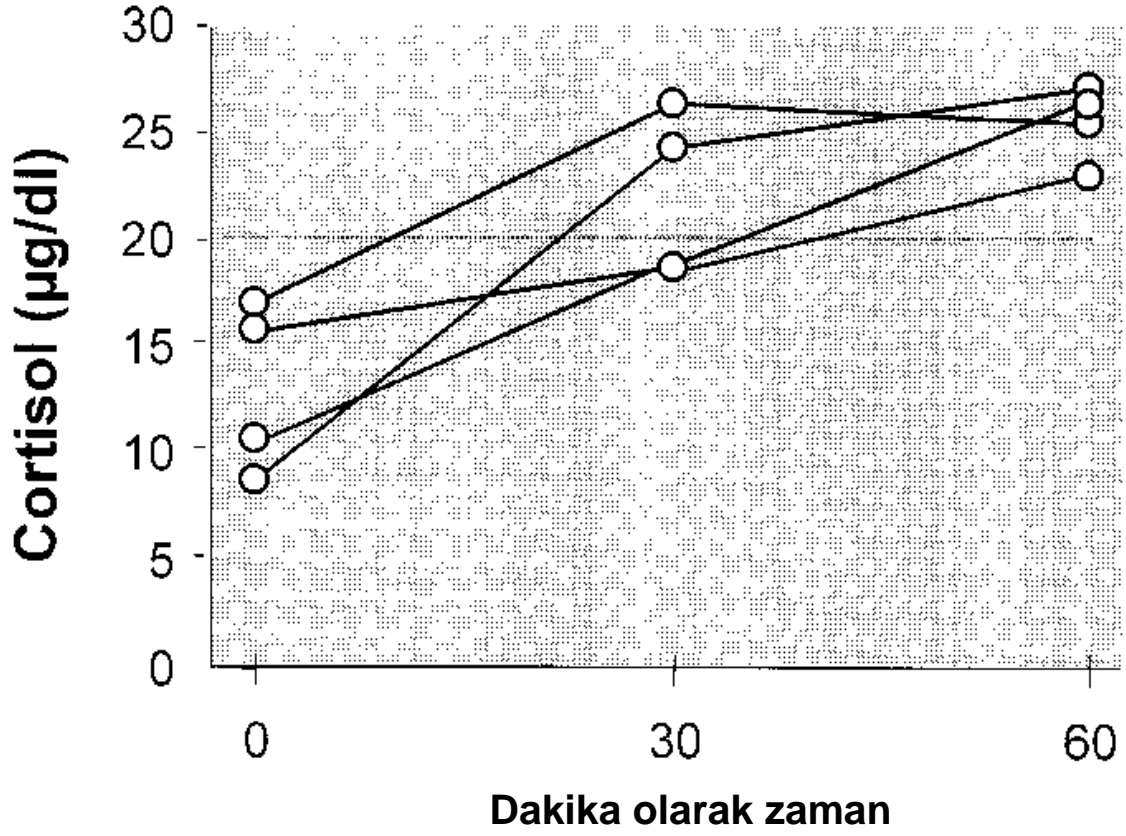
Ameliyat sonrasında, tümörün tam olarak çıkartıldığını teyit etmek için görüntüleme yöntemleri genelde kullanılmaz ve kan basıncı ile hormon düzeyleri normale dönmüşse gerek de yoktur.



Şekil 27: VHL mutasyonu olan 17 yaşında erkek hasta. 12 yaşında sağ adrenal bezin tamamen çıkarılmasından sonraki durumu. 17 yaşında sol adrenal bezdeki (altta) feokromositomanın yeterli adrenal bez dokusu bırakarak endoskopik olarak çıkarılmasından sonraki durumu. ACTH testinde normal kortizol artışı.

Çift taraflı feokromositoma cerrahisi geçirenler ya da daha öncesinde böbrek üstü bezinden tümör alınmış olan hastaların diğer böbrek üstü bezinde tümör ameliyatı yapılması gerekmesi özel bir durumdur (Şekil 27). Bu halde, hastalarda bir belirti olmasa da ACTH testi olarak anılan yöntemle adrenal hormonların yeterli olup olmadığının değerlendirilmesi gereklidir. Böbrek üstü bezinin iç kısmı (medulla) tarafından üretilmesi gereken hormonlar otonom sinir sistemi tarafından telafi edilebilmesine karşın, böbrek üstü bezinin dış kısmına (korteks) ait hormonlar başka bir organda üretilmemektedir. ACTH testi böbrek üstü bezinin dış kısmının işlev kapasitesini değerlendirir. Bu testte, hastalara ACTH (adrenokortikotropik hormon, böbrek üstü bezinin dış kısmına yönelik hormon) verilir ve 30 ile 60. dakikalarda kortizol seviyeleri ölçülür. Bu test poliklinik şartlarında yapılabilir (Şekil 28).

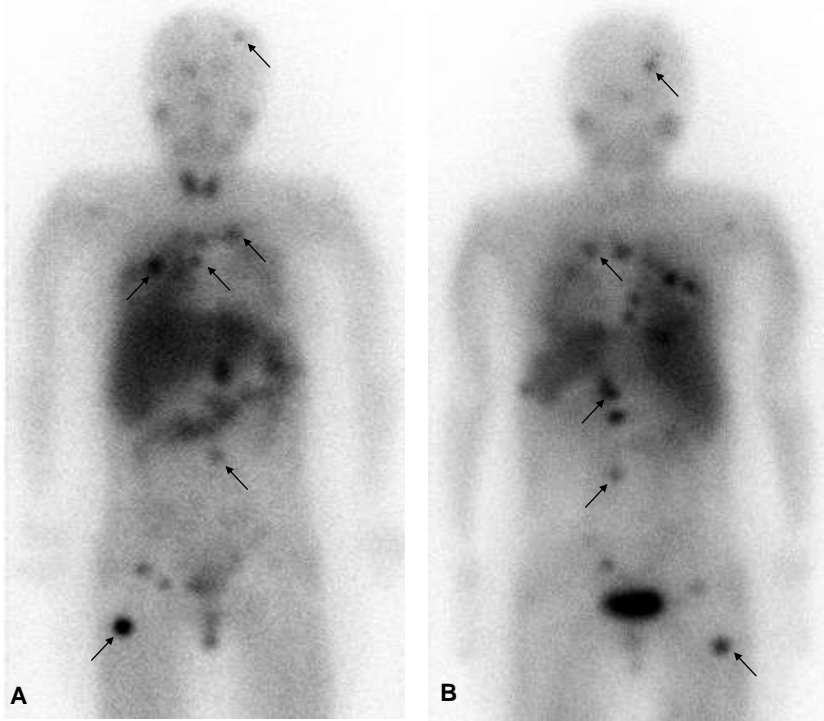
Yatkınlık yaratan genlerin birinde mutasyon olması halinde ömür boyu klinik takip gereklidir. Bu takibin nasıl yapılması gerektiği, bu broşürde ilgili tümörlerin tarif edildiği kısımlarda belirtilmiştir.



Şekil 28: Dört hastada endoskopik organ koruyucu cerrahiyle iki taraflı feokromositomanın çıkarılmasından sonra kortizol düzeyleri: ACTH verilmeden önce ve verildikten sonra ölçümler. Kortizolün 20 µg/dl'nin üzerine çıkması beklenir. Yeterli işlev yapan adrenal bezin korunduğunu gösteren ACTH sonrası belirgin kortizol artışı gösterilmektedir. Kaynak: Neumann ve ark. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2608–2610, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.

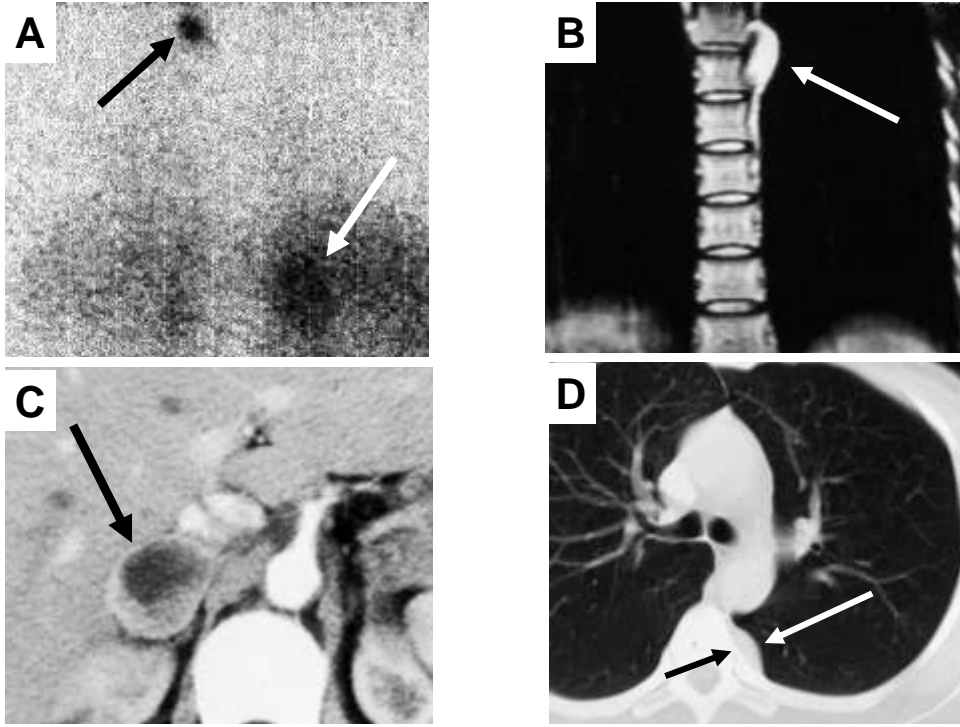
13. Kötü huylu feokromositoma ve kötü huylu glomus tümörleri

Kötü huylu feokromositoma ve glomus tümörleri iyi huylu tümörler ile benzer şekilde tedavi edilir. Feokromositomalar genelde iyi huylu tümörler olup yalnızca %5-10 kadarı kötü huyludur. Kötü huylu glomus tümörleri daha da nadir görülmektedir. Feokromositoma ve glomus tümörlerinin vücudun başka yerlerine sıçramış olması (metastaz) ve bunların mikroskopik inceleme ile teyit edilmesi durumunda kötü huylu oldukları anlaşılır. BT ya da MRI yöntemleri ve eşlik eden yüksek katekolamin düzeyleri ile de vücudun başka yerlerine sıçramış tümör odakları gösterilebilir. Bu tümör odaklarını daha kesin olarak göstermek amacıyla kullanılan yöntemler arasında [¹²³I] MIBG sintigrafisi, [¹⁸F] DOPA, [¹⁸F] FDG [⁶⁸Ga] DOTATOC ya da [⁶⁸Ga] DOTATATE-PET/BT bulunur. Kötü huylu feokromositoma ve glomus tümörleri genellikle lenf düğümleri, akciğer, karaciğer ya da kemiğe sıçrama yaparlar (Şekil 29).



Şekil 29: Malign feokromositomalı 16 yaşındaki bir hastada [¹²³I] MIBG sintigrafisi. Oklar kemik metastazlarına işaret etmektedir. A: önden görünüş. B: Arkadan görünüş. İnceleme yüksek doz [¹³¹I] MIBG ile tedavi için temeldir.

Böbrek üstü bezi dışındaki alanlarda, örneğin karın boşluğu, birden fazla feokromositoma bulunduğu hallerde bu tümörler bazen yanlışlıkla lenf düğümüne sıçrama olarak değerlendirilip kötü huylu feokromositoma teşhisi konulabilir (Şekil 30).



Şekil 30: Malign feokromositomanın yanlış tanısı [¹²³I] MIBG sintigrafisi. Arkadan görünüş (A) adrenal bez içinde yerleşimli bir feokromositomayı göstermektedir (beyaz ok). Aynı tümör C’de BT ile görülmektedir (üstten görünüş). İlave olarak, göğüs bölgesinde orta hatta üst taraftaki zenginleşme metastaz olarak değerlendirilmiştir. Bu zenginleşme şekil B ve C’de MRG (siyah ok) ile, önden görünüşte (B) ve üstten görünüşte (D) görülmektedir ve paragangliondaki tipik yerleşiminde adrenal dışı feokromositoma ile uyumludur. 33 yaşında bayan hastada SDHD gen mutasyonu saptanmıştır. SDHD mutasyonları çoklu tümörü olan hastalarda sık görülür. Kaynak: Bausch B ve ark. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1073: 122–137 (2006)_ 2006 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1353.013, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.

Tümörün başka odaklara sıçramış olması ameliyat sonrasında bir ek tedavi gereksinimi doğurur. Öte yandan, eğer lenf düğümleri tamamen çıkarılmış ya da tümörlerin mikroskopik incelemesi “olası” kötü huylu tümöre işaret ediyorsa ek tedavi gereksinimi yoktur. Bu şekildeki hastalar yakından izlenmelidirler.

En önemli tedavi cerrahidir. Tüm sıçrama odakları mümkün olduğunca çıkarılmalıdır. Diğer tedavi seçeneklerinin etkileri tartışmalıdır.

Nükleer tıp tedavisi

[¹³¹I] MIBG tedavisi, MIBG ile birleştirilmiş radyoaktif iyot-131'un sağladığı radyasyon ile gerçekleşir. Bu tedavi yöntemi [¹²³I] MIBG sintigrafisi ile sıçrama odakları saptandığında kullanılır. Her bir standart [¹³¹I] MIBG tedavisinde 3,7-11,2 GBq dozu kullanılır. Genellikle birkaç doz kullanılması gerekir. Tedavi her iki ayda bir tekrar edilebilir. San Fransisco'da bulunan P. A. Fitzgerald ve ekibi 29,6 GBq gibi yüksek bir doz kullanmaktadır. Yan etki olarak beyaz kan hücreleri ve kan pulcuklarının sayısında ciddi azalma (nötropeni ve trombositopeni) görülebilir. Bu nedenle, yüksek doz MIBG tedavisi kullanılmadan önce kök hücre toplanmalıdır.

[¹⁷⁷Lu] DOTATATE, [⁹⁰Y] DOTATOC ya da [⁹⁰Y] DOTATATE tedavileri, kötü huylu feokromositoma ve [⁶⁸Ga] DOTATOC, [⁶⁸Ga] DOTATATE-PET/BT ya da somatostatin reseptör sintigrafisi (Octreoscan) ile saptanan sıçrama odaklarında kullanılabilen seçeneklerdir. [⁹⁰Y] DOTATOC ya da [⁹⁰Y] DOTATATE tedavileri vücut yüzeyinin metrekaresi başına 1,5 GBq dozunda kullanılırken [¹⁷⁷Lu] DOTATATE tedavisi 7,4 GBq'luk sabit bir dozda kullanılır. Genellikle iki ay ara ile toplam dört tedavi verilir. [⁹⁰Y] DOTATOC ve [⁹⁰Y] DOTATATE tedavileri böbrek hasarına neden olabildikleri için önlem alınması gereklidir.

Bu tedavinin başarısını değerlendirmek kolay değildir. Hastalığın ilerlememesi halinde tedavinin başarılı olduğu düşünülür.

Kemoterapi

Kötü huylu feokromositomada kemoterapi, nükleer tıp tedavileri ile birlikte ya da nükleer tıp tedavileri başarısız olduğunda kullanılır. (Averbuch protokolü olarak da adlandırılan) Siklofosamid, vinkristin ve dakarbazin tedavisi (CVD) kötü huylu feokromositomada kullanılan standart kemoterapidir. İki gün süren bu tedavi, bir ay ara ile tedavi yanıtı ve toleransına göre 3 ila 6 defa tekrar edilir. Plazma ve idrar katekolamin düzeylerin azalması ve tümör boyutunda küçülme olması halinde tedavinin başarılı olduğu düşünülür. Hastaların %20'sinde tam gerileme (remisyon), %45'inde ise kısmi remisyon (gerileme) gözlenir.

CVD tedavisi başarısız olursa, Vindestin/DTIC, AraC, CTD&Antrasiklin veya Vepesid tedavileri ya da Kaboplatin, Vinkristin, Siklofosamid, Adriamisin ya da Temozolomid&Talidomid tedavilerinin çeşitli bileşimleri kullanılabilir.

Yeni ve deneysel tedaviler arasında HSP-90 ve hTERT inhibitörleri, Lomustin, Kapesitabin, Talidomid, Lenalidomid ya da Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus, Bevakizumab ve bu ilaçların çeşitli bileşimleri bulunur. Günümüzde bunların arasında en sık kullanılanı Sunitinib'dir.

Hastanın kendi kök hücrelerinin (otolog) korunması

Planlanan bir kemoterapi ya da yüksek doz MIBG tedavisi öncesinde kök hücrelerin toplanması önerilmektedir. Bu sayede, kemoterapi ya da MIBG tedavisi bağışıklık hücrelerinin sayısının azalması (aplazi) halinde hastanın kendi kök hücrelerinin korunması sağlanır. Bu durum özellikle tümör hücrelerinin kemik iliğine yayıldığı hallerde geçerlidir. Diğer yandan, bu hastalardan kök hücre alınması oldukça güçtür. Kök hücre alımı öncesinde genellikle G-CSF (Neupogen ya da Granocyte) ile uyarı gereklidir. G-CSF cilt altına günlük enjeksiyonlar halinde birkaç gün süreyle verilir. Kök hücrelerin siklofosamid ile uyarılması ve kana çıkmasının sağlanması günümüzde yalnızca nadir durumlarda kullanılır.

14. Moleküler genetik tanı

Moleküler tanı ya da moleküler genetik tanının amacı kalıtsal hastalıkları saptamaktır. Kalıtsal feokromositoma ya da glomus tümörlerinin saptanması uygun önlem alınmasına ve takibe olanak sağlamaktadır. Belli mutasyonların olduğu hastalar, mutasyonun bulunduğu gene bağlı olarak otonom sinir sistemi (örneğin paraganglioma tümörleri) ve bu sistem dışındaki tümörlerin (tiroid, cilt, göz, merkezi sinir sistemi, böbrek ve pankreas) ortaya çıkış yaşı, tümör yerleşimi, tümör sayısının birden fazla oluşu, tümörlerin iyi ya da kötü huylu oluşu gibi klinik sonuçları açısından daha fazla risk taşırlar.

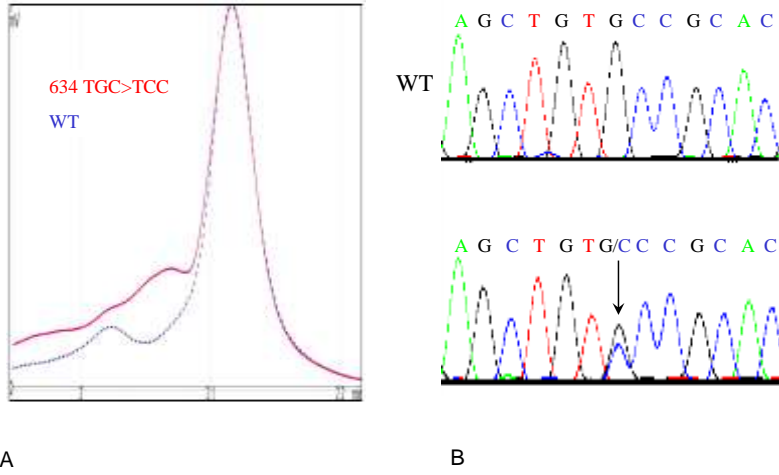
Kalıtsal feokromositoma ve glomus tümörleri ile bir grup oluşturan “klasik” hastalıklar arasında multipl endokrin neoplazi tip 2, von Hippel-Lindau hastalığı, nörofibromatozis tip 1 ve paraganglioma sendrom tip 1 ila 4 bulunmaktadır. Bu hastalıklar klinik özellikleri ile tablo 3’de özetlenmiştir. Daha detaylı bilgi ise bölüm 15-18’de sunulmuştur.

Moleküler genetik analiz

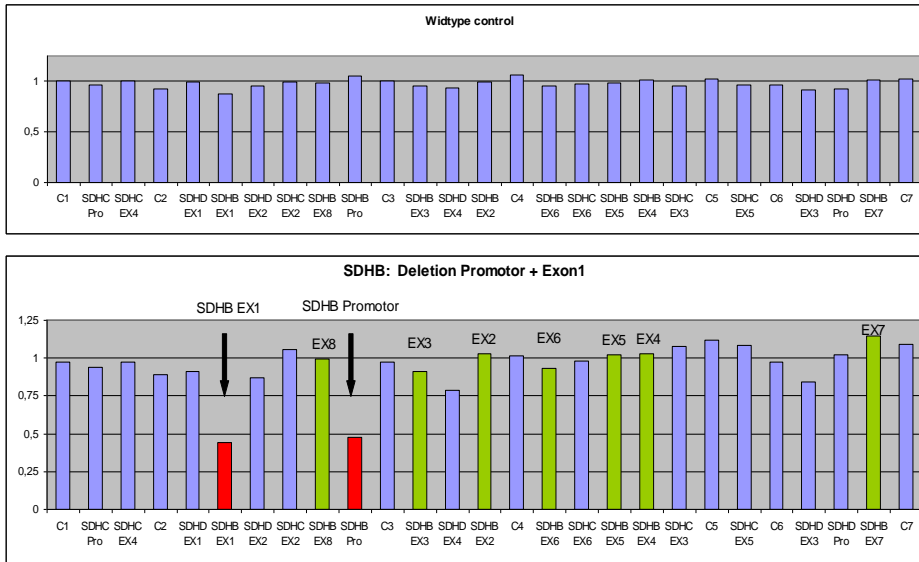
Moleküler genetik analiz yöntemi basit prensiplere dayanır. DNA gibi genetik materyallerin analizi için bir kan örneği kullanılır. İlgilenilen gene bağlı olarak, proteine dönüşümü sağlayan kodlama bölgelerinin (ekzon) bir ya da birkaç ufak parçası özel bir yöntem (PCR) kullanılarak çoğaltılır ve incelenir. Bu parçalara dizi analizi uygulanır. Dizi analizi daha pahalı bir yöntem olduğu için ilgilenen gende bir mutasyon ya da polimorfizm olup olmadığını belirlemek için başka yöntemler kullanılır. DHPLC (*Denaturing High-Performance Liquid Chromatography*-Denatüre edici Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi) olarak adlandırılan yöntem ile elde edilen eğrilerde normal bulgular ile anormal bulgular karşılaştırılır (Şekil 31). Bir gendeki büyük kopmaların (örneğin bir ya da birkaç ekzon) saptanmasında MLPA (*multiple ligation-dependent probe amplification*-birden fazla ligasyon bağımlı prob çoğaltma) ya da QMPSF (*quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments*-floresan özellikteki kısa parçaların kantitatif yolla multipleks PCR) (Şekil 32). kullanılır. İlgili genlerde bulunan ve burada bahsedilecek tüm mutasyonlar Bölüm 22’te bir tablo olarak özetlenmiştir.

Tablo 3. Feokromositoma ve glomus tümörlerinin bulunduğu kalıtsal hastalıklar

	MEN 2	VHL	NF 1	PGL1	PGL3	PGL4
Ortalama tanı yaşı	<30 yaş	30 yaş	40 yaş	30 yaş	40 yaş	30 yaş
Tek/birden fazla tümör	%33 / %67	%42 / %58	%83 / %17	%26 / %74	%89 / %11	%72 / %28
Böbrek üstü bezi/karın boşluğunda ancak böbrek üstü bezi dışında	Neredeyse tamamen böbrek üstü bezinde	%88 / %12	%94 / %6	%53 / %21	Çok nadir	%28 / %50
Göğüs duvarı yerleşimli feokromositoma	Çok çok nadir	Nadir	Çok nadir	%18	Çok nadir	%9
Glomus tümörleri	Çok nadir	Çok nadir	Çok nadir	%79	%100	%31
Kötü huylu hastalık	%4	Nadir	%12	Nadir	Gözlenmemiştir	%35
Diğer tümörler	Medüller tiroid karsinomu, Hiperparatiroidizm	Retinal anjiyom, merkezi sinir sisteminde hemanjiyoblastom, böbrek karsinomu, adacık hücre tümörleri	Nörofibrom, İris Hamartomu, Sinir kılıfı tümörleri	-	-	Nadiren böbrek karsinomu
Kalıtım	otozomal-dominant (sadece erkek taşıyıcıların çocuklarında)	otozomal-dominant	otozomal-dominant	otozomal-dominant	otozomal-dominant	otozomal-dominant
Gen isimleri	RET	VHL	NF1	SDHD	SDHC	SDHB



Şekil 31: Kromatografi (DHPLC yöntemi de denir) ve sekanslama. A: DHPLC. Kırmızı eğri ile noktalı normal eğri arasında belirgin bir fark görülebilir. B: İlgili sekanslama üstte normal bulgular (vahşi tip) ve altta çift pik mavi (C= sitozin) siyah (G= guanin) (ok). Kaynak: Neumann ve ark. N Engl J Med 2007;357:1311-5, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.



Şekil 32: MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification) yöntemi kullanarak SDHB geninde büyük bir delesyonun doğrulanması. Üstte: normal bulgular. Altta: mutasyon. İncelenen bölgede 2 genden biri veya bir ekzonun kayıp olması bekleniyor. Barın yüksekliğinin yarıya inmesi mutasyona işaret eder. Bu grafik SDHB ekzon 1 (SDHB Ex 1) ve önceki promotör (SDHB promotör) mutasyonlarını göstermektedir (kırmızı barlar, oklar). SDHB geninin diğer ekzonları yeşildir ve 1 boyuna ulaşır (= 100 %).

Aday genlerin yapısı ve analizi

MAX geni

TMEM127 geni de kalıtsal paraganglioma tümörlerinde saptanan yeni bir gendir. SDHD geninde bulunan 3 ekzonun analizi pahalıdır ve çok zaman alır. SDHA geni mutasyonları 30 yaşın altında tanı alan hastalarda, birden fazla tümörü olanlarda, böbrek üstü bezi dışında tümörü olanlarda ve kötü huylu tümörlerde saptanmaktadır. Bu konu ile ilgili günümüze kadar biriken bilgi kısıtlı olduğu için bu gendeki mutasyonların ne zaman araştırılması gerektiğine dair bir plan bulunmamaktadır.

NF1 geni

NF1 geni en büyük genlerden biridir. Altmış adet ekzon içerir. Feokromositoma ile ilişkili olan mutasyonlar tüm gen boyunca bulunabilmektedir. Ek olarak, NF1 geninden büyük kopmalar olması sonucunda da feokromositoma geliştiği bildirilmiştir. NF1 mutasyonu ile ilişkili feokromositoma bulunan tüm hastalarda nörofibromatozis tip 1'e özgü cilt belirtilerinin mevcut olması önemlidir. Bu nedenle, hâlihazırda çok pahalı olan NF1 geni mutasyon analizi önerilmemektedir.

RET geni

RET geni, "Çok sayıda endokrin tümör hastalığı tip 2" (*multiple endocrine neoplasia type 2-MEN2*)'ye yatkınlık yaratan mutasyonların araştırılması amacıyla analiz edilir. Bu hastalık ile ilgili bilgiler Bölüm 15'de bulunmaktadır. RET geni, hasta ya da aile bireylerine medüller tiroid kanseri teşhisi konusunda analiz edilmelidir. Diğer yandan, aile öyküsü olması tek dayanak değildir ve feokromositoma ilk belirti olarak karşımıza çıkabilir.

RET geni 21 ekzondan meydana gelir. MEN2'li hastaların neredeyse tamamında RET geni mutasyonları saptanır. Bu mutasyonlar 21 ekzonun birkaç tanesinde bulunur ve mutasyon aranırken bu ekzonlar analiz edilmelidir. Bu birkaç mutasyonun bazılarına çok sık, bazıları daha az sıklıkla, bazıları da sadece birkaç olguda rastlanılır.

RET genindeki tüm mutasyonların listesi internette bulunabilir:

http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m.

Mutasyonların çoğu (MEN 2'li hastaların %75'i) 11. ekzonda 634. kodonda bulunur. Daha az sıklıkta, tümü 10. ekzonda bulunan 609, 611, 618, ve 620, kodonda mutasyon görülebilmektedir. MEN 2'nin daha ağır şekli olup MEN 2B olarak da adlandırılan formu daha şiddetli bir hastalık seyri ve oldukça uzun boy ile ilişkilidir ve genellikle 16. ekzonda bulunan 918. kodon mutasyonları sonucunda ortaya çıkar. Feokromositoma MEN 2'li hastaların yalnızca %50'sinde gözlenir ve sadece 10., 11. ve 16. ekzon mutasyonları ile ilişkilidir. Feokromositoma ya da glomus tümörü bulunan yaklaşık 2000 hastalık serimizde yalnızca bir hastada 13. ekzonda mutasyon gözlenmiştir.

Genlerden bir ya da birkaç ekzon şeklinde büyük parça kopması sonucu gelişen MEN 2 hastalığı bildirilmemiştir. Bundan ötürü büyük parça kopması için özel bir analize gerek yoktur. RET geninin araştırılması için dizi analizi yöntemi kullanılmaktadır.

MEN 2'li hastaların neredeyse tamamında kan kalsitonin düzeylerinin yükselmesi ile teşhis edilebilen medüller tiroid kanseri gelişir. Feokromositoma MEN 2'li hastaların çoğunluğunda erişkin dönemde ortaya çıktığından ve o dönemde medüller tiroid kanserinin halihazırda gelişmiş olma olasılığı yüksek olduğundan, kan kalsitonin düzeyinin normal olması MEN 2 olasılığını ortadan kaldırmış olur ve genetik analiz yapılmasına gerek kalmaz.

SDHA geni

SDHA geni, kalıtsal paraganglioma tümörlerinde saptanan yeni bir gendir. Bu gende 15 ekzon bulunur ve bu nedenle analizi pahalıdır ve çok zaman alır. Günümüze kadar edinilen bilgilere göre, SDHA geni mutasyonları 30 yaşın altında olan, birden fazla tümörü bulunan, böbrek üstü bezi dışında yerleşmiş tümörü olan ve kötü huylu tümörü bulunan kişilerde gözlenmiştir. Bu konu ile ilgili mevcut bilgi kısıtlı olduğu için bu gendeki mutasyonların ne zaman araştırılması gerektiğine dair bir rehber bulunmamaktadır.

SDHB geni

SDHB geni Bölüm 18'te tarif edilen "paraganglioma sendromu tip 4" bulunan hastalarda araştırılır. SDHB geninde mutasyon bulunan hastalarda böbrek üstü bezi ve üst ve alt karın

boşluğu ve göğüs kafesinde feokromositoma ve glomus tümörleri gelişebilir. SDHB geni mutasyonları çok nadiren diğer organlarda (örneğin böbrek kanseri) tümör gelişimine neden olabilir. Diğer yandan, bu olasılık von Hippel-Lindau hastalığına kıyasla daha düşüktür.

Sekiz ekzondan oluşan SDHB geni 280 amino asit içeren SDHB proteinini kodlar. İçerdiği 280 kodon'dan herhangi birinde mutasyon gelişebilir. Günümüze kadar tespit edilmiş tüm mutasyonların listesi internette bulunmaktadır:

http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB

İlgili mutasyonlar ekzonlar içinde +1, +2, -1 ve -2 konumlarında bulunmaktadır. Mutasyonların araştırılması "dizi analizi" yöntemi kullanılarak yapılmaktadır. Ek olarak, SDHB geninin bir ya da daha fazla ekzonunun kopması şeklinde mutasyonlar da gözlenebilmektedir. Bu mutasyonlar "dizi analizi" ile tespit edilemediği için özel bir yöntem kullanılması gerekir. Günümüzde bu tür mutasyonların saptanmasında MLPA (*multiple ligation-dependent probe amplification*-birden fazla ligasyon bağımlı prob çoğaltma?) ya da QMPSF (*quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments*-floresan özellikteki kısa parçaların kantitatif yolla multipleks PCR) kullanılır. Freiburg'da bulunan laboratuvarımızda saptanan SDHB geni mutasyonlarından bazıları Bölüm 22'de listelenmiştir.

SDHC geni

SDHC geni Bölüm 18'te tarif edilen "paraganglioma sendromu tip 3" bulunan hastalarda araştırılır. SDHC geni mutasyonu bulunan hastalarda çoğunlukla sadece glomus tümörleri gelişir. Böbrek üstü bezi ya da böbrek üstü bezi dışı yerleşimli (karın boşluğu ya da göğüs kafesi) feokromositoma bulunan olgularda SDHC geni mutasyonları çok nadiren saptanır. SDHC analizi yalnızca glomus tümörü bulunan hastalar ile sınırlandırılabilir.

SDHC geni 6 ekzondan oluşur ve 169 aminoasit içeren SDHC proteinini kodlar. Mutasyonlar bu 169 aminoasitten herhangi birinde görülebilir. Günümüze kadar tanımlanmış tüm mutasyonların listesi internette bulunmaktadır:

http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC

Mutasyonlar ekzon içinde +1, +2, -1 ve -2. pozisyonlarda bulunmaktadır. Mutasyonların araştırılması dizi analizi yöntemi ile gerçekleştirilir. Ek olarak, SDHC geninde bir ya da birden fazla ekzonu etkileyen kopmalar görülebilmektedir. Bu tür mutasyonlar dizi analizi ile saptanamaz ve özel bir yöntem ile araştırılmaları gerekir. Günümüzde, bu tür mutasyonların saptanması için MLPA (*multiple ligation-dependent probe amplification*-birden fazla ligasyon bağımlı prob çoğaltma?) ya da QMPSF (*quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments*-floresan özellikteki kısa parçaların kantitatif yolla multipleks PCR). Freiburg'da bulunan laboratuvarımızda saptanan SDHC geni mutasyonlarından bazıları Bölüm 22'de sunulmuştur.

SDHD geni

SDHD geni Bölüm 18'te tarif edilen "paraganglioma sendromu tip 1" bulunan hastalarda araştırılır. SDHD geni mutasyonu bulunan hastalarda glomus tümörlerinin yanında böbrek üstü bezi ya da böbrek üstü bezi dışı yerleşimli (karın boşluğu, göğüs kafesi ya da pelvis) feokromositoma gelişebilir. SDHD geni mutasyonu bulunan hastalarda sıklıkla birden fazla tümör bulunur.

SDHD geni 4 ekzondan oluşur ve 160 aminoasit içeren SDHD proteinini kodlar. Mutasyonlar bu 160 aminoasitten herhangi birinde görülebilir. Günümüze kadar tanımlanmış tüm mutasyonların listesi internette bulunmaktadır:

http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD

Mutasyonlar ekzon içinde +1, +2, -1 ve -2. pozisyonlarda bulunmaktadır. Mutasyonların araştırılması dizi analizi yöntemi ile gerçekleştirilir. Ek olarak, SDHD geninde bir ya da birden fazla ekzonu etkileyen kopmalar görülebilmektedir. Bu tür mutasyonlar dizi analizi ile saptanamaz ve özel bir yöntem ile araştırılmaları gerekir. Günümüzde, bu tür mutasyonların saptanması için MLPA (*multiple ligation-dependent probe amplification*-birden fazla ligasyon bağımlı prob çoğaltma?) ya da QMPSF (*quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments*-floresan özellikteki kısa parçaların kantitatif yolla multipleks PCR). Freiburg'da bulunan laboratuvarımızda saptanan SDHD geni mutasyonlarından bazıları Bölüm 22'de sunulmuştur.

SDHAF2 (SDH5) geni

SDHAF2 (SDH5) geni mutasyonları yakın dönemde glomus tümörlü hastalarda saptanmıştır. Bu genin bozuklukları Bölüm 18'de tarif edilen "paraganglioma sendromu tip 2" ile ilişkilidir. Günümüze kadar tüm dünyada bu gene ait mutasyonlar yalnızca iki ailede tanımlanmıştır. Bu genin analizi yalnızca glomus tümörü saptanan ve ailesinde glomus tümörü öyküsü olan hastalarda yapılmalıdır.

SDHAF2 geni 4 ekzondan oluşur ve 167 aminoasit içeren SDHAF2 proteinini kodlar. Mutasyonlar ekzon içinde +1, +2, -1 ve -2. pozisyonlarda bulunmaktadır. Glomus tümörlü çok sayıda hastada yapılan araştırma sonucunda yalnızca bir SDHAF2 mutasyonu tanımlanmıştır.

TMEM127 geni

TMEM127 geni de kalıtsal paraganglioma tümörü bulunan hastalarda saptanan yeni bir genidir. TMEM127 geni 3 ekzon içerir. Bu ekzonların analizi pahalıdır ve çok zaman alır. TMEM127 mutasyonları günümüze kadar, 30 yaşın altında tanı konan, birden fazla tümörü bulunan, tümörleri böbreküstü bezi dışı yerleşimli olan ve kötü huylu tümörleri bulunan hastalarda saptanmıştır. Bu gen ile ilgili bilinenler sınırlı olup hangi durumlarda mutasyon taraması yapılması gerektiğinin belirlenebilmesi için daha çok veriye gereksinim vardır.

VHL geni

VHL geni von Hippel-Lindau hastalığı bulunan olguları saptamak için analiz edilir. Bu hastalık Bölüm 16'da tanımlanmıştır. Feokromositoma olup ailesinde ya da kendisinde hemanjiyoblastom, retina anjiyomu ya da merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomu bulunan hastalarda bu gen taranmalıdır. Bu tümörler genellikle bir daha az sıklıkla iki gözde görme kaybına yol açarlar ve hastalar görme bozuklukları açısından sorgulanmalıdırlar. Merkezi sinir sistemi tümörleri en sık beyincik, omurilik kanalı kemikleri içinde ya da omuriliğin kendisinde gelişirler. Von Hippel-Lindau hastalığı bulunan hastalarda böbrek kanseri de gelişebilir ve ailede bu tür kanserler olması von Hippel-Lindau hastalığının bir göstergesi olabilir. Ek olarak, feokromositoma Von Hippel Lindau hastalığının nadir bir ilk belirtisidir.

VHL geni 3 ekzondan oluşur ve 213 amino asit içeren pVHL proteinini kodlar. Mutasyonlar yalnızca 54 ile 213. aminoasitler (diğer bir deyişle 54 ila 213. kodonlar) arasında saptanmıştır.

Nükleotidlerin isimlendirilmesi zaman içinde farklılık göstermektedir. Yeni tanımlama 213 nükleotid üzerinden yapılmaktadır. The Schwarzwald mutasyonu için eski tanımlama VHL 505 T>C iken artık 292 T>C (p.Y98H) kullanılmaktadır. Tanımlanan mutasyonların listesi internette görülebilir: <http://www.umd.be/VHL/>. Mutasyonlar ekzon içinde +1, +2, -1 ve -2. pozisyonlarda bulunmaktadır. Mutasyonlar dizi analizi yöntemi ile saptanmaktadır.

Ek olarak, VHL geninin bir ya da daha fazla ekzonunda kopma şeklinde mutasyonlar görülmektedir. Bu tür mutasyonlar dizi analizi ile saptanamaz ve özel bir yöntem ile araştırılmaları gerekir. Günümüzde, bu tür mutasyonların saptanması için MLPA (*multiple ligation-dependent probe amplification*-birden fazla ligasyon bağımlı prob çoğaltma) yöntemi kullanılmaktadır.

Hastalarda ne zaman mutasyon taraması yapılmalıdır?

Hangi gen analiz edilmelidir?

Bu soruların yanıtları feokromositoma ve glomus tümörlerini çalıştığımız ve Alman Kanser Vakfı (Deutsche Krebshilfe) tarafından desteklenen araştırma projemizin sonuçları ile ortaya çıkmıştır. Tüm bulgular, Almanya'nın Freiburg şehrinde bulunan Uluslararası feokromositoma ve Glomus Tümörleri Veritabanı'nda kayıtlıdır. Hastaların çoğunluğu (yaklaşık 950 kişi) Almanya'da yaşamaktadır.

Feokromositomalı hastaların %20-30'unda, glomus tümürlü hastaların yaklaşık %27'sinde bir mutasyon bulunma ihtimali vardır. Bu veriye dayanarak, genetik analizin ne zaman yapılması gerektiği ve hangi gen ya da genlerin araştırılması gerektiği soruları ortaya çıkmaktadır. Hastalarda mutasyon saptanma olasılığı nispeten yüksektir ve uzun süredir tüm hastalardan genetik analiz yapılmaktadır. Diğer yandan, bu testlerin maliyeti de dikkate alınmalıdır.

Feokromositoma-öyküde saptanabilecek önemli ayrıntılar

Genetik analiz öncesinde olası gen ya da genleri saptamak için bazı bilgilerin edinilmesi gereklidir. Bir mutasyon ile ilişkili feokromositoma, mutasyon saptanmayan feokromositoma olgularına göre daha küçük yaşta ortaya çıkar. Net bir yaş sınırı olmamakla birlikte 30-45 yaşından genç ortaya çıkması bir mutasyon varlığına işaret edebilir.

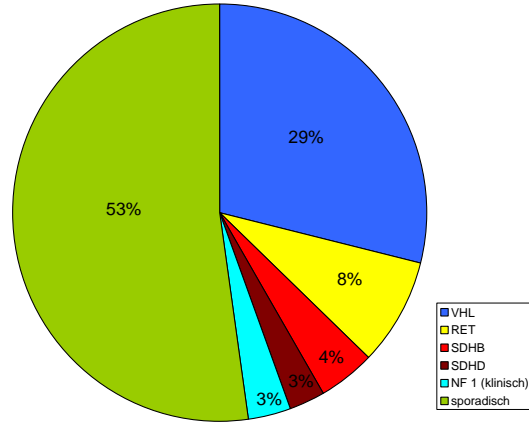
Eşlik eden hastalıklar da dikkate alınmalıdır. Medüller tiroid kanseri ameliyatının ardından genetik analiz yalnızca RET genine yönelik yapılabilir. Göz ya da merkezi sinir sisteminin anjiyomu VHL geninin analizini gerektirir. Böbrek kanseri saptanan olgularda önce VHL geni ardından SDHB geni incelenmelidir. Feokromositoma ve glomus tümörü bulunan hastalar öncelikle SDHD ve SDHB genleri açısından araştırılmalıdır. Nörofibromu bulunan ya da nörofibromatozis tip 1 düşünülen hastalarda genetik analiz yapılmasına gerek yoktur. Bu hastalarda NF1 geninde bir mutasyon bulunacağına kesin gözüyle bakılır.

Aile öyküsü alınmalı ya da aile ağacı analizi yapılmalıdır. Yukarıda belirtilen hastalıkların varlığı özellikle araştırılmalıdır. Bu şekilde mutasyon saptanma olasılığı yüksek olan genler belirlenebilir.

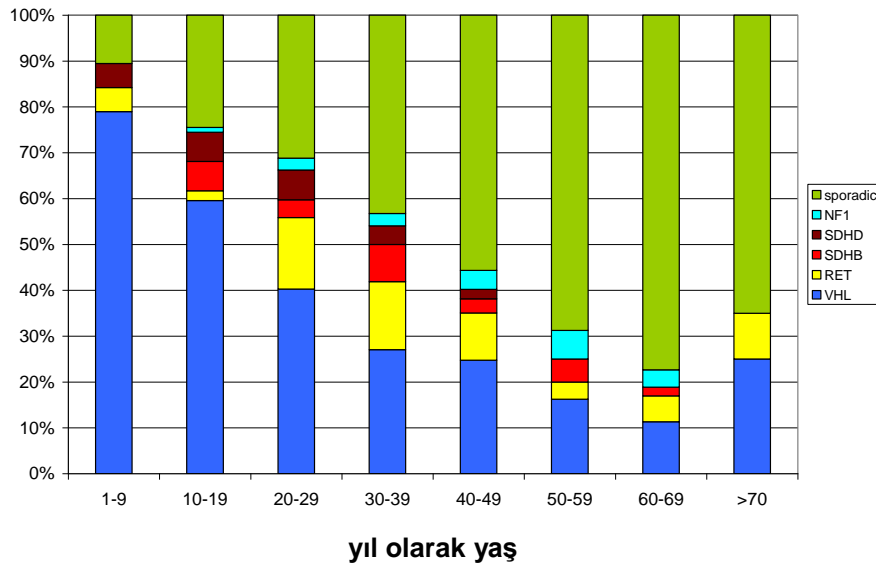
Genç hastalar (tanı yaşı 45'den küçük), aile öyküsü, birden çok odaklı feokromositoma, böbrek üstü bezi dışı yerleşimli feokromositoma, göğüs kafesi yerleşimli feokromositoma ve kötü huylu feokromositomau bulunan hastalarda Şekil 33-38'de sunulan mutasyonlar gözlenir. Bilimsel literatürde genetik analiz önerisi için yazardan yazara değişen farklı akış şemaları bulunmaktadır.

Glomus Tümörleri-öyküde saptanabilecek önemli ayrıntılar

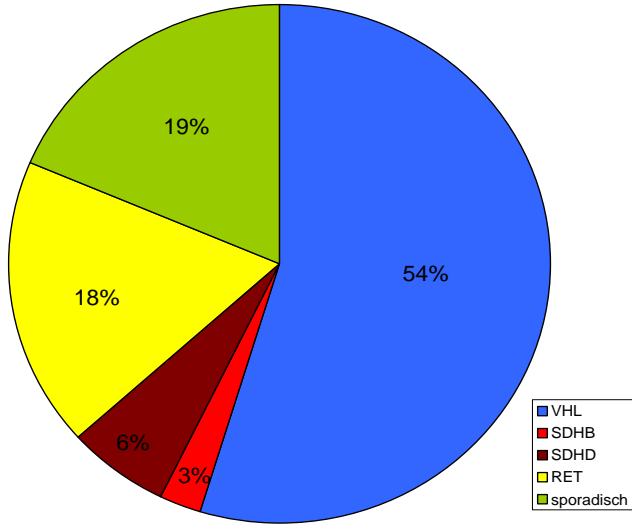
Glomus tümörü bulunan hastalarda genetik analiz SDHB, SDHC ve SDHD genleri ile sınırlanabilir. Glomus tümörleri ek olarak MEN2, VHL ve NF1 hastalıklarına da eşlik edebilir. Ancak, bu tümörler ancak ilgili hastalık ortaya çıktıktan sonra gelişirler. Dolayısıyla, glomus tümörlü hastalarda ek bir belirti olmadığı takdirde RET, VHL ve NF1 genlerinin analiz edilmesine gerek yoktur. Genç yaş, birden çok glomus tümörü bulunması, eşlik eden feokromositoma ve glomus tümörünün kötü huylu olması kriterleri mutasyon analizi için en olası gen ya da genleri seçmede yardımcı olur: SDHB, SDHC, SDHD. Kırk yaş sınırı, birden fazla tümör olması, eşlik eden feokromositoma ve/veya ailesinde glomus tümörü bulunma öyküsününün olması SDHD geninde bir mutasyona işaret ederken, tümörün kötü huylu olması SDHB geninde bir mutasyonu düşündürebilir.



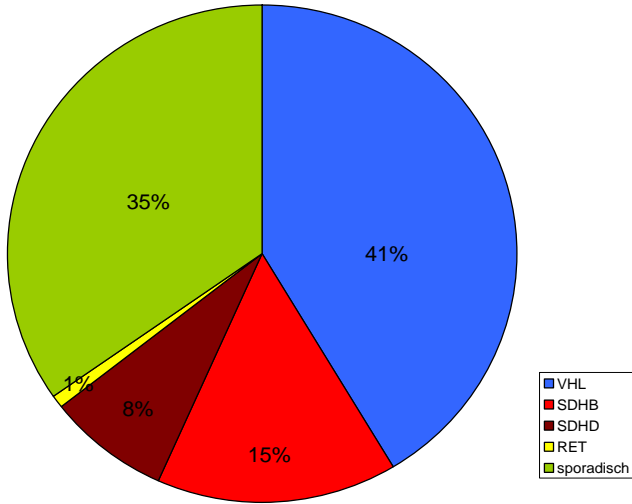
Şekil 33: Feokromositomalı 698 hastanın mutasyon dağılımları. Almanya için Freiburg veritabanı. Final rapor. 2007. Alman kanser yardım projesi, 106024.



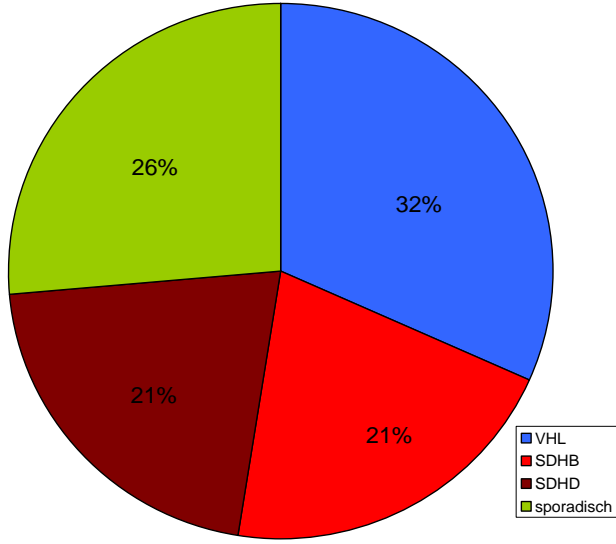
Şekil 34: Feokromositomalı 698 hastanın mutasyon dağılımları. Hastalar 10 yaşlık aralıklarla sunulmuştur, örneğin 1-9 yaş, 10-19 yaş vb. %100 özetlenmiştir. Renk kodu kaç hastanın sporadik veya kaç hastanın verilen genlerin mutasyonuna bağlı tümör geliştirdiği ni göstermektedir.



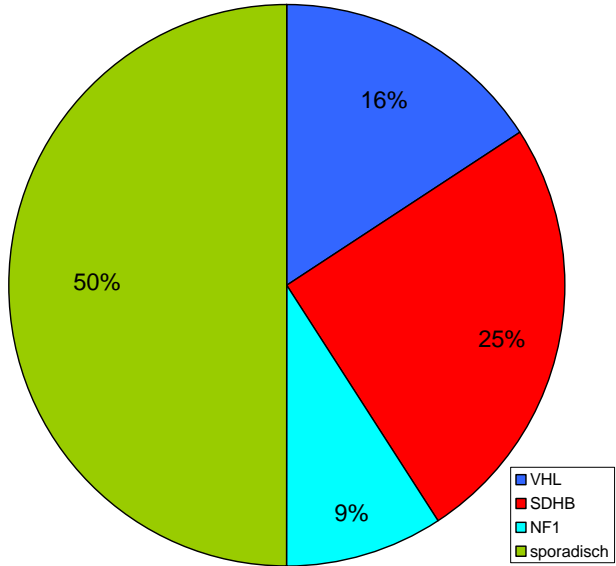
Şekil 35: Çoklu feokromositomali hastalarda mutasyonların dağılımı.



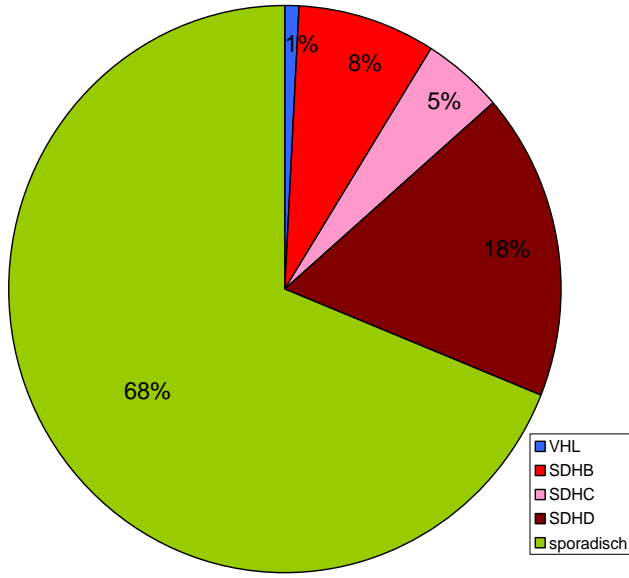
Şekil 36: Adrenal dışı karın içi yerleşimli feokromositomali hastalarda mutasyonların dağılımı.



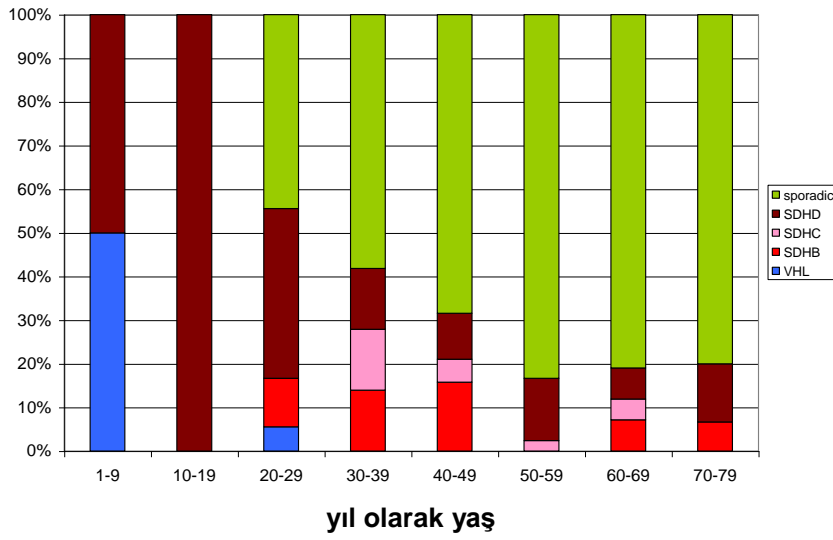
Şekil 37: Göğüs boşluğu yerleşimli feokromositomalı hastalarda mutasyonların dağılımı.



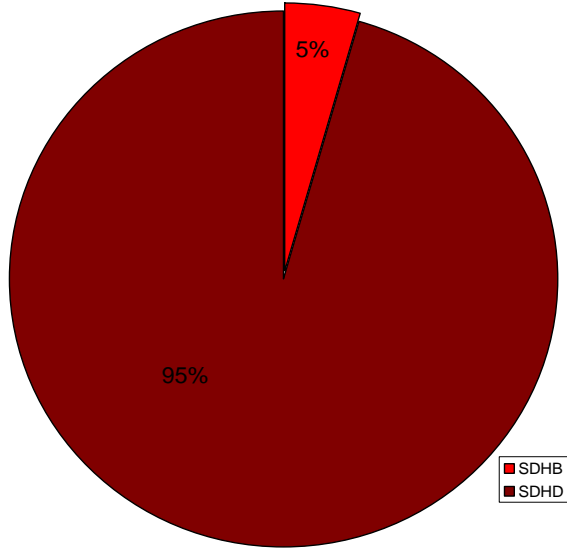
Şekil 38: Malign feokromositomalı hastalarda mutasyonların dağılımı.



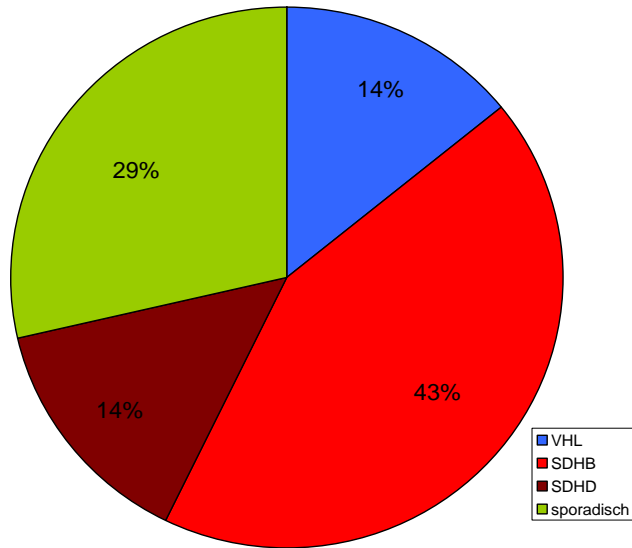
Şekil 39: Glomus tümörlü 259 hastada mutasyonların dağılımı. Almanya için Freiburg veritabanı. Final rapor. 2007. Alman kanser yardım projesi, 106024.



Şekil 40: Glomus tümörlü hastalarda mutasyonların dağılımı. Hastalar 10 yaşlık aralıklarla sunulmuştur, örneğin 1-9 yaş, 10-19 yaş vb. %100 özetlenmiştir. Renk kodu kaç hastanın sporadik veya kaç hastanın verilen genlerin mutasyonuna bağlı tümör geliştirdiği ni göstermektedir.



Şekil 41: Çoklu glomus tümörlü hastalarda mutasyonların dağılımı.



Şekil 42: Malign glomus tümörlü hastalarda mutasyonların dağılımı.

Böbrek üstü bezde bulunan tek ve iyi huylu feokromositomalı olgular için özet

Tüm genler: Feokromositoma tanısı konduğunda 30 yaşın üzerinde olan hastalarda aile öyküsü, tümör yerleşimi, tümör sayısı veya kötü huylu tümör özelliği açısından risk bulunmadığı takdirde mutasyon saptanma olasılığı düşüktür.

MAX geni: Bu gen hakkındaki sınırlı bilgi yalnızca adrenal tümörler ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

NF1 geni: Tüm hastalarda NF1 ile ilişkili cilt ve göz belirtileri mevcuttur. NF1 geninin genetik analizi gerekli değildir.

RET geni: RET geninde mutasyon bulunan tüm hastalar medüller tiroid kanseri tanısı almaktadır. Bu hastalarda ek olarak yüksek kan kalsitonin düzeyleri bulunmaktadır. Mutasyonlar yalnızca 10, 11, 13 ve 16. ekzonda saptanmıştır. Bu nedenle, RET geni analizi kalsitonin düzeyi yüksek olduğunda ya da medüller tiroid kanseri tanısı konduğunda gerçekleştirilmelidir.

SDHA geni: Yayınlanmış veri miktarı az olup hastalık şeklini tarif eden yayın bulunmamaktadır.

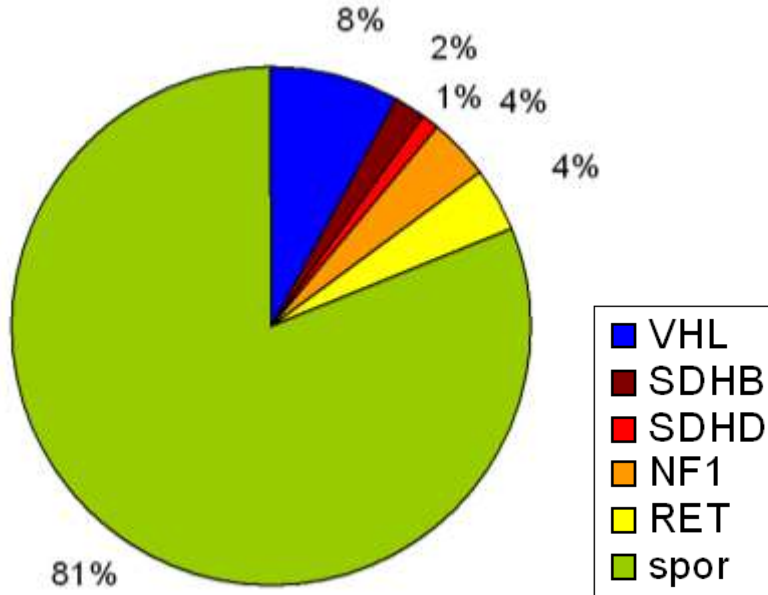
SDHB geni: Feokromositoma ya da glomus tümörü aile öyküsü nadir görülür. Birden fazla tümör bulunması ya da glomus tümörü sık karşılaşılmayan durumlardır. Genetik analiz yapılması makuldür.

SDHC geni: Hastaların yaklaşık %50'sinde glomus tümörü bulunmaktadır. Hastaların diğer yarısında ise ailede feokromositoma ya da glomus tümörü öyküsü bulunur. Genetik analiz yapılması makuldür.

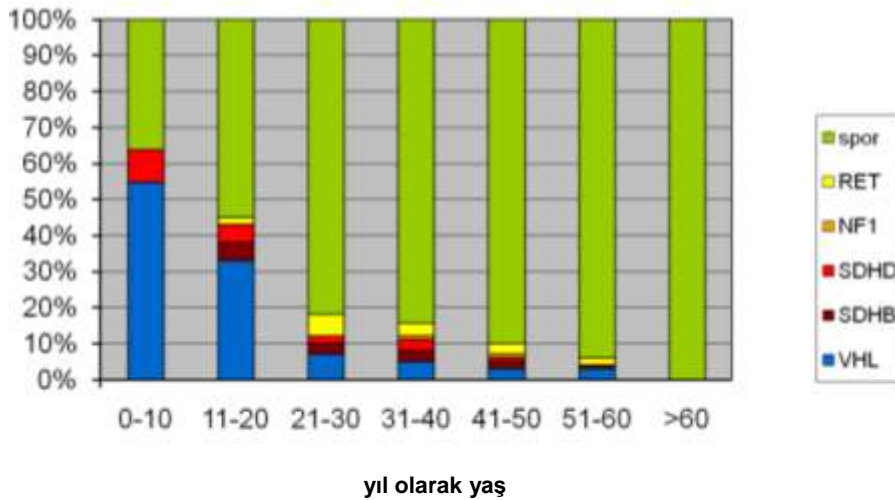
SDHAF2 geni: Hastaların yaklaşık üçte birinde retinal anjiyom ya da merkezi sinir sistemi hemanjiyoblastomu bulunmaktadır. Hastaların üçte birlik diğer kısmında ise ailede VHL ile ilişkili tümör öyküsü bulunur. Genetik analiz yapılması makuldür.

TMEM127 geni: Halen ilgili hastalık ile ilişkili klinik tablo hakkında tek bir rapor bulunmaktadır. Genetik analiz faydalı olabilir.

Tek taraflı ve iyi huylu böbrek üstü bezi tümörlerinin genetik analiz sonuçları Şekil 43 ve 44'de özetlenmiştir. Kırk yaşından büyük hastalarda aday genlerde mutasyon olması çok nadir olduğundan aile öyküsünün ve önemli klinik bulguların dikkate alınmalıdır.



Şekil 43: Adrenal bez yerleşimli tek taraflı benign feokromositomalarda mutasyonların dağılımı.



Şekil 44: Adrenal bez yerleşimli tek taraflı benign feokromositomalarda mutasyonların on yıllık dönemlere göre dağılımı.

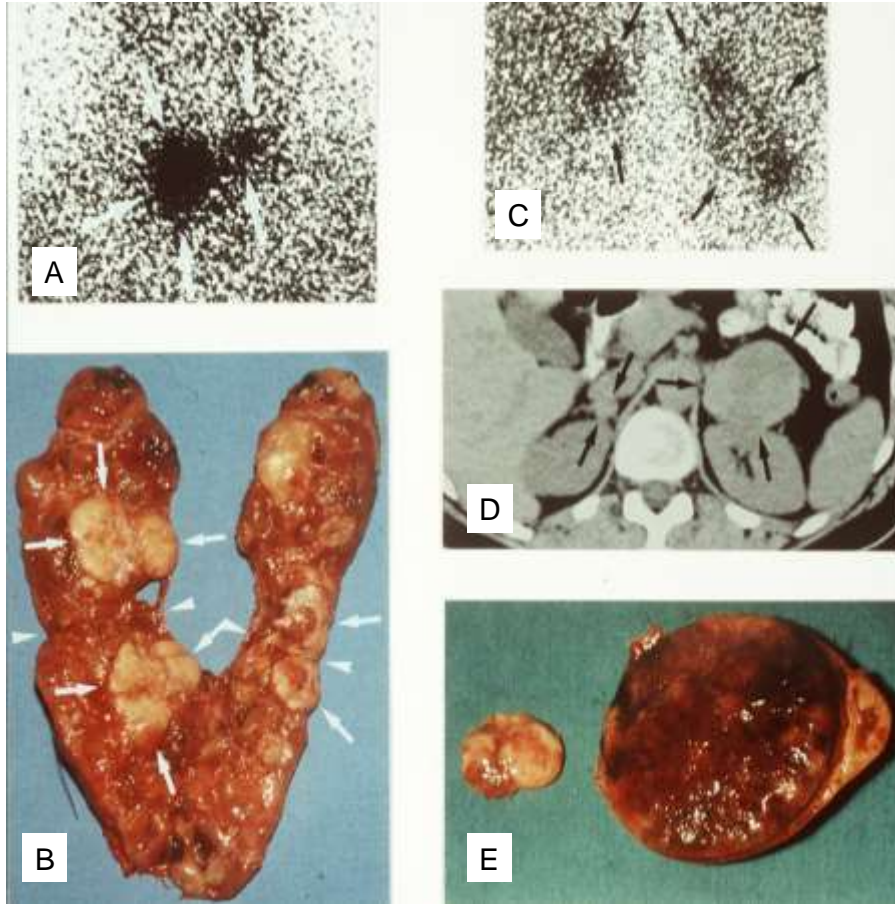
15. Çok Sayıda Endokrin Tümör Hastalığı Tip 2 (multiple endocrine neoplasia type 2-MEN2)

Çok sayıda endokrin tümör hastalığı tip 2 (Şekil 45), RET geni mutasyonları sonucu ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır. Üç alt grup tanımlanmıştır:

MEN2A: Medüller tiroid kanseri, feokromositoma ve paratiroid bez hiperplazisi

MEN2B: Medüller tiroid kanseri, feokromositoma, yapısal olarak uzun boy ve dil, konjonktiva ve kalın bağırsak nöromu

FMTC: Yalnızca tiroid bezi etkilenir. Ailesel medüller tiroid kanseri görülür. Bu grup hastalıkta feokromositoma gözlenmez.



Şekil 45: Multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2). 44 yaşında hasta. A ve B: Medüller tiroid karsinomu; MIBG sintigrafisi (A, C) ve çift tümörde cerrahi hazırlık (B) (uzun oklar; ok başları kesinin doku köprüsüne ve açık hazırlığa işaret etmektedir). C-E: iki taraflı feokromositoma (D: BT, yatay görünüş). Kaynak: Neumann HPH. The Keio J Med 2005;5:15-21, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.

Önemli bir konu medüller tiroid kanserinin (MTC) önlenmesi hususudur. Bu kanser tiroid bezinde kalsitonin üreten ve C hücreleri olarak da adlandırılan parafoliküler hücrelerden

köken alır. MTC gelişmeden önceki evre C hücre hiperplazisidir. Medüller tiroid kanserleri boyun ve göğüs kafesindeki lenf düğümlerine sızarlar. Vücudun uzak kısımlarına olan sıçramalar genellikle kemik, karaciğer ve akciğere olur. Uzak organlara sıçrama söz konusu olduğunda tedavi zorlaşır. Koruyucu hekimliğin amacı MTC tanı ve tedavisininin sıçrama yapmadan önce gerçekleşmesidir. Bu amaca aile öyküsünün alınması ve genetik mutasyonlu aile bireylerinin genetik analizi ile ulaşılır. Güncel tedavi yaklaşımı MEN2A'ya yatkınlık oluşturan mutasyonları taşıyan kişilerde 6 yaş itibariyle tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. MEN2B'ye yatkınlık oluşturan mutasyonları taşıyan bireylerde ise bu hastalık grubunda ortaya çıkan MTC çok daha kötü huylu seyrettiğinden ötürü 1 yaşında tiroid bezinin çıkarılması önerilir. RET geni mutasyonlarının çeşitleri Bölüm 22'de liste olarak verilmiştir. Mutasyonların çoğu 11. ekzonda yerleşmiş bulunan 634. kodonda görülür. MEN2A'ya yol açan ek mutasyonlar 10. ekzonda bulunan 609, 611, 618 ve 620. kodonlarda yer almaktadır. Onaltıncı ekzonda yer alan 918. kodon mutasyonları MEN2B'li olguların neredeyse tamamından sorumludur.

MEN2A ve MEN2B'li hastaların yaklaşık %50'sinde feokromositoma gelişir. Bu hastalarda her iki böbrek üstü bezinde eş zamanlı tümör olabildiği ya da diğer böbrek üstü bezinde yıllar sonrasında ikinci bir tümör gelişebildiği bildirilmiştir. MEN2'li olguların hemen hemen tamamında feokromositoma böbrek üstü bezinde yerleşiktir. Az sayıda olguda böbrek üstü bezi dışında karın duvarı zarı arkasında yerleşik feokromositoma görülebilir ancak göğüs kafesi ve baş-boyun bölgesi paraganglioması nadirdir.

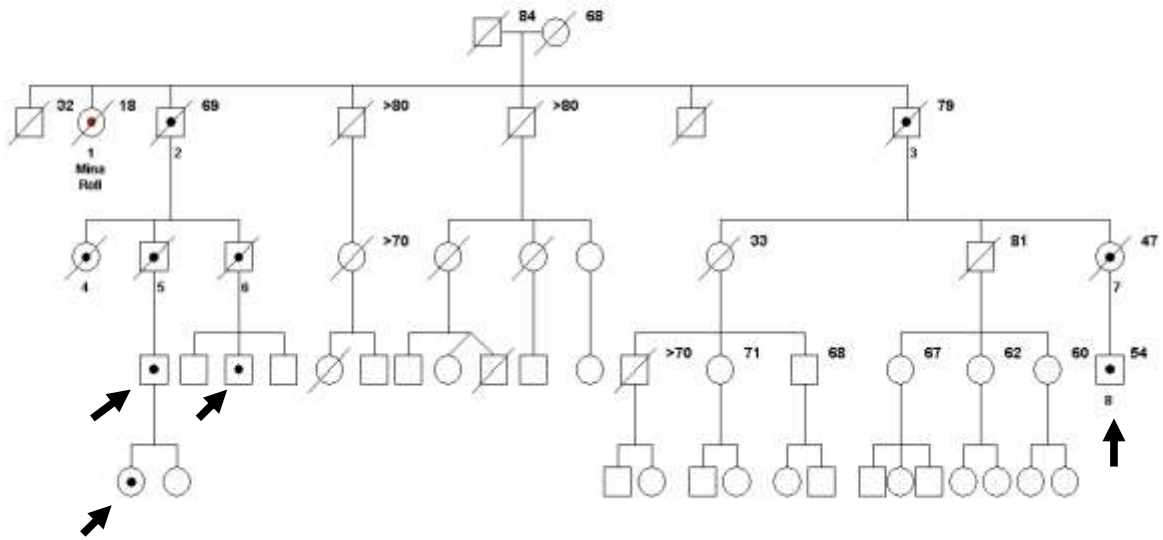
Uluslararası feokromositoma veritabanı'nda bulunan RET mutasyonları Bölüm 22'de özetlenmiştir. Feokromositoma olup RET mutasyonu saptanan olgularda MEN2 açısından endokrinolojik testler (Tablo 4) yapılması önerilmektedir. Pentagastrin testi ile test öncesi ve pentagastrin uygulamasının 2. ve 5. dakikalarında kalsitonin düzeyleri bakılır. Bu test ile hemen hemen tüm MTC olguları saptanır. CEA düzeyi de genellikle yüksektir. Paratiroid bezlerin aşırı çalışma durumunun (hiperparatiroidi) varlığını belirlemek için kalsiyum ve paratiroid düzeyleri ölçülür. Cerrahi ve cerrahi sonrası tedavi için MTC'ye özgü bilgiler edinilmelidir.

MEN2 hastalığının klasik aile öyküsü bir aile ağacı olarak Şekil 46'da sunulmuştur. Şekilde Freiburg'lu bir hekim olan Dr. Felix Fränkel tarafından 1886'da klinik olarak ve doku

düzeyinde her iki böbrek üstü bezinde tümör bulunduğu saptanan Minna Roll adlı hastanın ailesi tarif edilmiştir. 2007 yılında Freiburg'da yaşayan aile bireylerinde mutasyon saptanınca MEN2A ile ilişkili çift taraflı feokromositoma tanısı doğrulanmıştır.

Tablo 4. Çok Sayıda Endokrin Tümör Hastalığı Tip 2 (multiple endocrine neoplasia type 2- MEN2) için taranması gerekenler

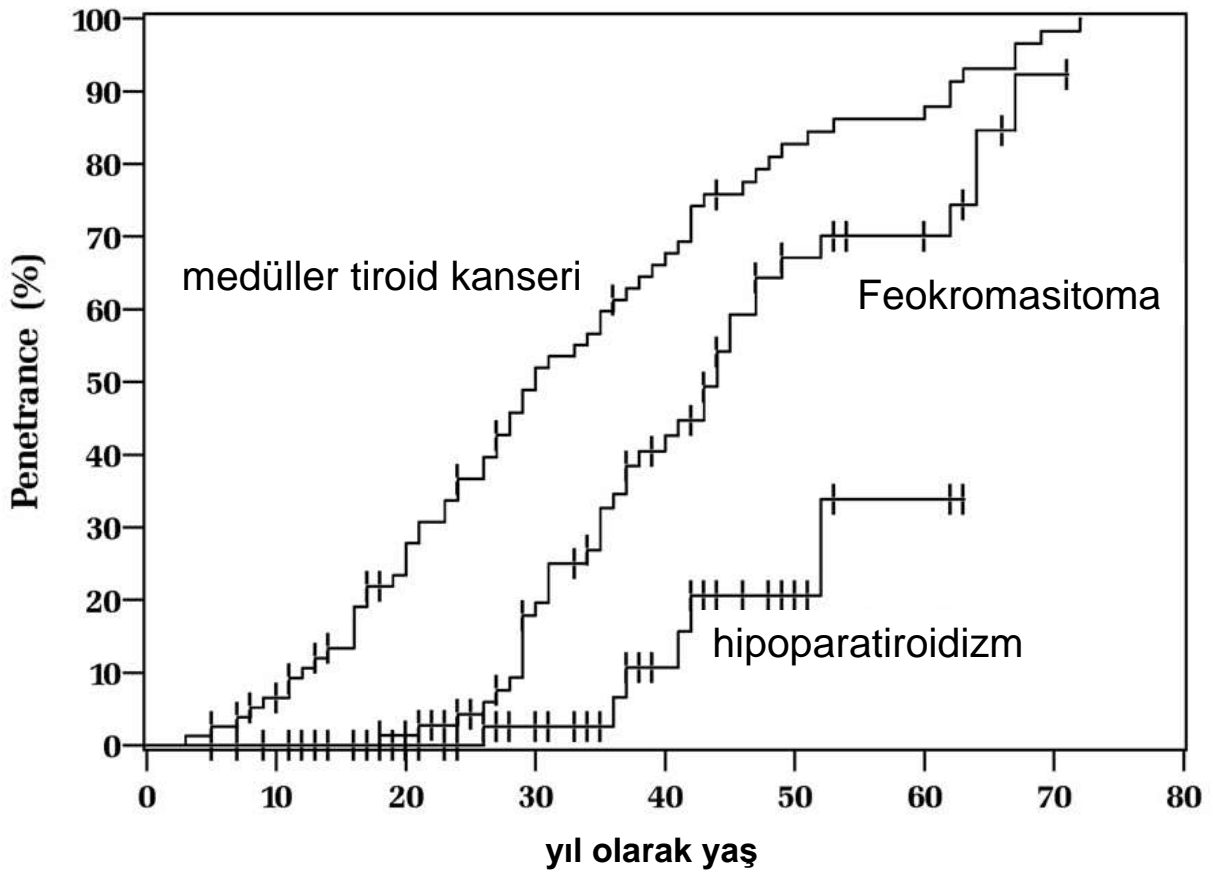
- Serumda kalsitonin
- Pentagastrin ile uyarıdan hemen önce, 2 ve 5 dakika sonra serum kalsitonin düzeyi ölçülmeli
- Serumda karsinoembriyojenik antijen (CEA)
- Serumda paratiroid hormon, kalsiyum, fosfor
- 24 saatlik idrarda metanefrinler



Şekil 46: Multipl endokrin neoplazi tip 2'li klasik bir ailenin soyağacı. Minna Roll'un aile hikayesi 1886'da tanımlandı. Mutasyonlar 2007'de Freiburg'da doğrulandı (Neumann ve ark, New England Journal of Medicine, 2007). Oklar Mina Roll'un da aralarında olduğu doğrulanmış mutasyonları taşıyan yaşayan aile bireylerini göstermektedir: RET kodon 634 Sistein > Triptofan (Cys634Trp veya C634W). Kaynak: Neumann ve ark. N Engl J Med 2007;357:1311-5, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen "Seçilmiş Kaynaklar" bölümüne bakınız.

Penetrans / Genetik geçiş ile hastalıkların ortaya çıkma olasılığı

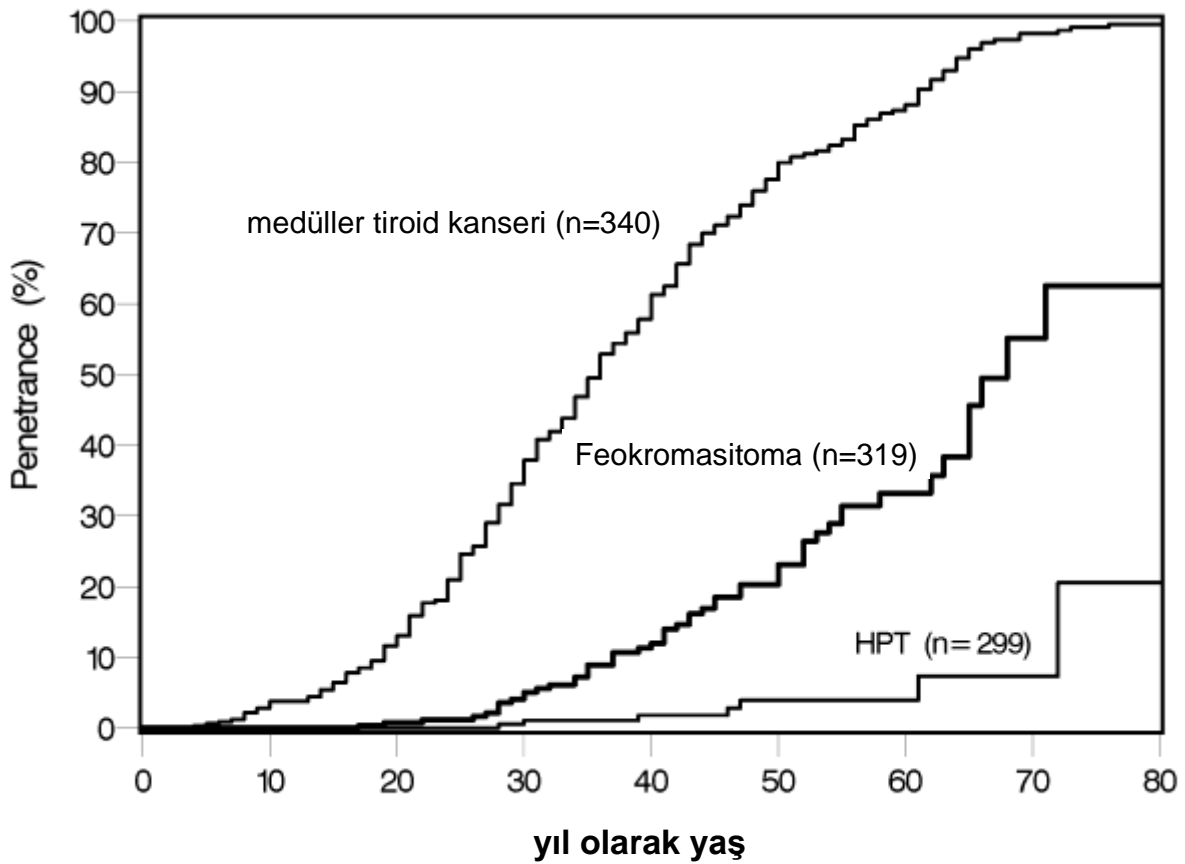
Mutasyon bulunan kişilerde hastalık geleşme riskini belirlenebilmesi için, bu mutasyonun bulunduğu çok sayıda hasta ve hastalık bileşenlerinin nasıl geliştiğinin değerlendirilmesi gerekir. MEN2'de bulunan hastalıklar medüller tiroid kanseri (MTC), feokromositoma ve paratiroid bezlerin aşırı çalışmasıdır (hiperparatiroidi). MTC için tiroid ameliyatı bulguları ve/veya kan kalsitonin düzeyleri; feokromositoma için ameliyat bulguları, böbrek üstü bezlerinin MRI ya da BT görüntüleri ve katekolamin düzeyleri; paratiroid bezi için de kan parathormon seviyeleri değerlendirmeye alınır. RET C634W mutasyonu taşıyan 92 hastanın analizi sonucunda yapılan risk analizi şekil 47'de sunulmuştur.



şekil 47: RET kodon 634 Sistein > Triptofan (Cys634Trp veya C634W) mutasyonu olan hastalarda medüller tiroid kanseri, feokromositoma ve hiperparatiroidizm için penetrans. Kaynak: Milos I ve ark. Endocrine-Related Cancer 2008, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen "Seçilmiş Kaynaklar" bölümüne bakınız.

Medüller tiroid kanserinin ortaya çıkma riski 30 yaşında %52 iken, 50 yaşında %83'tür. Feokromositomanın penetransı 30 yaşında %20, 50 yaşında %67, hiperparatiroidinin penetransı ise 30 yaşında %3, 50 yaşında %21'dir.

Ekzon 10'da, örneğin 609, 611, 618 ve 620. kodonlarda mutasyon bulunan hastalarda penetrans uluslararası bir grup tarafından belirlenmiştir (Şekil 48). Mutasyon taşıyan 340 kişiden toplanan veriler sonucunda toplam 22 mutasyon saptanmıştır. Mutasyonlar arasında nisbi risk açısından bir farklılık gözlenmemiştir. Elli yaşında penetrans değerleri MTC için %57, feokromositoma için %23 ve hiperparatiroidi için %4 olarak saptanmıştır. Penetrans hakkında daha detaylı bilgi bu konuya odaklanmış tıbbi kaynaklarda bulunabilir.



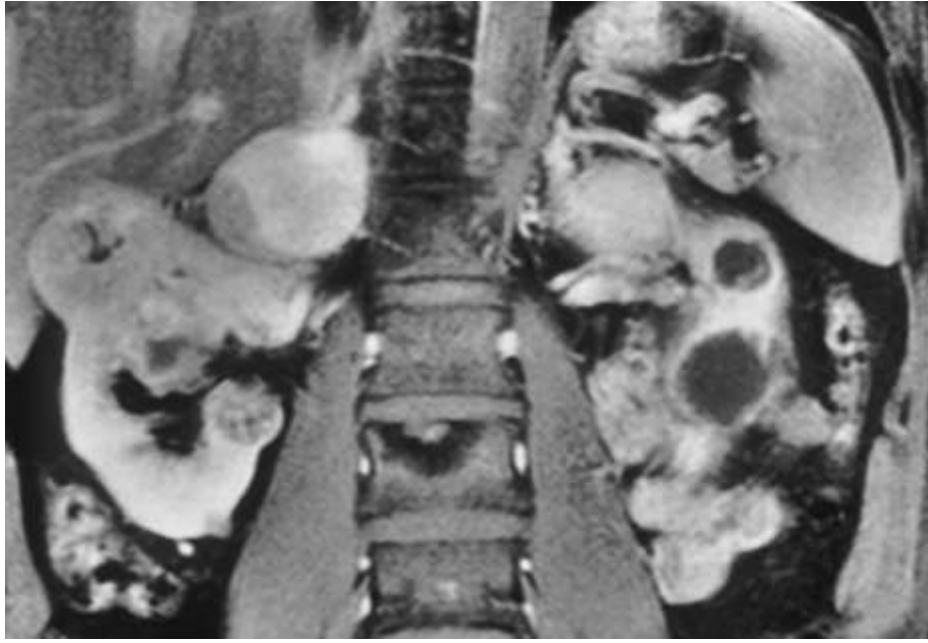
Şekil 48: RET geni ekzon 10 (609., 611., 618., 620. kodonlar) mutasyonu olan hastalarda medüller tiroid kanseri, feokromositoma ve hiperparatiroidizm için penetrans. Kaynak: Frank-Raue K ve ark. Hum Mutat 2011, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen "Seçilmiş Kaynaklar" bölümüne bakınız.

16. Von Hippel-Lindau Hastalığı

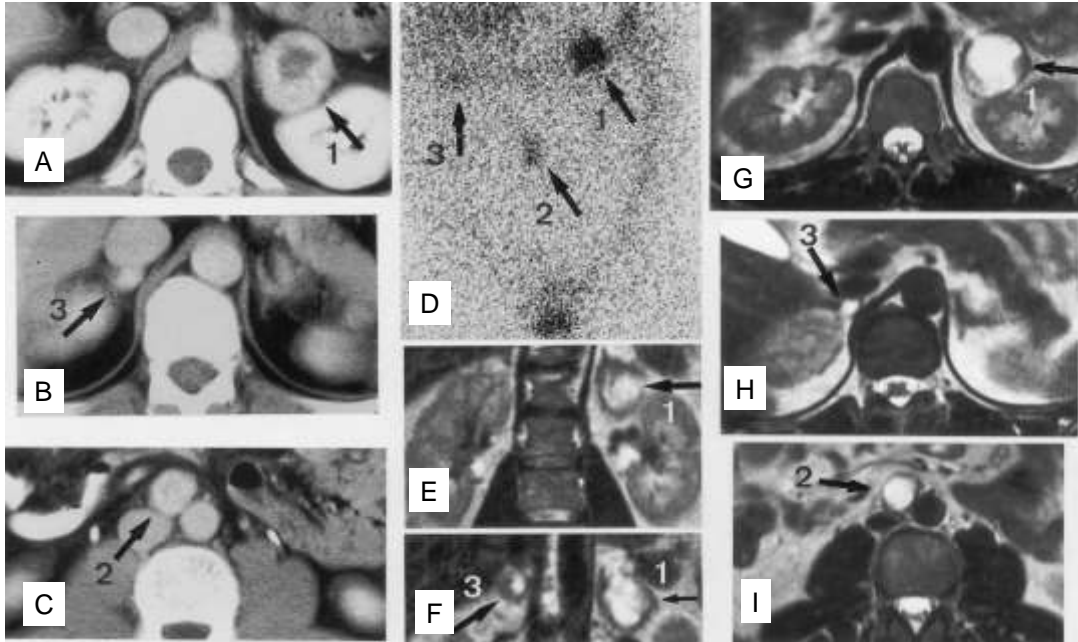
VHL Aile Birliği (VHL Family Alliance) tarafından von Hippel-Lindau hastalığı hakkında hastalar ve doktorlara yönelik olarak çeşitli dillerde farklı öneri kılavuzları yayınlanmıştır. Burada sadece von Hippel-Lindau hastalığı bulunan bireylerde görülen feokromositomadan bahsedilecektir. von Hippel-Lindau hastalığı bulunan kişiler için koruyucu tıp uygulamaları oldukça geniş alanda kullanılabilir ve tümörlerin çoğu erken tanı konduğunda etkin biçimde tedavi edilebilir. Bu durum özellikle retina anjiyomu (lazer tedavisi), beyincik, beyin sapı ve omurilikte yerleşik hemanjiyoblastom (cerrahi olarak çıkarılma), böbrek kanseri (organ koruyucu cerrahi) ve feokromositoma (endoskopik cerrahi) için geçerlidir. von Hippel-Lindau hastalığı bulunan bireylerde gözlenen feokromositoma Şekil 49 ve 50’de, diğer sık görülen tümörler Şekil 51’de gösterilmiştir.

von Hippel-Lindau hastalığı feokromositoma varlığına göre iki gruba ayrılır: (çoğunlukla feokromositoma eşlik etmeyen) tip 1 ve (çoğunlukla feokromositoma gözlenen) tip 2. Tip 2 ise böbrek kanserinin olmadığı tip 2A, böbrek kanserinin birlikte görüldüğü tip 2B ve neredeyse sadece feokromositoma görülen tip 2C olarak altgruplara ayrılır.

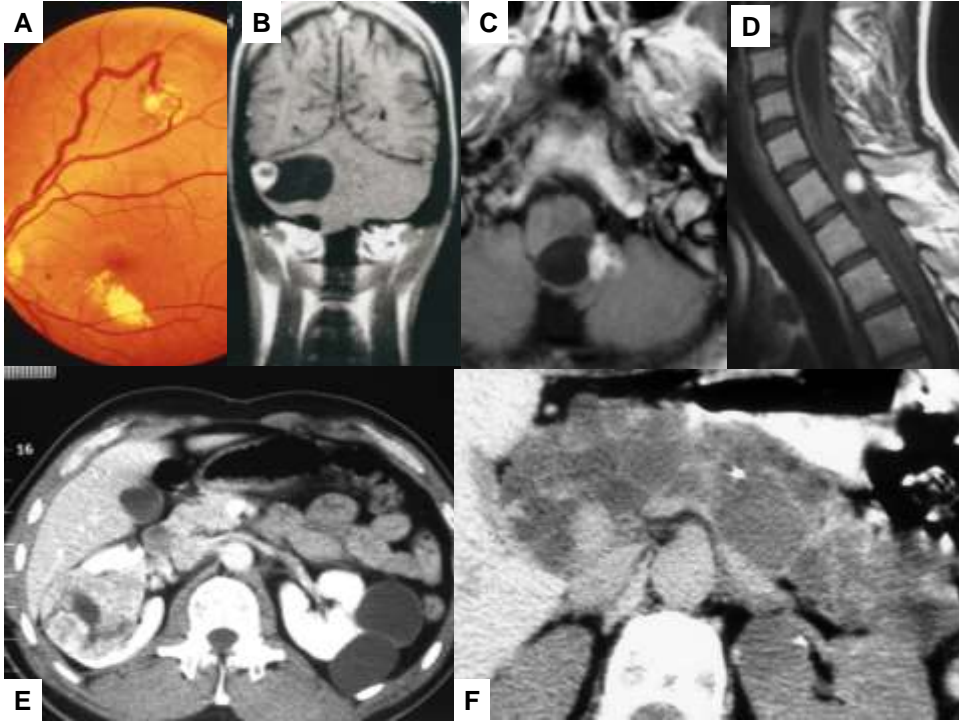
von Hippel-Lindau hastalığı VHL geni mutasyonları sonucu meydana gelir. Feokromositoma tüm ekzonlarda görülebilen çeşitli mutasyonlar sonucunda ortaya çıkabilir. Freiburg Uluslararası Feokromositoma Veritabanı’nda saptanan mutasyonlar ve diğer organlarda görülen tümörler Bölüm 22’de liste olarak sunulmuştur. Feokromositoma olup VHL geni mutasyonu bulunan hastalarda Tablo 5’de bulunan klinik testler uygulanmalıdır.



Şekil 49: İki taraflı adrenal bez yerleşimli feokromositoma ve iki taraflı kısmi kistik böbrek karsinomu olan 34 yaşında bir Von Hippel-Lindau hastasının MRG'ı.



Şekil 50: Adrenal bezlerde iki taraflı feokromositoma (1, 3) ve karında adrenal dışı feokromositoma (2) bulunan 30 yaşında hasta. A-C: BT, D: MIBG sintigrafisi (önden görünüş), E, F: koroner MRG (önden görünüş), G-I yatay MRG. Üç tümör laparoskopik olarak çıkarıldı.



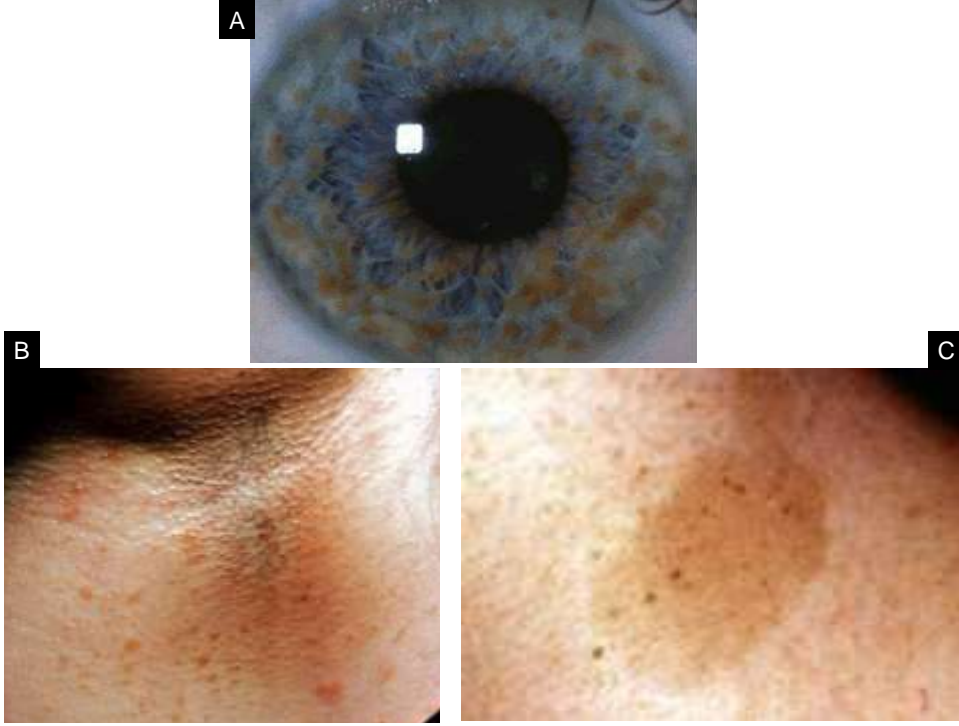
Şekil 51:Paragangliyal sistem dışındaki von Hippel-Lindau hastalığının değişiklikleri: Retinada anjiom (A), santral sinir sistemi hemanjiyoblastoması: serebellum (B, önden görünüş), beyin sapı (C, üstten görünüş), omurilik, boyun bölgesi (D, yandan görünüş), böbrek karsinomu ve böbrek kistleri (E) ve çoklu pancreas kistleri (F). Kaynak: Neumann HP ve ark. Contrib Nephrol (Karger) 2001;136:193-207, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.

17. Feokromositoma ve nörofibromatozis tip 1 (NF1)

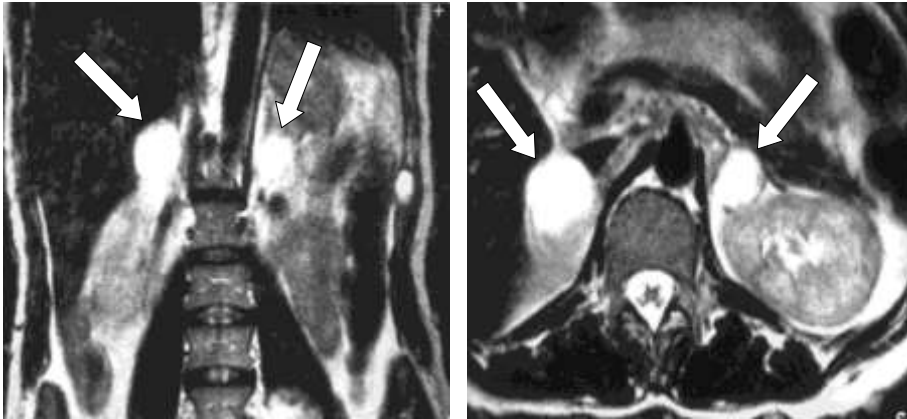
von Recklinghausen hastalığı olarak da bilinen nörofibromatozis tip 1 hastalığında çok sayıda cilt nörofibromu görülür. Bu hastalık otozomal dominant olarak kalıtılır. Ek olarak, 17. kromozomda (17q11.2) yerleşik olan NF1 geninde ailesel olmayıp kendiliğinden meydana gelen mutasyonlarla da sık olarak karşılaşılır. NF1'li hastalarda sütlü kahve lekesi (café au lait), koltuk altında çillenme ve gözün iris bölgesinde kahverengi topak (Lisch nodülleri) şeklinde lezyonlar gelişir (Şekil 52-54). Ek olarak, merkezi sinir sistemi ya da endokrin organlarda iyi huylu ve kötü huylu farklı tümörler gelişebilir.



Şekil 52: Ciltte çok sayıda nörofibrom ile birlikte nörofibromatozis.



Şekil 53: Nörofibromatozis Recklinghausen. A: İriste Lisch düğümü. B: Koltukaltında çil benzeri lekeler C: Café-au-lait lekeleri. A için kaynak: Bausch ve ark. J Clin Endocrinol Metab 2006, , yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız. B için kaynak: Neumann HPH ve ark. The Keio J Med 2005;5:15-21, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.



Şekil 54: İki taraflı feokromositoma ile birlikte nörofibromatozis tip 1. MRG, önden görünüş (A), yatay görünüş (B).

Feokromositoma ve nörofibromatozis tip 1 birlikteliği nadir görülür. Freiburg Uluslararası Feokromositoma Veritabanı'ndaki hastaların sadece %5'i bu şekildedir. Benzer olarak, nörofibromatozis veritabanlarında bulunan hastaların yalnızca %3'ünde feokromositoma görülür. Bununla uyumlu olarak, tıp literatüründe çok az sayıda olguda NF1 ve feokromositoma birlikteliği bildirilmiştir.

Hastalığın nedeni NF1 geni mutasyonlarıdır. NF1 geni 57 ekzondan oluşur ve insanlarda bulunan genlerin en büyüklerinden biridir. Bu genin analizi çok zaman alır ve masraflıdır. Psödogen adı verilen "benzer gen"lerin çok sayıda olması analizi zorlaştırır. Ek olarak, büyük kopmaların analizi de özen gerektirir.

2006 ve 2007 yıllarında, Freiburg grubu tarafından NF1 ve feokromositoma birlikteliği bulunan hastaların klinik ve moleküler genetik özelliklerinin bildirildiği 3 makale yayınlanmıştır. Hastaların yaklaşık %90'ında NF1 geninde bir mutasyon saptanabilmiştir. Mutasyon çeşitlerinin özel bir hastalık şekli ile ilişkili olmadığı, feokromositomanın NF1 geninde belli mutasyonlar ile ilişkili olmadığı ve NF1 geni mutasyonlarının sadece NF1 hastalığında görülen cilt bulgularının mevcut olduğu hastalarda saptandığı görülmüştür. Özetle, klinik sebepler ve maliyeti nedeniyle NF1 geninin rutin olarak analiz edilmesi önerilmemektedir.

NF1'de gözlenen feokromositomalar genellikle böbrek üstü bezlerinde ortaya çıkarlar. Hastaların %20'sinde ise çift taraflı görülür. Hastaların %12'sinde kötü huylu feokromositoma gelişir. Hastaların yalnızca %16'sının ailesinde NF1'li bir birey bulunmaktadır.

18. Paraganglioma sendromu tip 1-4

Paraganglioma sendromları (PGL) feokromositoma ve glomus tümörü birlikteliğinin görüldüğü kalıtsal hastalıklardır. Dört ayrı tipi tanımlanmıştır: tip 1 2000 yılında, tip 2 2000 yılını takiben, tip 3 ve 4 2000 yılından sonra. Hastalığın adının Paraganglioma sendromu olarak konmasının nedeni literatüre ilk olarak glomus tümörlü (baş ve boyun paraganglioması) hastaların bildirilmesidir. Bu hastaların günümüzde dört gruba ayrılması moleküler genetik bulgulara dayanarak yapılmaktadır. PGL1 hastalarında SDHD geni, PGL2 hastalarında SDHAF2 geni, PGL3 hastalarında SDHC geni ve PGL4 hastalarında SDHB geni mutasyonları bulunmaktadır.

Hastalık	Gen	Kromozom
Paraganglioma sendromu tip 1	SDHD	11q23
Paraganglioma sendromu tip 2	SDHAF2 (SDH5)	11q13
Paraganglioma sendromu tip 3	SDHC	1q21-23
Paraganglioma sendromu tip 4	SDHB	1q36

Mutasyonlu gen	Hastalık
SDHA	isimsiz
SDHB	Paraganglioma sendromu tip 4
SDHC	Paraganglioma sendromu tip 3
SDHD	Paraganglioma sendromu tip 2
SDHAF2 (SDH5)	Paraganglioma sendromu tip 1

Paraganglioma sendromu tip 1 (PGL1)

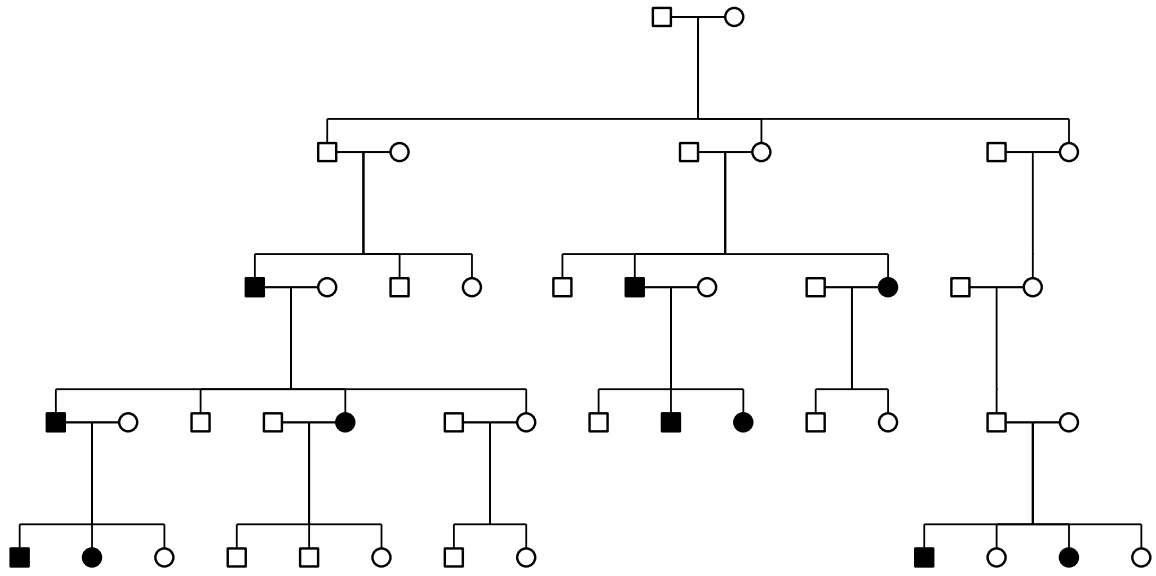
Paraganglioma sendromu tip 1 bulunan hastalarda SDHD geninde mutasyon bulunmaktadır. Mutasyonlar dört ekzondan birinde olup dizi analizi ile saptanabilir ya da bir ya da daha fazla

ekzondan kopma şeklinde olup QMPSF (*quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments*-floresan özellikteki kısa parçaların kantitatif yolla multipleks PCR) yöntemi ile gösterilebilir. PGL1 paraganglioma sendromlarından en sık görülenidir.

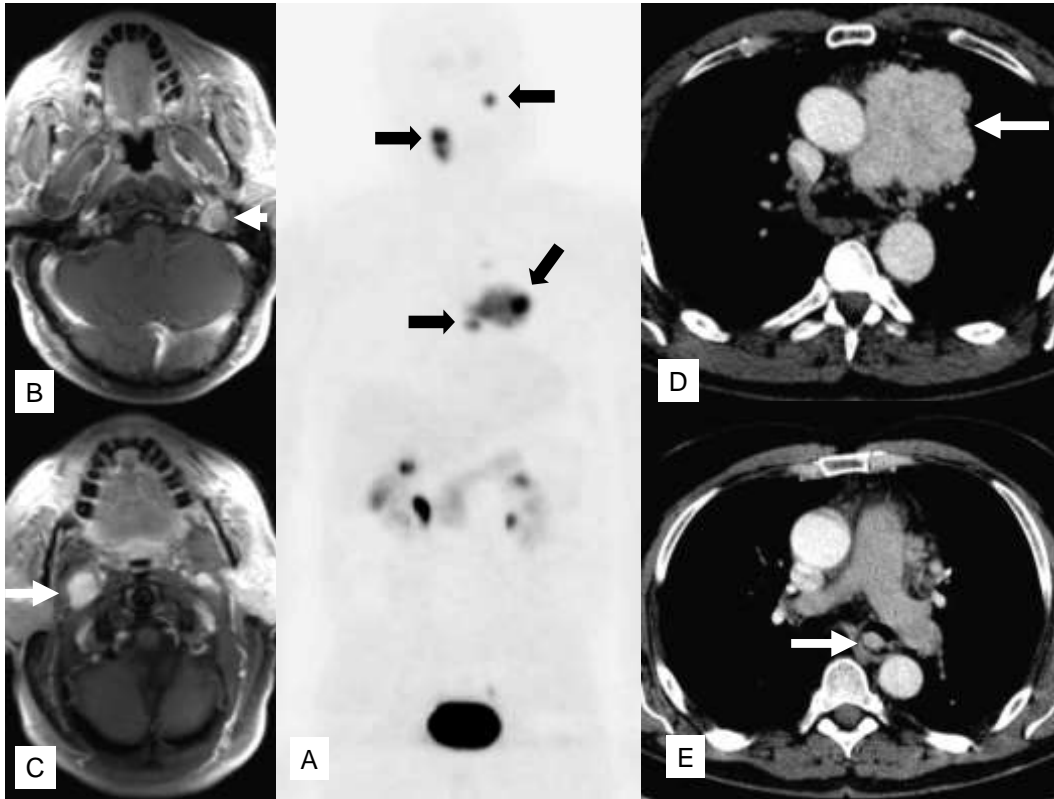
Genellikle, PGL1 bulunan hastaların çok sayıda glomus tümörü ya da feokromositoma gibi çok sayıda tümörü bulunur. Öte yandan, SDHD geni mutasyonları tek bir tümörü olan hastalarda da gözlenebilir.

Freiburg veritabanında SDHD geninde mutasyon olup tümörü bulunan 100'den fazla hasta kayıtlıdır. Tanı yaşı 5 ile 70 arasında değişmekte olup ortalama 30'dur. Her iki cinsiyet benzer oranda etkilenmektedir. Glomus tümörleri neredeyse tüm hastalarda mevcuttur. Hastaların çoğunluğu bir glomus caroticum tümörü ile tanı alır. Hastaların yaklaşık üçte birinde çok sayıda tümör bulunur. Hastaların yaklaşık dörtte birinde birden fazla sayıda feokromositoma mevcuttur. Feokromositoma bulunan hastaların yaklaşık yarısında yerleşim böbrek üstü bezi dışında ve karın içindedir, bu hastaların üçte birinde göğüs kafesi içinde de feokromositoma bulunur. Kötü huylu feokromositoma ya da glomus tümörleri hastaların yalnızca %5'inde bulunur.

PGL1'e yatkınlık nesilden nesile teorik olarak yaklaşık %50 oranda geçer, diğer bir deyişle mutasyon taşıyan kişilerin çocuklarının yaklaşık yarısında mutasyon saptanabilir. Diğer yandan, mutasyon yalnızca babadan geçmişse hastalık ortaya çıkar (Şekil 55). Bu durum "mutasyon kaynağı olan ebeveyn etkisi" ("parent-of-origin-effect") ya da bazen (yanlışlıkla) "anneden gelen genin baskılanması" (maternal imprinting) olarak adlandırılır. PGL1 örnekleri Şekil 56 ve 57'de sunulmuştur.



Şekil 55: SDHD geninde mutasyonu olan bir ailenin soyağacı. Daireler: Kadınlar, kareler: Erkekler, siyah: Etkilenmiş. Hastalar sadece mutasyonu babadan aldıklarında tümör geliştirdi. Benzer bir soyağacı Van der Mey ve ark. tarafından 1989 yılında Lancet dergisinde yayınlanmıştır.



Şekil 56: SDHD mutasyonu olan 56 yaşında bir hasta A: Çift taraflı glomus tümörlerinde (üstteki 2 ok) ve iki mediastinal feokromositomada (alttaki 2 ok) [^{18}F] DOPA-PET B ve C: A'da üstteki 2 okla gösterilen glomus tümörleri Glomus. D ve E: A'da alttaki 2 okla gösterilen mediastinal feokromositoma. A: Önden görünüş. B-E: Yatay görünüş, MRG. Kaynak: Reisch N ve ark. Der Internist 2009;50:27-35, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen "Seçilmiş Kaynaklar" bölümüne bakınız.



Şekil 57: SDHD mutasyonu olan 36 yaşında bir hasta. Glomus tümörü ameliyatından sonra görüntüleme sağ tarafta yeni bir glomus karotikum tümörü gösterdi. (A ve C, üstteki ok), solda feokromositoma (B) ve pulmoner arter ve aort arasında çok küçük bir torasik fekromasitoma (D, E; D-BT, E-MRG) saptandı. C: [^{18}F] DOPA-PET glomus karotikumu ve kalbin çok yakınındaki tümörü (oklar) açıkça göstermektedir. Tersine göğüste sadece zemin aktivitesi vardır. Şüpheli tümör tutulumu yoktur.

Freiburg laboratuvarında saptanan SDHD geni mutasyonlarının bir tablosu Bölüm 22'de bulunabilir.

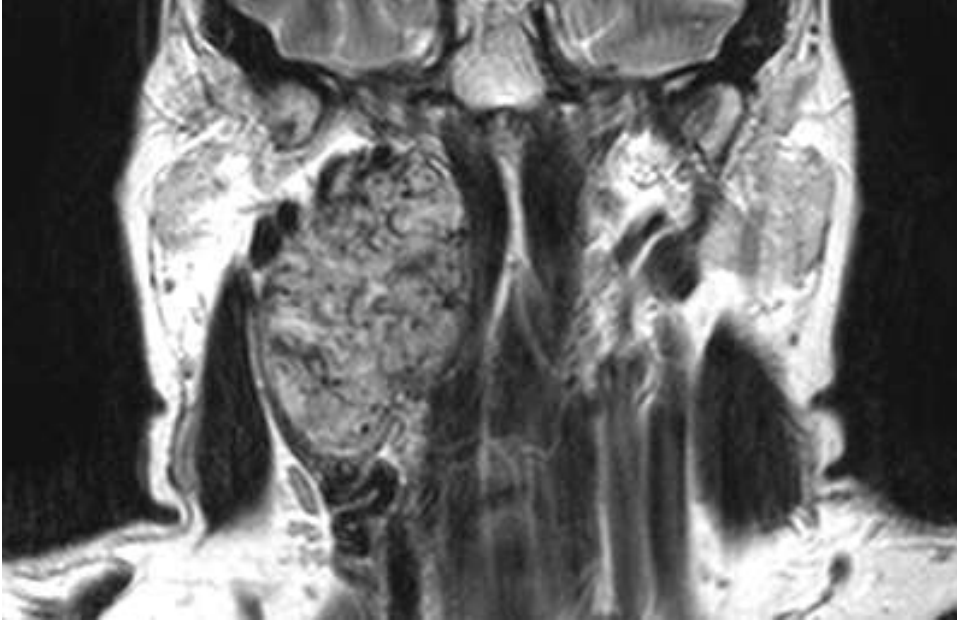
Paraganglioma sendromu tip 2 (PGL2)

Paraganglioma sendromu tip 2 bulunan hastalarda SDHAF2 geni mutasyonları bulunur. Günümüze dek sadece bir mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyon ekzon 4'e yakındır ve SDHAF2 c.232G>A (pGly78Arg) olarak tanımlanır. PGL2'li tüm hastalarda sadece glomus tümörü mevcuttur. Tanı yaşı 30 ile 70 arasında olup ortalama yaklaşık 40'dır. Her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir.

PGL2 hastalığının kalıtımı otozomal dominanttır. Hastalık her nesilde ve iki cinsiyette birden görülür.

Paraganglioma sendromu tip 3 (PGL3)

Paraganglioma sendromu tip 3 (Şekil 58) bulunan hastalarda SDHC geninde mutasyon bulunmaktadır. Mutasyonlar altı ekzondan birinde olup dizi analizi ile saptanabilir ya da bir ya da daha fazla ekzondan kopma şeklinde olup MLPA veya QMPSF (*quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments*-floresan özellikteki kısa parçaların kantitatif yolla multipleks PCR) yöntemi ile gösterilebilir. PGL3 nadir görülen bir hastalıktır.



Şekil 58: SDHC mutasyonu olan 37 yaşında bir hasta. Sağda glomus jugulare tümörü. Cerrahi (tam olmayan) ve radyoterapi (etkisiz) sonrası durum. Kaynak: Schiavi F ve ark. JAMA 2005;294:2057-63, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen “Seçilmiş Kaynaklar” bölümüne bakınız.

PGL3 bulunan hastaların glomus tümörleri bulunur. Freiburg Uluslararası Feokromositoma-Glomus Tümörü Veritabanında SDHC geninde mutasyon olup tümörü bulunan 30 kadar hasta kayıtlıdır. Glomus tümörleri neredeyse tüm hastalarda mevcuttur. Yalnızca birkaç hastanın ailesinde glomus tümörü öyküsü mevcuttur. Tanı yaşı 30 ile 70 arasında değişmekte olup ortalama yaklaşık 40'tır. SDHC mutasyonu bulunan hastalar glomus tümörü olup mutasyon saptanamayan hastalardan (sporadik glomus tümörleri) ayırt edilemezler.

Çok sayıda feokromositoma hastasının değerlendirildiği ilk çalışmalarda SDHC mutasyonu saptanmaması bu gendeki mutasyonların feokromositomalı hastalarda olmadığı düşüncesine yol açmıştır. Ancak yakın dönemde yapılan araştırmalar sonucunda bu hastalığı bulunan kişilerde SDHC mutasyonu saptandığı bildirilmiştir. Bu mutasyon ile ilişkili Feokromositoma böbrek üstü bezinde ya da dışında yerleşmiş olabilir. Genel olarak, SDHC mutasyonu bulunan feokromositomalı hastalarla nadiren karşılaşırlar.

PGL3 hastalığının kalıtımı otozomal dominanttır. Hastalık cinsiyet ayırt etmeksizin her nesilde görülür. Ailede benzer olguların az sayıda olması penetransının düşük olduğunu açıklar.

PGL3'deki bulguların bir örneği Şekil 58'da verilmiştir.

Freiburg laboratuvarında saptanan SDHC geni mutasyonlarının bir tablosu Bölüm 22'de bulunabilir.

PGL3 glomus tümörleriyle karakterizedir. Freiburg Uluslararası Feokromositoma- Glomus tümör veritabanındaki yaklaşık 30 hastada SDHC geninde mutasyon vardır. Hemen tüm hastalarda glomus tümörü vardır.

Sadece birkaç hastada aile öyküsü vardır. Tanı anındaki ortalama yaş yaklaşık 40 olup yaş aralığı 30-70 arasında değişir. SDHC mutasyonu olan hastalar çoğunlukla mutasyon olmayan glomus tümörlü (sporadik glomus tümörü) hastalardan ayırdedilemez.

SDHC geninde mutasyon gösterilemeyen çok sayıda feokromositomalı hastanın analizi başlangıçta feokromositoma hastalarında SDHC gen mutasyonunun bulunmadığı sonucunu doğurmuştur. Ancak, yakın zamanda bu hastalarda SDHC gen mutasyonu tanımlanmıştır. Çok nadir olmakla birlikte, bu hastalarda hem adrenal bezlerde feokromositoma hem de karın ve göğüs boşluğunda adrenal-dışı tümörler bulunur.

PGL3 otozomal dominant kalıtılır. Hastalık her nesilde ve her iki cinsiyette de görülür. Hastalığın penetransı büyük ihtimalle aile öyküsü olmamasını açıklayacak şekilde düşüktür.

Şekil 58'da PGL3'deki bulgularla ilgili bir örnek verilmiştir.

Bölüm 22'de Freiburg laboratuvarında saptanan SDHC gen mutasyonlarıyla ilgili bir tablo bulunabilir.

Paraganglioma sendromu tip 4 (PGL4)

Paraganglioma sendromu tip 4 hastalarında (Şekil 59-61) SDHB geninde mutasyon vardır. Mutasyonlar ya 8 ekzondan birinde bulunabilir ve sekanslamayla saptanabilir ya da bir veya

daha fazla ekzonda delesyon bulunup MLPA veya kısa fragmanların kantitatif multiplex PCR'ı (QMPSF) ile saptanabilir. PGL4 ikinci en sık paraganglioma sendromudur.

PGL4 hastalarında sıklıkla adrenal-dışı feokromositoma bulunur. Sıklıkla hastalarda sadece bir tümör bulunur.

Freiburg Uluslararası Feokromositoma-Glomus tümör veritabanındaki 200'den fazla kişi SDHB geninde mutasyona sahiptir. Bu kişilerin sadece yaklaşık üçte ikisinde feokromositoma veya glomus tümör gelişir. Kalan üçte bir tümör geliştirmeyen mutasyon taşıyıcılarıdır. Tanı anındaki yaş ortalama 40 olup 15 ile 70 arasında değişir. Her iki cinsiyet eşit olarak etkilenir.

Glomus tümörleri hastaların üçte birinde saptanmıştır. Bu tümörlerin yarısı glomus karoticumda yerleşmiştir. Sadece çok az hastada birden fazla tümör vardır.

Bu hastaların yarısında feokromositoma saptanır. Bunların üçte biri adrenal bezde yer alır. Hastaların üçte ikisinde feokromositoma karında adrenal-dışı bölgelerde yer alır. Feokromositomalı hastaların %10'unda birden çok feokromositoma bulunur. Hastaların %10'unda göğüs boşluğunda adrenal-dışı feokromositoma bulunur.

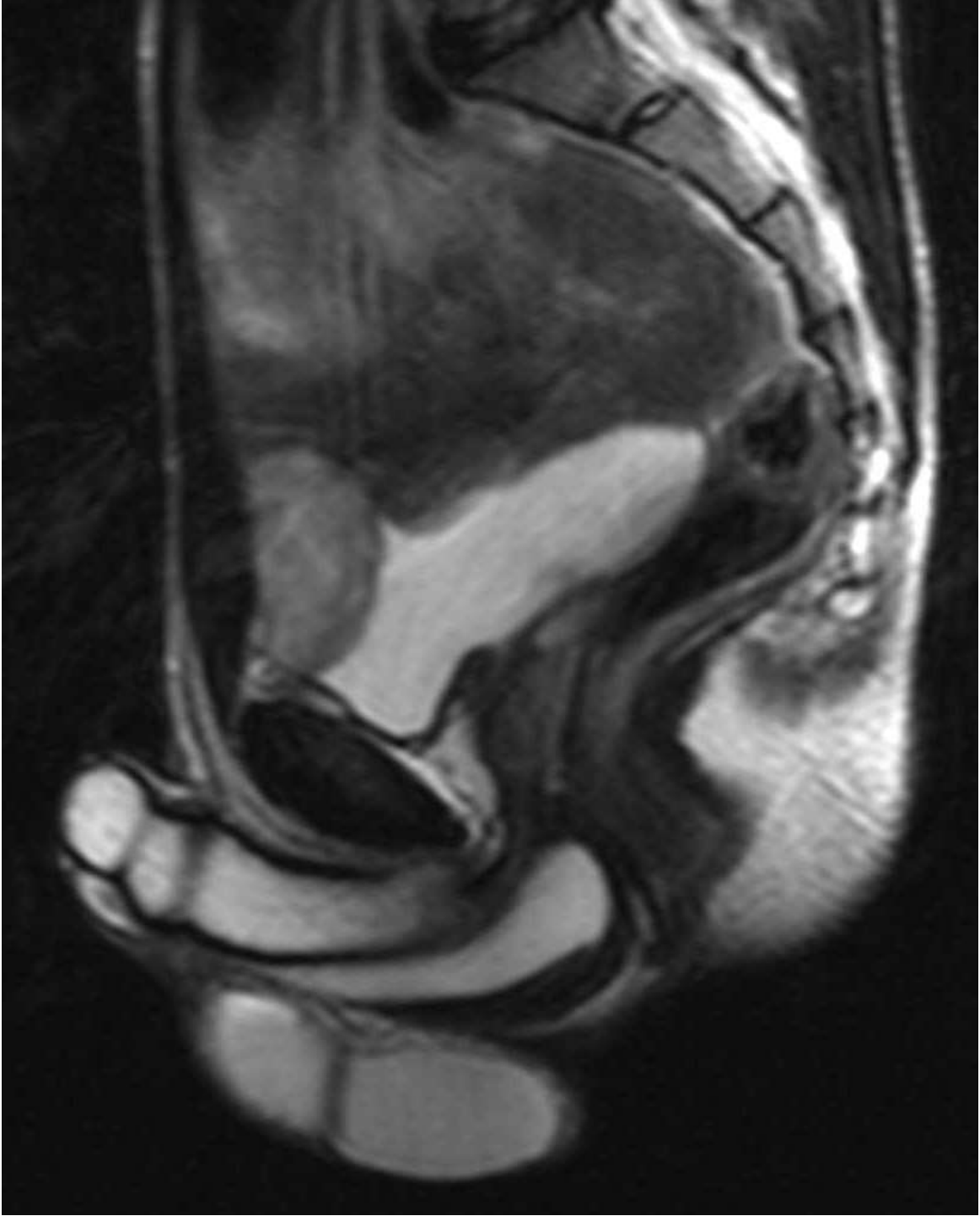
Malign feokromositomalar ve glomus tümörleri hastaların yaklaşık üçte birinde saptanır.

PGL4'ün belirgin bir özelliği böbrek karsinomu gelişmesidir. Bu durum nadiren bildirilmiştir. Karın MRI'de böbreklere özel olarak dikkat edilmelidir.

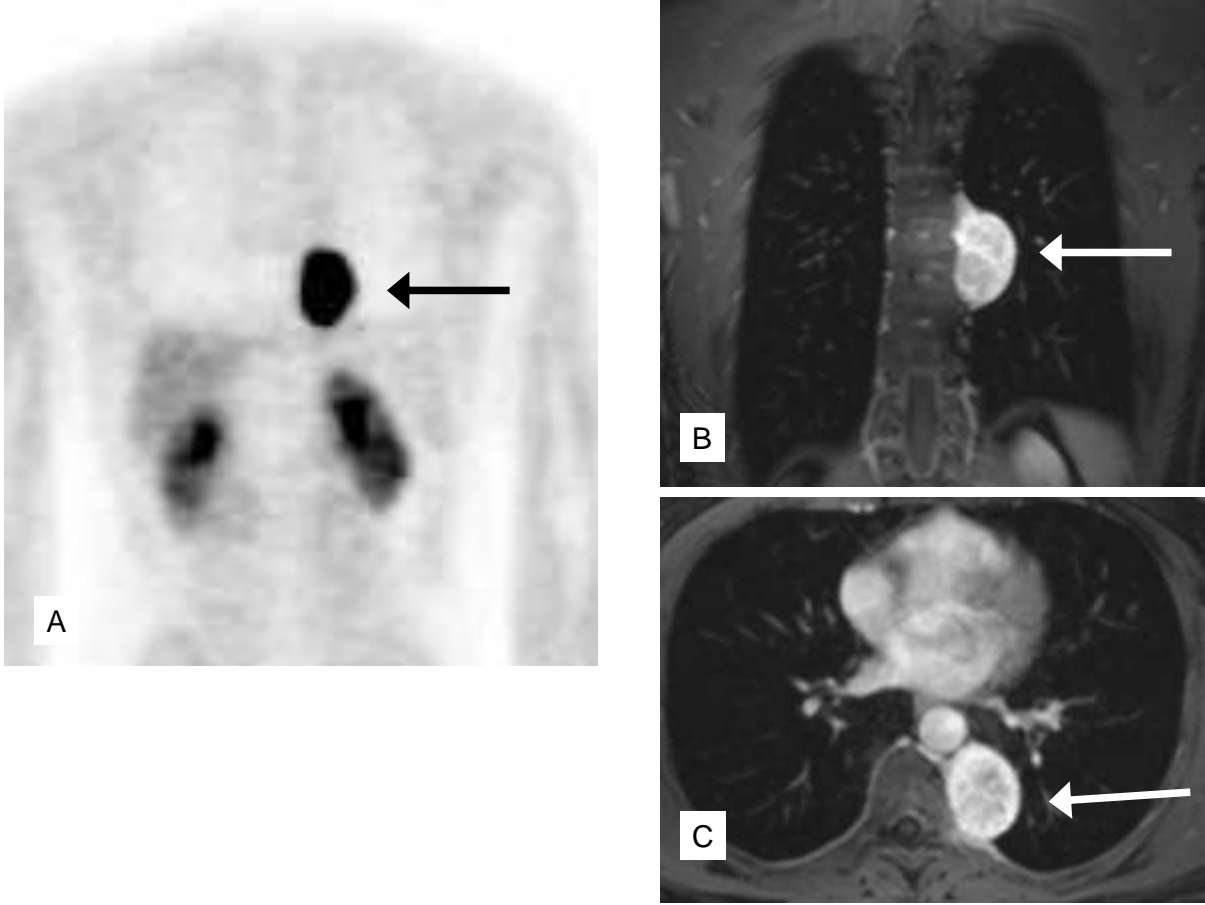
PGL4 otozomal dominant kalıtılır. Hastalık her nesilde ve her iki cinsiyette de görülür. Hastalık penetransı muhtemelen düşüktür ve bu durum aile öyküsü bulunmamasını açıklar.

PGL4'deki bulguların bir örneği şekil 59-61'de görülmektedir.

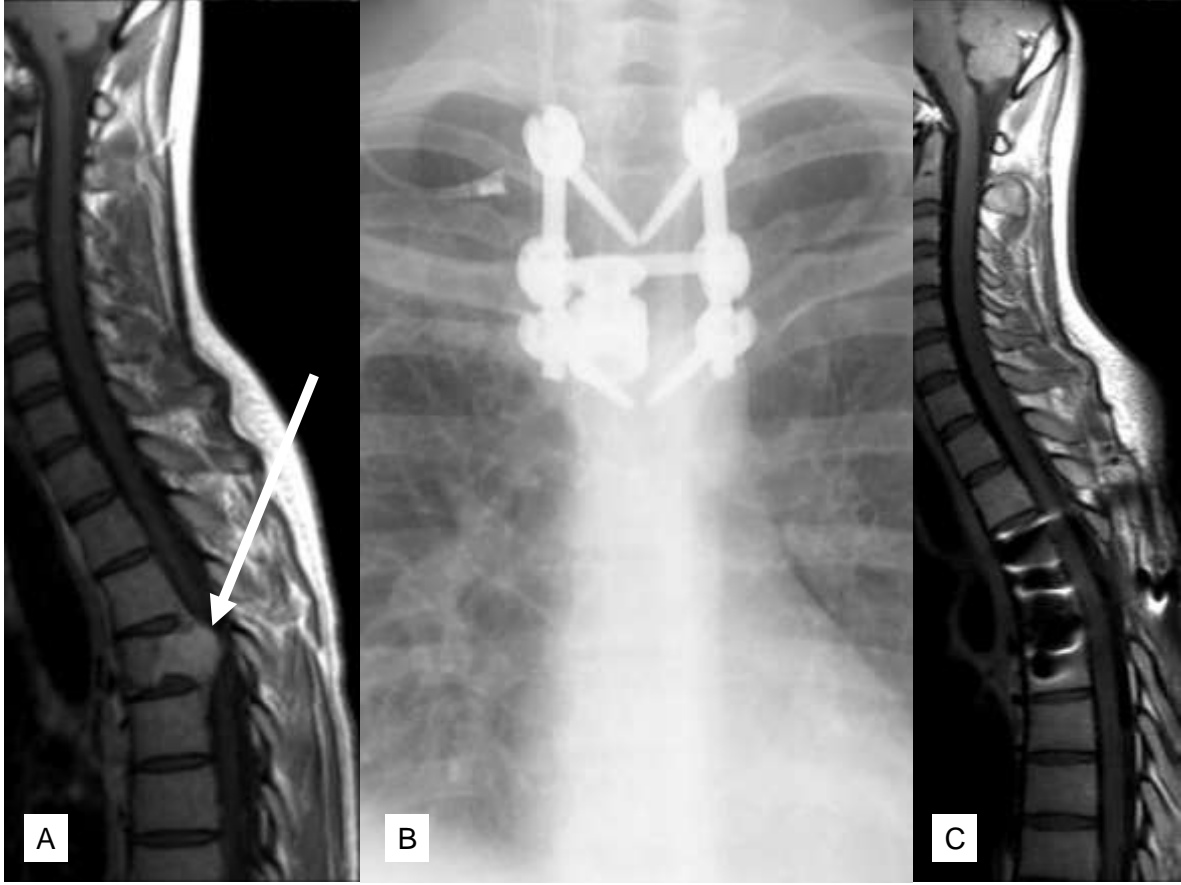
Bölüm 22'de Freiburg laboratuvarında saptanan SDHB gen mutasyonlarının tablosu bulunabilir.



Şekil 59:İdrar torbasının önünde feokromositoması olan 18 yaşında SDHB mutasyonu olan bir hasta. Özellikle idrar yaptıktan sonra kan basıncı problemleri 5 yıl süreyle devam etmişti. Yüksek tansiyon nedeniyle yapılan ürolojik incelemeler sırasında tesadüfen tümör saptandı. Endoskopik cerrahi ile idrar torbası açılmadan başarılı ve tam bir şekilde tümör çıkarıldı.



Şekil 60: Göğüs boşluğunda feokromositoması olan 45 yaşında SDHB mutasyonu olan hasta. [¹⁸F] DOPA-PET görüntülemesi(A) ve MRG (B, C). Tümör kontrast madde ile görüntüledi. Başarılı endoskopik cerrahi.



Şekil 61: Malign feokromositoması ve SDHB mutasyonu olan 28 yaşında bir hasta. Solda bir omurda kemik metastazı görülüyor (ok). Metastaz bulunan omur sinir hasarı veya yükseklik kaybına yol açmadan çıkarılarak yerine titanyumdan üretilen yapay bir omur kondü (ortada ve solda).

PGL1 ve PGL4 hastaları için koruyucu tıbbi incelemeler

Kadın SDHD mutasyon taşıyıcılarının çocukları hariç tüm mutasyon taşıyıcıları koruyucu tıbbi incelemelere tabi tutulmalıdır. Koruma vücudun tüm bölgelerinde (örneğin; baş-boyun, göğüs, karın ve alt karın bölgesinde) bir feokromositoma veya glomus tümörünün saptanmasına yönelik olmalıdır. Tablo 6 'da standart bir program verilmiştir.

Tablo 6. PGL1 ve PGL4 hastaları için koruyucu tıbbi incelemeler

Baş ve boyun MRI

Göğüs MRI

Alt karın bölgesini de içeren karın MRI

24 saatlik idrar veya plazmada katekolaminler veya metanefrinler

Bu standart program birkaç farklı değerlendirilmede değiştirilebilir:

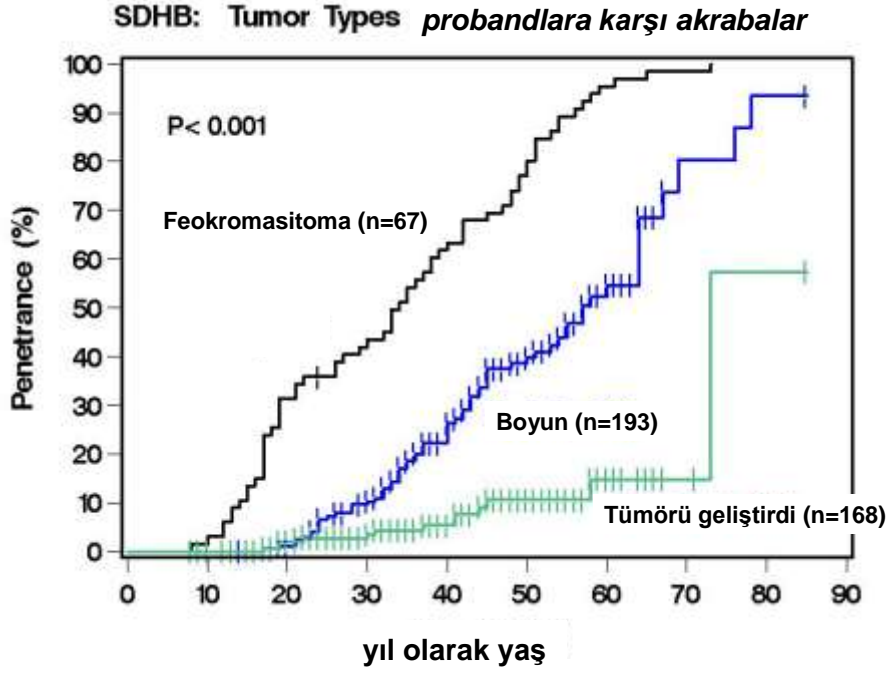
[¹²³I] MIBG, [¹⁸F]-DOPA veya Octreoscan kullanılarak yapılan nükleer tıp incelemeleri daha düşük sensitiviteye sahip olmakla birlikte MRI yerine kullanılabilir.

Sintigrafi MRI ve BT ile birleştirilerek [¹⁸F]-DOPA PET BT diye adlandırılan yöntem kullanılabilir.

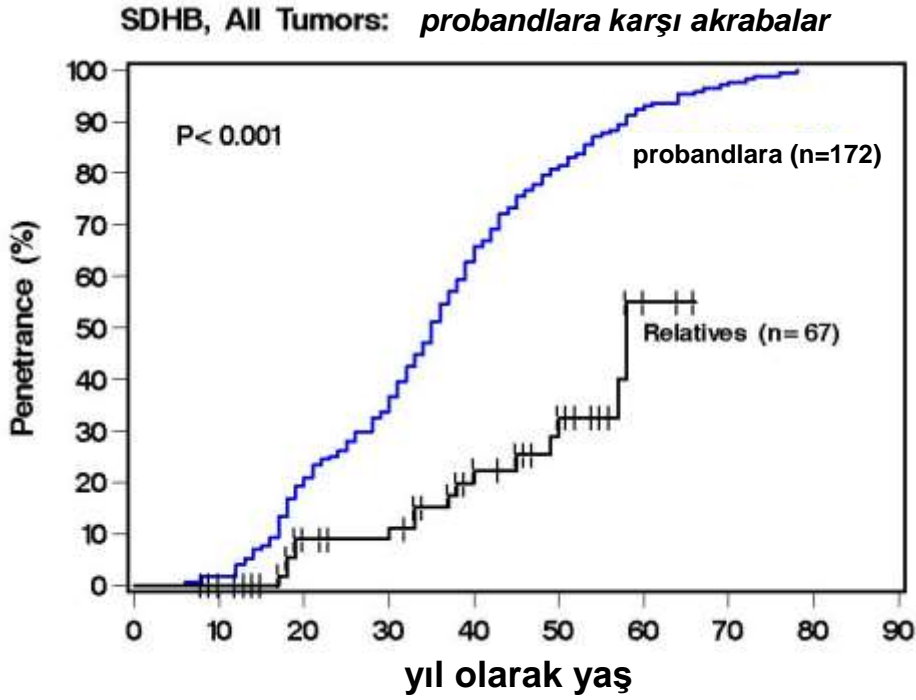
SDHC gen mutasyonu taşıyıcıları için, kafa tabanı, boyun, göğüs, karın ve alt karın bölgelerinin incelenmesi önerilmektedir. Takiben, incelemeler baş-boyun bölgesiyle sınırlandırılabilir çünkü bu mutasyonun taşıyıcıları özellikle glomus tümörleri geliştirmektedir.

SDHB ve SDHD genlerinde mutasyon bulunan bireylerde yaş ile ilişkili olarak ortaya çıkış sıklığı (penetrans) Avrupa-Amerika Feokromositoma-Paraganglioma kayıt sistemi aracılığı ile ortaya konmuştur (Şekil 62). Baş-boyun, göğüs boşluğu ve karın bölgesindeki tümörlerin penetransı farklıdır (Şekil 62A). SDHD'de benzer bir penetrans gözlenmektedir (Şekil 62C), öte yandan SDHB mutasyonu taşıyanlarda belirgin olarak düşük bir penetrans mevcuttur (Şekil 62B).

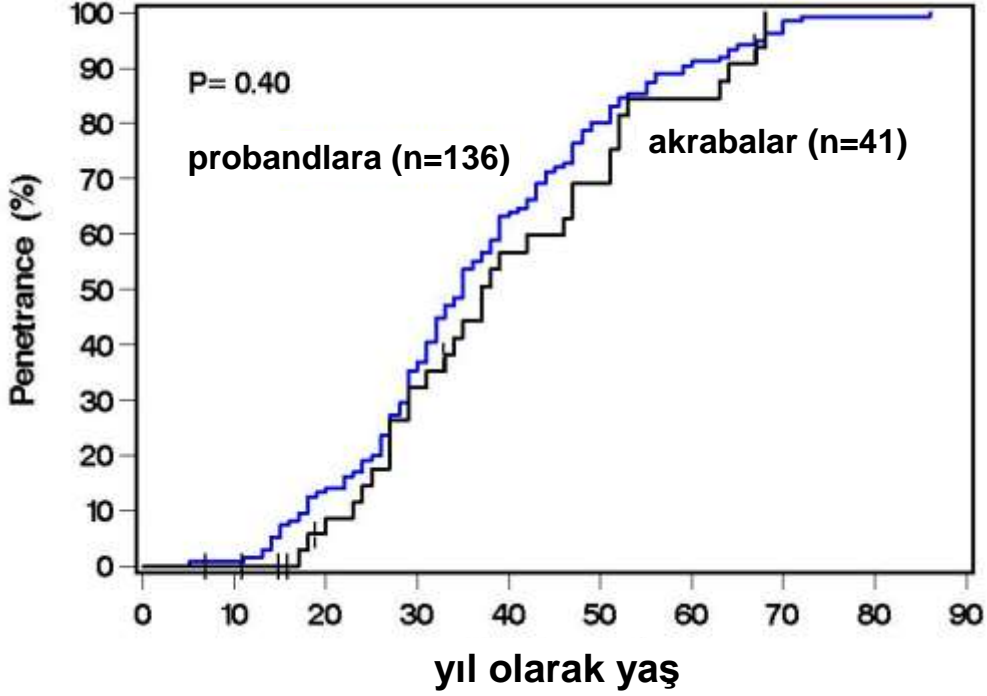
Şekil 62: SDHB ve SDHD genlerindeki mutasyonların hastalardaki yaşa bağımlı penetransı.



A: SDHB mutasyonu olan bireylerde adrenal feokromositoma, baş-boyun paraganglioması ve karın içinde adrenal dışı paraganglioma için risk hesaplaması. 50 yaşına kadar, taşıyıcıların yaklaşık %75'i karın içi tümör, yaklaşık %40'ı glomus tümörü ve yaklaşık %10'u göğüs tümörü geliştirdi.



B: Belli bir ailede ilk tanı alan ve SDHB mutasyonu olan semptomatik hastalarda (proband) ve mutasyon pozitif akrabalarında risk tahmini. 50 yaşına kadar indeks hastaların %80'i fakat akrabaların %30'u tümör geliştirir.



C: SDHD mutasyonu taşıyıcılarında tümör sıklığı; semptomatik hastalar (probandlar) ve akrabaların karşılaştırılması. İndeks hastalar ve akrabalarının tümör geliştirme riski aynıdır.

PGL1 ve PGL4 hastaları için izlem

SDHB ve SDHD gen mutasyonu olan hastaların postoperatif izlemi cerrahi öncesinde yapılmayan standart programı içerir. Paraganglioma sendromlu hastaların düzenli takibi önemlidir. Takibin sıklığı ve genişliği merkezler arasında değişebilir. Şu anda aşağıdaki öneriler geçerlidir:

PGL1 hastaları başlangıçta bütün programı kapsayan yıllık takiplere girmelidir. Belirli vücut bölgeleri etkilenmediği sürece klinik bulgusu olmayan hastalarda takip aralıkları 3 yıla çıkarılabilir.

PGL4 hastalarında maliyn feokromositoma riski yüksek olduğundan bu hastalarda 1 yıldan daha uzun aralıklarla takip kararı dikkatlice düşünülmelidir. Öte yandan, PGL4 olan birçok hasta yıllarca yeni tümör geliştirmemektedir. Şaşırtıcı bir biçimde mutasyon taşıyan akrabalarda ileri yaşlarda bile tümör gelişmemesi alışılmadık bir durum değildir. Bu insanlar için 3 yıl aralarla takip yeterli gibi görünmektedir.

PGL2 ve PGL3 hastaları için koruyucu incelemeler ve takip

PGL2 ve PGL3 hastaları nadirdir. Koruyucu incelemeler ve takip konusunda deneyimler sınırlıdır. Bu özellikle PGL2 için doğrudur.

PGL3 hastaları için SDHC geninde mutasyon doğrulandıktan sonra radyolojik veya nükleer tıp ve radyolojik yöntemler birlikte kullanılarak tüm otonom sinir sisteminin incelenmesi önerilmektedir. PGL3'de çoklu tümörler veya maliyn tümörler çok nadirdir. Bu nedenle, üç yılda bir takip yeterli gibi görünmektedir.

Paraganglioma sendromlarıyla ilgili bilgilerimiz son 10 yılın verilerinin sistematik bir biçimde toplanmasına dayanmaktadır. Yeni yayınlar önemli bilgiler verebilir ve koruyucu incelemeler ve takipte değişikliklere yol açabilir.

19. İstisna durumlar

Hamilelik sırasında feokromositoma

Hamilelik sırasında feokromositoma gelişmesi çok nadir fakat aynı zamanda tehlikeli bir durumdur. Literatürde ve Freiburg uluslararası veritabanında birçok farklı vaka bildirilmiştir. Eğer tanısız ve tedavisiz kalırsa, hamilelik sırasında hastalığın gidişatı hayatı tehdit edici olabilir.

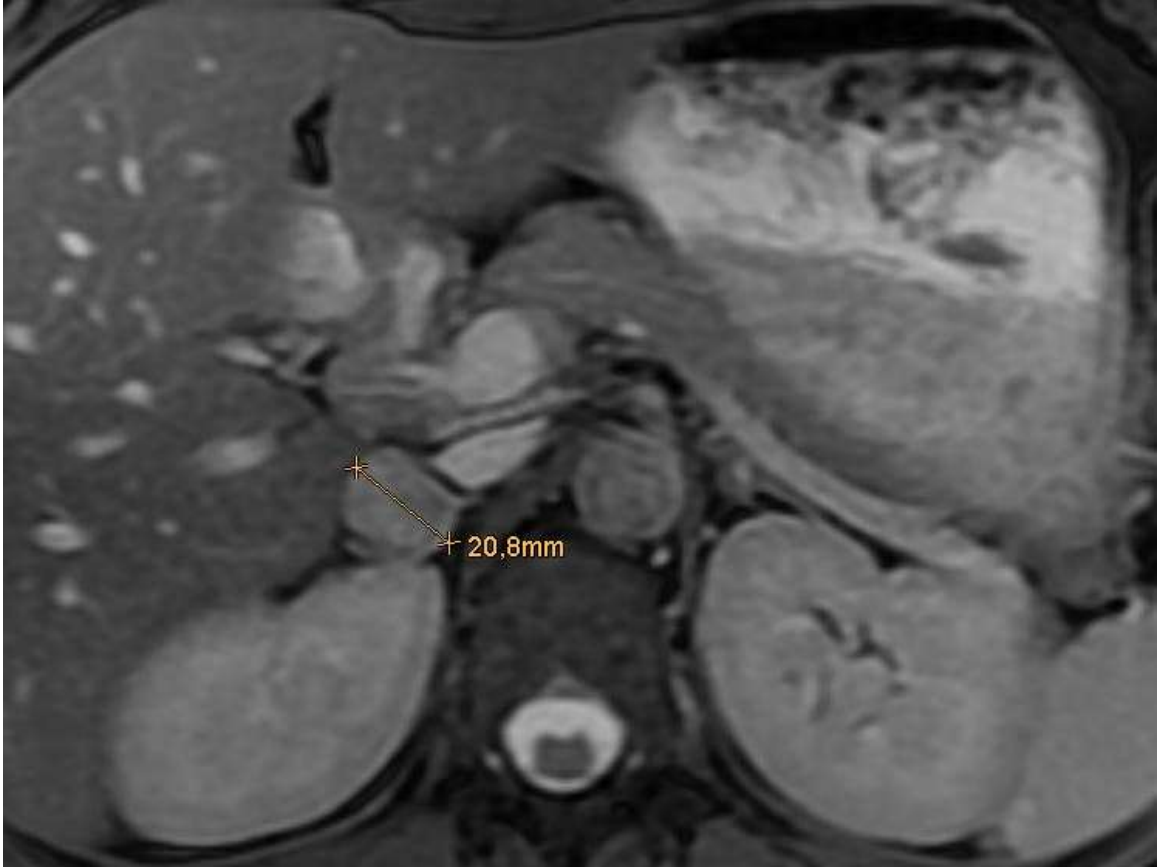
Hamilelik sırasında feokromositoma geliştiren hastalarla ilgili iyi belgelenmiş veriler bulunmamaktadır. Şekil 63 hamilelik süresince sessiz olan, 2.5 x 2.0 cm çapında bir feokromositoma göstermektedir. Kan basıncı 38. hamilelik haftasına kadar iyi belgelenmişti. Hastanın ciddi hipertansiyonu vardı ve preeklampsi tanısı almıştı. Acil sezaryenle yapılan doğum sonrası doğan bebek sağlıklıydı. Sezaryen sonrası idrarda protein atılımını içeren incelemeler preeklampsi için alışılmadık biçimde normaldi. Daha sonra hipertansiyonun bir diğer olası nedeni olan böbrek atardamarı tıkanıklığı şüphesiyle böbrek ultrasonu (Dupleks) yapıldı ve tesadüfen sağ böbreküstü bezinde tümör saptandı. Metanefrinler yüksekti ve MIBG sintigrafisi pozitif.

1979'da bir başka vaka bildirildi. 22 yaşında hasta 6 aydır hastalıktan yakınıyordu. Ciddi baş ağrıları ve sıcak basmaları tarifliyordu. Kan basıncı oldukça yüksekti (280/120 mmHg). Hamileliğin 9. ayında sezaryen ve feokromositoma ameliyatı yapıldı. Hem anne hem de bebek sağ ve sağlıklı yaşamaya devam etti. Anne yıllar sonra feokromositomaun nedeni olan von Hippel-Lindau hastalığı tanısı aldı.

Hamilelik sırasında feokromositoma zamanında tanı konabilmesi için belirti ve bulguların erken ve doğru değerlendirilmesi önemlidir. Daha önceleri tehlikeli olan cerrahi günümüzde, tercihen hamileliğin ikinci üç ayında, anne ve bebek için düşük risk taşıyan endoskopik yöntemle yapılabilmektedir. Ameliyat sırasındaki kalp-damar sorunları engellemek için yapılan ameliyat öncesi tıbbi tedaviler esasen hamile olmayan hastalardakine benzerdir.

Çocuk ve adolesanlarda feokromositoma

Çocuk ve ergenlerde feokromositoma gelişmesi hastalığın nedeni hakkındaki soruları artırmaktadır. Birçok feokromositoma ilişkili sendromlarda belirtildiği gibi (bölüm 15-18) feokromositoma erken yaşlarda gelişebilir. Feokromositoma tanı yaşı bu nedenle genetik geçişli olmayan feokromositomaya göre daha gençtir. Freiburg uluslararası veri tabanındaki verilerin analizi feokromositomadaun 4-10 yaş arası çocuklarda %90 oranında, 11-18 yaş arası ergenlerde %70 oranında bu sendromlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu yaş gruplarındaki feokromositoma hastalarının büyük çoğunluğunda mutasyonlar saptanabilir. Mutasyonlar en sık VHL geninde bulunmaktadır.



Şekil 63: Sağ böbrek üstü bezinde 2 x 2,5 cm boyutlarında bir feokromositoma bulunan hasta. Görüntüleme sezaryen ameliyatından 10 gün sonra yapılmıştır. Tümör gebeliğin 38. haftasından önce aktif değildi.

20. Ailevi feokromositoma için yeni aday genler

Feokromositoma veya glomus tümörüyle birlikte aile hikayesi de olan hastalarda tanımlanan genlerde mutasyon bulunması beklenmektedir. Genç yaşta tanı alanlarda (20 yaşın altında) ve birden çok tümörü olanlarda mutasyon bulunması çok daha muhtemeldir.

2009, 2010 ve 2011 yıllarında dört yeni yatkınlık geni tanımlanmıştır: SDHAF2 (SDH5) geni, SDHA geni, TMEM127 geni ve MAX geni.

Bununla birlikte, hala bu 10 yatkınlık geninde de mutasyon bulunamayan hastalar bulunmaktadır. Bu nedenle, feokromositoma, paraganglioma ve glomus tümör yatkınlık genleri listesinin henüz tamamlanamadığı düşünülmektedir.

21. Mutasyonlar, Mutasyon tabloları ve Genetik Kod

Genetik altyapı

Moleküler genetik, genlerdeki genetik yatkınlık yaratan değişiklikleri ve böylece hastalığın nedenini ortaya koymayı hedefler. Bir mutasyonun tanımlanması bir hastada neden tümör geliştiği sorusuna cevap verir. Önemli olan bu özel mutasyonları taşıyan kişilere daha hastalık bulgu vermeden iyi bir koruyucu yaklaşım sağlamaktır. Bir mutasyon saptandığında hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir. Genetik danışma sırasında, hastalara fenotip değişkenlikleri ve yaşla ilişkili hastalık penetransı da dahil olmak üzere tüm riskler ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Geleceğin bilim dalı olan koruyucu tıbbın görevi klinik tarama programlarını ve bu incelemelerin sıklığını belirlemektir.

Aşağıdaki bilgiler insan genetiğinin temellerini ve mutasyonların rolünü açıklamaktadır.

Kromozomlar

Genler, 44 (22 çift) otozom ve 2 cinsiyet kromozomu olmak üzere toplam 46 kromozom üzerinde yer alır. Büyüklüklerine göre numaralandırılırlar; en büyüğü 1. kromozomdur. Cinsiyet kromozomları X-kromozomu (kadın) ve Y-kromozomu (erkek) olarak adlandırılır. 23. kromozom çifti olarak kadınlar 2 X- kromozomu ve erkekler 1 X ve 1 Y kromozomu taşırlar.

Kromozomlar bantların desenini görünür hale getiren belirli (Giemsa) boya ile boyanabilirler. Sentromer genellikle kromozomların merkezine yakın bulunan DNA bölgeleridir. Bantlar sentromerden başlanarak numaralandırılır. Kromozomlar sentromerler, kısa kol (p) ve uzun koldan (q) oluşur. Bazı bantlar alt-bantlara ayrılabilir. Bantlar ve alt-bantlar sentromerden başlanarak numaralandırılır. SDHD geninin #11q2.3 yerleşimi şu anlama gelir: 11. kromozomun, uzun kolu, 2. bant, 3. alt-bant.

Kromozomların yapısı ışık mikroskobu altında görülemez. Kromozom DNA ve proteinlerin düzenlenmiş halidir. DNA fosfat ve şeker kalıntılarıyla bağlanan çift sarmal şeklinde tek parça ipliktir. Tel iplikler deoksiribonükleik asitten (DNA) oluşur. Her şekere dört bazdan biri; guanin (G), adenin (A), timin (T) veya sitozin (C) bağlanır.

DNA ve aminoasitler

DNA, 4 baz, şeker ve fosfat kalıntılarında oluşur. Baz, şeker ve fosfattan oluşan birime nukleotid adı verilir. DNA, dört bazın dizilimi ile karakterizedir. Bazlar; guanin (G), adenin (A), timin (T), and sitozin (C) (Şekil 64). DNA proteinlerin bilgisini içerir. Bu bilgi proteine özel gen tarafından belirlenir. Genler nükleotidlerle birlikte DNA'dan oluşur ve bu nedenle bazlar en küçük birimleridir. Nükleotidlerin sayı ve dizimleri aminoasitlerin dizilimini ve sonuçta proteinin büyüklüğünü belirler. İnsan DNA'sında 20 aminoasit kodlanmıştır. Şekil 65'de aminoasitlerin kimyasal yapısı görülmektedir. Aminoasitler üç veya bir harflik bir kodla kısaltılmaktadır (Tablo 7). Aminoasitler DNA içinde üç nükleotid bir aminoasidi kodlayacak şekilde kodlanır. Buna genetik kod denir.

Tablo 7: Aminoasitlerin kısaltmaları

Aminoasit	3 harfli kod	1 harfli kod
Alanin	Ala	A
Arjinin	Arg	R
Aspartik asit	Asp	D
Asparajin	Asn	N
Sistein	Cys	C
Glutamin	Glu	E
Glutamik asit	Gln	Q
Glisin	Gly	G
İzolösin	Ile	I
Histidin	His	H
Lösin	Leu	L
Lizin	Lys	K
Metiyonin	Met	M
Fenilalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Treonin	Thr	T

Triptofan	Trp	W
Tirozin	Tyr	Y
Valin	Val	V

Genetik kod

Genetik kod, modern insan genetiği ve birçok önemli biyolojik ve tıbbi soru için temel oluşturur. Genetik koddaki değişiklikler anormal proteinlerin üretilmesine yol açar. En küçük değişiklikler önemli sonuçlara yol açabilir.

Genetik kod DNA bazlarının dizilimiyle tanımlanır. Üç baz, örneğin ATC, TCC veya GGG bir aminoasidi (AA) tanımlar (kodlar). A, T, C ve G bazları teorik olarak üç bazın triplet olarak da adlandırılan 64 farklı kombinasyonunu oluşturabilir. Bu nedenle 20 aminoasitten çok daha fazla sayıda triplet vardır. Genetik kod proteinlerin başlangıç ve bitişi için de bilgi içerir. Başlangıç her zaman metiyonin (ATG kodu) aminoasidi ile olur. Bitiş TGA (“opal”, TAA (“ochre”) ve TAG (“amber” diye de adlandırılan) sonlanma kodonunda kodlanır. Bu nedenle, kalan 19 aminoasit için 60 triplet vardır. Böylece, bazı aminoasitler farklı tripletler tarafından kodlanabilir. Bazı aminoasitlerin birkaç triplet tarafından kodlanması genetik kodun dejenerasyonu olarak adlandırılır (şekil 66).

DNA, RNA, ekzonlar, intronlar, promotörler

Genomik DNA çekirdeği olan tüm insan hücrelerinde bulunan DNA’dır. Beyaz kan hücreleri diye de adlandırılan lökositlerin çekirdeği vardır ve bu nedenle genomik DNA içerir. Genetik inceleme için genomik DNA gereklidir. Bu sebepten, kan örnekleri kullanılarak genetik inceleme yapılabilir.

Proteinin toplanması için gerekli bilgi çekirdekten hücre içindeki diğer yapılara taşınmalıdır. Bilgiyi çekirdeğin dışına taşımak için, genomic DNA tamamlayıcı şekilde RNA (ribonükleik asit)’ya çevrilir. RNA bilgiyi çekirdeğin dışına taşır bu nedenle haberci RNA (mRNA) diye de

adlandırılır. RNA proteinleri sitozolde toplamak için kullanılır. RNA timin (T) yerine urasil (U) içerir.

Genler, belirli yapısal özellikleri olan birçok daha büyük DNA parçasından oluşur. Bu DNA parçaları promotör, ekzon ve intron olarak adlandırılır. Çoğu gen numaralandırılmış farklı ekzonlar ve intronlardan oluşur. Promotör bir genin çalıştırılıp durdurulmasından sorumludur. İlk ekzon başlangıç kodonuyla (ATG= metiyonin) başlar. Son ekzon durma kodonuyla biter (TGA, TAA, or TAG). Belirli bir proteinin kurulumu ile ilgili bilgiyi sadece ekzonlar içerir. İtronların önemi bilinmemektedir. mRNA belli bir genin tüm ekzonlarının DNA'sının translasyonudur. Tüm ekzonların bilgisi birleştirilmelidir. Bu sürece splicing (yapıştırma) denir. Ek yeri (splice site) her intronun başlangıç ve bitişinde yer alır. Bu ek yerleri 2 nükleotidden (2 baz artı şeker ve fosfat kalıntısı) oluşur: sitozin ve guanin (CG) her intronun başlangıcında yer alırken, adenine ve guanine (AG) her intronun sonunda yer alır. Eğer mRNA tekrar DNA'ya çevrilirse, bu cDNA (complimenter DNA) diye de adlandırılan ve sadece kodlama bilgisini içeren DNA ile sonuçlanır. cDNA bir laboratuvar ürünüdür ve genin yapısı hakkında önemli bilgi içerir. Bilinen bütün genlerin cDNA'sı internetteki özel veri tabanlarından incelenebilir.

DNA çeşitlilikleri ve cDNA ve kodon içinde saptanması

Bazların dizilimine sekans adı verilir ve baz diziliminin analizine de sekanslama denir. Sekanslama normal sekansı veya varyasyon olarak da adlandırılan sekansdaki değişiklikleri tanımlamak için kullanılır. Normal sekans vahşi tip olarak da adlandırılır. Eğer bir varyasyon tanımlandıysa lokalize edilmelidir. Bu amaçla cDNA'nın bazlarının sayımı kullanılır. Terminoloji gen adını, cDNA bazları için "c.", sayı, normal baz, ">" sembolü yer değişikliğini ve saptanan bazı içerir. Örneğin, VHL c. 505 T>C, VHL geninde cDNA'nın 505. pozisyonundaki timin bazı sitozin ile yer değiştirmiş anlamına gelir. Eğer varyasyon ek yerini (splice site) etkiliyorsa, ekzonun birinci ve sonuncu bazlarının sayısı, sırasıyla +1, +2, veya -2, -1 kullanılır. Örneğin, VHL c. 676+2 T>G, VHL geninde cDNA'nın 676. bazını takip eden ek yerinin (splice site) 2'inci bazı timinden guanine değişmiştir.

Bazların değişimi kodon içindeki yeri ve önemine göre analiz edilmelidir. Kodonların numaralandırılması cDNA içindeki aminoasitleri takip eder. Terminoloji protein için "p." yi

takip eden normal aminoasidin 1 harfli yada 3 harfli kısaltması, aminoasidin numarası ve yeni aminoasidi içerir. Örneğin, VHL p. A103L, VHL proteininde 103. pozisyondaki alanin aminoasidi lösin ile yer değiştirmiştir anlamındadır. VHL p. Ala103Leu de aynı anlama gelir. Bir kodon içinde bir bazın değişmesi farklı sonuçlara yol açabilir: 1. Aminoasit değişikliği: TGC>TCC (sisteinden serine; p.Cys55Ser). 2. Dur kodonu: TGC>TGA (sisteinden opale=dur veya X; p.Cys55X). 3. Aminoasit değişikliği yok: TGC>TGT (sisteinden sisteine; p.Cys55Cys).

Mutasyonlar ve polimorfizmler

Mutasyon terimi tutarlı bir şekilde kullanılmamaktadır. Bu broşürde ve genel kullanımda mutasyon, hastalığa yol açan bir gen değişikliği olarak kullanılır. Nötral terim varyasyon, mutasyonları ve polimorfizmleri (hastalığa yol açmayan DNA değişiklikleri) ayırdeder. Mutasyonların spektrumu geniştir. Mutasyonlar, nokta mutasyonu olarak da adlandırılan tek bir bazın yer değiştirmesini veya geniş bölgelerin delesyonunu veya karmaşık yeniden düzenlemeleri etkileyebilir.

Her zaman mutasyon kabul edilen DNA değişiklikleri (varyasyonlar)

Her zaman patolojik yani mutasyon olarak kabul edilen DNA değişiklikleri dur kodonları, ekzon içinde yerleşimli küçük delesyonlar veya küçük insersiyonlardır. Genin yeniden düzenlenmesi, bir ekzonun tamamını veya daha fazla ekzonu etkileyen büyük delesyonlar da patojeniktir.

Mutasyonların çoğu aminoasit değişikliği veya dur kodonuna yol açan nokta mutasyonlarıdır. Bir missense DNA varyantının ne zaman patolojik olduğuna dair bir görüş birliği yoktur. Silikon analizleri diye de adlandırılan patolojik olan ve olmayanların değerlendirilmesini destekleyen birkaç tahmin programı vardır. İlave olarak genler arasında farklı türler için yüksek korunmuş DNA bölgeleri vardır. Eğer bir missense variant yüksek korunmuş DNA bölgelerini etkilerse, patojenik olma ihtimali yüksektir. Diğer iddialar hastalığın DNA missense varyantlarıyla kosegregasyonu (birlikte kalıtılması) ve bilinen bir DNA varyantı için sağlıklı kontrollerin DNA'sının denetlenmesidir.

Bu broşür mutasyonları aşağıdaki şekilde özetlemektedir: Budanmaya yol açan mutasyonlara “truncating mutasyonlar” denir ve budanmaya yol açmayan mutasyonlara “non-truncating

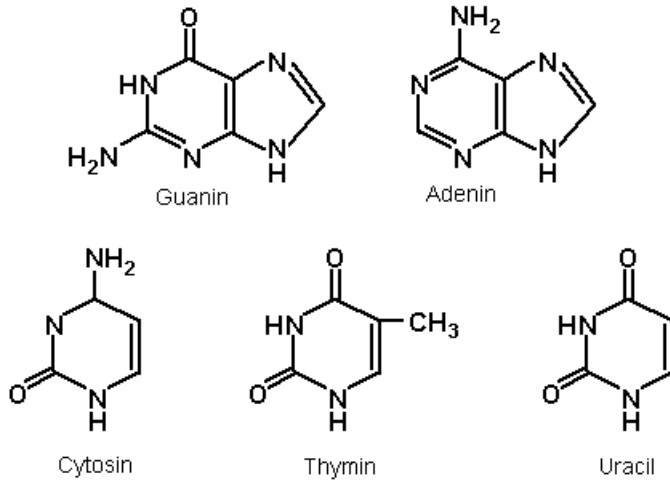
mutasyonlar” denir. Tanımlanmayan veya tanımlanamayan protein değişikliklerine proteinde varsayılan değişiklikler denir.

Truncating mutasyonlar

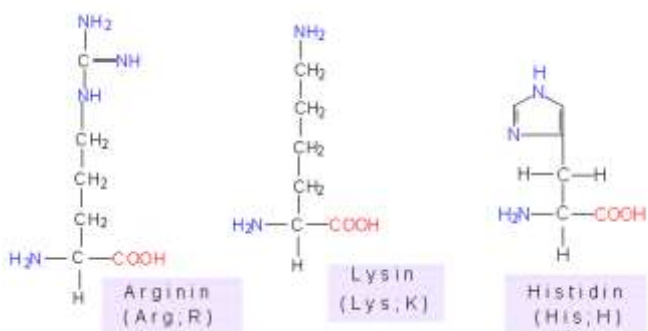
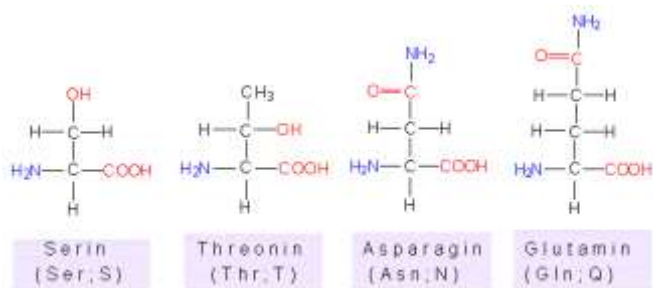
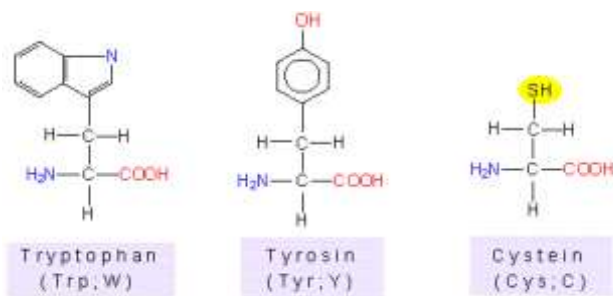
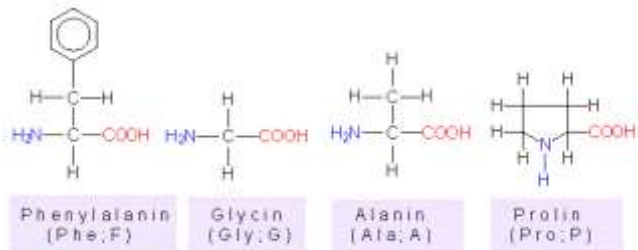
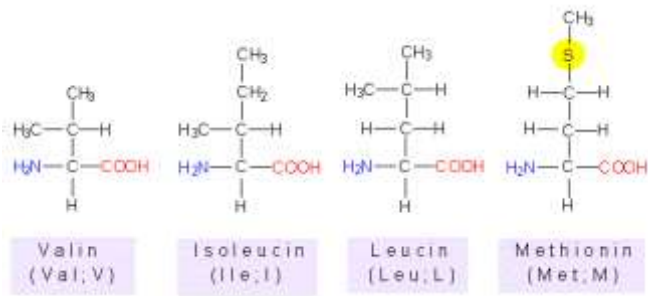
1. Dur kodonu mutasyonları: Bu mutasyonlar bir bazı etkiler ve bir triplet şu tripletlerden birine değiştirir: TAA (ochre), TAG (amber) veya TGA (opal). Ochre, amber veya opal bir “X”e dönüşür. Örneğin; Cys13X durumunda protein 12. aminoasitten sonra budanmıştır.
2. Splice site (ek yeri) mutasyonları: Genellikle bir ekzonu takip eden ya da bir sonraki ekzonun önündeki birinci veya ikinci pozisyondaki nükleotid değişir. Örneğin; X geni.553+2T>G. Sonuç olarak bu proteinde bir sonraki ekzon kayıptır.
3. Çerçeve kaydırma mutasyonları: Bir ya da iki nükleotidin (veya 4, 5, 7, 8, 10, 11 vs. nükleotidin) insersiyonu veya delesyonu proteinin translasyon çerçevesini değiştirir. 5. Pozisyonda A insersiyonu ATG-TTG-CCG-TGC-CCT-AAG’yi ATG-TAT-GCC-GTG-CCC-TAA-G’ye dönüştürür. Böylece 6. Kodon bir dur kodonu olan TAA’ya dönüşür. Protein düzeyinde mutasyon p.Leu2TyrFS6X belirlenir: İkinci pozisyondaki lösin aminoasidi çerçeve kayması sonucu tirozine değişir ve böylece 4. kodon bir dur kodonuna dönüşür. Çoğunlukla sonuç olarak sadece çerçeve kaydırma gereklidir. Bazı insersiyon ve delesyonlar bir stop kodonuna yol açmazken proteinde kısaltmaya yol açan ek yeri değişikliğine yol açar.
4. Büyük delesyonlar ve yeniden düzenlenmeler de proteinde kısaltmaya yol açabilir. Kayıp ekzonun kaybı MLPA veya QMPSF ile teyid edilir. Tam kırılma ve yeniden yapılanma detaylı olarak tanımlanmamıştır. VHL geninin Freiburg laboratuvarındaki analizi geniş delesyonların aileden aileye değişken olduğunu belirlemiştir.
5. Bir veya daha fazla kodonun insersiyon ve delesyonları nadirdir. Bu mutasyonların hastalık gelişimine yol açıp açmayacağı net olmamakla birlikte böyle olduğu sanılmaktadır.

Non-truncating mutasyonlar (missense mutasyonlar)

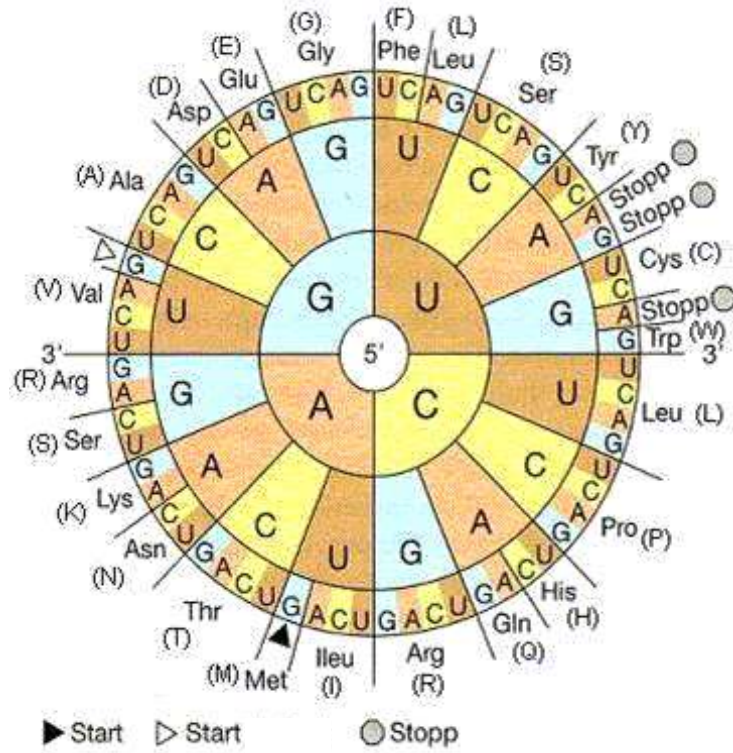
Missense mutasyonlar hastalığa neden olan aminoasit değişiklikleridir. Genellikle bir nükleotid başka bir nükleotidle yer değiştirir (nokta mutasyonu). Bazen iki veya üç baz yer değiştirir. Buna iyi bir örnek RET geninin 918. kodonundaki mutasyon RET p.C634W ve VHL p.Y98H'dir. Her iki mutasyon için de etkilenen ailelerde sadece bu mutasyonların taşıyıcıları hastalığı geliştirir. Buna kosegregasyon denir. Dahası bu bu mutasyonlar normal kan vericilerinde saptanamamıştır. Missense DNA varyantları mutasyon olarak kabul edilmeden önce her iki gereklilik de karşılanmalıdır.



Şekil 64: DNA'nın bazları. Adenin (A), Sitozin (C), Guanin (G) ve Timin (T). Timin RNA'da Uracil (U) ile yer değiştirir.



Şekil 65: Esansiyel aminoasitlerin kimyasal yapısı.



Şekil 66: Genetik kod. RNA'nın bazıları renkli alanlara tescil edilmektedir. Üçlemeler merkezden çevreye doğru okunabilir. Örneğin CAC üçlüsü histidin aminoasidini (His, H) kodlar. Aminoasitler üç veya bir harfli kodlarıyla dış daireye tescil edilirler. Urasil (U) DNA'daki Timin yerine RNA'da Urasil (U) bulunduğundan, şemadaki bütün U'lar T'ye dönüştürülmelidir. Aminoasit kısaltmaları için lütfen tablo 7'ye de bakınız. Kaynak: Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R. - Berlin / Heidelberg / New York (Springer) 1970, yayıncının nazik izni ile. Tam kaynak bilgisi için lütfen "Seçilmiş Kaynaklar" bölümüne bakınız.

22. Freiburg laboratuvarında saptanan mutasyonların tabloları

Aşağıdaki tablolarda, RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC ve SDHD genlerinin mutasyonları listelenmiştir. Mutasyonlar feokromositoma ve glomus tümörleriyle ilişkilidir ve Freiburg laboratuvarında tanımlanmıştır.

Mutasyon	Aminoasit	Ekzon	Yerleşim
NF1 c. 61-1 G>A	Splice kusuru	2	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 269 T>C	L90P	3	Cutaneous Neurofibroma
NF1 c. 277 T>C	C93R	3	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 1062+2 T>C	Splice kusuru	7	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 1466 A>G	Y489C	10b	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 1580 del C	T527LfsX29	10c	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 2023 ins G	T676NfsX24	13	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 2409+1 G>C	Splice kusuru	15	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 2849 ins TT	Q950HfsX5	16	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 3826 C>T	R1276X	22	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 4077 del T	Q1360NfsX25	23-2	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 5537+1 G>T	Splice kusuru	29	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 6641+1 G>A	Splice kusuru	35	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 6795 ins C	S2266QfsX20	37	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 6858+2 T>C	Splice kusuru	37	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 7337 C>G	S2446X	41	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 7739 C>G	S2580A	44	Kutanöz Nörofibrom
NF1 c. 7833 T/A	D2611E	45	Kutanöz Nörofibrom

Tablo 8: Freiburg laboratuvarında tanımlanan NF1 geninin seçilmiş mutasyonları

NF1c.2849 ins TT mutasyonu homozigottur.

Mutasyon/Kodon	Aminoasit	Ekzon	İlişkili lezyonlar/ Hastalıklar
RET 609 5 birkaç mutasyon	C609R veya G veya S veya F	10	Meduller tiroid karsinomu HPT sadece C609S için
RET 611 3 birkaç mutasyon	C611Y veya W veya F	10	Meduller tiroid karsinomu HPT sadece C611Y için
RET 618 6 birkaç mutasyon	C618S veya R veya G veya Y veya F	10	Meduller tiroid karsinomu HPT sadece C618T için
RET 620 4 birkaç mutasyon	C620R veya G veya S veya F	10	Meduller tiroid karsinomu HPT sadece C620R için
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Meduller tiroid karsinomu
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	Meduller tiroid karsinomu
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Meduller tiroid karsinomu
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Meduller tiroid karsinomu
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Meduller tiroid karsinomu
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Meduller tiroid karsinomu
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Meduller tiroid karsinomu Marfan-benzeri, Mukozal Nöroma

Tablo 9: Multipl Endokrin Neoplazi tip 2 ve feokromositomalı hastalardaki mutasyonlar. Ekzon 10'daki mutasyonlar hakkında daha fazla bilgi için; Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010;32:51-8.

Eski numaralandırmaaya göre mutasyon	Yeni numaralandırmaaya göre mutasyon	Aminoasit	Ekzon	Internette yayınlandı	Feo hastaları/ Freiburgdaki mutasyon taşıyıcılarının toplam sayısı	Verilen mutasyonlarla ilişkili lezyonlar
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	yok
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	yok
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	E, C, K, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	E, C, K, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	yok
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	C, K, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	E, C, K, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	yok
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	_	½	E, C, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	½	E, C, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	E, C
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	E, C, K, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	K
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	yok
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	E
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	E, C, K, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	E, C, K, P, I

VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	yok
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	E
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	E, C, K, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	1/4	E, C, K
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	E, C, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	E, C, K, I
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	E, C
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	1/2	yok
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	E, C, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Splice kusuru	1	*	3/5	E, C, K, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	E, C, K, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	yok
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	E
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	E, C, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	1/4	E, I
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	E, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	E, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	yok
VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	1/4	E, K, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	E, K, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	1/2	E, K, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	3/4	E
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	E, C, K
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	C, K
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	Splice kusuru	2	*	1/4	E, C, K, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Splice	3	*	1/6	E, C, K, P, I

		kusuru				
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	yok
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	C
VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	E, C, K, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	E, C, K, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	1/4	E, C, K, P, I
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	E, C, K, P, I
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*	1/4	E, C, K, P
VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	E, C, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	E, C, K, P, I
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	E, C, K, P, I
VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	yok
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	E, C, P
VHL 746 T>A	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	E, C, P
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	yok
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	E, C, K, P, I
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	E, C
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	E, C, K, P, I
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	I
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	3/4	E, C
VHL Delesyon Ekzon 1	VHL Delesyon Ekzon 1	Delesyon	1		1/16	E, C, K, P, I
VHL Delesyon Ekzon 1+2	VHL Delesyon Ekzon 1+2	Delesyon	1+2		1/8	E, C, K, P
VHL Delesyon Ekzon 2	VHL Delesyon Ekzon 2	Delesyon	2		1/11	E, C, K, P
VHL Delesyon Ekzon 1-3	VHL Delesyon Ekzon 1-3	Delesyon	1-3		1/55	E, C, K, P, I

VHL Delesyon Ekzon 2+3	VHL Delesyon Ekzon 2+3	Delesyon	2+3			E, C, K, P
VHL Delesyon Ekzon 3	VHL Delesyon Ekzon 3	Delesyon	3			E, C, K, P, I

Tablo 10: Freiburg laboratuvarında feokromositomlu hastalarda tanımlanan VHL geni mutasyonları

Diğer organlardaki tümör ve kistler için kısaltmalar: E=Göz tümörü, C= Santral sinir sistemi tümörü, K=Bir böbrekte tümör, P=Pankreasta kist, I=Adacık hücre tümörü

*İnternette yayınlanan tümörler

Yazarlar VHLp.Y98H mutasyonu için ayrı bir almanca broşür yayınlamışlardır.

VHL mutasyonları internette yayınlanmıştır: www.umd.be/VHL/.

Mutasyon	Aminoasit	Ekzon	HGMD	LOVD	Yerleşimler
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	Böbreküstü bezi dışı, Göğüs, Glomus tümörü
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	Glomus tümörü
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	Böbreküstü bezi dışı, Glomus tümörü
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	Böbreküstü bezi
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Göğüs, Glomus tümörü
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	+	+	Böbreküstü bezi, Glomus tümörü
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	+	+	Böbreküstü bezi
SDHB 300_304 del CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	Böbreküstü bezi dışı
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	Böbreküstü bezi dışı
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü

					bezi dışı
SDHB c. 421-2 A>G	Splice site	4	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Göğüs, Glomus tümörü
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	Böbreküstü bezi dışı
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	+	+	Böbreküstü bezi, Glomus tümörü
SDHB c. 557+1 G>A	Splice site	4	+	+	Böbreküstü bezi, Glomus tümörü
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	Böbreküstü bezi dışı
SDHB c. 675-2 A>G	Splice site	6	-	+	Böbreküstü bezi dışı, Glomus tümörü
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	Böbreküstü bezi dışı
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	Böbreküstü bezi dışı
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Glomus

				tümörü	
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	Böbreküstü bezi dışı, Glomus tümörü
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	Glomus tümörü
SDHB c. 859 G>A	R242H	7	+	+	Böbreküstü bezi, Glomus tümörü
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	+	+	Glomus tümörü
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	+	+	Böbreküstü bezi
SDHB c. 899+1 G>A	Splice site	7	+	+	Böbreküstü bezi , Böbreküstü bezi dışı, Glomus tümörü
SDHB Del Ekzon 1	Delesyon	1	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Glomus tümörü
SDHB Duplikasyon Ekzon 3	Duplikasyon	3	+	+	Böbreküstü bezi dışı, Glomus tümörü

Tablo 11:Freiburg laboratuvarında tanımlanmış SDHD geninin seçilmiş mutasyonları

SDHx grubunun mutasyonları internette yayınlanmıştı: www.umd.be/HGMD/ veya www.umd.be/LOVD/.

Yerleşimler: Tümörler özellikle otonom sinir sisteminde yer almaktadır.

Mutasyon	Aminoasit	Ekzon	HGMD	LOVD	Yerleşimler
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	Glomus tümörü
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	Glomus tümörü
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	Glomus tümörü
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	Glomus tümörü
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	Glomus tümörü
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	Glomus tümörü
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	Glomus tümörü
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	Glomus tümörü
SDHC c. 218 ins A	Splice site	4	+	+	Glomus tümörü

Tablo 12: Freiburg laboratuvarında tanımlanmış SDHD geninin seçilmiş mutasyonları

SDHx grubunun mutasyonları internette yayınlanmıştır: www.umd.be/HGMD/ or www.umd.be/LOVD/.

Yerleşimler: Tümörler özellikle otonom sinir sisteminde yer almaktadır.

Mutasyon	Aminoasit	Ekzon	HGMD	LOVD	Yerleşimler
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	Glomus tümörü
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Göğüs, Glomus tümör

SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Göğüs, Glomus tümörü
SDHD c. 36_37 del TG	A13Pfs X55	1	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Glomus tümörü
SDHD c. 49 c>T	R17X	1	+	+	Glomus tümörü
SDHD c. 52+1 G>T	Splice site	1/2	-	-	Böbreküstü bezi
SDHD c. 52+2T>G	Splice site	1/2	+	+	Böbreküstü bezi, Glomus tümörü
SDHD c. 53-2 A>G	Splice site	1/2	-	+	Glomus tümörü
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Göğüs, Glomus tümörü
SDHD c. 184^185 ins TC	A62Sfs X25	3	+	+	Glomus tümörü
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	Glomus tümörü
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	Glomus tümörü
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Göğüs, Glomus tümörü
SDHD c. 337_340 del GACT	D113M fsX21	4	+	+	Glomus tümörü
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	Böbreküstü bezi, Glomus tümörü
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı
SDHD c. 370 del G	A124Pf sX11	4	+	+	Glomus tümörü

SDHD c. 441 del G	G148AfsX20	4	+	+	Böbreküstü bezi, Böbreküstü bezi dışı, Göğüs, Glomus tümörü
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	Glomus tümörü
SDHD Deletion Exon 1	Büyük delesyonlar	1	+	-	Glomus tümörü
SDHD Deletion Exon 3	Büyük delesyonlar	3	+	-	Glomus tümörü
SDHD Delesyon Ekzon 3+4	Büyük delesyonlar	3+4	+	-	Glomus tümörü

Tablo 13: Freiburg laboratuvarında tanımlanmış SDHD geninin seçilmiş mutasyonları

SDHx grubunun mutasyonları internette yayınlanmıştı: www.umd.be/HGMD/ or www.umd.be/LOVD/.

Yerleşimler: Tümörler özellikle otonom sinir sisteminde yer almaktadır.

23. Seçilmiş Kaynaklar

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

Bausch B, Wellner U, Bausch D, Schiavi F, Barontini M, Sanso G, Walz MK, Peczkowska M, Weryha G, Dall'igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Moeller LC, Bockenbauer D, Patocs A, Rác K, Zabolotnyi D, Yaremchuk S, Dzivite-Krisane I, Castinetti F, Taieb D, Malinoc A, von Dobschuetz E, Roessler J, Schmid KW, Opocher G, Eng C, Neumann HP. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Dec 16;21(1):17-25. doi: 10.1530/ERC-13-0415. Print 2014 Feb

Bauters C, Vantuyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet*. 2003 Jun;40(6):e75.

Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suárez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. *Lancet Oncol*. 2010 Apr;11(4):366-72.

Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suarez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. In: *Lancet Oncol*. 2010;11:366-372

Bayley JP, Oldenburg RA, Nuk J, Hoekstra AS, van der Meer CA, Korpershoek E, McGillivray B, Corssmit EP, Dinjens WN, de Krijger RR, Devilee P, Jansen JC, Hes FJ. Paraganglioma and pheochromocytoma upon maternal transmission of SDHD mutations. *BMC Med Genet*. 2014 Oct 10;15:111. doi: 10.1186/s12881-014-0111-8.

Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW, 3rd, Cornelisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-851

Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Drovdic CM, Savul SA, McLeod DR, Yee HA, Brackmann DE, Slattery WH, Myers EN, Ferrell RE, Rubinstein WS. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002;39:178-183

Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic Proceedings* 1983;58:802-804

Beldjord, C.; Desclaux-Arramond, F.; Raffin-Sanson, M.; Corvol, J.C.; De Keyzer, Y.; Luton, J.P.; Plouin, P.F.; Bertagna, X. The RET protooncogene in sporadic pheochromocytomas: frequent MEN 2-like mutations and new molecular defects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Jul;80(7):2063-2068.

Benn, D.E.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Reilly, J.R.; Bertherat, J.; Burgess, J.; Byth, K.; Croxson, M.; Dahia, P.L.; Elston, M.; Gimm, O.; Henley, D.; Herman, P.; Murday, V.; Niccoli-Sire, P.; Pasiaka, J.L.; Rohmer, V.; Tucker, K.; Jeunemaitre, X.; Marsh, D.J.; Plouin, P.F.; Robinson, B.G. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):827-836.

Boedeker CC, Eric Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HP. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):1938-44.

Bonnet, S.; Durand, X.; Baton, O.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Baudin, E.; Visset, J.; Algayres, J.P.; Baranger, B. [Malignant hereditary paraganglioma: problems raised by non-functional forms management]. *Ann Chir*. 2006 Dec;131(10):626-630.

Brauckhoff M, Gimm O, Nguyen-Thanh P, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 2003; 134: 1020 – 1028

Brauckhoff M, Stock K, Stock S, Lorenz K, Sekulla C, Brauckhoff K, Nguyen Thanh P, Gimm O, Spielmann RP, Dralle H. Limitations of intraoperative adrenal remnant volume measurement in patients undergoing subtotal adrenalectomy. *World J Surg* 2008; 32: 863 – 874

Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET Imaging of Paraganglioma Syndrome. *Clinical Nuclear Medicine* 2006;31(1):39-41

Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1196-204.

Burnichon, N.; Briere, J.J.; Libe, R.; Vescovo, L.; Riviere, J.; Tissier, F.; Jouanno, E.; Jeunemaitre, X.; Benit, P.; Tzagoloff, A.; Rustin, P.; Bertherat, J.; Favier, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2009;19(15):3011-3020.

Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney Triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139

Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenolcortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-552

Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ: The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124: 1106-1114

Cascón A, Escobar B, Montero-Conde C, Rodríguez-Antona C, Ruiz-Llorente S, Osorio A, Mercadillo F, Letón R, Campos JM, García-Sagredo JM, Benítez J, Malumbres M, Robledo M. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. *Hum Mutat.* 2007 Jun;28(6):613-21.

Cascón A, Inglada-Pérez L, Comino-Méndez I, de Cubas AA, Letón R, Mora J, Marazuela M, Galofré JC, Quesada-Charneco M, Robledo M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients. *Endocr Relat Cancer.* 2013 May 30;20(3):L1-6. doi: 10.1530/ERC-12-0339. Print 2013 Jun.

Cascón A, Landa I, López-Jiménez E, Díez-Hernández, A, Buchta M, Montero-Conde C, Leskelä S, Leandro-García LJ, Letón R, Rodríguez-Antona C, Eng C, Neumann HPH, Robledo M. Molecular characterisation of a common SDHB deletion in paraganglioma patients. *J. Med. Genet.* 2008;45:233-238

Cascón A, López-Jiménez E, Landa I, Leskelä S, Leandro-García LJ, Maliszewska A, Letón R, de la Vega L, García-Barcina MJ, Sanabria C, Alvarez-Escolá C, Rodríguez-Antona C, Robledo M. Rationalization of genetic testing in patients with apparently sporadic pheochromocytoma/paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):672-5.

Cascón A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diez JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identification of novel SDHD mutations in patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:457-461

Cascón, A.; Pita, G.; Burnichon, N.; Landa, I.; Lopez-Jimenez, E.; Montero-Conde, C.; Leskela, S.; Leandro-Garcia, L.J.; Leton, R.; Rodriguez-Antona, C.; Diaz, J.A.; Lopez-Vidriero, E.; Gonzalez-Neira, A.; Velasco, A.; Matias-Guiu, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Robledo, M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1701-1705.

Castellano M, Mori L, Giacchè M, Agliozzo E, Tosini R, Panarotto A, Cappelli C, Mulatero P, Cumetti D, Veglio F, Agabiti-Rosei E. Genetic mutation screening in an Italian cohort of nonsyndromic pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:156-65.

Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohlik N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JT, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HH, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SP, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry JF, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HP. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):648-55. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70154-8. Epub 2014 Apr 15

Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014 May 1;23(9):2440-6. doi: 10.1093/hmg/ddt639. Epub 2013 Dec 13.

Castro-Vega LJ, Buffet A, De Cubas AA, Cascón A, Menara M, Khalifa E, Amar L, Azriel S, Bourdeau I, Chabre O, Currás-Freixes M, Franco-Vidal V, Guillaud-Bataille M, Simian C, Morin A, Letón R, Gómez-Graña A, Pollard PJ, Rustin P, Robledo M, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas. *Hum Mol Genet.* 2014 May 1;23(9):2440-6. doi: 10.1093/hmg/ddt639. Epub 2013 Dec 13

Clark GR, Sciacovelli M, Gaude E, Walsh DM, Kirby G, Simpson MA, Trembath RC, Berg JN, Woodward ER, Kinning E, Morrison PJ, Frezza C, Maher ER. Germline FH Mutations Presenting With Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):E2046-50. doi: 10.1210/jc.2014-1659. Epub 2014 Jul 8.

Comino-Méndez I, de Cubas AA, Bernal C, Álvarez-Escolá C, Sánchez-Malo C, Ramírez-Tortosa CL, Pedrinaci S, Rapizzi E, Ercolino T, Bernini G, Bacca A, Letón R, Pita G, Alonso MR, Leandro-García LJ, Gómez-Graña A, Inglada-Pérez L, Mancikova V, Rodríguez-Antona C, Mannelli M, Robledo M, Cascón A. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Hum Mol Genet.* 2013 Jun 1;22(11):2169-76. doi: 10.1093/hmg/ddt069. Epub 2013 Feb 14.

Comino-Méndez I, Gracia-Aznárez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-García LJ, Letón R, Honrado E, Ramos-Medina R, Caronia D, Pita G, Gómez-Graña A, de Cubas AA, Inglada-Pérez L, Maliszewska A, Taschin E, Bobisse S, Pica G, Loli P, Hernández-Lavado R, Díaz JA, Gómez-Morales M, González-Neira A, Roncador G, Rodríguez-Antona C, Benítez J, Mannelli M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2011 Jun 19;43(7):663-7.

Cotesta D, Petramala L, Serra V, Pergolini M, Crescenzi E, Zinnamosca L, De Toma G, Ciardi A, Carbone I, Massa R, Filetti S, Letizia C. Clinical experience with pheochromocytoma in a single centre over 16 years. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2009 Dec;16(4):183-93

Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of MEN1 develops multiple endocrine tumors. *Proc 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 paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-2066

de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;94(8):2841-9. Epub 2009 Jun 30

DeLellis R H, PU, Lloyd R, Eng C, eds Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs). IARC Press, Lyon 2003

Dluhy RG. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002;346:1486-1488

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Favier, J.; Briere, J.J.; Stropf, L.; Amar, L.; Filali, M.; Jeunemaitre, X.; Rustin, P.; Gimenez-Roqueplo, A.P. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res*. 2005;63(4):171-179.

Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:675-677

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jafri M, Whitworth J, Rattenberry E, Vialard L, Kilby G, Kumar AV, Izatt L, Lalloo F, Brennan P, Cook J, Morrison PJ, Canham N, Armstrong R, Brewer C, Tomkins S, Donaldson A, Barwell J, Cole TR, Atkinson AB, Aylwin S, Ball SG, Srirangalingam U, Chew SL, Evans DG, Hodgson SV, Irving R, Woodward E, Macdonald F, Maher ER. Evaluation of SDHB, SDHD and VHL gene

susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):898-906. doi: 10.1111/cen.12074. Epub 2013 Apr 6.

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

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

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

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

Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-75

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

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

Malinoc A, Sullivan M, Wiech T, Schmid KW, Jilg C, Straeter J, Deger S, Hoffmann MM, Bosse A, Rasp G, Eng C, Neumann HP. Biallelic inactivation of the *SDHC* Gene in Renal Carcinoma associated with Paraganglioma Syndrome Type 3 Endocrine Related Cancer, in press

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

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

Mannelli M, Ercolino T, Giache V, Simi L, Cirami C, Parenti G. Genetic screening for pheochromocytoma: should *SDHC* gene analysis be included? *J Med Genet* 2007;44:586-587

Masuoka J, Brandmer S, Paulus W, Soffer D, Vital A, Chimelli L, Jouvet A, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Germline *SDHD* mutation in paraganglioma of the spinal cord. *Oncogene* 2001;20:5084-5086

McWhinney SR, Pilarski RT, Forrester SR, Schneider MC, Sarquis MM, Dias EP, Eng C Large germline deletions of mitochondrial complex II subunits *SDHB* and *SDHD* in hereditary paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5694-9.

Mikhail AA, Tolhurst SR, Orvieto MA, Stockton BR, Zorn KC, Weiss RE, Kaplan EL, Shalhav AL. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. *Urology*. 2006 Apr;67(4):693-6. Epub 2006 Apr 11.

Milos IN, Frank-Raue K, Wohlk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line *RET* Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15

Milunsky JM, Maher TA, Michelis VV, Milunsky A. Novel mutations and the emergency of common mutation in the *SDHD* gene causing familial paraganglioma. *Am J Med Genet* 2001;100:311-314

Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, Feingold M, Calmettes C Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med*. 1995 Oct;238(4):363-7.

Nathanson K, Baysal B, Drovdic C, Komminoth P, Neumann H. Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes characterized by *SDHB*, *SDHC* and *SDHD* mutations. In: DeLellis R, Heitz PU, Lloyd R, Eng C, eds, *Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs)*, IARC Press, Lyon 2003

Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reinke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-1466

Neumann HP, Cybulla M, Gläsker S, Coulin C, Van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schäfer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini FJ, Hetzel A, Boedecker CC. Von Hippel-Lindau Erkrankung. Interdisziplinäre Patientenversorgung. *Ophthalmologie*. 2007;104:119-26

Neumann HP, Erlic Z, Boedecker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Strohm M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Esser D, Walter MA, Kaftan H, Stöver T,

- Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kühnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Välimäki M, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A, Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009 Apr 15;69(8):3650-6.
- Neumann HP, Vortmeyer A, Schmidt D, Werner M, Erlic Z, Cascon A, Bausch B, Januszewicz A, Eng C. Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2007;357:1311-5
- Neumann HP. My life for pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 May 8;21(3):P1-8. doi: 10.1530/ERC-13-0528. Print 2014 Jun
- Neumann HPH, Bender BU, Gimm O. Nebennierenmarktumoren. In: *Molekularmedizinische Grundlagen von Tumoren der Nebenniere.* Hrg. Ganten D, Ruckpaul K. Springer-Verlag Heidelberg/Berlin 2001:315-364
- Neumann HPH, Bender BU, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G. Adrenal sparing surgery for Pheochromocytoma. *Brit J Surg* 1999;84:94-97
- Neumann HPH, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Parmer RJ, Schmidt D, Volk B, Kirste G. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau syndrome *N Engl J Med* 1993;329:1351-1358
- Neumann HPH, Eng C, Mulligan LM, Glavac D, Zäuner I, Ponder BAJ, Crossey PA, Maher ER, Brauch H. Consequences of direct genetic testing for germline mutations in the clinical management of families with multiple endocrine neoplasia type 2 *JAMA* 1995;274:1149-1151
- Neumann HPH, Erlic Z. Maternal Transmission of Symptomatic Disease with SDHD Mutation: Fact or Fiction? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1573-5
- Neumann HPH, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G. Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2608-2610
- Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15.
- Neumann HPH. Malignes Phäochromozytom In: *Das rote Buch - Hämatologie und internistische Onkologie.* Hrg. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. ECO MED, Landsberg 2002
- Neumann HPH. *Von Hippel-Lindau Erkrankung - Monographie Selbstverlag* 2002
- Neumann, H.P.H. et al in: Schieppati A, Daina E, Sessa A, Remuzzi G (eds): *Rare Kidney Diseases.Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2001, vol 136, pp 193-207
- Neumann, HPH. Pheochromocytoma, Chapter 343, *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition.* Eds: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, & Joseph Loscalzo McGraw-Hill Companies 2011
- Nguyen L, Niccoli-Sire P, Caron P, Bastie D, Maes B, Chabrier G, Chabre O, Rohmer V, Lecomte P, Henry JF, Conte-Devolx B; French Calcitonin Tumors Study Group. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: a prospective study.*Eur J Endocrinol.* 2001 Jan;144(1):37-44
- Niemann S, Müller U, Engelhardt D, Lohse P: Autosomal dominant malignant and catecholamine-producing paraganglioma caused by a splice donor site mutation in SDHC, *Hum Genet* 2003;113:92-94.
- Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma type 3. *Nature Genet* 2000;26:268-270
- Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Corssmit EP. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Nov;81(5):642-51. doi: 10.1111/cen.12542. Epub 2014 Jul 30.
- Pacak K, Eisenhofer G, Carasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS. [18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001; 38: 6-8
- Park VM, Pivnik EK. Neurofibromatosis type 1: a protein truncation assay yielding identification of mutations in 73% of patients. *J Med Genet* 1998;35:813-820
- Peczkowska M, Cascon A, Prejbisz A, Kubaszek A, Cwikła BJ, Furmanek M, Erlic Z, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:111-5
- Peczkowska M, Erlic Z, Hoffmann MM, Furmanek M, Cwikła J, Kubaszek A, Prejbisz A, Szutkowski Z, Kawecki A, Chojnowski K, Lewczuk A, Litwin M, Szyfter W, Walter M, Sullivan M, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Impact of Screening Kindreds for SDHD p.Cys11X as a Common Mutation Associated with Paraganglioma Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4818-25. Epub 2008 Sep 30

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

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

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

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

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

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

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

Plouin, P.F.; Bertherat, J.; Chatellier, G.; Billaud, E.; Azizi, M.; Grouzmann, E.; Epelbaum, J. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with phaeochromocytoma: a placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Mar;42(3):289-294.

Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Grouzmann, E.; Azizi, M.; Denolle, T.; Comoy, E.; Corvol, P. Plasma neuropeptide Y and catecholamine concentrations and urinary metanephrine excretion in patients with adrenal or ectopic phaeochromocytoma. *J Hypertens Suppl*. 1991 Dec;9(6):S272-273.

Plouin, P.F.; Chatellier, G.; Rougeot, M.A.; Comoy, E.; Menard, J.; Corvol, P. Plasma renin activity in phaeochromocytoma: effects of beta-blockade and converting enzyme inhibition. *J Hypertens*. 1988 Jul;6(7):579-585.

Plouin, P.F.; Degoulet, P.; Tugaye, A.; Ducrocq, M.B.; Menard, J. [Screening for phaeochromocytoma : in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with phaeochromocytoma (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1981a Mar 7;10(11):869-872.

Plouin, P.F.; Duclos, J.M.; Menard, J.; Comoy, E.; Bohuon, C.; Alexandre, J.M. Biochemical tests for diagnosis of phaeochromocytoma: urinary versus plasma determinations. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981b Mar 14;282(6267):853-854.

Plouin, P.F.; Menard, J.; Corvol, P. Hypertensive crisis in patient with phaeochromocytoma given metoclopramide. *Lancet*. 1976 Dec 18;2(7999):1357-1358.

Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, Lechleiter JD, Sass M, Aronin N, Schiavi F, Boaretto F, Opocher G, Toledo RA, Toledo SP, Stiles C, Aguiar RC, Dahia PL (2010) Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 2010;43:229-233

Reach, G.; Thibonnier, M.; Simon, A.; Plouin, P.F.; Parienty, R.; Pradel, J.; Wellers, M.; Siboulet, J.; Alexandre, J.H.; Corvol, P.; Milliez, P. [Phaeochromocytoma: localisation by computerised scanner tomography. 5 cases (author's transl)]. *Nouv Presse Med*. 1979 Jun 30;8(29):2391-2393.

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

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

Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627

Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, Cole TR, Armstrong R, Kumar VK, Morrison PJ, Atkinson AB, Douglas F, Ball SG, Cook J, Srirangalingam U, Killick P, Kirby G, Aylwin S, Woodward ER, Evans DG, Hodgson SV, Murday V, Chew SL, Connell JM, Blundell TL, Macdonald F, Maher ER. Tumor risks and genotype-phenotype-protectotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*. 2010;31:41-51.

Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, Freel EM. Management of metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: use of iodine-131-meta-iodobenzylguanidine therapy in a tertiary referral centre. *QJM*. 2014 Sep 29. pii: hcu208. [Epub ahead of print]

Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP for the European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005;294(16):2057-63

Schiavi F, Milne RL, Anda E, Blay P, Castellano M, Opocher G, Robledo M, Cascón A. Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat*. 2010 Jun;31(6):761-2.

Schiavi F, Savvoukidis T, Tralbalzini F, Grego F, Piazza M, Amistà P, Demattè S, Del Piano A, Cecchini ME, Erlic Z, De Lazzari P, Mantero F, Opocher G. Paraganglioma syndrome: SDHB, SDHC, and SDHD mutations in head and neck paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:190-7.

- Schovanek J, Martucci V, Wesley R, Fojo T, Del Rivero J, Huynh T, Adams K, Kebebew E, Frysak Z, Stratakis CA, Pacak K. The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014 Jul 21;14:523. doi: 10.1186/1471-2407-14-523.
- Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab*. 2001 May-Jun;12(4):173-8
- Sigl E, Behmel A, Henn T, Wirnsberger G, Weinhausl A, Kaserer K, Niederle B, Pfragner R. Cytogenetic and CGH studies of four neuroendocrine tumors and tumor-derived cell lines of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Int J Oncol* 1999;15: 41-51
- Sjursen W, Halvorsen H, Hofslie E, Bachke S, Berge A, Engebretsen LF, Falkmer SE, Falkmer UG, Varhaug JE. Mutation screening in a Norwegian cohort with pheochromocytoma. *Fam Cancer*. 2013 Sep;12(3):529-35. doi: 10.1007/s10689-013-9608-0.
- Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225-232
- Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR Jr, Pacak K. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev*. 2014 Oct;35(5):795-819. doi: 10.1210/er.2014-1026. Epub 2014 Jul 17.
- Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, Der Mey AG, Van Ommen GJ, Cornelisse CJ, Devilee P. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by founder mutations in the SDHD gene. *Gene Chromosome Cancer* 2001;31:274-281
- Thompson (2002) Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms. *Am J Surg Pathol* 26: 551-566
- Thouennon, E.; Elkahoul, A.G.; Guillemot, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Pierre, A.; Ghzili, H.; Grumolato, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Lefebvre, H.; Ouafik, L.; Vaudry, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology of pheochromocytoma malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4865-4872.
- Thouennon, E.; Pierre, A.; Tanguy, Y.; Guillemot, J.; Manecka, D.L.; Guerin, M.; Ouafik, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullin RDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endocr Relat Cancer*. Sep;17(3):637-651.
- Thouennon, E.; Pierre, A.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol*. Nov;30(8):1383-1389.
- Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, Eisenhofer G, Martiniova L, Adams KT, Pacak K. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4757-67.
- Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2262-9.
- Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun;16(2):391-400.
- Timmers, H.J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Mannelli, M.; Pacak, K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Jun;16(2):391-400.
- Tischler AS Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1272-1284
- Toledo RA, Qin Y, Srikantan S, Morales NP, Li Q, Deng Y, Kim SW, Pereira MA, Toledo SP, Su X, Aguiar RC, Dahia PL. In vivo and in vitro oncogenic effects of HIF2A mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2013 May 21;20(3):349-59. doi: 10.1530/ERC-13-0101. Print 2013 Jun
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, and Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996;89:653-669
- Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Camp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2:1291-1294
- van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derckx P, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruïne AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):764-71
- Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol*. 2000 Jul;164(1):14-7.
- Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*. 1999 Nov;162(5):1582-6.

Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 1):659-64.

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006;140:943-8

Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW and Mann K Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. *World Journal of Surgery* 2006;30: 1-10.

Walz MK, Peitgen K, Neumann HPH, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002;26:1005-1012

Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *British Journal of Surgery* 2005;92(6):719-23

Welander J, Andreasson A, Brauckhoff M, Bäckdahl M, Larsson C, Gimm O, Söderkvist P. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Jun;21(3):495-504. doi: 10.1530/ERC-13-0384. Epub 2014 Apr 16.

Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, Neumann HP. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;24(3):371-87

Yang C, Zhuang Z, Fliedner SM, Shankavaram U, Sun MG, Bullova P, Zhu R, Elkahoul AG, Kourlas PJ, Merino M, Kebebew E, Pacak K. Germ-line PHD1 and PHD2 mutations detected in patients with pheochromocytoma/paraganglioma-polycythemia. *J Mol Med (Berl)*. 2014 Sep 30. [Epub ahead of print]

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

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

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