

**Phäochromozytome, Paragangliome, Glomustumoren  
und assoziierte Syndrome:  
von Hippel-Lindau Syndrom,  
Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2,  
Neurofibromatose Typ 1 und  
Paragangliom-Syndrome Typ 1-4**

**Eine Informationsschrift für Patienten und Angehörige**

**Herausgegeben von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hartmut P.H. Neumann**

**Fassung 10.11.2014**

Medizinische Universitätsklinik, Sektion Präventive Medizin  
79106 Freiburg Hugstetter Str. 55  
Tel 0761 270 33630 email: hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

**unter Mitarbeit von**

Aurelia Winter, Studienkoordinatorin, Dipl. Biol. Maren Sullivan, Tobias Blüm, MTA, Mary Buchta,  
MTA, Gani Berisha, MTA, Janina Bacher, MTA, Freiburg  
Prof. Dr. Hans-Jürgen Agostini, Freiburg  
Prof. Dr. Carsten Bödeker, Freiburg  
Prof. Dr. Graeme Eisenhofer, Dresden  
Prof. Dr. Monika Engelhardt, Freiburg  
Dr. Zoran Erlic, Freiburg  
Privatdozent Dr. Sven Gläser, Freiburg  
Prof. Dr. Harald Gröben, Essen  
Privatdozent Dr. Michael Hoffmann, Freiburg  
Dr. Christian Leiber, Freiburg  
Prof. Dr. Irina Mader, Freiburg  
Dr. Luitgard Graul-Neumann, Berlin  
Dr. Nicole Reisch, München  
Prof. Dr. Arnd-Oliver Schäfer, Freiburg  
Prof. Dr. Kurt Werner Schmid, Essen  
Dr. Heiko Schweizer, Freiburg  
Prof. Dr. Matthias Schott, Düsseldorf  
Prof. Dr. Joachim Seufert, Freiburg  
Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Walz, Essen  
Dr. Thorsten Wiech, Freiburg  
Dr. Damian Wild, Freiburg

Unterstützt von:



**Deutsche Krebshilfe**

**Alle Rechte vorbehalten**

|

## Email Verzeichnis der Mitarbeiter

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

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, HuysSENS 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, HuysSENS 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

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Hinweise für den Leser	6
2. Kriterien für Zentren für Phäochromozytome und Glomustumoren	7
3. Was ist ein Phäochromozytom? Was sind Paragangliome und Glomustumoren?	8
4. Wie gefährlich ist ein Phäochromozytom?	13
5. Krankheitszeichen von Phäochromozytomen und Glomustumoren	17
6. Laborchemische Diagnostik von Phäochromozytomen und Glomustumoren: Katecholamine und Metanephrine	20
7. Bildgebende Diagnostik von Phäochromozytomen und Glomustumoren	25
8. Präoperative Behandlung bei Phäochromozytomen und Glomustumoren	33
9. Operative Behandlung der Phäochromozytome	35
10. Operative Behandlung von Glomustumoren	43
11. Feingewebliche Untersuchungen (Histologie)	47
12. Nachbehandlung	51
13. Behandlung von malignen Phäochromozytomen und Glomustumoren	54
14. Molekulargenetische Diagnostik	58
15. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 und Phäochromozytom	76
16. Von Hippel-Lindau Erkrankung und Phäochromozytom	81
17. Neurofibromatose Typ 1 und Phäochromozytom	84
18. Die Paragangliom-Syndrome Typ 1 bis Typ 4 (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2)	87
19. Sondersituationen: Phäochromozytome in der Schwangerschaft, Phäochromozytome bei Kindern und Jugendlichen	101
20. Neue Kandidatengene bei erblichen Phäochromozytomen (TMEM127, MAX)	104
21. Benennung von Mutationen und Mutationstabellen, Genetischer Code	105
22. Tabellen zu den Mutationen	115
23. Literaturlauswahl	120

## Vorwort und Danksagung

Eine Informationsschrift zu den Phäochromozytomen und Glomustumoren und deren Zuordnung zu erblichen Formen wird nach hiermit auf Wunsch vieler Patienten vorgelegt. Sie entstand vor dem Hintergrund einer jahrelangen klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit und nach zahlreichen Publikationen zu dieser komplexen Thematik. Die Informationsschrift wurde stützt sich auf Ergebnisse von Zusammenarbeiten mit vielen Kollegen in Freiburg, in Deutschland und im Ausland. So soll hier Dank gesagt werden für ungezählte Begegnungen sei es persönlich oder per Email, sei es bezogen auf eine spezielle Krankengeschichte oder auf eine wissenschaftliche Untersuchung. Für die deutsche Fassung sind meine engere Arbeitsgruppe in Freiburg und eine Reihe von Kollegen anderer Disziplinen in Freiburg und darüber hinaus auf der Titelseite genannt, denen ich für die Durchsicht des Manuskriptes und viele Anregungen danke. Einige Ergebnisse aus wissenschaftlichen Arbeiten, die entweder von mir koordiniert wurden oder an denen ich beteiligt war, fanden auch Eingang in diese Informationsschrift; sie stammen aus Publikationen, die summarisch in einem Literaturteil zusammen mit wegweisenden Arbeiten anderer Arbeitsgruppen genannt sind.

Für diese Informationsschrift wurden Daten verwendet, die mit folgenden Forschungsprogrammen gewonnen wurden:

Prospektive Studie zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von Phäochromozytomen und Paragangliomen (NE 70-3313) Deutsche Krebshilfe / Mildred Scheel Stiftung für Krebsforschung

Epidemiologie und Molekulargenetik der Neoplasien humaner Steuerungsorganellen: Phäochromozytome, Paragangliome und Phäochromozytom / Paragangliom-assoziierte Syndrome (AuftragsNr. 107995) Deutsche Krebshilfe / Mildred Scheel Stiftung für Krebsforschung

Neue Molekulargenetische Klassifikation von Phäochromozytomen und Paragangliomen (Nr. NE 571/5-3) Deutsche Forschungsgemeinschaft

Defects in the Tricarboxylic acid (Krebs) cycle genes in tumourigenesis  
EU-Projekt Nr. LSHC-CT-2005-518200

## 1. Hinweise für den Leser

Diese Informationsschrift für Phäochromozytome, Paragangliome, Glomustumoren und die in die weiteren, in diesem Zusammenhang vorkommenden Erkrankungen (assoziierte Syndrome) ist für Patienten geschrieben und möchte alle Informationen, die solche Patienten brauchen und wünschen, entsprechend den gegebenen hohen modernen Standards bereitstellen.

Die spezielle Situation der Patienten und damit des Lesers wird sehr verschieden sein, je nachdem, ob ein solcher Tumor nur als Möglichkeit diskutiert wird, ob der Tumor festgestellt, aber noch nicht entfernt wurde oder ob es um die Fragen der Nachsorge geht. Manche Patienten suchen nach Informationen zu einer Gendiagnostik oder nach Informationen, welche Konsequenzen ein bestimmter Mutationsnachweis haben sollte. Hierfür könnte man jeweils eigene Informationen abfassen, die dann aber viele Überschneidungen und Wiederholungen hätten. Diese Informationsschrift versucht alle Informationen gebündelt zur Verfügung zu stellen und durch nummerierte Abschnitte die Hauptfragen zu beschreiben und zu beantworten. Der Leser möge deshalb sich nicht veranlaßt sehen, die gesamte Informationsschrift zu lesen, sondern ist vermutlich am besten versorgt, wenn er sich die für ihn wichtig erscheinenden Abschnitte selbst heraussucht.

Diese Informationsschrift basiert auf den jahrelangen Erfahrungen der Spezialsprechstunde für solche Patienten und den wissenschaftlichen Bearbeitungen von klinischen und molekulargenetischen Aspekten dieser Erkrankungen in Freiburg. Viele Abbildungen sollen einen guten Einblick erlauben. Es wurde versucht, die Erläuterungen in allgemein verständlicher Sprache zu geben. Anregungen zu Verbesserungen werden gerne entgegengenommen und sollen kontinuierlich in aktualisierte Fassungen eingebracht werden.

## 2. Qualitätskriterien für Zentren für Phäochromozytome und Glomustumoren

Patienten mit Phäochromozytomen und Paragangliomen sollten in Zentren mit spezieller Erfahrung betreut werden. Es ist Voraussetzung aber nicht ausreichend, dass das in dieser Informationsschrift bereitgestellte Wissen vorhanden ist. Es muss auch ausreichende praktische Erfahrung vorliegen. In Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung kann die Ziffer der jährlich behandelten Patienten nicht sehr hoch sein. Als Minimum werden hiermit 10 Patienten mit neu festgestelltem Phäochromozytom oder 5 Patienten mit neu festgestellten Glomustumoren pro Jahr angegeben. Diese Zahl erreichen vermutlich sogar einige Universitätskliniken nicht, ein für die Patienten beunruhigender Sachverhalt. Berücksichtigt man, dass für Diagnostik und Operationen nicht immer dieselben Ärzte pro Standort tätig sind, werden manche leidvollen und unbefriedigenden Erfahrungen vieler Patienten verständlich. Dazu kommt, dass die integrative Versorgung die Molekulare Diagnostik und Beratung einschließen sollte. Diese modernen Untersuchungen setzen ein entsprechendes Labor, eine genetische Beratung und eine klinische Betreuung im Sinne der Präventivmedizin voraus. Die Patienten werden sicherlich begrüßen und auch entsprechend weite Anfahrwege bereitwillig auf sich nehmen, wenn sich spezielle Standorte nach diesen Leitlinien richten. Somit ist eine adäquate Betreuung von Patienten mit Phäochromozytom nur in derart integriert interdisziplinären Zentren sinnvoll und sollte dringend so umgesetzt und offiziell abgestützt werden.

### 3. Was ist ein Phäochromozytom?

#### Was ist ein Glomustumor?

Das Nervensystem steuert eine Vielzahl von Vorgängen des Körpers. Hiervon ist vieles unbewusst reguliert, so der Herzschlag, der Blutdruck, der Sauerstoffgehalt des Blutes, die Säure/Basenregulierung, die Atmung, die Durchblutung der Organe, die Wärmeregulation und die Darmtätigkeit. Hierfür hat der Mensch ein spezielles, weit verzweigtes Steuerungssystem, das autonome oder paraganglionäre Nervensystem, d.h. die Paraganglien (Abb. 1). Die Nebennieren, speziell das Mark der Nebennieren, sind das größte der Paraganglien. Die Nebennieren sind etwa 3 x 3 x 1 cm im Durchmesser große Organe, die den beiden Nieren aufsitzen. Die Nebennieren bestehen aus einem Mark- und einem Rindenanteil. Tumoren, die sich aus dem Nebennierenmark entwickeln, heißen Phäochromozytome (Abb. 1).

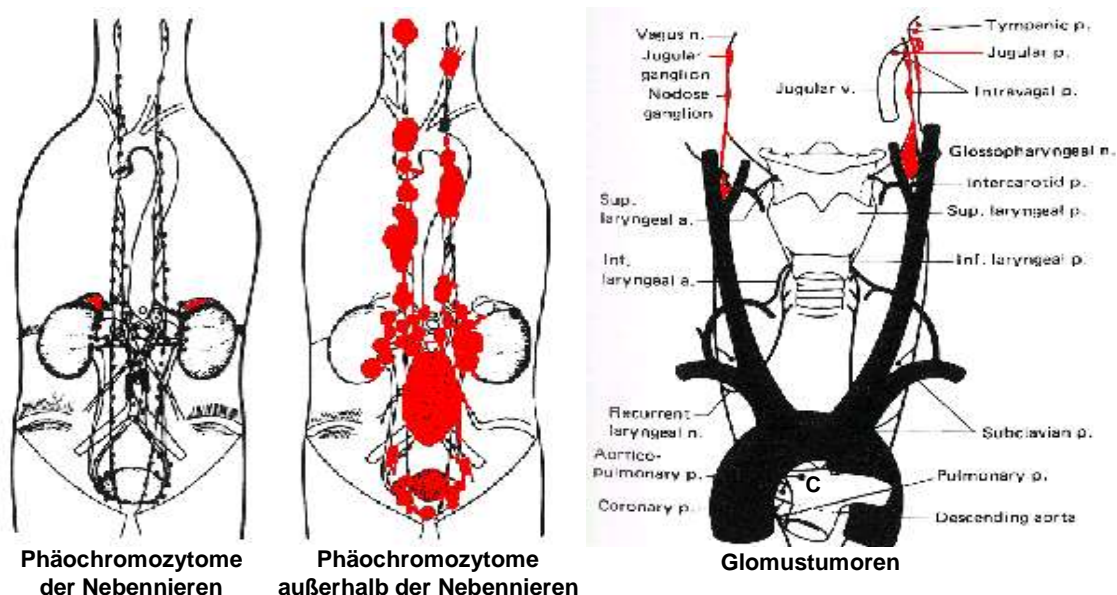


Abbildung 1

Das paraganglionäre System und Lokalisation der in den Nebennieren gelegenen Phäochromozytomen (links), der extraadrenalen Phäochromozytome (Mitte) und der Glomustumoren (rechts). In rot sind die Lokalisationen von Phäochromozytomen und Glomustumoren eingegeben. Bild links und Mitte aus Manger and Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72 mit Genehmigung von Dr Manger Aus: Manger und Gifford 1995 und Glenner und Grimley Atlas of Tumor Pathology AFIP 1974



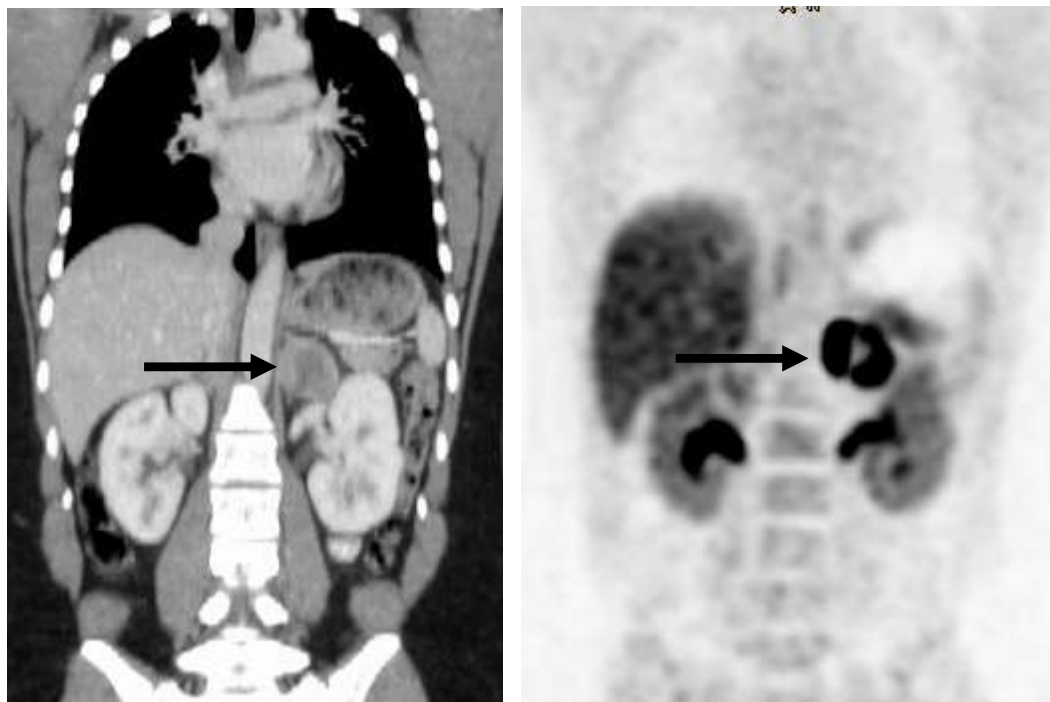


Abbildung 2

Phäochromozytom der linken Nebenniere. Darstellung in frontaler Ansicht.

Links CT von Brustkorb, Bauch und Becken mit Kontrastmittel.

Rechts derselbe Körperbereich dargestellt mittels einer 18Fluor-DOPA Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Man sieht den linksseitigen Nebennierentumor, eine Darstellung von Leber und Nieren mit deutlich stärkerer Kontrastierung des Nierenbeckens sowie Hintergrundsaktivität.

Paraganglien gibt es an vielen anderen Stellen, insbesondere im hinteren Brustraum und Bauchraum, meistens in unmittelbarer Nähe der großen Blutgefäße. Wenn sich in diesen Paraganglien Tumoren entwickeln, nennt man sie extraadrenale (außerhalb der Nebennieren gelegene) Phäochromozytome (Abb. 3).

**Phäochromozytome** (Abb. 2 bis 4) sind meistens gutartig, d.h. sie bilden meistens keine Tochtergeschwülste. Phäochromozytome produzieren die Stoffe im Überfluss, die das Nebennierenmark und die anderen Paraganglien normalerweise für ihre Funktion bilden und benötigen, nämlich Adrenalin und Noradrenalin. Diese Hormone und ihre Abbauprodukte Metanephrin, Normetanephrin und Vanillinmandelsäure können im Blut und im Urin nachgewiesen und gemessen werden. Die Krankheitszeichen der Phäochromozytome gehen auf die vermehrte Einschleusung dieser Hormone ins Blut zurück. Die Symptome sind vielfältig und insbesondere durch die Auswirkungen auf

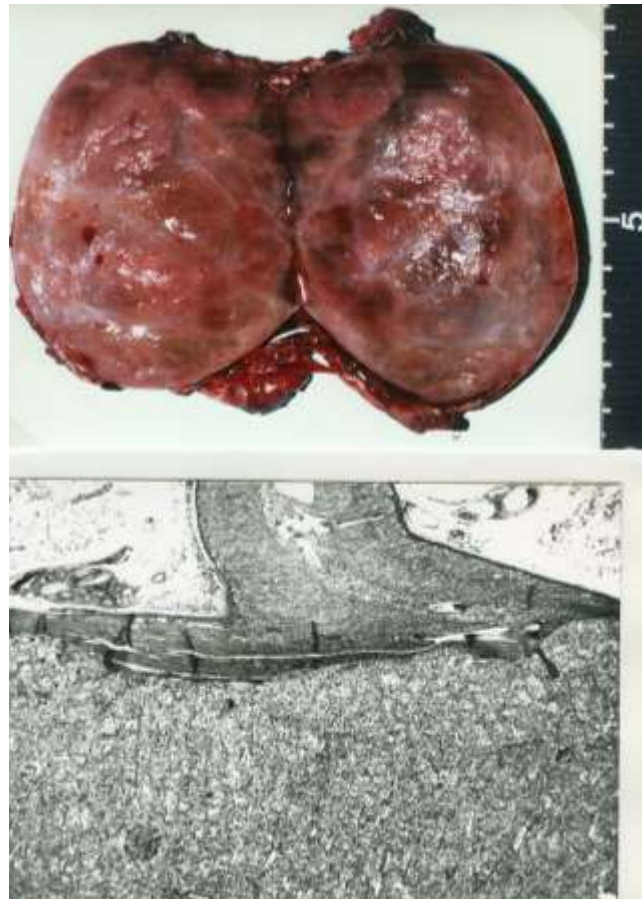


Abbildung 3

Phäochromozytom der Nebenniere von etwa 7 cm Durchmesser

Oben: Operationspräparat, in der Mitte aufgeschnitten und aufgeklappt

Unten: Histologisches Schnittpräparat. Tumorgewebe in den unteren 2/3 des Bildes, darüber nach oben auslaufendes, rechts und links von hellem Fettgewebe umgebenes normales Nebennierengewebe

den Kreislauf bedeutsam. Im Vordergrund steht die Blutdruckerhöhung. Im Extremfall können massive Blutdrucksteigerungen lebensgefährlich sein und zu Hirnblutungen oder Herzversagen führen.

Phäochromozytome sind selten. Sie kommen sowohl ohne familiären Hintergrund als auch im Rahmen von erblichen Erkrankungen vor. Die meisten, d.h. etwa 90% der Phäochromozytome entstehen in den Nebennieren. Extraadrenale Phäochromozytome finden sich vor allem in der Nähe der Nebennieren oder entlang der großen Blutleiter in der Nähe der Nebenniere. Im Brustkorb gelegene, d.h. thorakale Phäochromozytome sind sehr selten. Phäochromozytome kommen bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig vor. Das typische Alter, in dem Phäochromozytome auftreten, ist das 3.-5. Lebensjahrzehnt.

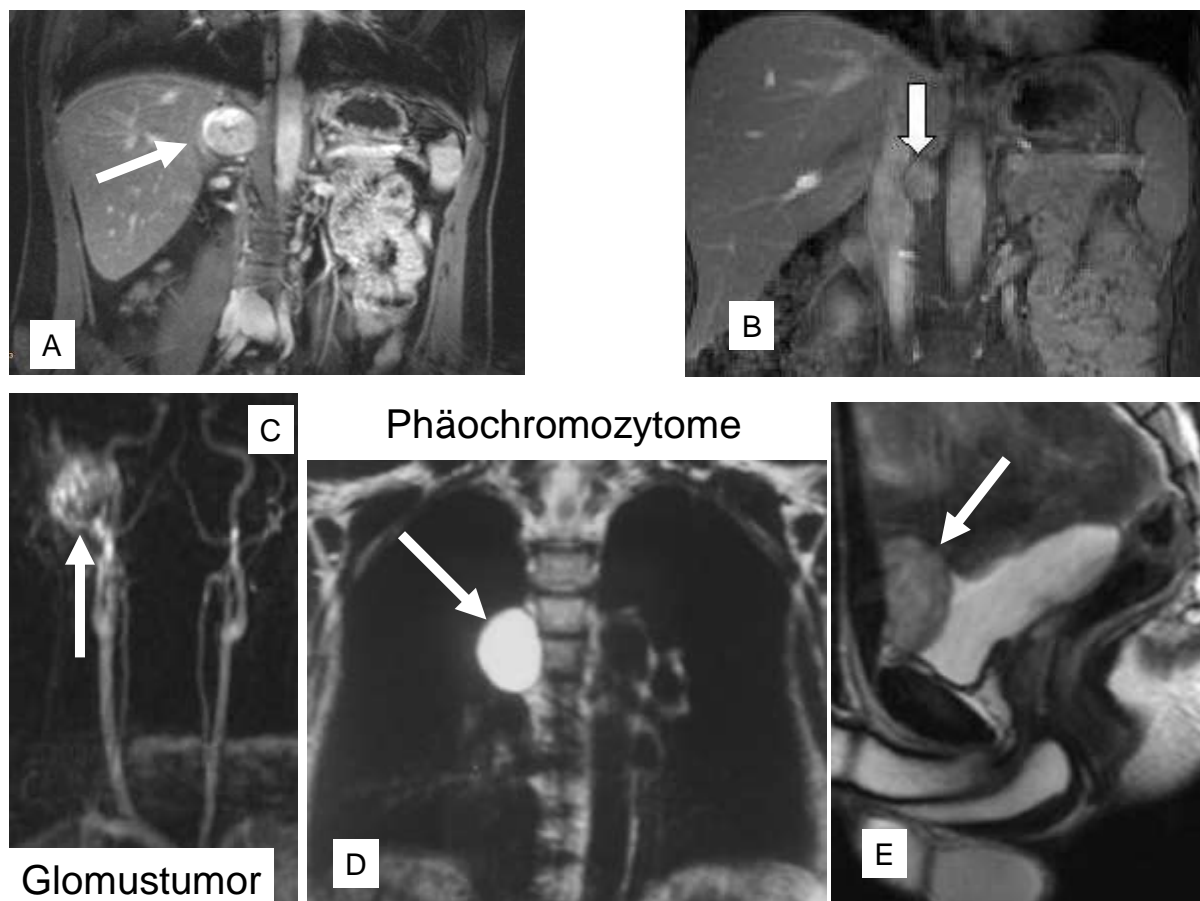


Abbildung 4

Phäochromozytome und Glomustumoren in radiologischen Darstellungen

Links oben Phäochromozytom der rechten Nebenniere (Pfeil). MRT Frontalansicht

Rechts oben Phäochromozytom außerhalb der Nebenniere (Pfeil) MRT Ansicht von vorne.

Links unten Glomustumor des Glomus jugulare (Pfeil). Angiographie, Frontalansicht.

Man sieht unten den Abgang der großen Blutgefäße aus der Hauptschlagader (Aorta) zu den Armen und zur Kopf-Halsregion; auf der rechten Seite im Bereich der – durch Subtraktionstechnik herausgenommenen - Strukturen der Schädelbasis der gut durchblutete runde Tumor.

Unten Mitte: Thorakales Phäochromozytom (Pfeil). MRT Seitansicht.

Der runde Tumor liegt am unteren Ende des Brustkorbes vor der Wirbelsäule.

Unten rechts: Phäochromozytom der Harnblase. MRT Seitansicht.

Man sieht unmittelbar hinter dem Tumor die nach hinten oben ausgezogene, mit Kontrastmittel gefüllte Harnblase.

D aus Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

**Glomustumoren** (Abb. 1 und 4) sind Tumoren der Paraganglien im Bereich von Schädelbasis und Hals. Diese Paraganglien haben nach ihrer Lokalisation Zusatzbezeichnungen wie Glomus caroticum, jugulare, tympanicum oder vagale, weshalb man auch z.B. vom Glomus caroticum Tumor spricht.

### Sprachgebrauch

Der Sprachgebrauch für Phäochromozytome und Glomustumoren ist uneinheitlich. In dieser Informationsschrift werden die Tumoren so, wie die Mehrzahl der Ärzte es seit

langem handhabt, benannt. Die Weltgesundheitsorganisation, WHO, hat eine hiervon etwas abweichende Benennung (Nomenklatur) herausgegeben.

**Phäochromozytome** leiten ihren Namen von ihrem Färbeverhalten mit Chromsalzen ab (Phäo = erscheinen/aussehen, chromo = durch Chromfärbung darstellbar, Zytom = Zellwucherung, Tumor). Die WHO engt die Bezeichnung Phäochromozytom auf die Tumoren der Nebennieren ein, was hier nicht übernommen wird.

Der Kliniker meint mit Phäochromozytom nicht nur die Lokalisation und den feingeweblichen Aufbau, sondern auch das Krankheitsbild mit Bluthochdruck, schnellem Puls, Schweißattacken und Kopfschmerzen. Hieraus versteht sich, dass extraadrenale Tumoren auch als Phäochromozytome bezeichnet werden. Hier werden oft Zusätze gebraucht, wie extra-adrenales Phäochromozytom im Bauchraum, thorakales Phäochromozytom im Brustkorb oder Phäochromozytom der Harnblase.

**Paragangliome.** Die Bezeichnung Paragangliome steht für Tumoren der Paraganglien und könnte somit ähnlich wie Phäochromozytom für alle Tumoren des paraganglionären Systems verwendet werden. Die WHO beschränkt den Begriff auf alle Tumoren außerhalb der Nebenniere. Hierbei bezieht sie auch die Glomustumoren ein. So erklären sich Benennungen wie thorakales Paragangliom oder Kopf- und Hals- (Head and Neck) Paragangliome. Die Bezeichnung Paragangliom wird in dieser Informationsschrift nicht verwendet.

Das paraganglionäre System besteht aus dem Sympathikus und dem Parasympathikus, die gegensätzliche Funktionen haben. Bisweilen werden alte Gewebeanfärbbarkeitseigenschaften benutzt, um die Zugehörigkeit der Tumoren zu benennen: sympathische = chromaffine Tumoren und parasymphatische = non-chromaffine Tumoren. Die Tumoren des Sympathikus werden in der Regel durch Einschleusung abnorm hoher Mengen der Hormone Adrenalin und Noradrenalin in den Kreislauf krankheitsauslösend, d.h. symptomatisch. Man spricht deshalb auch von sezernierenden Tumoren (englisch secreting oder functioning paraganglioma bzw. pheochromocytoma). Im Gegensatz dazu ist dies bei Tumoren des Parasympathikus, d.h. den Tumoren in den Bereichen Schädelbasis, Hals und vorderem Brustraum in der Regel nicht der Fall. Man spricht von nicht sezernierenden Tumoren (englisch non-secreting oder non-functioning Paraganglioma).

#### 4. Wie gefährlich ist ein Phäochromozytom?

Die Beantwortung der Frage, wie gefährlich ein Phäochromozytom ist, ist mit den Informationen dieser Schrift vorbereitet, aber nur teilweise gegeben. Es sei hier der Verlauf der Krankheit skizziert, bevor die Risiken im Einzelnen angesprochen werden.

Viele Patienten mit operiertem Phäochromozytom können über eine unterschiedlich, nicht selten Jahre lange Vorgeschichte berichten. Sie fing meist mit Beschwerden an, die sie in der Regel in relativ jungem Alter zum Hausarzt führte. Die Beschwerden waren uncharakteristisch, d.h. sie deuteten nicht sogleich auf einen in den Nebennieren gelegenen Tumor mit Stresshormonausschüttung, sondern es standen Unwohlseinzustände und Herzempfinden und/oder starkes Schwitzen im Vordergrund. Oft wurde ein EKG gemacht, das nichts Auffälliges ergab. Viele Patienten hatten einen normalen Blutdruck oder einen erhöhten Blutdruck, dem entweder keine besondere Bedeutung zugemessen wurde oder der mit den üblichen Hochdruckmedikamenten, oft dabei ein sog. Betablocker, behandelt wurde. Bei Wiederkehr der Beschwerden folgte oft eine Abklärung durch einen Herzspezialisten (Kardiologen), der Untersuchungen wie eine Ultraschalluntersuchung des Herzen (Echokardiographie) oder eine Belastungs-EKG Untersuchung durchführte. Es sind dann durchaus auch Patienten durch Herzkatheter (Koronarangiographie) untersucht worden. Fast immer zeigte sich, dass das Herz unauffällig war. Nicht wenige Patienten wurden in Anbetracht der Tatsache, dass keine organischen Veränderungen feststellbar waren, insbesondere wenn sie auch von Angstzuständen geplagt wurden – Panikattacken mit Pulsrasen, an einen Psychiater überwiesen. Es waren ganz besondere Ereignisse wie ein Gespräch mit dem betreuenden Arzt mit der Bitte um weitergenede Untersuchungen oder auch ein Arztwechsel aus Unzufriedenheit oder eine Vertretung in der Praxis, die zum gründlichem Neuüberdenken der Situation veranlasste und zur Diagnose führte. Bei einigen Patienten erfolgten durch den Hausarzt oder zugezogene weitere Ärzte eine Ultraschalluntersuchung des Bauches oder ein CT oder MRT, wodurch ein Tumor gefunden wurde. Letztlich führte die Kombination von Urin- oder Blutuntersuchung für Katecholamine und der Nachweis eines Tumors durch Sonografie, CT oder MRT zur Diagnose. Mit der Diagnose oder auch schon dem dringenden Verdacht änderte sich schlagartig die Einschätzung und Empfehlungshaltung der Ärzte. Jetzt wurden

einige Patienten über einen gefährlichen Tumor informiert, stationär aufgenommen und spürten eine Behandlung wie unter starkem Zeitdruck für die nun notwendige Operation. Sie wurden damit nun der richtig interessante Fall, der umgehend vom Chirurgen und Narkosearzt besucht wurde, medikamentös eingestellt wurde, was ein paar Tage Verzögerung erforderte und dann zügig operiert, in der Regel mit einem „ausreichend großen“ Bauchschnitt, meist mit der Begründung, dass man Übersicht brauche, um einen so gefährlichen Tumor sorgfältig zu entfernen. Nachher wurde den Patienten meist mitgeteilt, dass die feingewebliche Untersuchung einen gutartigen Tumor zeigte, oder es wurden in neuerer Zeit Mitteilungen entsprechend der Punktwertung des sog. Thompson-Scores (siehe Abschnitt 10) gemacht, was bisweilen zu belastenden Unsicherheiten hinsichtlich Gutartigkeit und Prognose führte. Die Empfehlungen zur Nachbetreuung beschränkten sich – wenn überhaupt gegeben – auf die Messung der Katecholamine, während die Genetik selten angesprochen wurde.

Diese zusammenfassende Darstellung zeigt den typischen Verlauf und ermöglicht die Gefährlichkeit des Phäochromozytoms zu beschreiben.

1. Phäochromozytome produzieren die Stresshormone Adrenalin und Noradrenalin und schleusen diese in unregelmäßigen, nicht vorhersehbaren Abständen und in unterschiedlicher Menge in die Blutbahn ein, wodurch die Symptome, speziell Herzklopfen, Kopfschmerzen und Schweißattacken sowie ein phasenweiser oder dauerhafter Bluthochdruck hervorgerufen werden. Die Operation entfernt den Tumor und damit Symptome und Hochdruck. Lebensbedrohlich wird dieser Tumor, der meist junge belastungsfähige Patienten betrifft, aufgrund der Erfahrungen des Freiburger Internationalen Phäochromozytom Registers mit mehreren hundert Patienten nicht schlagartig. Lebensbedrohliche Zuspitzungen werden heute nur in wenigen Fällen beobachtet. Ihnen gehen meist monatelange Symptome und Blutdruckveränderungen voraus. Häufiges krisenhaftes Herzrasen und häufige Schweißattacken innerhalb von Tagen gehen in der Regel einem möglichen Herzversagen oder einem Schlaganfall voraus. Besondere Konstellationen können zu solchen Zuspitzungen führen, zum Beispiel wenn ein Tumor vor der Operation nicht als Phäochromozytom erkannt wurde und der Händedruck des Operateurs auf den Tumor zur massiven Hormonausschüttung führt.

2. Es wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob die intravenöse Gabe von Kontrastmittel gefährlich ist. Aufgrund der jahrelangen Erfahrungen der Freiburger

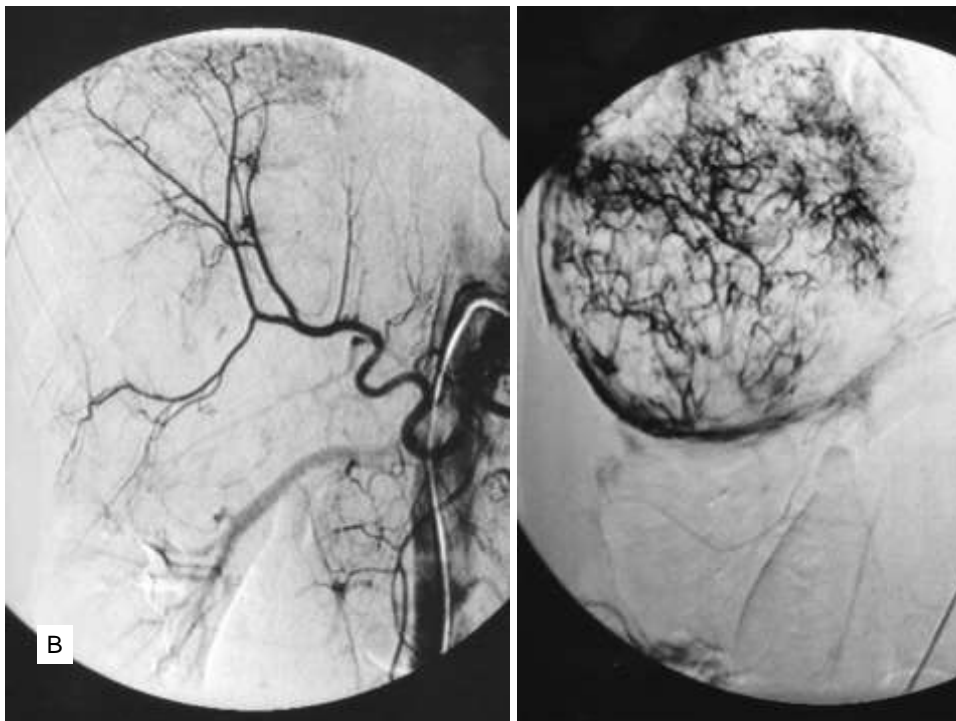
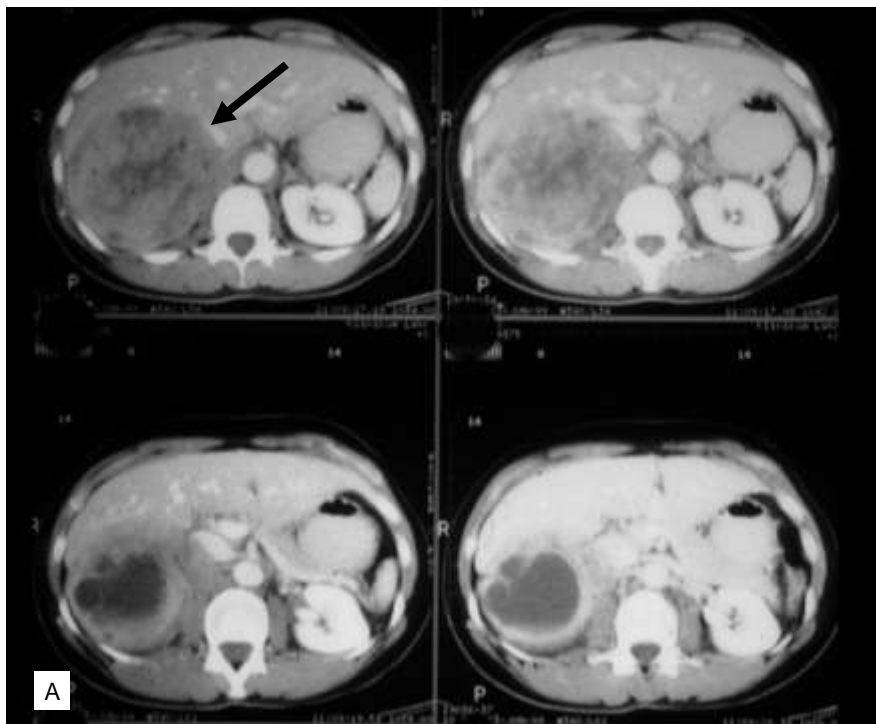


Abbildung 5

Asymptomatische Raumforderung im rechten Oberbauch (A CT mit Kontrastmittel) entdeckt anlässlich einer präoperativen allgemeinen Abklärung bei Uterus myomatosus. Kein Hochdruck. Bei der Angiographie (B links Leber und Nierendarstellung, rechts Tumor: Der Tumor liegt in der Aufgabelung der im linken Bild links Mitte-oben gelegenen Lokalisation) trat ein Schock mit massivem Hochdruck auf. Adrenalin war auf 4648 mg/Tag (Norm < 20) und Noradrenalin auf 22893 mg/Tag (Norm < 80) im Urin erhöht. Der Tumor konnte entfernt werden. Dauerschäden traten nicht auf.

Radiologischen Universitätsklinik kann gesagt werden, dass dies nicht der Fall ist. Zwar gibt es hierzu keine wissenschaftlichen Berichte, aber selbst

Koronarangiographien, von denen das Register Kenntnis erhielt, verliefen komplikationslos. Gefährlich kann allerdings eine Tumorangiographie sein, d.h. eine Untersuchung, die zur Abklärung der Frage durchgeführt wird, von welchem Oberbauchorgan der Tumor ausgeht, wie in Abbildung 5 gezeigt ist.

3. Vor der Operation ist der Blutdruck zu normalisieren (siehe auch Abschnitt 7). Hierzu werden Alphablocker eingesetzt. Betablocker sollen bei Phäochromozytomen nur bei erhöhter Herzschlagfrequenz und nach Gabe von Alphablockern eingesetzt werden. Die Erfahrung zeigt, dass die Gabe von Betablockern vor dem Einsatz von Alphablockern offenbar wesentlich ungefährlicher ist, als angenommen.

4. In der Schwangerschaft besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für krisenhafte Zuspitzungen durch Vergrößerung der Gebärmutter und durch Kindsbewegungen (siehe auch Abschnitt 18).

5. Auf das geringe Risiko von etwa 5%, dass ein Phäochromozytom bösartig sein kann, ist in Abschnitt 10 und 12 eingegangen.

6. Zusammenfassend besteht in der Regel keine lebensbedrohliche Situation bei nachgewiesenem Phäochromozytom. Eine rasche Vorbereitung und Durchführung der Operation ist selbstverständlich sinnvoll, eine umgehende stationäre Behandlung jedoch nur bei akut vorhandenen innerhalb der vergangenen wenigen Tagen häufig aufgetretenen Symptomen angezeigt.

Eine besondere Situation ergab und ergibt sich mit der Entdeckung asymptomatischer Phäochromozytome bei Trägern von Mutationen der Gene RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, NF1. Außer bei Personen mit SDHB Mutationen, bei denen häufig maligne Phäochromozytome vorkommen, erscheint es prinzipiell gerechtfertigt zu warten bis Symptome auftreten. Dies muss jedoch ausführlich mit den Patienten besprochen werden. Verlaufsbeobachtungen über lange Zeit stützen diese Vorgehensweise.



## 5. Krankheitszeichen: Symptome und Befunde

Phäochromozytome zeichnen sich durch die Wirkung der produzierten und in die Blutbahn ausgeschütteten Hormone aus. Im Vordergrund steht eine verstärkte Kreislaufaktivität. Das Herz wird angeregt, schneller und kräftiger zu schlagen. Dies alles erfolgt meist phasenweise, oft anfallsartig. Der Puls kann sehr schnell sein, z.B. auf über 200 Schläge pro Minute ansteigen. Die Patienten spüren ihr Herz. Viele suchen den Hausarzt, Internisten oder Kardiologen auf. Oft sind die Beschwerden gerade dann nicht vorhanden, und der Arzt kann nichts finden. Die Kreislaufwirksamkeit bezieht auch den Blutdruck ein. Er ist entweder ständig oder nur phasenweise erhöht (Abb. 6). Typisch für ein Phäochromozytom ist Hochdruck in

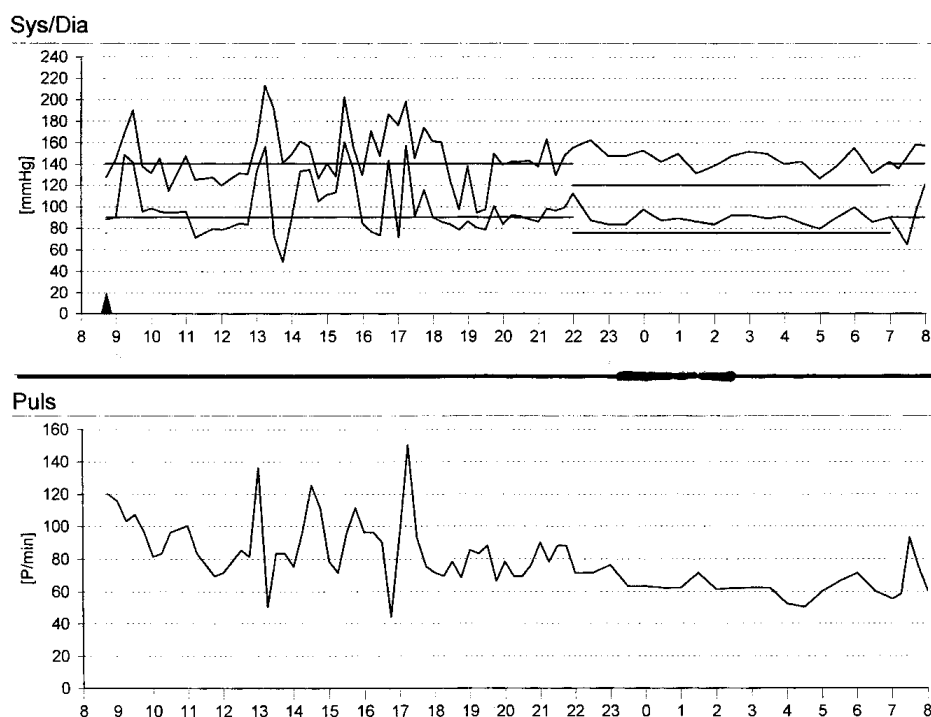


Abbildung 6

24 Stunden Aufzeichnung von Blutdruck (Systolisch und Diaistolisch, Normgrenzen mit waagerechten Strichen eingetragen) und Herzfrequenz. Man erkennt im oberen Bildteil kurzfristige starke Blutdruckanstiege, im unteren Bild mehrere kurze starke Anstiege der Pulsfrequenz

Schüben (intermittierende Hypertonie). Weitere Zeichen sind Kopfschmerzen und Schweißattacken. Manche Patienten sind ohne Grund immer wieder schweißgebadet und müssen dann die Kleidung wechseln. Diese Zustände treten sehr unregelmäßig auf, bisweilen nur einmal in mehreren Wochen, können aber auch täglich oder mehrmals am Tag vorkommen. Es gibt eine große Liste von Krankheitszeichen. Die

Attacken können Angst und Panik auslösen. Sie gehen oft mit auffälliger Gesichtsröte und vergrößerten Pupillen einher. Schwäche, Gewichtsverlust, starker Harndrang und Durchfall, auch eine Erhöhung des Blutzuckers (Diabetes mellitus), Herzrhythmusstörungen oder Herzversagen können eintreten (Tabelle 1). Die nicht-erblichen Phäochromozytome unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Krankheitszeichen nicht von denen bei Patienten mit erblichen Formen, d.h. von Phäochromozytomen bei Trägern von Mutationen der Gene RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD und TMEM127. Alle Phäochromozytome verursachen in der Regel die genannten Beschwerden. Die Beschwerden weisen aber nicht auf die spezielle Lokalisation des Tumors hin.

Tabelle 1 Häufige Krankheitszeichen bei Phäochromozytom

Kopfschmerzen	92%
Schweißattacken	65%
Herzgefühl, kräftiger und/oder schneller Herzschlag	73%
Panikattacken	60%
Unruhe	51%
Schmerzen in Brust, Abdomen, Lenden	48%
Übelkeit, Erbrechen	43%
Schwäche	38%
Gewichtsverlust	14%

Stumme Phäochromozytome werden infolge der Vorsorgeuntersuchungen immer häufiger beobachtet, z.B. wenn bei Verwandten die Mutation gefunden wurde und dann klinische Untersuchungen erfolgen. Solche Personen sind oft ohne Krankheitszeichen und haben einen normalen Blutdruck, können aber erhöhte Katecholaminspiegel im Plasma oder im Urin aufweisen.

Glomustumoren verursachen Beschwerden aufgrund ihrer Lokalisation als Folge ihres Wachstums. Die Tumoren des Glomus caroticum fallen als Tastbefund (Abb. 7) oder sogar von außen sichtbar auf oder wachsen nach innen in Richtung von Rachen und Schlund, wodurch Schluckstörungen auftreten können. Bei Tumoren des Glomus tympanicum kann es zu pulssynchronen Ohrgeräuschen und zu Hörminderungen kommen. Aufgrund der engen Räume, die von den Knochenstrukturen vorgegeben sind, können raumfordernde Krankheitszeichen schon bei relativ kleinen Glomustumoren auftreten. Glomustumoren führen in der Regel nicht zu einer Erhöhung der Katecholamine im Plasma oder im 24Stundenurin.



Abb. 7  
Glomustumor des linken Glomus caroticum

## 6. Laborchemische Diagnostik

Die Diagnose Phäochromozytome wird durch Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren gestellt. Die Laboruntersuchungen erfolgen entweder anhand eines 24Stunden Urins oder anhand einer Blutprobe (Plasma). Wichtig ist für den 24Stunden Urin, daß in das Sammelgefäß vorher ca. 10 ml ca. 10%ige Salzsäure gegeben wird. Für die Blutprobe ist wichtig, daß sie sofort nach der Entnahme gekühlt wird in Eiswasser und daß diese Kühlung gewährleistet ist, bis die Probe im Labor angekommen ist.

### Normwerte für die Katecholamine und deren Abbauprodukte

Die Angaben der Messergebnisse erfolgen entweder in g ( $\mu\text{g}$ , ng, pg) oder mol ( $\mu\text{mol}$ , nmol, pmol). Hier werden die Normbereiche für Freiburg und Dresden angegeben.

Für den 24 Stunden-Urin sind für Erwachsene folgende Normbereiche anzugeben (für Freiburg und in Klammern Dresden):

- |                        |             |                             |
|------------------------|-------------|-----------------------------|
| • Noradrenalin:        | <504 (<473) | nmol/24 h                   |
| • Adrenalin:           | <121 (<109) | nmol/24h                    |
| • Dopamin:             | <3,2 ( )    | $\mu\text{mol}/24\text{h}$  |
| • Metanephrin:         | 122 – 1540  | nmol/24h                    |
| • Normetanephrin:      | 874 – 2846  | nmol/24h                    |
| • Vanillinmandelsäure: | 9 – 34      | $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ |

Für den 24 Stunden-Urin sind für Erwachsene: In Milli- bzw. Mikrogramm (für Freiburg und in Klammern Dresden):

- |                        |             |                          |
|------------------------|-------------|--------------------------|
| • Noradrenalin:        | <85,5 (<80) | $\mu\text{g}/24\text{h}$ |
| • Adrenalin:           | <22 (<20)   | $\mu\text{g}/24\text{h}$ |
| • Metanephrine:        | <302        | $\mu\text{g}/24\text{h}$ |
| • Normetanephrin:      | <527        | $\mu\text{g}/24\text{h}$ |
| • 3-Methoxytyramin:    | <434        | $\mu\text{g}/24\text{h}$ |
| • Vanillinmandelsäure: | <6,7        | mg/24h                   |

Für Messungen im Plasma gelten in Freiburg und Dresden folgende Normbereiche:

- |                   |      |      |
|-------------------|------|------|
| • Noradrenalin:   | <460 | ng/l |
| • Adrenalin:      | <90  | ng/l |
| • Metanephrine:   | <70  | ng/l |
| • Normetanephrin: | <120 | ng/l |

Es gelten folgende Umrechnungsformeln:

- |                        |   |
|------------------------|---|
| • Noradrenalin:        | $\text{ng/l} \times 0,0059 = \text{nmol/l}$ |
| • Adrenalin:           | $\text{ng/l} \times 0,0055 = \text{nmol/l}$ |
| • Dopamin:             | $\text{ng/l} \times 0,0065 = \text{nmol/l}$ |
| • Metanephrine:        | $\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$ |
| • Normetanephrin:      | $\text{ng/l} \times 0,0054 = \text{nmol/l}$ |
| • Vanillinmandelsäure: | $\text{ng/l} \times 0,0051 = \text{nmol/l}$ |

### **Auf- und Abbau der Katecholamine**

Hormone ist der Überbegriff von Botenstoffen, die durch Drüsen gebildet und ins Blut abgegeben werden. Katecholamine sind Hormone, die im Wesentlichen in den Nebennieren, aber auch in anderen Zellen des paragangliären Systems gebildet werden. Im engeren Sinne sind nur Adrenalin und Noradrenalin zusammen die Katecholamine, die dafür bekannt sind, dass sie bei Stress ausgeschüttet werden. Sie werden als Katecholamine bezeichnet, da sie chemisch vom sogenannten Katechol (1,2-Dihydroxybenzol) abstammen. Im Nebennierenmark wird im wesentlichen Adrenalin gebildet. Noradrenalin wird hingegen im Nebennierenmark und in anderen Nervenzellen gebildet und gespeichert und dient als Signalüberträger (Transmitter). Der Auf- und Abbau der Katecholamine ist komplex. Der Katecholaminaufbau ist in Abbildung 8 zusammengefasst. Erste Vorstufe ist die Aminosäure Tyrosin. Diese wird durch das Enzym Tyrosinhydroxylase zunächst in Dopa umgewandelt und im nächsten Schritt in Dopamin, aus welchem dann Noradrenalin entsteht. Bis dahin ist die Bildung der Katecholamine im Nebennierenmark und in den Nervenzellen gleich. Im Nebennierenmark kann dann aus Noradrenalin mit Hilfe des Enzyms Phenylethanolamin-N-methyltransferase Adrenalin gebildet werden.

Der Abbau der Katecholamine erfolgt in mehreren Schritten zur biologisch inaktiven 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure). Die einzelnen Abbauschritte werden durch spezielle Enzyme ermöglicht, die beiden Hauptschritte sind erstens die Methylierung durch das Enzym Katecholamin-O-Methyl-Transferase (COMT) und zweitens die oxidative Desaminierung durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO). Vorwiegend werden zirkulierende Katecholamine in der Leber abgebaut, zum Teil auch in adrenergen Nervenzellen. Als erster Schritt werden Noradrenalin und Adrenalin durch O-Methylierung in die sogenannten 3-Methoxyverbindungen Normetanephrin und Metanephrin umgewandelt. Hauptenzym dieses Schrittes ist die Katecholamin-O-Methyl-Transferase (COMT), als Methyl donor dient S-Adenosylmethionin. Durch die Monoaminoxidase werden beide Verbindungen dann zu 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäurealdehyd desaminiert und anschließend zur 3-Methoxy-4-Hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure) oxidiert. Neben Adrenalin und Noradrenalin, Metanephrin und Normetanephrin wird die Vanillinmandelsäure als Hauptabbauprodukt der Katecholamine im Harn ausgeschieden. Die einzelnen Abbaustufen und Enzyme sind in Abb. 9 dargestellt.

Die Messungen der Katecholamine und der Abbauprodukte erfolgt mit verschiedenen Methoden (HPLC, ELISA, RIA). Diese sind in der Erfassung der gemessenen Substanzen und in den Normbereichen zum Teil beträchtlich voneinander abweichend, so dass die Interpretation der Messergebnisse immer nur vor dem jeweiligen Referenzwert des Labors für die jeweilig angewendete Methode gilt.

Die Erhöhung von Katecholaminen und/oder Metanephrinen kann verschiedene Ursachen haben. Einfluß haben bestimmte Nahrungsmittel, Medikamente und endogene Faktoren wie Streß. Es gibt eine sog. Grauzone oberhalb der Normgrenzen. Bis wohin diese Grauzone reicht, ist nicht genau definiert, für Noradrenalin etwa bis zum 2,5fachen der oberen Norm. Im Falle solcher Ergebnisse ist mit den Patienten zu besprechen, ob Nahrungsmittel oder Medikamente die Erklärung sind. Es empfiehlt sich dann diese abzusetzen/auszulassen und einen sog. Clonidinhemmtest durchzuführen.

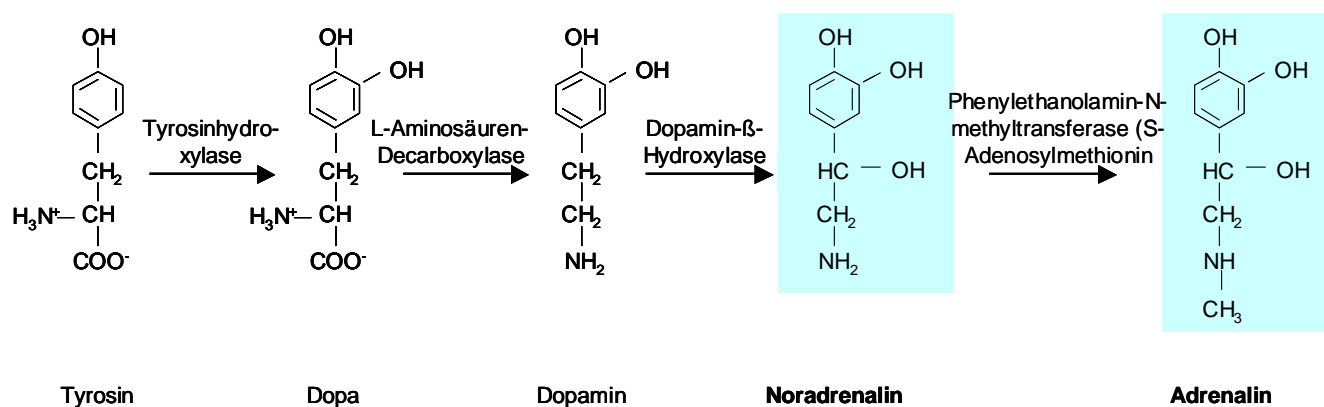


Abb 8: Katecholaminaufbau

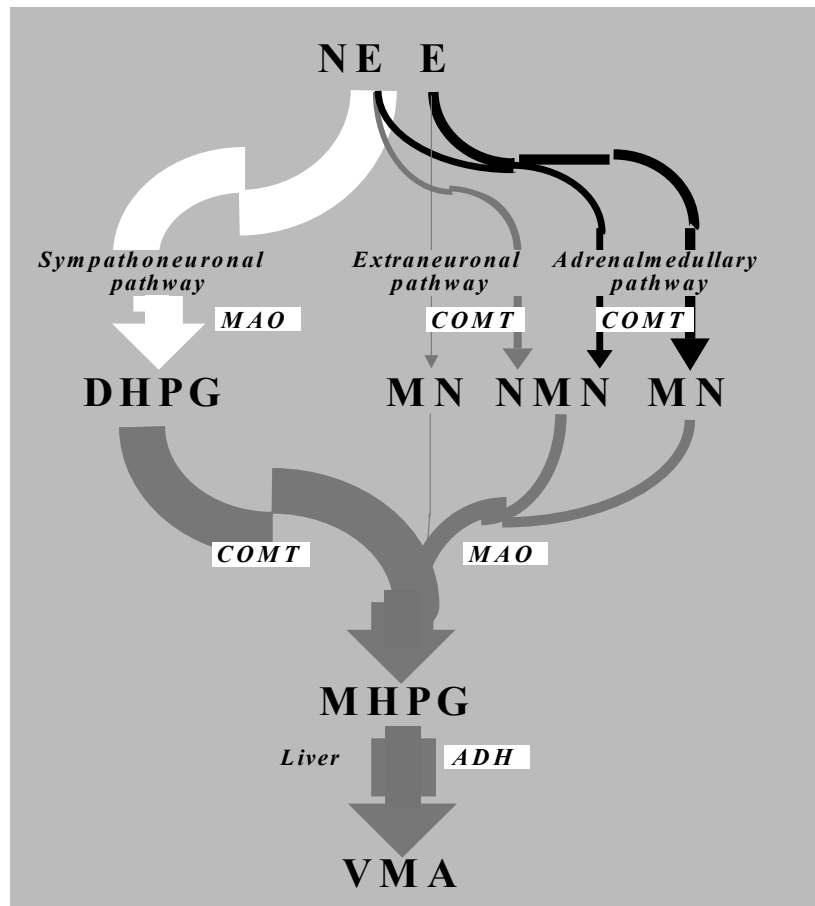
Eine leichte bis mäßige Erhöhung von Katecholaminen und Metanephrinen kann verschiedene Ursachen haben. In Betracht kommen diverse Medikamente, insbesondere Antidepressiva, MAO-Hemmer, Methyldopa, und Stimulantien (Sympathikomimetika), eine lange Liste von Nahrungsmitteln, wie Tee, Kaffee, Nüsse, frisches Obst, und Mandeln. Stress, auch durch Legen der Blutabnahmenadel werden genannt.

Eine Erniedrigung von Katecholaminen und Metanephrinen kann durch ungenaue Urinsammlung oder Nichteinhalten der Kühlkette des abgenommenen Blutes oder Fehlen der Vorgabe von ca. 10ml ca. 10%ige Salzsäure in den Sammelkanister vorkommen. Experten wissen, daß diese Vorschriften oft nicht eingehalten werden

und mit den Patienten besprochen werden sollen, bevor weitere Untersuchungen, z.B. ein Clonidinhemmtest durchgeführt werden.

Abb 9: Katecholaminabbau und Ausscheidung

NE: Noradrenalin, norepinephrin, E: Adrenalin, epinephrin, DHPG: , MN: Metanephrin, NMN: Normetanephrin, MHPG: , VMA: Vanillinmandelsäure, vanillyl mandelic acid  
MAO: Monoaminoxidase, . COMT: Katecholamin-O-Methyl-Transferase, ADH: Sympathoneural: , Extraneuronal: , Adrenomedullary: in der Nebenniere ablaufende Reaktionen.



### Der Clonidinhemmtest

Clonidin ist ein Medikament, das zur Blutdrucksenkung eingesetzt wird. Es hemmt die Ausschüttung von Noradrenalin und Adrenalin. Es wird deshalb auch eingesetzt um bei leichter Erhöhung von Noradrenalin und Adrenalin zu unterscheiden, ob ein Phäochromozytom vorliegt oder nicht. Beim Clonidin-Test werden 300 Mikrogramm Clonidin einmalig als Tablette gegeben und Normetanephrin vor und 3 Stunden nach Einnahme im Blut (Plasma) gemessen. Ein Abfall in den Normbereich zeigt an, dass kein Phäochromozytom vorliegt.



## 7. Bildgebende Verfahren

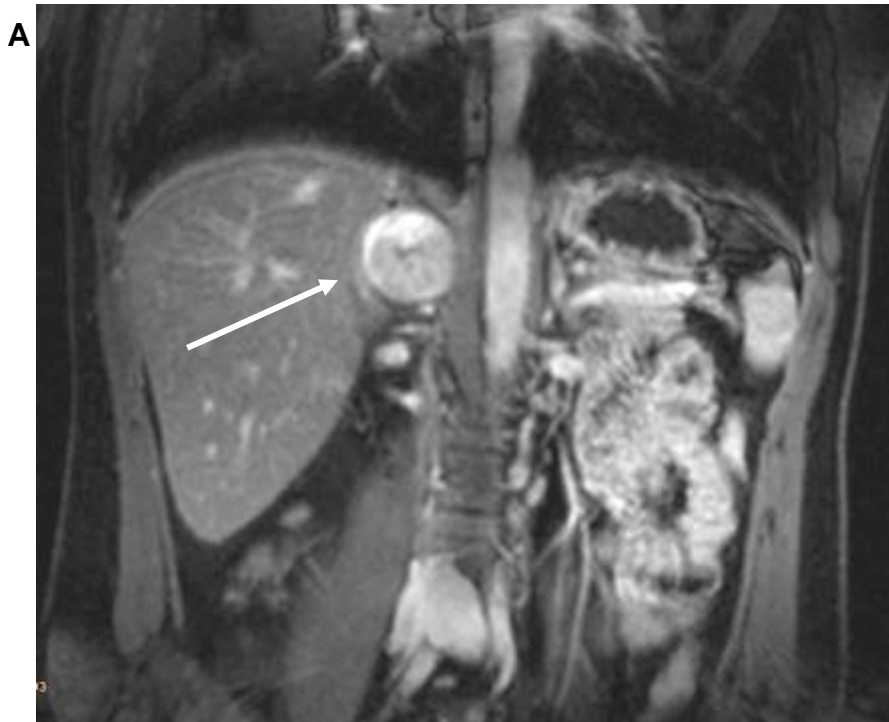
Sonographie (Ultraschall), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), oder nuklearmedizinische Untersuchungen, d.h. MIBG-Szintigraphie, Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (Octreoscan), DOTATATE-PET, [18F]FDG PET/CT und DOPA-PET kommen als bildgebende Verfahren für die Diagnostik des Phäochromozytoms zum Einsatz. Die nuklearmedizinischen Verfahren können mit CT oder MRT kombiniert werden, z.B. DOPA-PET-CT.

Die Sonographie ist weit verbreitet und verfügbar. Die meisten Patienten mit Phäochromozytom haben wegen uncharakteristischer Beschwerden eine Ultraschalluntersuchung des Bauches erhalten. Mangelnde gezielte Fragestellung und die im hinteren Bauchraum versteckte Lage tragen dazu bei, dass die Sensitivität bei realistischer Betrachtung nicht hoch liegt. Wir zeigten 1993 eine Sensitivität von nur 40%. In erfahrener Hand liegt die Sensitivität sicher deutlich höher.

Die Computertomographie (CT) erfolgt mit Verwendung von Kontrastmittel. Da sich hierdurch die Funktion von zuvor geschädigten Nieren verschlechtern kann, muss das Serum-Kreatinin bestimmt werden. Die Untersuchung wird nicht durchgeführt, wenn das Kreatinin über 1,5 mg/dl liegt (bzw. einer Glomerulären Filtrationsrate von unter 30ml/min). Das Kontrastmittel kann auch eine Überfunktion der Schilddrüse auslösen, weshalb zuvor die Schilddrüsenfunktion mittels des sog. TSH Spiegels untersucht werden muss. Bei der CT werden sog. Transversalschnitte, d.h. waagerechte Schnitte (beim stehenden Menschen) angefertigt. Bilder in anderen Ebenen werden in der Regel nicht angefertigt. Das Auflösungsvermögen der CT ist etwa 1-2 mm.

Die Kernspintomographie (MRT) (Abb. 3A,B,D,E, 10A, 11) wird ebenfalls mit Kontrastmittel durchgeführt, welches eine geringere Gefahr für die Nieren darstellt. Die Untersuchung wird nicht durchgeführt, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 30ml/min liegt. Aufnahmen mit dem MRT-Gerät sind laut, weshalb Kopfhörer zum Schutz des Gehörs verwendet werden. Der Patient wird in eine relativ enge Röhre geschoben und muß 20-40 Minuten still liegen. Nicht wenige Patienten, vor allem Kinder und Menschen, die zu Platzangst neigen, empfinden dies als belastend. Meistens ist ein Beruhigungsmittel hilfreich. Die MRT Aufnahmen können verschieden „gewichtet“ werden und erfahren damit unterschiedliche Kontrastierungen (T1/T2). Kontrastmittelgaben werden ähnlich wie beim CT zeitlich so kurz vor den Aufnahmen gegeben, dass ein früher Durchfluss der Organe (frühe

arterielle Phase ca. 10 – 20 Sekunden nach Kontrastmittelgabe) eine weitere Verbesserung von Strukturdifferenzierungen erlaubt.



**B**

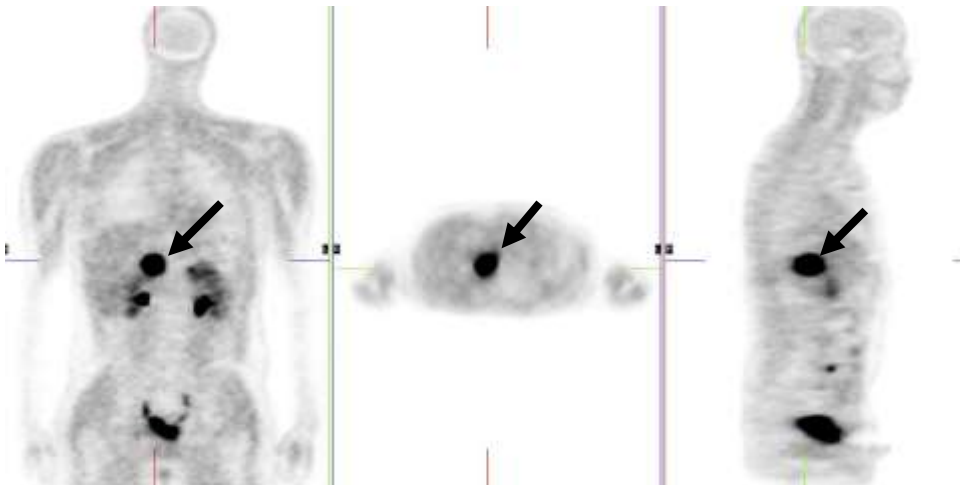


Abbildung 10

Phäochromozytome der rechten Nebenniere im MRT (A) und im 18Fluor-DOPA-PET (B)

Das [18F]DOPA PET zeigt den Tumor (Pfeile) in der Ansicht von vorn, oben und von der Seite. Neben einer Ganzkörperhintergrundsaktivität sieht man die Nieren und die kräftigere Kontrastierung in den Nierenbecken und der Harnblase. Aus Neumann HP et al Ophthalmologe 2007;104:119–126 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Regelmäßig werden neben Transversalschnitten auch Schnitte in frontaler (coronaler) Ebene erstellt. Damit kann der hintere Bauchraum, das sog.

Retroperitoneum, d.h. der Bereich, in dem mehr als 95% der Phäochromozytome lokalisiert sind, bei gewählter Schichtdicke von 5 mm auf 8-10 Bildern komplett dargestellt werden. Die Sensitivität der MRT ist ähnlich hoch wie bei der CT. Übersehen werden können Tumoren unter 1 cm an ungewöhnlichen Lokalisationen. Die nuklearmedizinische Bildgebung (Abb. 10, 11, 14) zeigt die biologischen Eigenschaften der Phäochromozytome. Die nuklearmedizinische Untersuchung dient vorrangig der Bestätigung von im MRT oder CT nachgewiesenen Tumoren und zum Ausschluß multipler (weiterer) Phäochromozytome. Für die Szintigraphie wird oft [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG verwendet, welches mit einer Bestellzeit von 2-3 Tagen im Voraus überall in Deutschland verfügbar ist (Abb. 11). Ein positiver Befund in der [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG-Szintigraphie entspricht in der Regel einem adrenalen oder extradrenalen Phäochromozytom. Im Falle von malignen Phäochromozytomen können Metastasen nachgewiesen werden. Sehr kleine Phäochromozytome können in der Szintigraphie aber auflösungsbedingt bisweilen nicht dargestellt werden. Um eine Aufnahme des radioaktiven Jod-123 in die Schilddrüse und damit eine relevante Strahlenexposition dieses Organs zu vermeiden, ist eine Vorbehandlung mit Perchlorat-Tropfen notwendig, bei Erwachsenen mindestens 30 min vor der [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG-Injektion. Die Aufnahmen selbst werden 4 und 24 Stunden nach der Injektion angefertigt, so dass bei [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG-Untersuchungen 2 Untersuchungstermine notwendig sind. Ein weiterer

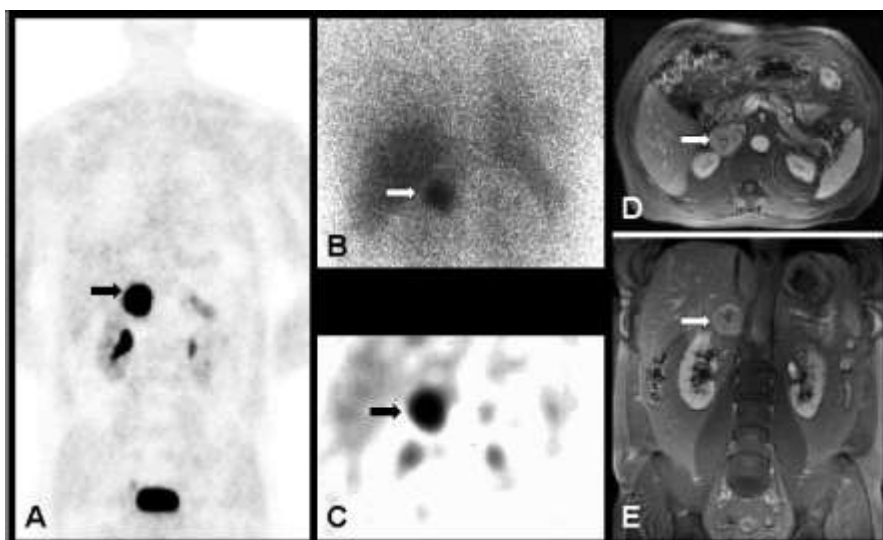


Abb. 11

Darstellung desselben Phäochromozytoms mittels 18Fluor DOPA PET (A), MIBG Szintigraphie (B), SPECT (C) und Kernspintomographie in horizontaler (D) und frontaler (E) Projektion. Man erkennt die bessere Qualität der DOPA PET Darstellung gegenüber der MIBG Szintigraphie und SPECT. Aus

Hoegerle S et al Radiology 2002; 222:507–512 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Nachteil ist, dass zahlreiche Medikamente die Untersuchung mit [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG stören können, so dass diese nach Möglichkeit abzusetzen sind; hierzu zählen verschiedene Blutdruck- und Herzmedikamente sowie Antidepressiva.

Die [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET (Abb 9B, 10) bzw. [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET/CT stellt eine erhebliche Verbesserung im Sinne einer genaueren Bildgebung dar und steht seit einigen Jahren in größeren Kliniken zur Verfügung. [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA wird als Vorstufe der von Phäochromozytomen produzierten Botenstoffe in diese aufgenommen und angereichert. Eine Schilddrüsenblockade ist nicht notwendig, und die Untersuchungszeit beträgt von der Injektion bis zum Untersuchungsende nur etwa 90 Minuten. Im Vergleich zur [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG Szintigraphie und SPECT besitzt die [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA PET ferner einen höheren Bildkontrast sowie eine deutlich höhere Auflösung, so dass auch kleine Phäochromozytome erkannt werden können. Für die Bildgebung von Phäochromozytomen werden andere, alternative nuklearmedizinische Methoden wie z.B. Somatostatinrezeptor-Szintigraphie, [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT,, [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC und [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATATE PET/CT nur selten verwendet, eine Ausnahme bildet das maligne Phäochromozytom siehe Kapitel 12 Maligne Phäochromozytome.

Besondere Bedeutung haben die sich ergänzenden Verfahren MRT und nuklearmedizinische Bildgebung für die seltenen im Bereich des Brustkorbs (thorakale) oder des Beckens gelegenen Phäochromozytome. Beispiele für thorakale, im hinteren Bereich des Brustkorbs gelegene Phäochromozytome sind Abb. 18, 29, 62 für die in Herznähe gelegenen Phäochromozytome Abb. 19, 56, 57 sowie für ein Phäochromozytom im Becken Abb. 3E und 17.

### **Bildgebende Untersuchungen von Glomustumoren**

Für Glomustumore kommen dieselben Verfahren wie bei Phäochromozytomen zum Einsatz. Zusätzlich zeigen [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT, [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC und [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATATE PET/CT gute Resultate zum Ausschluss von multiplen Glomustumoren. Eine weitere verwendete nuklearmedizinische Untersuchung ist die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie, die jedoch den neueren PET/CT Methoden unterlegen ist.

Die Sonographie erlaubt gute Aussagen zur Frage, ob Halsstrukturen vergrößert sind. Die Unterscheidung von vergrößerten Lymphknoten gegenüber Glomustumoren ist jedoch bisweilen schwierig.

Die MRT ist derzeit das Standardverfahren zur Darstellung von Glomustumoren. Hierbei wird intravenös Kontrastmittel gegeben. Tumoren des Glomus caroticum sind in Abbildung 12 und 20 wiedergegeben, Tumoren des Glomus jugulare und des Glomus tympanicum in Abb. 21 und des Glomus vagale in Abb. 13.

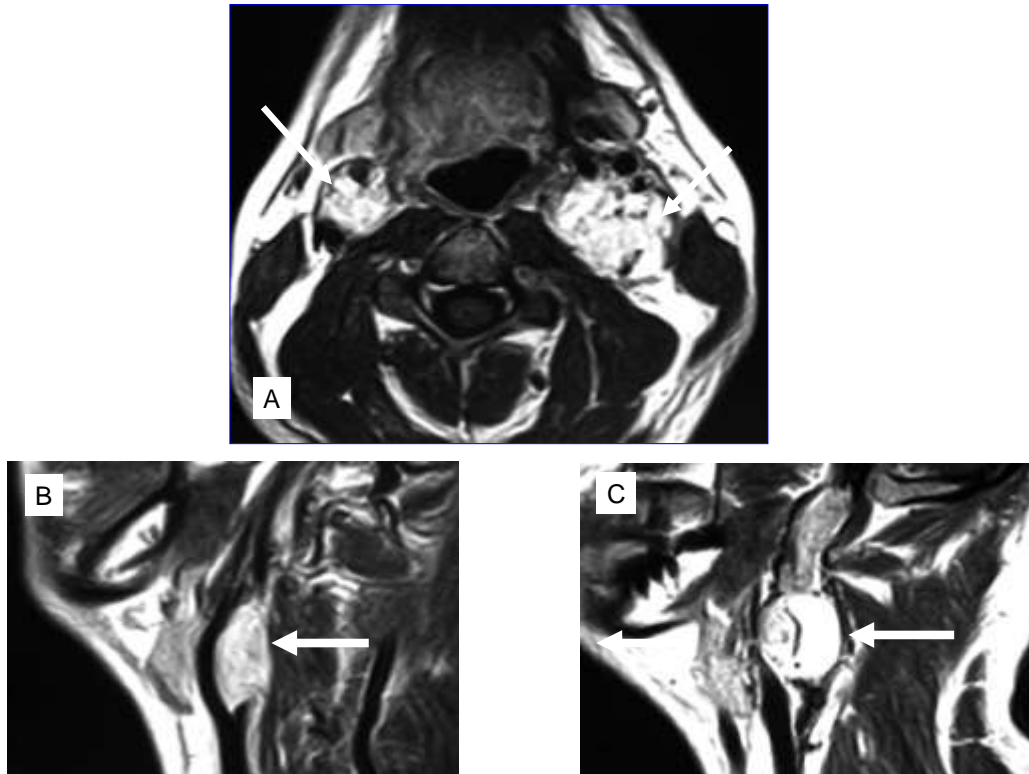


Abb. 12  
Beidseitiger Tumor des Glomus caroticum dargestellt durch MRT in horizontaler (A) und seitlicher Projektion (B und C)

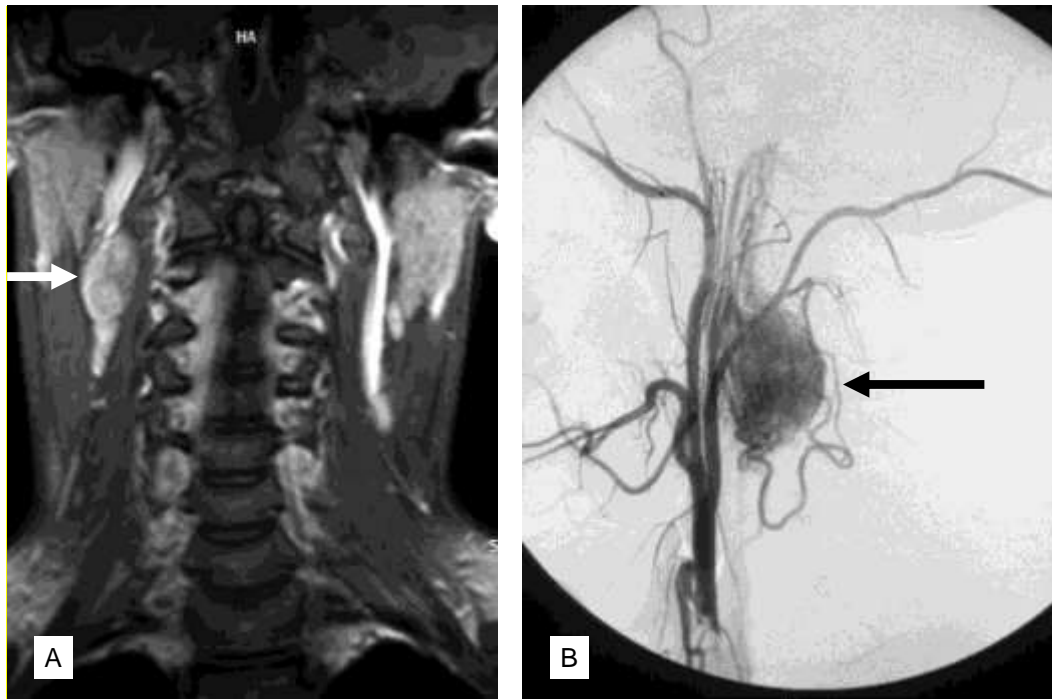


Abb. 13  
Tumor des Glomus vagale. Darstellung mittels MRT (links) und Angiographie (rechts)

Die  $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$ ,  $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTATOC}$  und  $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTATATE}$  PET/CT sind gleichwertige Untersuchungen zur Darstellung von Glomustumoren. Die Untersuchungsdauer ist bei diesen Untersuchungsverfahren zwischen 90 Minuten und 2 Stunden. Dabei erfolgt eine Untersuchung vom Kopf bis Becken. Besonders für Fragestellungen nach Mehrfachtumoren oder nach Metastasen sind diese PET/CT Untersuchungen anderen Untersuchungen überlegen (Abb. 14).

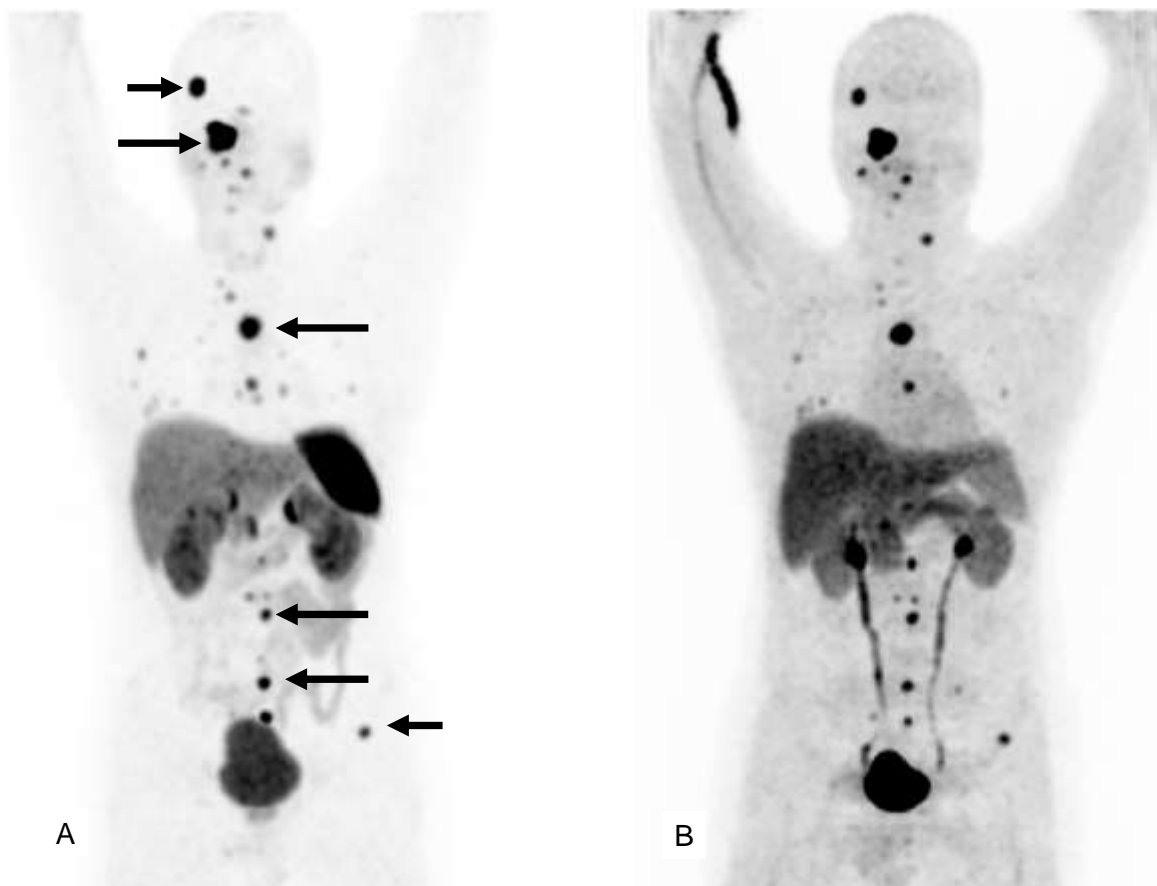


Abbildung 14

Maligner Glomustumor

A:  $[^{68}\text{Ga}]\text{DOTATATE}$  PET, B:  $[^{18}\text{F}]\text{DOPA}$  PET. Man sieht, daß die Tumormetastasen (schwarze runde Punkte in Kopf, Brustkorb und zwischen den Harnleitern) sich mit beiden Verfahren ähnlich gut darstellen. Einige der vielen Metastasen sind im linken Bild mit Pfeilen gekennzeichnet und entsprechen den im rechten Bild gezeigten.

Angiographie-MR oder Angiographie-CT (Abb. 15) sind eine weitere Bereicherung der Diagnostik.

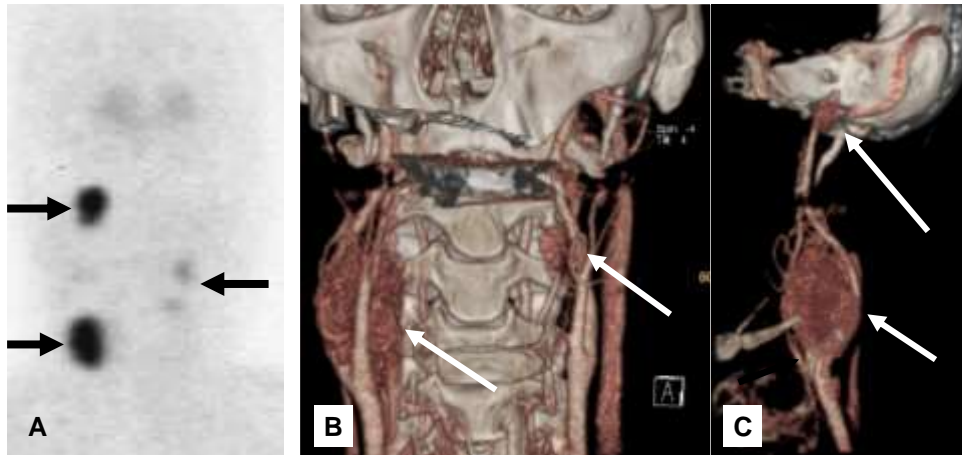


Abb 15

Darstellung von 3 Tumoren im Bereich Schädelbasis und Hals durch Angiographie – CT, 18Fluor-DOPA PET (A) und Angiographie-CT (B und C) mit Tumoren des glomus jugulare (A und C) und des Glomus caroticum beidseits (A, B und C). Aus Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-94 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

### Organisatorische Gesichtspunkte

Die Vielzahl von hormonellen und bildgebenden diagnostischen Verfahren werfen die Frage auf, wann welche Methode eingesetzt werden sollte. Für die Phäochromozytome stehen hormonelle und bildgebende Diagnostik komplementär zueinander. Den nuklearmedizinischen Möglichkeiten kommt weniger eine Funktion als Basisdiagnostikum zu, als die einer Bestätigung einschließlich Nachweis oder Ausschluß multipler Tumoren im Sinne einer optimalen Operationsplanung.

Organisatorisch sind Herstellung und Anlieferung von Radionukliden für die Planung der Untersuchungen ebenso bedeutsam wie die Untersuchungsdauer. So benötigt man 24 Stunden für die MIBG-Szintigraphie, aber nur eine Stunde für die DOPA PET CT Untersuchung. Katecholaminmessungen sind nicht täglich im Labor verfügbar.



## 8. Präoperative Behandlung

Zur allgemeinen Operationsvorbereitung gehören die üblichen Laboruntersuchungen, ein Blutbild, Blutgerinnung und ein EKG. Zusätzlich ist die Blutdruckeinstellung von besonderer Bedeutung. Hierfür sollte eine Langzeitblutdruckdokumentation als Basisuntersuchung erfolgen. Wegen ihrer den Katecholaminen entgegengesetzten Wirkungen haben Alphablocker traditionell einen wichtigen Platz in der Blutdruckeinstellung. Da Alphablocker die Blutgefäße erweitern, können sie prinzipiell auch durch eine zu starke Blutdrucksenkung einen Kollaps auslösen. Deshalb sollte der Beginn der Behandlung gut überwacht werden und den Patienten reichlich zu trinken angeboten werden. Initial empfiehlt es sich, in 30-60 Minuten einen Liter trinken zu lassen, dann ca. 3 Liter pro Tag. Für die Alphablockade kann als Richtdosis initial 3x10 mg Phenoxybenzamin (Handelsname Dibenzylan) angegeben werden. Eine Steigerung auf 3x20 mg oder 3x30 mg führt in der Regel zur Blutdrucknormalisierung.

Da es während der Operation von katecholamin-produzierenden Tumoren durch die Manipulation dieser Tumoren zu exzessiven Freisetzungen dieser Hormone kommen kann, wird Phenoxybenzamin traditionell eingesetzt, um starke Blutdruckanstiege während der Operation zu verhindern. Es wird empfohlen, die Medikation etwa 1 Woche vor der Operation zu beginnen. Bei anhaltend schnellem Puls ist die zusätzliche Gabe eines Betablockers zu empfehlen, der erst nach Beginn der Alphablockade eingesetzt werden sollte. Ein 24-Stunden-Blutdruckprotokoll sollte präoperativ einen normalen Blutdruck zeigen.

Allerdings ist der Effekt dieser medikamentösen Vorbereitung für die Operation nach heutigen Anforderungen nie bewiesen worden und es kann tatsächlich trotz dieser Vorbereitung (auch bei hoher Dosierung) während der Operation zu sehr starken Blutdruckanstiegen kommen. Daher muss der Sinn dieser aufwendigen Vorbereitung in Frage gestellt werden. Leider kann zurzeit keine eindeutige Antwort auf die Frage zur Bedeutung dieser Vorbehandlung gegeben werden und Sie werden mit Ärzten in Kontakt kommen, die diese Vorbehandlung empfehlen oder ablehnen.

Die Operation selbst wird dann in Vollnarkose durchgeführt. Vor Beginn der Operation wird zur pausenlosen Überwachung des Blutdrucks ein dünner Katheter in die Arterie am Handgelenk eingeführt und ermöglicht so eine exakte Überwachung über die gesamte Operationszeit. Um bei möglichen Katecholaminfreisetzungen den

Blutdruck regulieren zu können, wird zusätzlich in Narkose ein dünner Katheter in eine der tiefen Venen am Hals (sogenannte zentrale Venen) eingeführt.

Durch diesen Katheter können dann vom Narkosearzt bei beginnenden Blutdruckanstiegen sehr kurz und effektiv wirkende Medikamente herznah in den Kreislauf gegeben werden, damit es nicht zu kritischen Blutdruckkrisen kommt. Damit ist für diese meist kurzen Operationen auch ohne eine spezielle Vorbehandlung eine Vermeidung intra-operativer Blutdruckkrisen möglich.

In erfahrenen Zentren werden die Patienten am Ende der Operation, nach einem Aufenthalt von 2 bis 3 Stunden im Aufwachraum, auf die normale Station verlegt. Nur in Ausnahmefällen ist eine 24-stündige Überwachung auf der Intensivstation erforderlich.

## 9. Operative Behandlung der Phäochromozytome

### Tumoren der Nebennieren

Die operative Therapie des Phäochromozytoms hat sich in den letzten Jahren dramatisch verändert. Entscheidender Fortschritt war die Einführung der endoskopischen Therapie, der sog. Schlüssellochchirurgie (Abb. 16). Entsprechend der Lokalisation der meisten Phäochromozytome in einer der beiden Nebennieren oder in unmittelbarer Nachbarschaft außerhalb der Nebennieren (extraadrenal retroperitoneal) ist der Zugang durch den Bauchraum, d.h. laparoskopisch, oder von hinten, d.h. retroperitoneoskopisch zu wählen. Diese Operationstechnik erfordert



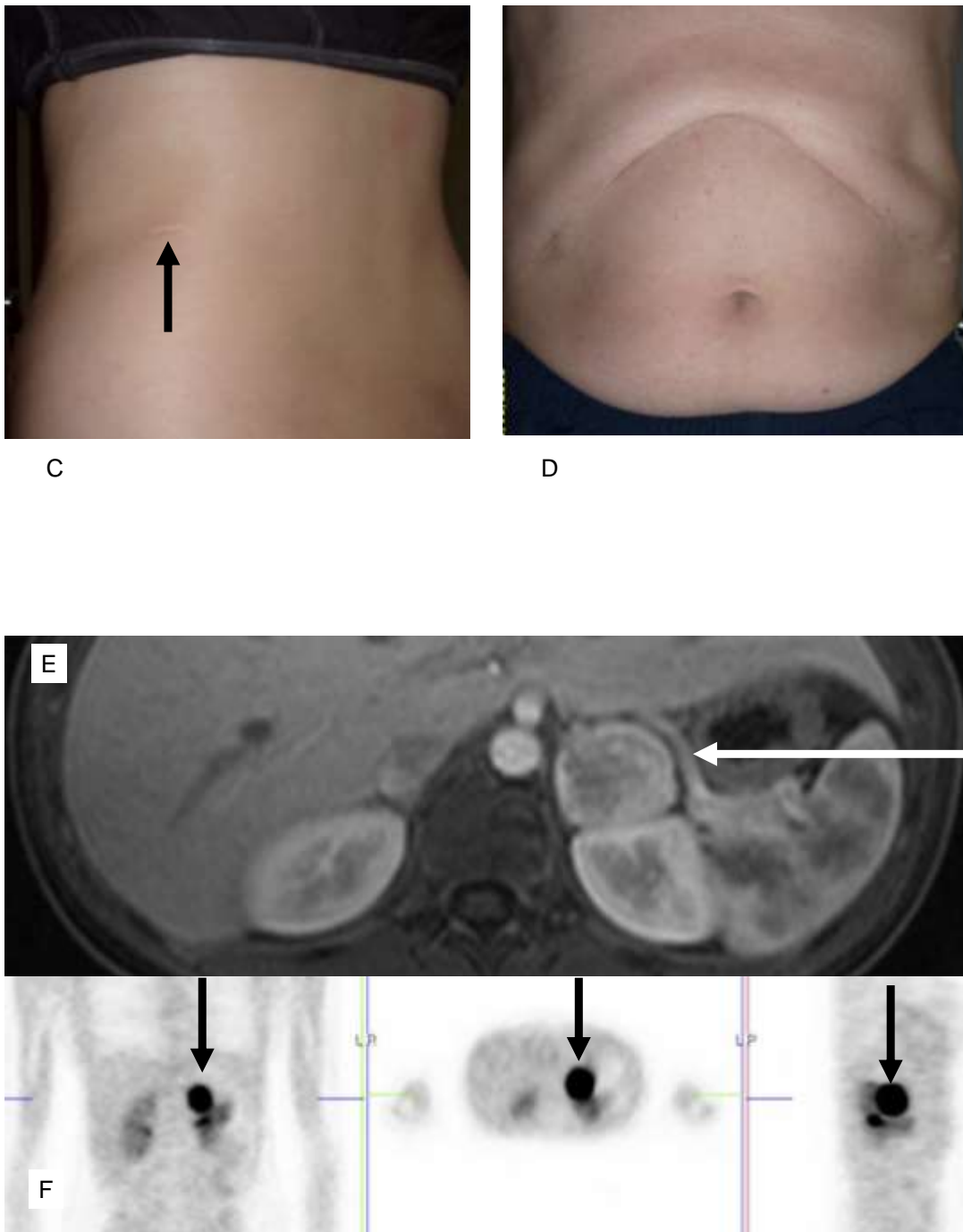


Abb. 16

Narben nach offenen (A, D) und endoskopischen (B, C) Phäochromozytom-Operationen  
 A: Narbe nach zweimaliger Operation wegen Phäochromozytom der Nebennieren. B: Narben nach beidseitiger endoskopischer Operation vom Rücken aus. C: Zustand nach endoskopischer Entfernung eines unterhalb der linken Nebenniere gelegenen Phäochromozytoms (selbe Patientin wie E). D: Zustand nach Jahre zuvor erfolgter offener Operation wegen beidseitigen Nebennierentumoren beim Vater. E: MRT, Ansicht von oben und 18Fluor DOPA PET, Ansicht von vorn, oben und der Seite; Fall wie C.

entsprechende Übung und sollte nur von in der endoskopischen Chirurgie der Nebennieren erfahrenen Chirurgen angewandt und durchgeführt werden. Die Vorteile dieses Operationsverfahrens, das immer in Vollnarkose durchgeführt wird, betreffen eine Reihe von wichtigen Gesichtspunkten. Die Narben sind sehr klein und die kosmetischen Ergebnisse nahezu ideal. Der Operation als solche ist in geübter Hand wenig beeinträchtigend und die dadurch bedingten Erholungs- und Ausfallzeiten kürzer geworden. Die Krankenhausverweilzeit hat erheblich abgenommen und beträgt nur noch 3-5 Tage. Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen sind äußerst selten. Wissenschaftliche Berichte zeigen darüber hinaus keine verlängerten Operationszeiten. Der Zugang erfolgt meist über 3 kurze Schnitte für die Kameraoptik und die Operationsinstrumente. Sofern die Auffindung des Tumors schwierig sein sollte, kann ein endoskopisch einführbares Ultraschallgerät hilfreich sein. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die Schlüssellochmethode bei nahezu jeder Lage und Größe des Tumors angewandt werden kann, es also praktisch kaum noch Argumente für einen großen Leibschnitt gibt. Schließlich bestehen inzwischen auch sehr positive Erfahrungen mit der endoskopischen Therapie der außerhalb der Nebenniere liegenden Phäochromozytomen, die ebenfalls meistens mit der Schlüssellochmethode entfernt werden können. Die Weiterentwicklung hat inzwischen sogar dazu geführt, daß bei einigen Patienten alle Instrumente durch einen einzigen minimalen Schnitt eingeführt werden können und damit der Tumore entfernt werden kann (Abb. 16).

Phäochromozytome der Nebenniere sollten - wenn immer möglich - organerhaltend operiert werden. Dabei ist die Erhaltung von normalen Nebennierenanteilen endoskopisch sogar besser möglich als bei einer offenen Operation, weil normales Gewebe und Tumorgewebe wesentlich leichter unterschieden werden können. Treten Phäochromozytome gleichzeitig an beiden Nebennieren auf, so werden diese in einer Operation entfernt, wobei möglichst viel des normalen Nebennierengewebes erhalten wird. Es gelingt so bei etwa 9 von 10 Patienten mit beidseitiger Erkrankung die lebensnotwendige Cortisonproduktion der Nebenniere zu sichern.

Bei Eingriffen an beiden Nebennieren wegen bilateralen Phäochromozytomen oder Operation an einer Nebenniere bei Zustand nach Voroperation an der anderen ist nach der Operation mittels ACTH Test zu prüfen, ob die Hormonversorgung durch Nebennierenrindenhormone ausreichend ist (Siehe Abschnitt Nachsorge).

## **Zweiteingriffe**

Zweiteingriffe sind eine besondere Herausforderung an den Chirurgen. Der Ersteingriff kann entweder mit der zweiten Operation nicht in Zusammenhang gestanden haben oder dieselbe Organregion betreffen. Ersteingriffe, wie zum Beispiel eine Blinddarmoperation (Appendektomie) oder eine Gallenblasenentfernung oder ein Kaiserschnitt können zu Verwachsungen innerhalb des Bauches geführt haben, die bei einer endoskopischen Zweitoperation zunächst unter einigem Zeitaufwand beseitigt werden müssen. Dies kann jedoch vermieden werden, wenn für den Zweiteingriff ein gänzlich anderer Zugangsweg, zum Beispiel von hinten, gewählt wird. Schwieriger noch ist die Lage, wenn in einer voroperierten Nebenniere sich erneut ein Phäochromozytom gebildet hat. Dann ist die endoskopische Freilegung und Entfernung des Tumors meist sehr zeitaufwendig. Prinzipiell ist aber zu sagen, daß solche Eingriffe möglich sind und in geübter Hand auch in der Regel erfolgreich durchgeführt werden können.

## **Tumoren im Kindesalter**

Phäochromozytome und Glomustumoren sind bei Kindern sehr selten. Sie kommen aber an denselben Stellen vor wie bei Erwachsenen und Jugendlichen. Der operative Eingriff ist wegen der geringeren Körpergröße eine besondere Herausforderung an den Chirurgen. Hier ist die exakte radiologische Darstellung und Ortung des Tumors vor der Operation von besonderer Bedeutung. Die endoskopische Operationstechnik sollte mit minimalen Schnitten auskommen. Hier sollte also beispielsweise geprüft werden, ob die Entfernung des Tumors über einen einzigen minimalen Schnitt endoskopisch möglich ist.

## **Tumoren im Bauch außerhalb der Nebennieren und Tumoren im Bereich der Harnblase**

Die meisten Tumoren außerhalb der Nebennieren liegen in unmittelbarer Nähe der Nebennieren. Bisweilen ist nicht ganz eindeutig vor der Operation zu klären, ob sie von der Nebenniere ausgehen oder außerhalb liegen. Diese Tumoren liegen nahezu immer in unmittelbarer Nähe der großen Blutleiter, der Hauptschlagader, Aorta, und/oder der Hauptvene, Vena cava inferior (Abb. 3B, 16A, 50C, 50I). Manche Tumoren liegen auch zwischen diesen Blutleitern. Solche Operationen sind eine Herausforderung an die Chirurgen. Nicht selten gibt es vor solchen Operationen sind

Diskussionen, ob man einen Bauchschnitt machen soll oder ob man den Eingriff endoskopisch durchführen kann. Dabei spielen die Fragen, wie die Tumorgroße ist, ob es mehrere Tumoren sind und ob eventuell es sich um einen bösartigen Tumor handelt, eine Rolle. Nach den Erfahrungen ausgewiesener Zentren gibt es jedoch keine überzeugenden Argumente für eine offene Operation. Auch der Gesichtspunkt, daß eine offene Operation einen besseren Überblick erlaubt, kann nicht überzeugen. Somit können und sollten auch extraadrenale Phäochromozytome endoskopisch entfernt werden.

Tumoren der Harnblase (Abb. 3E, 17) sind eine sehr seltene Lokalisation. Bisher wurden solche Tumoren durch eine offene Operation entfernt, wobei ein Teil der Harnblase mit entfernt wurde. Es wurde somit ein Loch in die Harnblase geschnitten und die verbliebenen Ränder zusammengenäht. Die endoskopischen Operationserfahrungen haben gezeigt, daß auch solche Tumoren endoskopisch entfernt werden können, wobei keineswegs immer eine Eröffnung der Harnblase und eine Entfernung eines Teils der Harnblase erfolgen muß.



Abb. 17  
Phäochromozytom der Harnblase. Darstellung mittels CT in horizontaler Projektion: oben im Bild ist vorn, unten entspricht hinten. Der Tumor (Pfeile) wölbt sich von hinten in die Harnblase vor.

### Tumoren im Brustkorbbereich

Thorakale Phäochromozytome kommen entweder im rückwärtigen Brustkorb im Bereich des sogenannten Grenzstrangs oder in Herznähe, im sogenannten Mediastinum vor. Beispiele für einen Tumor des Grenzstranges sind in Abbildung 18, 60 und 62 und ein Beispiel eines Tumors in Herznähe in Abbildung 19 wiedergegeben.

Bei Tumoren des Grenzstrangs ist eine endoskopische Entfernung in der Regel möglich. Bei der Narkose wird nur ein Lungenflügel beatmet, was völlig ausreichend für die Sauerstoffversorgung des Patienten ist. Der andere Lungenflügel fällt zusammen, wodurch die Brustkorbhöhle, in der der Tumor liegt, für die Operation zur Verfügung steht. Dort können die endoskopischen Instrumente eingebracht und der Tumor entfernt werden. Bei größeren Tumoren des Grenzstranges ist zu beachten, daß die Blutversorgung des Rückenmarks nicht verletzt wird.

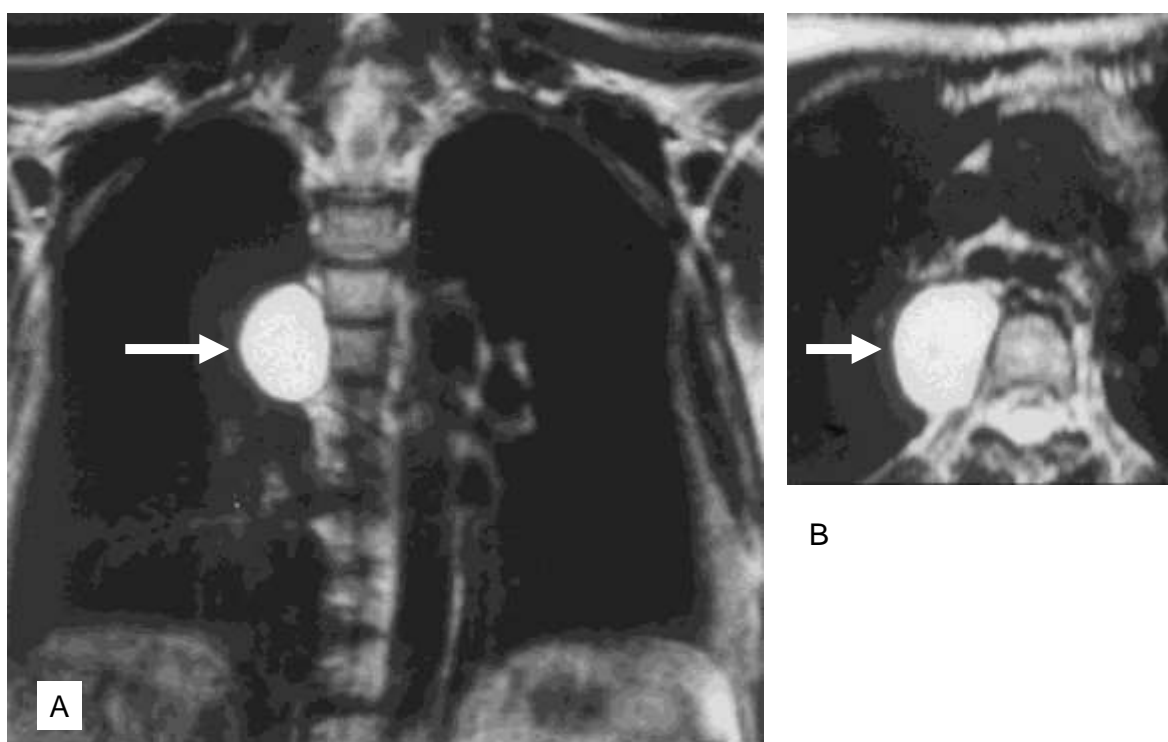


Abb. 18  
Phäochromozytom (Pfeile) im Brustkorb. Darstellung in frontaler (links) und horizontaler (rechts) Ansicht. Der Tumor liegt im hinteren Bereich des Brustkorbes, rechts neben der Wirbelsäule im Bereich des sogenannten Grenzstrangs.

Tumoren im Bereich des Mediastinums sollten durch einen Herzchirurgen oder einen Thoraxchirurgen entfernt werden. Bei kleineren Tumoren ist dies meist ohne



Komplikationen möglich, während bei größeren Tumoren (Beispiel Abb. 20) möglicherweise Verletzungen mehrerer Nerven von vornherein notwendig werden, so daß auf solche Eingriffe unter Abwägung aller Gesichtspunkte eventuell verzichtet werden muß.



Abb. 19

Phäochromozytom (Pfeile) im Brustkorb. Darstellung in horizontaler Ansicht. Der Tumor liegt im vorderen Bereich des Brustkorbes in unmittelbarer Nähe von den großen Gefäßen und von Nerven.

### **Behandlung von stummen Phäochromozytomen**

Stumme Phäochromozytome sind Tumoren, die nach bildgebenden Kriterien einem Phäochromozytom entsprechen, die aber keine Krankheitszeichen (Symptome) verursachen. Solche Phäochromozytome werden zunehmend beobachtet. Man findet sie bei Personen, die als Mutationsträger von Mutationen der Gene RET, VHL, SDHB und SDHD identifiziert sind. Die Entdeckung solcher Tumoren erfolgt entweder im Rahmen einer klinischen Untersuchung einer Person, die im Rahmen einer Familienuntersuchung erstmals untersucht wurde oder bei Nachuntersuchungen einer Person, die schon wegen eines Phäochromozytoms vor längerer Zeit operiert wurde oder bei Personen, bei denen ein anderer Tumor operiert wurde, z.B. ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, die dann als Mutationsträger z.B. des RET Gens, erkannt und dann klinisch untersucht wurden.

Derzeit sind die Experten uneinig, ob derartige Tumoren entfernt werden sollen oder nicht. In jedem Falle sollten an mehreren Tagen eine größere Zahl von Blutdruckmessungen gemacht werden. Es empfiehlt sich auch mindestens einmal die

Erstellung eines 24-Stunden Blutdruckprofils. Alle Aspekte sollten bei dieser Entscheidung berücksichtigt werden. Einige Konstellationen seien hier genannt.

1. Bei jüngeren Frauen ist die Entfernung zu befürworten, weil im Falle einer Schwangerschaft durch den Druck des größer werdenden Uterus und die Kindsbewegungen der Tumor gereizt werden kann und dadurch Symptome, vielleicht sogar krisenartige Zustände ausgelöst werden können. Dies gilt zumindest für alle Tumoren im Bauchraum, d.h. für mehr als 95% der Tumoren.

2. Die vorhandene Mutation kann als Gesichtspunkt eher für eine operative Entfernung oder für Zuwarten sein. Bei Mutationen des RET Gens und des SDHD Gens sind bösartige Verläufe extreme Seltenheiten. Dies ist ein Argument gegen eine Operation. Bei Mutationen des VHL Gens sind vereinzelt bösartige Verläufe bekannt. Dies erscheint aber nicht ausreichend, um zu einer Operation zu raten. Bei Mutationen des SDHB Gens sind bei etwa einem Drittel der Patienten bösartige Verläufe berichtet worden. Dies ist ein Argument für die Entfernung des Tumors.

3. Die Katecholamine oder Metanephrine können normal oder erhöht sein. Hieraus läßt sich nur ableiten, daß Hormone aus dem Tumor in die Blutbahn eingeschleust werden. Ob bei eindeutig erhöhten Hormonmessungen eine Operation zu befürworten ist, läßt sich nicht sagen, obwohl die Mehrzahl der Spezialisten eine Operation vermutlich befürwortet.

## 10. Operative Behandlung der Glomustumoren

Die Glomustumoren des Halses und der Schädelbasisregion, auch Paragangliome von Kopf und Hals, im Englischen Head and Neck Paragangliomas genannt, stellen in mehrfacher Hinsicht eine umschriebene Gruppe dar. Sie fallen in aller Regel durch ihre räumliche Ausbreitung, Druckschädigung und Infiltration benachbarter Strukturen und nicht durch allgemeine Symptome wie hohen Blutdruck oder Schweißattacken auf. Sie werden dem Parasympathikus-Anteil des autonomen Nervensystems zugeordnet und sollen feingeweblich bei der Anfärbung von Schnittpräparaten sich weniger stark anfärben („nicht-chromaffin“). Vor allem aber sind sie bisher weitgehend in der Gruppe der paraganglionären Tumoren des autonomen Nervensystems wenig wahrgenommen worden, weil sie in aller Regel durch HNO-Chirurgen und Neurochirurgen behandelt werden.

Am häufigsten sind die Tumoren des Glomus caroticum (Abb. 7, 12, 20). Sie liegen in unmittelbarer Nähe der großen Schlagadern Arteria carotis communis und den daraus hervorgehenden Arteria carotis externa und Arteria carotis interna. Benachbart sind auch der Nervus vagus und die großen venösen Blutleiter für Hals und Kopf. Wie alle paraganglionären Tumoren (Phäochromozytome und Glomustumoren) sind sie blutreich durch zahlreiche kleine Blutgefäße. Für die Ausdehnung der Glomus caroticum Tumoren wird eine spezielle Einteilung verwendet, die nach dem HNO Chirurgen Shamblin benannt ist und 3 Klassen unterscheidet (Abb. 20). Bei Shamblin Klasse I (Abb. 20A) Tumoren liegen die großen Blutgefäße der Umgebung, die Arteria carotis interna und externa in unmittelbarer Nachbarschaft, bei Klasse II Tumoren (Abb. 20B) beginnt der Tumor sie zu umschneiden, bei Klasse III Tumoren (Abb. 20C) liegen diese Blutgefäße vom Tumor umgeben im Tumor.

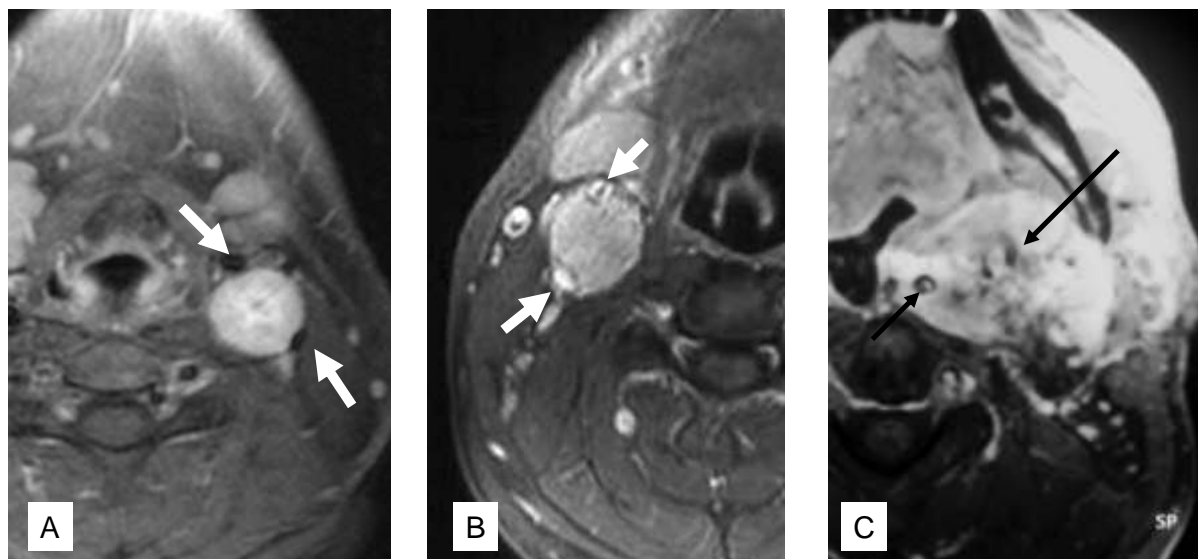


Abb. 20

Beispiele für die Shamblin Klassifikation von Glomus caroticum Tumoren

A Linksseitiger Tumor Shamblin Klasse I

B Rechtsseitiger Tumor Shamblin Klasse II

C Linksseitiger Tumor Shamblin Klasse III

Die Pfeile zeigen auf die großen Gefäße, die Arteria carotis interna und die Arteria carotis externa. In A liegen Sie außerhalb des Tumors, in B werden sie randständig in den Tumor eingesponnen, in C liegen sie im Tumor.

C: Aus Neumann et al N Engl J Med 2002;346:1459-66, with freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Aus der engen Nachbarschaft zu wichtigen Leitungsstrukturen und der starken Durchblutung lässt sich verstehen, dass Operationen eines Glomus caroticum Tumors eine besondere Herausforderung darstellen. Nicht selten sind die Eingriffe technisch extrem schwierig und dauern mehrere Stunden. Einerseits sollen die benachbarten Blutleiter und Nerven nicht geschädigt werden, andererseits müssen die Zu- und Abflüsse der Tumoren sorgfältig verschlossen werden. Bekannte Komplikationen sind Schädigungen der Hirnnerven, insbesondere des Nervus vagus. Bisweilen kommt es auch zu Schädigungen des Nervus vagus mit nachfolgenden Schluckstörungen oder Heiserkeit.

Nicht so häufig sind Tumoren des Glomus jugulare und tympanicum (Abb. 21). Diese beiden Strukturen liegen so eng benachbart, dass man nicht selten auch von Glomus

jugulo-tympanicum Tumoren spricht. Diese werden nach dem HNO Chirurgen Fisch in die Stadien A bis D eingeteilt. Bisweilen ist die Unterscheidung, von welchem Glomus der Tumor ausgeht nicht möglich; man spricht dann von Jugulo-Tympanicum-Tumoren. Beispiele für Tumoren des Glomus jugulare und tympanicum der Stadien A bis D finden sich in Abb. 21 A-D.

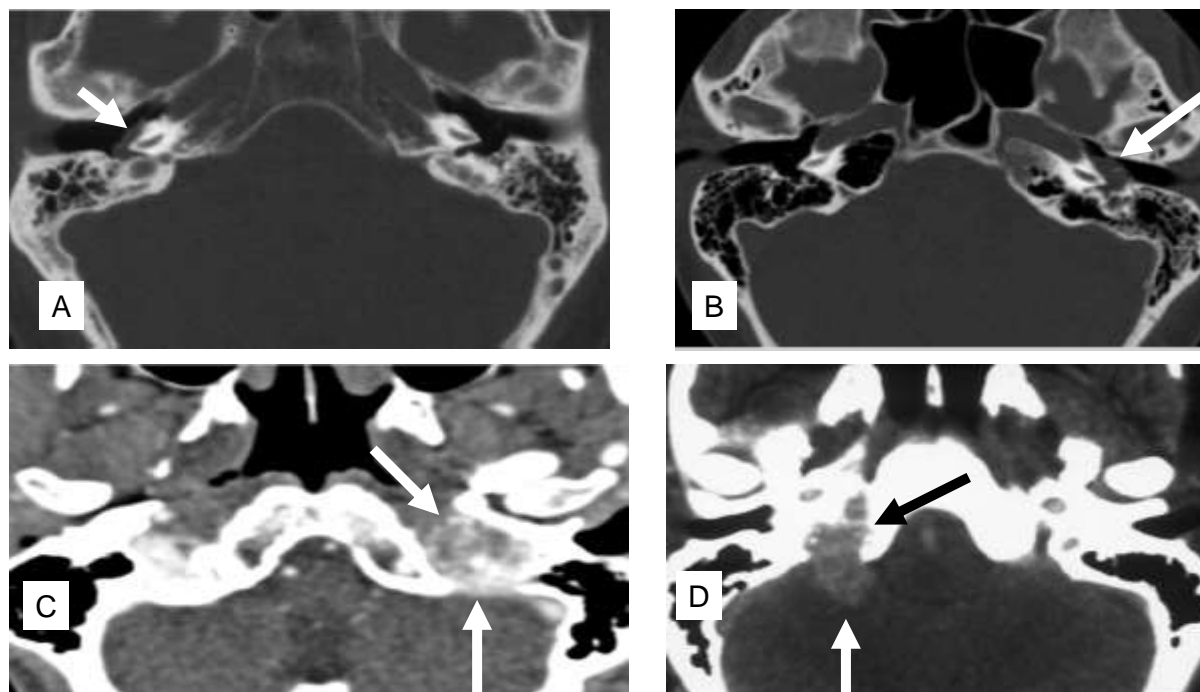


Abb 21

Glomustumoren der Schädelbasis im Bereich des Felsenbeins

Stadieneinteilung nach Fisch (Stadium A bis D). Tumoren der Stadien A und B gehen vom Glomus tympanicum aus, Tumoren der Stadien C und D gehen vom Glomus jugulare aus.

A Fisch Stadium A Tumor des rechten Glomus tympanicum, CT Horizontalschnitt in Höhe des Mittelohrs

B Fisch Stadium B Tumor des linken Glomus tympanicum, CT Horizontalschnitt in Höhe des Mittelohrs

C Fisch Stadium C Tumor des Glomus jugulare links, CT Horizontalschnitt in Höhe des Mittelohrs

D Fisch Stadium D Tumor des rechten Glomus jugulare, CT Horizontalschnitt in Höhe des Mittelohrs

Aus: Offergeld et al Clinics 2012;67(S2):mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Die Einteilung dient einer besseren Operationsvorbereitung und einer besseren Vergleichbarkeit der postoperativen Ergebnisse. Patienten mit derartigen Tumoren haben nicht selten Ohrgeräusche oder eine Schwerhörigkeit des Ohres der betroffenen Seite. Auch hier liegen die Tumoren in unmittelbarer Nachbarschaft von wichtigen Schlagadern, venösen Blutleitern und Nerven. In diesem Zusammenhang

ist neben dem Nervus vagus auch der Gesichtsnerv zu nennen. Hieraus ergibt sich wiederum die enorme Herausforderung an den Chirurgen. Bleibende Schäden können somit zum Teil durch den Tumor, zum Teil aber auch durch den Eingriff selbst verursacht werden.

Die molekulargenetischen Neuerungen werden zunehmend auf die Behandlung der Glomustumoren Einfluss haben. Neben dem besseren Verständnis der Ursachen der Glomustumoren führt die Kenntnis, dass Personen mit Mutationen der Gene SDHB, SDHC und SDHD ein großes Risiko für Glomustumoren haben, über entsprechende klinisch-radiologische Untersuchungen zur Erkennung dieser Tumoren im asymptomatischen Stadium. Es wird dann abzuwägen sein, ob man eine frühzeitige Entfernung der Tumoren durchführt oder bei bekanntermaßen meist sehr langsamem Wachstum zunächst zuwartet. Weitere Informationen finden sich in den Abschnitten Molekulargenetische Diagnostik und Paragangliom Syndrome.

Wegen der hohen Gefahr für Operations-bedingte Komplikationen bei Glomustumoren, speziell wenn sie von Glomus jugulare oder vagale ausgehen, oder wenn sie groß sind, sollte abgewogen werden, ob alternative Behandlungsverfahren, beispielsweise eine Gamma-Knife-Behandlung oder eine klassische Bestrahlung in Betracht kommen.

## 11. Feingewebliche Untersuchungen (Histologie)

Phäochromozytom und Glomustumoren bestehen aus Hauptzellen und Stützzellen, die in sogenannten Zellballen wachsen. Die Hauptzellen sind sehr unterschiedlich gestaltet, meistens groß mit prominenten Kernen. Sie dienen der Katecholaminsynthese und -speicherung. Der Nachweis von Chromogranin zeigt, daß es sich um endokrin aktive Tumoren handelt. Die Stütz- oder Sustentakularzellen haben ein spindeliges Aussehen und kleine Kerne. Ein typisches Merkmal der Tumoren ist eine reiche Gefäßversorgung mit vielen Kapillaren, zum Teil aber auch größeren Blutgefäßen. Phäochromozytome können auch degenerative, d.h. regressive Veränderungen wie Nekrosen oder bindegewebige Narben zeigen.

Der Tumor wächst meist in Ballenformationen und ist in der Regel sehr gut mit Blutgefäßen versorgt (Abb. 22). Anhand des histologischen Bildes kann im Gegensatz zu vielen anderen Tumoren nicht festgestellt werden, ob der Tumor gutartig oder bösartig ist. Eindeutig kann nur von einem bösartigen Verhalten des Tumors ausgegangen werden, wenn Metastasen nachgewiesen werden können. Metastasen sind Absiedlungen des Tumors in Lymphknoten oder anderen Organen, sogenannte Fernmetastasen, die meist in Lungen, Leber oder dem Knochensystem vorkommen.

Das Vordringen des Tumors in das umgebende Fettgewebe (Abb. 24) kann, muss aber nicht ein Hinweis für Bösartigkeit sein. Ebenfalls unsichere Zeichen für Bösartigkeit sind Befunde wie erhöhte Zellteilungsrate, sehr unregelmäßige Zellformen (Abb. 23) und Vorwachsen in Blutgefäße (Abb. 25).

Solche feingeweblichen Befunde werden von Pathologen in ein Punkte-Bewertungssystem aufgenommen. Am häufigsten wird das Punktesystem von Thompson verwendet (Tab. 2). Die Anzahl der Punkte (Scoring) unterstützt die Vorhersage eines möglichen bösartigen Verlaufs der Tumorerkrankung. Allgemeine Anerkennung hat ein solches Scoring allerdings bislang nicht.

Ein unkritischer Umgang mit Bewertungen nach einem histologischen Scoring kann zu erheblichen meist ungerechtfertigten Verunsicherungen der Patienten führen. Aus dem Scoring ergeben sich derzeit allenfalls in gewissem Maße Hinweise für eine gute Nachsorge.

Eine weitere wichtige Untersuchung an den feingeweblichen Präparaten ist die Beurteilung der Schnittländer des operierten Tumors mit dem Ziel, festzustellen, ob der Tumor vollständig entfernt werden konnte. Auch hier können sich Mißverständnisse ergeben, wenn der Chirurg angibt, daß der Tumor komplett entfernt wurde, der Pathologe dies aber nicht nachvollziehen kann. Hier ist im Zweifelsfalle das Urteil des Chirurgen vorrangig.

Merkmal	Score
diffuses Wachstum/große Zellnester	2
atypische Mitosen	2
Nekrosen	2
Invasion extraadrenal	2
hohe Zelldichte	2
Gefäßinvasion	1
monotones Zellbild	2
Kapselinvasion	1
Spindelzellen	2
starke Kernpleomorphie	1
Mehr als 3 Mitosen pro Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung	2

Tabelle 2

Histomorphologisches Scoring-System zur Unterscheidung benigner und maligner Phäochromozytome (PASS=Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)

PASS < gleich 3 ergibt einen Hinweis auf einen gutartigen Verlauf, PASS > gleich 4 ergibt einen Hinweis auf einen bösartigen Verlauf. (Nach: Thompson Am J Surg Pathol 2002;26: 551-566)

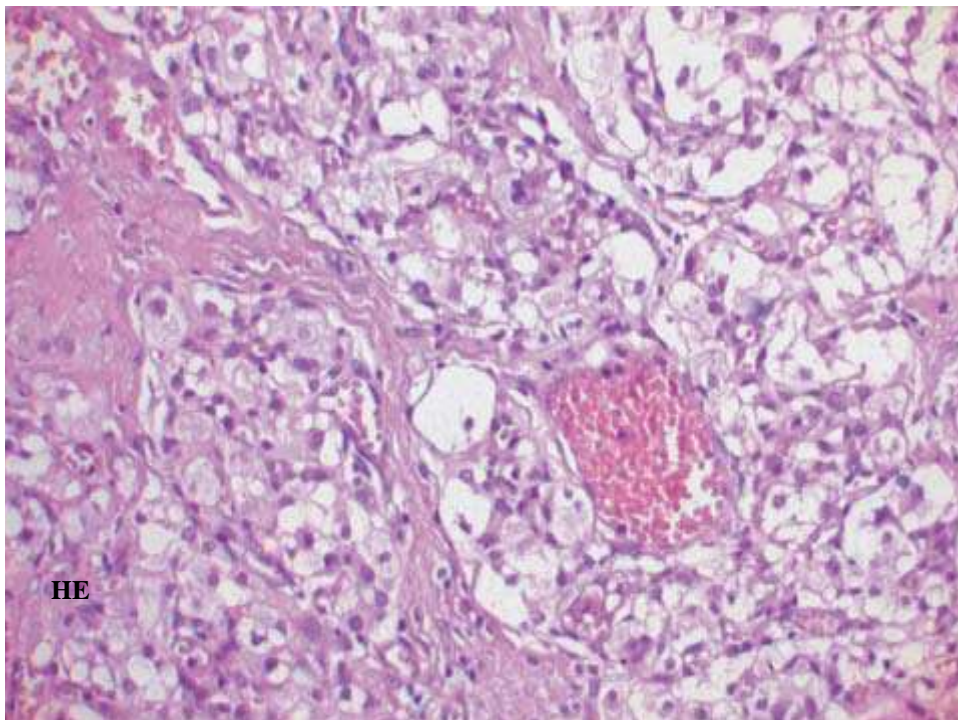


Abbildung 22

Phäochromozytom. Man sieht die ballenförmigen Formationen des Tumors, dazwischen ein Blutgefäß mit enggepackten roten Blutkörperchen.



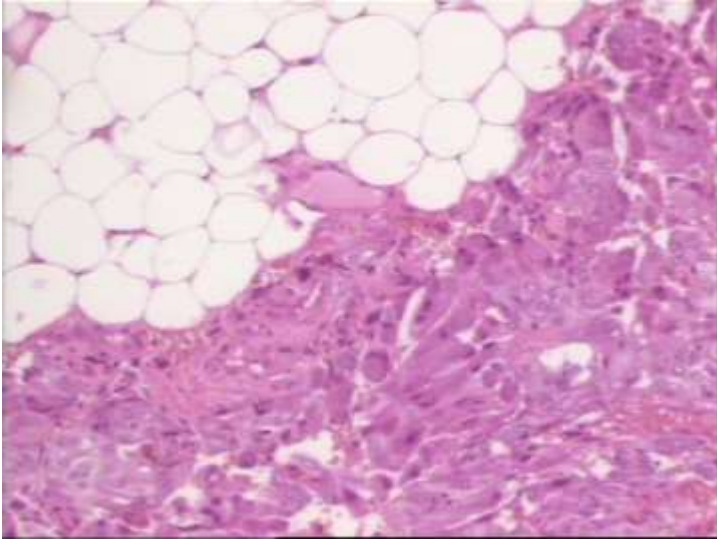


Abbildung 23

Phäochromozytom. Infiltration des umgebenden Fettgewebes (Invasion extraadrenal). Man sieht wie der Tumor (rechte untere Bildhälfte) in das Fettgewebe (linke obere Bildhälfte hineinreicht).

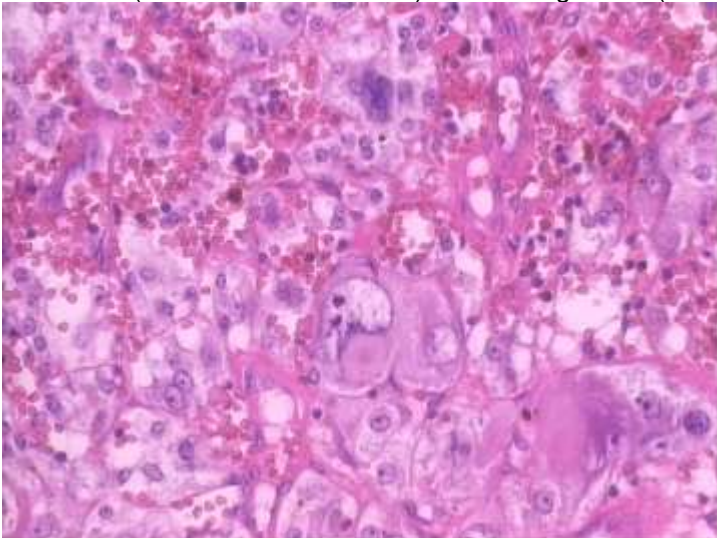


Abbildung 24

Phäochromozytom. Kernpolymorphie. Man sieht, daß die Zellen des Tumors Kerne haben, die sehr verschieden groß sind.

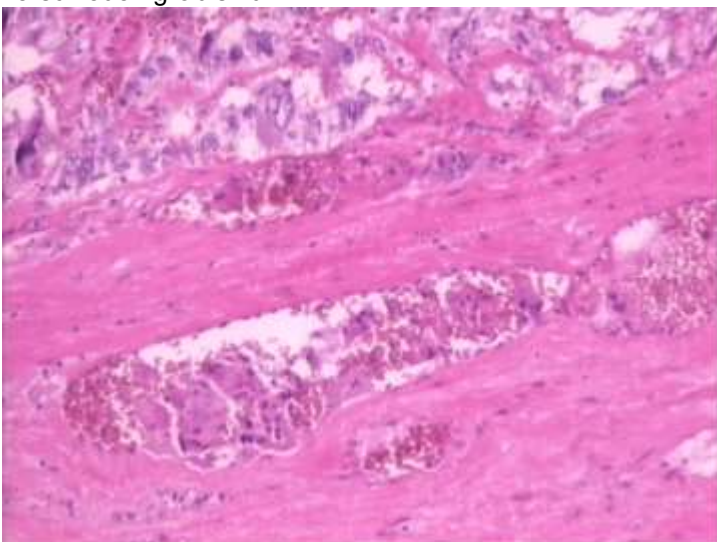


Abbildung 25

Phäochromozytom. Einbruch des Tumors in ein Blutgefäß. Man sieht Tumorgewebe (oben links im Bild) und Tumorinseln zusammen mit roten Blutkörperchen im längsgetroffenen Blutgefäß.

## Immunhistologie

Die Immunhistologie benutzt Antikörper gegen bestimmte im gegebenen Gewebe vorhandene Substanzen, um diese anzufärben. Für die Darstellung von paraganglionären Tumoren wird oft Chromogranin verwendet, womit man den Tumor gut gegenüber dem umgebenden Gewebe abgrenzen kann.

In den letzten Jahren sind immunhistologische Darstellungen zur Erkennung eventuell vorhandener Mutationen eingeführt worden. So lassen sich Mutationen der Gene SDHB, SDHC und SDHD mit Färbungen gegen Anti-SDHB erkennen (Abb. 26), Mutationen von SDHA bei Färbungen mit Anti-SDHA, Mutationen von TMEM127 bei Färbungen mit Anti-TMEM127 und Mutationen von MAX bei Färbungen mit Anti-MAX.

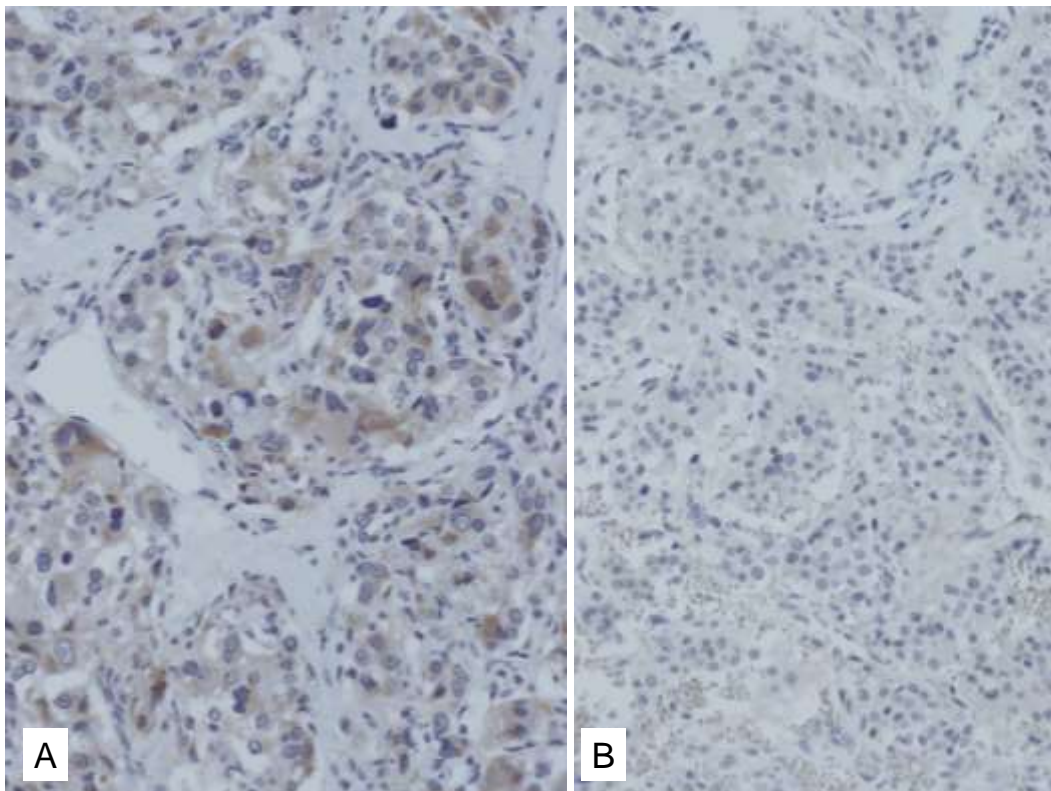


Abbildung 26

Immunhistologische Darstellung eines Phäochromozytoms mit Anti-SDHB.

Die positive Färbung (A) zeigt an, daß der Antikörper das Einweiß (repräsentativ für SDHB, SDHC und SDHD) erkennt und somit ein Normalbefund vorliegt. Die fehlende Darstellung (B) zeigt an, daß eine Mutation mit Wahrscheinlichkeit vorliegt. In diesem Fall lag eine Mutation des SDHB Gens vor.

From Offergeld et al Clinics 2012;67(S2): mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

## 12. Nachbehandlung

Die Nachbehandlung der Phäochromozytome und der Glomustumoren hat zum Ziel,

1. den Erfolg der Operation zu dokumentieren
2. das Risiko für eventuelle weitere Tumoren durch eine molekulargenetische Untersuchung der sogenannten Suszeptibilitätsgene (RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX) zu prüfen,
3. das feingewebliche Ergebnis mit dem Patienten zu besprechen. Im Falle der seltenen malignen Phäochromozytome und Glomustumoren ist eine nuklearmedizinische Therapie oder eine Chemotherapie zu evaluieren und gegebenenfalls einzuleiten.

In der Regel informiert der Chirurg den Patienten darüber, daß der Tumor komplett entfernt wurde. Aus diesem Grunde erfolgt oft keine Nachbehandlung. Die präoperative Medikation wird abgesetzt und der Patient als geheilt betrachtet, was meistens auch der Fall ist. Da die Patienten mit dieser Situation und der Tatsache, dass bei Ihnen ein seltener Tumor vorliegt, nur bedingt zufrieden sind, ist eine Nachsorge sinnvoll. In der Regel erfolgt sie durch den Endokrinologen oder Hausarzt, im Fall der Glomustumoren durch den HNO Arzt.

Der Blutdruck muß mehrfach kontrolliert werden. Es muß erwartet werden, daß er sich ohne Medikation normalisiert.

Im Falle der erwarteten kompletten Tumorentfernung müssen die erhöhten Hormone (Katecholamine und/oder Metanephrine) sich normalisieren. Somit sind die Hormonmessungen, d.h. die Bestimmung von Katecholaminen und/oder Metanephrinen zu wiederholen und ihr Absinken in den Normalbereich zu dokumentieren.

Eine bildgebende Dokumentation des Operationserfolges erfolgt in der Regel nicht und ist auch nicht notwendig, wenn der Blutdruck sich normalisiert und die Hormone in den Normbereich abgesunken sind.

Eine besondere Situation ist die Operation von Phäochromozytomen beider Nebennieren oder die Operation eines einseitigen Nebennierentumors bei vorangegangener Entfernung eines gegenseitigen Nebennierentumors (Abb. 27). In diesem Falle ist es, auch bei Wohlbefinden, notwendig, die ausreichende Versorgung durch Hormone der Nebennierenrinde mittels des sogenannten ACTH-Testes zu

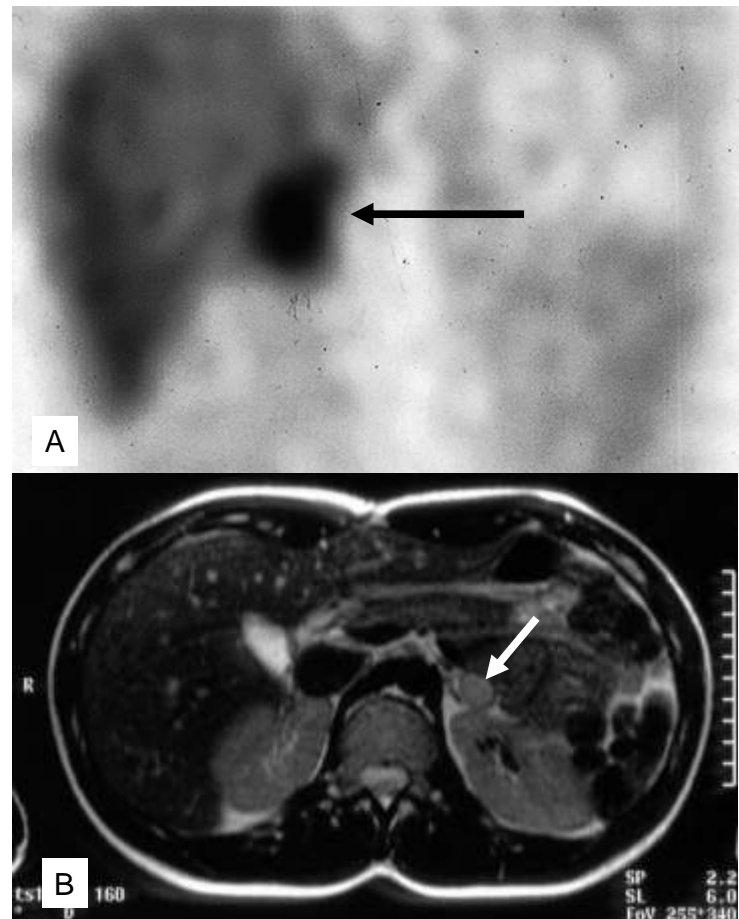


Abbildung 27

17-jähriger Junge mit VHL Mutation. Zustand nach Entfernung der rechten Nebenniere komplett mit 12 Jahren. Mit 17 Jahren endoskopische Entfernung eines Phäochromozytoms der linken Nebenniere (unten) unter Belassung von ausreichend Nebennierenrindengewebe. ACTH-Test ergab einen normalen Cortisol-Anstieg nach ACTH-Gabe.

dokumentieren. Denn im Gegensatz dazu, dass der Verlust des beidseitigen Nebennierenmarks durch das autonome Nervensystem kompensiert wird, ist dies für die Nebennierenrindenhormone nicht der Fall. Mittels des sog. ACTH-Testes wird geprüft, ob die Nebennierenrinde(n) funktionieren. Dies stellt man nach Gabe des Hormons ACTH (adrenocorticotropes Hormon) am Anstieg von Cortisol nach 30 und 60 Minuten fest. Der Test wird ambulant durchgeführt (Abb. 28).

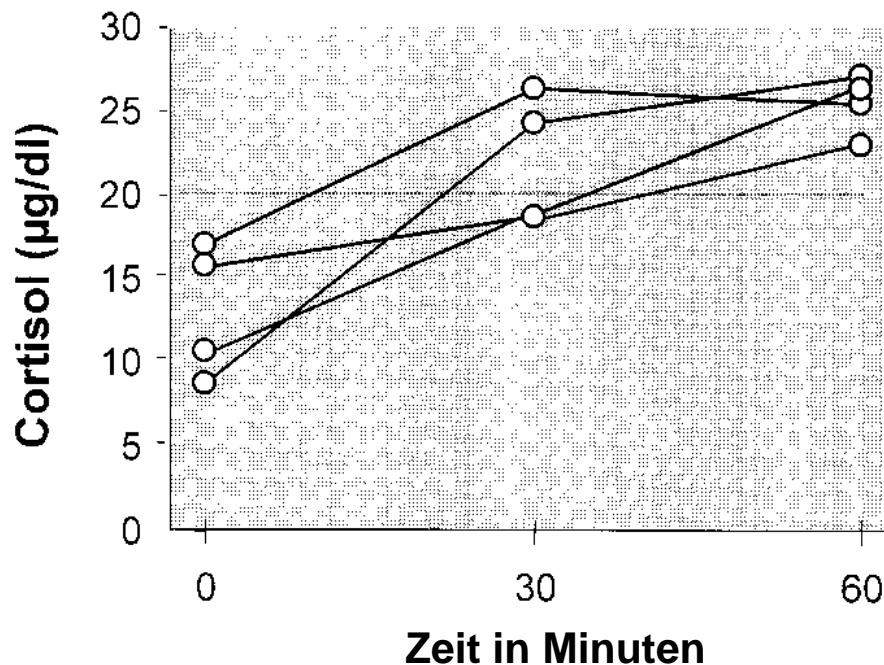


Abbildung 28

Cortisolspiegel von 4 Patienten nach endoskopischer organ-erhaltender Entfernung von bilateralen Phäochromozytomen: Messung vor und nach Gabe von ACTH. Erwartet wird ein Anstieg von Cortisol über 20 µg/dl. Man erkennt einen deutlichen Anstieg nach ACTH-Gabe, was beweist, dass ausreichend funktionstüchtiges Nebennierenrindengewebe belassen wurde. Aus: From: Neumann et al. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2608–2610 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Falls eine Mutation in einem der sog. Suszeptibilitätsgene festgestellt wird, sind besondere, lebenslange Nachsorgeuntersuchungen notwendig. Das jeweilige Programm ist bei den entsprechenden Erkrankungen genannt.

### 13. Maligne Phäochromozytome und Glomustumoren

Die Behandlung von malignen Phäochromozytomen und Glomustumoren erfolgt auf gleiche Weise. Phäochromozytome sind nur selten maligne. Nur bei etwa etwa 5% der Patienten besteht ein malignes Phäochromozytom. Maligne Glomustumoren sind ebenfalls selten. Die Diagnose ist gut abzusichern. Bestehen Fernmetastasen, gibt es keinen Zweifel am Vorliegen eines malignen Phäochromozytoms. Metastasen sind gesichert, wenn sie histologisch nachgewiesen sind. Allerdings werden Metastasen meist nur klinisch durch CT oder MRT bei gleichzeitiger Erhöhung der Katecholamine nachgewiesen. Sicherer als durch CT und MRT wird die Diagnose bei Tumornachweis durch eine [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG Szintigraphie oder durch [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA, [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC, [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATATE PET/CT, Somatostatinrezeptor-Szintigraphie oder [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT gestellt. Metastasen finden sich typischerweise in der Lunge, Leber oder den Knochen (Abb 29)

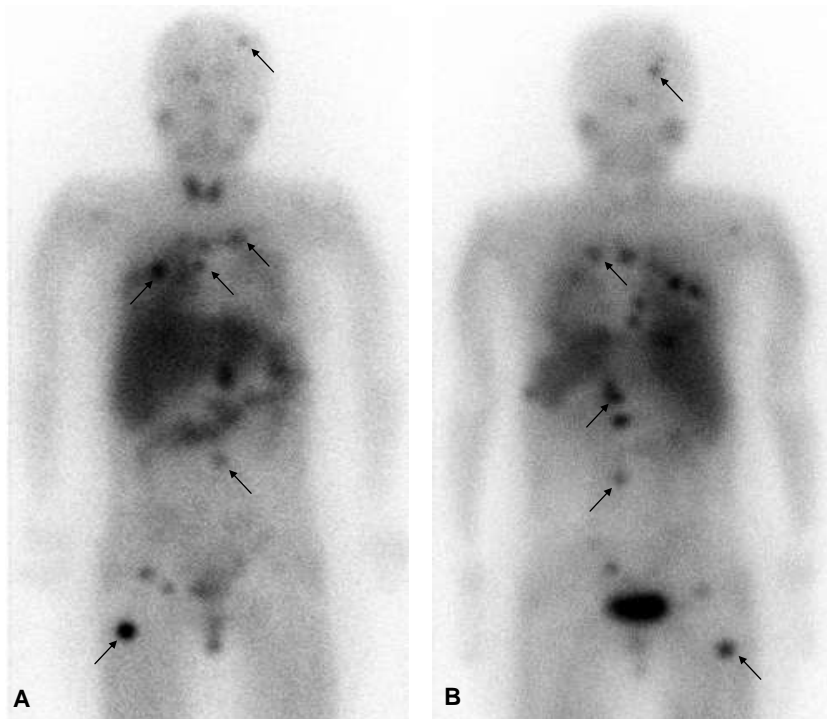


Abbildung 29

Die [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG Szintigraphie eines 16jährigen Patienten mit malignem Phäochromozytom. Die Pfeile zeigen Knochenmetastasen an. A Ansicht von vorn, B von hinten. Die Untersuchung bildet die Grundlage für eine Therapie mit einer hohen Dosis [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG.

Zur Fehleinschätzung als malignes Phäochromozytom oder malignen Glomustumor tragen bei 1. das Vorkommen mehrerer außerhalb der Nebennieren gelegene Phäochromozytome beispielsweise im Bauchraum, wo sie nicht leicht von



Lymphknotenmetastasen zu unterscheiden sind und 2. Fehlinterpretationen von Speicherherden, die als Metastasen angesprochen werden, sich aber als Mehrfachtumoren herausstellen (Abb. 30).

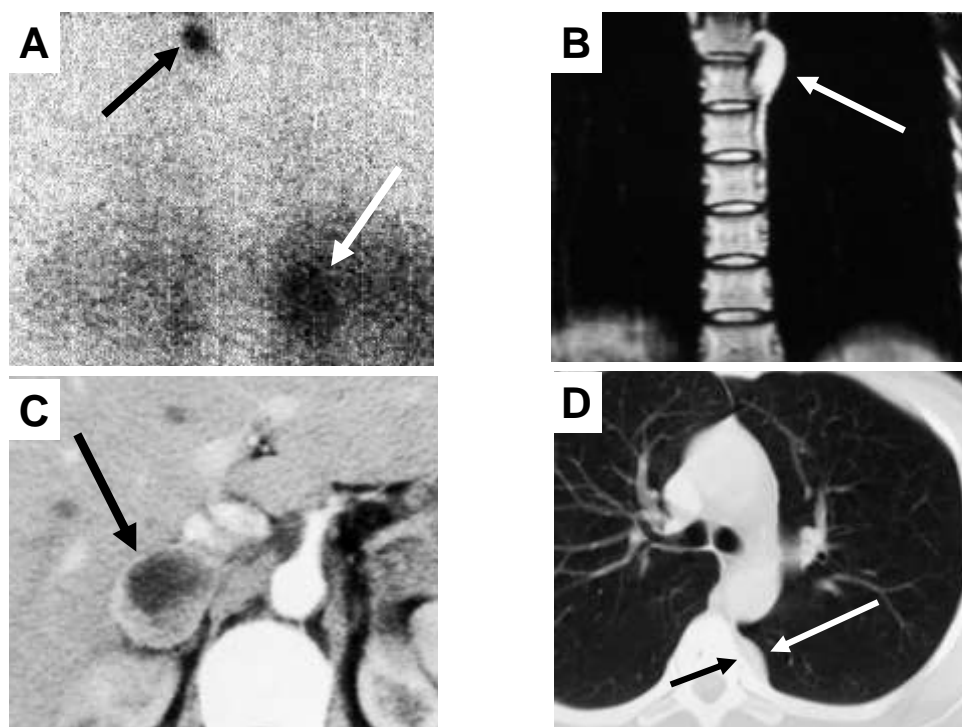


Abbildung 30

Fehlidiagnose eines malignen Phäochromozytoms

Die [123I]MIBG Szintigraphie mit Ansicht von hinten (A) zeigt das in der Nebenniere gelegene Phäochromozytom (weißer Pfeil), das im Bild C im CT mit Ansicht von oben abgebildet ist. Zusätzlich sieht man eine Anreicherung links neben der Mittellinie deutlich weiter oben im Bereich des Brustkorbs (schwarzer Pfeil), was als Metastase gedeutet wurde. Diese Anreicherung ist in Bild B und D im MRT in Ansicht von vorn (B) und von oben (D) gezeigt und entspricht einem extraadrenalen Phäochromozytom in einem hier typischerweise gelegenen Paraganglion. Die 33jährige Patientin hat eine SDHD Mutation. SDHD Mutationen kommen häufig bei Patienten mit Mehrfachtumoren vor.

Aus: Bausch B et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1073: 122–137 (2006)\_ 2006 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1353.013 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Eine Behandlungsindikation besteht, wenn Metastasen vorhanden sind. Für den Fall von Lymphknotenmetastasen, die komplett entfernt sind oder histologische Tumorveränderungen, denen nach einem Scoring-System Bösartigkeit zugesprochen wird, sind keine Indikation für eine neuerliche Behandlung sondern nur für eine engmaschige Nachsorge.

Die wichtigste Behandlungsform ist die Operation. Metastasen sollten, wenn immer möglich, chirurgisch entfernt werden. Andere Behandlungsformen haben einen fraglichen Effekt.

## Nuklearmedizinische Behandlung

Eine [<sup>131</sup>I]MIBG Therapie, d.h. eine nuklearmedizinische Bestrahlung durch das radioaktive Jod-131, das an MIBG gekoppelt wird, kommt zum Einsatz, wenn Metastasen in einer diagnostischen MIBG Szintigraphie nachweisbar sind. Die [<sup>131</sup>I]MIBG Standardtherapie erfolgt mit einer Dosis von 3,7-11,2 GBq pro Therapie. Gewöhnlich sind mehrere Therapien für ein Ansprechen notwendig. Die Behandlung kann in einem Abstand von etwa 2 Monaten wiederholt werden. Die Arbeitsgruppe um P. A. Fitzgerald in San Francisco behandelte mit deutlich höheren Dosen von bis 29,6 GBq. Nebenwirkungen waren ein starkes Absinken der weißen Blutzellen und Blutplättchen (Neutropenie und Thrombozytopenie), weshalb vor einer solchen Hochdosis MIBG-Therapie eine Stammzellgewinnung empfohlen wird.

Eine [<sup>177</sup>Lu]DOTATATE oder [<sup>90</sup>Y]DOTATOC bzw. [<sup>90</sup>Y]DOTATATE Therapie ist eine Option bei malignen Phäochromozytomen oder Glomustumoren mit Metastasennachweis durch [<sup>68</sup>Ga]DOTATATE bzw. [<sup>68</sup>Ga]DOTATOC PET/CT oder Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (Octreoscan). Die Therapie besteht aus Gabe von 1,5 GBq/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [<sup>90</sup>Y]DOTATOC bzw. [<sup>90</sup>Y]DOTATATE oder einer fixen Dosis von 7,4 GBq [<sup>177</sup>Lu]DOTATATE. Üblich sind 4 Behandlungen in einem Intervall von etwa 2 Monaten. Da [<sup>90</sup>Y]DOTATOC bzw. [<sup>90</sup>Y]DOTATATE zu einer Nierenschädigung führen kann, sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Die Erfolgchancen dieser Behandlungen sind bisher schwer zu beziffern. Als Erfolg wird häufig schon ein fehlender Fortschritt der Erkrankung gewertet.

## Chemotherapie

Die Chemotherapie des malignen Phäochromozytoms oder Glomustumors erfolgt entweder kombiniert mit einer nuklearmedizinischen Therapie oder falls diese ohne Effekt ist. Das sog. Averbuch-Protokoll mit den Substanzen Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbacin (CVD) ist die Standard-Chemotherapie. Die 2-tägige Behandlung wird je nach Ansprechen und Verträglichkeit nach einem Intervall von einem Monat 3–6 mal durchgeführt. Für die CVD Therapie liegt die meiste Erfahrung vor: Der Behandlungserfolg wird am Abfall der Katecholamine in Plasma oder Urinausscheidung und am Rückgang der Tumorgröße gemessen. Eine komplette Remission wird bei ca. 20% der Patienten erzielt, einer partielle Remission bei etwa 45%.



Nach erfolgloser CVD-Therapie wurden andere Substanzen wie Vindesin/DTIC, AraC, CTD plus Antrazykline, Kombinationen von Vepesid, Caboplatin, Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin, oder Temozolomid plus Thalidomid eingesetzt.

Neuste Therapieverfahren haben bisher noch einen sogenannten experimentellen Charakter. Hierzu gehören Gabe von HSP-90 oder hTERT-Inhibitoren, Lomustin, Capecitabin, Thalidomid, Lenalidomid, oder Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus, Bevacizumab und deren Kombinationen. Favorisiert wird hiervon derzeit Sunitinib.

### **Asservierung von körpereigenen (autologen) Stammzellen**

Vor einer geplanten Chemotherapie oder auch MIBG-Therapie ist eine Stammzellapherese anzuraten, besonders wenn eine Hochdosis-MIBG-Therapie geplant ist. Diese dient einer Asservierung von körpereigenen (autologen) Stammzellen im Falle einer Immunzellarmut (Aplasie) nach einer Chemotherapie oder einer MIBG-Therapie. Insbesondere ist dies bei bestehender Knochenmarkinfiltration durch Tumorzellen von Relevanz. Hier muss angemerkt werden, dass sich dann eine Stammzellasservierung schwierig gestalten kann. Die Sammlung der Stammzellen erfolgt im Regelfall nach vorheriger Stimulation mit G-CSF (Neupogen oder Granocyte). Es handelt sich um Spritzen, die täglich (über wenige Tage) unter die Haut (subcutan) verabreicht werden. Eine Cyclophosphamid-Mobilisierung wird heutzutage nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

## 14. Molekulare Diagnostik

### Erbliche Erkrankungen mit Phäochromozytomen und Glomustumoren

Die molekulare oder molekulargenetische Diagnostik hat zum Ziel Erbkrankheiten zu erkennen. Bei den erblichen Erkrankungen mit Phäochromozytomen und Glomustumoren sind hiermit Vorsorge und Nachsorge im Sinne der Präventivmedizin verbunden. Für mittels molekularer Diagnostik erkannte Mutationsträger gilt ein Risiko für ein bestimmtes Krankheitsbild je nach verändertem Gen hinsichtlich Alter bei Auftreten von Tumoren, Lokalisation von Tumoren, Mehrfachtumoren, Gutartigkeit und Bösartigkeit von Tumoren und für Tumoren sowohl innerhalb des autonomen Nervensystems, d.h. der sog. Paraganglionären Tumoren als auch außerhalb dieses Systems zum Beispiel für Tumoren von Schilddrüse, Haut, Augen, Zentralnervensystem, Nieren und Bauchspeicheldrüse.

Die Erkrankungen, die die Gruppe der erblichen Erkrankungen mit Phäochromozytomen und Glomustumoren bilden, sind: Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2, die von Hippel – Lindau Erkrankung, die Neurofibromatose Typ 1 oder Recklinghausensche Erkrankung und die Paragangliom Syndrome Typ 1 bis Typ 4. Diese Erkrankungen sind in Tabelle 3 mit ihren wesentlichen Merkmalen zusammengefaßt. Eine ausführlichere Darstellung findet sich in den Abschnitten 14 bis 17.

Table 3. Erbliche Erkrankungen mit Phäochromozytomen und Glomustumoren

	<b>MEN 2</b>	<b>VHL</b>	<b>NF 1</b>	<b>PGL1</b>	<b>PGL3</b>	<b>PGL4</b>
Mittleres Alter bei Diagnose	<30 Jahre	30 Jahre	42 Jahre	32 Jahre	41 Jahre	31 Jahre
Einzel-/ Mehrfachtumoren	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26 / 74%	89% / 11%	72% / 28%
Lokalisation in den Nebennieren; außerhalb der Nebennieren im hinteren Bauchraum	Fast immer in den Nebennieren	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Sehr selten	28% / 50%
Thorakale Phäochromozytome	Extrem selten	Selten	Sehr selten	18%	Sehr selten	9%
Glomustumoren	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	79%	100 %	31%
Bösartigkeit	4%	Selten	12%	Selten	Bislang nicht beobachtet	35%
Andere Tumoren	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Hyperparathyreoidismus	Retinale Angiome, Hämangioblastome des ZNS, Nierenkarzinome, Inselzelltumoren	Neurofibrome, Iris Harmatome, Nervenscheidentumore	Keine	Keine	Nierenkarzinom (selten)
Vererbung	autosomal-dominant*	autosomal-dominant	autosomal-dominant	autosomal-dominant*	autosomal-dominant	autosomal-dominant
Name des Gens	<i>RET</i>	<i>VHL</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHB</i>
Chromosomale Lokalisation des Gens	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Zahl der Exons	21	3	60	4	6	8

\*betrifft nur Kinder von männlichen Mutationsträgern

## Die molekulargenetische Untersuchung

Die molekulargenetische Untersuchung verläuft nach jeweils gleichen Prinzipien. Notwendig ist eine Blutprobe zur Untersuchung der Erbsubstanz, der sog. DNA. Je nach dem zu untersuchenden Gen werden aus der DNA ein oder mehrere Abschnitte durch spezielle Sonden herausgeschnitten, um die Exons des Gens zu untersuchen. Diese Abschnitte werden durch ein spezielles Verfahren (PCR) mengenmäßig stark angereichert und dann weiter analysiert. Dies erfolgt mit der sogenannten Sequenzierung. Der Sequenzierung wird in Forschungslaboratorien aus Kostengründen oft ein anderes Verfahren vorgeschaltet, anhand dessen man erkennen kann, ob in dem betreffenden DNA Abschnitt eine Veränderung, d.h. eine Mutation oder ein Polymorphismus vorkommen. Hierbei wird im Freiburger Labor die sogenannte DHPLC Methode eingesetzt, bei der eine Kurve gewonnen wird (Chromatographie), bei der Normalbefund oder abweichender Befund sich zeigen. In Abb. 31 ist ein Beispiel gegeben. Für den Nachweis größerer Ausbrüche aus einem Gen, d.h. von einem oder mehreren Exons wird eine der Methoden MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) (Abb. 32) oder QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) eingesetzt. Für die hier besprochenen Gene sind im Abschnitt 23 tabellarisch Mutationen angegeben.

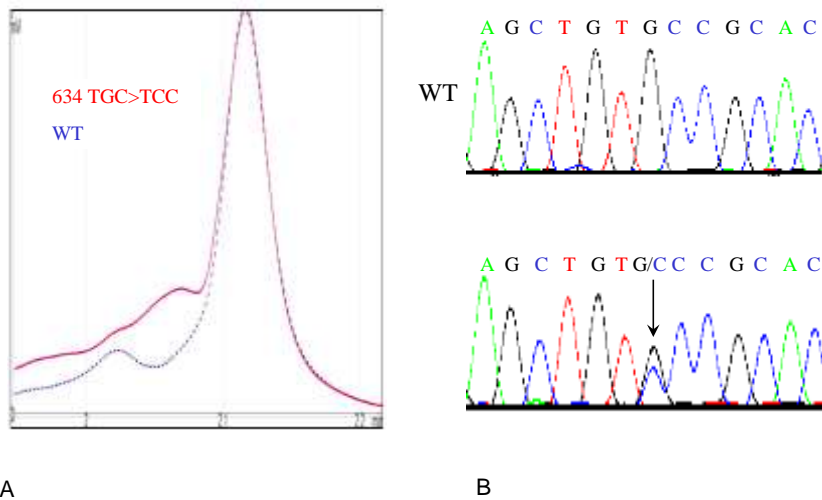


Abbildung 31 Chromatographie (sog. DHPLC Methode) und Sequenzierung.  
 A: DHPLC: Man sieht einen eindeutigen Unterschied zwischen der roten Kurve und der gepunkteten Normalkurve. B: Die zugehörige Sequenzierung mit Normalbefund (WT=Wildtyp) oben und unten einem mit einem Pfeil gekennzeichneten doppelten Ausschlag in blau (C=Cytosin) und (schwarz (G=Guanin) (Neumann et al. N Engl J Med 2007). Dies stellt eine sog. heterozygote Mutation dar. Aus Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5, mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

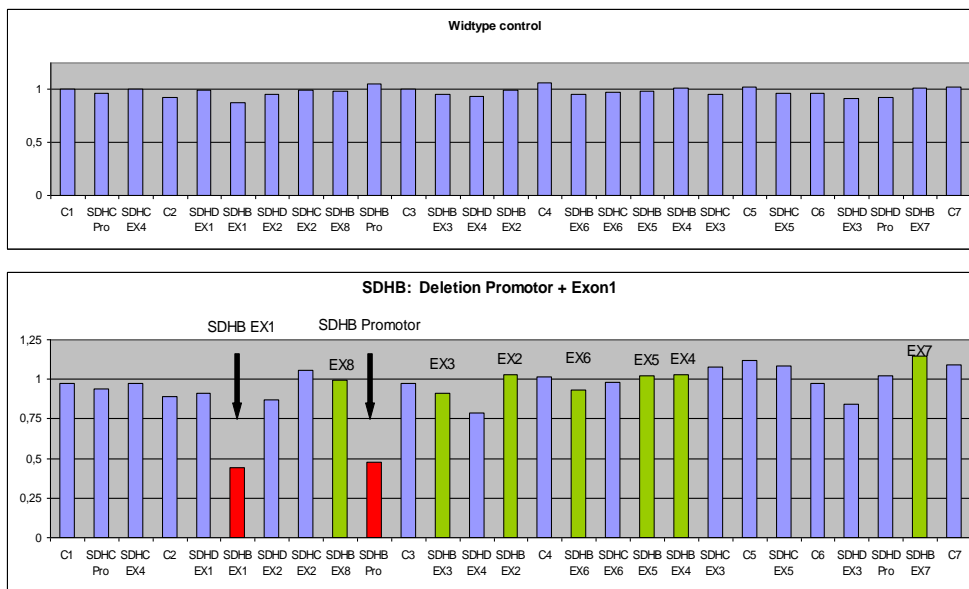


Abbildung 32 Darstellung des Nachweises einer großen Deletion des SDHB Gens mittels der MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification) Methode. Oben Normalbefund, unten Mutationsbefund: Man erwartet, daß von 2 korrespondierenden Genen in dem untersuchten Abschnitt ein Gen bzw. die entsprechenden Exons) fehlen. Somit zeigt die Halbierung der Höhe der Säule für diesen Abschnitt die Mutation an. Hier sieht man dies für SDHB Exon 1 (SDHB Ex1) und den vorgesetzten Promotor (SDHB Promotor) (rote Säulen, Pfeile). Die anderen Exons des SDHB Gens sind grün gezeichnet und liegen in ihrer Höhe bei 1 (= 100%).

## Aufbau und Untersuchung der Kandidatengene

### Das RET Gen

Das RET Gen wird analysiert, um Mutationen zu finden, die für die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2, abgekürzt MEN 2, prädisponieren. Die Erkrankung ist im Abschnitt 14 beschrieben. Das RET Gen ist zu untersuchen, wenn im gegebenen Fall oder bei einem Verwandten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom vorliegt. Allerdings kann die Familiengeschichte unauffällig sein und das Phäochromozytom als erstes Krankheitszeichen auftreten.

Das RET Gen besteht aus 21 Exons. Bei nahezu allen Patienten mit MEN 2 lassen sich Mutationen des RET Gens feststellen. Diese Mutationen kommen nur in wenigen der 21 Exons vor, somit sind nur diese zu untersuchen. Weiterhin sind von diesen wenigen Exons einzelne sehr häufig, andere selten und wiederum andere nur in Einzelfällen durch Mutationen verändert. Schließlich ist die Krankheitsausprägung bei einzelnen Mutationen sehr von anderen verschieden.

Zu den RET Mutationen findet sich im Internet eine Listung unter [http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2\\_display.php?sort=1#m](http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m).

Die meisten Mutationen, für mehr als 3/4 der Patienten mit MEN 2, finden sich in einem Codon, dem Codon 634, das im Exon 11 liegt. Seltener finden sich Mutationen in den Codons 609, 611, 618 und 620, die im Exon 10 liegen. Die schwere Erkrankungsform der MEN 2, die auch als MEN 2B bezeichnet wird und mit einem aggressiven Verlauf und besonderen Auffälligkeiten wie Hochwuchs gekennzeichnet ist, ist meistens durch Mutationen des Codons 918, das im Exon 16 liegt, gekennzeichnet. Phäochromozytome kommen nur in 50% aller Patienten mit MEN 2 vor und werden nahezu ausschließlich bei Mutationen der Exons 10, 11 und 16 beobachtet. Im eigenen Patientengut von nahezu 2000 untersuchten Patienten mit Phäochromozytomen und Glomustumoren wurde neben Mutationen der genannten Exons nur in einem Fall eine Mutation im Exon 13 festgestellt.

Größere Ausbrüche, d.h. ein Fehlen eines ganzen oder mehrerer Exons wurde bei der MEN 2 nicht beschrieben, so daß Spezialuntersuchungen auf große Ausbrüche (Deletionen) nicht angezeigt sind. Die Untersuchung des RET Gens erfolgt somit nur durch Sequenzierung.

Nahezu alle Patienten mit MEN 2 entwickeln ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, das an erhöhten Calcitonin Spiegeln im Blut erkannt werden kann. Da die Mehrzahl

der Patienten mit MEN 2 Phäochromozytome erst im Erwachsenenalter aufweisen, d.h. zu einem Zeitpunkt, zu dem ein medulläres Schilddrüsenkarzinom mit großer Wahrscheinlichkeit schon vorliegen sollte, kann bei normalen Calcitoninwerten davon ausgegangen werden, daß eine MEN 2 nicht vorliegt; eine entsprechende molekulargenetische Untersuchung entfällt dann.

### **Das VHL Gen**

Das VHL Gen wird analysiert, um Patienten mit der von Hippel-Lindau Erkrankung zu finden. Die Erkrankung ist in Abschnitt 15 beschrieben. Zielgruppe sind vor allem Patienten mit Phäochromozytom, die selbst oder in der Familie Betroffene haben mit Hämangioblastomen oder Angiomen der Netzhaut oder Hämangioblastomen des zentralen Nervensystems. Da solche Tumoren zu Einschränkungen des Sehvermögens meistens auf einem, seltener auch auf beiden Augen führen, sind derartige Hinweise wichtig oder sollten entsprechend abgefragt werden. Die Tumoren des zentralen Nervensystems liegen meist im Kleinhirn, im verlängerten Mark oder im Bereich des Rückenmarks. Patienten mit der von Hippel-Lindau Erkrankung können auch Nierenkarzinome entwickeln, so daß auch solche Tumoren in der Familie wichtige Hinweise geben können. Letztlich kann aber ein Phäochromozytom nicht selten der erste Hinweis für eine von Hippel-Lindau Erkrankung sein.

Das VHL Gen besteht aus 3 Exons. Es kodiert für ein Eiweiß (pVHL) von 213 Aminosäuren. Die Mutationen betreffen allerdings nur die Aminosäuren 54 bis 213. Die Mutationen betreffen somit die Codons 54 bis 213. Die Benennung der Nukleotide hat sich im Verlauf geändert. Die neue Benennung zieht 213 Nukleotide ab. Die sog. Schwarzwaldmutation heißt nach alter Benennung VHL c. 505 T>C, nach neuer Benennung 292 T>C (p.Y98H). Die bisher beschriebenen Mutationen können im Internet unter <http://www.umd.be/VHL/> nachgeschlagen werden. Mutationen können innerhalb der Exons oder an den Positionen +1, +2, -1 und -2 dieser Exons liegen. Diese Mutationen werden mit der sog. Sequenzierung festgestellt.

Daneben gibt es Mutationen, die das Fehlen großer Teile des VHL Gens darstellen. Es können ein oder mehrere Exons fehlen. Diese Mutationen können mit der Sequenzierung nicht festgestellt werden. Hierzu ist somit eine spezielle Analysetechnik notwendig. Derzeit wird die sog. MLPA Analyse in der Regel angewendet.

### **Das SDHA Gen**

Das SDHA Gen ist ein neues Gen, das im Zusammenhang mit erblichen paraganglionären Tumoren 2009 beschrieben wurde. Das SDHA Gen besteht aus 15 Exons, wodurch die Untersuchung zeitaufwendig und teuer ist. Es bleibt abzuwarten, wann eine Analyse durchgeführt werden soll. Bislang vorliegende Berichte zeigen, daß Patienten mit Mutationen des SDHA Gens meist eines folgender Kriterien aufweisen: Alter unter 30 Jahren, Mehrfachtumoren, Tumoren außerhalb der Nebennieren und maligne paraganglionäre Tumoren.

### **Das SDHB Gen**

Das SDHB Gen wird analysiert, um Patienten mit Paragangliom Syndrom Typ 4 zu erkennen. Das Paragangliom Syndrom Typ 4 ist in Abschnitt 17 beschrieben. Patienten mit Mutationen des SDHB Gens können Phäochromozytome der Nebennieren, außerhalb der Nebennieren im Bauch-, Becken und Brustkorbbereich und auch Glomustumoren entwickeln. Sehr selten wurden bei Patienten mit Mutationen des SDHB Gens auch Tumoren in anderen Organen beschrieben. Hierunter seien hier Nierenkarzinome genannt. Sie sind allerdings sehr viel seltener als bei der von Hippel-Lindau Erkrankung.

Das SDHB Gen besteht aus 8 Exons. Insgesamt kodiert es für ein Eiweiß (SDHB) von 280 Aminosäuren, d.h. die Mutationen können insgesamt 280 Codons betreffen. Die bisher beschriebenen Mutationen können im Internet unter [http://chromium.liacs.nl/lovd\\_sdh/variants.php?action=search\\_unique&select\\_db=SDHB](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB) nachgeschlagen werden. Mutationen können innerhalb der Exons oder an den Positionen +1, +2, -1 und -2 dieser Exons liegen. Diese Mutationen werden mit der sog. Sequenzierung festgestellt. Daneben gibt es Mutationen, die das Fehlen großer Teile des SDHB Gens darstellen. Es können ein oder mehrere Exons fehlen. Diese Mutationen können mit der Sequenzierung nicht festgestellt werden. Hierzu ist somit eine spezielle Analysetechnik notwendig. Derzeit wird die sog. QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) Analyse in der Regel angewendet. Ausgewählte Mutationen des SDHB Gens, die im Freiburger Labor festgestellt wurden, sind in Abschnitt 23 gezeigt.



### **Das SDHC Gen**

Das SDHC Gen wird analysiert, um Patienten mit Paragangliom Syndrom Typ 3 zu erkennen. Das Paragangliom Syndrom Typ 3 ist in Abschnitt 17 beschrieben. Patienten mit Mutationen des SDHC Gens entwickeln in aller Regel nur Glomustumoren. Nur einzelne Patienten mit Mutationen des SDHC Gens und Phäochromozytomen der Nebennieren, oder außerhalb der Nebennieren im Bauch, oder Brustkorbbereich sind bekannt geworden. Somit kann die Analyse des SDHC Gens auf Patienten mit Glomustumoren beschränkt werden.

Das SDHC Gen besteht aus 6 Exons. Insgesamt kodiert es für ein Eiweiß (SDHC) von 169 Aminosäuren, d.h. die Mutationen können insgesamt 169 Codons betreffen. Die bisher beschriebenen Mutationen können im Internet unter [http://chromium.liacs.nl/lovd\\_sdh/variants.php?action=search\\_unique&select\\_db=SDHC](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC) nachgeschlagen werden. Die Mutationen können innerhalb der Exons oder an den Positionen +1, +2, -1 und -2 dieser Exons liegen. Diese Mutationen werden mit der sog. Sequenzierung festgestellt. Daneben gibt es Mutationen, die das Fehlen großer Teile des SDHC Gens darstellen. Es können ein oder mehrere Exons fehlen. Diese Mutationen können mit der Sequenzierung nicht festgestellt werden. Hierzu ist somit eine spezielle Analysetechnik notwendig. Derzeit wird die sog. QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) Analyse in der Regel angewendet.

Ausgewählte Mutationen des SDHC Gens, die im Freiburger Labor festgestellt wurden, sind in Abschnitt 23 gezeigt.

### **Das SDHD Gen**

Das SDHD Gen wird analysiert, um Patienten mit Paragangliom Syndrom Typ 1 zu erkennen. Das Paragangliom Syndrom Typ 1 ist in Abschnitt 17 beschrieben. Patienten mit Mutationen des SDHD Gens können Phäochromozytome der Nebennieren, außerhalb der Nebennieren im Bauch-, Becken und Brustkorbbereich und auch Glomustumoren entwickeln.

Das SDHD Gen besteht aus 4 Exons. Insgesamt kodiert es für ein Eiweiß (SDHD) von 160 Aminosäuren, d.h. die Mutationen können insgesamt 160 Codons betreffen. Die bisher beschriebenen Mutationen können im Internet unter [http://chromium.liacs.nl/lovd\\_sdh/variants.php?action=search\\_unique&select\\_db=SDHD](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD) nachgeschlagen werden. Die Mutationen können innerhalb der Exons oder an

den Positionen +1, +2, -1 und -2 dieser Exons liegen. Diese Mutationen werden mit der sog. Sequenzierung festgestellt. Daneben gibt es Mutationen, die das Fehlen großer Teile des SDHD Gens darstellen. Es können ein oder mehrere Exons fehlen. Diese Mutationen können mit der Sequenzierung nicht festgestellt werden. Hierzu ist somit eine spezielle Analysetechnik notwendig. Derzeit wird die sog. QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) Analyse in der Regel angewendet.

Ausgewählte Mutationen des SDHD Gens, die im Freiburger Labor festgestellt wurden, sind in Abschnitt 23 gezeigt.

### **Das SDHAF2 (SDH5) Gen**

Erst kürzlich wurde entdeckt, daß Mutationen des SDHAF2 Gens bei Patienten mit Glomustumoren vorkommen. Das zugehörige Syndrom ist das Paragangliom Syndrom Typ 2 das in Abschnitt 17 beschrieben ist. Bislang sind es nur 2 Familien weltweit. Somit sind nur Patienten mit Glomustumoren, bei denen weiter Familienangehörige ebenfalls Glomustumoren aufwiesen oder aufweisen, Kandidaten für eine Analyse des SDHAF2 Gens.

Das SDHAF2 Gen besteht aus 4 Exons. Es kodiert für ein Eiweiß (SDHAF2) von 167 Aminosäuren, d.h. die Mutationen können insgesamt 167 Codons betreffen. Mutationen können prinzipiell innerhalb dieser Exons oder an den Positionen +1, +2, -1 und -2 der Exons liegen. Bislang wurde trotz Untersuchung vieler Patienten mit Glomustumoren nur eine Mutation beschrieben.

### **Das TMEM127 Gen**

Das TMEM127 Gen ist ein neues Gen, das im Zusammenhang mit erblichen paraganglionären Tumoren 2009 beschrieben wurde. Das TMEM127 Gen besteht aus 3 Exons. Es bleibt abzuwarten, wann eine Analyse durchgeführt werden soll. Bislang vorliegende Berichte zeigen, daß Patienten mit Mutationen des TMEM127 Gens meist eines folgender Kriterien aufweisen: Alter unter 30 Jahren, Mehrfachtumoren, Tumoren außerhalb der Nebennieren und maligne paraganglionäre Tumoren.

### **Das MAX Gen**

Das MAX Gen ist ein neues Gen, das im Zusammenhang mit erblichen paraganglionären Tumoren 2009 beschrieben wurde. Das MAX Gen besteht aus 5 Exons. Es bleibt abzuwarten, wann eine Analyse durchgeführt werden soll. Bislang vorliegende Berichte zeigen, daß Patienten mit Mutationen des MAX Gens meist eines folgender Kriterien aufweisen: Alter unter 30 Jahren, Mehrfachtumoren, Tumoren außerhalb der Nebennieren und maligne paraganglionäre Tumoren.

### **Wann sollte eine Mutationsanalyse erfolgen?**

### **Welches Gen sollte analysiert werden?**

Die Beantwortung dieser Fragen stützen wir auf Ergebnisse des Forschungsprojektes zu den Phäochromozytomen und Glomustumoren, das mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe Projektnummer 106024 durchgeführt wurde. Diese Ergebnisse bilden u. a. die Grundlagen für 3 Arbeiten zur gegebenen Thematik im Jahr 2009, die hier ebenfalls als Grundlage dienen. Alle Ergebnisse wurden anhand des Internationalen Phäochromozytom- und Glomustumorregisters erarbeitet, das in Freiburg geführt wird. Die weit überwiegende Zahl der untersuchten Patienten, d.h. etwa 950 Patienten wohnen in Deutschland.

Patienten mit Phäochromozytomen haben nach allgemeinen Annahmen ein Risiko von etwa 20% bis 30%, eine Mutation aufzuweisen und Patienten mit Glomustumoren ein Risiko von etwa 27 %. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wann überhaupt Analysen erfolgen sollen und welches Gen dann analysiert werden soll. Die genannten Risikoangaben sind so hoch, dass man lange davon ausging, dass jedem Patienten eine genetische Untersuchung angeboten werden sollte. Die Kosten müssen jedoch berücksichtigt werden.

### **A Phäochromozytome - Hinweise aus der Krankengeschichte**

Vor einer genetischen Untersuchung sollten spezielle Informationen gesammelt werden, um einzuschätzen, welches Gen am ehesten eine Mutation zeigt.

Das Alter bei Diagnose des Phäochromozytoms ist bei Patienten mit Mutationen deutlich niedriger als bei Patienten mit sporadischen Phäochromozytomen. Eine genaue Grenze lässt sich nicht angeben. Sinnvolle Grenzen können z. B zwischen 30 - 45 Jahren gezogen werden mit jeweils entsprechenden Einsparungen.

Es sollten Anamnese und Befund hinsichtlich Zusatzerkrankungen bewertet werden. Nach Operation eines medullären Schilddrüsenkarzinoms kann die Untersuchung auf

die Analyse des RET-Gens beschränkt werden, bei Angiomen des Auges oder des Zentralen Nervensystems auf das VHL-Gen. Bei Nierenkarzinomen sollte zunächst das VHL-Gen, dann das SDHB analysiert werden. Bei Patienten mit Phäochromozytom und Glomustumor sollten das SDHD und SDHB-Gen analysiert werden. Bei Patienten mit Neurofibromen und anderen Zeichen einer Neurofibromatose Typ1 entfallen genetische Untersuchungen. Es kann als sicher angesehen werden, dass eine Mutation des NF 1 Gens vorliegt.

Es sollte eine Familien- bzw. Stammbaumanalyse durchgeführt werden. Hierbei ist nach den genannten Erkrankungen zu fragen. Sie gibt gegebenenfalls Hinweise auf Gene mit hoher Mutationswahrscheinlichkeit.

Betrachtet man nur die Patienten mit jungem Alter (<45 Jahre bei Diagnose), einer positiven Familienanamnese, mit mehr als einem Phäochromozytom (multiple Phäochromozytome), mit außerhalb der Nebennieren im Bauchraum gelegenen Phäochromozytom (extraadrenale Phäochromozytome), mit Phäochromozytom im Brustkorb (thorakale Phäochromozytome) und Patienten mit bösartigen Phäochromozytom (maligne Phäochromozytome), so finden sich Verteilungen, wie sie in den Diagrammen dargestellt sind (Abb. 33 bis 38). Hieraus lassen sich die wesentlichen Informationen entnehmen zuder Frage, ob ein und welches Gen eine Mutation aufweist. In der wissenschaftlichen Literatur finden sich hierzu sogenannte Algorithmen.

### **B Glomustumoren - Hinweise aus der Krankengeschichte**

Bei Patienten mit Glomustumoren lassen sich die in Betracht kommenden Gene auf SDHB, SDHC und SDHD reduzieren. Zwar kommen Glomustumoren auch bei der MEN 2, der VHL Krankheit und der NF 1 vor. Sie traten aber erst in Erscheinung nach Manifestation typischer Läsionen der jeweiligen Erkrankung. Die Analysen der Gene RET, VHL und NF 1 ist somit bei Patienten mit Glomustumoren nicht indiziert, sofern sie nicht entsprechende weitere Läsionen zeigen. Somit geben die Kriterien junges Alter, multiple Glomustumoren, gleichzeitiges Vorliegen von Phäochromozytomen und Malignität des Glomustumors Hinweise, um zwischen den Genen SDHB, SDHC und SDHD das am wahrscheinlichsten durch Mutation veränderte auszuwählen. Ein Alterslimit erscheint sinnvoll mit 40 Jahren, multiple Tumoren, gleichzeitiges Vorkommen von Phäochromozytomen und/oder eine

Familienanamnese für Glomustumoren sprechen für Mutationen des SDHD Gens, maligne für Mutationen des SDHB Gens.

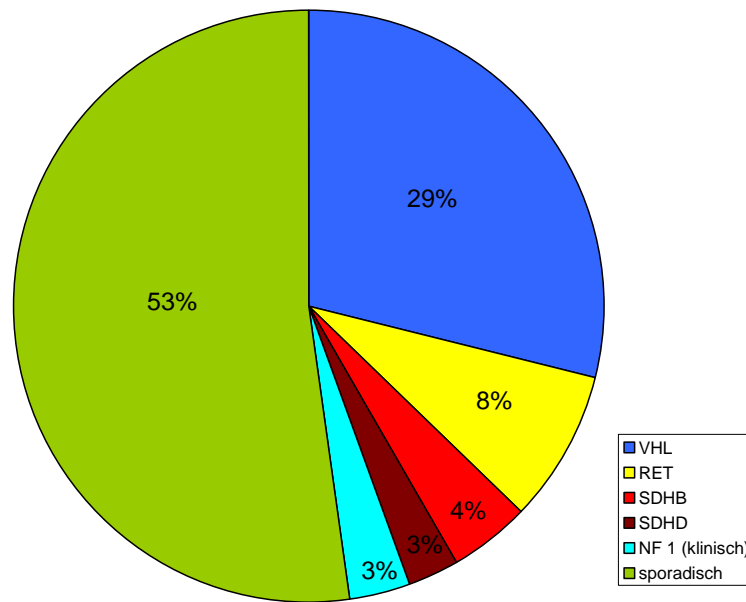


Abb. 33: Mutationsverteilung bei 698 Patienten mit Phäochromozytomen  
 Freiburger Register für Deutschland, Abschlußbericht 1.3.2007 Deutsche Krebshilfe Projekt 106024

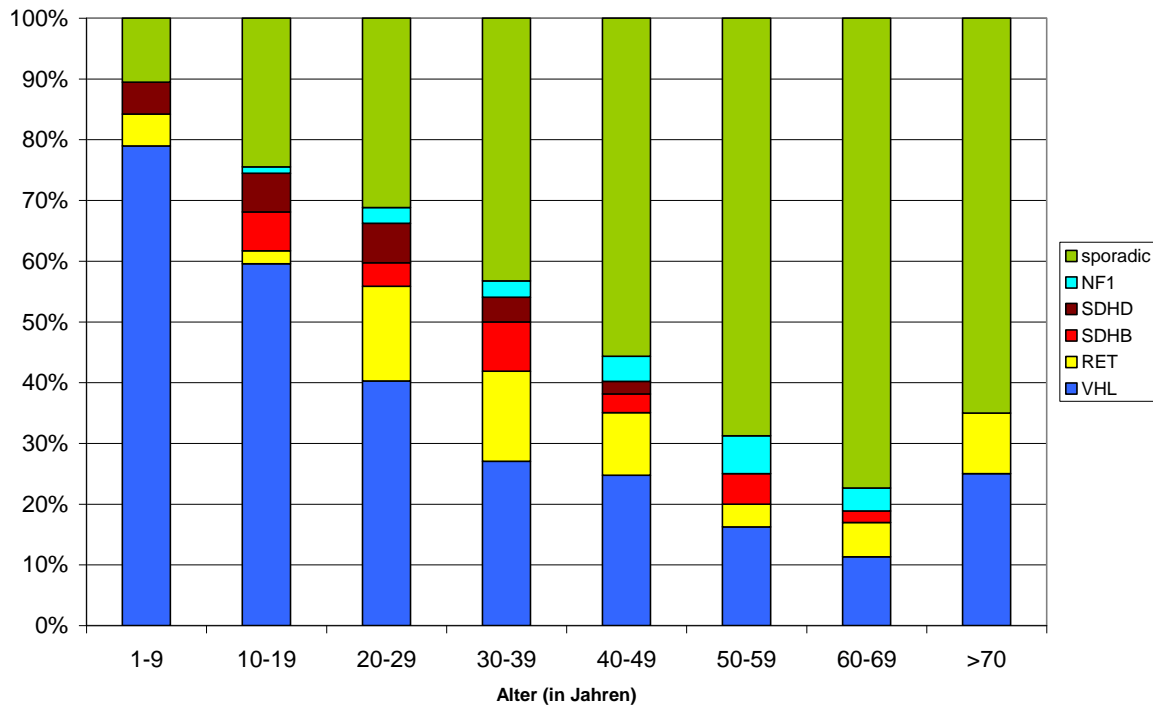


Abb. 34: Verteilung der Mutationen bei Patienten mit Phäochromozytomen  
 Dargestellt sind die Patienten in Dekaden, d.h. alle Patienten von 1-9, 10-19 Jahren etc. zusammengefaßt und als 100% gezeigt. Der Farbcode zeigt, wie viel Patienten sporadische und wie viele Patienten Tumoren haben, denen eine Mutation in den jeweiligen Genen zugrunde liegen.

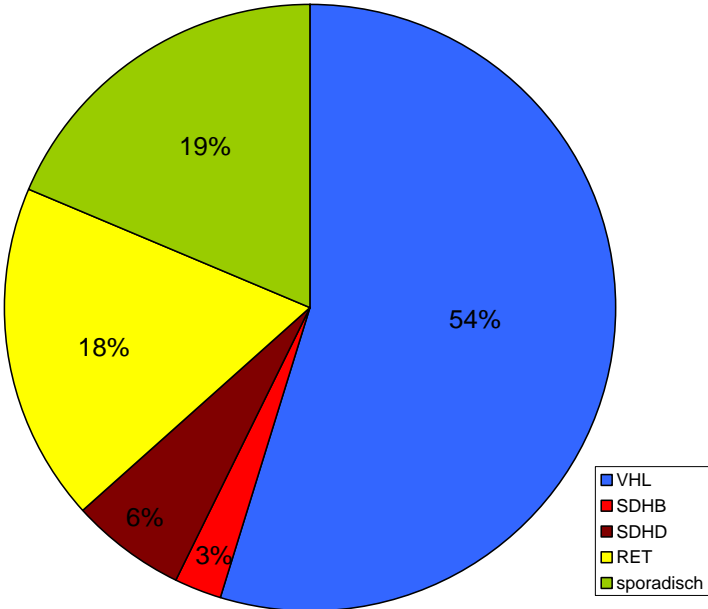


Abb. 35: Verteilung der Mutationen bei Patienten mit multiplen Phäochromozytomen

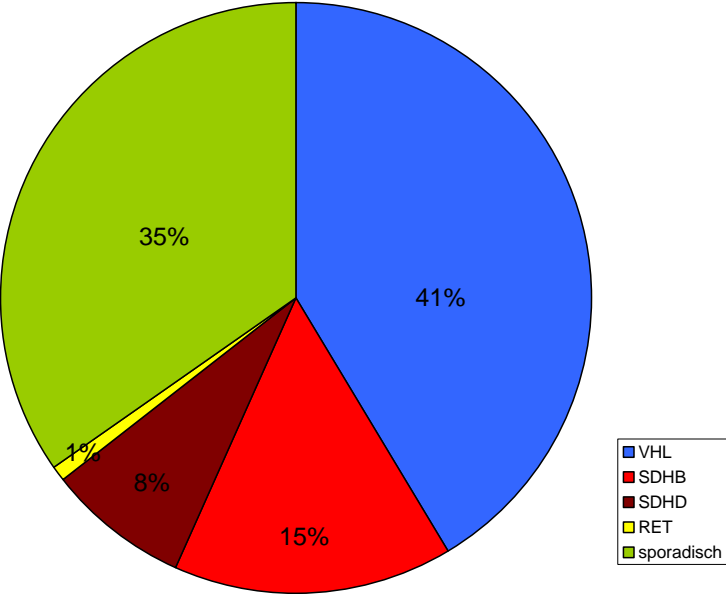


Abb. 36: Verteilung der Mutationen bei Patienten mit extra-adrenalen, abdominalen Phäochromozytomen

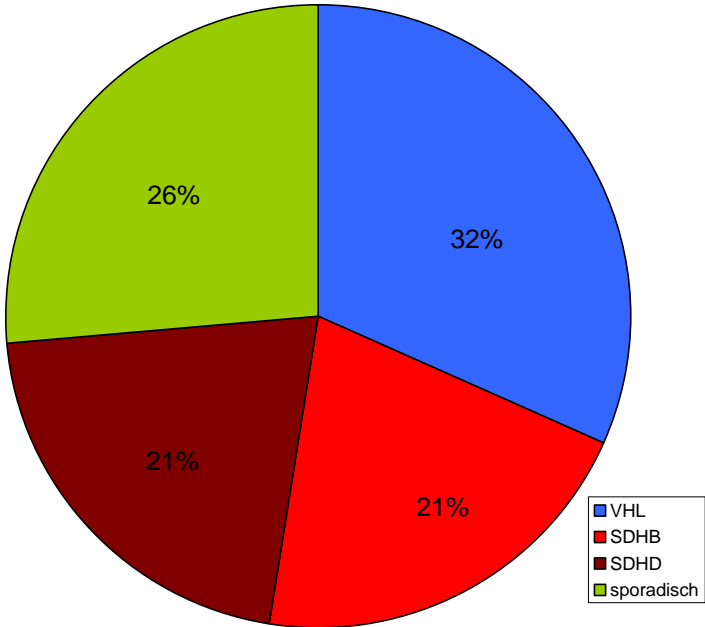


Abb. 37  
Verteilung der Mutationen bei Patienten mit thorakalen Phäochromozytomen

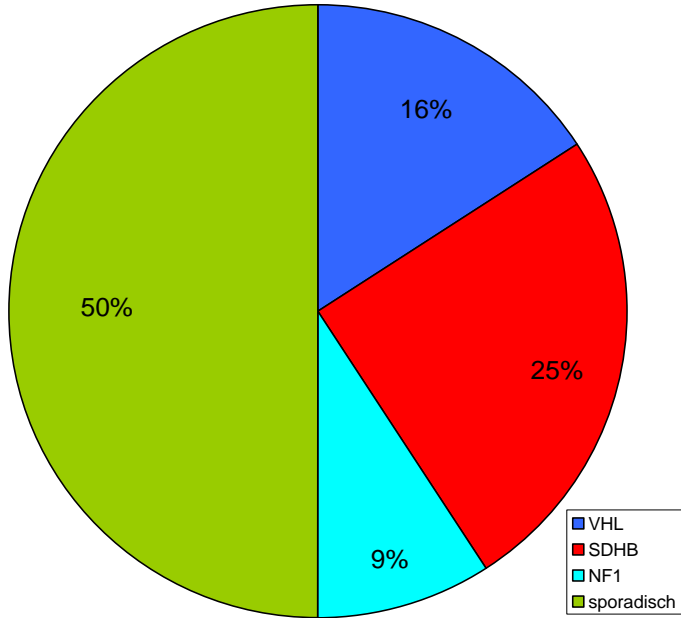


Abb. 38:  
Verteilung der Mutationen bei Patienten mit malignen Phäochromozytomen



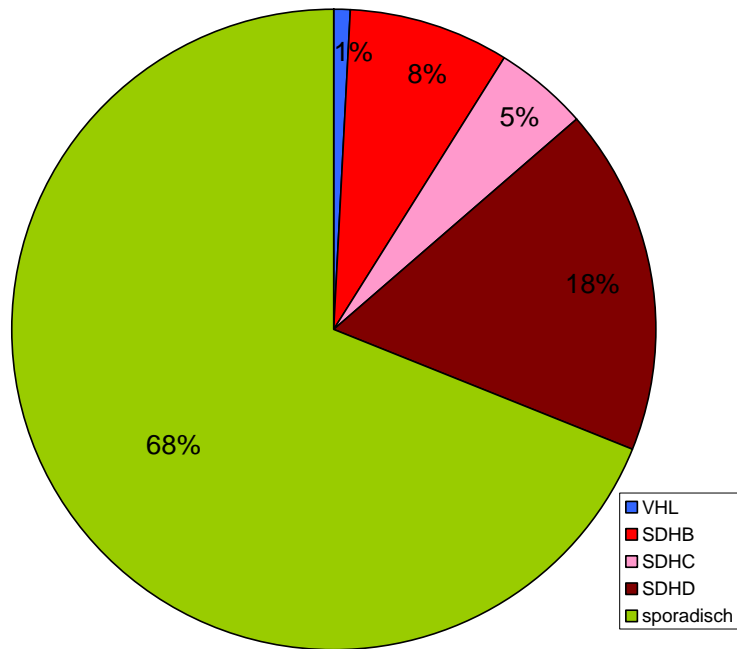


Abb. 39: Mutationsverteilung bei 259 Patienten mit Glomustumoren  
 Freiburger Register für Deutschland, Abschlußbericht 1.3.2007 Deutsche Krebshilfe Projekt 106024

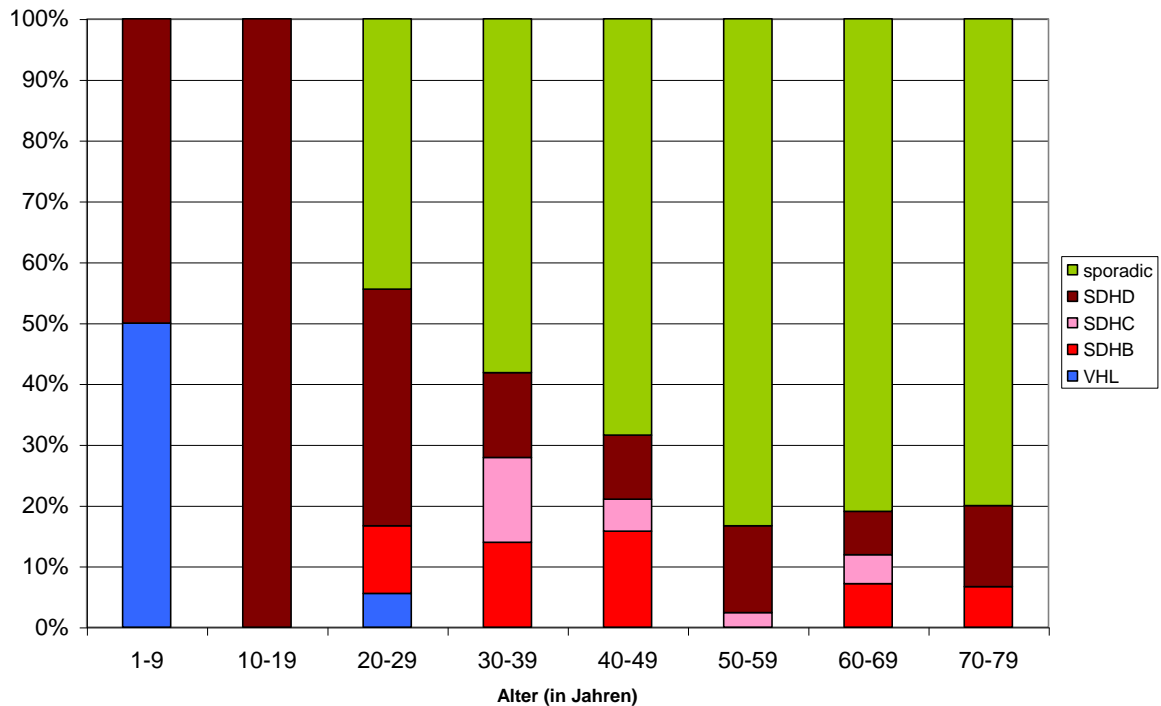


Abb. 40: Mutationen bei Patienten mit Glomustumoren  
 Dargestellt sind die Patienten in Dekaden, d.h. alle Patienten von 1-9, 10-19 Jahren etc. zusammengefaßt und als 100% gezeigt. Der Farbcode zeigt, wie viele Patienten sporadische und wie viele Patienten Tumoren haben, denen eine Mutation in den jeweiligen Genen zugrunde liegen.

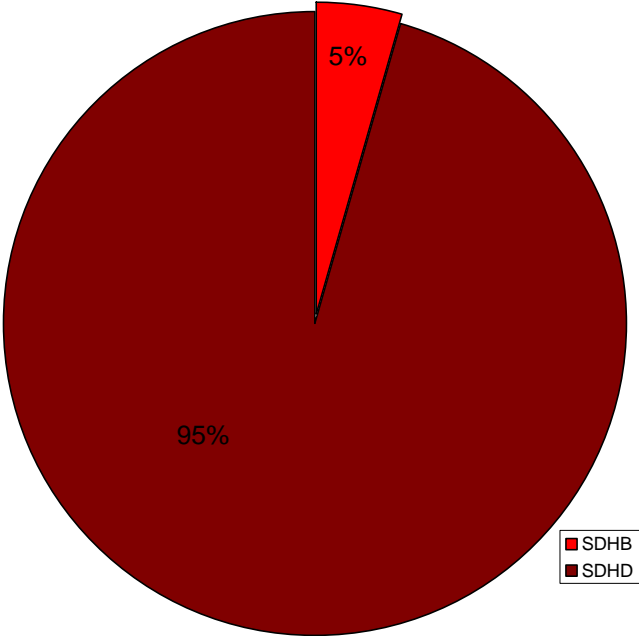


Abb. 41: Verteilung der Mutationen bei Patienten mit multiplen Glomustumoren

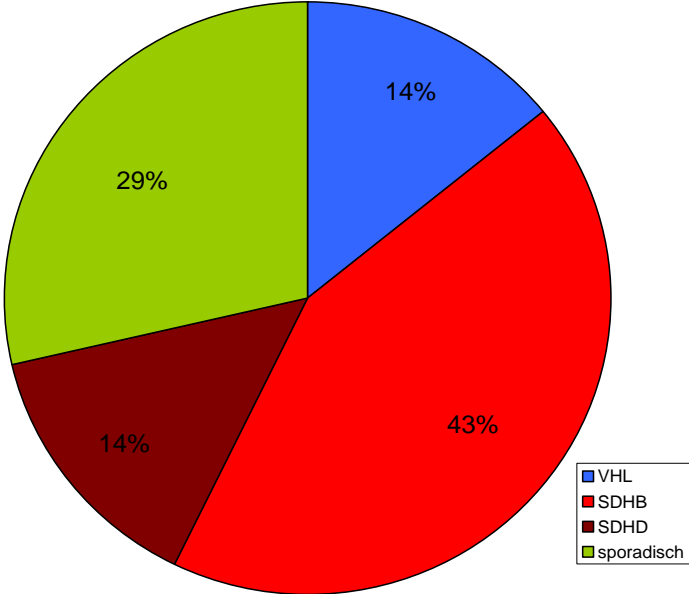


Abb. 42: Mutationsverteilung bei Patienten mit malignen Glomustumoren

## **Zusammenfassung für Patienten mit einem einzelnen, gutartigen und in den Nebennieren lokalisierten Phäochromozytom**

Alle Gene: Mutationen sind sehr unwahrscheinlich bei Patienten über 30 Jahren bei Diagnose des Phäochromozytoms, sofern sie nicht hinsichtlich Familienanamnese, Tumorlokalisierung, Tumorzahl oder Bösartigkeit weitere Hinweise zeigen.

RET: Bei allen Patienten mit einer RET Mutation wurde vor oder kurz nach dem Mutationsnachweis ein medulläres Schilddrüsenkarzinom festgestellt. Dies ging mit einer Erhöhung des Calcitoninspiegels im Blut einher. Die Mutationen lagen nur in den Exons 10, 11, 13 und 16. Eine Analyse des RET Gens ist nur sinnvoll, wenn das Calcitonin erhöht oder ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bekannt ist.

VHL: Etwa ein Drittel der Patienten haben eine Angiomatosis retinae oder ein Hämangioblastom des Zentralen Nervensystems. Ein weiteres Drittel hat eine Familienanamnese für Tumoren aus dem VHL Spektrum. Die Analyse des VHL Gens ist deshalb sinnvoll.

SDHD: Etwa die Hälfte der Patienten hatte Glomustumoren. Ebenfalls etwa die Hälfte hatte eine Familienanamnese für Phäochromozytome oder Glomustumoren. Die Testung ist sinnvoll.

SDHB: Eine Familienanamnese für Phäochromozytome und Glomustumoren ist selten. Mehr als ein Tumor oder ein Glomustumor ist selten. Die Testung ist sinnvoll.

NF1: Alle Patienten weisen Haut- oder Augenveränderungen einer NF1 auf. Auf eine Testung des NF1 Gens kann verzichtet werden.

SDHC: In den Nebennieren gelegene Tumoren sind sehr selten. Die Testung ist nicht sinnvoll.

SDHAF2: In den Nebennieren gelegene Tumoren sind nicht beschrieben. Die Testung ist nicht sinnvoll.

TMEM127: Es liegt bisher nur Bericht über das Krankheitsbild vor. Die Testung kann sinnvoll sein.

Die Befunde bei einseitigen gutartigen, in der Nebenniere gelegenen Tumoren sind in Abb. 43 und 44 zusammengestellt. Man erkennt, daß nach eingehender Familienanamnese und Zusammenstellung der wesentlichen klinischen Befunde (Hautstatus, Calcitonin im Serum) bei Patienten mit einem Alter über 40 Jahren eine Mutation in einem Kandidatengen sehr selten ist.

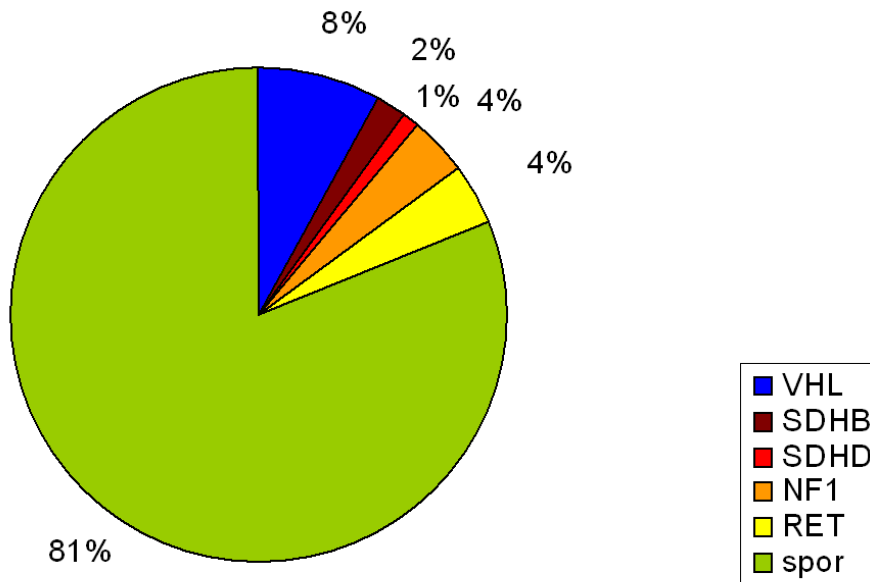


Abbildung 43  
Verteilung der Mutationen bei Patienten mit einem einseitigen, gutartigen, in den Nebennieren gelegenen Phäochromozytom

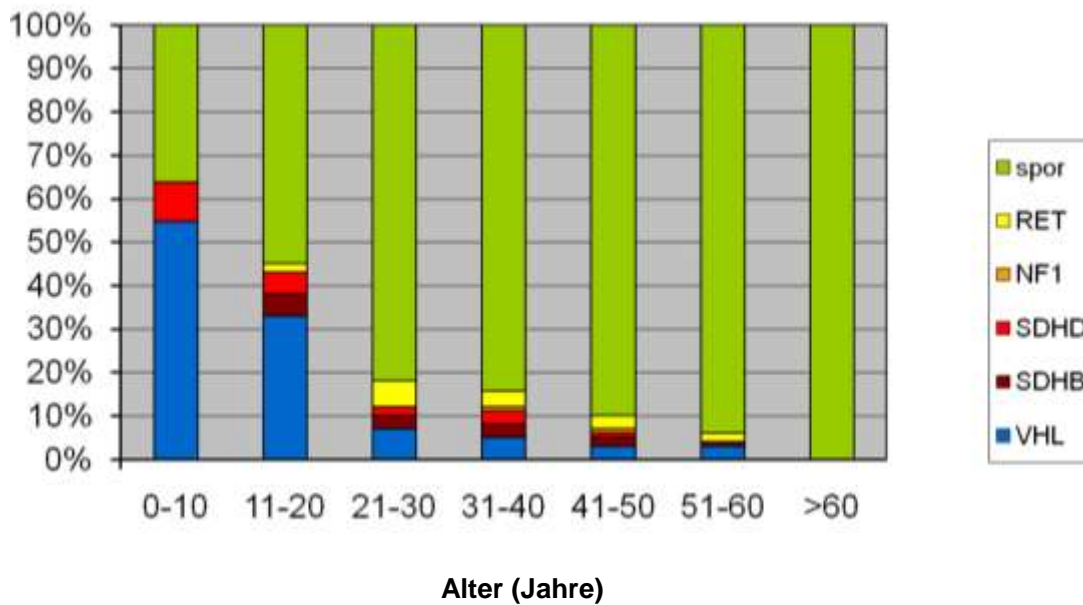


Abbildung 44  
Verteilung der Mutationen bei Patienten mit einem einseitigen, gutartigen, in den Nebennieren gelegenen Phäochromozytom in Dekaden

## 15. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2)

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2) (Abb. 46) ist eine erbliche Tumorerkrankung, die auf Mutationen des sog. RET-Gens (rearranged in transfection) basiert. Es werden 3 Unterformen unterschieden:

MEN2A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und Nebenschilddrüsenhyperplasie
MEN2B	Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und konstitutionelle Anomalien mit marfanoidem Hochwuchs sowie Neuomen v. Zunge, Conjunctiva und des Colons
FMTC	Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom (= Familial Medullary Thyroid Carcinoma), bei der nur die Schilddrüse betroffen ist. Phäochromozytome kommen bei FMTC nicht vor.

Im Zentrum des Interesses aus Sicht der Vorsorgemedizin steht das Medulläre Schilddrüsen-Karzinom (MTC). Es entwickelt sich aus den parafollikulären Zellen der Schilddrüse, den sog. C-Zellen, die Calcitonin produzieren. Als Vorstufe des MTC entsteht eine C-Zell-Hyperplasie. Medulläre Schilddrüsenkarzinome metastasieren in die regionalen Lymphknoten des Halses und des vorderen Brustraumes. Fernmetastasen findet man vor allem in Knochen, Leber und Lungen. Die Behandlung ist schwierig, wenn Fernmetastasen vorliegen. Es ist daher das Ziel der Präventivmedizin, das MTC früh zu entdecken und zu behandeln, d.h. bevor es Metastasen bildet. Dies kann erreicht werden durch Familienuntersuchungen, indem man Verwandte von Mutationsträgern molekulargenetisch untersucht. Derzeit wird empfohlen, dass bei Trägern von Mutationen, die für eine MEN2A prädisponieren, mit 6 Jahren die Schilddrüse entfernt wird. Bei Trägern von Mutation, die für die MEN 2B prädisponieren, wird dies deutlich früher empfohlen, schon im 1. Lebensjahr, da sich das MTC bei der MEN2B erheblich aggressiver verhält. Das Spektrum der Mutationen des RET-Gens ist in Abschnitt 18 aufgelistet. Weitaus die meisten Mutationen betreffen das Codon 634, das in Exon 11 liegt. Weitere Mutationen, die für die MEN2A prädisponieren, betreffen die Codons 609, 611, 618 und 620 in Exon 10. Mutationen des Codons 918 in Exon 16 prädisponieren für nahezu alle Fälle von MEN 2B.

Das Phäochromozytom tritt bei der MEN2A und der MEN2B in etwa 50% der Patienten auf. Sowohl gleichzeitiges Auftreten in beiden Nebennieren als auch

Entwicklung eines 2. Tumors in der kontralateralen Nebenniere Jahre später sind bekannt. Nahezu immer sind bei der MEN2 die Phäochromozytome in den Nebennieren lokalisiert. Sehr selten kommen sie im Retroperitoneum extraadrenal vor, während thorakale oder im Halsbereich gelegene Paragangliome bei der MEN2 Raritäten sind. Das Alter bei Auftreten symptomatischer MEN2-assoziiierter Phäochromozytome lag zwischen 15 und 75, im Mittel bei 35 Jahren. Maligne Phäochromozytome sind bei der MEN2 sehr selten.

Die RET Mutationen im Internationalen Freiburger Phäochromozytom Register sind im Abschnitt 18 zusammengefaßt. Wird bei einem Phäochromozytom-Patienten eine RET Mutation festgestellt, empfiehlt es sich, die endokrinologische Diagnostik für die MEN2 durchzuführen (Tabelle 4). Calcitonin sollte bestimmt werden basal sowie 2 und 5 Minuten nach Gabe von Pentagastrin (sog. Pentagastrintest – diese Substanz wird möglicherweise allerdings bald nicht mehr zur Verfügung stehen.). Dieser Test zeigt nahezu alle MTC an. Auch das CEA ist dann meist erhöht. Zur Diagnostik der Nebenschilddrüsenüberfunktion dienen Calcium- und Parathormonbestimmung. Für die operative Technik und Nachsorge nach der Operation eines MTC sollten spezielle Informationen eingeholt werden.

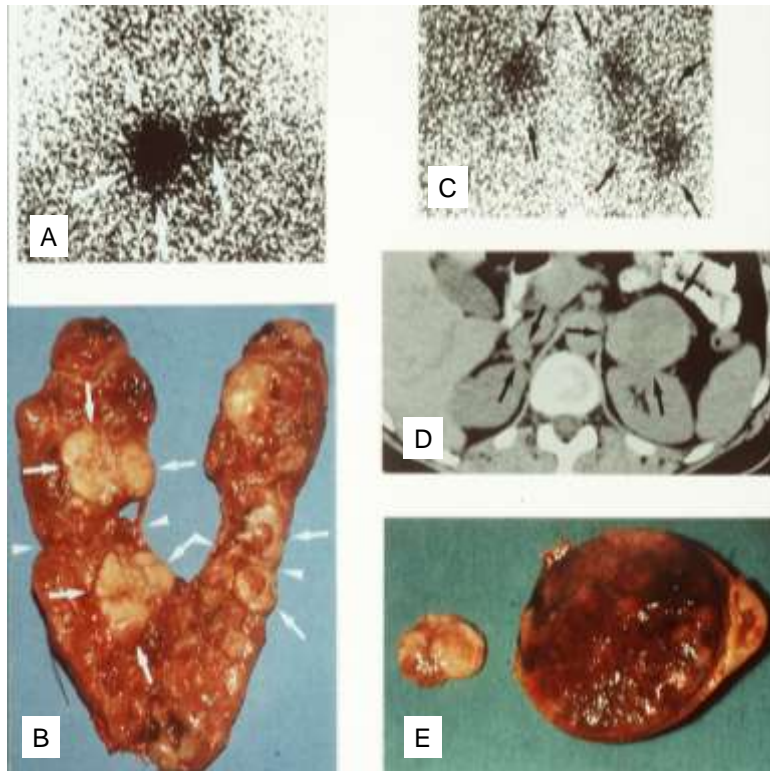


Abbildung 45

Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN 2). 44-jährige Patienten. A und B: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; MIBG-Szintigraphie (A, C) und Operationspräparat (B) mit Doppeltumor (lange Pfeile; die Pfeilspitzen zeigen auf die Gewebebrücke des eingeschnittenen und aufgeklappten Präparates). C-E: Beidseitiges Phäochromozytom (D: CT, horizontale Abbildung)

Tabelle 4

## Vorsorgeprogramm bei Multipler Endokriner Neoplasie Typ 2

- Calcitonin im Serum**
- vor und 2 und 5 Minuten nach Stimulation mit Pentagastrin**
- Carcinoembryonales Antigen (CEA) im Serum**
- Parathormon, Calcium, Phosphat im Serum**

Als Beispiel einer Familie mit der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 ist in Abbildung 46 der Stammbaum der sogenannten klassischen Familie wiedergegeben. Es ist die Familie der Patientin Minna Roll, bei der der Freiburger Arzt Felix Fränkel 1886 einen beidseitigen Nebennierentumor beschrieben hat, der sich aufgrund der Beschreibung des Krankheitsbildes, der feingeweblichen Befunde und dann 2007 auch der in der Familie vorkommenden Mutation als beidseitiges Phäochromozytom bei der MEN 2A erwiesen hat.

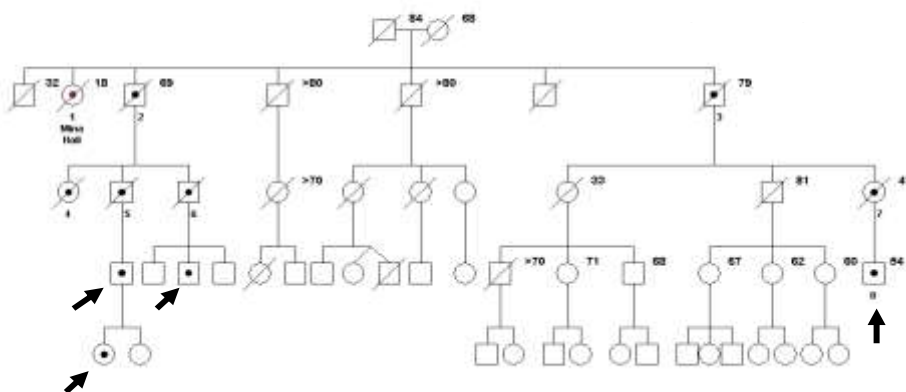


Abbildung 46

Stammbaum der „klassischen“ Familie mit Multipler Endokriner Neoplasie Typ 2. Die Krankengeschichte von Minna Roll (siehe Stammbaumeintrag) wurde 1886 beschrieben, die Mutation wurde in Freiburg 2007 nachgewiesen (Neumann et al. New England Journal of Medicine 2007).

Die Pfeile bezeichnen lebende Familienmitglieder, die die Mutation aufwiesen, die Minna Roll auch gehabt haben muß: RET Codon 634 Cystein>Tryptophan (Cys634Trp bzw. C634W).

Aus: Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5, mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

## Penetranz

Um das Risikoprofil von Patienten mit Mutationen zu beschreiben, sind im Idealfall möglichst viele Personen mit derselben Mutation auf das Auftreten der Erkrankung und ihre Einzelkomponenten zu untersuchen. Bei der MEN 2 sind diese Komponenten das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC), Phäochromozytom und die Nebenschilddrüsenüberfunktion (HPT). Für das MTC kann man die Schilddrüsenoperationsbefunde und/oder die Hormonmessungen von Calcitonin im Blut zusammenstellen, für das Phäochromozytom Operationsbefunde, MRT oder CT Befunde der Nebennieren und Katecholaminmessungen, für die Nebenschilddrüsen Messungen des Parathormons im Blut. Solche Untersuchungen sind von uns für die Mutation RET p. C634W anhand von 92 Mutationsträgern vorgelegt worden (Abb. 47).

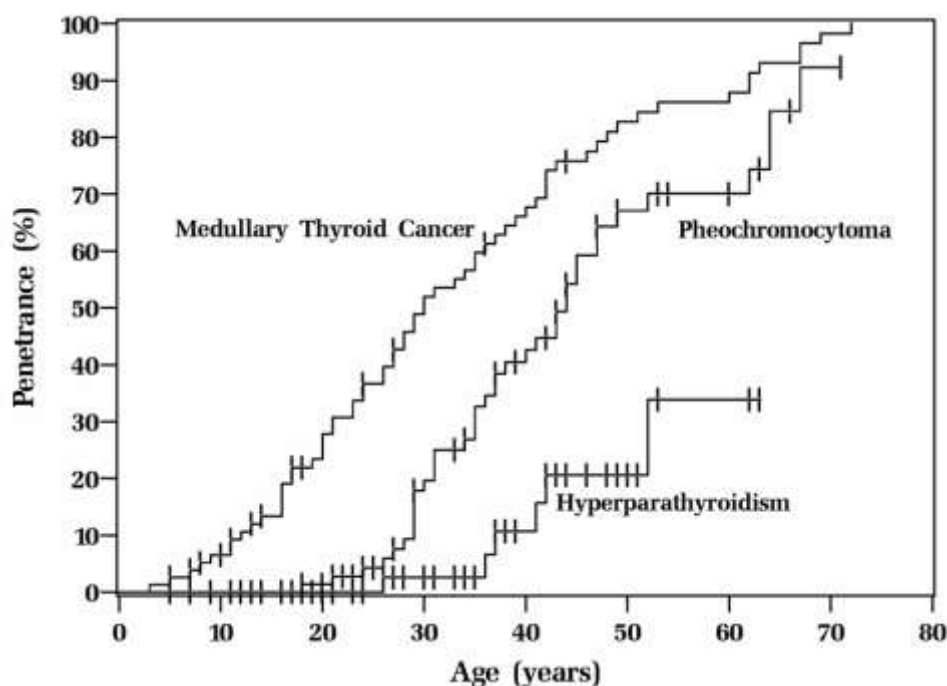


Abbildung 47

Penetranz für das Auftreten von Medullärem Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer), Phäochromozytom (Pheochromocytoma) und Nebenschilddrüsenüberfunktion (Hyperparathyroidism) bei Patienten mit der Mutation RET Codon 634 Cystein>Tryptophan (Cys634Trp bzw. C634W).

Aus: Milos I et al. Endocrine-Related Cancer 2008 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Die Penetranz für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom ist 52% bei einem Alter von 30 und 83% bei einem Alter von 50; für ein Phäochromozytom ist die Penetranz 20% bei einem Alter von 30 und 67% bei einem Alter von 50, und für eine Nebenschilddrüsenüberfunktion ist die Penetranz 3% bei einem Alter von 30 und 21% bei einem Alter von 50.



Für Patienten mit Mutationen des Exons 10, d.h. den Codons 609, 611, 618 und 620 sind die Penetranzangaben in einem von Freiburg aus aufgebauten internationalem

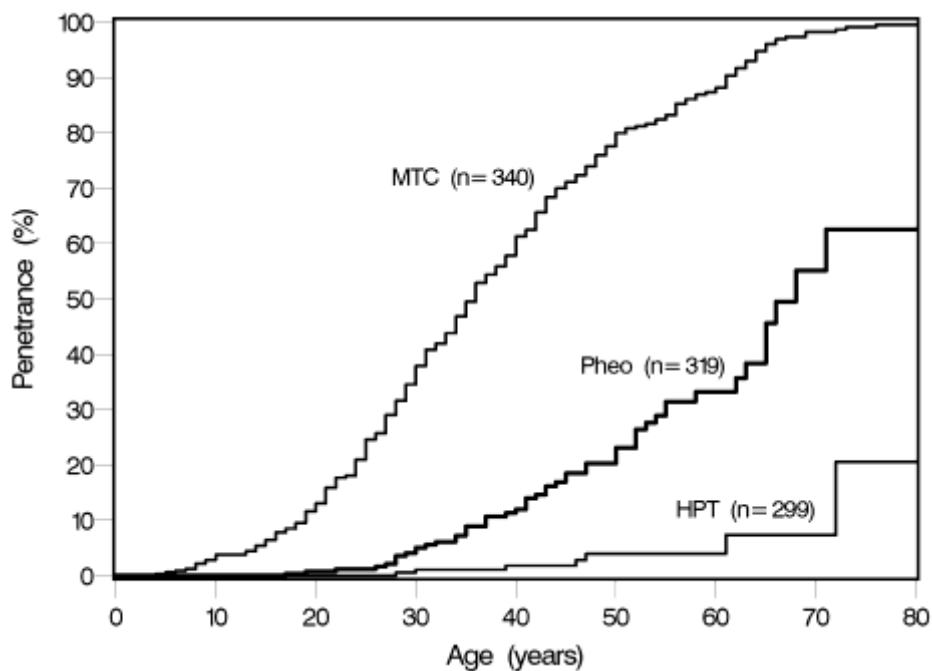


Abbildung 48

Penetranz für das Auftreten von Medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), Phäochromozytom (Pheo) und Nebenschilddrüsenüberfunktion (HPT) bei Patienten mit Mutationen des RET Gens in Exon 10 (Codons 609, 611, 618, 620)

Aus: Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Consortium zusammengestellt worden (Abb. 48). Bei den insgesamt 340 Mutationsträgern lagen 22 verschiedene Mutationen vor, wobei der Vergleich des Risikoprofils zwischen den verschiedenen Codons nicht unterschiedlich war. Es ergaben sich für das Alter von 50 Jahren eine Penetranz für das MTC von 57%, für das Phäo von 23% und einen HPT von 4%.

Ausführliche Daten zur Penetranz finden sich in der Fachliteratur.

## 16. Von Hippel-Lindau Erkrankung

Für die Von Hippel - Lindau Erkrankung wurde 2010 separat ein Ratgeber für Betroffene und Ärzte verfasst (Alsmeier und Neumann 2010). Deshalb wird hier die Von Hippel - Lindau Erkrankung nur aus der Sicht des Phäochromozytoms dargestellt. Die Vorsorgemedizin bietet bei der Von Hippel - Lindau Erkrankung große Möglichkeiten, weil die meisten Veränderungen gut zu behandeln sind, wenn sie rechtzeitig erkannt werden. Dies gilt vorrangig für die Angiome der Netzhaut der Augen (Lasertherapie), die Hämangioblastome des Kleinhirns, des Hirnstamms und des Rückenmarkes (neurochirurgische Entfernung), die Nierenkarzinome (organerhaltende Entfernung) und die Phäochromozytome (endoskopische Entfernung). Beispielhaft sind in Abbildung 49 und 50 Phäochromozytome bei der von Hippel-Lindau Erkrankung und in Abbildung 51 die wichtigsten anderen Veränderungen der Erkrankung dargestellt.

Abhängig vom Auftreten von Phäochromozytomen wird die Von Hippel - Lindau Erkrankung oft in ein Typ 1 (überwiegend ohne Phäochromozytom) und Typ 2 (überwiegend mit Phäochromozytom) eingeteilt. Eine weitere Unterteilung wurde für Typ 2 vorgenommen: meist ohne Nierenkarzinom (Typ 2A), häufig mit Nierenkarzinom (Typ 2B), und Familien die lediglich Phäochromozytome zeigen und eine Mutation des Von Hippel - Lindau Gens aufweisen (Typ 2C).

Die Von Hippel - Lindau Erkrankung basiert auf Mutationen des VHL Gens. Dabei kommen Phäochromozytome bei vielen Mutationen, die über alle Exons verteilt sind, vor. Mutationen, die im Freiburger Internationalen Phäochromozytom Register festgestellt wurden, und die bei diesen Mutationen beobachteten Tumoren in anderen Organen sind in Abschnitt 23 aufgelistet. Bei Phäochromozytom Patienten, bei denen eine Mutation des VHL Gens festgestellt wurde, ist ein klinisches Untersuchungsprogramm, das auf die Erkennung dieser Läsionen zielt, durchzuführen. Das Programm ist in Tabelle 5 aufgelistet.

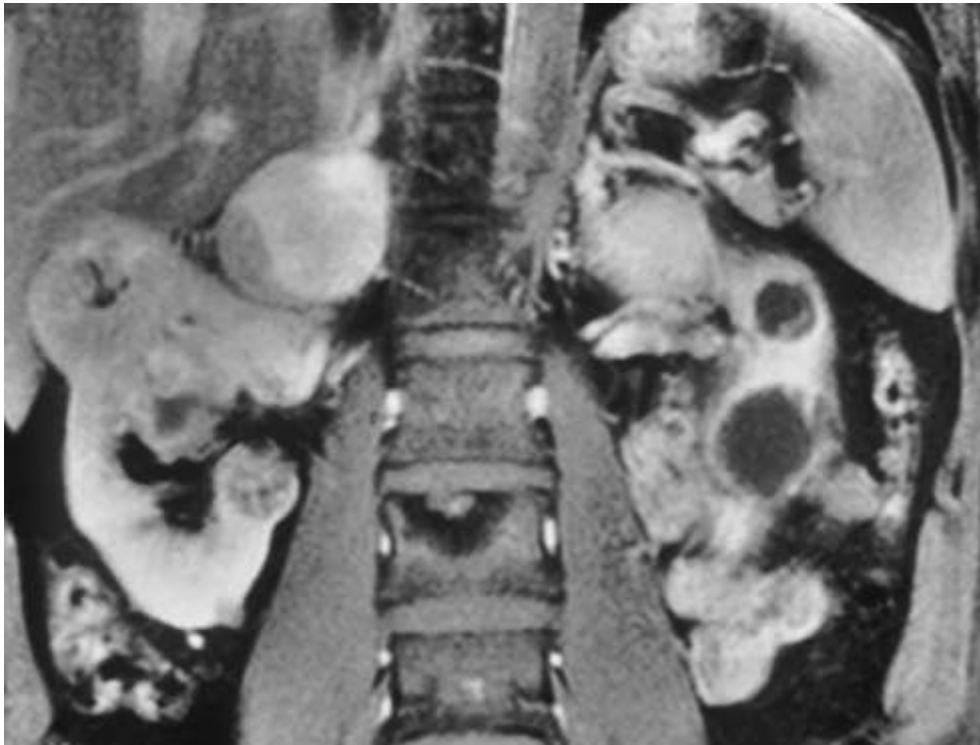


Abbildung 49  
 Von Hippel-Lindau Erkrankung mit beidseitigem Phäochromozytom der Nebennieren und beidseitigem, teils zystischen Nierenkarzinom. MRT 34jähriger Patient

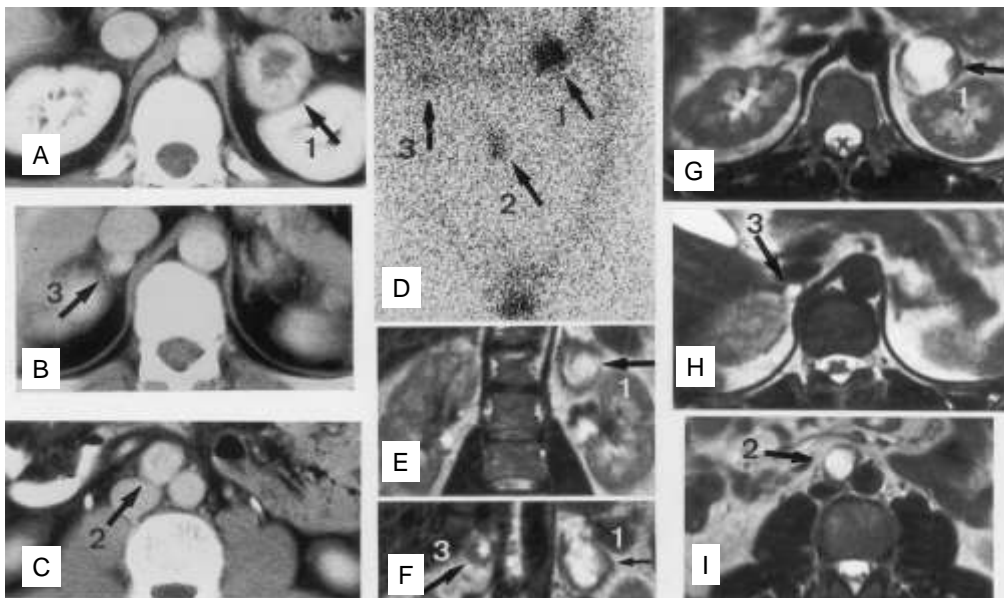


Abbildung 50  
 30jähriger Patient mit beidseitigem Phäochromozytom der Nebennieren (1, 3) und Phäochromozytom außerhalb der Nebennieren im Bauch (2)  
 A-C: CT, D: MIBG Szintigraphie (Frontansicht), E, F: coronares (frontales) MRT, G-I: horizontales MRT. Alle 3 Tumoren wurden laparoskopisch entfernt.

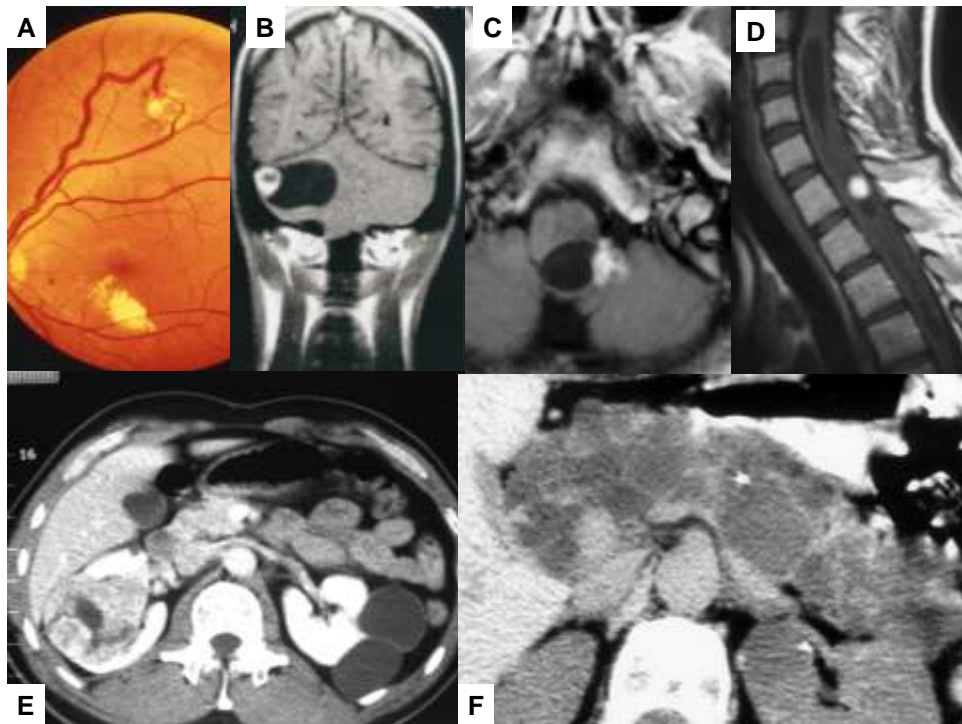


Abbildung 51

Veränderungen der von Hippel-Lindau Krankheit außerhalb des paraganglionären System: Angiom der Netzhaut (A), Hämangioblastome des Zentralen Nervensystems: Kleinhirn (B, Frontalansicht), Hirnstamm (C, Ansicht von oben), Rückenmark, Halsregion, Seitansicht (D), Nierenkarzinom der rechten Niere und Nierenzysten links (E), zahlreichen Bauchspeicheldrüsenzysten (F)

Aus: Neumann HP et al Contrib Nephrol (Karger) 2001;136:193-207 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

Tabelle 5: Vorsorgeprogramm Von Hippel-Lindau Erkrankung

- Retinoskopie**
- Kernspintomographie Kopf**
- Kernspintomographie Rückenmark**
- Kernspintomographie Abdomen**
- Katecholamine in 24Stunden Urin oder im Plasma**

## 17. Phäochromozytom und Neurofibromatose Typ 1 (NF 1)

Die Neurofibromatose Typ 1, auch Morbus Recklinghausen genannt, wird dominiert von multiplen Neurofibromen der Haut. Sie ist eine Erbkrankheit mit hoher Spontanmutationsrate und basiert auf Mutationen des NF1 Gens auf Chromosom 17 (17q11.2). Typische weitere Veränderungen sind Café-au-lait Flecken der Haut, sommersprossenartige Flecken der Achselhöhlen und bräunliche fleckförmige Knoten (Lisch Knoten) in der Iris (Abb. 52-54). Daneben kommen verschiedene gut- und bösartige Tumoren vor, die von Nervengewebe oder endokrinen Organen ausgehen.

Patienten mit Phäochromozytom und Neurofibromatose Typ 1 sind selten. Im Freiburger Internationalen Phäochromozytom Register sind es etwa 5%. Auch in Fallserien zur Neurofibromatose Typ 1 sind Phäochromozytome selten; nur etwa 3% dieser Patienten zeigen den Tumor. Daher gibt es nur wenige Berichte über Patientenserien mit NF1 und Phäochromozytomen.

Der Erkrankung liegen Mutationen des NF1 Gens zugrunde. Das NF1 Gen besteht aus 57 Exons und ist damit eines der größten Gene des Menschen. Seine Untersuchung ist daher sehr zeit- und kostenaufwendig. Erschwert ist die Untersuchung durch die große Zahl von 36 sog. Pseudogenen. Auch die Analyse auf das Fehlen größerer Abschnitte des Gens (große Deletionen) ist aufwendig.

Die Freiburger Arbeitsgruppe hat 2006 und 2007 3 Publikationen vorgelegt, in denen molekulargenetische und klinische Befunde von Patienten mit NF1 und Phäochromozytomen untersucht wurden. Die wesentlichen und für die Praxis wichtigen Befunde sind: Bei etwa 90% dieser Patienten kann die Mutation des NF1 Gens festgestellt werden. Die Mutation gibt jedoch keine weiteren Hinweise für ein spezielles Muster der Ausbildung der Erkrankung; andererseits findet sich keine Häufung von Phäochromozytome bei speziellen Mutationen des NF1 Gens. Der dritte Befund besagt, daß Mutationen des NF1 Gens nur bei Patienten gefunden wurden, die auch Hautveränderungen im Sinne einer NF1 hatten. Aus diesen Untersuchungen resultiert, daß Analysen des NF1 Gens sich aus klinischen und aus Kostengründen für die Praxis nicht empfehlen lassen.

Bei der NF1 liegen die Phäochromozytome meist in den Nebennieren, bei 20% der Patienten beidseits. 12% der Patienten wiesen ein malignes Phäochromozytom auf. Nur 16% dieser Patienten hatten eine Familienanamnese für die NF1.



Abbildung 52  
Neurofibromatose mit zahlreichen Neurofibromen der Haut

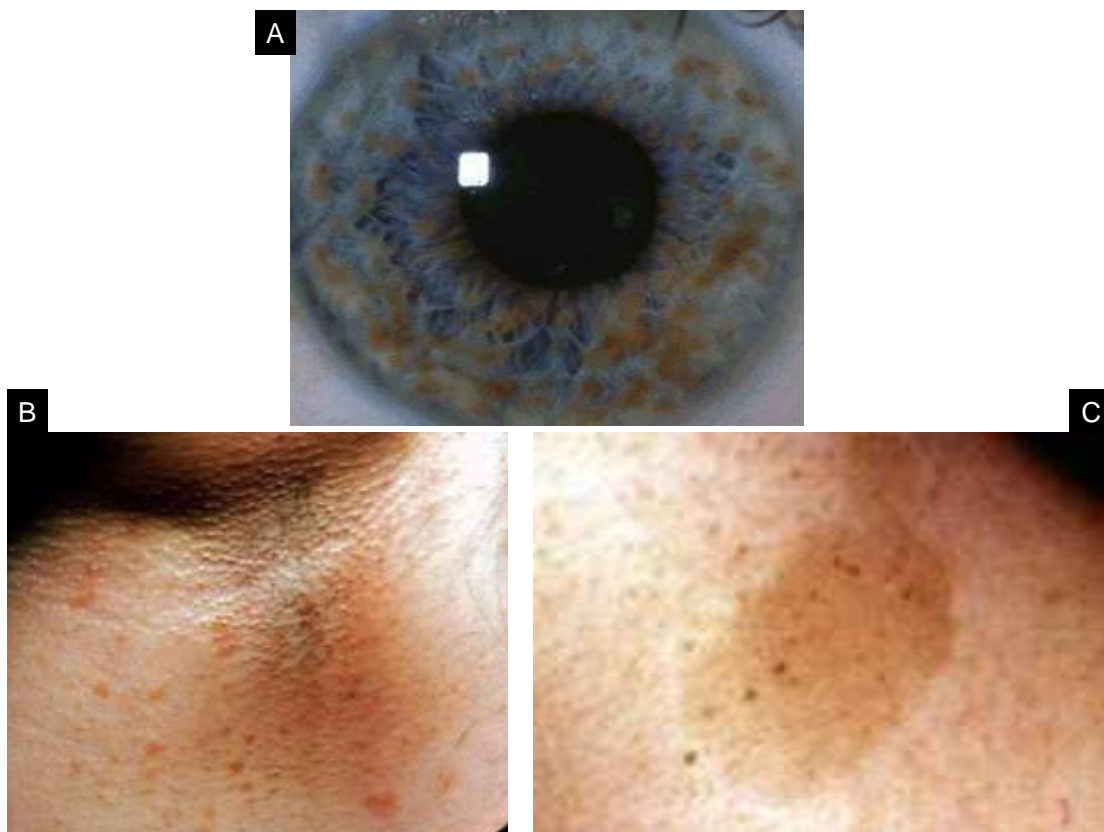


Abbildung 53  
Neurofibromatose Recklinghausen. A. Lisch Knoten der Iris. B: Sommersprossenartige Fleckung der Achselhöhle. C Sogannanter Café-au-lait Flecken

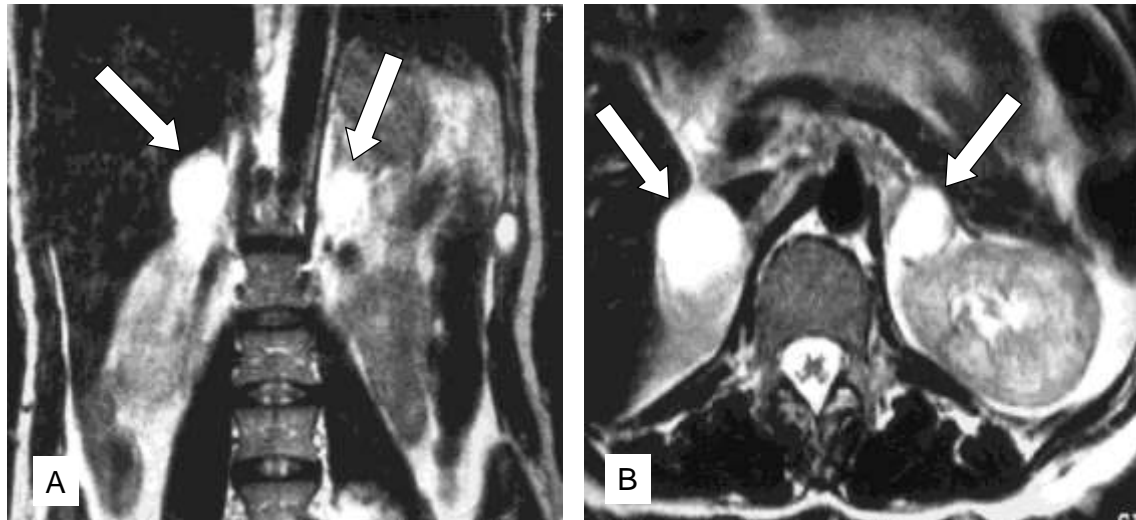


Abbildung 54

Beidseitiges Phäochromozytom der Nebennieren bei Neurofibromatose Typ 1. Kernspintomogramm in frontaler (A) und horizontaler (B) Projektion)

Bei der NF1 kommen sehr selten neben Phäochromozytomen auch andere endokrine Tumoren vor. Beschrieben sind medulläres Schilddrüsenkarzinom, Nebenschilddrüsenadenome und Inselzelltumoren des Pankreas.

## 18. Die Paragangliom Syndrome Typ 1 bis Typ 4

Die Paragangliom Syndrome (PGL) sind erbliche Erkrankungen, die mit der Entwicklung von Phäochromozytomen und Glomustumoren einhergehen. Es werden 4 Typen unterschieden. Die Zählung erfolgt danach, ob sie im Jahr 2000 (Typ 1), davor (Typ 2) oder danach (Typ 3 und Typ 4) beschrieben wurden. Die Bezeichnung Paragangliom Syndrome beruht darauf, daß zunächst nur Patienten mit Glomustumoren (Head and Neck – Schädelbasis und Hals – Paraganglioma) Grundlage der wissenschaftlichen Berichte waren. Die Zuordnung der Patienten zu den 4 Typen erfolgt heute nach den molekulargenetischen Befunden. Patienten mit PGL 1 haben Mutationen des SDHD Gens, Patienten mit PGL 2 haben Mutationen des SDHAF2 Gens, Patienten mit PGL 3 haben Mutationen des SDHC Gens, und Patienten mit PGL 4 haben Mutationen des SDHB Gens.

<u>Benennung</u>	<u>Gen</u>	<u>Chromosomale Lokalisation</u>
Paragangliom Syndrom Typ 1	SDHD	11q23
Paragangliom Syndrom Typ 2	SDHAF2(SDH5)	11q13
Paragangliom Syndrom Typ 3	SDHC	1q21-23
Paragangliom Syndrom Typ 4	SDHB	1q36
Paragangliom Syndrom unbenannt	SDHA	5p15.33

<u>Verändertes Gen</u>	<u>Erkrankung</u>
SDHA	Paragangliom Syndrom unbenannt
SDHB	Paragangliom Syndrom Typ 4
SDHC	Paragangliom Syndrom Typ 3
SDHD	Paragangliom Syndrom Typ 1
SDHAF2 (SDH5)	Paragangliom Syndrom Typ 2



## Das Paragangliom Syndrom Typ 1 (PGL 1)

Patienten mit Paragangliom Syndrom Typ 1 haben Mutationen im SDHD Gen. Es handelt sich entweder um Mutationen in einem der 4 Exons, die man mit der Sequenzierung erfaßt, oder um große Ausbrüche mit Fehlen von einem oder mehreren Exons, die man mit der QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) Methode erfaßt. Das PGL 1 ist das häufigste der Paragangliom Syndrome.

Typischerweise haben Patienten mit PGL 1 mehrere Tumoren, sowohl mehrere Glomustumoren als auch mehrere Phäochromozytome. Es sind jedoch auch bei Patienten mit nur einem Tumor Mutationen des SDHD Gens festgestellt worden.

Im Freiburger Register finden sich über 100 Personen mit SDHD Mutationen und Tumoren. Das Alter bei Diagnose reicht von 5 bis 70 Jahre und liegt im Mittel bei 30 Jahren. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Glomustumoren wurden bei fast allen Patienten gefunden. Die meisten Patienten hatten einen Glomus caroticum Tumor. Etwa ein Drittel der Patienten hatten mehrere Glomustumoren. Etwa ein Viertel der Patienten hatten Phäochromozytome, davon die Mehrzahl mehrere Phäochromozytome. Die Hälfte der Patienten mit Phäochromozytom hatten außerhalb der Nebennieren im Bauchraum gelegene Tumore und ein Drittel dieser hatten thorakale Phäochromozytome. Bösartige Phäochromozytome oder Glomustumoren lagen bei weniger als 5% der Patienten vor.

Die Vererbung des PGL 1 hat eine wichtige Besonderheit. Die Anlage wird von Generation zu Generation auf rechnerisch die Hälfte der Nachkommen weitergegeben, d.h. sie kann molekulargenetisch bei 50% der Kinder von Mutationsträgern nachgewiesen werden. Erkrankungen sind jedoch nur bei Personen vorgekommen, die die Anlage vom Vater ererbten (Abb. 55). Dies wird auch „Parent-of-Origin-Effect“, bisweilen auch (nicht korrekterweise) „Maternal Imprinting“ genannt. Beispiele für das Paragangliom Syndrom Typ 1 sind in Abbildungen 56 und 57 wiedergegeben.

Eine Tabelle zu Mutationen des SDHD Gens, die im Freiburger Labor gefunden wurden, findet sich im Abschnitt 23

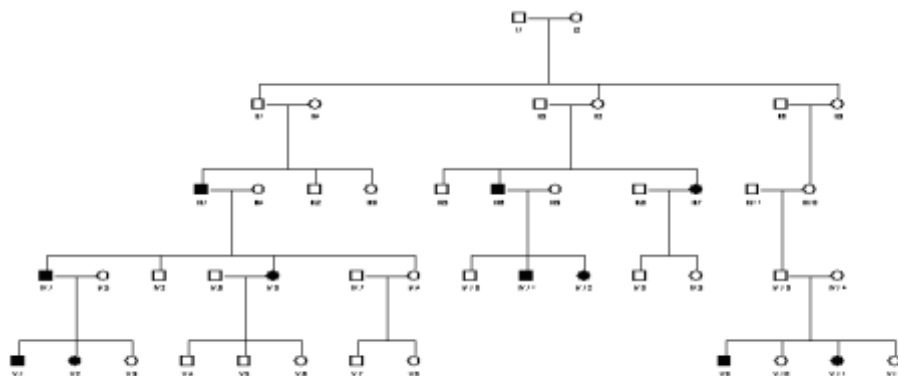


Abbildung 55

Fiktiver Stammbaum einer Familie mit SDHD Mutation. Rund: Frauen, quadratisch: Männer, schwarz: betroffen. Nur wenn die Anlage vom Vater erbt wurde, kommt es zu Tumorbildungen, was die ausgefüllten Symbole anzeigen. Quadrate: Männer, Kreise: Frauen.

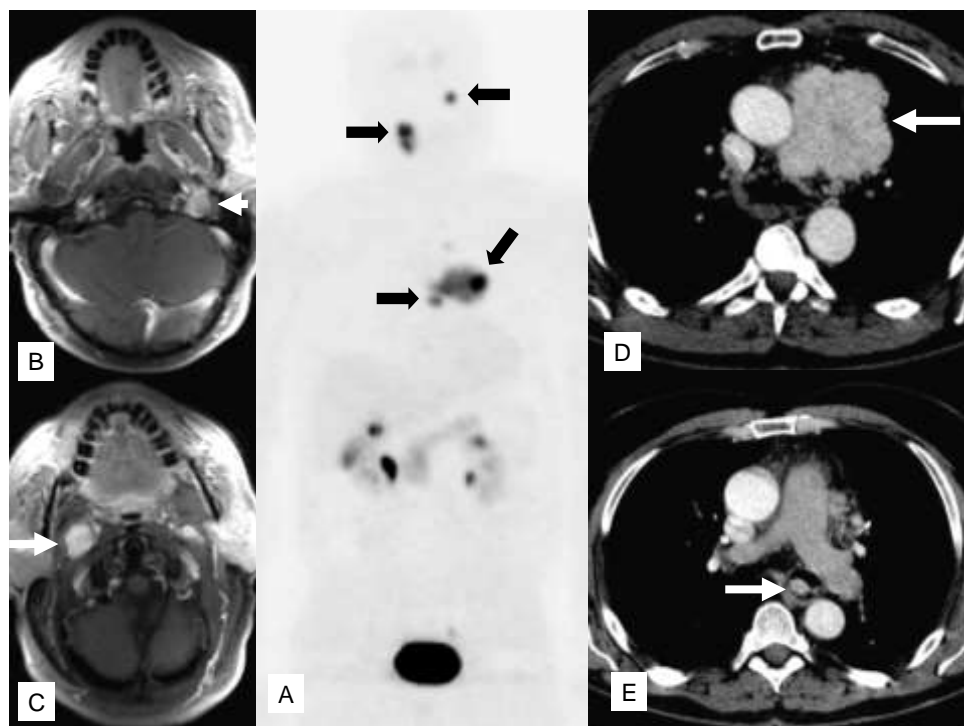


Abbildung 56

56jähriger Patient mit SDHD Mutation: A: 18Fluor DOPA PET mit beidseitigen Glomustumoren (obere 2 Pfeile) und zwei mediastinalen Phäochromozytomen (untere Pfeile). B und C: Glomustumoren entsprechend den oberen Pfeilen in A. D und E Thorakale (mediastinale Phäochromozytome entsprechend den unteren Pfeilen in A. A: Frontalansicht. B-E: Horizontale Ansicht, MRTs.

Aus: Reisch N et al. Der Internist 2009;50:27-35 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)



Abbildung 57

36-jähriger Patient mit SDHD Mutation.

Bei Z.n. Operation wegen eines Glomustumors findet sich erneut ein rechtsseitiger Glomus caroticum Tumor (oben links sowie oberer der 2 Pfeile), ein linksseitiges Phäochromozytom (links zweites Bild von oben) und ein sehr kleines thorakales Phäochromozytom zwischen der Arteria pulmonalis und der Hauptschlagader (links beide untere Bilder – einmal als CT Angiographie, darunter als MR Angiographie). Rechts oben 18Fluor DOPA PET; Man sieht deutlich den Glomus caroticum Tumor und den herznahen Tumor (Pfeile), dagegen ist im linken Oberbauch nur eine Hintergrundaktivität zu erkennen, keine Tumor-verdächtige Speicherung.

### **Das Paragangliom Syndrom Typ 2 (PGL 2)**

Patienten mit Paragangliom Syndrom Typ 2 haben Mutationen im SDHAF2 Gen. Bisher ist nur eine Mutation in diesem Gen beschrieben worden. Sie liegt in der unmittelbaren Nähe von Exon 4 und lautet SDHAF2 c.232G>A (p.Gly78Arg).

Alle Patienten mit PGL 2 hatten ausschließlich Glomustumoren.

Das Alter bei Diagnose reicht von etwa 30 bis etwa 70 Jahren und liegt im Mittel bei etwa 40 Jahren. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.

Das PGL 2 wird autosomal dominant vererbt. Die Erkrankung tritt somit in jeder Generation und bei beiden Geschlechtern auf.

### **Das Paragangliom Syndrom Typ 3 (PGL 3)**

Patienten mit Paragangliom Syndrom Typ 3 (Abb. 59) haben Mutationen im SDHC Gen. Es handelt sich entweder um Mutationen in einem der 6 Exons, die man mit der Sequenzierung erfaßt, oder um große Ausbrüche mit Fehlen von einem oder mehreren Exons, die man mit der QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent Fragments) Methode erfaßt. Das PGL 3 ist selten.

Das PGL 3 ist charakterisiert durch das Auftreten von Glomustumoren. Im Freiburger Internationalen Phäochromozytom-Glomustumor-Register haben etwas mehr als 30 Patienten eine SDHC Mutation. Nahezu alle Personen hatten einen Glomustumor. Nur wenige Patienten hatten eine Familienanamnese für paraganglionäre Tumoren. Das Alter bei Erkrankung lag zwischen 30 und 70, im Mittel bei 40 Jahren. Somit sind Patienten mit SDHC Mutationen meistens nicht von Patienten mit Glomustumoren ohne Mutationsnachweis (sporadische Glomustumoren) zu unterscheiden.

Nach Analyse sehr vieler Patienten mit Phäochromozytomen mit fehlendem Nachweis einer SDHC Mutation war man zunächst der Ansicht, daß bei Phäochromozytomen keine SDHC Mutationen vorkommen. Inzwischen liegen Berichte von Mutationen des SDHC Gens bei solchen Patienten doch vor. Diese Patienten haben entweder Phäochromozytome in den Nebennieren, außerhalb der Nebennieren im Bauch oder im Brustkorb. Insgesamt handelt es sich um sehr wenige Fälle.

Das PGL 3 wird autosomal dominant vererbt. Die Erkrankung tritt somit in jeder Generation und bei beiden Geschlechtern auf. Vermutlich ist die Penetranz der Erkrankung niedrig, wodurch sich erklären ließe, daß die Familienanamnese häufig unergiebig ist.

Ein Beispiel für einen Befund bei Paragangliom Syndrom Typ 3 ist in Abbildung 58 wiedergegeben.

Eine Tabelle mit Mutationen des SDHC Gens, die im Freiburger Labor gefunden wurden, findet sich im Abschnitt 23.

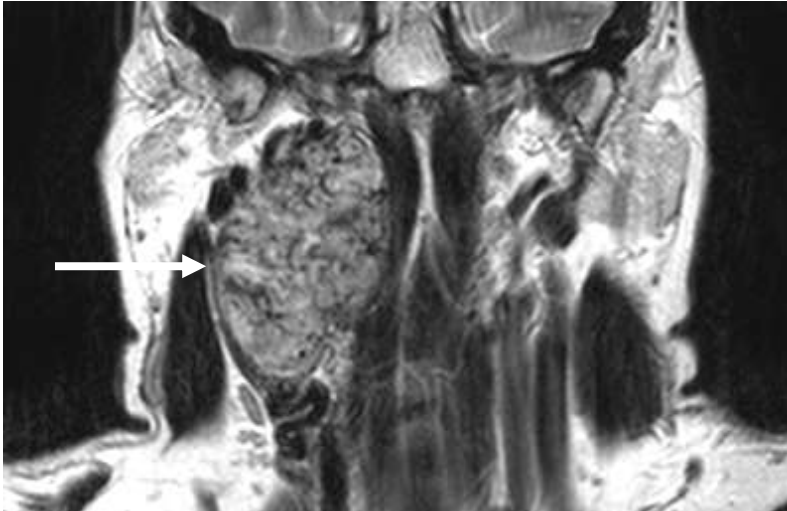


Abbildung 58

37-jähriger Patient mit SDHC Mutation. Rechtsseitiger Glomus jugulare Tumor. Zustand nach Operation (inkomplett) und Bestrahlung (ohne Effekt).

Aus: Schiavi F et al JAMA 2005;294:2057-63 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages (zur vollständigen Referenz siehe Literaturverzeichnis)

### **Das Paragangliom Syndrom Typ 4 (PGL 4)**

Patienten mit Paragangliom Syndrom Typ 4 (Abb. 59 – 61) haben Mutationen im SDHB Gen. Es handelt sich entweder um Mutationen in einem der 8 Exons, die man mit der Sequenzierung erfaßt, oder um große Ausbrüche mit Fehlen von einem oder mehreren Exons, die man mit der QMPSF (Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments) Methode erfaßt. Das PGL 4 ist nach dem PGL 1 das zweithäufigste der Paragangliom Syndrome.

Typischerweise haben Patienten mit PGL 4 Phäochromozytome außerhalb der Nebennieren und/oder Glomustumoren. Häufig haben die Patienten nur einen Tumor.

Im Freiburger Register finden sich über 200 Personen mit einer Mutation des SDHB Gens. Davon haben aber nur etwa zwei Drittel ein Phäochromozytom oder einen Glomustumor entwickelt. Ein weiteres Drittel sind verwandte Mutationsträger, die keine Tumoren entwickelt haben. Das Alter bei Diagnose reicht von 15 bis 70 Jahre und liegt im Mittel bei etwa 40 Jahren. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.

Glomustumoren wurden bei etwa einem Drittel der Patienten gefunden. Davon waren etwa die Hälfte im Glomus caroticum lokalisiert. Sehr wenige der Patienten hatten mehrere Glomustumoren.

Phäochromozytome hatten etwa die Hälfte der Patienten. Davon hatten Tumoren in den Nebennieren nur etwa ein Drittel. Außerhalb der Nebennieren, aber im Bauch gelegene Phäochromozytome hatten zwei Drittel der Patienten. Von den Phäochromozytom Patienten hatten 10% mehrere Phäochromozytome. Im Brustkorb gelegene (thorakale) Phäochromozytome hatten ebenfalls 10% der Patienten.

Bösartige Phäochromozytome oder Glomustumoren lagen bei fast einem Drittel der Patienten vor.

Als Besonderheit darf gelten, daß beim PGL 4 Nierenkarzinome auftreten können. Dies ist bislang allerdings nur für wenige Familien beschrieben worden. Bei der MRT Untersuchung des Bauches ist somit sorgfältig nach Nierenveränderungen zu fahnden.

Das PGL 4 wird autosomal dominant vererbt. Die Erkrankung tritt somit in jeder Generation und bei beiden Geschlechtern auf. Vermutlich ist die Penetranz der Erkrankung niedrig, wodurch sich erklären ließe, daß die Familienanamnese häufig unergiebig ist.

Beispiele von Befunden beim PGL Syndrom Typ 4 sind in den Abbildungen 59 bis 61 wiedergegeben.

Eine Tabelle zu Mutationen des SDHB Gens, die im Freiburger Labor gefunden wurden, findet sich im Abschnitt 23.



Abbildung 59

18-jähriger Patient mit SDHB Mutation und Phäochromozytom vor der Harnblase. 5 Jahre Kreislaufprobleme, auch nach dem Urinlassen. Tumor als Gelegenheitsbefund bei der urologischen Abklärung wegen Hochdruck gefunden. Endoskopisch erfolgreich komplett entfernt ohne Eröffnung der Harnblase.

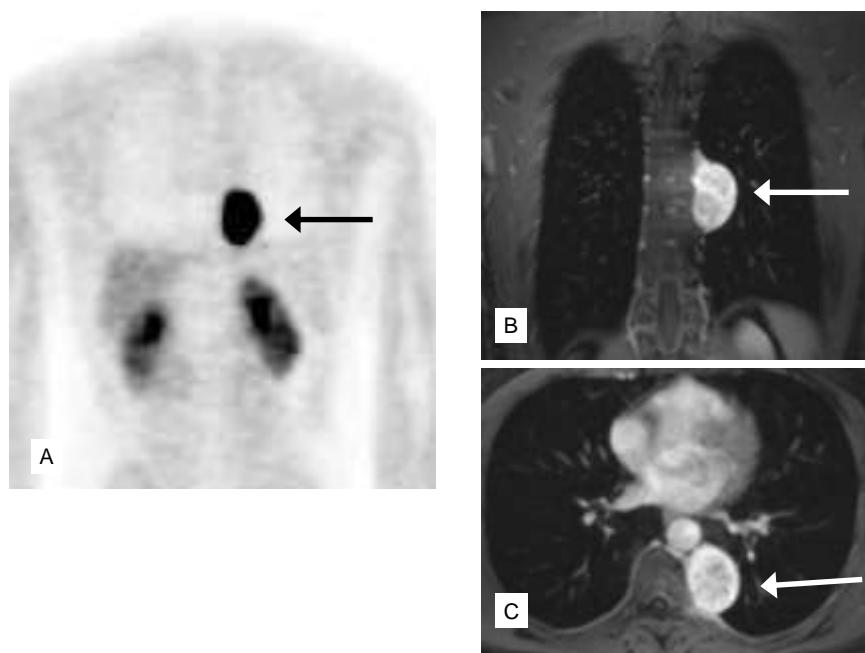


Abbildung 60

45-jähriger Patient mit SDHB Mutation und thorakalem Phäochromozytom. Darstellung mittels 18Fluor DOPA PET (A) und MRT in 2 Ebenen (B, C); der Tumor ist durch das Kontrastmittelgut angefärbt. Erfolgreiche endoskopische Operation.



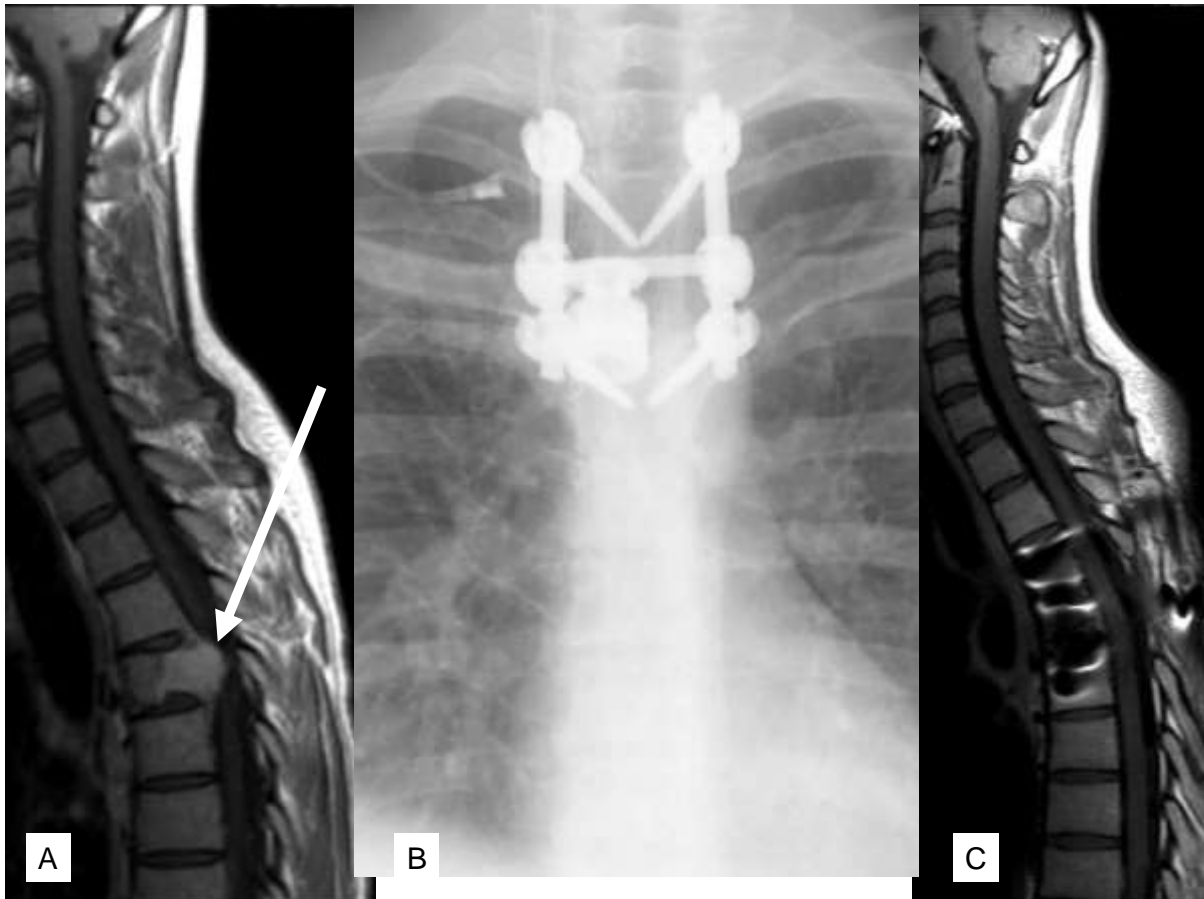


Abbildung 61

28jährige Patientin mit SDHB Mutation und malignem Phäochromozytom. Linkes Bild zeigt eine Knochenmetastase (Pfeil) in einem Wirbelkörper. Der Wirbelkörper wurde entfernt und durch eine Titanprothese ersetzt (mittleres und rechtes Bild), ohne Nervenschädigungen und ohne Verminderung der Körpergröße

Untersuchungen von Personen mit SDHB und SDHD Mutationen anhand von Daten des European-American-Pheochromocytoma-Paraganglioma-Registry wurden von uns kürzlich zur altersbezogenen Penetranz durchgeführt (Abb. 62A und 62B). Es zeigte sich eine unterschiedliche Penetranz für Tumoren in den Regionen Schädelbasis-Hals, Thorax und Abdomen-Becken (Abb. 62A). Dramatisch ist der Unterschied für die Penetranz zwischen Indexpatienten und deren Verwandten im Vergleich zu Indexpatienten und Verwandten mit SDHD Mutationen (Abb. 62B)

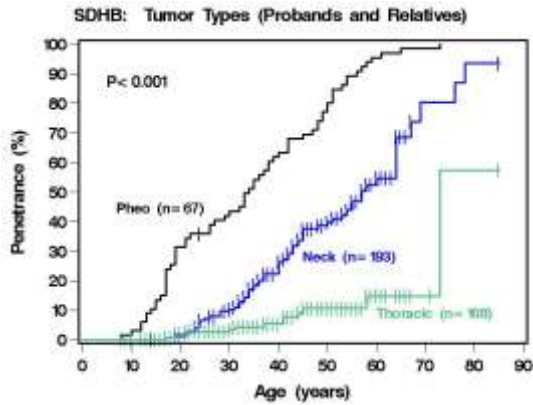


Abb. 62A

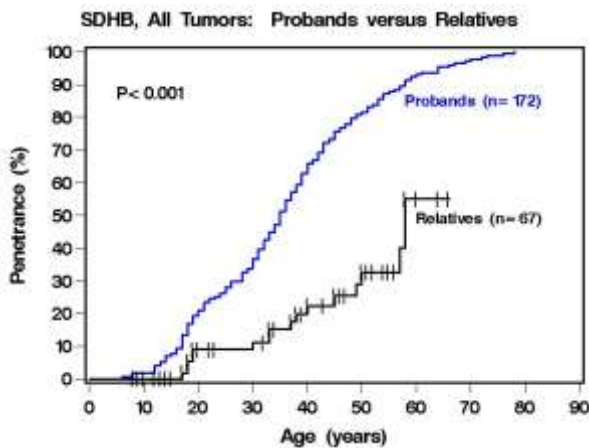


Abb. 62B

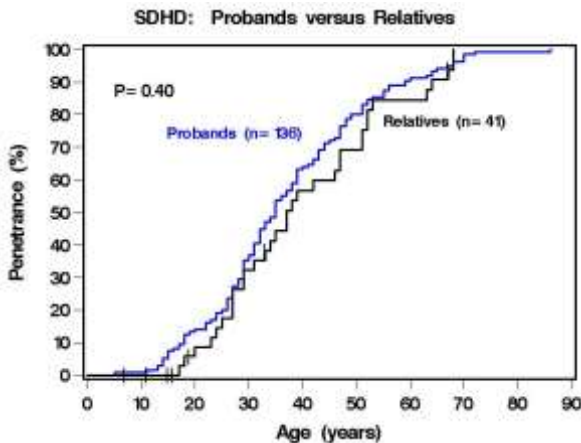


Abb. 62C

Abbildung 62

Altersbezogene Penetranz bei Patienten mit Mutationen von SDHB und SDHD

A: Risiko für Phäochromozytome des Bauchraumes (Pheo) Glomustumoren (Neck) und im Brustkorb gelegene Tumoren (Thorax) bei Trägern von SDHB Mutationen: Man sieht, daß bis zum 50. Lebensjahr ca. 75% Tumoren im Bauch, ca. 40% Glomustumoren und Ca. 10% Tumoren im Brustkorbbereich hatten.

B: Tumorzusammenhang bei Trägern von SDHB Mutationen; Vergleich von Indexpatienten und Verwandten: Es findet sich ein erheblicher Unterschied für die Prävalenz; bis zum 50. Lebensjahr hatten 80% der Indexpatienten aber nur 30% der Verwandten Tumoren.

C: Tumorzusammenhang bei Trägern von SDHD Mutationen; Vergleich von Indexpatienten und Verwandten: Es findet sich ein identisches Risiko für Indexpatienten und Verwandte.

### **Vorsorgeuntersuchungen bei Patienten mit PGL 1 und PGL 4**

Alle Mutationsträger (mit Ausnahme der Nachkommen von weiblichen SDHD Mutationsträgern) sind einer klinischen Vorsorgeuntersuchung zu unterziehen. Das Vorsorgeprogramm zielt auf die Erkennung von Phäochromozytomen und Glomustumoren in allen Körperregionen, d.h. im Hals-Schädelbasis -Bereich, Brustkorb, Bauch und Becken. Als Standardprogramm darf gelten:

Tabelle 6 Vorsorgeprogramm bei den Paragangliom Syndromen Typ 1- Typ 4

MRT von Schädelbasis und Hals

MRT des Thorax

MRT des Bauches einschließlich des Beckens

Katecholamine oder Metanephrine in Plasma oder im 24 h Urin

Dieses Standardprogramm kann nach verschiedenen Gesichtspunkten abgeändert werden:

Eine nuklearmedizinische Untersuchung mittels 123Jod-MIBG, 18Fluor-DOPA oder Octreoscan kann bei geringerer Sensitivität die MRTs ersetzen.

Eine Szintigraphie kann mit einem MRT mit einer CT Untersuchung kombiniert werden. Dies erfolgt beim sog. 18Fluor DOPA PET CT.

Da die Krankenkassen derzeit nur die Abbildung einer Körperregion pro Tag vergüten, beinhaltet das MRT Programm 3 Tage, dagegen die 18Fluor DOPA PET CT untersuchung nur einen Termin.

Bei Trägern von Mutationen des SDHC Gens ist einmal eine Untersuchung von Thorax und Abdomen zu empfehlen. Danach ist eine Beschränkung auf die Schädelbasis-Hals-Region möglich, weil bei Trägern dieser Mutationen nahezu ausschließlich Glomustumoren auftreten.

### **Nachsorgeprogramm bei Patienten mit PGL 1 und PGL 4**

Die Nachsorge für Patienten, bei denen nach einer Tumor-Operation eine Mutation im SDHB oder SDHD-Gen festgestellt wurde, besteht aus dem jeweiligen – vor der Operation nicht durchgeführten - Restprogramm.

Wichtig ist, daß Patienten mit Paragangliom Syndromen in regelmäßiger Kontrolle bleiben. Die zeitlichen Abstände und der Umfang des Kontrolluntersuchungsprogramms ist bislang von Zentrum zu Zentrum international verschieden. Derzeit erscheint vertretbar:

Bei Patienten mit PGL 1 sollten Untersuchungen zunächst jährlich mit komplettem Programm erfolgen. Sofern einzelne Körperregionen nicht betroffen sind, können hier die Intervalle vergrößert werden. Bei Patienten ohne Manifestation erscheinen Untersuchungsintervalle von 3 Jahren gerechtfertigt.

Bei Patienten mit PGL 4 ist wegen des vermehrten Auftretens bösartiger Phäochromozytome eine Verlängerung der Intervalle über 1 Jahr hinaus sorgsam zu bedenken. Andererseits zeigen viele Patienten mit PGL 4 über Jahre keine erneuten Tumoren. Erstaunlicherweise findet man bei Verwandten, die als Mutationsträger im Rahmen von genetischen Familienuntersuchungen erkannt werden, nicht selten und auch bei vorgerücktem Alter keinerlei Tumoren. Für solche Personen erscheinen Intervalle von 3 Jahren ausreichend.

### **Vorsorge- und Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit PGL 2 und PGL 3**

Patienten mit PGL 2 und PGL 3 sind selten. Es liegen somit nur wenig Erfahrungen vor, auf die sich Empfehlungen für die Vor- und Nachsorge stützen. Dies gilt insbesondere für das PGL 2.

Beim PGL 3 ist zu empfehlen, daß nach Feststellung der Mutation im SDHC Gen einmal das komplette autonome Nervensystem mittels eines radiologischen oder eines kombiniert nuklearmedizinisch-radiologischen Untersuchungsprogramms abgebildet wird. Mehrfachtumoren und bösartige Glomustumoren sind beim PGL 3 extrem selten. Hieraus darf abgeleitet werden, daß die Nachsorgeuntersuchungen in längeren Intervallen, d.h. von etwa 3 Jahren ausreichend erscheinen.

Die Kenntnis der Paragangliom Syndrome beruht derzeit auf systematischen Daten von nur wenig mehr als 10 Jahren. Neue Publikationen können wichtige Hinweise für eine abweichende Gestaltung der Vor- und Nachsorge geben.

## 19. Sondersituationen

### Phäochromozytom in der Schwangerschaft

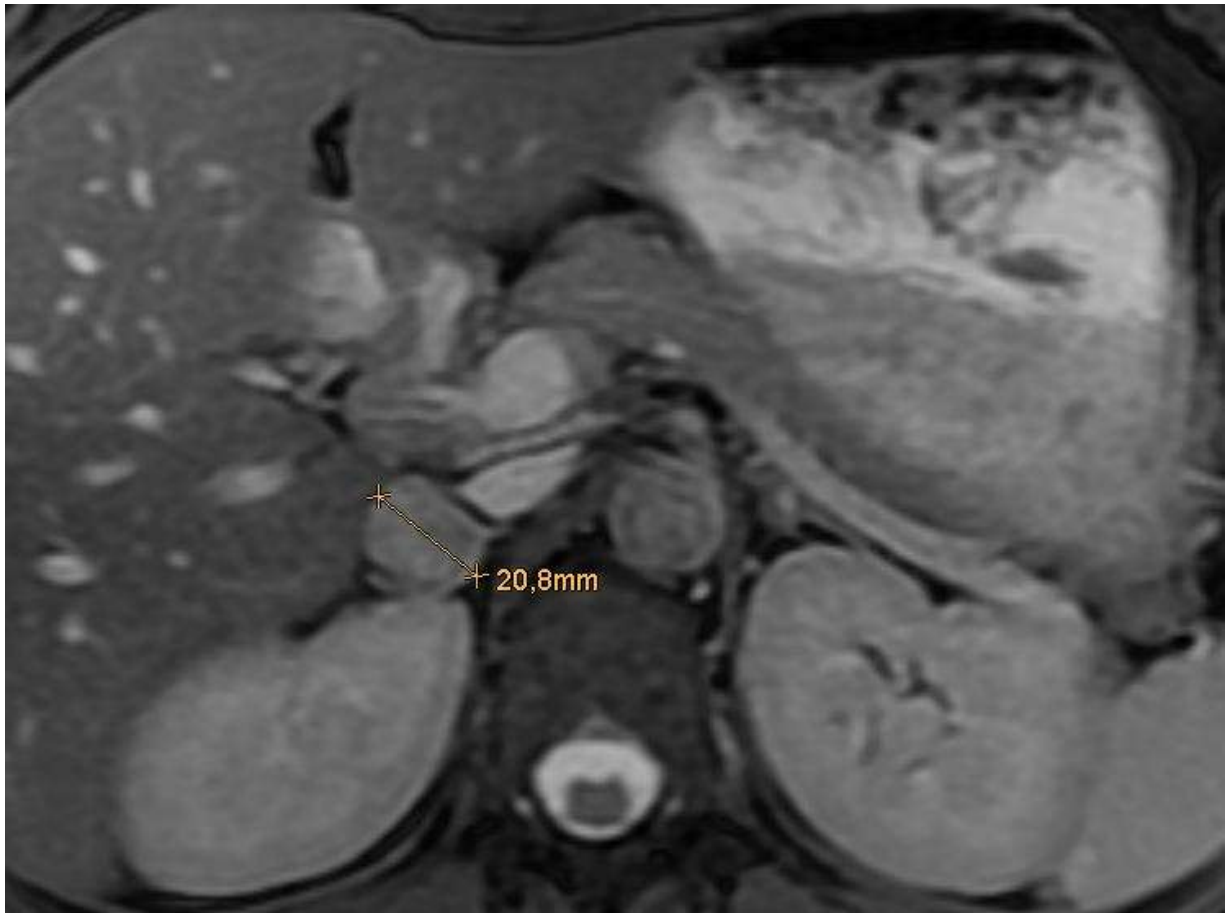
Ein Auftreten des Phäochromozytoms während einer Schwangerschaft ist zwar sehr selten, aber eine brisante Situation. In der Literatur und auch im Freiburger Internationalen Europäisch-Amerikanischen Register sind solche Fälle bekannt. Der Verlauf kann lebensgefährlich sein.

Patienten aus neuerer Zeit, für die solche Situationen mittels moderner Verfahren dokumentiert sind, sind selten. Abbildung 63 zeigt eine Patientin, die in der 38. Schwangerschaftswoche aufgenommen wurde. Der Blutdruck war zuvor regelmäßig bei den Schwangerschaftskontrollen dokumentiert worden und normal. Die Diagnose lautete zunächst Eklampsie. Auffällig war, daß die bei Eklampsie häufig beobachtete erhöhte Eiweißausscheidung im Urin fehlte. Es wurde nach einer Verengung der Nierenarterie gefahndet und dabei zufällig ein Nebennierentumor entdeckt.

Ein anderer Fallbericht stammt aus dem Jahr 1979. Dabei kam es zu einem dramatischen Zusammentreffen von Schwangerschaft und Phäochromozytom. Die 22-jährige Patientin hatte 6 Monate lang immer wieder starke Beschwerden. Es traten massive Koopfescherzen auf, ganz anders als die ihr gut bekannte Migräne. Dazu hatte sie massive Schwitzattacken. Der Blutdruck war deutlich erhöht. Gemessen wurden Werte bis zu 280/120 mmHg. In der 29. Schwangerschaftswoche wurde die Diagnose Phäochromozytom vermutet und anhand erhöhter Katecholaminwerte gesichert. Im Ultraschall wurde eine Raumforderung der rechten Nebenniere festgestellt. In der 33. Schwangerschaftswoche erfolgten dann Kaiserschnitt und Entfernung des Phäochromozytoms in einer großen Operation. Kind und Mutter überlebten wohlbehalten. Bei der Mutter wurde Jahre später erkannt, daß bei ihr eine von Hippel-Lindau Erkrankung als Grundlage des Phäochromozytoms vorlag. Wie so oft beim Phäochromozytom ist die Deutung der Beschwerden und Befunde entscheidend. Die früher hochgefährliche Operation kann inzwischen auch endoskopisch mit niedrigem Risiko für Mutter und Kind günstigerweise im 2. Drittel der Schwangerschaft durchgeführt werden.

## Abbildung 63

Patientin mit Phäochromozytom der rechten Nebenniere 2 x 2,5 cm groß. Aufnahme 10 Tage nach Kaiserschnitt. Der Tumor wurde erst in der 38. Schwangerschaftswoche aktiv.



### Phäochromozytom bei Kindern und Jugendlichen

Das Auftreten eines Phäochromozytoms bei Kindern und Jugendlichen wirft in besonderer Weise die Frage nach der Ursache (Ätiologie) auf. Wie bei den verschiedenen Phäochromozytom-assoziierten Syndromen jeweils erwähnt, kann sich ein Phäochromozytom schon in frühem Lebensalter als Ausdruck eines dieser Syndrome entwickeln. Das Alter ist somit deutlich niedriger als bei Patienten mit sporadischem Phäochromozytom, bei dem eine Ursache nicht erkennbar ist. Die Auswertung des Internationalen Freiburger Registers zeigt, dass ein Phäochromozytom bei Kindern (4-10 Jahre) in über 90% und bei Jugendlichen (11-18 Jahre) in 70% der Fälle im Rahmen eines Syndroms auftritt. Somit können bei der ganz überwiegenden Zahl von Patienten mit Phäochromozytomen in dieser Altersgruppe Mutationen nachgewiesen werden. Von der Häufigkeit her führen mit Abstand Mutationen des VHL-Gens.

Von großer Bedeutung ist die Verlaufskontrolle bei Kindern, weil nach Jahren noch erneut Phäochromozytome auftreten können (Abb. 63 a). Die von uns 2013 publizierten Daten zeigen, daß noch nach 30 Jahren erneut Phäochromozytome auftraten. Dies ist allerdings am häufigsten in den ersten 10 Jahren nach der Operation.

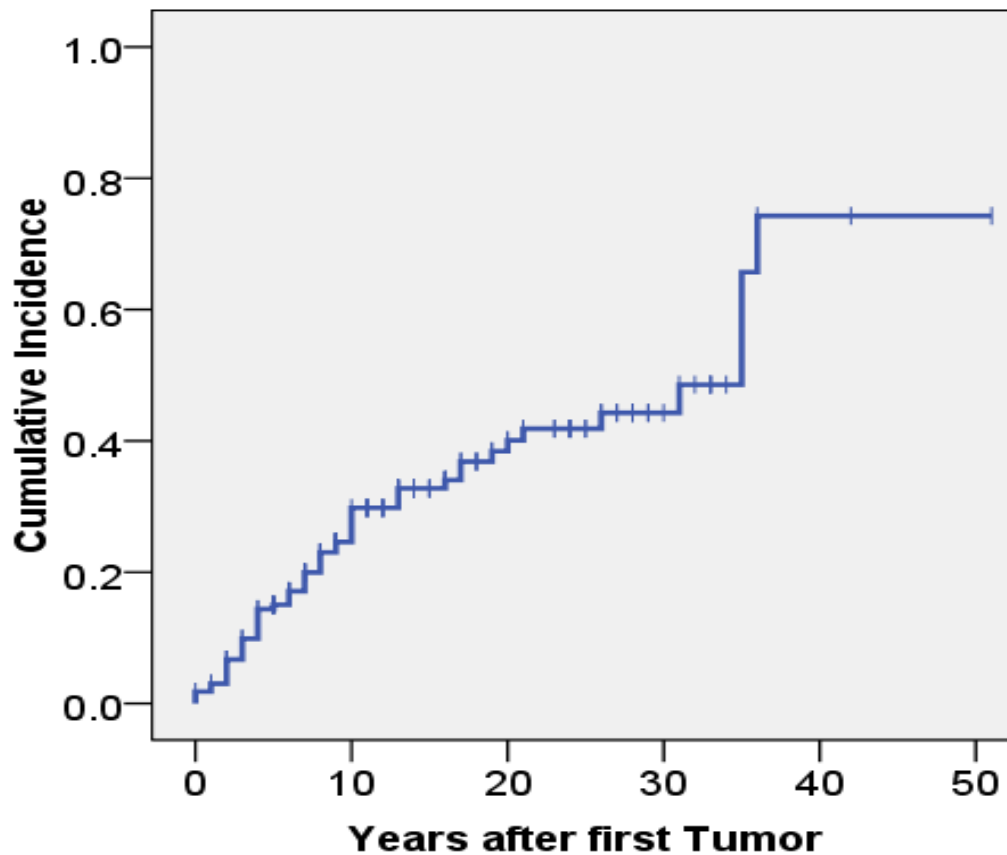


Abb. 63a

Auftreten von erneuten Phäochromozytomen bei Zustand nach Erstoperation vor dem 18. Lebensjahr. Bis etwa zum 12. Lebensjahr findet sich ein stetiger Anstieg, danach eine Abflachung der Kurve.

## 20. Neue Kandidatengene bei erblichen Phäochromozytomen

Wenn auch bei Verwandten ein Phäochromozytom oder ein Glomustumor gesichert ist, sind Mutationen in einem Gen bei allen Patienten mit Phäochromozytomen oder Glomustumoren zu erwarten. Dennoch gibt es immer noch solche Patienten, bei denen in den bisher bekannten Genen keine Mutation gefunden wurde. Nicht so sicher aber sehr wahrscheinlich ist es, daß Mutationen bei solchen Patienten vorliegen, die mehrere Tumoren haben oder die sehr jung, d.h. unter 20 Jahren bei Diagnose sind. Auch bei diesen Patienten ist in einem kleinen Anteil der Mutationsnachweis nicht gelungen.

Einige Gene wurden nach 2010 identifiziert, die Ursache von erblichen Phäochromozytomen und Paragangliomen (Glomustumoren) sein können. Die Zahlen an Patienten, die Mutationen in diesen Genen haben ist auch Ende 2014 noch klein. Bisher sind zu diesen Genen keine umfassendenden Serien vorgelegt worden, die die Charakteristika dieser Patienten so gut beschreiben, daß eine Abgrenzung gegenüber Patienten mit Mutationen in den „klassischen“ Genen möglich ist. Für diese Fragen eignet sich eine Suche im Internet, um zukünftige Berichte zu finden.

Zu den neuen Genen gehören:

**TMEM127 Gen:** Patienten mit Mutationen des TMEM127 Gens haben offenbar überwiegend Tumoren in den Nebennieren. Einzelne Patienten hatten auch Tumoren außerhalb der Nebennieren im hinteren Bauchraum oder Glomustumoren.

**MAX Gen:** Patienten mit Mutationen des MAX Gens haben offenbar überwiegend Phäochromozytome der Nebennieren.

**FH Gen:** Die Patienten sollen gehäuft maligne paraganglionäre Tumoren aufweisen.

**SDHAF2 Gen:** Die Patienten haben offenbar immer Glomustumoren.

**SDHA Gen:** Eine Analyse einer größeren Patientenzahl steht aus.

**EPAS1 (HIF2A)** Eine Analyse einer größeren Patientenzahl steht aus.



## 21. Die Benennung der Mutationen

### Genetische Grundlagen

Die molekulare Genetik hat zum Ziel, Veränderungen der Erbanlagen zu finden, die die Erkrankungen verursachen. Es werden dabei bestimmte Kandidatengene auf Mutationen analysiert. Mit einem Mutationsnachweis ist dann die Frage geklärt, warum ein Patient eine Tumorerkrankung hat. Die entscheidende Perspektive ist, auch beschwerdefreien Mutationsträgern eine gute Vorsorge anzubieten, die auf das veränderte Gen bzw. auf die spezielle Mutation ausgerichtet ist. Mit dem Mutationsnachweis ist verbunden, daß der Patient über das Risikospektrum, das damit gegeben ist, informiert werden muss. Die komplexen Inhalte dieser Risikospektren sind im Rahmen einer Humangenetischen Beratung mitzuteilen und zu vermitteln. Der Patient sollte dann zum klinisch tätigen Arzt zurückkehren, der das Risikospektrum erneut erläutert und das Vorsorgeprogramm bzw. Nachsorgeprogramm festlegt und die einzelnen Untersuchungen durchführt.

Um zu verstehen, was eine fehlerhafte Erbanlage ist, ist etwas Grundwissen notwendig. Die nachfolgenden Informationen sollen diese Grundlagen erläutern und das Verständnis der Mutationen ermöglichen.

### Die Chromosomen

Die Gene sind auf den 46 menschlichen Chromosomen, 22 Paare, also 44 Autosomen, und 2 Geschlechtschromosomen, lokalisiert. Sie werden nummeriert nach ihrer Größe; das größte ist Chromosom 1. Die Geschlechtschromosomen werden mit X (weiblich) und Y (männlich) benannt. Frauen haben zwei X Chromosomen, Männer ein X und ein Y Chromosom als 23. Chromosomenpaar.

Bei der Färbung nach Giemsa sieht man auf den Chromosomen ein Bandenmuster, das an der zentralen Stelle, dem Zentromer, beginnend mit Ziffern belegt ist. Die Chromosomen bestehen aus Zentromer, einem kurzen (p) und einem langen Arm (q). Einige der Banden lassen sich in Sub-Banden unterteilen. Die Subbanden erhalten nachgestellte Ziffern. Hierdurch erklärt sich die Lokalisationsangabe z.B. des SDHD-Gens auf #11q2.3, das heißt: Chromosom 11, langer Arm, Bande 2, Subbande 3.

Die Chromosomenstruktur ist mit dem Lichtmikroskop nicht erkennbar. Sie bestehen aus 2 spiralförmig gewundenen Strängen, die durch Phosphat- und Zuckerreste

miteinander verbunden sind. Die Einzelstränge bestehen aus Desoxyribonukleinsäuren (desoxiribonucleid acid = DNA). Mit den Basen (Nukleotiden) Guanin G, Adenin A, Thymin T und Cytosin C.

### Die DNA und die dazugehörigen Aminosäuren

Bausteine der DNA sind 4 Basen, und die erwähnten Zucker- und Phosphat-Reste. Eine Base zusammen mit einem Zucker- und Phosphatrest nennt man Nucleotid. Die DNA ist somit durch die Abfolge der 4 Basen charakterisiert und definiert. Die Basen sind Guanin, Adenin, Thymin und Cytosin, abgekürzt G, A, T und C (Abb. 64).

Die DNA enthält die Informationen für die Eiweiße (Proteine). Diese Informationen sind für jedes Protein durch das jeweilige Gen genau festgelegt. Die Gene bestehen somit aus DNA mit ihren kleinsten Bausteinen, den Nucleotiden und damit den verschiedenen Basen, deren Zahl und Abfolge die Proteingröße und wiederum deren Bausteine, die Aminosäuren in verschlüsselter Form beinhalten. Es gibt 20 Aminosäuren, deren Schlüssel die menschliche DNA ist. Die chemischen Strukturformeln sind in Abb. 66 wiedergegeben. Für die Aminosäuren werden Abkürzungen gebraucht, entweder mit jeweil 3 Buchstaben oder mit 1 Buchstaben (Tabelle 7, Abb. 65). Die Verschlüsselung der Aminosäuren durch die DNA erfolgt so, dass immer 3 Nucleotide (Basen) für eine Aminosäure stehen. Dies nennt man den genetischen Code.

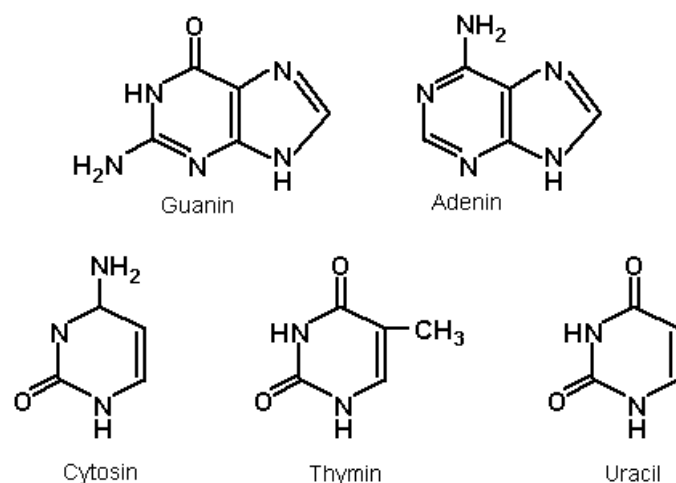
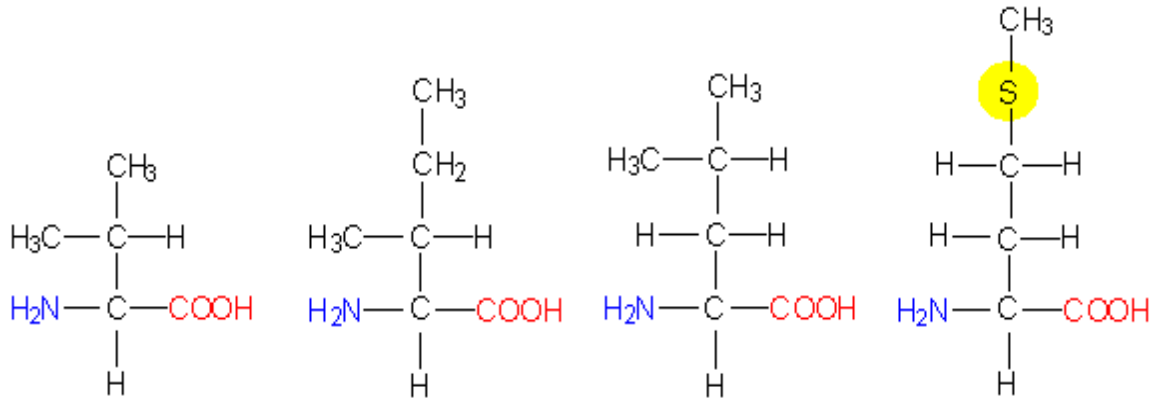


Abb. 64 Die Basen der DNA: Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T). Bei der RNA ist Thymin durch Uracil (U) ersetzt.

<b>Aminosäure</b>	<b>3- Buchstaben Code</b>	<b>1- Buchstaben Code</b>	<b>Aminosäure</b>	<b>3- Buchstaben Code</b>	<b>1- Buchstaben Code</b>
1. Alanin	Ala	A	11. Leucin	Leu	L
2. Arginin	Arg	R	12. Lysin	Lys	K
3. Asparginsäure	Asp	D	13. Methionin	Met	M
4. Aspargin	Asn	N	14. Phenylalanin	Phe	F
5. Cystein	Cys	C	15. Prolin	Pro	P
6. Glutamin	Glu	E	16. Serin	Ser	S
7. Glutaminsäure	Gln	Q	17. Threonin	Thr	T
8. Glycin	Gly	G	18. Tryptophan	Trp	W
9. Isoleucin	Ile	I	19. Tyrosin	Tyr	Y
10. Histidin	His	H	20. Valin	Val	V

Tab. 7:  
Abkürzungen der einzelnen Aminosäuren.

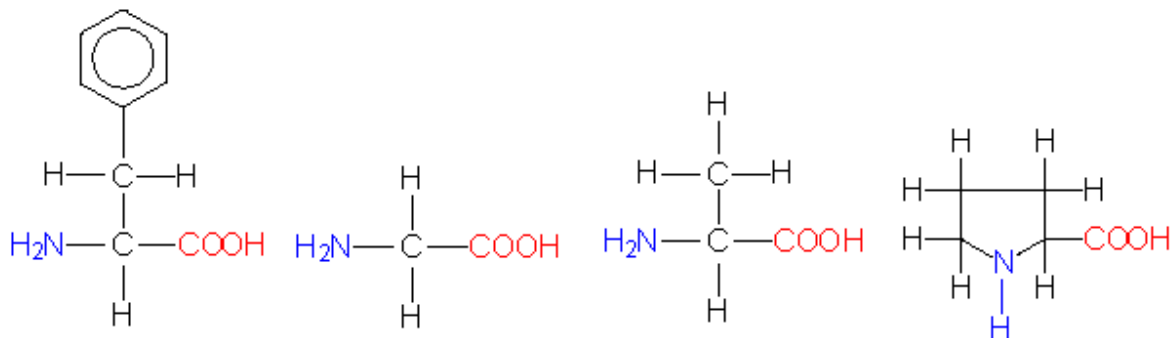


Valin  
(Val; V)

Isoleucin  
(Ile; I)

Leucin  
(Leu; L)

Methionin  
(Met; M)

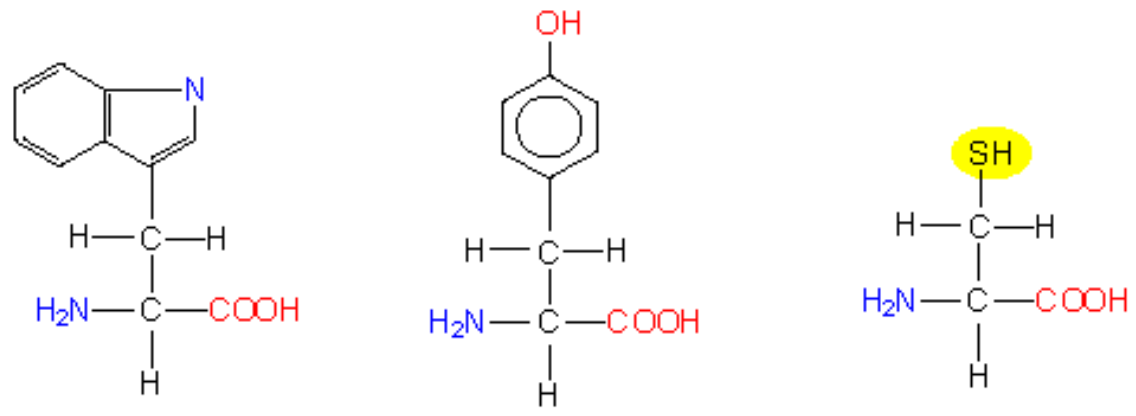


Phenylalanin  
(Phe; F)

Glycin  
(Gly; G)

Alanin  
(Ala; A)

Prolin  
(Pro; P)



Tryptophan  
(Trp; W)

Tyrosin  
(Tyr; Y)

Cystein  
(Cys; C)

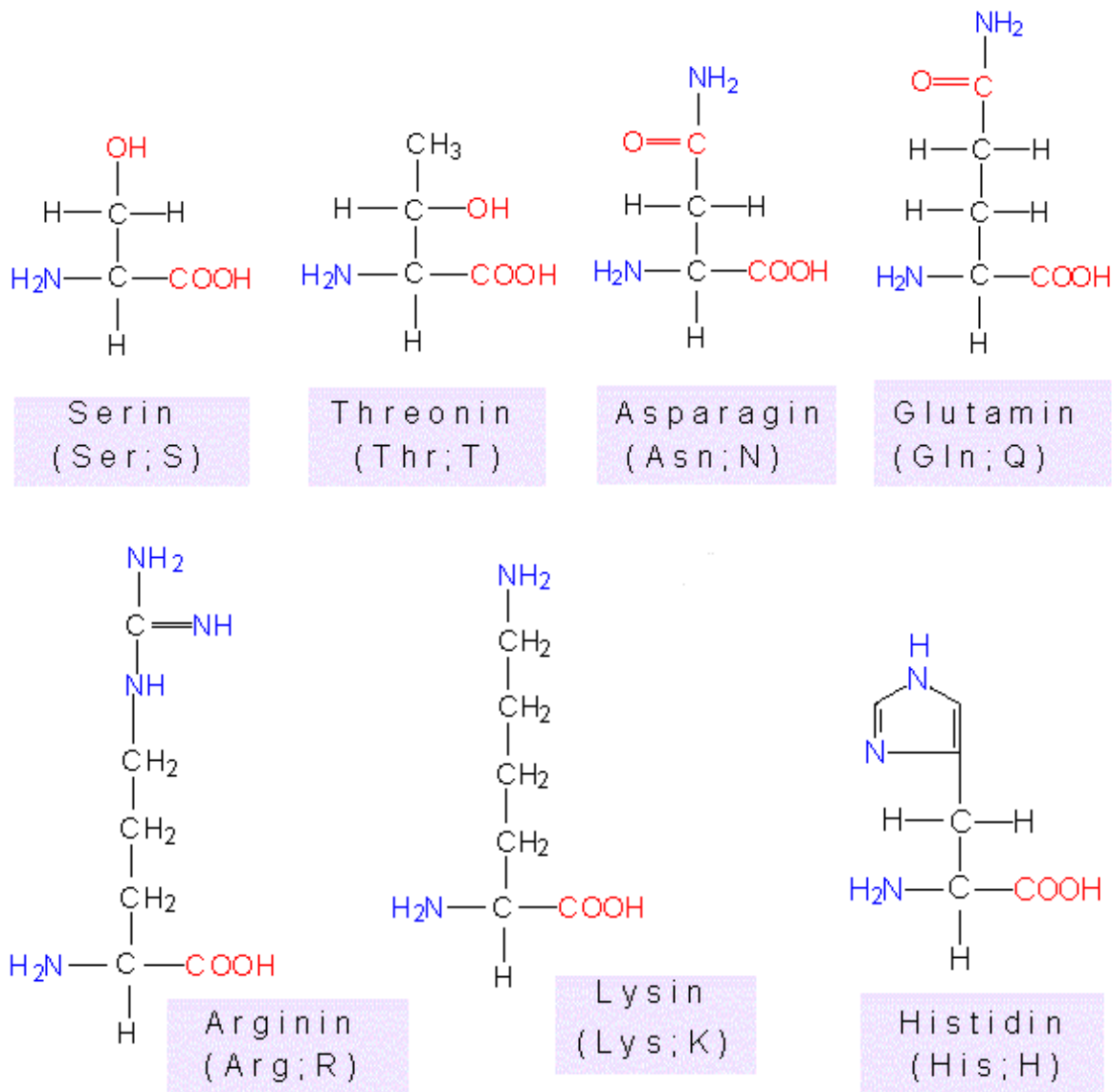


Abb. 65  
Die chemischen Strukturformeln der essentiellen Aminosäuren

### Der genetische Code

Der genetische Code ist die Grundlage für die moderne Humangenetik und darüber hinaus für alle biologischen und medizinischen Fragen von Bedeutung. Eine Veränderung des genetischen Codes führt zur Bildung von abnormalen Proteinen. Kleinste Veränderungen können somit bedeutende Folgen haben.

Der genetische Code ist definiert durch die Abfolge von den Basen der DNA. Jeweils 3 Basen, z.B. ATC oder TCC oder GGG definieren, man sagt codieren eine Aminosäure (amino acid oder AA). Aus den 4 Basen A, T, C und G ergeben sich rechnerisch 64 verschiedene Kombinationen von 3 Basen, so genannte Triplets. Somit gibt es viel mehr Triplets als die 20 Aminosäuren. Der genetische Code

beinhaltet aber auch die Information für den Beginn und das Ende der Proteine. Der Beginn ist immer die Aminosäure Methionin, d.h. der Code ATG. Das Ende wird durch ein sogenanntes Stop Codon definiert. Dies ist entweder TGA, TAA oder TAG, die mit den Namen Opal, Ochre und Amber belegt sind. Somit stehen für die restlichen 19 Aminosäuren (Abb. 65) 60 verschiedene Triplets zur Verfügung. Hieraus ergibt sich, dass für einige Aminosäuren verschiedene Triplets (= Codons) codieren. Oder umgekehrt codieren zwischen ein und sechs verschiedene Triplets eine Aminosäure. Die Tatsache, dass einige Aminosäuren durch mehrere Triplets codiert werden, nennt man Degeneration des genetischen Codes (Abb. 66).

### **DNA, RNA, Exons, Introns, Promotor**

Die genomische DNA ist die DNA, die jede Zelle des Menschen, die einen Kern hat, enthält. Somit enthalten auch die weißen Zellen des Blutes, die Kerne haben und die Leukozyten genannt werden, genomische DNA. Genomische DNA wird für genetische Untersuchungen benötigt. Deshalb können diese Untersuchungen anhand von Blutproben durchgeführt werden.

Für den Protein- (Eiweiß-) aufbau muss die Information aus dem Kern zu anderen Strukturen der Zelle gebracht werden. Hierfür dienen Kopien von kleinen Abschnitten der genomischen DNA, die jedoch gering verändert sind: Anstatt der Base Thymin wird die Base Uracil abgekürzt U, eingesetzt. Deshalb heißen diese Informationsketten nicht DNA (Desoxyribonukleinsäure = desoxyribo nucleic acid) sondern RNA (Ribonukleinsäure = ribonucleic acid). Da die RNA die Information aus dem Zellkern bringt, wird sie messenger (=Boten) RNA oder mRNA genannt. Der beschriebene genetische Code wird somit durch die RNA übernommen und zum Eiweißaufbau umgesetzt; aus diesem Grund wird für den genetischen Code statt Thymin (T) (DNA) meist Uracil angegeben (RNA) (Abb. 66).

Gene bestehen aus einigen größeren DNA-Abschnitten, die bestimmte Strukturmerkmale haben. Diese Abschnitte nennt man Promotor, Exon(s) und Intron(s). Die meisten Gene haben mehrere Exons und entsprechend mehrere Introns, die mit nachgestellten Ziffern benannt werden. Der Promotor ist für das An- und Abschalten eines Gens da. Das 1. Exon beginnt mit einem Startcodon (ATG = Methionin). Das letzte Exon schließt mit einem Stopcodon (TGA, TAA oder TAG). Die Informationen für den Aufbau des jeweiligen Proteins enthalten nur die Exons. Die Bedeutung der Introns ist unbekannt. Die mRNA ist eine „Übersetzung“ der DNA aller

Exons eines Gens. Es müssen also die Informationen der Exons zusammengesteckt werden. Dies nennt man Splicing. Am Anfang und Ende der Introns findet sich hierfür eine Splice Stelle (Splice site). Diese Splice sites bestehen aus den 2 Nukleotiden (2 Basen plus Zucker und Phosphatrest) Cytosin und Guanin (CG), die immer am Anfang des Introns bzw. Adenin und Guanin (AG) am Ende des Introns lauten. Wenn man die mRNA zurückübersetzt, erhält man die DNA eines Gens, die ausschließlich die DNA der Exons ist. Die DNA, die die codierende Information enthält, nennt man auch cDNA. Die cDNA ist ein Laborprodukt oder auch eine gedankliche Konstruktion, die der Benennung oder Zählung der Nukleotide (Basen) dient. Wenn man sich also denn Aufbau eines Gens ansehen will, so sucht man nach der jeweiligen cDNA. Die cDNA aller bekannten Gene und weitere Informationen zu den jeweiligen Genen stehen in speziellen Datenbanken im Internet.

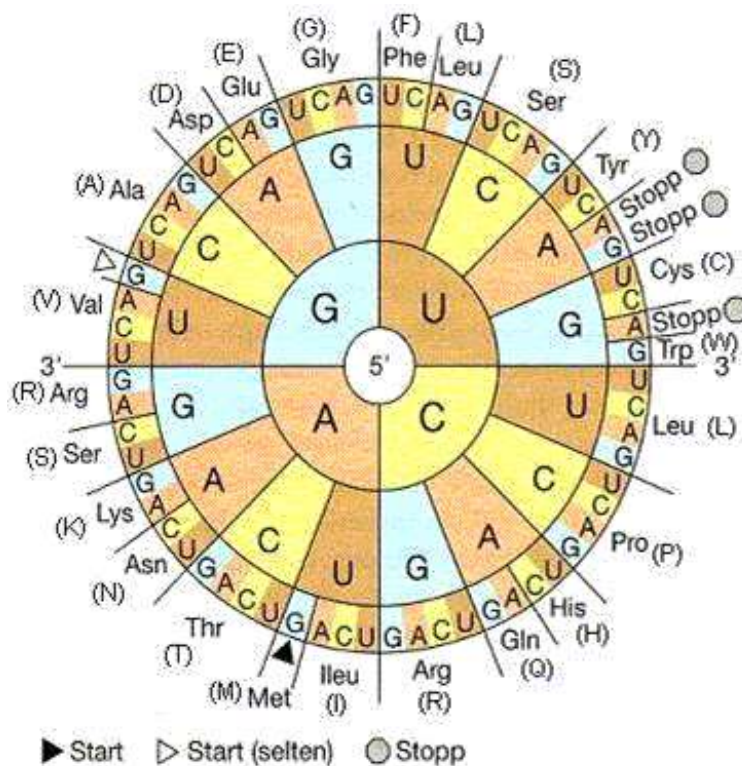


Abb. 66 Genetischer Code In den farbigen Feldern sind die Basen der RNA eingetragen. Triplets sind von innen nach außen zu lesen. So bedeutet beispielsweise das Triplet CAC, daß es für die Aminosäure Histidin (3buchstabig His, 1buchstabig H) codiert. Die Aminosäuren sind im äußeren Kreis mit ihren 3buchstabigen und 1buchstabigen Abkürzungen eingetragen. Da Uracil (U) als Base bei der RNA im Gegensatz zur DNA mit Thymin (T) als Base Bestandteil ist, ist in der Abbildung U in T zu übersetzen, wenn man die Angaben bei Mutationen verstehen will. Für die Aminosäurenabkürzungen siehe Tab. 7. Aus: Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R. - Berlin / Heidelberg / New York (Springer) 1970 mit freundlicher Erlaubnis des Verlages

### **DNA Varianten und ihre Ortung in der cDNA und in den Codons**

Die Abfolge der Basen nennt man Sequenz. Die Untersuchung der Basenabfolge nennt man entsprechend Sequenzierung. Die Sequenzierung dient somit entweder dem Nachweis eines Normalbefundes oder von Abweichungen (sog. Varianten). Die normale Sequenz nennt man auch Wildtyp oder Englisch wild type.

Wenn eine Abweichung festgestellt wird, ist sie entsprechend zu lokalisieren, zu orten. Hierzu wird die Zählung der Basen der cDNA verwendet. Man schreibt hintereinander das Gen, c. für Basen der cDNA, die Nummer, die normale Base, das Zeichen > für Austausch und zuletzt die gefundene Base. Also besagt z.B. VHL c. 505 T>C, dass im VHL Gen die Base Thymin an Position 505 der cDNA durch Cytosin ersetzt ist. Wenn die Variante die Splice site betrifft, benutzt man die Nummer der letzten oder der ersten Base des Exons und schreibt +1 oder +2 bzw. -2, oder -1 dazu. VHL c. 676+2 T>G bedeutet somit, dass die 2. Base der Spleißstelle, die auf die Base 676 der cDNA folgt, von Thymin nach Guanin verändert ist.

Die Änderung der Basen muss hinsichtlich ihrer Lokalisation und Bedeutung in den Codons nachgesehen werden. Die Numerierung der Codons folgt den Aminosäuren der cDNA. Die Benennung erfolgt mit dem Zusatz p. für Protein, gefolgt von der ein- oder dreibuchstabigen Abkürzung der normalen Aminosäure, der Nummer der Aminosäure und der neuen Aminosäure. So heißt VHL p. A103L, dass im VHL-Protein an der Aminosäurenposition 103 statt Alanin Leucin sich befindet. Identische Bedeutung hat VHL p. Ala103Leu. Bei Änderung einer Base kann in dem entsprechenden Codon (hier als Beispiel 55) somit entweder die Aminosäure ausgetauscht werden z. B. TGC>TCC (Cystein>Serin (p.Cys55Ser) oder zu einem Stopcodon werden TGC>TGA: Cystein>Opal = Stop oder x (p.Cys55x) oder für dieselbe Aminosäure codieren TGC>TGT: Cystein>Cystein (p.Cys55Cys).

### **Mutationen und Polymorphismen**

Der Begriff Mutation wird nicht einheitlich gebraucht. Hier und im überwiegenden Spachgebrauch wird unter Mutation eine krankheitsauslösende Veränderung des Gens also eine abnorme Erbanlage bezeichnet. Der neutrale Begriff Variante wird in Mutationen und Polymorphismen – nicht krankheitsauslösende DNA Veränderungen unterschieden. Das Spektrum der Mutationen ist groß. Mutationen können nur in dem Austausch einer Base bestehen, was man auch als Punktmutation bezeichnet, und



bis zu großen Ausbrüchen (große Deletionen) und komplexen Ein- und Umordnen des Gens (Rearrangements) führen.

### **DNA Veränderungen (Varianten), die immer als Mutationen gewertet werden**

DNA Veränderungen, die immer als Mutationen gewertet werden sind Stop Codons, kleine Ausbrüche (Deletionen) oder Einschübe (Insertionen), sofern sie nicht ein oder mehrere Codons betreffen, oder Deletionen eines oder mehrerer Exons bzw. große Rearrangements.

Die meisten Mutationen sind Punktmutationen, die entweder zum Austausch einer Aminosäure oder zu einem Stop Codon führen. In diesen Erläuterungen werden die Mutationen anders zusammengefasst, nämlich als solche mit verkürzender Wirkung auf das Protein (= truncating Mutationen) und solchen ohne verkürzende Wirkung auf das Protein (non-truncating Mutationen). Dabei ist festzuhalten, dass die Veränderungen des Proteins nicht nachgewiesen werden bzw. nicht nachweisbar sind; man spricht von putativen Veränderungen des Proteins.

### **Verkürzende Mutationen (truncating mutations)**

#### 1. Stopcodon Mutationen

Diese Mutationen betreffen eine Base und verändern das Triplet, d.h. das Codon dahingehend, dass die Basenfolge TAA (Ochre), TAG (Amber) oder TGA (Opal) lautet. Anstatt Ochre, Opal und Amber setzt man X, z. B. Cys13X; in diesem Fall bricht das Protein nach 12 Aminosäuren ab.

#### 2. Splice Site Mutationen

In der Regel ist ein Nukleotid ein oder zwei Positionen nach dem Exon oder vor dem nächsten verändert. Z. B. VHL c.553+2T>G. Als Konsequenz wird Splice site mutation angegeben; dem Protein fehlt das nächste Exon.

#### 3. Mutationen mit Veränderung des Leserahmens (Frameshift Mutations)

Durch Einbau oder Ausbau von einem oder zwei Nukleotiden oder durch 1 oder 2 plus 3 mal x Nukleotiden (4,5,7,8,10,11 etc. Nukleotide) wird der Ableserahmen verschoben. ATG/TTG/CCG/TGC/CCT/AAG wird durch Einbau von A an Position 5 zu ATG/TAT/GCC/GTG/CCC/TAA/G... Damit wird das 4. Codon zu GTG und somit zu einem StopCodon. Auf Proteinebene lautet die Mutation in üblicher Abkürzung: p.Leu2TyrfsS4X: Die Aminosäure Leucin an Position 2 wird durch einen Frameshift (FS) zu Thyrosin und 4 Codons danach kommt dadurch ein StopCodon zustande.

Meist wird als Konsequenz nur FS angegeben. Bei einigen Insertionen und Deletionen kommt es nicht zur Bildung eines StopCodons, aber zur Veränderung der Splice site, wodurch ebenfalls eine Verkürzung des Proteins erfolgt.

4. Große Deletionen und Rearrangements führen ebenfalls zur Verkürzung des Proteins. Es erfolgt lediglich der Nachweis, welche Exons fehlen mittels MLPA, QMPSF oder ähnlicher Methoden. Die exakten Bruchstellen und eventuelle Umstrukturierungen werden nicht näher definiert. Analysen zum VHL Gen des Freiburger Labors zeigten, dass große Deletionen von Familie zu Familie unterschiedlich sind.

5. Selten sind Mutationen mit Einschub oder Fehlen von einer oder mehreren Codons. Es ist nicht ganz sicher, ob diese Veränderungen krankheitsauslösend sind; in der Regel geht man aber davon aus. Es gilt hier dasselbe wie für Missense-Veränderungen.

### **Mutationen ohne Proteinverkürzung (Missense Mutationen)**

Missense Mutationen liegen vor, wenn eine Aminosäure durch eine andere Aminosäure ersetzt ist und dies krankheitsauslösend sich auswirkt. Meist ist eine Base durch eine andere ersetzt (Punktmutation), bisweilen sind zwei oder sogar drei Basen ausgetauscht. Gute Beispiele sind die Mutationen des Codons 918 des RET Gens RET p.C634W oder VHL p.Y98H. Für beide Mutationen gilt, dass in den betroffenen Familien die Erkrankung nur bei Mutationsträgern auftritt. Dies nennt man Kosegregation. Weiterhin gibt es mehrere hundert Personen aus der normalen Bevölkerung (Blutspender) von denen keine die Mutation aufweist. Beide Anforderungen sollten erfüllt sein, bevor Missense DNA Varianten als Mutationen bezeichnet werden.

Um die Frage der Bedeutung von Missense Varianten zu Prüfen werden auch sogenannte in silico Analysen anhand von Programmen, die im Internet verfügbar sind, durchgeführt. Die Programme heißen z.B. SIFT; SNAP, PolyPhen oder MutationTaster.

## 22. Tabellen mit Mutationen aus dem Freiburger wissenschaftlichen Labor

Nachfolgend sind in Tabellen Mutationen der Gene RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC und SDHD, die im Freiburger Labor festgestellt wurden und bei denen Phäochromozytome bzw. Glomustumoren vorkommen, wiedergegeben.

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

Tabelle 8: Ausgewählte Mutationen des NF1 Gens, die im Freiburger Labor festgestellt wurden. Die Mutationen NF1c.2849 ins TT war homozygot.

Mutation/Codon	AS	Exon	Assoziierte Läsionen
RET 609 5 verschiedenen Mutationen	C609R oder G oder S oder F	10	Medulläres Schilddrüsenkarzinom HPT nur bei C609S
RET 611 3 verschiedene Mutationen	C611Y oder W oder F	10	Medulläres Schilddrüsenkarzinom HPT nur bei C611Y
RET 618 6 verschiedene Mutationen	C618S oder R oder G oder Y oder F	10	Medulläres Schilddrüsenkarzinom HPT nur bei C618T
RET 620 4 verschiedene Mutationen	C620R oder G oder S oder F	10	Medulläres Schilddrüsenkarzinom HPT nur bei C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Medulläres Schilddrüsenkarzinom Nebenschilddrüsenadenom
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	Medulläres Schilddrüsenkarzinom Nebenschilddrüsenadenom
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Medulläres Schilddrüsenkarzinom Marfanoider Habitus Mukosale Neurome

Tabelle 9: Mutationen bei Patienten mit Multipler Endokriner Neoplasie Typ 2 und Phäochromozytom  
Weitere Informationen zu Mutationen im Exon 10 siehe Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010; 32:51-8

Mutation Alte Zählung	Mutation Neue Zählung	AS	Exon	Publiziert im Internet	Phäo-Patienten / Gesamtzahl der Mutationsträger in Freiburg	Assoziierte Läsionen bei der gegebenen Mutation
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	Keine
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	Keine
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	A, Z, N, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	A, Z, N, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	A, Z, N, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	keine
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	Z, N, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	A, Z, N, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	A, Z, N, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	keine
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	A, Z, N, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	-	1/2	A, Z, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	1/2	A, Z, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	A, Z
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	A, Z, N, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	N
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	keine
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	A
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	A, Z, N, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	A, Z, N, P, I
VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	keine
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	A
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	A, Z, N, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	1/4	A, Z, N
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	A, Z, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	A, Z, N, I
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	A, Z
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	1/2	keine
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	A, Z, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Splice Defekt	1	*	3/5	A, Z, N, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	A, Z, N, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	keine
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	A
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	A, Z, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	1/4	A, I
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	A, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	A, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	keine
VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	1/4	A, N, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	A, N, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	1/2	A, N, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	3/4	A
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	A, Z, N
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	Z, N
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	Splice Defekt	2	*	1/4	A, Z, N, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Splice Defekt	3	*	1/6	A, Z, N, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	keine

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

Tabelle 10: Mutationen des VHL Gens, die im Freiburger Labor bei Patienten mit Phäochromozytomen festgestellt wurden.

Abkürzungen für Tumoren oder Zysten in anderen Organen: A=Augentumor, Z=Tumor im Zentralnervensystem, N=Tumor in einer Niere, P=Pankreaszysten, I=Inselzelltumoren

\*Mutationen, die im Internet publiziert wurden.

Für die Mutation VHLp.Y98H wurde vom Verfasser eine separate Informationsschrift bereitgestellt.

Die Internetseite, in der VHL-Mutationen publiziert worden sind, lautet: [www.umd.be/VHL/](http://www.umd.be/VHL/).

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

Tabelle 11: Ausgewählte Mutationen des SDHB Gens, die im Freiburger Labor festgestellt wurden. Die Internet Seiten für Mutationen der SDHx Gruppe lautet HGMD oder LOVD. Lokalisationen: Ausschließlich Tumoren im autonomen Nervensystem

Mutation	AS	Exon	HGMD	LOVD	Lokalisationen
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	Glomustumor
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	Glomustumor
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	Glomustumor
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	Glomustumor
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	Glomustumor
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	Glomustumor
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	Glomustumor
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	Glomustumor
SDHC c. 218 ins A	Splice site	4	+	+	Glomustumor

Tabelle 12: Ausgewählte Mutationen des SDHC Gens, die im Freiburger Labor festgestellt wurden. Die Internet Seiten für Mutationen der SDHx Gruppe lautet HGMD oder LOVD Lokalisationen: Ausschließlich Tumoren im autonomen Nervensystem

Mutation	AS	Exon	HGMD	LOVD	Lokalisationen
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	Glomustumor
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	adrenal, extraadrenal, thorakal, Glomustumor
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	adrenal, extraadrenal, thorakal, Glomustumor
SDHD c. 36_37 del TG	A13PfsX55	1	+	+	adrenal, extraadrenal, Glomustumor
SDHD c. 49 c>T	R17X	1	+	+	Glomustumor
SDHD c. 52+1 G>T	Splice site	1/2	-	-	adrenal
SDHD c. 52+2T>G	Splice site	1/2	+	+	adrenal, Glomustumor
SDHD c. 53-2 A>G	Splice site	1/2	-	+	Glomustumor
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	adrenal, extraadrenal, thorakal, Glomustumor
SDHD c. 184^185 ins TC	A62SfsX25	3	+	+	Glomustumor
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	Glomustumor
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	Glomustumor
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	Glomustumor
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	adrenal, extraadrenal, thorakal, Glomustumor
SDHD c. 337_340 del GACT	D113MfsX21	4	+	+	Glomustumor
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	adrenal, Glomustumor
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	adrenal, extraadrenal
SDHD c. 370 del G	A124PfsX11	4	+	+	Glomustumor
SDHD c. 441 del G	G148AfsX20	4	+	+	adrenal, extraadrenal, thorakal, Glomustumor
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	Glomustumor
SDHD Deletion Exon 1	Große Deletion	1	+	-	Glomustumor
SDHD Deletion Exon 3	Große Deletion	3	+	-	Glomustumor
SDHD Deletion Exon 3+4	Große Deletion	3+4	+	-	Glomustumor

Tabelle 13: Ausgewählte Mutationen des SDHD Gens, die im Freiburger Labor festgestellt wurden. Die Internet Seiten für Mutationen der SDHx Gruppe lautet HGMD oder LOVD. Lokalisationen: Ausschließlich Tumoren im autonomen Nervensystem

## 23. Literatúrauswahl

- Alberts MW, McMeekin JO, George JM. Mixed multiple endocrine neoplasia syndromes. *JAMA* 1980;244:1236-1237
- Alsmeier G, Neumann HPH (Hrg). Die Von Hippel-Lindau Erkrankung – Eine Patienten – orientierte Krankheitsbeschreibung Hrg: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V. 2010
- Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. *J Endourol*. 2002 Apr;16(3):171-4.
- Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Stropf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2005;23:8812-8
- Amar, L.; Servais, A.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Zinzindohoue, F.; Chatellier, G.; Plouin, P.F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005b Apr;90(4):2110-2116.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009 Jun;19(6):565-612. Review. Erratum in: *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1295
- Andersen GS Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *Journal of Human Hypertension* 1988;2:187-189
- Anouar, Y.; Desmoucelles, C.; Yon, L.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide (SgII(187-252)) in adult and fetal human adrenal glands using antibodies raised against the human recombinant peptide. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998a Aug;83(8):2944-2951.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Desmoucelles, C.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res*. 1998b Aug-Nov;24(3-4):731-736.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Barbier, L.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Grouzmann, E.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Elkahloun, A.G. Development of novel tools for the diagnosis and prognosis of pheochromocytoma using peptide marker immunoassay and gene expression profiling approaches. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:533-540.
- Astuti D, Douglas F, Lennard TW, Aligianis IA, Woodward ER, Evans DG, Eng C, Latif F, Maher ER. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet* 2001;357:1181-1182
- Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, Skoldberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001;69:49-54
- Averbuch SD, Steakley CS, Young RC. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristin and dacarbacin. *Ann Int Med* 1988; 109: 267-273
- Azizi, M.; Fumeron, C.; Jebara, V.; Day, M.; Fagon, J.Y.; Plouin, P.F. Pheochromocytoma revealed by type A acute aortic dissection. *J Hum Hypertens*. 1994 Jan;8(1):69-70.
- Badenhop RF, Cherian S, Lord RS, Baysal BE, Taschner PE, Schofield PR. Novel mutation in the SDHD gene in pedigree with familial carotid body paraganglioma and sensorineural hearing loss genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:255-263
- Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Roufe J, Berdelou A, Moon B, Al Ghuzlan A, Patel S, Lebouilleux 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, Lohoefer 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, Bockenhauer 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, Vantyghem MC, Leteurtre E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet.* 2003 Jun;40(6):e75.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suárez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Krijger RR, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol.* 2010 Apr;11(4):366-72.
- 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 Krijger RR, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. In: *Lancet Oncol.* 2010;11:366-372
- 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, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, Robledo M, de Campos JM, van Nederveen FH, de Krijger RR, Burnichon N, Gaal J, Walter MA, Reschke K, Wiech T, Weber J, Rückauer K, Plouin PF, Darrouzet V, Giraud S, Eng C, Neumann HP. Head and neck paragangliomas in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1938-44.
- Bonnet, S.; Durand, X.; Baton, O.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Baudin, E.; Visset, J.; Algayres, J.P.; Baranger, B. [Malignant hereditary paraganglioma: problems raised by non-functional forms management]. *Ann Chir.* 2006 Dec;131(10):626-630.
- Brauckhoff M, Gimm O, Nguyen-Thanh P, Bär A, Ukkat J, Brauckhoff K, Bönsch T, Dralle H. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* 2003; 134: 1020 – 1028

- Brauckhoff M, Stock K, Stock S, Lorenz K, Sekulla C, Brauckhoff K, Nguyen Thanh P, Gimm O, Spielmann RP, Dralle H. Limitations of intraoperative adrenal remnant volume measurement in patients undergoing subtotal adrenalectomy. *World J Surg* 2008; 32: 863 – 874
- Brink I, Schaefer O, Walz M, Neumann HP. Fluorine-18 DOPA PET Imaging of Paraganglioma Syndrome. *Clinical Nuclear Medicine* 2006;31(1):39-41
- Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Aug 20;95(16):1196-204.
- Burnichon, N.; Briere, J.J.; Libe, R.; Vescovo, L.; Riviere, J.; Tissier, F.; Jouanno, E.; Jeunemaitre, X.; Benit, P.; Tzagoloff, A.; Rustin, P.; Bertherat, J.; Favier, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet.* 2009;19(15):3011-3020.
- Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney Triad. *Am J Med Genet* 2002;108:132-139
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74:543-552
- Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ: The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 1998;124: 1106-1114
- Cascón A, Escobar B, Montero-Conde C, Rodríguez-Antona C, Ruiz-Llorente S, Osorio A, Mercadillo F, Letón R, Campos JM, García-Sagredo JM, Benítez J, Malumbres M, Robledo M. Loss of the actin regulator HSPC300 results in clear cell renal cell carcinoma protection in Von Hippel-Lindau patients. *Hum Mutat.* 2007 Jun;28(6):613-21.
- Cascón A, Inglada-Pérez L, Comino-Méndez I, de Cubas AA, Letón R, Mora J, Marazuela M, Galofré JC, Quesada-Charneco M, Robledo M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients. *Endocr Relat Cancer.* 2013 May 30;20(3):L1-6. doi: 10.1530/ERC-12-0339. Print 2013 Jun.
- Cascon A, Landa I, López-Jiménez E, Díez-Hernández, A, Buchta M, Montero-Conde C, Leskelä S, Leandro-García LJ, Letón R, Rodríguez-Antona C, Eng C, Neumann HPH, Robledo M. Molecular characterisation of a common SDHB deletion in paraganglioma patients. *J. Med. Genet.* 2008;45:233-238
- Cascón A, López-Jiménez E, Landa I, Leskelä S, Leandro-García LJ, Maliszewska A, Letón R, de la Vega L, García-Barcina MJ, Sanabria C, Alvarez-Escolá C, Rodríguez-Antona C, Robledo M. Rationalization of genetic testing in patients with apparently sporadic pheochromocytoma/paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2009 Sep;41(9):672-5.
- Cascon A, Ruiz-Llorente S, Cebrian A, Telleria D, Rivero JC, Diezt JJ, Lopez-Ibarra PJ, Jaunsolo MA, Benitez J, Robledo M. Identification of novel SDHD mutations in patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma. *Eur J Hum Genet* 2002;10:457-461
- Cascon, A.; Pita, G.; Burnichon, N.; Landa, I.; Lopez-Jimenez, E.; Montero-Conde, C.; Leskela, S.; Leandro-Garcia, L.J.; Leton, R.; Rodriguez-Antona, C.; Diaz, J.A.; Lopez-Vidriero, E.; Gonzalez-Neira, A.; Velasco, A.; Matias-Guiu, X.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Robledo, M. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1701-1705.
- Castellano M, Mori L, Giacchè M, Agliozzo E, Tosini R, Panarotto A, Cappelli C, Mulatero P, Cumetti D, Veglio F, Agabiti-Rosei E. Genetic mutation screening in an Italian cohort of nonsyndromic pheochromocytoma/paraganglioma patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:156-65.
- Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohllk 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, Zinamosca L, De Toma G, Ciardi A, Carbone I, Massa R, Filetti S, Letizia C. Clinical experience with pheochromocytoma in a single centre over 16 years. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2009 Dec;16(4):183-93
- Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, Lorang D, Libutti SK, Chandrasekharappa SC, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS. A mouse model of MEN1 develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1118-1123
- Dackiw APB, Cote GJ, Fleming JB, Schultz PN, Stanford P, Vassilopoulou-Sellin R, Evans DB, Gagel RF, Lee JE. Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia. *Surgery* 1999;126:1097-1104
- Dannerberg H, Dinjens WNM, Abbou M, Van Urik H, Pauw BKH, Mouwen D, Mooi WJ, de Krijger RR. Frequent germ-line Succinate Dehydrogenase Subunit D Mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2002;8:2061-2066
- de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2841-9. Epub 2009 Jun 30
- DeLellis R H, PU, Lloyd R, Eng C, eds Pathology and Molecular Genetics of Endocrine Tumours (WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs). IARC Press, Lyon 2003
- Dluhy RG. Death of an axiom. *N Engl J Med* 2002;346:1486-1488
- Dralle H, Schürmeyer T, Kotzerke T, 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
- Erlc Z, Hoffmann MM, Sullivan M, Franke G, Peczkowska M, Harsch I, Schott M, Gabbert HE, Valimäki M, Preuss SF, Hasse-Lazar K, Waligorski D, Robledo M, Januszewicz A, Eng C, Neumann HP. Pathogenicity of DNA Variants and Double Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):308-13.

- Erlic Z, Neumann HP. Diagnosing patients with hereditary paraganglial tumours.. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):741.
- Erlic Z, Neumann HPH. Clinical question: When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 epub ahead
- Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Müssig K, Muresan M, Schäffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Kloze S, Fottner C, Forrer F, Plöckinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HPH for the European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical Predictors and Algorithm for the Genetic Diagnosis of Pheochromocytoma Patients. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 15;15(20):6378-85. Epub 2009 Oct 13
- Favier, J.; Briere, J.J.; Stropf, L.; Amar, L.; Filali, M.; Jeunemaitre, X.; Rustin, P.; Gimenez-Roqueplo, A.P. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res.* 2005;63(4):171-179.
- Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:675-677
- Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Ann Surg Oncol.* 2013 May;20(5):1444-50. doi: 10.1245/s10434-013-2942-5. Epub 2013 Mar 20.
- Franke G, Bausch B, Hoffmann MM, Cybulla M, Wilhelm C, Kohlhase J, Scherer G, Neumann HP. Alu-Alu recombination underlies the vast majority of large VHL germline deletions: Molecular characterization and genotype-phenotype correlations in VHL patients. *Hum Mutat.* 2009 May;30(5):776-86.
- Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, Toledo SP, Toledo RA, Tavares MR, Alevizaki M, Mian C, Siggelkow H, Hüfner M, Wohlk N, Opocher G, Dvořáková S, Bendlova B, Czetwertynska M, Skasko E, Barontini M, Sanso G, Vorländer C, Maia AL, Patocs A, Links TP, de Groot JW, Kerstens MN, Valk GD, Miehle K, Musholt TJ, Biarnes J, Damjanovic S, Muresan M, Wüster C, Fassnacht M, Peczkowska M, Fauth C, Golcher H, Walter MA, Pichl J, Raue F, Eng C, Neumann HP; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat.* 2011 Jan;32(1):51-8.
- Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic surgery indicated in pheochromocytoma? *Surgery* 1996;120:1076-79
- Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 1992 Oct 1;327(14):1033.
- Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P, Niccoli P, Leboulleux S, Amar L, Borson-Chazot F, Cardot-Bauters C, Delemer B, Chabolle F, Coupier I, Libé R, Peitzsch M, Peyrard S, Tenenbaum F, Plouin PF, Chatellier G, Rohmer V. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):E162-73. doi: 10.1210/jc.2012-2975. Epub 2012 Nov 15.
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Mourad JJ, Plouin PF, Corvol P, Rotig A, Jeunemaitre X. The R22X mutation of the SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of Complex II in mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet* 2001;69:1186-1197
- Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X; COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2003 Sep 1;63(17):5615-21.
- Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann HP, Opocher G, Maher ER, Plouin PF. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clinical Endocrinology* 2006;65(6):699-705
- Gimenez-Roqueplo, A.P. New advances in the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1073:112-121.
- Gimenez-Roqueplo, A.P.; Burnichon, N.; Amar, L.; Favier, J.; Jeunemaitre, X.; Plouin, P.F. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Apr;35(4):376-379.
- Gimenez-Roqueplo, A.P.; Dupuy, M.; Delalande, O.; Visot, A.; Jedynek, 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 paragangliom system. *Armed Forces Institute of Pathology* 1974

- Grumolato, L.; Elkahlon, 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-HT<sub>4</sub>) receptors. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Mar;16(1):281-290.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, Rubenstein A, Viskochil D. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-57
- Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H, Devilee P, Cremers CW, Schiffman JD, Bentz BG, Gygi SP, Winge DR, Kremer H, Rutter J. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*. 2009 Aug 28;325(5944):1139-42.
- Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland - 1970-83. *Australian & New Zealand Journal of Surgery* 1985;55:471-475
- Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser, E, Neumann HPH. <sup>18</sup>F 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, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH. High diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-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, Finksteden 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. 2<sup>nd</sup> 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, Wohllk N, Maia AL, Pusiol E, Patocs A, Robledo M, Biarnes J, Barontini M, Links TP, de Groot JW, Dvorakova S, Peczkowska M, Rybicki LA, Sullivan M, Raue F, Zosin I, Eng C, Neumann HPH. Age-related neoplastic risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ line RET Cys634Trp (TGC>TGG) mutation. *Endocr Relat Cancer* 2008 Dec;15(4):1035-1041. Epub 2008 Sep 15
- 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, Kloese P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-1466
- Neumann HP, Cybulla M, Gläsker S, Coulin C, Van Velthoven V, Berlis A, Hader C, Schäfer O, Treier M, Brink I, Schultze-Seemann W, Leiber C, Rückauer K, Junker B, Agostini FJ, Hetzel A, Boedecker CC. Von Hippel-Lindau Erkrankung. Interdisziplinäre Patientenversorgung. *Ophthalmologe*. 2007;104:119-26
- Neumann HP, 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*, 18<sup>th</sup> 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
- Peczowska 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
- Peczowska M, Erlic Z, Hoffmann MM, Furmanek M, Cwikla J, Kubaszek A, Prejbisz A, Szutkowski Z, Kaweck 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 $\alpha$  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, Boubil 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, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment *Journal of Hypertension* 2006;24(12): 2331-2339
- Reisch N, Walz MK, Erlic Z, Neumann HPH Das Phäochromozytom – noch immer eine Herausforderung *Der Internist* 2009 Jan;50(1):27-35.
- Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-1627
- Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, 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-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat*. 2010;31:41-51.
- Rutherford MA, Rankin AJ, Yates TM, Mark PB, Perry CG, Reed NS, Freel EM. Management of metastatic 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, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kawecky 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, Trabalzini F, Grego F, Piazza M, Amistà P, Demattè S, Del Piano A, Cecchini ME, Erlic Z, De Lazzari P, Mantero F, Opocher G. Paraganglioma syndrome: SDHB, SDHC, and SDHD mutations in head and neck paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Aug;1073:190-7.



- 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, Svardstudd 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.; Elkahoulou, 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 pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):764-71
- Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):14-7.
- Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999 Nov;162(5):1582-6.
- Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):659-64.
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Deligiannis A, Szuczik E, Petersenn S, Ommer A, Groeben H, Peitgen K, Janssen OE, Philipp T, Neumann HP, Schmid KW, Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy--results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery* 2006;140:943-8
- Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW and Mann K Laparoscopic and Retroperitoneoscopic Treatment of Pheochromocytomas and Retroperitoneal Paragangliomas: Results of 161 Tumors in 126 Patients. *World Journal of Surgery* 2006;30: 1-10.
- Walz MK, Peitgen K, Neumann HPH, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg* 2002;26:1005-1012
- Walz MK, Petersenn S, Koch JA, Mann K, Neumann HP, Schmid KW. Endoscopic treatment of large primary adrenal tumours. *British Journal of Surgery* 2005;92(6):719-23
- Welander J, Andreasson A, Brauckhoff M, Bäckdahl M, Larsson C, Gimm O, Söderkvist P. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Jun;21(3):495-504. doi: 10.1530/ERC-13-0384. Epub 2014 Apr 16.
- Wohllk 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, Elkahoun 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.