

**FOKROMOCYTOMER, PARAGANGLIOMER, GLOMUSTUMORER  
OG ASSOSIERTE SYNDROMER:  
MULTIPPEL ENDOKRIN NEOPLASI TYPE 2,  
VON HIPPEL-LINDAUS SYNDROM,  
NEVROFIBROMATOSE TYPE 1  
OG PARAGANGLIOM-SYNDROM TYPE 1-4**

**EN BROSJYRE FOR PASIENTER OG PÅRØRENDE**

Utgitt av Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hartmut P. H. Neumann, Freiburg, Tyskland

**NORSK OVERSETTELSE VED**

**Marianne J. Todal**

**og**

**Michael Brauckhoff**

**Haukeland Universitetssykehus, Bergen, Norge**

**Utgave: 2014**

Prof. Dr. med. Michael Brauckhoff  
Haukeland Universitetssykehus  
Kirurgisk Klinikk  
Jonas-Lies-vei 65  
5021 Bergen  
Tel: 55972913  
e-mail: michael.brauckhoff@helse-bergen.no

Marianne J Todal

German Original by  
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hartmut Neumann  
Medizinische Universitätsklinik  
Sektion Präventive Medizin  
D-79106 Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
Phone+49 761 270 33630  
Email: hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de



## **Forord og takk**

Med bakgrunn i mange pasienters ønske presenteres herved en informasjonsbrosjyre om feokromocytomer og glomustumorer (paragangliomer) og deres inndeling i arvelige former. Brosjyren oppstod med bakgrunn i årelang klinisk og vitenskapelig virksomhet og etter tallrike publikasjoner om denne komplekse tematikken. Dette informasjonsskrivet støtter seg på resultater av samarbeid med mange kollegaer i Freiburg, i Tyskland forøvrig og i utlandet. Jeg vil benytte denne anledningen til å takke disse kollegaene for utallige møter, om personlig eller via e-post, enten angående et spesifikt sykdomsforløp eller et vitenskapelig prosjekt. For den originale tyske utgaven ønsker jeg å takke arbeidsgruppen min samt mange kollegaer fra andre spesialiteter i Freiburg, disse er nevnt på tittelsiden og skal ha stor takk for gjennomgang av manuskriptet og mange konstruktive ideer. En del resultater fra vitenskapelig arbeid, enten koordinert av meg eller med min deltakelse, har blitt brukt i denne brosjyren. Disse er listet opp i en egen litteraturliste.

## Innholdsfortegnelse

	Side
1. Råd til leseren	7
2. Kriterier for å bli definert som «Sentrum for feokromocytomer og glomustumorer»	8
3. Hva er et feokromocytom? Hva er en glomustumor?	9
4. Er feokromocytom farlig?	16
5. Tegn og symptomer på feokromocytom og glomustumor	21
6. Biokjemi: katecholaminer og metanefriner	25
7. Bildediagnostikk	30
8. Preoperativ behandling av feokromocytom og glomustumor	40
9. Operativ behandling av feokromocytom	42
10. Operativ behandling av glomustumor	51
11. Finvevsundersøkelse (histologi)	55
12. Etterbehandling	60
13. Behandling ved ondartet feokromocytom og glomustumor	63
14. Molekylærgenetisk diagnostikk	67
15. Multippel endokrin neoplasi type 2 og feokromocytom	86
16. Von Hippel-Lindaus syndrom og feokromocytom	92
17. Nevrofibromatose type 1 og feokromocytom	95
18. Paragangliom-syndrom type 1 til type 4 (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2)	98
19. Feokromocytom ved graviditet og i barndom/ungdom	113
20. Nye kandidatgener for arvelig feokromocytom (TMEM127, MAX)	116
21. Mutasjoner, mutasjonstabeller, genetisk kode	117
22. Mutasjonstabeller	129
23. Utvalgte referanser	136

## **1. Råd til leseren**

Denne brosjyren om feokromocytomer, paragangliomer, glomustumorer og andre assosierte syndromer er skrevet for pasienter og presenterer relevant informasjon basert på høyeste moderne behandlingsstandard. Pasientens spesielle situasjon vil være svært individuell og ulik. Hos noen blir en slik type sykdom bare diskutert som en mulig forklaring, hos andre er en tumor diagnostisert men fortsatt ikke fjernet. For andre pasienter dreier det seg om etterbehandling. Mange pasienter søker informasjon om ulike typer gendiagnostikk eller om hvilke konsekvenser en bestemt mutasjon kan ha. Vi kunne ha skrevet en separat brosjyre for hvert av disse emnene, men dette ville ført til mange overlappinger og repetisjoner. Derfor har vi forsøkt å samle all informasjon i denne brosjyren. Hvert avsnitt beskriver et nøkkelspørsmål med tilhørende svar. Leseren trenger derfor ikke å lese hele brosjyren, men kan enkelt finne frem til et eller flere avsnitt som er relevante for nettopp ham/henne. Denne brosjyren er basert på årelang erfaring fra vårt spesialistsentrum for disse pasientene i Freiburg, Tyskland. Den baserer seg også på vitenskapelig forskning innen klinikk og molekylærgenetikk ved disse sykdommene. Mange bilder og illustrasjoner skal bidra til å gjøre innholdet forståelig. Vi har forsøkt å bruke et lettfattelig språk. Vi tar gjerne imot forslag til forbedringer og vil inkludere disse i fremtidige utgaver.

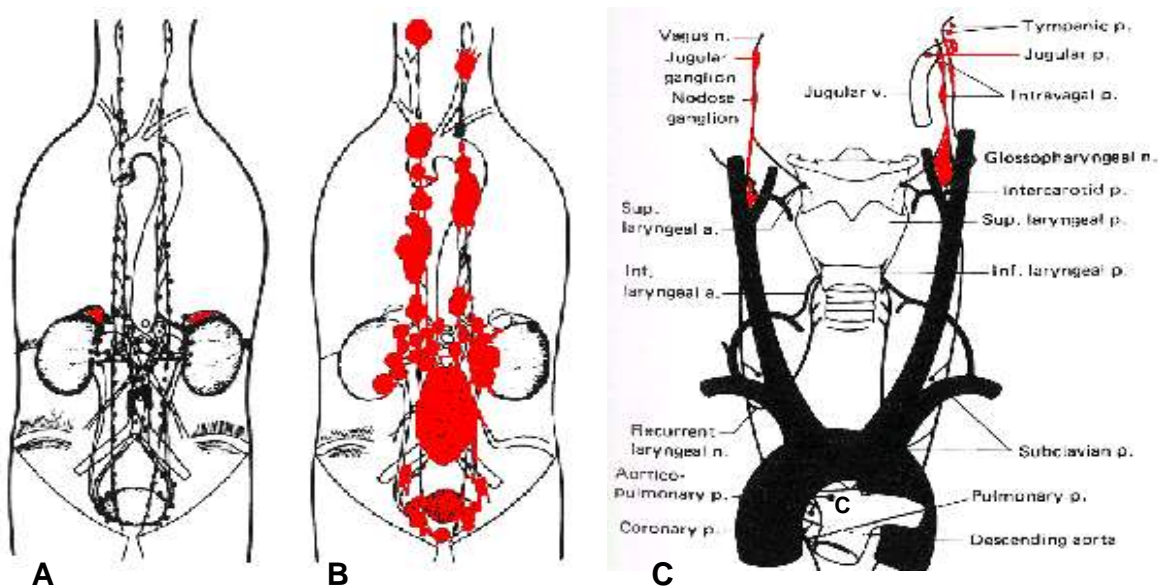
## **2. Kriterier for å bli definert som “Sentrum for feokromocytomer og glomustumorer”**

Pasienter med feokromocytomer og paragangliomer bør behandles på medisinske senter med spesiell erfaring på dette området. Det er en forutsetning, men ikke alene tilstrekkelig, at man har kunnskapen fra denne brosjyren på et slikt senter. I tillegg må også nok praktisk erfaring foreligge. Fordi dette er en sjelden sykdom er antallet pasienter ikke høyt. Minimum 10 pasienter med feokromocytom eller 5 med glomustumorer bør diagnostiseres hvert år. Selv enkelte universitetssykehus vil ikke kunne oppnå disse tallene, og dette er urovekkende for pasientene. Tatt i betraktning at ikke alltid de samme legene ved et bestemt senter diagnostiserer og opererer pasientene, kan man forstå at noen pasienter har gjort smertefulle og ikke tilfredsstillende erfaringer. I tillegg bør behandlingen inneholde molekylær diagnostikk og veiledning. Disse moderne metodene forutsetter spesialiserte laboratorier, genetisk rådgivning og klinisk oppfølging som del av forebyggende medisin. Det er i pasientenes ønske å bli behandlet etter disse retningslinjene ved spesialiserte og sentraliserte senter selv om man da vil måtte akseptere lang reisevei. En adekvat behandling av pasienter med feokromocytom er bare mulig ved slike interdisiplinære sentre, og det anbefales på det sterkeste at disse kriteriene omsettes og blir til standard i fremtiden.

### **3. Hva er et feokromocytom? Hva er en glomustumor?**

Nervesystemet styrer en rekke prosesser i menneskekroppen. Mange av disse prosessene reguleres "ubevisst" (automatisk), for eksempel hjerterytmen, blodtrykket, surstoffinnholdet og surhetsgraden i blodet, pusting, blodsirkulasjonen til kroppens organer, temperaturreguleringen i kroppen og fordøyelsen. For disse funksjonene har menneskekroppen et spesielt og utbredt "styringssystem" som kalles det autonome eller paraganglionære nervesystemet med paraganglier (bilde 1). Binyrene, og spesielt margaen i binyrene, er de største paragangliene i kroppen. Binyrene er omtrent 3 x 3 x 1 cm store organer som sitter på toppen av begge nyrene. Binyrene består av to deler; Den indre binyremargaen og den ytre binyrebarken. Svulster som oppstår i binyremargaen kalles feokromocytomer (bilde 1). Paraganglier finnes mange steder i kroppen, spesielt i bakre brystrom og i buken, som regel i nærheten av de store blodkarene. Dersom det utvikler seg svulster i disse paragangliene kalles disse ekstra-adrenale feokromocytomer (lokalisert utenfor binyrene) (bilde 3).

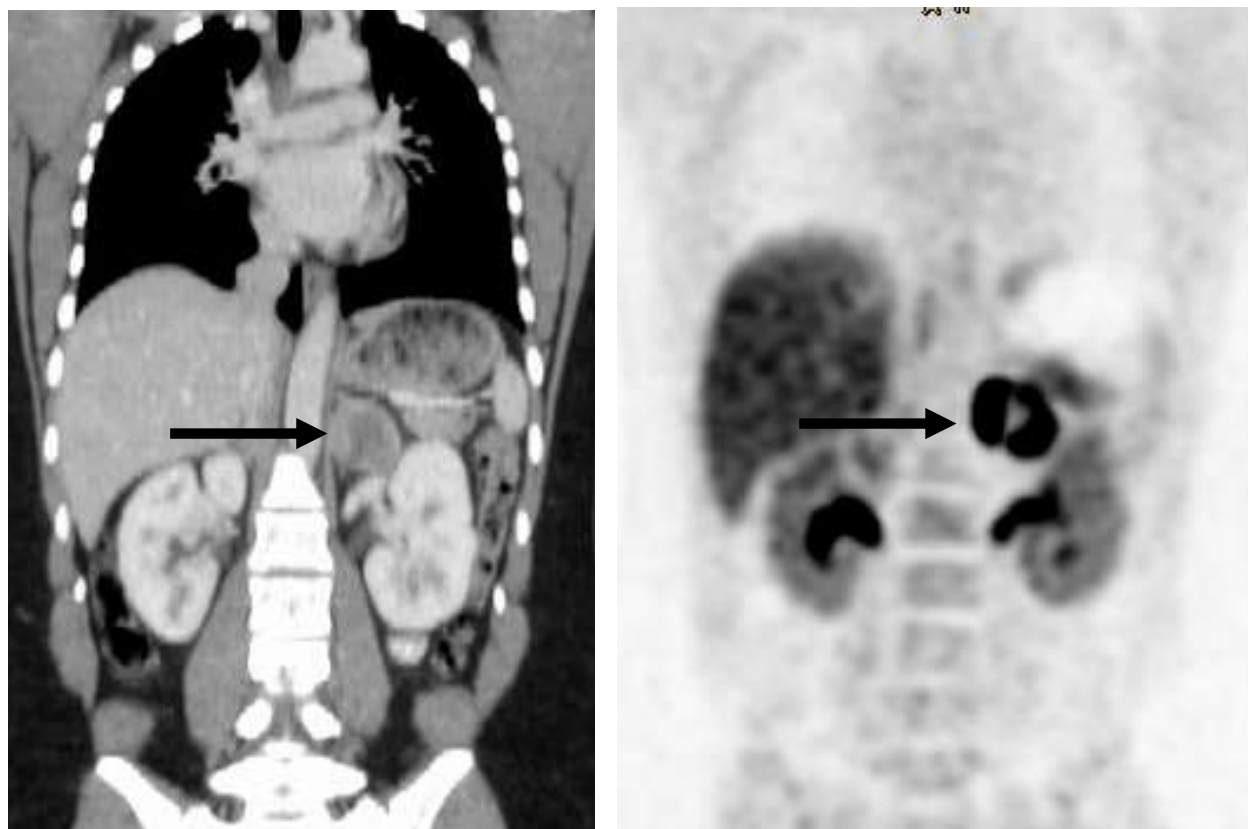




**Bilde 1:** Det paraganglionære system og lokalisasjon av feokromocytomer i binyrene (til venstre), ekstra-adrenale feokromocytomer (i midten) og glomustumorer (til høyre). Lokalisasjonen av feokromocytomer og glomustumorer er markert med rødt. Bilde til venstre og i midten fra Manger and Gifford, J Clin Hypertens 2002; 4:62-72 med tillatelse fra Dr Manger, bilde til høyre fra Glenner CC, Grimley PM Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, Atlas of Tumor Pathology, 2<sup>nd</sup> series, fascicle 9, Washington DC, AFIP 1974

**Feokromocytomer** (bilde 2 til 4) er som regel godartede, det vil si at de ikke sprer seg. Feokromocytomer produserer økte mengder adrenalin og noradrenalin. Dette er stoffer som binyremargen og andre paraganglier normalt produserer og behøver for å utøve sine funksjoner. Disse hormonene og deres nedbrytningsprodukter metanefrin, normetanefrin og vanillinmandelsyre kan påvises og måles i blod og urin. Symptomene ved feokromocytom baserer seg på den økte konsentrasjonen av disse stoffene i blodet.

Symptomene er mangfoldige og påvirker spesielt blodsirkulasjonen. Høyt blodtrykk er det hyppigste tegnet. I ekstremtilfeller kan et altfor høyt blodtrykk være livstruende og føre til hjerneblødning eller hjertesvikt.

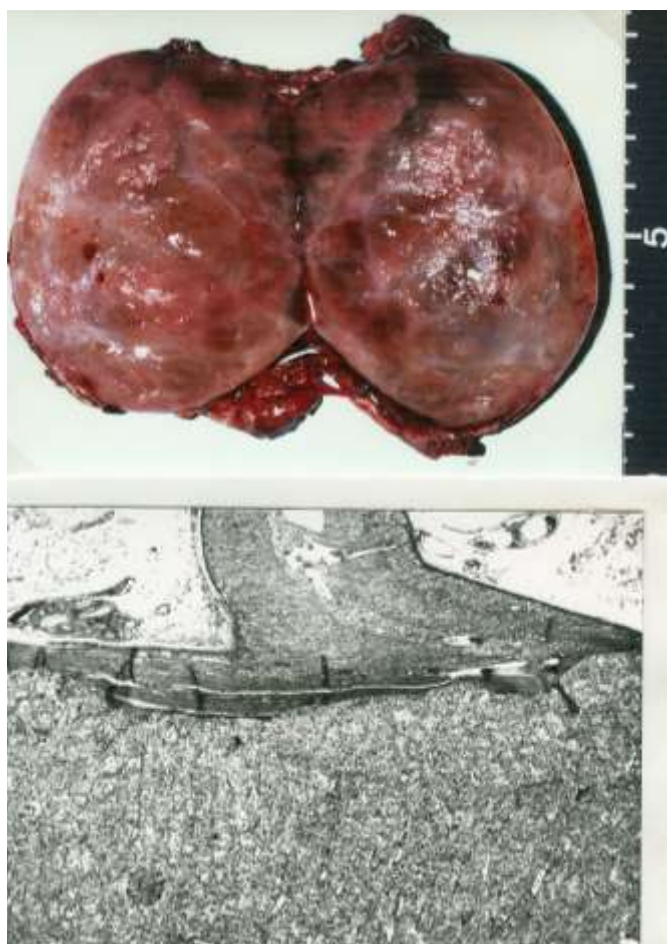


**Bilde 2:** Feokromocytom i den venstre binyren. Frontalsnitt. Til venstre: CT av brysthule, buk og bekken med kontrastmiddel. Til høyre: den samme kroppsregionen fremstilt med [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET. Man ser binyresvulsten på venstre side, lever, nyrer med tydelig forsterket opptak av kontrastmiddel og bakgrunnsaktivitet.

Feokromocytomer er sjeldne svulster. De kan oppstå uten at det foreligger familiær bakgrunn eller som ledd i arvelig sykdom. De aller fleste, ca 90% av feokromocytomene, oppstår i binyrene. Ekstra-adrenale feokromocytomer befinner seg fremfor alt like i nærheten av binyrene eller langs de store blodkarene nær binyrene. Feokromocytomer

lokalisert i brystrommet (kalt "thorakale feokromocytomer") er svært sjeldne. Feokromocytomer forekommer omtrent like hyppig hos begge kjønn. Den vanligste alderen på diagnosetidspunktet er mellom 30 og 50 år.

Glomustumorer (bilde 1 og 4) er svulster i paragangliene i hodeskallebasis- og halsområdet. Disse paragangliene har fått navn etter sin spesifikke lokalisasjon. Eksempler er glomus caroticum, glomus jugulare, glomus tympanicum eller glomus vagale. Derfor snakker man for eksempel om glomus caroticum-tumor.

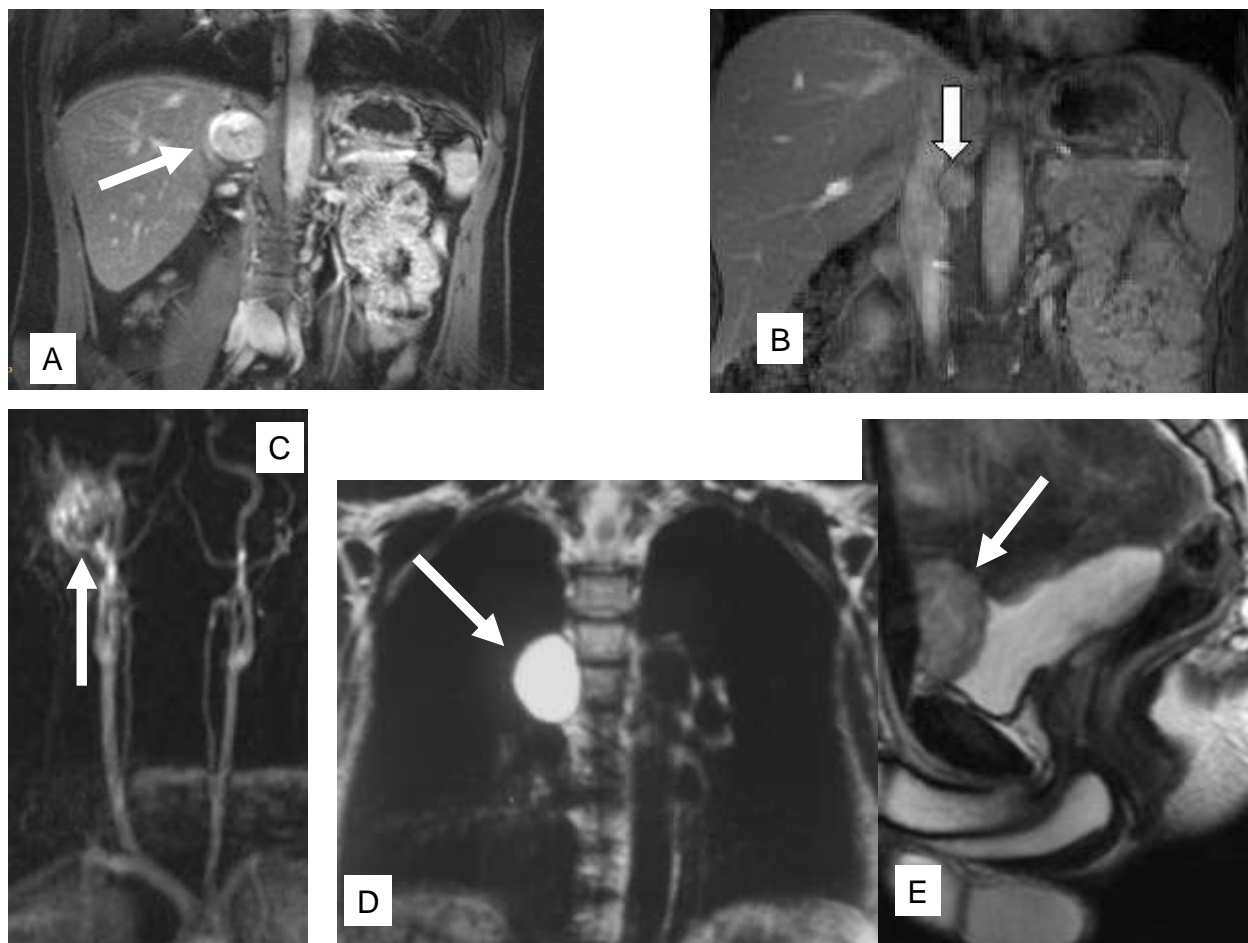


**Bilde 3:** Feokromocytom fra binyre, ca 7 cm i diameter. Øverst: operasjonspreparat, delt i midten og brettet ut. Nederst: histologisk snittpreparat. Svulstvev i de 2/3 av bildet, over dette normalt binyrevev omgitt av lyst fettvev på høyre og venstre side.

## **Språkbruk**

Språkbruken når det gjelder feokromocytomer og glomustumorer er ikke godt definert. I denne brosjyren bruker vi navnene som de fleste legene benytter om disse svulstene. Verdens Helseorganisasjon (WHO) bruker en navngiving (nomenklatur) som avviker noe fra den som brukes i denne brosjyren.

**Feokromocytom** har fått navn etter fargeforholdet til kromsalter (feo = fremstå, kromo = synlig ved hjelp av kromfarging, cytom = unormal cellevekst, svulst, tumor). WHO begrenser betegnelsen feokromocytom til svulster i binyrene. I denne brosjyren benytter vi en langt bredere definisjon enn denne. Klinikere mener med feokromocytom ikke bare lokalisasjonen og sammensetningen av vevet, men også selve sykdomsbildet med høyt blodtrykk, rask puls, svetteutbrudd og hodepine. Derfor kaller vi også ekstra-adrenale svulster med disse symptomene feokromocytomer. Her brukes ofte tilleggsbetegnelser som ekstra-adrenalt feokromocytom i bukhulen, thorakalt feokromocytom i brysthulen eller feokromocytom i urinblæren.



**Bilde 4:** Feokromocytomer og glomustumorer i radiologiske bilder.

Øverst til venstre: feokromocytom i høyre binyre (pil). MR, frontalsnitt. Øverst til høyre: ekstra-adrenalt feokromocytom (pil). MR, frontalsnitt. Nederst til venstre: glomustumor i glomus jugulare (pil). Angiografi, frontalsnitt. De store blodårene som utgår fra aorta (hovedpulsåren) til armer og til hode-/halsregionen er synlige nederst, på høyre side er den runde svulsten med god blodforsyning. Nederst i midten: Feokromocytom i brysthulen (pil). MR, sidesnitt. Den sunde svulsten er lokalisert i nedre del av brysthulen foran virvelsøylen. Nederst til høyre: feokromocytom i urinblæren (pil). MR, sidesnitt. Blæren er fylt med kontrastmiddel og er synlig bak svulsten A fra Neumann HP et al Ophthalmologie 2007;104:119–126, D fra Bender BU et al J Clin Endocrinol Metab 1997

**Paragangliomer:** betegnelsen paragangliomer står for svulster i paragangliene og kan derfor brukes om alle svulster i det paraganglionære nervesystemet. WHO begrenser betegnelsen til alle svulster utenfor binyrene. Ifølge denne klassifikasjonen er glomustumorer også paragangliomer. WHO's definisjon forklarer uttrykk som thorakalt

paragangliom eller hode-/hals-paragangliom. Betegnelsen paragangliom vil ikke bli brukt i denne informasjonsbrosjyren.

Det paraganglionære systemet består av det sympatiske og det parasympatiske nervesystemet som har motsatte funksjoner. Av og til blir fortsatt vevets evne til å farges brukt for inndele disse svulstene: sympatiske = kromaffine svulster (av celler som kan oppta krom, dvs som farges av kromsalter) og parasympatiske = non-kromaffine svulster (som ikke farges). Svulster i det sympatiske nervesystemet blir som regel symptomatiske (viser tegn til sykdommen) på grunn av at de fører til for store mengder av hormonene adrenalin og noradrenalin. Man kaller de derfor også sekretoriske svulster. I motsetning til dette er svulster i det parasympatiske nervesystemet (svulster i basis av hodeskallen, hals og brysthule) som regel ikke-sekretoriske svulster, de har altså ikke denne effekten på adrenalin- og noradrenalinivået.

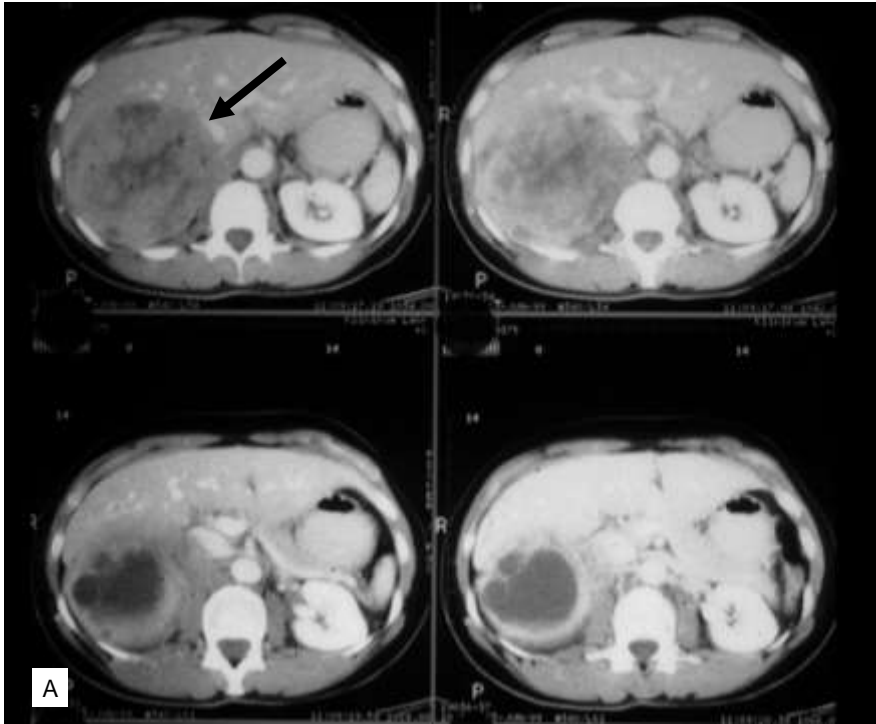
#### **4. Er feokromocytom farlig?**

Før vi går detaljert inn på hvor farlig feokromocytom kan være, ønsker vi å beskrive sykdommens forløp. Mange pasienter som er operert for feokromocytom kan fortelle om en lang sykdomshistorie. Det begynte ofte med et besøk hos fastlegen på grunn av plager som startet i relativt ung alder. Plagene var uspesifikke og derfor førte de som regel ikke til en rask diagnose. Ubehag, brystmerter og/eller svetteutbrudd var beskrevet. Ofte ble det gjort EKG som ikke viste noe spesielt. Mange pasienter hadde et normalt blodtrykk eller et forhøyet blodtrykk som ble behandlet med tabletter (ofte en såkalt betablokker) uten at man fant en bestemt årsak. Hvis plagene fortsatte eller kom tilbake ble pasientene henvist til kardiolog (hjertespesialist) som undersøkte med ultralyd av hjertet (ekkokardiografi) og arbeids-EKG. Noen pasienter ble også undersøkt med hjertekateterisering (koronarangiografi). I de fleste tilfellene fant man ingenting galt med hjertet. Ikke sjelden ble pasientene henvist til psykiater, spesielt hvis de i tillegg hadde angstplager; Panikkanfall og hjertebank. Helt spesielle hendelser som en samtale med fastlegen hvor pasienten insisterte på videre undersøkelser eller et bytte av fastlege fordi pasienten var misfornøyd førte til ny og grundig vurdering av situasjonen og endelig til diagnosen. Hos noen pasienter gjorde fastlegen eller andre involverte leger en ultralydundersøkelse av buken, CT eller MR som avdekket en svulst. Til slutt var det kombinasjonen av svulsten på ultralyd, CT eller MR og blod- og urinprøver (positive for katecholaminer) som førte til diagnosen. Med diagnosen feokromocytom eller en sterk mistanke om dette endret legens vurdering og anbefaling seg dramatisk. Nå ble pasientene informert om en farlig svulst, umiddelbart innlagt på sykehus og – tydeligvis under høyt tidspress – forberedt til den nødvendige operasjonen. Plutselig var de blitt riktig interessante tilfeller og fikk umiddelbart besøk av kirurger og narkoseleger som

forberedte pasientene til operasjonen. Operasjonen ble som regel gjort med et "tilstrekkelig stort" buksnitt med begrunnelsen at man trengte god oversikt for å fjerne en så farlig svulst på en forsvarlig måte. Etter operasjonen ble mange av pasientene informert om at finvevsundersøkelsen hadde vist at svulsten var godartet. Enda flere fikk meddelt en poengsum med bakgrunn i "Thompson Score" (se kapittel 10) som etterlot usikkerhet angående hvorvidt svulsten var godartet og sykdommens prognose. Anbefalingene for oppfølging – hvis det i det hele tatt ble gitt noen – begrenset seg til målinger av katecholaminer. Genetisk undersøkelse og veiledning ble sjelden nevnt. Denne oppsummeringen skildrer det typiske forløpet av feokromocytom og beskriver faren og risikoene ved sykdommen.

1. Feokromocytomer produserer stresshormonene adrenalin og noradrenalin og sluser disse i uregelmessige og ikke forutsigbare avstander og i ulike mengder inn i blodbanen. Dette fører til symptomer som hjertebank, hodepine, svetteutbrudd og episodisk eller permanent forhøyet blodtrykk. En operasjon fjerner svulsten og dermed også de relaterte symptomene og det høye blodtrykket. Disse svulstene, som oftest rammer unge og ellers stort sett frisk voksne (erfaringer fra Freiburg internasjonale feokromocytom-register), er ikke plutselig eller akutt livstruende. I de fleste tilfellene foreligger symptomer og blodtrykksendringer i månedsvis. Hyppig hjertebank og gjentatte svetteutbrudd i løpet av noen få dager er som regel forvarsel før mulig hjertesvikt eller hjerneslag. Spesielle omstendigheter kan føre til slike plutselige kriser, for eksempel dersom en svulst ikke blir identifisert som feokromocytom før operasjonen og kirurgens manipulering av svulsten fører til massiv frisetting av hormonene.





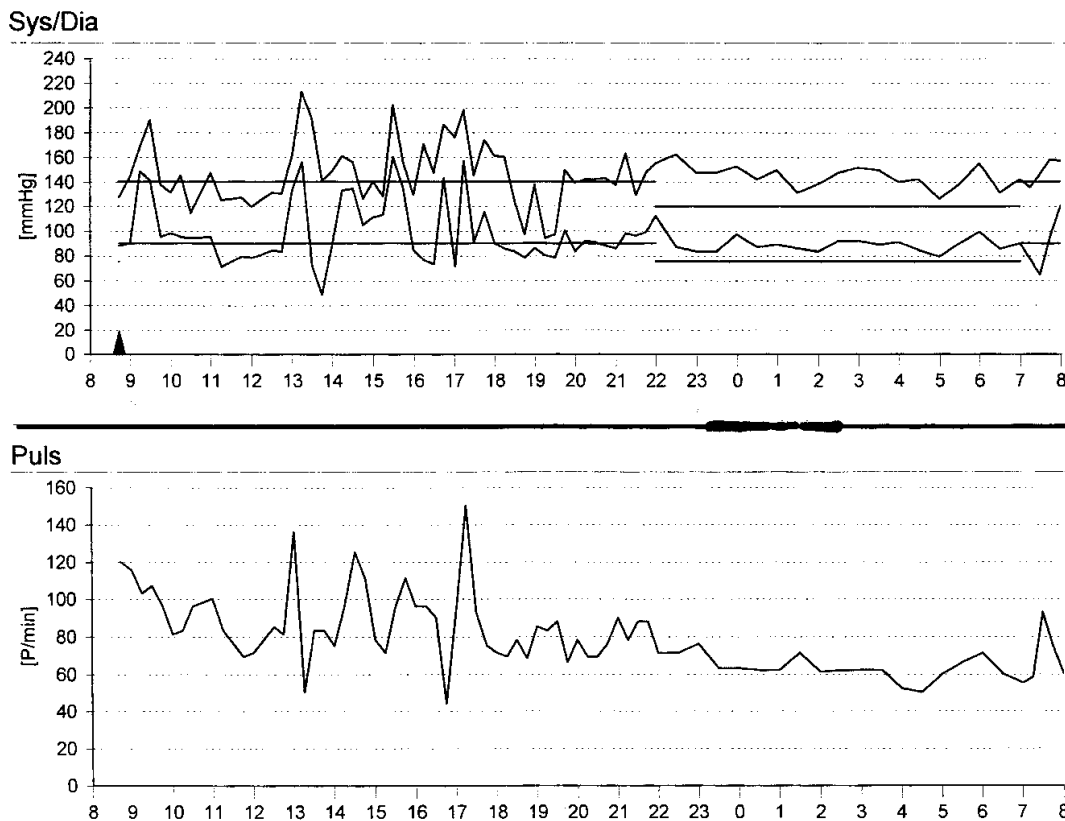
**Bilde 5:** asymptomatisk svulst i øvre høyre del av bukhulen (A. CT med kontrastmiddel) som ble oppdaget tilfeldig i forbindelse med forberedelse til en operasjon på livmoren. Ikke høyt blodtrykk. Ved angiografi (B: til venstre: lever og binyrer, til høyre: svulst) oppstod sjokk med massivt forhøyet blodtrykk. Adrenalin i urin var forhøyet til 4648 mg/dag (normal: < 20) og noradrenalin til 22893 mg/dag (normal: < 80). Svulsten kunne fjernes og ingen varig skade oppstod.

2. Det blir ofte stilt spørsmål om hvorvidt intravenøs tilførsel av kontrastmiddel er farlig. Mange års erfaring fra radiologisk avdeling ved universitetssykehuset i Freiburg har vist at dette ikke er tilfelle. Det foreligger riktignok ingen vitenskapelige rapporter, men til og med hjertekateterundersøkelser (som er arkivert i vårt register) forårsaket ingen komplikasjoner. Tumorangiografi, dvs en undersøkelse som brukes til å definere hvilket bukorgan som er utgangspunktet for svulsten, kan være farlig. Denne undersøkelsen er vist i bilde 5.
3. Før operasjonen må blodtrykket stabiliseres (se kapittel 7). For å oppnå dette bør man bruke en type blodtrykksmedisiner som kalles alfablokkere. Betablokkere skal bare brukes ved feokromocytom dersom hjertefrekvensen er forhøyet og alfablokkere allerede er gitt. Erfaring viser at det å gi betablokkere før man har forsøkt alfablokkere er langt mindre farlig enn først antatt.
4. Under svangerskapet foreligger en betydelig høyere risiko for en akutt krise. Dette har bakgrunn i at livmoren er forstørret og i barnets bevegelser (se også kapittel 18).
5. Feokromocytom kan være ondartet i ca 5% av tilfellene. Dette går vi inn på i kapittel 10 og 12.
6. Sammenfattet er feokromocytom under normale omstendigheter ikke livstruende. En rask forberedelse og gjennomføring av operasjonen er selvfølgelig å anbefale, men en umiddelbar innleggelse på sykehus anses kun som nødvendig dersom akutte sykdomstegn oppstår hyppig i løpet av noen få dager. En spesiell situasjon oppstod da man oppdaget asymptotiske feokromocytomer (uten sykdomstegn) hos bærere av mutasjoner i genene RET, VHL, SDHD, SDHB, SDHC, NF1. Unntatt hos personer med SDHB-mutasjon (fordi man hos disse har en forhøyet

frekvens av ondartede feokromocytomer) er det prinsipielt berettiget å vente til symptomene oppstår. Dette må naturligvis drøftes grundig med pasienten. Oppfølging og observasjon over lang tid støtter denne fremgangsmåten.

## 5. Tegn og symptomer på feokromocytom og glomustumor

Karakteristisk for feokromocytomer er den effekten som produksjonen av hormonene har på kroppen, spesielt på blodsirkulasjonen. Hjertet blir stimulert til å slå raskere og kraftigere. Dette skjer som regel periodevis, ofte i form av anfall. Pulsen kan være svært rask, f.eks over 200 slag i minuttet. Pasientene kan føle hjertet sitt. Mange oppsøker fastlegen sin, en indremedisiner eller en kardiolog (hjertelege). Ofte er plagene ikke tilstede akkurat i det legen oppsøkes, og man finner ingen årsak til pasientens plager. Blodtrykket er enten konstant eller periodevis forhøyet (bilde 6).



**Bilde 6:** 24-timers blodtrykkmåling (systolisk og diastolisk, normalverdier som horisontale linjer) og hjertefrekvens. I øvre bildedel ser man kortvarige sterke blodtrykks-stigninger. Nederst flere korte stigninger av hjertefrekvensen (puls).

Typisk for et feokromocytom er perioder med for høyt blodtrykk, såkalt intermitterende hypertoni. Andre tegn er hodepine og svetteutbrudd. Mange pasienter blir helt uten grunn våt av svette og må skifte klær. Disse tilstandene opptrer svært uregelmessig, noen ganger bare en gang i løpet av flere uker, andre ganger daglig eller flere ganger daglig. Listen over sykdomstegn ved feokromocytom er lang. Anfallene kan føre til angst og panikk. Ofte er anfallene assosiert med påfallende blekhet i ansiktet og forstørrede pupiller. Andre symptomer kan være at pasienten føler seg utslitt, har vekttap, føler trang til å tisse, har diare. Også et forhøyet blodsukker (diabetes mellitus), hjerterytmeforstyrrelser eller hjertesvikt kan forekomme (tabell 1). Symptomene er like enten det foreligger ikke-arvelig feokromocytom eller arvelige former, dvs feokromocytomer hos bærere av mutasjoner i genene RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC, SDHD, SDHA og TMEM127. Alle feokromocytomer forårsaker som regel de nevnte symptomene. Symptomene gir ikke grunnlag for å anta en bestemt lokalisasjon av svulsten.

Tabell 1: hyppige symptomer ved feokromocytom

Hodepine	92 %
Svetteutbrudd	65 %
Kraftig og/eller rask puls	73 %
Panikkanfall	60 %
Uro	51 %
Smerte i bryst, buk, rygg	48 %
Kvalme og oppkast	43 %
Slapphet	38 %
Vekttap	14 %

Asymptomatiske (som ikke viser sykdomstegn) feokromocytomer observeres stadig hyppigere grunnet forebyggende undersøkelser, f.eks dersom man har oppdaget mutasjoner hos slektninger og kliniske undersøkelser gjennomføres. Slike asymptomatiske pasienter har ofte et normalt blodtrykk, men kan ha forhøyede katecholaminverdier i blod eller urin.

Glomustumorer forårsaker plager med bakgrunn i lokalisasjon og som konsekvens av tumorvekst. Glomus caroticum-svulster kan man taste eller de kan til og med være synlige utenpå kroppen (bilde 7). Noen ganger vokser de innover i retning svelg og strupe og kan forårsake problemer med å svelge. Glomus tympanicum-svulster kan føre til pulssynkron øresus eller nedsatt hørsel. På grunn av begrenset plass i øret kan selv relativt små svulster forårsake symptomer. Glomustumorer fører som regel ikke til forhøyede verdier av katecholaminer i blod eller urin.



**Bilde 7:** glomustumor i venstre glomus caroticum.

## 6. Biokjemi: katecholaminer og metanefriner

Diagnosen feokromocytom blir stilt på bakgrunn av laboratoriediagnostikk og bildediagnostikk. Laboratoriediagnostikken gjøres ved hjelp av 24-timers urinsamling (24-h-urin) og blodprøver (plasma).

### Normale verdier for katecholaminer og deres nedbrytningsprodukter

Målingene angis enten i gram ( $\mu\text{g}$ , ng, pg) eller i mol ( $\mu\text{mol}$ , nmol, pmol).

Normale verdier for **24-h-urin** for voksne (for Freiburg, og i paranteser for Dresden)

Noradrenalin:	< 504 (< 473) nmol/24 h
Adrenalin:	< 121 (< 109) nmol/24 h
Dopamin:	< 3.2 $\mu\text{mol}$ /24 h
Metanefrin:	122-1540 nmol/24 h
Normetanefrin:	874-2846 nmol/24 h
Vanillinmandelsyre:	9-34 $\mu\text{mol}$ /24 h

Normale verdier for **24-h-urin** for voksne (for Freiburg, og i paranteser for Dresden)

Noradrenalin:	< 85.5 (< 80) $\mu\text{g}$ /24 h
Adrenalin:	< 22 (< 20) $\mu\text{g}$ /24 h
Metanefrin:	< 302 $\mu\text{g}$ /24 h
Normetanefrin:	< 527 $\mu\text{g}$ /24 h
3-metoxytyramin:	< 434 $\mu\text{g}$ /24 h
Vanillinmandelsyre:	< 6,7 mg/24 h

Normale verdier for målinger i **plasma** i Freiburg and Dresden:

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

Følgende omregningsformler brukes:

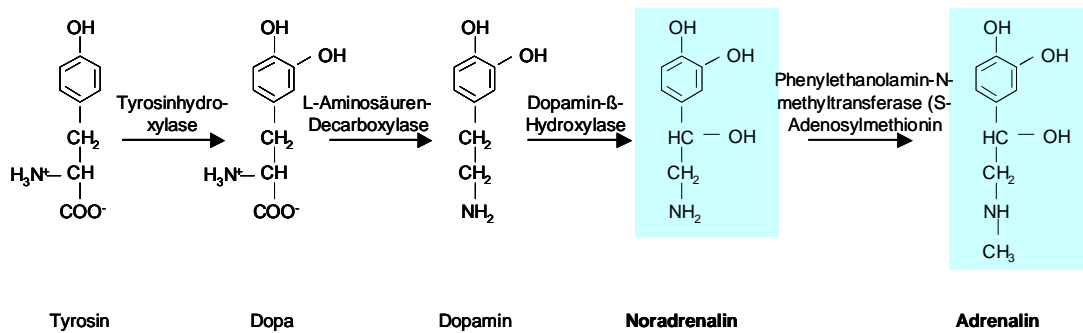
Noradrenalin:	ng/l x 0.0059 = nmol/l
Adrenalin:	ng/l x 0.0055 = nmol/l
Dopamin:	ng/l x 0.0065 = nmol/l
Metanefrin:	ng/l x 0.0051 = nmol/l
Normetanefrin:	ng/l x 0.0054 = nmol/l



## **Katecholaminenes biosyntese og nedbrytning**

Hormoner er stoffer som produseres i kjertlene og slippes ut i blodet. Katecholaminer er hormoner som hovedsakelig produseres i binyrene, men også i andre celler i det paragangliære (sympatiske) nervesystemet. Katecholaminer er adrenalin og noradrenalin som skilles ut ved stress. De kalles katecholaminer fordi de kjemisk sett stammer fra det såkalte katechol (1,2-dihydroksybenzen). I binyremargen produseres hovedsakelig adrenalin. Noradrenalin produseres i motsetning til dette først og fremst i nervecellene i det paragangliære systemet, men i en mindre grad også i binyremargen. Oppbyggingen og nedbrytningen av katecholaminer er kompleks. Oppbyggingen er sammenfattet i bilde 8.

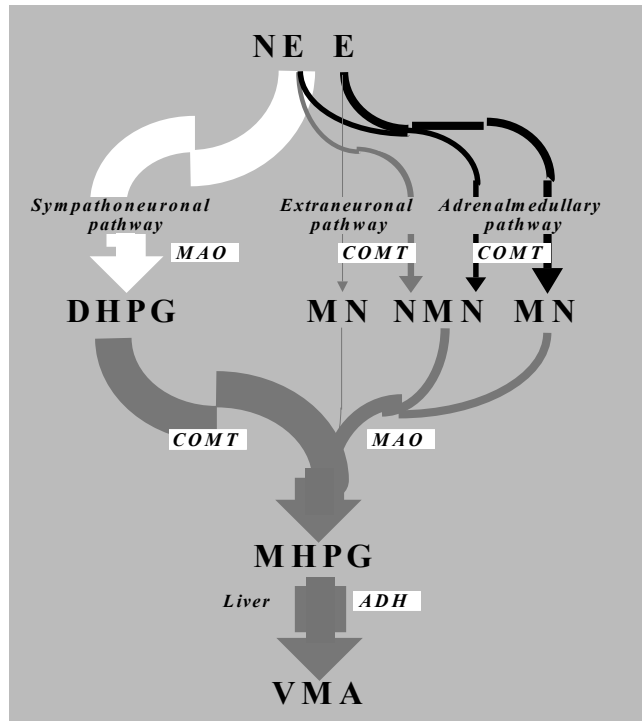
Første skritt er aminosyren tyrosin. Denne blir ved hjelp av enzymet tyrosinhydroksylase omgjort først til dopa og så i neste skritt til dopamin. Dopamin omgjøres til noradrenalin. Frem til dette skrittet er oppbyggingen av katecholaminene identisk både i binyremargen og i nervecellene. I binyremargen konverteres så noradrenalin til adrenalin ved hjelp av enzymet fenyletanolamin-N-metyltransferase.



**Bilde 8:** oppbyggingen av catecholaminer.

Nedbrytningen av catecholaminer skjer i flere skritt til det biologisk inaktive 3-metoksy-4-hydroksymandelsyre (vanillinmandelsyre). De enkelte nedbrytningsskrittene er mulige på grunn av bestemte enzymer. De to hovedskrittene er for det første metyleringen ved hjelp av enzymet catechol-O-metyltransferase (COMT) og for det andre den oksidative deamineringen ved hjelp av enzymet monoaminooksidase (MAO). Sirkulerende catecholaminer blir hovedsakelig nedbrutt i leveren, men også i adrenerge nerveceller. I første skritt blir noradrenalin og adrenalin ved hjelp av O-metylering forvandlet til de såkalte 3-metoksyforbindelsene normetanefrin og metanefrin. Hovedenzym i denne

prosessen er katechol-O-metyltransferase (COMT). S-adenosyl-metionin er metyldonor i prosessen. Begge forbindelsene blir så deaminert til 3-metoksy-4-hydroksymandelsyrealddehyd og i siste skritt oksidert til 3-metoksy-4-hydroksymandelsyre (vanillinmandelsyre). I tillegg til adrenalin, noradrenalin, metanefrin og normetanefrin blir vanillinmandelsyre skilt ut i urinen. De enkelte nedbrytningsskrittene og enzymene er fremstilt i bilde 9. Katecholaminer og deres nedbrytningsprodukter kan måles i blodet ved hjelp av ulike metoder (HPLC, ELISA, RIA). Disse metodene har svært ulike måter å måle substansene på. Normalverdier varierer også for hver enkel metode, så det anbefales at tolkning av verdier kun utføres utfra den bestemte metoden og de bestemte normalverdiene som hvert enkelt laboratorium bruker. For høye katecholamin- og / eller metanefrin-verdier kan ha ulike årsaker. Bestemte næringsmiddel (f.eks te, kaffe, bananer, nøtter, mandler), medikamenter (spesielt antidepressiva, metyldopa (mot høyt blodtrykk) og stimulantia) eller indre faktorer som stress kan spille en rolle. Det finnes en såkalt «gråsonen» over grensen for normale verdier. Verdier innenfor denne «gråsonen» betyr ikke automatisk at man har feokromocytom. Sonen er ikke nøyaktig definert, men for noradrenalin strekker den seg til ca 2,5 ganger øvre normalverdi. I disse tilfellene bør legen snakke med pasienten for å finne ut om kanskje næringsmiddel eller medikamenter kan forklare de høye verdiene. I så fall anbefales det å kutte ut / unngå antatt utløsende næringsmiddel / medikament og eventuelt gjennomføre en Klonidin suppresjons-test. For lave verdier av katecholaminer og metanefriner kan skyldes unøyaktig samling av urin (urin skal samles i en beholder tilsatt 10% saltsyre, eller man kan tilsette syren direkte til urin ved ankomst i laboratoriet) eller unøyaktighet med tanke på kjøling av blod umiddelbart etter prøvetaking og før blodprøven bringes til laboratoriet.



**Bilde 9:** nedbrytning og utskillelse av katecholaminer. NE: noradrenalin, norepinefrin, E: adrenalin, epinefrin, DHPG: 3,4-dihydroksyfenylglykol, MN: metanefrin, NMN: normetanefrin, MHPG: 3-metoksy-4-hydroksyfenylglykol, VMA: vanillinmandelsyre (vanillyl mandelic acid), MAO: monoaminooksidase, COMT: katecholamine-O-methyl-transferase, ADH: alkohol dehydrogenase, Sympatonevral: sympatiske nerver, ekstranevronal: endotelceller i blodårer, kardiomyocytter. Adrenomedullær: reaksjoner som foregår i binyrene.

### Klonidin suppresjons-test

Klonidin er et medikament som brukes for å senke blodtrykket. Det hemmer frisettingen av adrenalin og noradrenalin. Det blir derfor også brukt for å finne ut om et feokromocytom foreligger ved lett forhøyede adrenalin- og noradrenalinverdier. Ved testen gis 300 mg Klonidin en gang som tablett. Normetanefrin måles før og tre timer etter inntak av tablett (blodprøve). Hvis verdiene faller til normalområdet, beviser det at et feokromocytom ikke foreligger. Klonidin suppresjons-testen kan gjennomføres hos polikliniske pasienter. Fordi Klonidin kan forårsake søvnighet, bør pasienten imidlertid ikke kjøre bil hjem selv etter testen.

## **7. Bildediagnostikk**

Ultralyd, computertomografi (CT), magnetresonanstomografi (MR) eller nukleærmedisinske undersøkelser (MIBG-scintigrafi, Somatostatinreseptor-scintigrafi (Octreoscan), DOTATATE-PET, DOPA-PET og FDG-PET/CT) er undersøkelser som kan bidra til å diagnostisere feokromocytom. De nukleærmedisinske undersøkelsene kan kombineres med CT eller MR, f.eks DOPA-PET-CT.

### **Ultralyd**

Ultralyd er svært utbredt og tilgjengelig. De fleste pasientene med feokromocytom har gjennomgått en ultralydundersøkelse på grunn av uspesifikke smerter i buken. Manglende konkret spørsmålsstilling og det faktum at feokromocytomer som regel befinner seg i bakre del av bukhulen resulterer i en lav sensitivitet (oppdagelse). I 1993 forelå hos oss en sensitivitet på kun 40 %. Dersom legen som utfører ultralydundersøkelsen har lang erfaring, vil sensitiviteten med sikkerhet være betydelig høyere.

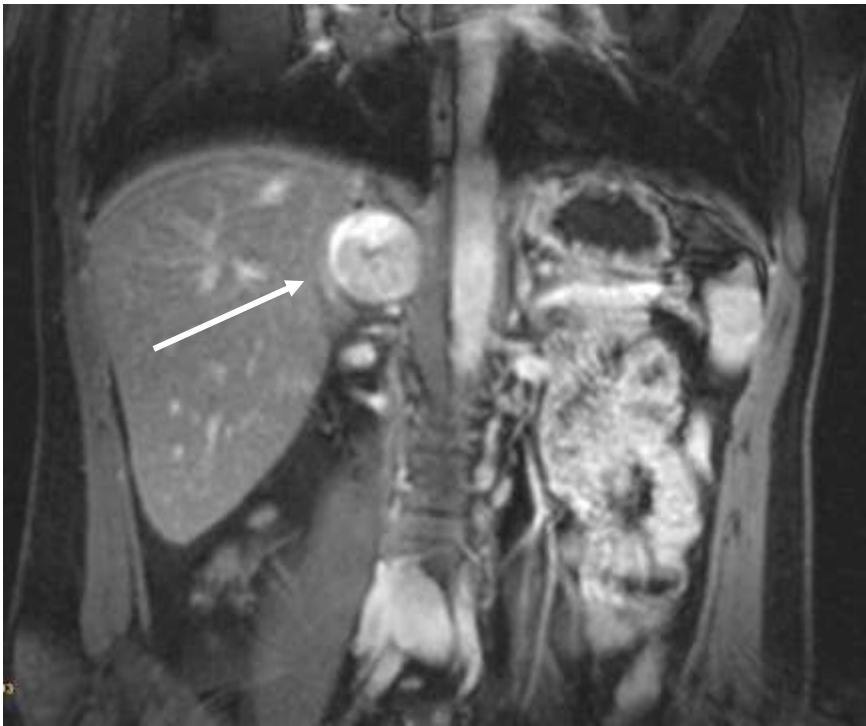
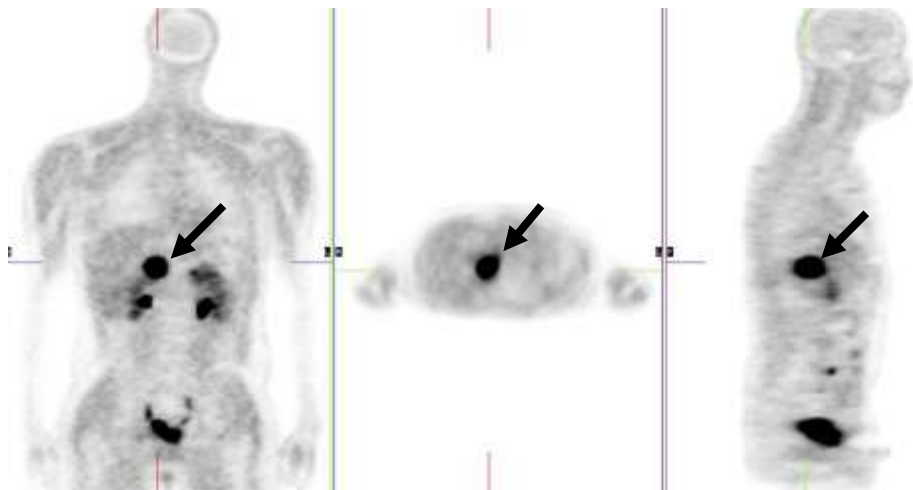
### **Computertomografi (CT)**

CT-undersøkelser utføres med bruk av kontrastmiddel. Fordi kontrastmiddelet kan føre til nyreskade dersom nyrefunksjonen før undersøkelsen er nedsatt, må man bestemme kreatininverdien. Undersøkelsen blir ikke gjennomført dersom kreatinin er høyere enn 1,5 mg/dl (eller glomerulær filtrasjonsrate (GFR) under 30 ml/min.) Kontrastmiddelet kan også føre til en overfunksjon i skjoldbruskkjertelen og med bakgrunn i dette må skjoldbruskkjertelens funksjon undersøkes før undersøkelsen. For dette måler man et hormon kalt TSH. Ved CT avbildes såkalte transversalsnitt, det vil si vannrette snitt av

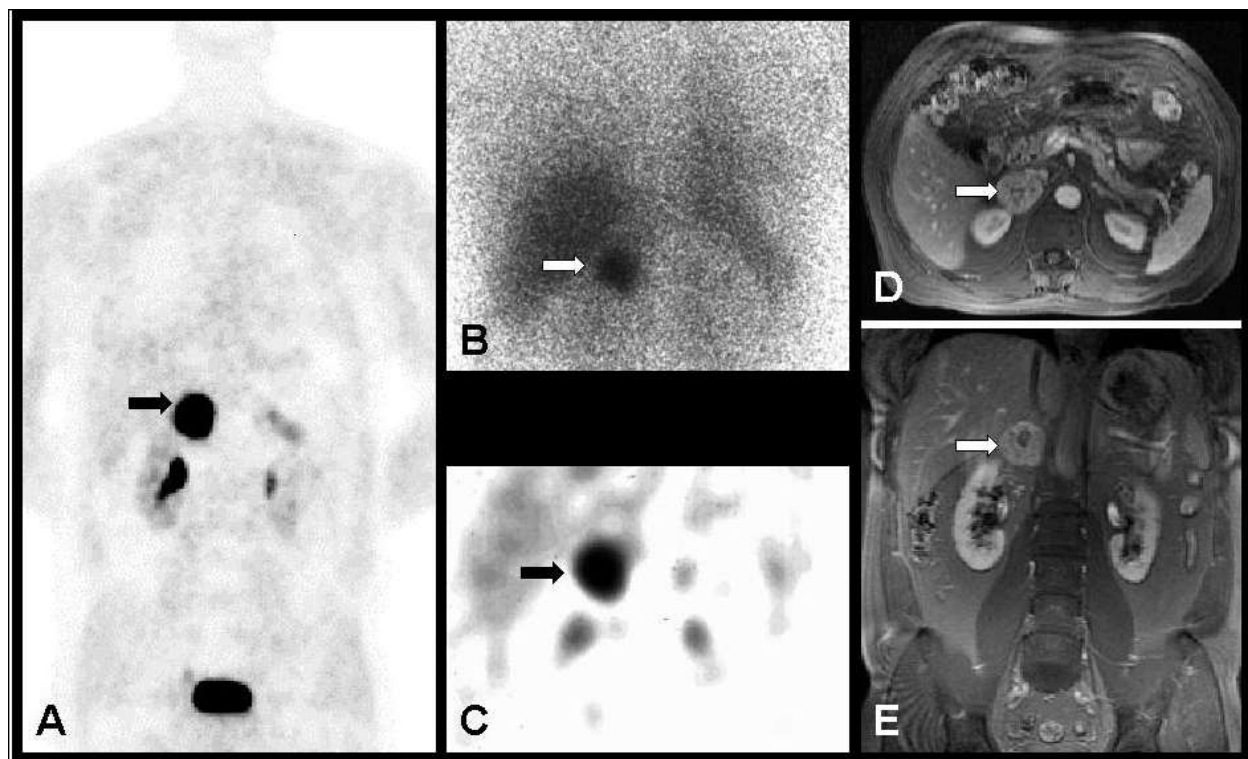
kroppen til en stående person. Bilder i det andre nivået blir som regel ikke benyttet. Oppløsningen ved CT er ca 1-2 mm.

### **Magnetresonans-tomografi (MR) (bilde 4a, b, d, e, 10a, 11)**

MR gjøres også med kontrastmiddel, men her er risikoen for nyreskade lavere enn ved CT. Undersøkelsen gjennomføres ikke ved GFR lavere enn 30 ml/min. MR-maskiner lager mye bråk, derfor bør pasientene bruke øreklokker for å beskytte hørselen. Pasienten ligger i et ganske trangt rør og en MR-undersøkelse varer 20-40 minutter. For å få til en vellykket undersøkelse må pasienten ligge stille. En del pasienter, spesielt barn og mennesker som lider av klaustrofobi, synes undersøkelsen er en belastning. I slike tilfeller hjelper som regel beroligende medisiner. Prinsippet med MR baserer på at bildene fremstiller ulik signaltetthet avhengig av type vev / ulikt opptak av kontrastmiddel (T1/T2). Som ved CT blir kontrastmiddelet gitt umiddelbart før undersøkelsen; Slik forbedres deteksjonen av ulike strukturer ytterligere. I tillegg til transversalsnitt lages også frontalsnitt. Ved hjelp av frontalsnittene kan man få en komplett visualisering av svulster (med en oppløsning på 5 mm, svulsten er synlig på 8-10 bilder) i bakre del av bukhulen (såkalt retroperitoneum). Mer enn 95 % av alle feokromocytomer er lokalisert her. MR har omtrent like høy sensitivitet som CT. Man kan overse svulster under 1 cm som befinner seg på uvanlige steder.

**A****B**

**Bilde 10:** Feokromocytom i høyre binyre. MR (A) og [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET (B). [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET viser svulsten (pil) forfra, ovenfra og fra siden. Nyrer og sterkt kontrastopptak i nyrebekken og urinblære er synlig. Fra Neumann HP et al Ophthalmologe 2007;104:119–126.



**Bilde 11:** fremstilling av det samme feokromocytomet ved hjelp av [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET (A), MIBG-scintigrafi (B), SPECT (C), MR i horisontal (D) og frontal (E) projeksjon. Man ser den bedre kvaliteten ved [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET sammenlignet med MIBG og SPECT. Fra Hoegerle S et al Radiology 2002; 222:507–512.

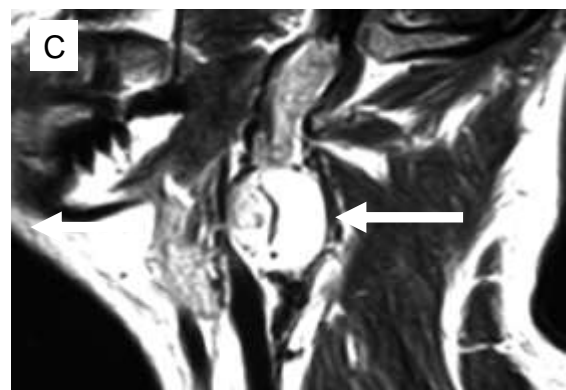
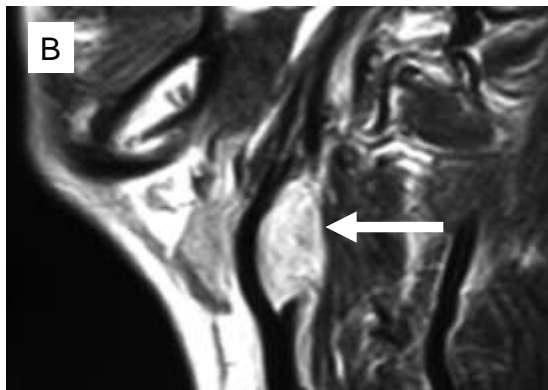
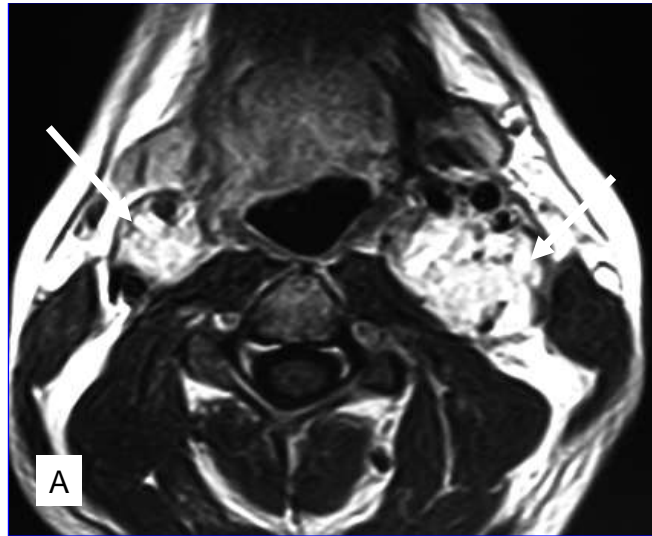
### Nukleærmedisinske undersøkelser (bilde 10, 11, 14)

Nukleærmedisinske undersøkelser brukes som regel for å bekrefte svulster sett på CT eller MR og for å utelukke at det foreligger flere enn ett feokromocytom. De biologiske egenskapene til feokromocytomene fremstilles ved hjelp av en rekke ulike substanser. Hyppig brukes [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG ved scintigrafi (bilde 11). Et positivt funn betyr som regel at det foreligger et adrenalt (binyre) eller ekstra-adrenalt (utenfor binyren) feokromocytom. Ved ondartet feokromocytom kan man også oppdage metastaser (spredning) ved hjelp av [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG-scintigrafi. Svært små feokromocytomer kan ofte ikke ses på grunn av



grensene for oppløsning. For å forhindre opptak av radioaktivt Jod-123 i skjoldbruskkjertelen er en forbehandling med perklorat-dråper nødvendig, dette gis minst 30 minutter før injeksjonen av [123I] MIBG. Bildene tas 4 og 24 timer etter injeksjonen, slik at pasientene må komme to ganger for å få gjort en [123I] MIBG-scintigrafi. En annen ulempe er at mange medikamenter kan ha innvirkning på denne undersøkelsen. Dette gjelder mange blodtrykks- og hjertemedisiner samt antidepressiva. Dersom det er mulig bør pasienten la være å ta disse medikamentene før [123I] MIBG-scintigrafi gjennomføres.

[18F] DOPA-PET (bilde 10b, 11) og [18F] DOPA-PET/CT er undersøkelser som har ført til en betydelig forbedring i form av mer nøyaktige bilder. Disse undersøkelsen er tilgjengelige ved større sykehus. [18F] DOPA er et forstadium av hormonene som produseres av et feokromocytom. Disse hormonene tar opp og lagrer [18F] DOPA. Forbehandling av skjoldbruskkjertelen er ikke nødvendig og undersøkelsen tar bare 90 minutter fra injeksjon til den er ferdig. Sammenlignet med [123I] MIBG-scintigrafi og SPECT gir [18F]DOPA-PET høyere kontrast og bedre oppløsning slik at også svært små feokromocytomer kan oppdages. Andre nukleærmedisinske undersøkelser for å fremstille feokromocytomer (Octreoscan, [68Ga] DOTATOC-PET og [68Ga] DOTATATE-PET/CT) brukes sjelden. Et unntak er diagnostikk av ondartede feokromocytomer, se kapittel 12. Kombinasjonen av MR og nukleærmedisinske undersøkelser er spesielt betydningsfull for å påvise feokromocytomer i bekken og brysthule. Eksempler på feokromocytom i bakre brystrom vises i bilde 18 og 30, i nærheten av hjertet bilde 19, 57, 58 og i bekkenet bilde 3e og 17.



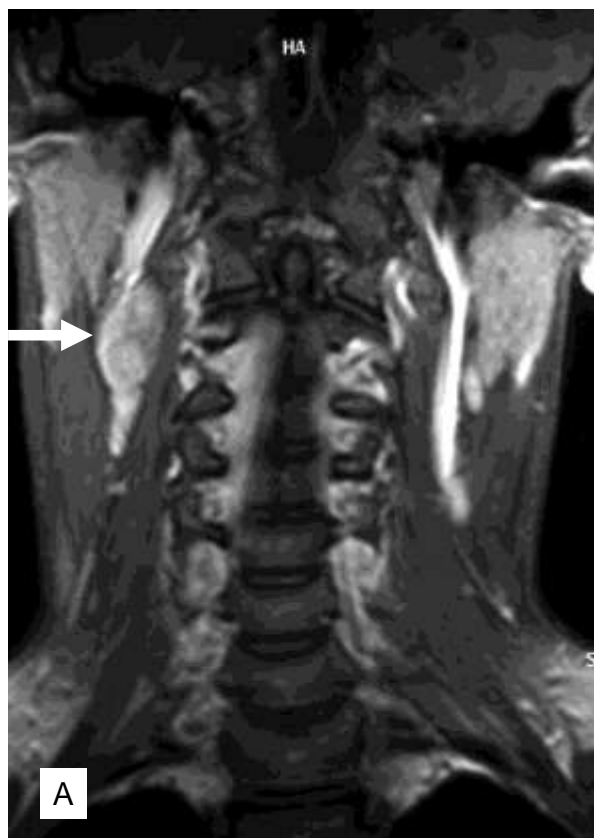
**Bilde 12:** bilateral (på begge sider) tumor i glomus caroticum fremstilt med MR i horisontal (A) og side- (B, C) projeksjon.

#### Bilddiagnostikk ved glomustumorer

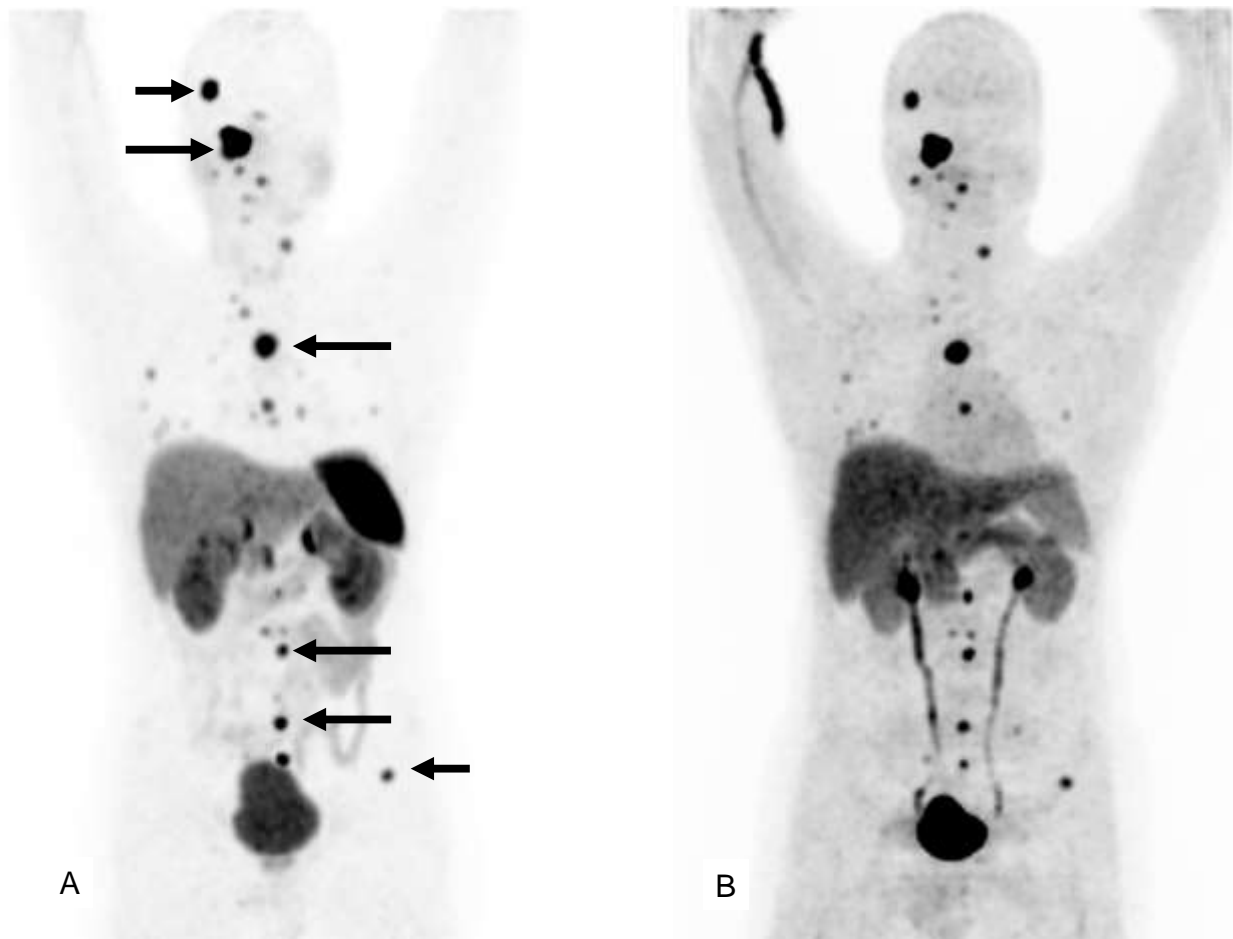
De samme undersøkelsene som ved feokromocytom kan brukes for å fremstille en glomustumor. I tillegg viser [68Ga] DOTATOC-PET/CT og [68Ga] DOTATATE-PET/CT gode resultater for å utelukke multiple (mange) glomustumorer.

Ultralyd gir gode opplysninger om hvorvidt det finnes forstørrede strukturer i halsområdet. Det er imidlertid ofte vanskelig å skille mellom forstørrede lymfeknuter og glomustumorer.

MR er gullstandard for å påvise glomustumorer. Kontrastmiddel gis intravenøst. Svulster i glomus caroticum vises på bilde 12 og 20. Svulster i glomus jugulare og tympanicum på bilde 21 og svulster i glomus vagale på bilde 13.



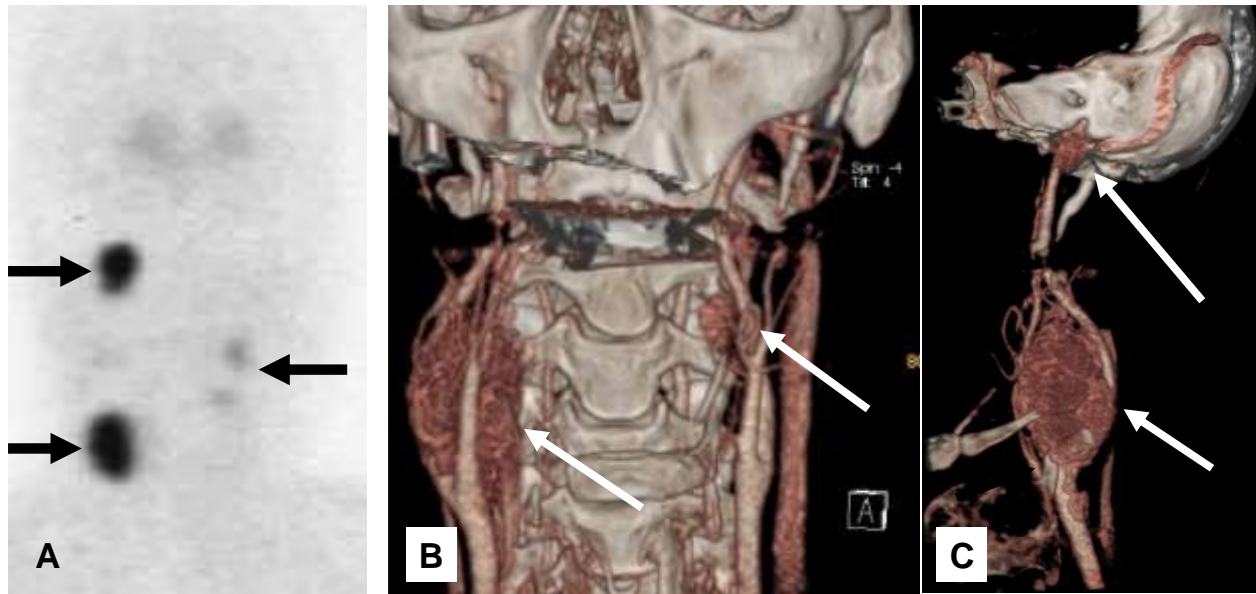
**Bilde 13:** svulst i glomus vagale. Fremstilt med MR (venstre) og angiografi (høyre).



**Bilde 14:** ondartet glomustumor. A: [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET, B: [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET. Man ser at metastasene (svarte runde punkter i hode, brysthule og mellom urinlederne) lar seg fremstille like godt ved begge metoder. Noen av metastasene er markert med piler i det venstre bildet og tilsvarer de i det høyre.

[ $^{18}\text{F}$ ] DOPA, [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC-PET/CT og [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET/CT er likeverdige undersøkelser for å påvise glomustumorer. Undersøkelsestiden ligger mellom 90 minutter og to timer. Pasientens kropp undersøkes fra hode til bekken. Disse undersøkelsene er spesielt godt egnet til å påvise multiple svulster eller metastaser (bilde 14).

MR-angiografi- eller CT-angiografi (bilde 15) er andre undersøkelser som er egnet til å diagnostisere disse svulstene.



**Bilde 15:** fremstilling av tre svulster i skallebasis- og halsområdet ved hjelp av angiografi-CT. [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET (A) og angiografi-CT (B, C) med svulster i glomus jugulare (A and C) og bilateral glomus caroticum (A, B og C). Fra Hoegerle S et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:689-94.

### Organisatoriske overveielser

Mangfoldet av hormonelle og bildediagnostiske metoder gjør at man må vurdere i hvilke tilfeller hvilke undersøkelser bør prioriteres. Ved diagnostikk av feokromocytom er hormonbaserte tester og bildediagnostikk komplementære til hverandre.

Nukleærmedisinske undersøkelser er mer brukt til å bekrefte/bevise diagnosen og til å

utelukke multiple (flere) svulster. Dette er viktig i forhold til en optimal operasjonsplanlegging. Organisatoriske overveielser inkluderer også produksjon og leveranse av radionukleotider for å planlegge undersøkelsestidspunkt samt varigheten av undersøkelsene. MIBG-scintigrafi er en undersøkelse som tar 24 timer å gjennomføre mens DOPA PET CT bare tar en time. Laboratoriets målinger av katecholaminer er heller ikke tilgjengelig hver dag.

## 8. Preoperativ behandling av feokromocytom og glomustumor

Generell forberedelse til operasjon inneholder de vanlige laboratorieundersøkelsene (blodprøver) og EKG. I tillegg er det viktig å normalisere blodtrykket. 24 timers blodtrykksmåling bør gjøres som basisundersøkelse. Alfablokkere har en viktig rolle i behandlingen av høyt blodtrykk fordi de blokkerer virkningen av katecholaminer. Alfablokkere utvider blodårene og kan av den grunn ved for sterk senkning av blodtrykket føre til kollaps. Derfor er det viktig å observere pasienten spesielt ved starten av denne behandlingen samt at han/hun tar til seg nok væske. Det anbefales at pasienten drikker 1 liter væske i løpet av de første 30-60 minuttene, deretter 3 liter daglig. Alfablokkade bør gis med en startdose på 10 mg fenoksybenzamin (handelsnavn Dibenyline) 3 ganger daglig. En økning til 3 x 20 mg eller 3 x 30 mg fører i de fleste tilfeller til normalisering av blodtrykket. Under operasjonen av katecholaminproduserende svulster kan manipulasjon føre til eksessiv utskillelse av hormonene. Derfor brukes fenoksybenzamin tradisjonelt for å forhindre sterk stigning av blodtrykket mens man opererer. Det anbefales å starte behandlingen en uke før inngrepet. Dersom pasienten fortsatt har høy puls anbefales det å legge til en betablokker (men kun *etter* oppstart av alfablokkaden!) En 24-timers-blodtrykksprotokoll bør vise et normalt blodtrykk før operasjonen. Likevel er effekten av denne medikamentelle forberedelsen til operasjon ikke bevist og det kan til tross for den (også ved høy dosering) forekomme svært sterk økning av blodtrykket under operasjonen. Derfor må man vurdere poenget med disse omstendelige forberedelsene. Dessverre kan man ikke gi et klart svar på nytteverdien av dette og du kan komme til å møte både leger som anbefaler behandlingen og andre som ikke anbefaler den.

Selve operasjonen utføres i full narkose. Før operasjonen begynner føres et tynt kateter inn i arterien i håndleddet. Dette gjøres for å ha en konstant overvåkning av blodtrykket under hele operasjonen. Et annet kateter føres inn i den sentrale venen på halsen, dette er for å raskt kunne regulere blodtrykket dersom katecholaminutskillelse skulle føre til endringer underveis. Ved første tegn til høyt blodtrykk kan narkoselegen bruke dette kateteret for å gi raskt virkende og effektive medikamenter; Slik kan man forhindre en blodtrykkskrise. Etter operasjonen er det ved større sykehus med stor erfaring vanlig at de fleste pasientene legges på sengeposten etter 2-3 timers observasjon. Bare i unntakstilfeller må pasienten observeres på intensivavdelingen det første døgnet etter operasjonen.



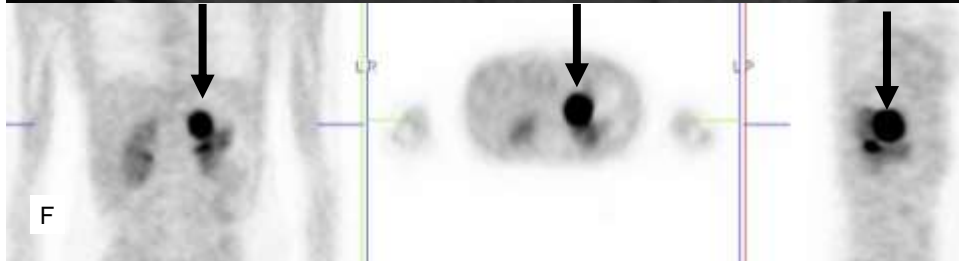
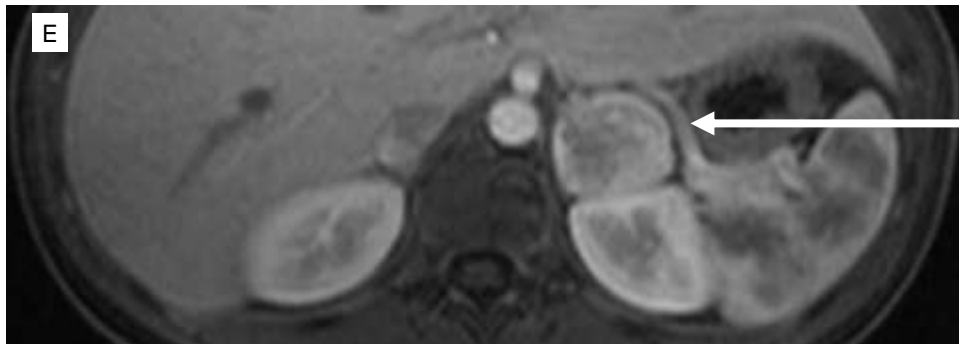
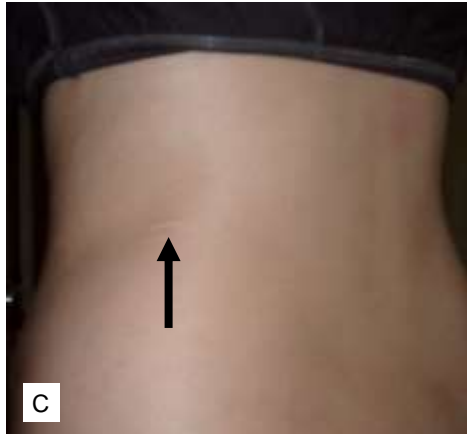
## 9. Operativ behandling av feokromocytom

### Svulster i binyrene

Den operative behandlingen av feokromocytomer har endret seg drastisk de siste årene. Innføringen av minimal invasiv kirurgi / endoskopisk kirurgi (såkalt "kikkhullskirurgi") var en milepæl (bilde 16). Avhengig av om svulsten befinner seg i en av de begge binyrene eller i nærhet til binyrene (ekstra-adrenal retroperitoneal) velger man tilgangen enten gjennom bukhulen (laparoskopisk) eller bakfra (retroperitoneoskopisk). Disse operasjonene krever mye øvelse og bør kun utføres av kirurger med erfaring i endoskopisk binyrekirurgi. Fordelene ved disse operasjonsmetodene, som alltid gjøres



**Bilde 16:** arr etter åpen (A, D) og endoskopisk (B, C) feokromocytom-operasjon. A: arr etter to operasjoner på grunn av feokromocytom i binyrene. B: arr etter tosidig endoskopisk operasjon fra ryggen. C: tilstand etter endoskopisk fjerning av et feokromocytom beliggende under den venstre binyren (samme pasient som i E). D: tilstand 10 år etter åpen operasjon av bilateralt feokromocytom i binyrene. E: MR, blikk ovenfra og [<sup>18</sup>F] DOPA-PET (F), forfra, ovenfra og fra siden. Samme pasient som i C.



med pasienten i full narkose, er flere. Arrene er svært små og det kosmetiske resultatet nært perfekt. Operasjonen i seg selv er lite belastende og slik oppnår man kortere tid til

pasienten føler seg i form og kan fungere normalt / arbeide igjen. Innleggelsestiden har minket betraktelig og ligger på 3-5 dager. Komplikasjoner som blødning og infeksjon er ytterst sjelden. Vitenskapelige rapporter viser at operasjonstiden ved endoskopiske inngrep ikke er lengre enn ved åpne prosedyrer. Tilgangen opprettes normalt ved hjelp av tre små hudsnitt for kamera og operasjonsinstrumenter. Dersom det skulle være vanskelig å finne svulsten, kan et ultralydapparat som føres inn endoskopisk være til hjelp. Det er viktig å nevne at kikkhullskirurgi kan benyttes ved nesten alle størrelser og lokalisasjoner av svulsten, det finnes altså knapt nok argumenter for å gjøre åpen kirurgi med et stort hudsnitt. Det foreligger nå også svært positive erfaringer med endoskopisk fjerning av feokromocytomer som ligger utenfor binyren, og de fleste av disse kan også opereres på denne måten. Utviklingen har til og med ført til at man hos enkelte pasienter kan føre alle instrumentene inn gjennom et enkelt lite hudsnitt (bilde 16). Feokromocytomer i binyren bør – så langt det er mulig – opereres organbevarende. Dette betyr at svulsten fjernes uten at man fjerner normalt binyrevev. Dette er enklere mulig ved en endoskopisk operasjon enn ved en åpen fordi man lettere kan skille svulstvev fra normalt vev. Hvis det foreligger feokromocytomer i begge binyrene, blir disse fjernet under samme operasjon. Man forsøker også her å bevare mest mulig av det normale binyrevevet. Hos disse pasientene lykkes man i 9 av 10 tilfeller med å bevare den livsnødvendige kortisonproduksjonen i binyrene. Ved inngrep på begge binyrene eller ved inngrep på en etter at den andre er operert på et tidligere tidspunkt, gjøres etter operasjonen en såkalt ACTH-test. Dette er for å overprøve om pasienten produserer tilstrekkelige mengder binyrehormoner (se kapittel "Etterbehandling").

## **Sekundæringrep/oppfølgingsinngrep**

Sekundæringrep er en spesiell utfordring for kirurgen. Det første inngrepet trenger ikke å ha noe med det andre å gjøre, eller det kan være to operasjoner i samme organregion. Primæringrep, som for eksempel fjerning av blindtarmen (appendektomi), galleblæren (cholecystektomi) eller et keisersnitt kan ha ført til sammenvoksninger inne i buken. Dette kan gjøre det mer tidkrevende og komplisert ved en endoskopisk sekundæroperasjon. En mulighet for å gjøre dette enklere kan være å velge en annen tilgang, for eksempel å gå inn bakfra. Verre er det nok når det har oppstått et nytt feokromocytom på samme sted etter en tidligere fjerning. Da er veien frem til svulsten og selve fjerningen langt mer tidkrevende, men prinsipielt bør erfarne kirurger også kunne greie ut med denne situasjonen ved hjelp av kikkhullskirurgi.

## **Svulster i barndommen**

Feokromocytomer og glomustumorer er svært sjeldne i barndommen. De forekommer på de samme stedene som hos ungdom og voksne. På grunn pasientens størrelse er kirurgi en spesiell utfordring, men man bør alltid tilstrebe en endoskopisk fjerning av svulsten hos barn.

## **Svulster i bukhulen utenfor binyren og svulster i urinblærområdet**

De fleste ekstra-adrenale svulstene ligger i umiddelbar nærhet til binyrene. Av og til kan det være vanskelig å vite helt sikkert før operasjonen om svulsten ligger i selve binyren eller i like i nærheten. Disse svulstene ligger nesten alltid i nær relasjon til store blodkar: hovedpulsåren (aorta) og/eller hovedvenen (den nedre store hulvenen, vena cava inferior) (bilde 4b, 17, 51). Noen svulster ligger også mellom disse blodkarene. Slike

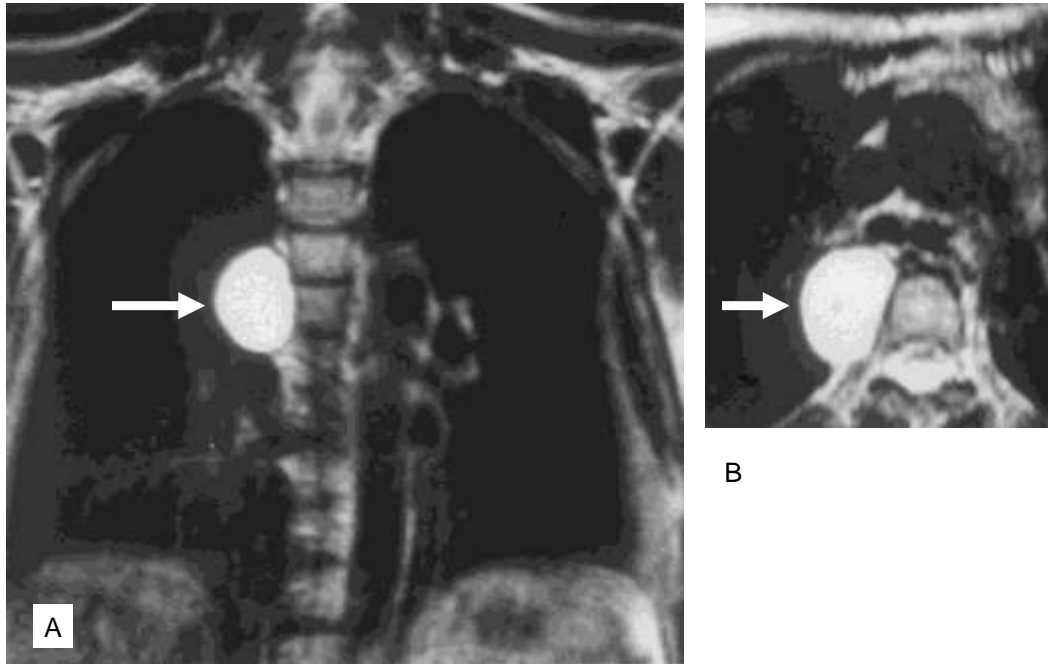
operasjoner er en utfordring for kirurgen. Han/hun må bestemme hvilken metode som er best og tryggest (åpen eller endoskopisk kirurgi). Faktorer som har innvirkning på denne avgjørelsen er størrelsen på svulsten, antall svulster og om det eventuelt er en ondartet svulst. Erfaringsmessig finnes også i disse tilfellene ingen overbevisende argumenter for åpen operasjon. Derfor bør også ekstra-adrenale feokromocytomer fjernes ved hjelp av kikkhullskirurgi. Feokromocytomer i urinblæren (bilde 4e, 17) er svært sjelden. Inntil nå har disse svulstene som oftest blitt fjernet med åpen kirurgi; Man fjerner også en del av urinblæren. Slik oppstår det et hull i blæren som sys sammen igjen. I noen tilfeller kan også disse operasjonene gjøres endoskopisk og man kan unngå å måtte lage et hull i / fjerne en del av urinblæren.



**Bilde 17:** feokromocytom i urinblæren. CT i horisontal projeksjon: øverst i bildet tilsvarer foran og nederst i bildet tilsvarer bak. Svulsten (pil) ekspanderer bakfra inn i blæren.

## **Svulster i brysthulen**

Feokromocytomer i brysthulen er enten lokalisert i bakre del (i området nært den såkalte sympatiske grensestrengen) eller i nærheten av hjertet (i det såkalte mediastinum). Eksempler på svulster i grensestrengen vises i bilde 18,61 og et eksempel på en svulst i nærheten av hjertet i bilde 19. Svulster i grensestrengen lar seg ofte fjerne med endoskopisk operasjon. Med pasienten i narkose blir bare en av lungene beluftet. Dette er fullstendig tilstrekkelig for surstofftilførselen til pasienten. Den andre lungene faller sammen og slik oppnår man nok plass til å sette inn instrumentene og fjerne svulsten. Ved større svulster i grensestrengen må man tenke på risikoen for å skade blodtilførselen til ryggmargen. Svulster i mediastinum bør fjernes av en hjertekirurg eller brysthulekirurg (thoraxkirurg). Små svulster i dette området fjernes som regel uten komplikasjoner, men ved store svulster (bilde 19) foreligger en høy risiko for å skade flere nerver. Det må da vurderes om svulsten i det hele tatt bør fjernes.



**Bilde 18:** feokromocytom i brysthulen (piler). Fremstilt i frontal (til venstre) og horisontal (til høyre) projeksjon. Svulsten er lokalisert i bakre del av brysthulen, til høyre for vivesøylen i området til den såkalte grensestrengen.



**Bilde 19:** feokromocytom i brysthulen (piler). Fremstilt i horisontal projeksjon. Svulsten er lokalisert i fremre del av brysthulen, det såkalte mediastinum, i umiddelbar nærhet til de store blodkarene og til nerver

## Behandling av “stumme” feokromocytomer

Stumme feokromocytomer er svulster som etter bildeundersøkelser er definert som feokromocytomer, men som ikke forårsaker symptomer (sykdomstegn). Slike feokromocytomer ser man stadig oftere. De identifiseres gjerne hos personer som er bærere av mutasjoner i genene RET, VHL, SDHB og SDHD. Som regel oppdages de ved en klinisk familieundersøkelse, ved oppfølgingsundersøkelse hos en pasient med tidligere feokromocytom eller hos pasienter som på grunn av relaterte svulster (for eksempel medullær skjoldbruskkjertelkreft) har blitt identifisert som bærere av en mutasjon. Det hersker stor uenighet om hvorvidt slike ”stumme” feokromocytomer bør fjernes eller ikke. Det bør uansett gjøres gjentatte blodtrykkmålinger over flere dager. Det anbefales også å lage minst en 24-timers-blodtrykkprofil. Alle aspekter må vurderes ved avgjørelsen med tanke på operasjon. Her er noen overveielser nevnt:

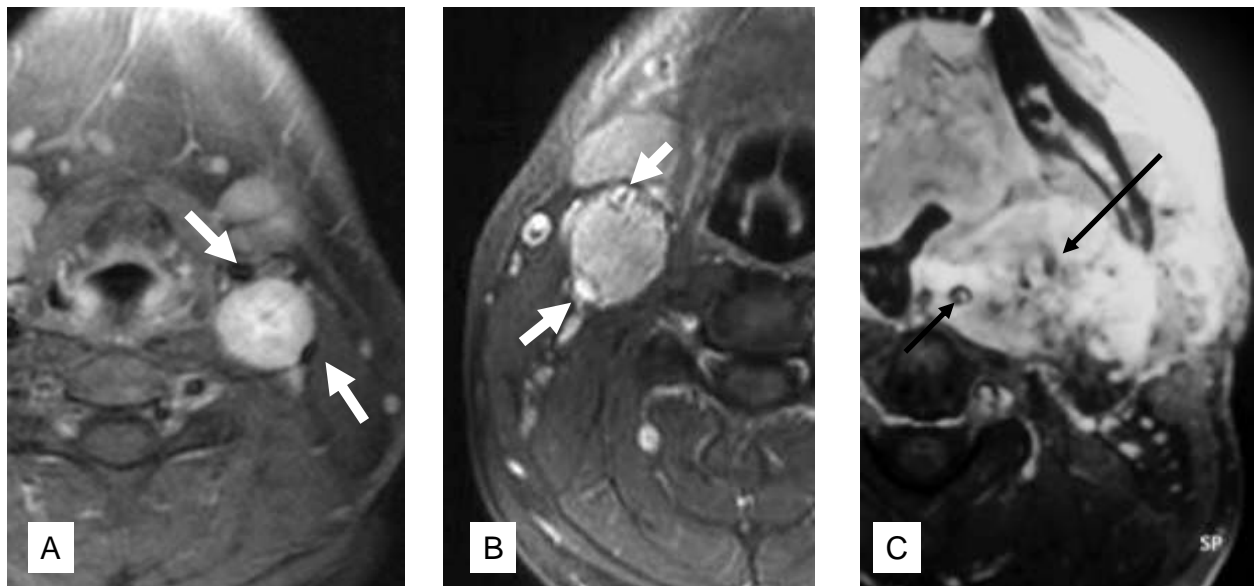
1. Hos unge kvinner anbefales det å fjerne svulsten dersom svangerskap planlegges. Livmoren blir større under svangerskapet og dette sammen med barnets bevegelser kan føre til økt trykk mot svulsten som igjen kan føre til symptomer, i verste fall til alvorlige tilstander. Dette gjelder for svulster i bukhulen.
2. Spesielle mutasjoner kan være et argument både for og imot kirurgi. Mutasjoner i RET og SDHD-genene fører svært sjelden til ondartede svulster, så her vil man argumentere mot operasjon. Mutasjoner i VHL-genet kan, i noen få tilfeller, føre til ondartede svulster. Dette vurderes heller ikke som grunn nok til å anbefale operasjon. Mutasjoner i SDHB-genet forårsaker derimot ondartede svulster hos en av tre pasienter, ved disse mutasjonene anbefales derfor å fjerne svulsten.
3. Katecholaminene eller metanefrinene kan være normale eller forhøyede. Av dette kan man avlede at hormoner slippes fri fra svulsten i blodbanen. Hvorvidt man



bør fjerne svulsten ved en entydig forhøyet hormonmåling er uklart, selv om de fleste leger i denne situasjonen sannsynligvis vil anbefale operasjon.

## 10. Operativ behandling av glomustumor

Glomustumorer i hals- og skallebasisområdet (på engelsk “head and neck paragangliomas”) er på flere måter en veldefinert gruppe. Disse svulstene gjør seg som regel bemerkbare på grunn av utbredelse/vekst og trykkskader på/innvekst i nabostrukturer. Vanlige symptomer som høyt blodtrykk og svetteutbrudd er fraværende.

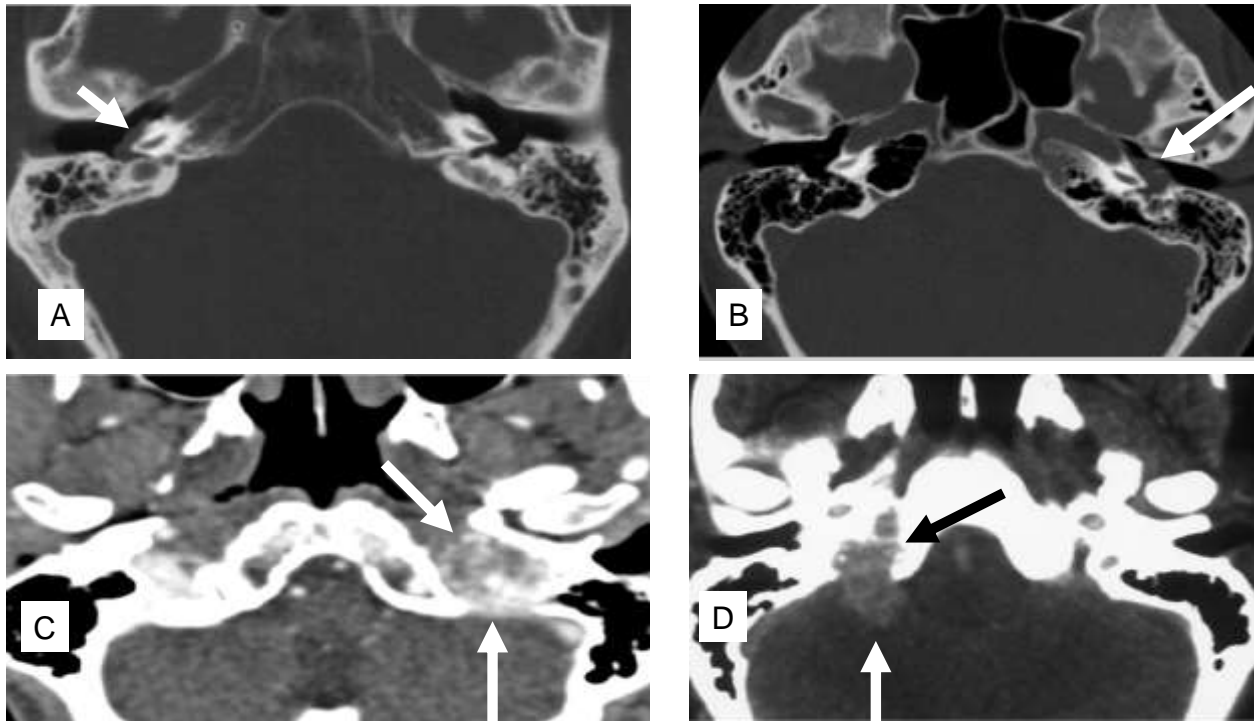


**Bilde 20:** eksempler på Shamblin-klassifikasjonen av glomus caroticum-tumorer. A: venstresidig tumor Shamblin klasse I. B: høyresidig tumor Shamblin klasse II. C: venstresidig tumor Shamblin klasse III. Pilene markerer de store blodårene, arteria carotis interna og arteria carotis externa. De er lokalisert utenfor svulsten (A), helt inntil svulsten (B) og inne i svulsten (C). C fra Neumann et al N Engl J Med 2002;346:1459-66.

Svulstene utgår fra det parasympatiske nervesystemet og cellene farges bare svakt ved tilsetning av kromsalter (non-kromaffin). Flertallet av disse svulstene blir ikke anerkjent

som paraganglionære svulster fordi de som regel behandles av øre-nese-hals-leger, iblant av nevrokirurger og karkirurger. Svulster i glomus caroticum er de vanligste (bilde 7, 12, 20). De ligger i umiddelbar nærhet til den store pulsåren arteria carotis communis og grenene som avgår fra denne. I nærheten ligger også en nerve kalt nervus vagus og de store venøse blodkarene tilhørende hode- og halsområdet. Som alle paraganglionære svulster (feokromocytomer og glomustumorer) har de en rik blodforsyning fra mange små blodårer. Det finnes en spesiell klassifisering for utbredelsen av glomus caroticum-svulster, oppkalt etter øre-nese-hals-kirurgen Shamblin (bilde 20): ved Shamblin klasse I (bilde 20A) ligger svulsten i umiddelbar nærhet til blodkarene i området (arteria carotis interna og externa). Klasse II (bilde 20B): svulsten begynner å vokse rundt blodkarene og ved klasse III (bilde 20C) ligger blodkarene inne i svulsten og er komplett omgitt av denne. Å operere glomus caroticum-svulster er ekstremt utfordrende på grunn av nærheten til viktige blodkar og fordi svulstene selv er så godt forsynt med blod. Operasjonene er teknisk vanskelige og tar ofte svært lang tid. For det første må man unngå å skade nærliggende blodkar og nerver og for det andre må samtlige av svulstens inn- og utgående blodkar lukkes grundig. Kjente komplikasjoner inkluderer dramatiske blødninger og skade av hjernenervene, da spesielt nervus vagus. Skade av nervus vagus kan føre til svelgvansker og hes stemme. Mindre vanlige er svulster i glomus jugulare og tympanicum (bilde 21). Disse to strukturene ligger så nært hverandre at svulstene ofte kalles jugular-tympanicum-svulster. De er delt inn i 4 stadier (A til D) oppkalt etter øre-nese-hals-kirurgen Fisch. Eksempler for svulster i glomus jugulare og tympanicum i stadiene A til D vises i bilde 21A-D. Inndelingen fører til en bedre operasjonsforberedelse og til å bedre kunne sammenligne resultatene etter operasjonene. Noen ganger plages pasienter med slike svulster med øresus og nedsatt

hørsel. Svulstene er også i disse tilfellene lokalisert i nærhet til viktige blodkar og nerver (vagusnerven og ansiktsnerven). Kirurgi er en spesiell utfordring; Varige skader kan enten være resultat av operasjonen eller av svulsten selv. Fremskritt i genetisk forskning



**Bilde 21:** glomustumorer i skallebasis i nærheten av tinningbeinet. Stadieninndeling etter Fisch (stadium A til D). Svulster i stadium A og B går ut fra glomus tympanicum, svulster i stadium C og D fra glomus jugulare. A: Fisch stadium A-tumor i høyre glomus tympanicum, CT horisontal projeksjon på mellomøre-regionen. B: Fisch stadium B-tumor i venstre glomus tympanicum, CT horisontal projeksjon på mellomøre-regionen. C: Fisch stadium C-tumor i venstre glomus jugulare, CT horisontal projeksjon på mellomøre-regionen. D: Fisch stadium D-tumor i høyre glomus jugulare, CT horisontal projeksjon på mellomøre-regionen. Fra Offergeld et al Clinics 2012;67(S2):

har hatt og kommer til å ha en økende innvirkning på behandlingen av glomustumorer.

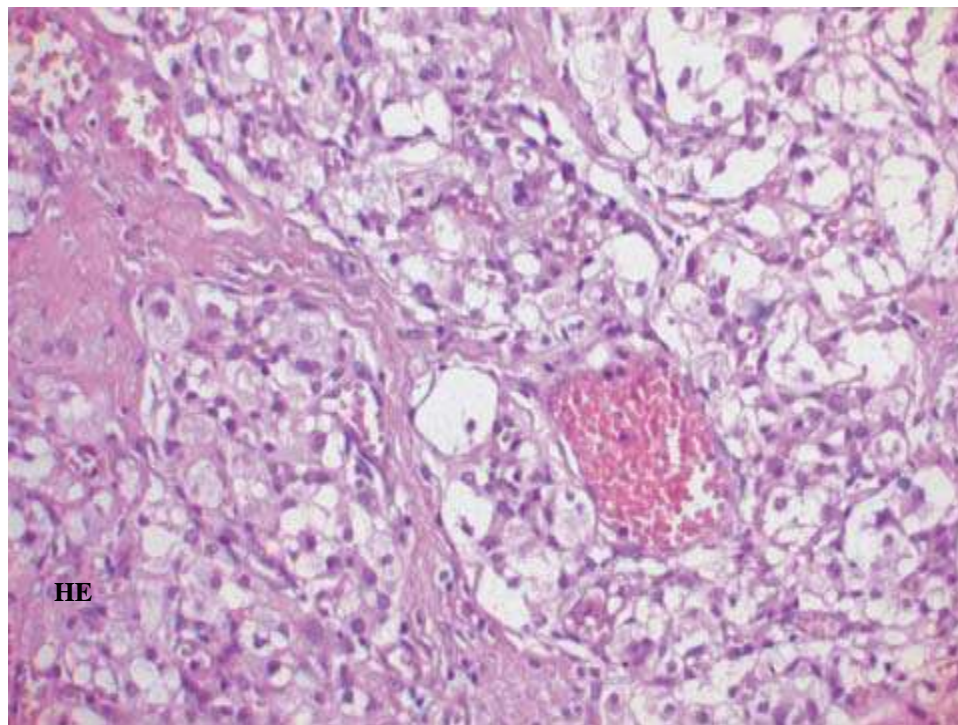
Man forstår mer om årsakene til glomustumorer. I tillegg har man kunnskap om at personer med mutasjoner i genene SDHB, SDHC og SDHD har en høyere risiko for å

utvikle glomustumorer og kan derfor oppdage disse svulstene i et tidlig asymptomatisk stadium (ved hjelp av målrettet klinisk-radiologiske undersøkelser). Man kan da vurdere om svulsten skal fjernes tidlig eller om den på grunn av langsom vekst kan observeres og fjernes senere. Mer informasjon finnes i kapittel 13.

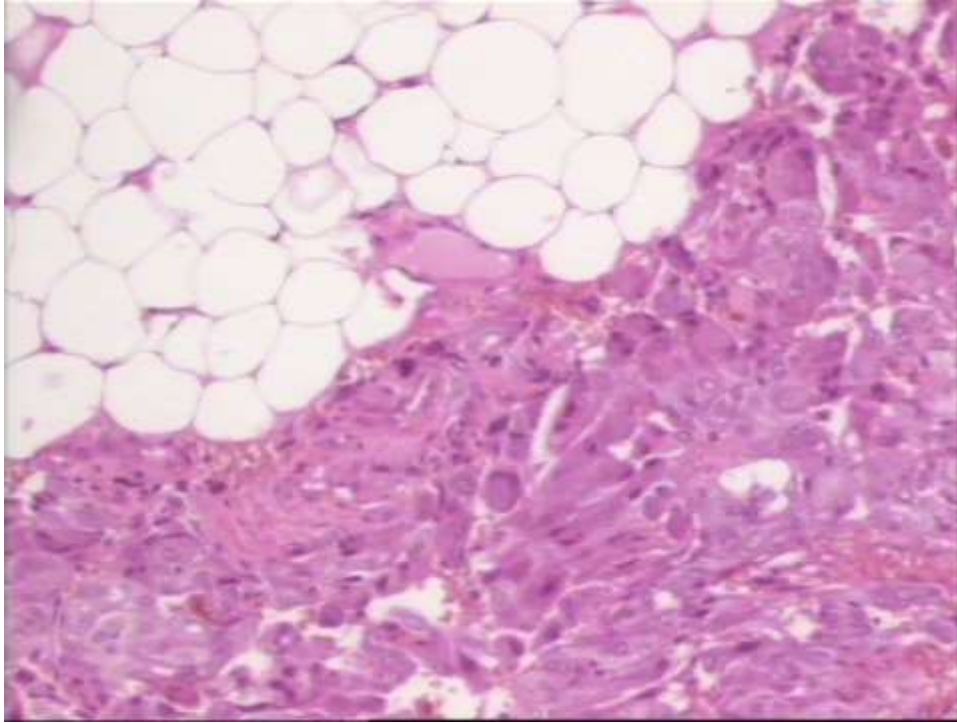
## 11. Finvevsundersøkelse (histologi)

Feokromocytomer og glomustumorer består av hovedceller og støtteceller som vokser i celleansamlinger. Hovedcellene kan være svært ulike, men for det meste er de store med en prominent cellekjerne. De er ansvarlige for syntesen og lagringen av katecholaminer. Når det påvises kromogranin, beviser dette at det dreier seg om endokrint aktive svulster. Støttecellene har et spindelformet utseende og små cellekjerener. Et typisk kjennetegn for disse svulstene er den rike blodforsyningen via små kapillarer, men også via en del større blodkar. Feokromocytomer kan også ha degenerative forandringer slik som nekrotisk (dødt) vev eller arr bestående av bindevev. Svulsten vokser som regel i en ballformasjon og er godt forsynt med blodårer (bilde 22). I motsetning til mange andre svulster kan man ikke avgjøre hvorvidt svulsten er god- eller ondartet ut fra histologiske funn. En sikker klassifikasjon som ondartet svulst kan kun gjøres dersom metastaser påvises. Metastaser er spredning av svulsten til lymfeknuter eller til andre organer (såkalte fjernmetastaser), som regel til lunge, lever eller skjelett. Innveksten av svulsten i det omliggende fettvevet (bilde 24) kan være et tegn på at svulsten er malign (ondartet), men behøver ikke å være det. Andre usikre tegn på at svulsten er malign er økt hastighet i celledeling, uregelmessig celleform (bilde 23) og innvekst i blodkar (bilde 25). Vevsundersøkelsene analyseres av en patolog. Noen ganger inndeles resultatene etter et poengsystem, ofte brukes systemet etter Thompson (tabell 2). Antallet poeng (score) kan si noe om forventet forløp i forhold til at svulsten er ondartet. Allmenn anerkjennelse har disse scoringssystemene imidlertid ikke. En ukritisk bruk av scoringssystemene kan føre til usikkerhet og engstelse hos pasienten, i de fleste tilfeller ubegrunnet. Scoringssystemene bør altså brukes med forsiktighet og kanskje hovedsakelig for å opprettholde en adekvat oppfølging av

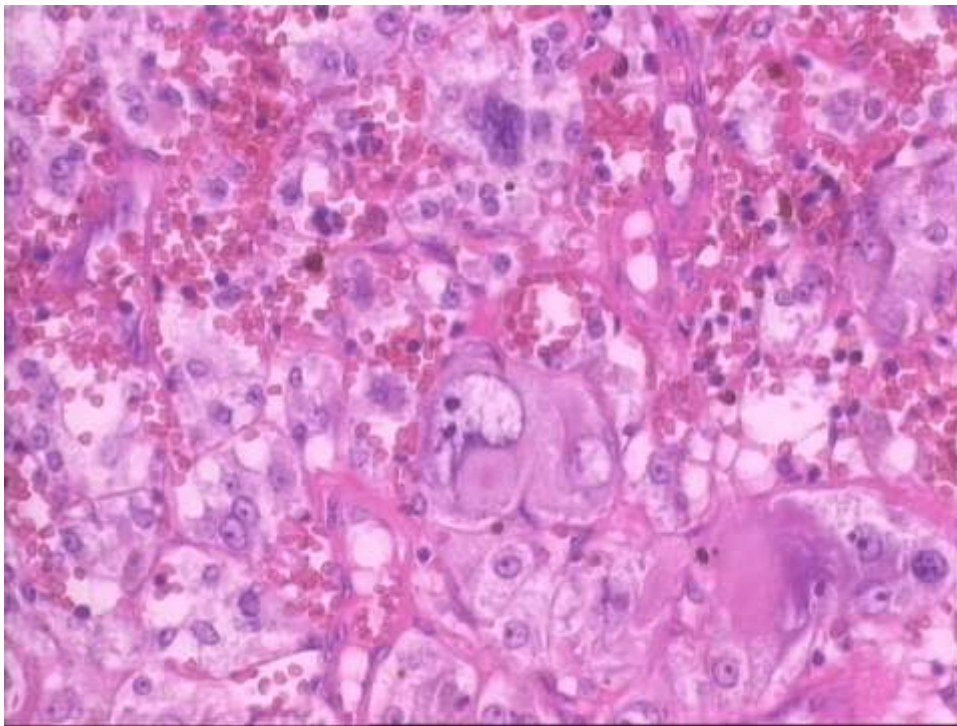
pasienten. En annen viktig undersøkelse av finvevspreparatene er vurderingen av svulstens ytre render. Dette er viktig for å kunne si hvorvidt svulsten er fullstendig fjernet. Også her kan det oppstå misforståelser dersom kirurgen hevder at svulsten ble fjernet fullstendig mens patologen hevder det motsatte. I slike tvilstilfeller er kirurgens oppfatning den som bør vektlegges.



**Bilde 22:** feokromocytom. Man ser den nøsteformede formasjonen i svulsten beliggende inntil en blodåre med tettpakkede røde blodceller.

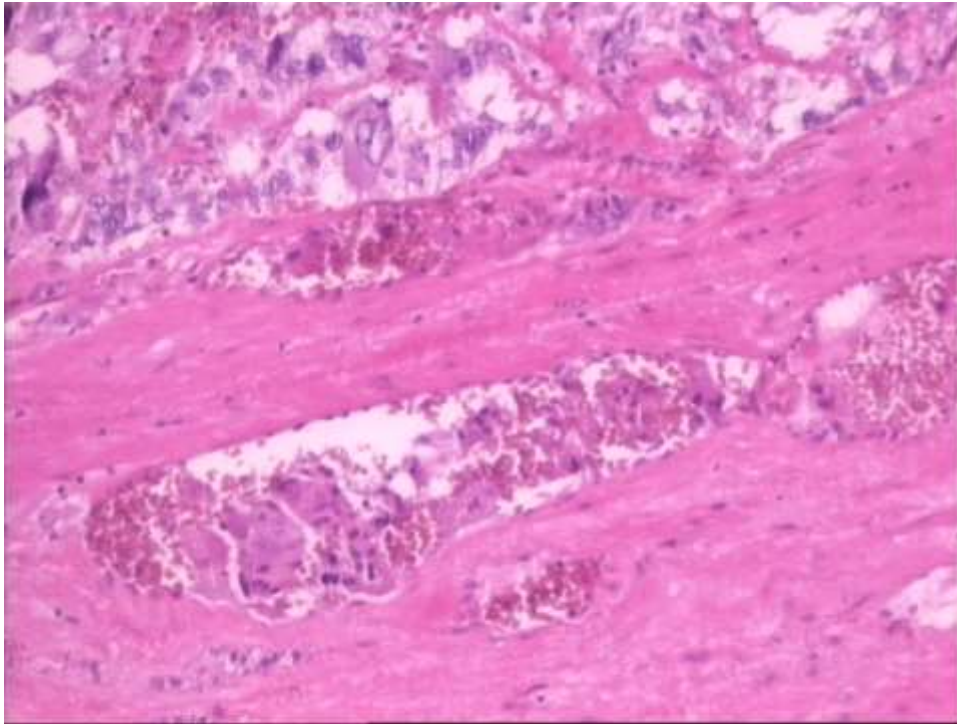


**Bilde 23:** feokromocytom. Infiltrasjon av det omliggende fettvevet (ekstra-adrenal invasjon). Man ser hvordan svulsten (nederst til høyre i bildet) vokser inn i fettvevet (øverst til venstre).



**Bilde 24:** feokromocytom. Man ser at svulstens celler har kjerner med svært ulik størrelse.





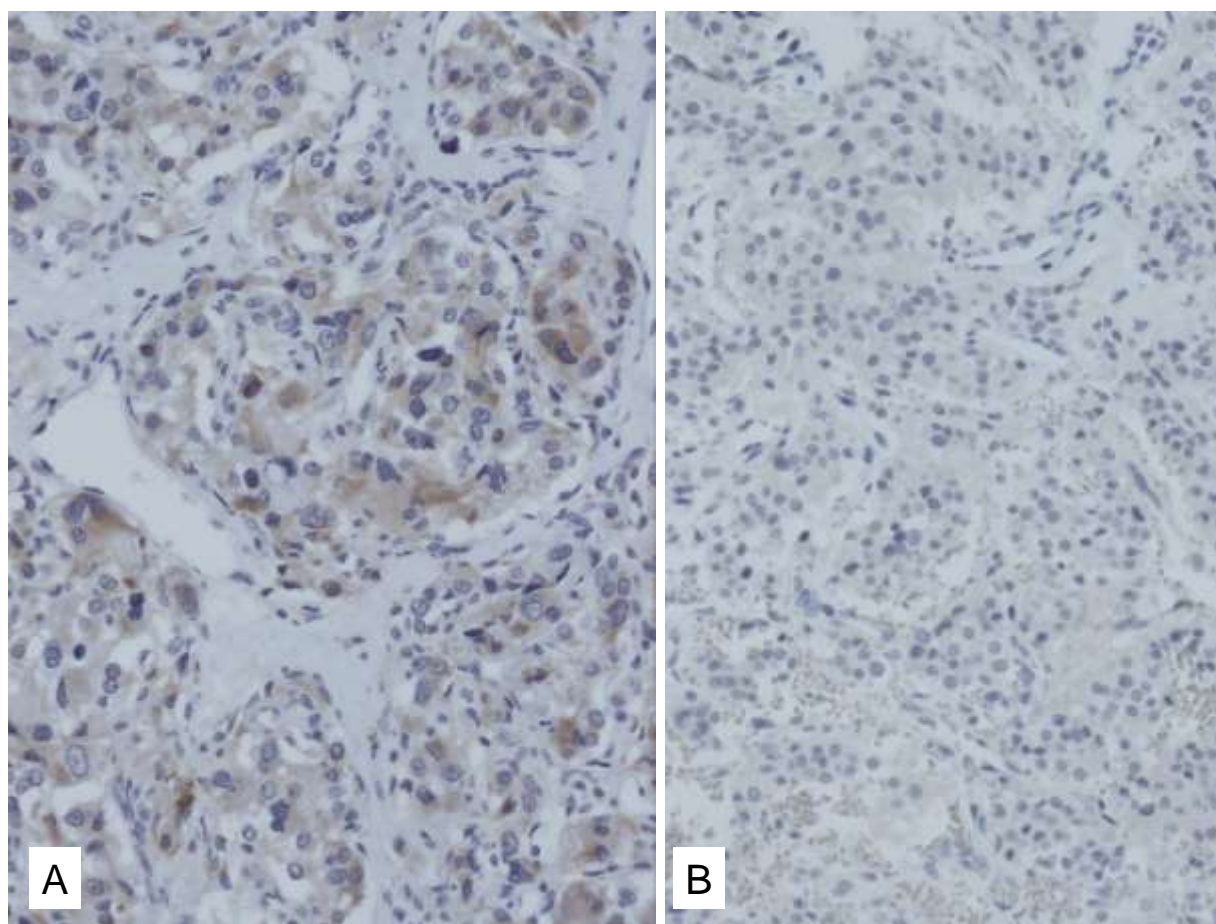
**Bilde 25:** feokromocytom. Innvekst av svulsten i en blodåre. Man ser svulstvev (øverst til venstre i bildet) og tumorøyer sammen med røde blodceller i blodkaret.

Tabell 2: Histomorfologisk scoringsystem for å skille mellom godartet og ondartet feokromocytom (PASS=Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score)  
 PASS < 3; Tegn til godartet svulst; PASS > 4; Tegn til ondartet svulst (modifisert etter Thompson, Am J Surg Pathol 2002;26: 551-566).

Kjennetegn	Score
Diffus vekst/store cellenøster	2
Atypisk celledeling	2
Nekrose (celledød)	2
Ekstra-adrenal innvekst	2
Høy celletetthet	2
Innvekst i blodårer	1
Monotont cellebilde	2
Innvekst i kapsel	1
Spindelceller	2
Stor variasjon i cellekjerner	1
Mitose (celledeling) > 3/synsfelt	2

## Immunhistologi

Immunhistologien benytter seg av antistoffer som er rettet mot, og farger, bestemte vevssubstanser. For å fremstille paraganglionære svulster (feokromocytomer og glomustumorer) benyttes ofte kromogranin til å skille svulsten fra omliggende vev. De siste årene er det blitt innført immunhistologiske metoder for å fremstille eventuelle mutasjoner. Man kan detektere mutasjoner i genene SDHB, SDHC og SDHD ved hjelp av anti-SDHB (bilde 26), mutasjoner i SDHA ved hjelp av anti-SDHA, i TMEM127 ved hjelp av anti-TMEM127 og i MAX ved hjelp av anti-MAX.



**Bilde 26:** immunhistologisk fremstilling av et feokromocytom med anti-SDHB. Den positive fargingen (A) viser at antistoffet gjenkjenner proteinet. I dette tilfellet gjenkjennes intakt SDHB, SDHC og SDHA og dette er et "normalt" funn. Den manglende fremstillingen (B) indikerer at en mutasjon med stor sannsynlighet foreligger. I dette tilfellet forelå en mutasjon i SDHB-genet. Fra Offergeld et al Clinics 2012;67(S2).

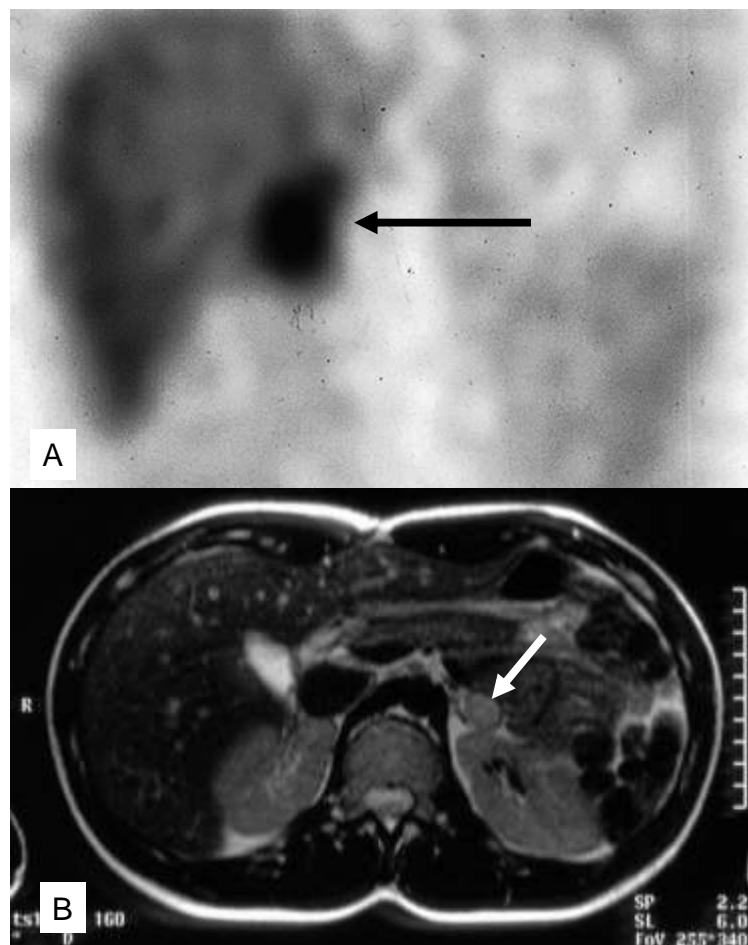
## 12. Etterbehandling

Etterbehandlingen/oppfølgingen av feokromocytomer og glomustumorer har som mål å:

1. dokumentere effekten av operasjonen
2. analysere risikoen for eventuelle ytterligere svulster ved hjelp av en molekylærgenetisk undersøkelse av bestemte gener (RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127 og MAX)
3. formidle og diskutere resultatene av finvevsundersøkelsene med pasienten.  
Dersom det foreligger en ondartet form av feokromocytom eller glomustumor (hvilket er svært sjelden), må nukleærmedisinsk behandling eller cellegift overveies.

Under normale omstendigheter kan kirurgen informere pasienten om at svulsten ble fjernet i sin helhet. Er dette tilfellet, er videre oppfølging ikke nødvendig. Pasienten kan slutte å ta medikamentene som han/hun begynte med før operasjonen og betraktes som helbredet. De fleste pasientene vil imidlertid være misfornøyd med dette fordi de vet at de er operert for en sjelden svulst. Da kan man anbefale oppfølging hos fastlegen, eventuelt hos endokrinolog (eller øre-nese-hals-lege dersom det dreier seg om en glomustumor.)

Blodtrykket bør kontrolleres gjentatte ganger. Man forventer at det normaliserer seg uten bruk av medisiner. Dersom svulsten er fjernet fullstendig, vil de tidligere forhøyede hormonverdiene (katecholaminer og/eller metanefriner) normalisere seg. Man bør ta blodprøver for å kontrollere dette og dokumentere normalverdiene i pasientens journal.

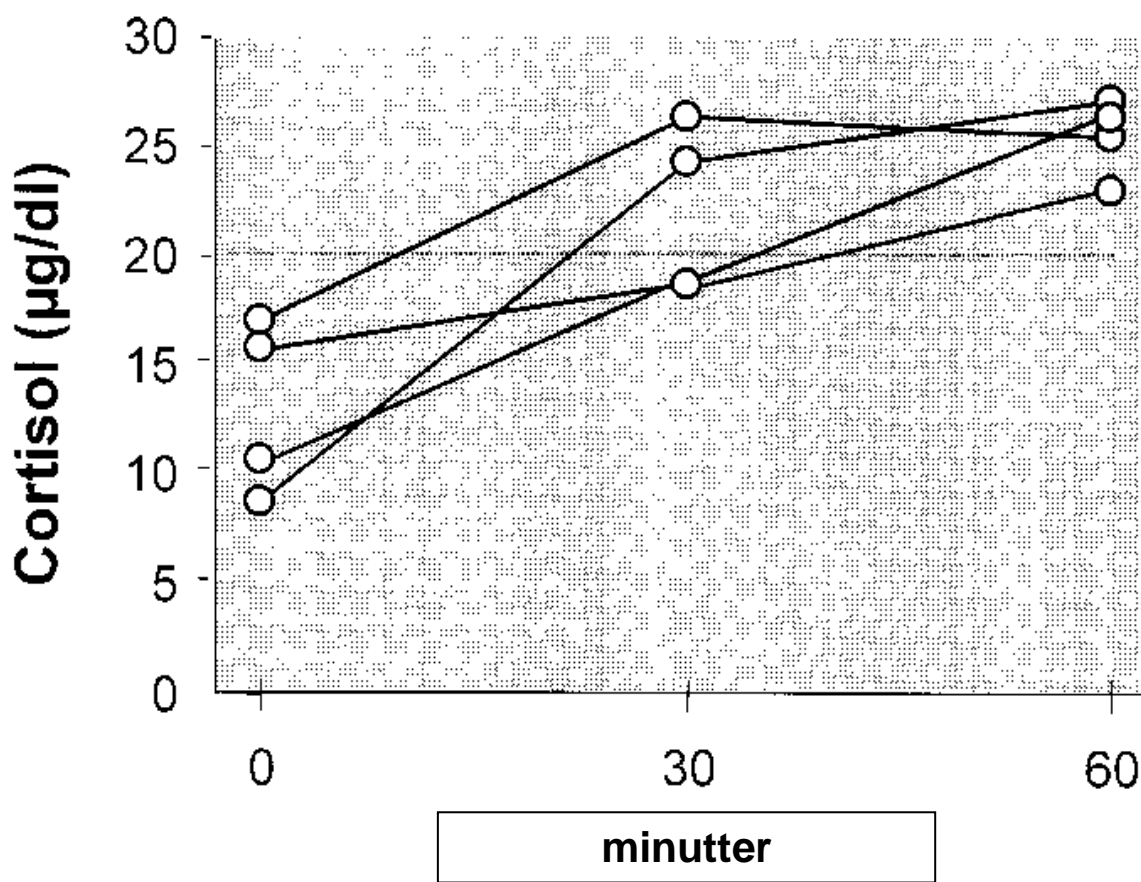


**Bilde 27:** 17 år gammel mannlig pasient med VHL-mutasjon. Tilstand etter komplett fjerning av høyre binyre som 12-åring. Som 17-åring endoskopisk fjerning av feokromocytom i venstre binyre (nederst) hvor det ble bevart tilstrekkelig mengde binyrevev. ACTH-test viste en normal kortisol-stigning etter at ACTH ble gitt.

Det gjøres sjelden bildeundersøkelser for å dokumentere at svulsten er fjernet fullstendig. Dette er ikke nødvendig når blodtrykket og hormonverdiene normaliseres.

En spesiell situasjon er operasjon av feokromocytomer i begge binyrene eller fjerning av en ensidig binyresvulst hos pasienter som tidligere er operert på den andre siden (bilde 27). I disse tilfellene er det nødvendig å dokumentere en tilstrekkelig forekomst av hormonene ved hjelp av en såkalt ACTH-test. Ved tap av binyremargen på begge sidene kompenseres hormonproduksjonen av det autonome nervesystemet. Dette er *ikke* tilfellet ved tap av binyrebarken. ACTH-testen overprøver om binyrebarken

fungerer. Hormonet ACTH (adrenokortikotrop hormon) gis til pasienten og ved normal binyrebarkfunksjon måler man forhøyet cortisol etter 30 og 60 minutter. Denne testen kan gjennomføres poliklinisk (bilde 28).

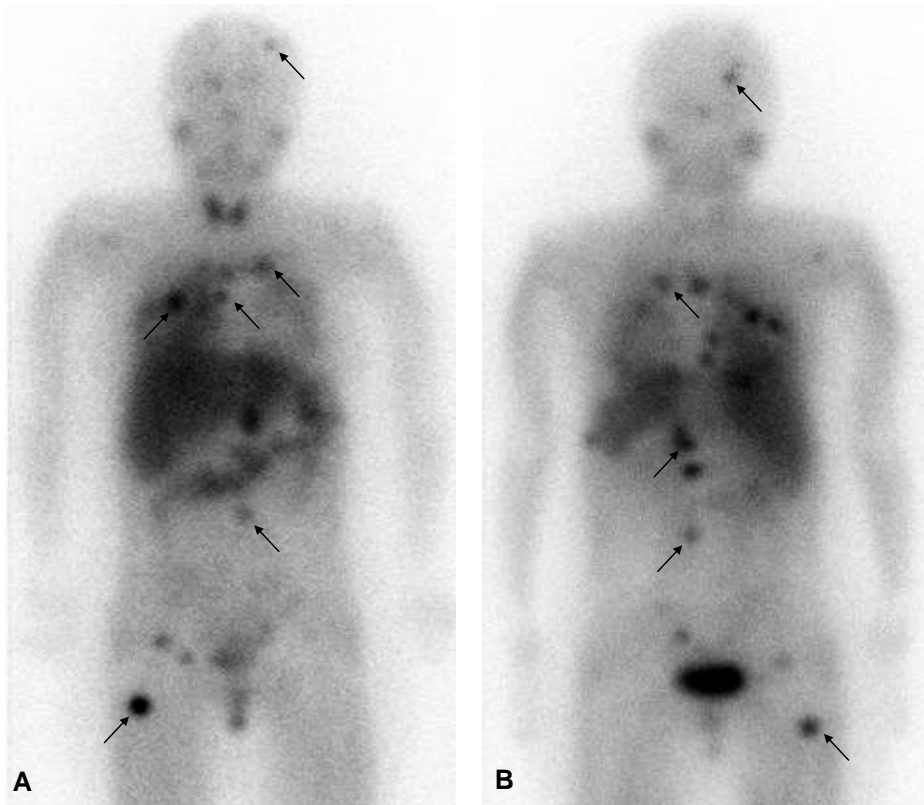


**Bilde 28:** cortisol-nivå hos fire pasienter etter endoskopisk organ-bevarende fjerning av bilaterale feokromocytomer: målinger før og etter ACTH ble gitt. En stigning av cortisol på mer enn 20 µg/dl er forventet. Man gjenkjenner en tydelig stigning etter at ACTH ble gitt, dette beviser at tilstrekkelig velfungerende binyrevev ble bevart. Fra: Neumann et al. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2608–2610.

Dersom det foreligger mutasjoner i et av de “mottakelige” genene er en spesiell, gjerne livslang, oppfølging nødvendig. Dette går vi nærmere inn på i kapitlene om disse spesifikke sykdommene.

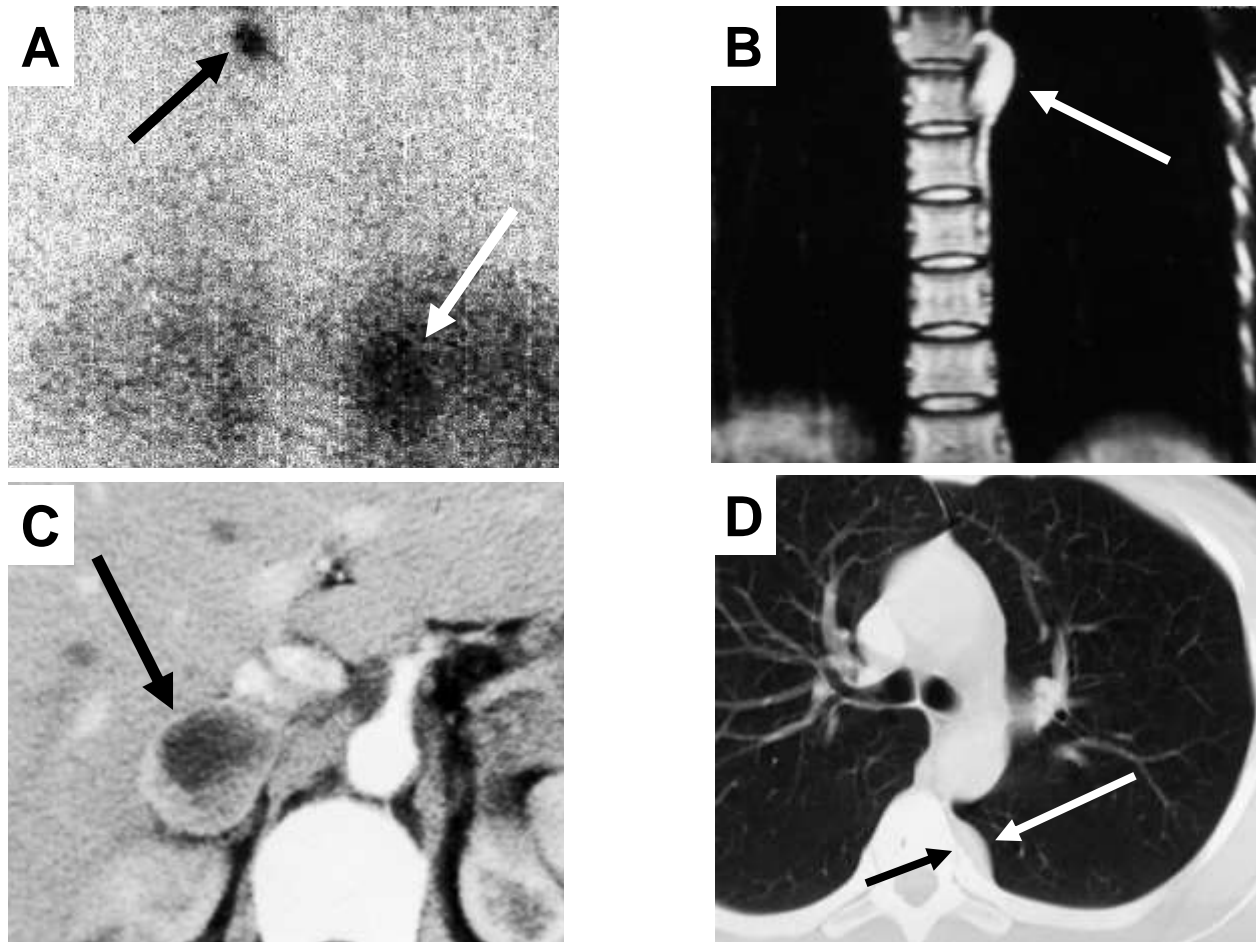
### 13. Behandling ved ondartet feokromocytom og ondartet glomustumor

Ondartede feokromocytomer og glomustumorer behandles på lik måte som de godartede. Feokromocytomer er i de aller fleste tilfellene godartede, kun hos ca 5% av pasientene foreligger et ondartet feokromocytom. Ondartede glomustumorer er også svært sjelden. Diagnosen stilles når metastaser (spredning) oppdages; Den endelige bekreftelsen er histologisk. Metastaser påvises på CT eller MR ved samtidig høye katecholamin-verdier på blodprøvene. Enda sikrere til å påvise metastaser er [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG-scintigrafi, [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA, [ $^{18}\text{F}$ ] FDG [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATOC eller [ $^{68}\text{Ga}$ ] DOTATATE-PET/CT. Metastaser er som regel lokalisert i lymfeknuter, lunge, lever eller skjelett (bilde 29).



**Bilde 29:** [ $^{123}\text{I}$ ] MIBG-scintigrafi av en 16 år gammel pasient med ondartet feokromocytom. Pilene peker på metastasene (spredningen) i skjelettet. A: forfra. B: bakfra. Undersøkelsen er grunnlaget for en behandling med høydosert [ $^{131}\text{I}$ ] MIBG.

Forekomsten av flere feokromocytomer utenfor binyren, for eksempel i buken, kan føre til misoppfatningen om at det dreier seg om lymfeknutemetastaser og ikke om flere svulster av samme type uten spredning (bilde 30).



**Bilde 30:** feildiagnose av et ondartet feokromocytom. [<sup>123</sup>I] MIBG-scintigrafi. Sikt bakfra (A) viser et feokromocytom lokalisert i binyren (hvit pil). Den samme svulsten er vist i C med CT (blikk ovenfra). I tillegg ser man en fortetning i midtlinjen høyere oppe i brysthulen (svart pil), dette ble tolket som metastase. Denne fortetningen vises i bilde B og C (MR), forfra (B) og ovenfra (D) og tilsvarer et ekstra-adrenalt feokromocytom med typisk lokalisasjon i et paraganglion. Den 33 år gamle kvinnelige pasienten hadde en mutasjon i SDHD-genet. SDHD-mutasjoner forekommer ofte hos pasienter med multiple (flere) svulster. Fra 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.

Dersom metastaser identifiseres er det grunnlag for behandling. I de tilfeller hvor lymfeknutemetastaser har blitt fjernet fullstendig er det ikke grunnlag for behandling, men for tett oppfølging.

Den viktigste behandlingsformen er kirurgi. Alle metastaser bør fjernes dersom dette er mulig. Andre behandlingsformer har usikker effekt.

### **Nukleærmedisinsk behandling**

[<sup>131</sup>I] MIBG-behandling er en nukleærmedisinsk stråling med radioaktivt Jod-131 som kobles til MIBG. Denne behandlingsformen kan benyttes dersom metastaser har blitt identifisert med [<sup>123</sup>I] MIBG-scintigrafi. Standard dosering er 3,7 til 11,2 GBq per behandling, som regel vil det være nødvendig med gjentatte behandlinger. Behandlingen kan repeteres annenhver måned. P.A. Fitzgeralds team i San Francisco brukte en langt større dose ved denne behandlingen; Opptil 29,6 GBq. Uønskede bivirkninger var en sterk reduksjon av hvite blodlegemer og blodplater (neutropeni og trombocytopeni). Med bakgrunn i dette anbefales høsting av stamceller før en slik høydosert MIBG-behandling.

[<sup>177</sup>Lu] DOTATATE, [<sup>90</sup>Y] DOTATOC eller [<sup>90</sup>Y] DOTATATE-behandlinger er alternativer ved ondartet feokromocytom med metastaser identifisert ved [<sup>68</sup>Ga] DOTATOC eller [<sup>68</sup>Ga] DOTATATE-PET/CT eller somatostatinreseptor-scintigrafi (Octreoscan). [<sup>90</sup>Y] DOTATOC eller [<sup>90</sup>Y] DOTATATE-behandlingene utføres med en dosering på 1.5 GBq/m<sup>2</sup> kroppsoverflate eller en definert dose på 7.4 GBq for [<sup>177</sup>Lu] DOTATATE. Normalt gis fire behandlinger i to-måneders-intervall. [<sup>90</sup>Y] DOTATOC eller [<sup>90</sup>Y] DOTATATE-behandlinger kan føre til nyreskade og preventive tiltak bør innledes for å unngå dette.

Effekten av disse behandlingene er vanskelig å evaluere. Suksessen måles ofte i det faktum at sykdommen ikke utvikler seg.



## **Kjemoterapi (cellegift)**

Kjemoterapi som behandling av ondartet feokromocytom eller glomustumor brukes i kombinasjon med nukleærmedisinsk behandling eller dersom den nukleærmedisinske behandlingen ikke førte til ønsket resultat. Den såkalte Averbuch-protokollen med en kombinasjon av substansene cyklofosamid, vinkristin og dakarbasin (CVD) er standard kjemoterapibehandling. Denne behandlingen som strekker seg over to dager repeteres 3-6 ganger i intervaller på en måned avhengig av responsen på behandlingen og hvor godt pasienten tolererer det. Effekten av behandlingen måles med nedgang i katecholamin-verdier (blod og urin) og redusert størrelse på svulsten. Hos 20% av pasientene oppnår man komplett remisjon (sykdommen kan ikke lenger påvises), hos ca 45% oppnås partiell (delvis) remisjon. Etter en mislykket CVD-behandling forsøkes det med andre substanser og kombinasjoner av disse.

Nyere behandlingsmetoder har foreløpig en såkalt eksperimentell natur. Her brukes en rekke substanser, foreløpig blir substansen sunitinib favorisert.

## **Oppbevaring av kroppens egne (autologe) stamceller**

Før planlagt kjemoterapi eller MIBG-terapi (spesielt dersom denne er høydosert) anbefales høsting av stamceller. Slik kan man oppbevare pasientens egne stamceller i tilfelle det skulle komme til reduksjon av immunceller (aplasti) etter behandlingen. Dette er spesielt viktig dersom man har innvekst av kreftceller i beinmargen (her må bemerkes at en høsting kan være vanskelig nettopp i disse tilfellene). Høstingen gjøres som regel etter stimulering med G-CSF (granulocyt-stimulerende factor). Dette stoffet tilføres ved hjelp av daglige sprøyter (i noen få dager) som settes like under huden. Mobilisering av stamceller ved hjelp av cyklofosamid brukes nå til dags kun i unntakstilfeller.

## **14. Molekylærgenetisk diagnostikk**

### **Arvelige sykdommer med feokromocytomer og glomustumorer**

Den molekylære eller molekylærgenetiske diagnostikken har som mål å avdekke arvelige sykdommer. I forbindelse med arvelige sykdommer med feokromocytomer og glomustumorer er preventiv medisin og riktig oppfølging viktige stikkord. Personer som er bærere av spesifikke genmutasjoner har en høyere risiko for et bestemt sykdomsbilde avhengig av på hvilket gen mutasjonen forekommer: alder på det tidspunkt svulsten oppstår, lokalisasjon av svulsten(e), antall svulster, hvorvidt svulsten(e) er god- eller ondartet, forekomst av andre svulster (for eksempel skjoldbruskkjertel, hud, øyne, sentrale nervesystem, nyrer, bukspyttkjertel). De "klassiske" sykdommene som inngår med arvelig form av feokromocytomer og glomustumorer er multippel endokrin neoplasi type 2, von Hippel-Lindaus syndrom, neurofibromatose type 1 og paragangliom-syndromene type 1 til 4. Disse sykdommene er sammenfattet i tabell 3. En mer detaljert beskrivelse finnes i kapitlene 14 til 17.

Tabell 3. Arvelige sykdommer med feokromocytom og glomustumor

	<b>MEN 2</b>	<b>VHL</b>	<b>NF 1</b>	<b>PGL1</b>	<b>PGL3</b>	<b>PGL4</b>
Gjennomsnittsalder ved diagnose	<30 år	30 år	42 år	32 år	41 år	31 år
enkel/flere svulster	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26 / 74%	89% / 11%	72% / 28%
Lokalisasjon i binyrer/ekstra-adrenal i bakre del av bukhulen	Nesten alltid i binyrene	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	Veldig sjelden	28% / 50%
Thorakalt (i brysthulen) feokromocytom	Ekstremt sjelden	Sjelden	Veldig sjelden	18%	Veldig sjelden	9%
Glomustumorer	Veldig sjelden	Veldig sjelden	Veldig sjelden	79%	100 %	31%
Malignitet (ondartet)	4%	Sjelden	12%	Sjelden	Aldri observert	35%
Andre svulster	Medullær skjoldbruskkjertelkreft, overfunksjon i biskjoldbruskkjertler	Øye, sentrale nervesystem, nyre, bukspyttkjertel	Nevrofibrom, øye, nervesystem	Ingen	Ingen	Nyre (sjelden)
Nedarving	autosomal-dominant	autosomal-dominant	autosomal-dominant	autosomal-dominant*	autosomal-dominant	autosomal-dominant
Navn på gen	<i>RET</i>	<i>VHL</i>	<i>NF1</i>	<i>SDHD</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHB</i>
Kromosomlokalisasjon	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
Antall eksoner	21	3	60	4	6	8

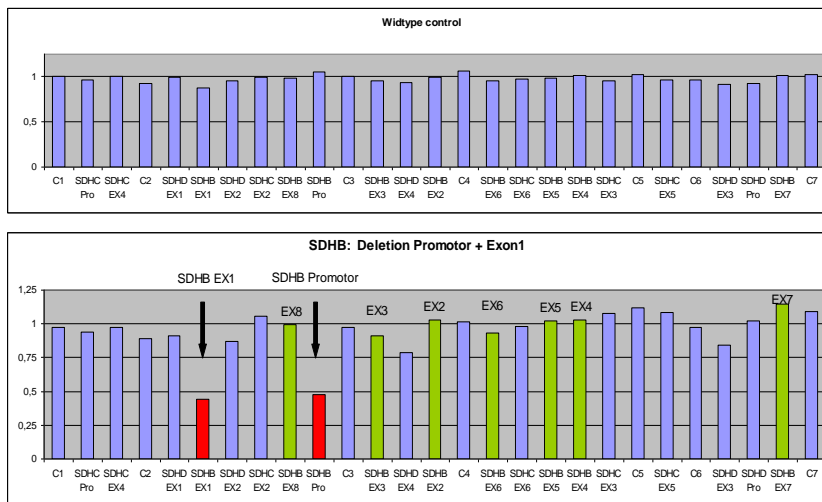
\*rammer bare barn av mannlige mutasjonsbærere  
Bausch et al. N Engl J Med 2006

## **Molekylærgenetiske analyser**

Molekylærgenetiske analyser bruker lignende prinsipper. En blodprøve er nødvendig for å undersøke det genetiske materialet (såkalt DNA). Avhengig av hvilket gen som skal undersøkes spaltes et eller flere avsnitter i DNA ved hjelp av spesielle sonder. Dette gjøres for å undersøke genets såkalte eksoner. Disse avsnittene "forsterkes" ved hjelp av en spesiell metode (PCR) og kan så analyseres videre, med såkalt sekvensering. Sekvensering er en nokså dyr metode, derfor gjøres i mange forskningslaboratorier et annet skritt forut for en eventuell sekvensering. Her kan man gjenkjenne om en mutasjon eller polymorfisme (forandring) i genet foreligger eller ikke. I Freiburg brukes den såkalte DHPLC-metoden til dette formålet. Her fremstilles en kurve (kromatografi) som viser normale eller påfallende funn (bilde 31). For å finne større fragmenter av et gen (det vil si et eller flere eksoner) brukes metodene MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification) (bilde 32) eller QMPSF (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments). Alle mutasjoner i genene som nevnes her er sammenfattet i en tabell i kapittel 23.



**Bilde 31:** kromatografi (såkalt DHPLC-metode) og sekvensering. A: DHPLC. Man ser en tydelig forskjell mellom den røde kurven og den stiplede normalkurven. B: den tilhørende sekvenseringen med normalfunn (WT = wildtype, vill-type) øverst. Nederst et (med pil markert) dobbelt utslag i blått (C = cytosin) og svart (G = guanin). Dette er en såkalt heterozygot mutasjon. Fra Neumann et al. *N Engl J Med* 2007;357:1311-5.



**Bilde 32:** fremstilling av en stor deleksjon i SDHB-genet ved hjelp av MLPA (multiple ligation-dependent probe amplification)-metoden. Øverst: normalt funn. Nederst: mutasjon; Man forventer at ett av to korresponderende gen (eller ekson) i et avsnitt mangler. Slik viser halveringen av høyden av søylen for dette avsnittet mutasjonen. Her for SDHB ekson 1 (SDHB Ex 1) og den forutgående promotor (SDHB promotor) (røde søyler, piler). De andre eksonene i SDHB-genet er grønne og når høyden 1 (= 100%).

## Struktur og undersøkelse av kandidatgenene

### RET-genet

RET-genet analyseres for å finne mutasjoner som fører til multippel endokrin neoplasi type 2 (MEN 2). Denne sykdommen er beskrevet i kapittel 14. RET-genet bør undersøkes dersom pasienten eller et familiemedlem har fått diagnostisert medullær skjoldbruskkjertelkreft. Familiehistorien kan imidlertid være upåfallende og feokromocytom det første tegnet på at MEN 2 foreligger. RET-genet inneholder 21 eksoner. Nesten alle pasienter med MEN 2 har mutasjoner i RET-genet. Mutasjonene foreligger kun i noen få av de 21 eksonene, derfor bør kun disse analyseres. Noen av disse eksonene viser mutasjoner svært hyppig, noen nokså sjelden og noen bare i enkelte tilfeller. En komplett liste over RET-mutasjoner kan man finne på internett på siden [http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2\\_display.php?sort=1#m](http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m).

De fleste mutasjonene (hos mer enn 75 % av pasienter med MEN 2) er lokalisert på kodon 634 i ekson 11. Sjeldnere er mutasjoner i kodon 609, 611, 618 og 620, alle lokalisert i ekson 10. Den alvorlige varianten av MEN 2, ofte kalt MEN 2B, er assosiert med aggressivt sykdomsforløp og stor kroppshøyde og er for det meste karakterisert ved mutasjoner i kodon 918 lokalisert i ekson 16. Feokromocytomer foreligger kun hos 50 % av pasientene med MEN 2 og bare i sammenheng med mutasjoner i ekson 10, 11 og 16. Vi har bare observert et enkelt tilfelle av mutasjon i ekson 13 i hele vår gruppe på nesten 2000 pasienter med feokromocytom eller glomustumor. Større luker, det vil si at et eller flere eksoner mangler, har ikke blitt beskrevet for MEN 2. Spesialundersøkelser for dette er altså ikke nødvendig, undersøkelse av RET-genet gjennomføres kun ved hjelp av sekvensering. Nesten alle pasienter med MEN 2 utvikler medullær skjoldbruskkjertelkreft som kan identifiseres ved forhøyet verdi av kalsitonin i blodet.

Siden flertallet av MEN 2-pasientene utvikler feokromocytom i voksen alder, det vil si til et tidspunkt hvor skjoldbruskkjertelkreften med høy sannsynlighet allerede foreligger, er normale kalsitoninverdier nærmest et bevis på at MEN 2 ikke foreligger. I disse tilfellene er det ikke grunnlag for å gjennomføre en molekylærgenetisk undersøkelse.

### **VHL-genet**

VHL-genet analyseres for å identifisere pasienter med von Hippel-Lindaus syndrom. Sykdommen beskrives i kapittel 15. Pasienter med feokromocytom som også rammes av hemangioblastom eller angiom på netthinnen eller hemangioblastom i det sentrale nervesystem bør undersøkes. Det gjelder også familiemedlemmer. Disse svulstene fører til nedsatt syn på et eller (sjeldnere) begge øyne, derfor er det viktig å spørre pasientene om synsforstyrrelser. Svulstene i sentralnervesystemet ligger som oftest i lillehjernen eller i ryggmargen. Pasienter med von Hippel-Lindaus syndrom kan også utvikle nyrekreft, slik sykdom i familiehistorien kan derfor også være en viktig opplysning. Ikke sjelden kan imidlertid et feokromocytom være første tegn på von Hippel-Lindaus syndrom. VHL-genet består av 3 eksoner og koder for et protein (pVHL) som består av 213 aminosyrer. Mutasjoner har bare blitt observert i aminosyrene 54 til 213 (kodon 54 til 213). Betegnelsen på nukleotider forandrer seg i løpet av tiden. I den nye betegnelsen er det trukket fra 213 nukleotider. Den nye betegnelsen for den såkalte Schwarzwald-mutasjonen, tidligere VHL 505 T>C, er nå 292 T>C (p.Y98H). En liste over disse mutasjonene finnes på internet: <http://www.umd.be/VHL/>.

### **SDHA-genet**

SDHA-genet er et nytt gen identifisert hos pasienter med arvelige paraganglionære svulster. Det inneholder 15 eksoner, dette gjør analysen tidkrevende og kostbar. Så langt har man funnet mutasjoner i SDHA-genet hos pasienter under 30 år, pasienter med multiple (flere) svulster, ekstra-adrenale svulster og ondartede svulster. Tilgjengelig dokumentasjon er så langt begrenset og man trenger mer informasjon for å kartlegge mutasjoner i dette genet.

### **SDHB-genet**

SDHB-genet analyseres for å identifisere pasienter med paragangliom-syndrom type 4 (beskrevet i kapittel 17). Pasienter med mutasjoner i dette genet kan utvikle feokromocytom i binyre, ekstra-adrenalt feokromocytom i buk, bekken eller brysthule og også glomustumorer. Mutasjoner i SDHB-genet fører svært sjelden til svulster i andre organ. Et eksempel er nyrekreft, men dette er langt sjeldnere enn ved von Hippel-Lindaus syndrom. SDHB-genet inneholder 8 eksoner og koder for et protein (SDHB) bestående av 280 aminosyrer, det betyr altså at mutasjoner kan foreligge på 280 ulike kodoner. En liste over mutasjoner finnes på internett: [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) Utvalgte mutasjoner av SDHB-genet som ble identifisert i vårt laboratorium i Freiburg gjengis i kapittel 23.

### **SDHC-genet**

SDHC-genet analyseres for å identifisere pasienter med paragangliom-syndrom type 3 (beskrevet i kapittel 17). Pasienter med disse mutasjonene utvikler som regel kun



glomustumorer. Mutasjoner i SDHC-genet er svært sjelden hos pasienter med feokromocytom (både i binyre og andre steder). Derfor kan analyse av SDHC begrenses til pasienter med glomustumorer. SDHC-genet inneholder 6 eksoner og koder for et protein (SDHC) bestående av 169 aminosyrer. Mutasjoner kan forekomme i alle 169 kodoner. En liste over mutasjoner er tilgjengelig på internett:

[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)

Utvalgte mutasjoner av SDHC-genet som ble identifisert i vårt laboratorium i Freiburg gjengis i kapittel 23.

### **SDHD-genet**

SDHD-genet analyseres for å identifisere pasienter med paragangliom-syndrom type 1 (beskrevet i kapittel 17). Pasienter med disse mutasjonene kan utvikle feokromocytom i binyrer, i buk, bekken og brysthule og også glomustumorer. SDHD-genet inneholder 4 eksoner og koder for et protein (SDHD) bestående av 160 aminosyrer. Mutasjoner kan forekomme i alle 160 kodoner. En liste over mutasjoner finnes på internett:

[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)

Utvalgte mutasjoner av SDHD-genet som ble identifisert i vårt laboratorium i Freiburg gjengis i kapittel 23.

### **SDHAF2 (SDH5)-genet**

Mutasjoner i SDHAF2-genet er nylig identifisert hos pasienter med glomustumorer. Det assosierte syndromet er paragangliom-syndrom type 2 (beskrevet i kapittel 17). Inntil nå er på verdensbasis bare to familier med slike mutasjoner beskrevet. Derfor er kun pasienter med glomustumorer og videre familiemedlemmer med glomustumorer

grunnlag for analyse. SDHAF2-genet inneholder 4 eksoner og koder for et protein (SDHAF2) bestående av 167 aminosyrer. Selv om en stor gruppe pasienter med glomustumorer har blitt undersøkt, har man til nå bare funnet en eneste mutasjon i dette genet.

### **TMEM127-genet**

TMEM127-genet er også et nylig identifisert gen hos pasienter med arvelige paraganglionære svulster. TMEM127 inneholder 3 eksoner hvor mutasjonene er spredt over 239 kodoner. Så langt har disse mutasjonene hovedsakelig blitt funnet hos pasienter under 42 år, med multiple svulster, ekstra-adrenale svulster og noen ganger ondartede svulster. Tilgjengelig dokumentasjon er så langt begrenset og man trenger mer informasjon for å kartlegge mutasjoner i dette genet.

### **MAX-genet**

MAX-genet er et nytt gen som ble beskrevet i forbindelse med arvelige paraganglionære svulster. Genet består av 5 eksoner. Inntil nå har man funnet mutasjoner i genet hos pasienter under 30 år med en- eller tosidig feokromocytom i binyrene. Bærere av mutasjoner utvikler svulster kun dersom mutasjonen er arvet fra far. Tilgjengelig dokumentasjon er så langt begrenset og man trenger mer informasjon for å kartlegge mutasjoner i dette genet.

## **Når bør pasienten undersøkes for mutasjoner?**

### **Hvilke gener bør analyseres?**

Svaret på disse spørsmålene er basert på resultatene av våre forskningsprosjekt om feokromocytom og glomustumorer (sponset av den tyske kreftforeningen; Deutsche Krebshilfe). Alle resultater er basert på det internasjonale feokromocytom- og glomustumor-registeret (i Freiburg, Tyskland). Hovedtyngden av pasientene (ca 950) bor i Tyskland.

Pasienter med feokromocytom har en risiko på 20 til 30 % for å være bærer av en mutasjon. Pasienter med glomustumor har en risiko på ca 27 %. Basert på disse fakta må man stille spørsmålet om når en genetisk analyse skal tilbys og hvilke gener som skal analyseres. De nevnte risiko-tallene er så høye at man lenge gikk ut fra at det riktige var å tilby alle pasienter genetisk undersøkelse. Man må imidlertid også ta hensyn til kostnader ved denne praksisen.

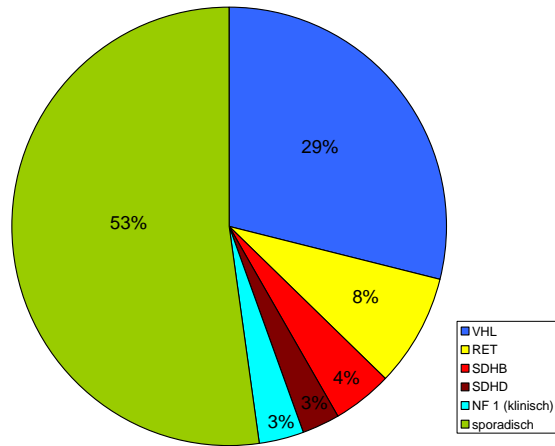
## **Feokromocytom – viktige detaljer fra pasientens sykdomshistorie**

Før en genetisk undersøkelse må spesiell informasjon samles for å kunne vurdere hvilket gen / hvilke gener som kan være lokalisasjon for mutasjon(er). Pasientens alder ved diagnosetidspunktet av feokromocytom er betydelig lavere hos pasienter med mutasjon enn hos de uten. Det er ingen klare aldersgrenser, men alder under 30 til 45 år kan tyde på forekomst av mutasjon. Tilleggssykdommer bør også tas med i vurderingen. Etter operativ behandling for skjoldbruskkjertelkreft kan man begrense genanalysen til RET-genet; Ved angiom i øyet eller sentralnervesystemet til VHL-genet. Ved nyrekreft bør man først analysere VHL-genet og deretter SDHB-genet. Pasienter med feokromocytom og glomustumor bør analyseres for mutasjoner i SDHD- og SDHB-

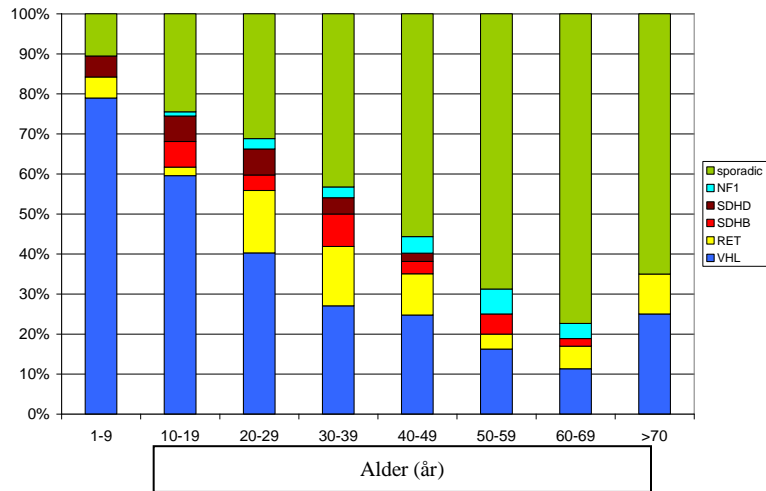
genet. Pasienter med neurofibromer og andre tegn på neurofibromatose type 1 trenger ingen genetisk undersøkelse. Det kan betraktes som sikkert at disse pasientene er bærere for en mutasjon på NF1-genet. Det bør gjennomføres en familieanalyse (ved hjelp av genetiske stamtrær) hvor man kan avdekke forekomst av gener med høy sannsynlighet for mutasjon. Unge pasienter (under 45 år ved diagnose), pasienter med en familiehistorie, multiple feokromocytomer, ekstra-adrenale feokromocytomer (utenfor binyren), med thorakale feokromocytomer (i brysthulen) og ondartede feokromocytomer har en fordeling av mutasjoner som fremstilt i bildene 33 til 38. Her kan man avlede viktig informasjon i forhold til *om* og *i hvilket gen* en mutasjon foreligger.

### **Glomustumorer – viktige detaljer fra pasientens sykdomshistorie**

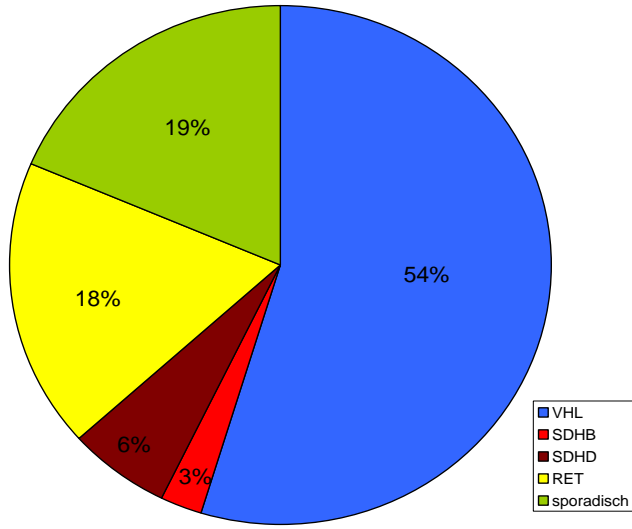
Hos pasienter med glomustumorer kan man begrense letingen etter mutasjoner til genene SDHB, SDHC og SDHD. Riktignok forekommer glomustumorer også av og til ved sykdommene MEN 2, VHL og NF1, men de kommer da til uttrykk *etter* de typiske manifestasjonene for de respektive sykdommene. Analysering av genene RET, VHL og NF1 er derfor ikke nødvendig hos pasienter med glomustumorer dersom de ikke har andre svulster eller sykdomstegn. Ung alder (<40 år), multiple (flere) glomustumorer, samtidig forekomst av feokromocytom og ondartet glomustumor er faktorer som tyder på mutasjon og kan gi hint om hvilket av genene SDHB, SDHC og SDHD som er det aktuelle. Ondartede glomustumorer tyder ofte på en mutasjon i SDHB og så videre.



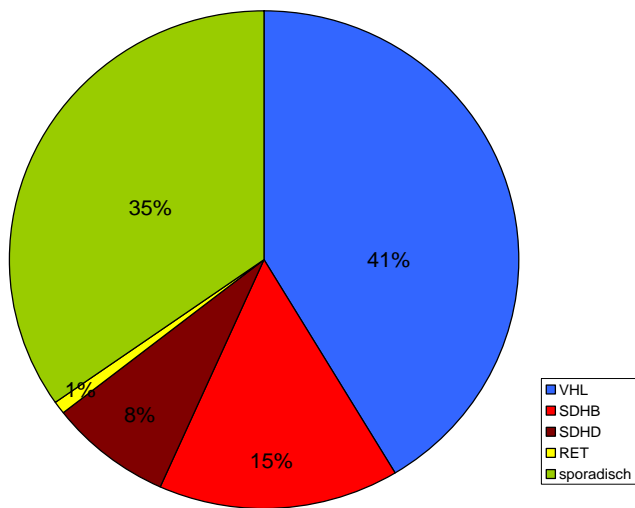
**Bilde 33:** fordeling av mutasjoner hos 698 pasienter med feokromocytom.



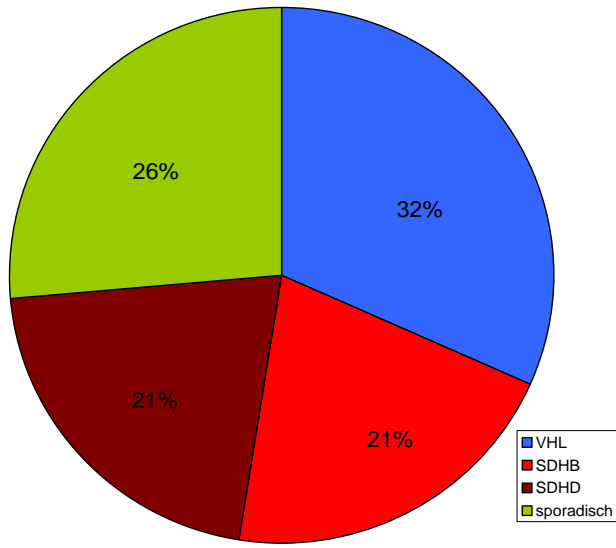
**Bilde 34:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med feokromocytom. Pasientene fremstilles i dekaner (etter alder), dvs alle pasienter fra 1-9, 10-19 år etc er summert til 100 %. Fargekoden viser hvor mange pasienter som utvikler sporadiske svulster eller som utvikler svulster basert på mutasjoner i de respektive gener.



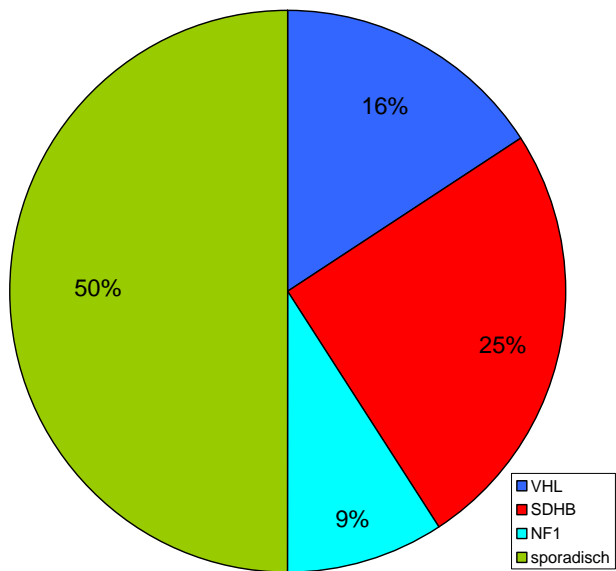
**Bilde 35:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med multiple (flere) feokromocytomer.



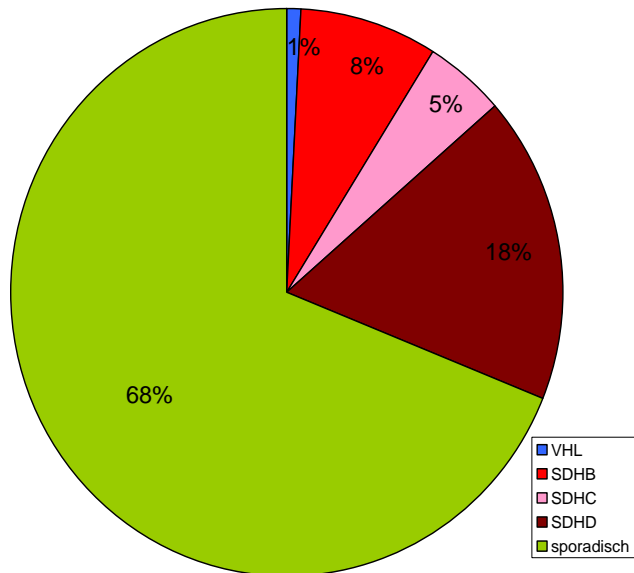
**Bilde 36:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med ekstra-adrenale abdominale feokromocytomer (i bukhulen).



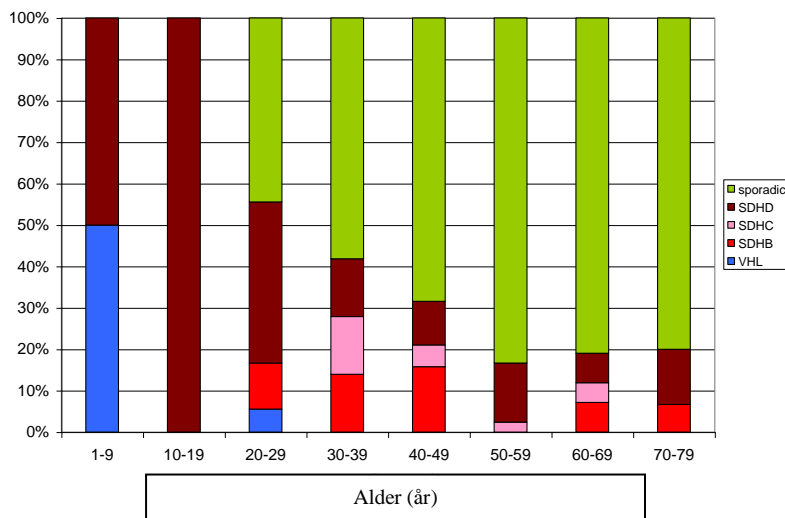
**Bilde 37:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med thorakale feokromocytomer (i brysthulen).



**Bilde 38:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med ondartede feokromocytomer.

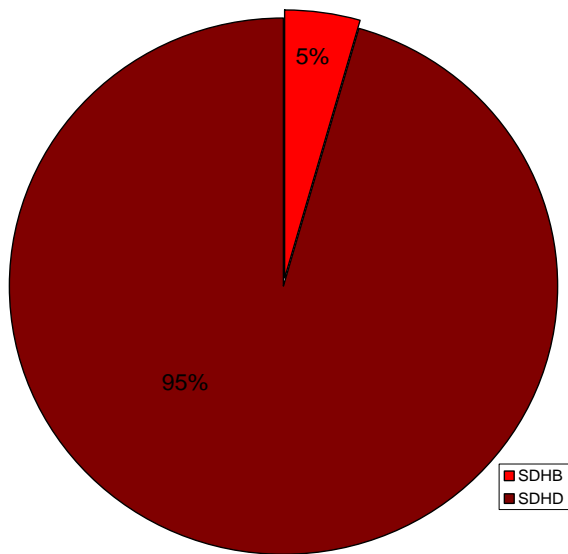


**Bilde 39:** fordeling av mutasjoner hos 259 pasienter med glomustumorer.

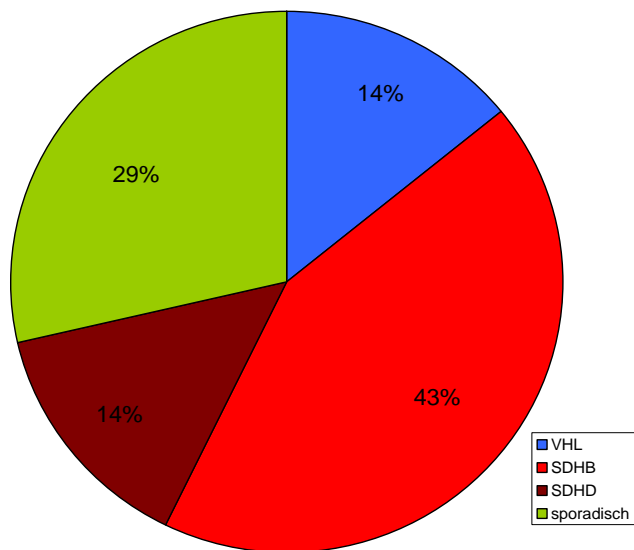


**Bilde 40:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med glomustumorer. Pasientene fremstilles i dekader (etter alder), dvs alle pasienter fra 1-9, 10-19 år etc er summert til 100 %. Fargekoden viser hvor mange pasienter som utvikler sporadiske svulster eller som utvikler svulster basert på mutasjoner i de respektive gener.





**Bilde 41:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med multiple (flere) glomustumorer.



**Bilde 42:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med ondartede glomustumorer.

## **Sammendrag for pasienter med et enkelt, godartet feokromocytom lokalisert i binyren**

**Alle gener:** mutasjoner er svært usannsynlig hos pasienter over 30 år ved diagnose av feokromocytom dersom det ikke foreligger ytterligere indisier med tanke på familiehistorie, lokalisasjon av svulsten, antall svulster eller tegn til ondartet svulst.

**RET-genet:** alle pasienter med mutasjoner i RET-genet hadde medullær skjoldbruskkjertelkreft. Disse pasientene hadde også forhøyet kalsitonin-verdi i blodet. Mutasjoner er identifisert i ekson 10, 11, 13 og 16. Analyse av RET-genet er derfor kun å anbefale ved medullær skjoldbruskkjertelkreft og forhøyet kalsitonin.

**VHL-genet:** omtrent en tredjedel av pasientene hadde angiom på netthinnen eller hemangioblastom i det sentrale nervesystemet. Ytterligere en tredjedel hadde familiehistorie på svulster i VHL-spekteret. Analysering av VHL-genet er derfor nyttig og å anbefale.

**SDHD-genet:** omtrent halvparten av pasientene hadde glomustumor. Omtrent halvparten hadde familiehistorie på feokromocytom eller glomustumor. Testen er å anbefale.

**SDHB-genet:** Familiehistorie på feokromocytom eller glomustumor er sjelden. Multiple svulster eller en glomustumor er sjelden. Testen er å anbefale.

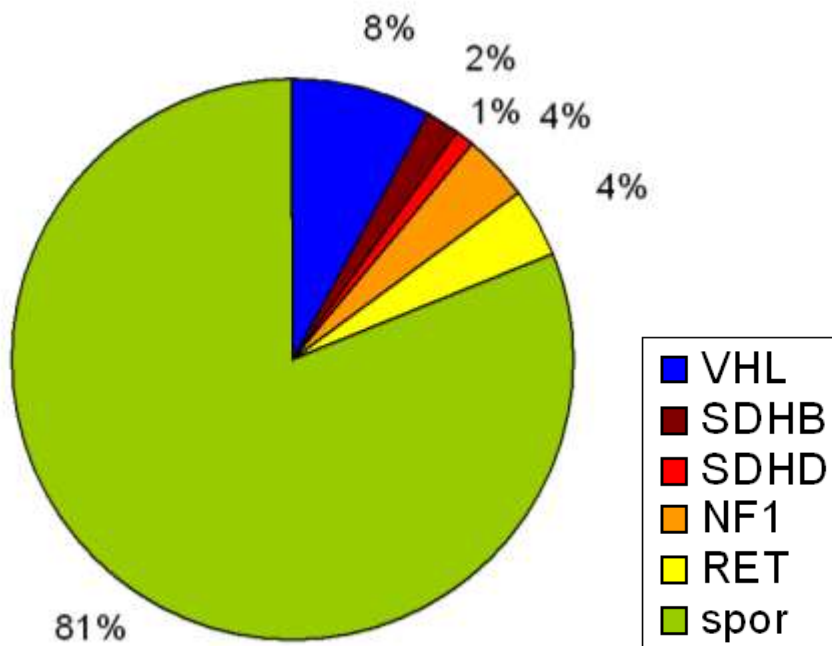
**NF1-genet:** alle pasientene hadde de typiske hud- og øyesymptomene for NF1. Genetisk analyse av NF1-genet er ikke nødvendig.

**SDHC-genet:** svulster lokalisert i binyrene er svært sjelden. Genetisk analyse er ikke nødvendig.

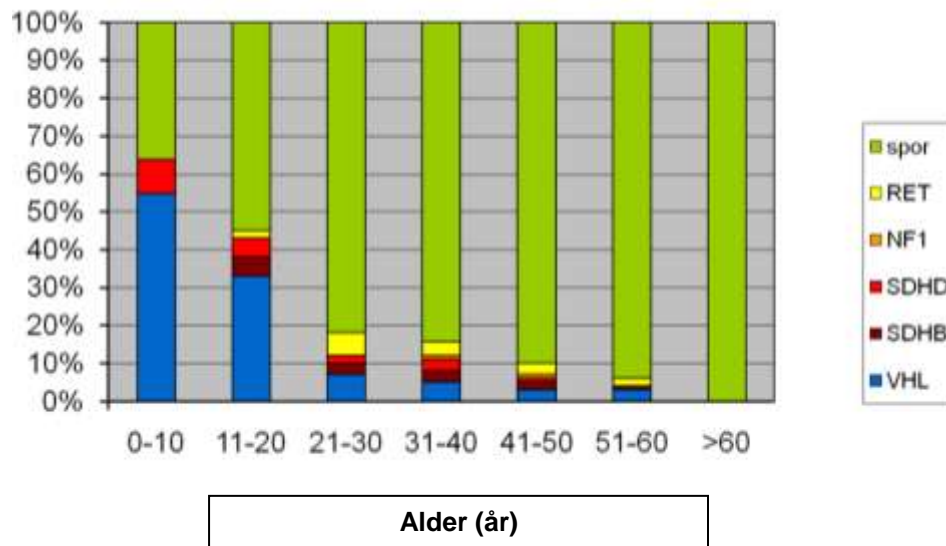
**SDHAF2-genet:** svulster i binyrene er ikke beskrevet. Genetisk analyse ikke nødvendig.

**TMEM 127-genet:** så langt bare en rapport om sykdomsbildet. Testingen kan være nyttig.

Resultatene av genetisk analyse ved ensidig, godartet binyresvulst er sammenfattet i bilde 43 og 44. Det er lett å se at pasienter over 40 år sjelden har mutasjoner dersom man har gjort grundige undersøkelser og samlet informasjon som ikke viser familiehistorie eller kliniske tegn (slik som hudforandringer, forhøyet kalsintonin osv.)



**Bilde 43:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med ensidig, godartet feokromocytom beliggende i binyre



**Bilde 44:** fordeling av mutasjoner hos pasienter med ensidig, godartet feokromocytom beliggende i binyre i dekaner

## 15. Multippel endokrin neoplasi type 2 (MEN 2)

MEN 2 (bilde 45, 46) er en arvelig sykdom som baserer på mutasjoner i RET-genet (rearranged in transfection). Det skilles mellom tre undergrupper:

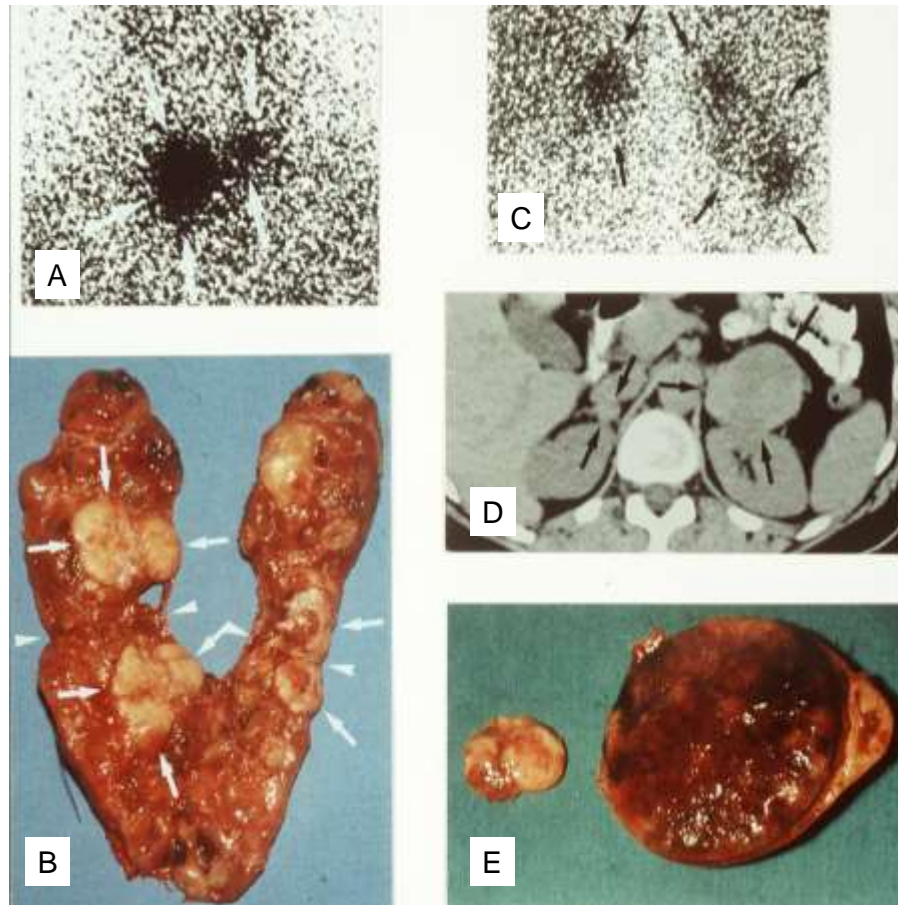
MEN2A: medullær skjoldbruskkjertelkreft, feokromocytom og primær hyperparathyreoidisme (overfunksjon i skjoldbruskkjertler)

MEN2B: medullær skjoldbruskkjertelkreft, feokromocytom og godartede svulster i tykktarm, på tunge og øyne. I tillegg ofte påfallende økt kroppshøyde

FMTc: familiær medullær skjoldbruskkjertelkreft (= familial medullary thyroid carcinoma). Kun skjoldbruskkjertel; Feokromocytomer forekommer ikke ved FMTc.

Av spesiell interesse for forebyggende medisin er den medullære skjoldbruskkjertelkreften (MTC). Den utvikler seg fra de parafollikulære cellene i skjoldbruskkjertelen, de såkalte C-cellene som produserer kalsitonin. Som forstadium til kreften oppstår en C-celle-hyperplasi. MTC sprer seg i de regionale lymfeknutene på halsen og i brysthulen. Fjernmetastaser finner man først og fremst i skjelett, lever og lunger. Behandlingen er vanskelig dersom fjernmetastaser foreligger. Målet med forebyggende medisin er derfor å oppdage og behandle MTC på et tidlig stadium, det vil si før det har utviklet seg metastaser (spredning). Dette målet kan nås ved hjelp av familieundersøkelser hvor man gjennomfører molekylærgenetiske undersøkelser hos slektinger av mutasjonsbærere. Den aktuelle anbefalingen for bærere av mutasjoner som disponerer for MEN2A er å fjerne skjoldbruskkjertelen i 6-års-

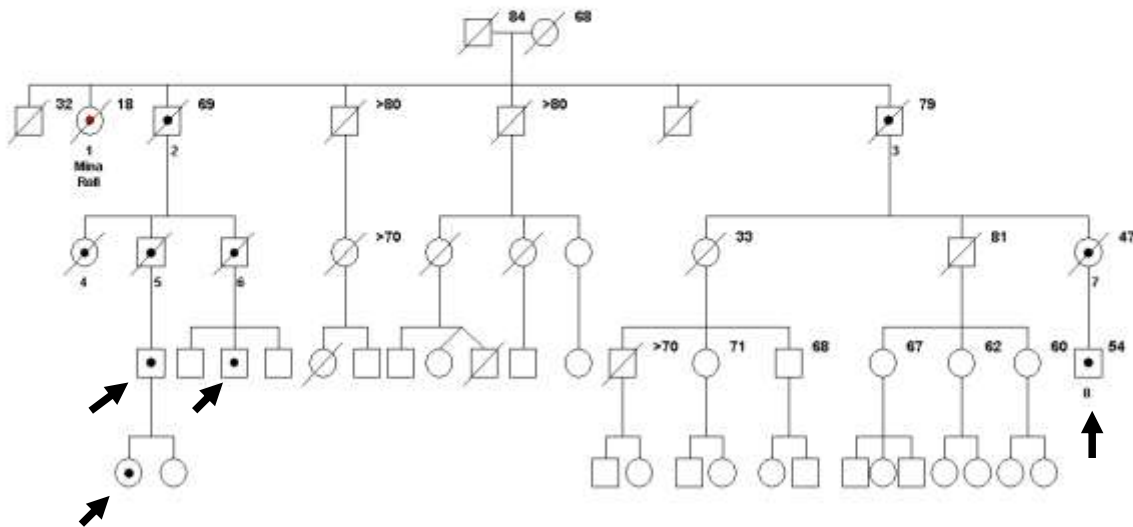
alderen. For bærere av mutasjoner som disponerer for MEN2B anbefales fjerning av



**Bilde 45:** Multippel endokrin neoplasi type 2 (MEN 2). 44 år gammel pasient. A og B: medullær skjoldbruskkjertelkreft; MIBG-scintigrafi (A, C) og operasjonspreparat (B) med dobbel svulst (lange piler, pilspissene peker på vevsbroen i det delte og åpnete preparatet). C-E: bilateralt feokromocytom (D: CT, horisontal projeksjon). Fra Neumann HPH. The Keio J Med 2005;5:15-21.

kjertelen betydelig tidligere, allerede i første leveår, fordi kreften ved MEN2B er langt mer aggressiv. Mangfoldet av mutasjoner i RET-genet er listet opp i kapittel 22. De fleste mutasjonene er lokalisert på kodon 634, ekson 11. Andre mutasjoner som disponerer for MEN2A finnes på kodon 609, 611, 618 og 620 i ekson 10. Mutasjoner i kodon 918 i ekson 16 predisponerer for nesten alle tilfeller av MEN2B. Feokromocytomer foreligger hos omtrent halvparten av pasientene med MEN2A og MEN2B. Både svulster i begge binyrene på samme tidspunkt og utvikling av en senere

svulst på motsatt sides binyre mange år senere er kjent. I nesten alle tilfellene av MEN2 ligger feokromocytomene i binyrene. Sjelden kan lokalisasjonen for feokromocytom



**Bilde 46:** stamtreet til en "klassisk" familie med MEN 2. Sykehistorien til Minna Roll ble beskrevet i 1886. Mutasjonen ble bekreftet i 2007 i Freiburg (Neumann et al. New England Journal of Medicine 2007). Piler peker på levende familiemedlemmer som har fått bekreftet mutasjonen som også Minna Roll må ha vært bærer av: RET kodon 634 Cystein > Tryptofan (Cys634Trp eller C634W). Fra Neumann et al. N Engl J Med 2007;357:1311-5.

være retroperitonealt ekstra-adrenalt (utenfor binyren baktil), mens en lokalisasjon i brysthulen eller paragangliomer i hode-/halsområdet er en raritet ved MEN2. RET-mutasjonene i det internasjonale feokromocytom-registeret er summert i kapittel 23. Hvis man identifiserer en RET-mutasjon hos en pasient med feokromocytom anbefales det å gjøre endokrinologisk diagnostikk for MEN2 (tabell 4). Kalsitoninverdier bør måles først basalt og så 2 og 5 minutter etter stimulering med pentagastrin (såkalt pentagastrin-

test). Denne testen indentifiserer nesten alltid medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC). CEA er som regel også forhøyet. For å diagnostisere en overfunksjon av biskjoldbruskkjertlene (hyperparathyreoidisme) måles kalsium og parathormon (biskjoldbruskkjertel-hormon). For å optimalisere operasjonsteknikk og oppfølgingen etter operasjonen ved MTC bør det hentes inn spesiell informasjon.

Tabell 4: Sjekkliste/undersøkelser ved multipel endokrin neoplasi type 2 (MEN2)

- Kalsitonin i serum
- Før og 2 og 5 minutter etter stimulering med pentagastrin
- Carcinoembryonalt antigen (CEA) i serum
- Parathormon, kalsium, fosfat i serum
- 24-timers metanefriner i urin

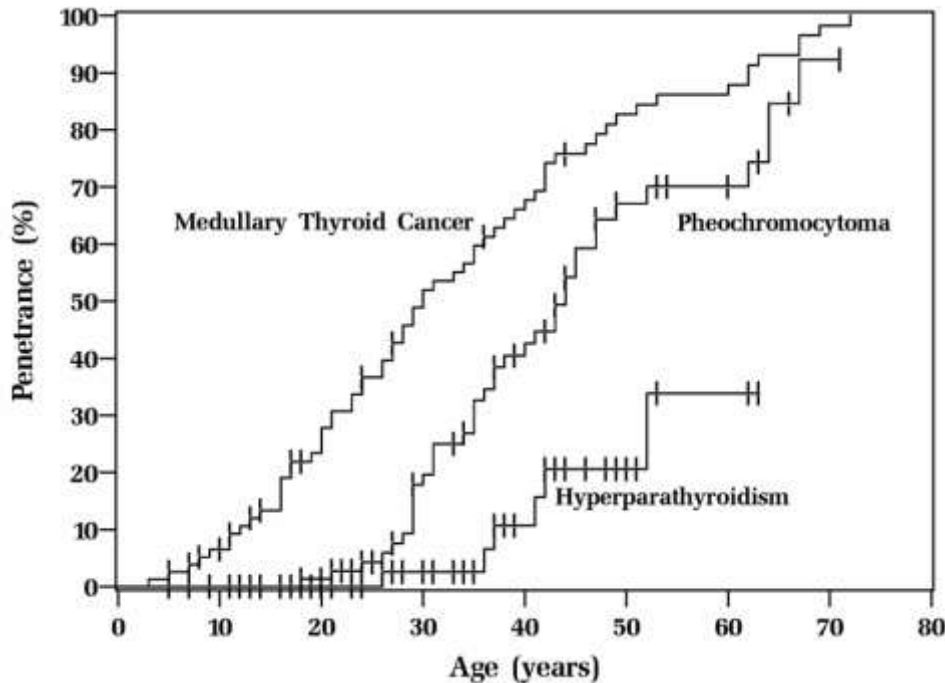
Som et eksempel på en familiehistorie på MEN2 er et stamtre for denne såkalte klassiske familien gjengitt i bilde 46. Det er familietreet til pasienten Minna Roll som legen Dr. Felix Fränkel fra Freiburg beskrev i 1886 med svulster i begge binyrene. Med bakgrunn i beskrivelsen av sykdomsbildet og finvevsundersøkelser ble mutasjonen bevist i Freiburg i 2007. Levende familiemedlemmer med mutasjonen førte til diagnosen bilaterale (begge sider) feokromocytomer ved MEN2A.

### **Penetrans (manifestasjonshyppighet)**

For å beskrive risikoprofilen til pasienter med mutasjoner bør man ideelt sett undersøke en så stor gruppe som mulig av bærere av nettopp denne mutasjonen. Man bør også analysere utviklingen av selve sykdommen og enkeltkomponenter. For MEN2 er disse komponentene medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC), feokromocytom og overfunksjon av biskjoldbruskkjertler (hyperparathyreoidisme).



For MTC samles funn i operasjonsbeskrivelser og/eller kalsitoninverdier i blodet, for feokromocytom samles operasjonsfunn, MR eller CT av binyrene og målinger av catecholaminer, for biskjoldbruskkjertel målinger av parathormon i blodet. Slike



**Bilde 47:** penetrans for forekomst av medullær skjoldbruskkjertelkreft, feokromocytom og hyperparathyreoidisme (overfunksjon i biskjoldbruskkjertel) hos pasienter med mutasjonen RET kodon 634 Cystein > Tryptofan (Cys634Trp eller C634W). Fra Milos I et al. Endocrine-Related Cancer 2008.

risikoanalyser er presentert av oss med bakgrunn i bærere for mutasjonen RET C634W basert på undersøkelser av en gruppe med 92 bærere av mutasjonen (bilde 47).

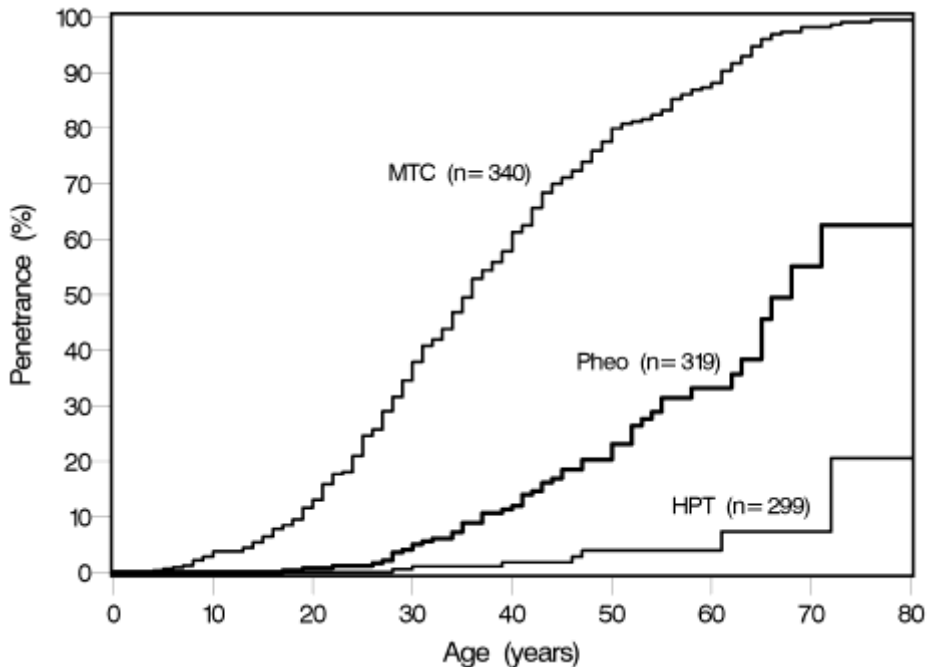
Penetransen for MTC er 52% ved en alder på 30 og 83% ved en alder på 50 år.

Penetransen for feokromocytom er 20% ved en alder på 30 og 67% ved en alder på 50 år, for hyperparathyreoidisme 3% ved en alder på 30 og 21% ved en alder på 50 år.

For pasienter med mutasjoner i ekson 10, det vil si i kodon 609, 611, 618 og 620, er det utviklet penetransdata av et internasjonalt consortium utgående fra Freiburg (bilde 48).

Totalt 340 mutasjonsbærere med 22 ulike mutasjoner ble analysert. Det var ingen

forskjeller i risikoprofilen mellom de ulike mutasjonene. Man fant en penetrans av MTC



**Bilde 48:** penetrans for forekomst av medullær skjoldbruskkjertelkreft, feokromocytom og hyperparathyreoidisme (overfunksjon i biskjoldbruskkjertel) hos pasienter med mutasjon i RET-genet i ekson 10 (kodon 609, 611, 618, 620). Fra Frank-Raue K et al. Hum Mutat 2011.

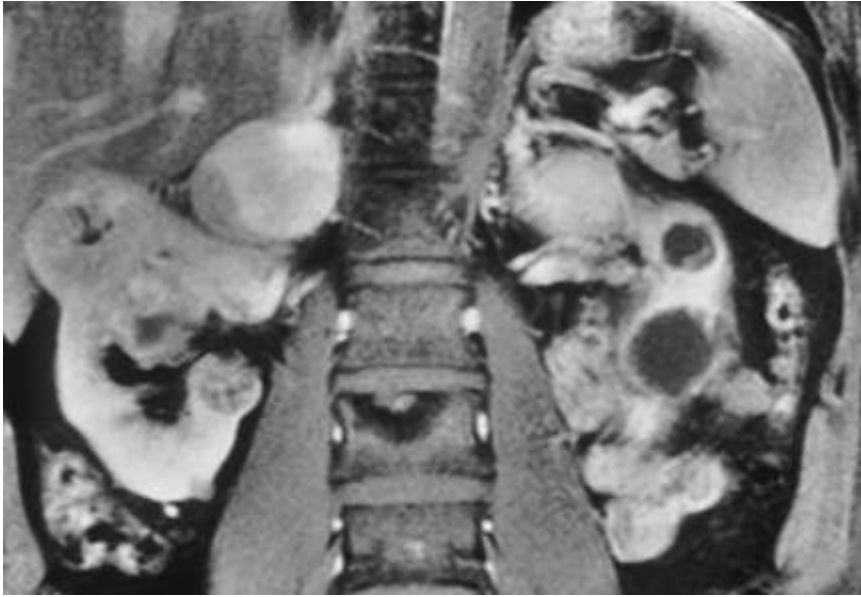
på 57% ved alder 50 år. Feokromocytom 23% ved 50 år og hyperparathyreoidisme 4% ved 50 år. Mer detaljert informasjon om penetrans finnes i faglitteraturen.

## 16. Von Hippel-Lindaus syndrom

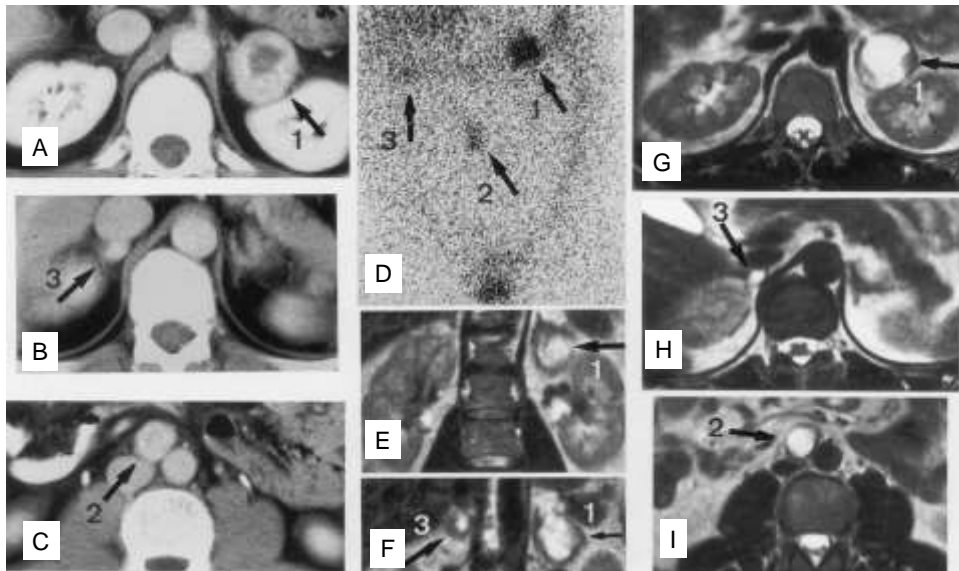
Det ble skrevet et eget rådgivningshefte for von Hippel-Lindaus syndrom i 2010 (Alsmeier og Neumann). Derfor vil vi her bare gå inn på aspektet feokromocytom hos von Hippel Lindau-pasienter. Forebyggende medisin tilbyr store muligheter for disse pasientene fordi de fleste svulstene kan behandles veldig bra dersom de blir identifisert tidlig. Dette gjelder spesielt for angiomer på netthinnen (laserterapi), hemangiomer i lillehjernen, hjernestammen og ryggmargen (nevrokirurgisk fjerning), nyrekreft (organbevarende kirurgi) og feokromocytomer (endoskopisk kirurgi). Feokromocytomer hos pasienter med von Hippel-Lindaus syndrom (bilde 49,50) og de andre mest vanlige svulstene er vist i bilde 51. Von Hippel-Lindau deles inn i to ulike grupper avhengig av forekomsten av feokromocytom: type 1 (som regel uten feokromocytom) og type 2 (som regel med feokromocytom). Videre inndeling eksisterer for type 2: som regel uten nyrekreft (type 2A), ofte med nyrekreft (type 2B) og nesten kun med feokromocytom (type 2C). Von Hippel-Lindaus syndrom er forårsaket av mutasjoner i VHL-genet. Feokromocytomer forekommer som følge av mange ulike mutasjoner som er identifisert i alle eksonene. Mutasjonene som ble funnet i Freiburg internasjonale feokromocytom-register og de observerte svulstene i andre organer er listet opp i kapittel 23. Pasienter med feokromocytom hvor man finner en mutasjon i VHL-genet bør gjennomgå undersøkelsene som er listet opp i tabell 5.

Tabell 5: Sjekkliste/undersøkelser ved VHL

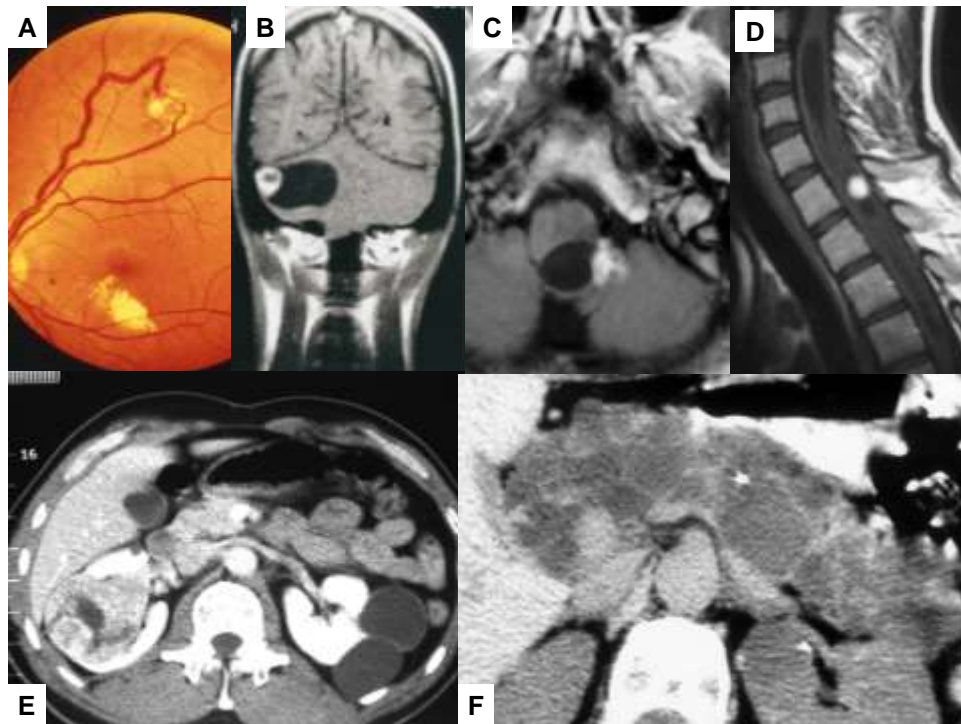
- Retinoskopi (netthinneundersøkelse)
- MR av hode
- MR av ryggmarg
- MR av buken
- 24-timers katecholaminmåling i urin eller i blod



**Bilde 49:** Von Hippel-Lindaus syndrome med bilateralt feokromocytom i binyrene og bilateral, delvis cystisk, nyrekreft. MR, 34 år gammel pasient.



**Bilde 50:** 30 år gammel pasient med von Hippel-Lindaus syndrome og bilateralt feokromocytom i binyrene (1, 3) og ekstra-adrenalt feokromocytom i bukhulen (2). A-C: CT, D: MIBG-scintigrafi (frontal projeksjon), E, F: koronar MR (frontal projeksjon), G-I horisontal MR. Alle tre svulster ble fjernet laparoskopisk.#



**Bilde 51:** forandringer utenfor det paraganlionære systemet ved von Hippel-Lindaus syndrom: angiom på netthinnen (A), hemangioblastom i det sentrale nervesystemet: lillehjernen (B, frontal projeksjon), hjernestammen (C, projeksjon ovenfra), ryggmargen, halsregionen (D, projeksjon fra siden), nyrekreft i høyre nyre og nyrecyster (E) og tallrike cyster i bukspyttkjertelen (F). Fra Neumann HP et al Contrib Nephrol (Karger) 2001;136:193-207.

## 17. Feokromocytom og neurofibromatose type 1 (NF 1)

Neurofibromatose type 1, også kalt von Recklinghausens sykdom, domineres av multiple neurofibromer i huden. Det er en arvelig sykdom med høy frekvens av spontane mutasjoner og baserer seg på mutasjoner i NF1-genet på kromosom 17 (17q11.2). Pasienter med NF 1 utvikler ofte flekker i huden som kalles *café au lait*-flekker, fregner i armhulene og brunlige knuter (Lisch-knuter) på regnbuehinnen (bilde 52-54). Utover dette kan ulike god- og ondartede svulster i nervesystemet eller i endokrine organer forekomme. Pasienter med feokromocytom og neurofibromatose type 1 er sjelden. I Freiburg internasjonale feokromocytom-register er hyppigheten angitt til ca 5%. På samme måte oppgir register for neurofibromatose type 1 at 3% av pasientene har feokromocytom. Det foreligger altså svært få meldinger om pasienter med NF1 og feokromocytom.

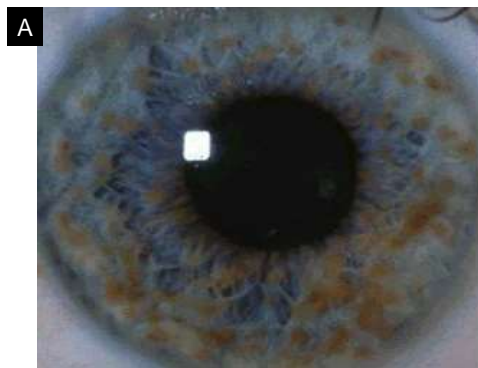
Årsaken til sykdommen er mutasjoner i NF1-genet. Genet inneholder 57 eksoner og er et av de største menneskelige genene. Analysing av dette genet er derfor svært tidkrevende og kostbart. Det store antallet (36) såkalte pseudo-gener gjør undersøkelsen ekstra vanskelig. Også analysen av store manglende deler av genet (store delesjoner) er komplisert.

Arbeidsgruppen i Freiburg publiserte i 2006 og 2007 tre artikler om molekylærgenetiske og kliniske funn hos pasienter med NF1 og feokromocytom. De essensielle og klinisk viktige funnene er: hos omtrent 90% av disse pasientene kan man identifisere en mutasjon i NF1-genet. Mutasjonen gir imidlertid ingen videre opplysninger om et spesielt utviklingsmønster for sykdommen. Det er heller ingen økt forekomst av feokromocytom

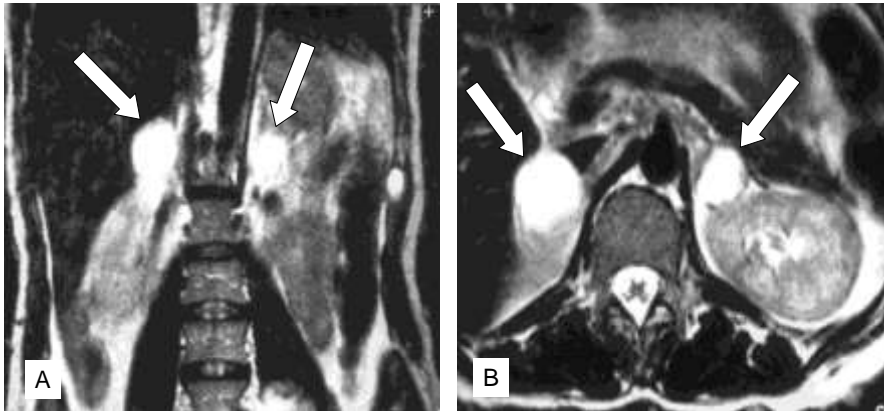
ved spesifikke mutasjoner i NF1-genet. Den tredje konklusjonen er at mutasjoner i NF1-



**Bilde 52:** neurofibromatose med tallrike neurofibromer i huden.



**Bilde 53:** nevrofibromatose Recklinghausen. A: Lisch-knute i regnbuehinnen. B: fregneartige flekker i armhulen. C: såkalte Café-au-lait-flekker.#



**Bilde 54:** nevrofibromatose type 1 med bilateralt feokromocytom i binyrene. MR, frontal projeksjon (A), horisontal projeksjon (B).

genet ble identifisert kun hos pasienter med typiske hudforandringer for NF1. Med bakgrunn i disse funnene kan analyse av NF1-genet ikke anbefales i praksis. Ved NF1 ligger feokromocytomer som regel i binyrene, i 20% på begge sider. 12% av pasientene utvikler et ondartet feokromocytom. Bare 16% av pasientene har familiehistorie på nevrofibromatose type 1. Ved NF1 foreligger det svært sjelden andre endokrine svulster. Medullær skjoldbruskkjertelkreft, biskjoldbruskkjerteladenomer og svulster i bukspyttkjertelen er beskrevet.



## 18. Paragangliom-syndrom type 1 til type 4

Paragangliom-syndromene (PGL) er arvelige sykdommer som er karakterisert ved utvikling av feokromocytomer og glomustumorer. Det skilles mellom 4 typer: type 1 ble beskrevet i år 2000, type 2 før 2000 og type 3 og 4 etter 2000. Betegnelsen paragangliom-syndrom er basert på at i første omgang bare pasienter med glomustumorer (head and neck – skallebasis og hals – paragangliomer) ble beskrevet i vitenskapelige rapporter. Inndelingen av pasientene i de fire gruppene baserer seg i dag på molekylærgenetiske funn. Pasienter med PGL1 har mutasjoner i SDHD-genet, pasienter med PGL2 har mutasjoner i SDHAF2-genet, pasienter med PGL3 har mutasjoner i SDHC-genet og pasienter med PGL4 har mutasjoner i SDHB-genet.

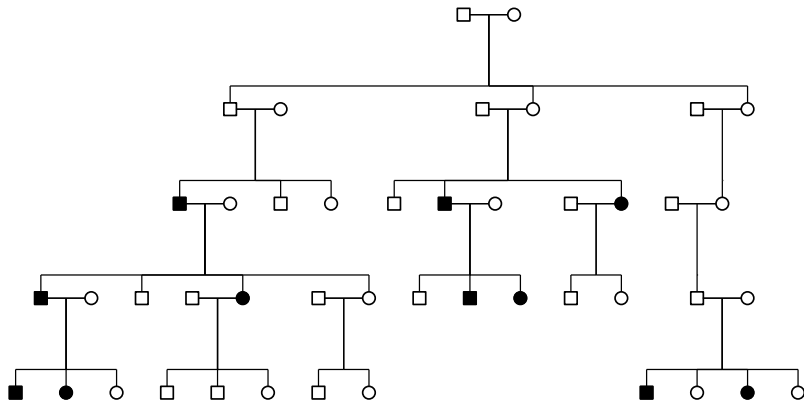
<b>Navn</b>	<b>Gen</b>	<b>Kromosom-lokalisasjon</b>
Paragangliomsyndrom type 1	SDHD	11q23
Paragangliomsyndrom type 2	SDHAF2 (SDH5)	11q13
Paragangliomsyndrom type 3	SDHC	1q21-23
Paragangliomsyndrom type 4	SDHB	1q36

<b>Mutert gen</b>	<b>Sykdom</b>
SDHA	uten navn
SDHB	paragangliomsyndrom type 4
SDHC	paragangliomsyndrom type 3
SDHD	paragangliomsyndrom type 1
SDHAF2 (SDH5)	paragangliomsyndrom type 2

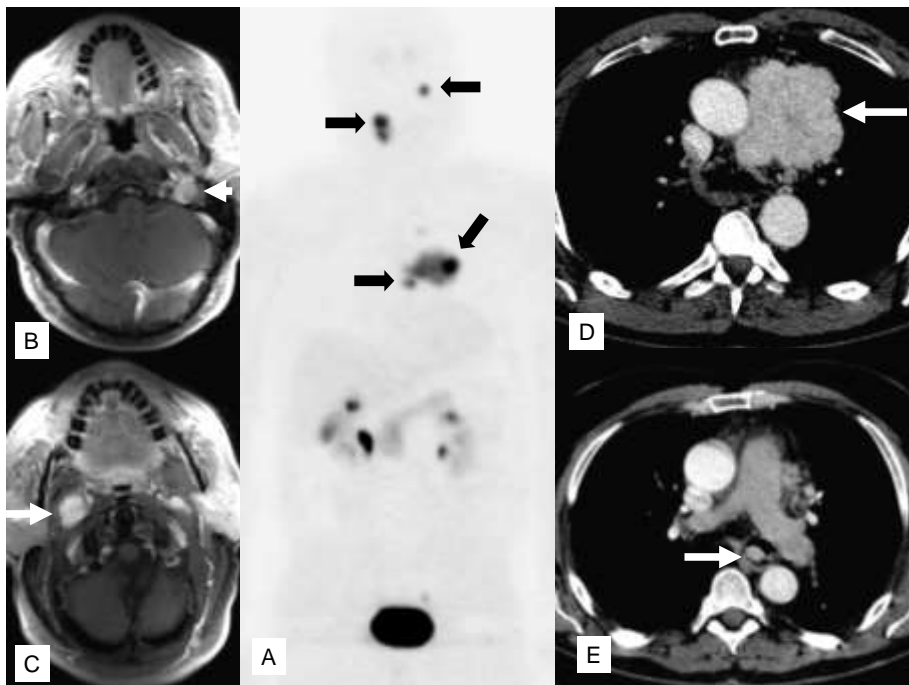
## Paragangliom-syndrom type 1 (PGL1)

Pasienter med PGL1 har mutasjoner i SDHD-genet. Det dreier seg enten om mutasjoner i et av de fire eksonene som kan identifiseres ved sekvensering eller om store luker hvor et eller flere eksoner mangler, sistnevnte kan identifiseres ved hjelp av QMPSF-metoden (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments). PGL1 er det hyppigste paragangliom-syndromet.

Som regel har pasienter med PGL1 multiple svulster, både flere glomustumorer og flere feokromocytomer. Man kan imidlertid finne mutasjoner i SDHD-genet også hos pasienter med kun en svulst. Over 100 personer med mutasjoner i SDHD-genet og svulster er registrert i Freiburg-registeret. Alderen ved diagnosestilling varierer fra 5 til 70 år med et gjennomsnitt på 30 år. Begge kjønn rammes like hyppig. Man fant glomustumorer hos nesten alle pasientene, de fleste hadde en glomus caroticum-tumor. Omtrent en tredjedel av pasientene hadde flere glomustumorer. Omtrent en fjerdedel hadde feokromocytom, flesteparten av disse hadde flere feokromocytomer. Halvparten av pasientene med feokromocytom hadde ekstra-adrenale svulster lokalisert i buken og en tredjedel av disse hadde thorakalt feokromocytom (i brysthulen). Ondartet feokromocytom eller glomustumor ble bare funnet hos 5% av pasientene. Arvemønsteret for PGL1 har en viktig særegenhet: arveanlegget blir videreført til 50% av barna, det vil si at mutasjonen kan påvises molekylærgenetisk hos halvparten av en mutasjonsbærers barn. Sykdommen kommer til uttrykk kun hos personer som har arvet mutasjonen fra far (bilde 55). Dette kalles "parent-of-origin-effect" eller av og til (ikke korrekt) "maternal imprinting". Eksempler på PGL1 finnes i bildene 56 og 57. En tabell med mutasjoner i SDHD-genet oppdaget i Freiburg finnes i kapittel 23.



**Bilde 55:** fiktivt stamtre til en familie med mutasjon i SDHD-genet. Rund: kvinner, kvadratisk: menn. Svart: rammet. Pasientene utvikler svulster kun dersom mutasjon arves fra far.



**Bilde 56:** 56 år gammel pasient med SDHD-mutasjon. A: [<sup>18</sup>F] DOPA-PET med bilateral glomustumor (to øverste pilene) og to mediastinale feokromcytomer (to nederste pilene). B og C: glomustumorer tilsvarende de øverste pilene i A. D og E: thorakale (mediastinale) feokromcytomer tilsvarende de nederste pilene i A. A: frontal projeksjon, B-E: horisontal projeksjon, MR. Fra Reisch N et al. Der Internist 2009;50:27-35.



**Bilde 57:** 36 år gammel pasient med SDHD-mutasjon. Bilder tatt etter operativ behandling av glomustumor identifiserer en nyoppstått høyresidig glomus caroticum-tumor (A og C, øverste pil), et venstresidig feokromocytom (B) og et veldig lite thorakalt feokromocytom mellom lungearterien og hovedpulsåren (D, E; D-CT, E-MR). C: [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET viser tydelig glomus caroticum-svulsten og svulsten like i nærheten av hjertet (piler). I motsetning til dette ser man i øvre venstre del av bukhulen kun bakgrunnsaktivitet og ikke tegn til tumor-suspekt kontrastopptak.

## **Paragangliom-syndrom type 2 (PGL2)**

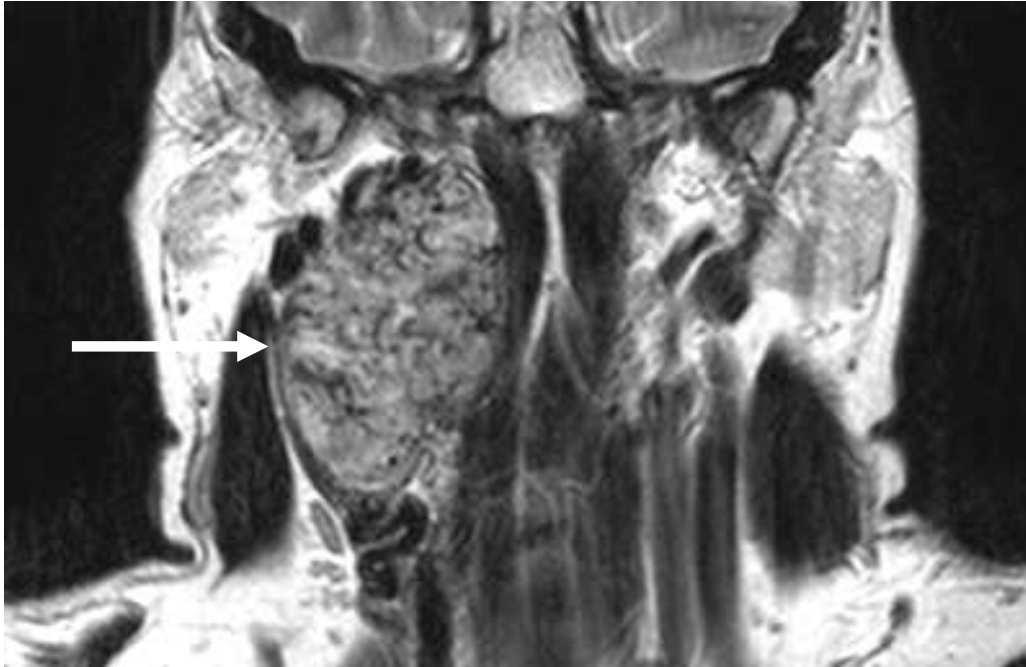
Pasienter med PGL2 har mutasjoner i SDHAF2-genet. Bare en mutasjon er beskrevet så langt. Mutasjonen er lokalisert i umiddelbar nærhet til ekson 4 og kalles SDHAF2 c.232G>A (pGly78Arg). Alle pasienter med PGL2 hadde utelukkende glomustumorer. Alder ved diagnose fra 30 til 70 år, gjennomsnittsalder 40 år. Begge kjønn like hyppig rammet. PGL2 nedarves autosomt-dominant. Sykdommen forekommer i alle generasjoner og hos begge kjønn.

### **Paragangliom-syndrom type 3 (PGL3)**

Pasienter med PGL3 (bilde 58) har mutasjoner i SDHC-genet. Det dreier seg enten om mutasjoner i et av de seks eksonene som kan identifiseres ved sekvensering eller om store luker hvor et eller flere eksoner mangler, sistnevnte kan identifiseres ved hjelp av QMPSF-metoden (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments). PGL3 er sjelden.

Karakteristisk for PGL3 er forekomsten av glomustumorer. Omtrent 30 pasienter i Freiburg internasjonale feokromocytom-glomustumor-register har mutasjoner i SDHC-genet. Nesten alle pasientene hadde en glomustumor. Bare få pasienter hadde en familiehistorie på paraganglionære svulster. Alder ved diagnose mellom 30 og 70 år, gjennomsnittlig omtrent 40 år. Pasienter med SDHC-mutasjoner kan som regel ikke skilles fra pasienter med glomustumorer uten mutasjoner (sporadiske glomustumorer). Etter å ha analysert svært mange pasienter med feokromocytom uten påvist mutasjon i SDHC-genet trodde man først at mutasjoner i dette genet ikke forekommer hos feokromocytom-pasienter. Nyere publikasjoner beskriver imidlertid SDHC-mutasjoner hos slike pasienter. Pasientene har feokromocytomer enten i binyrene eller ekstra-adrenale svulster i buk- eller brysthule. Det dreier seg om svært få tilfeller.

PGL3 nedarves autosomalt-dominant. Sykdommen forekommer i alle generasjoner og hos begge kjønn. Penetransen av sykdommen er sannsynligvis lav; Dette ville forklare at de fleste ikke har familiehistorie på sykdommen. En tabell med mutasjoner i SDHC-genet oppdaget i Freiburg finnes i kapittel 23.



**Bilde 58:** 37 år gammel pasient med SDHC-mutasjon. Høyresidig glomus jugulare-tumor. Status etter kirurgi (inkomplett) og strålebehandling (uten effekt). Fra Schiavi F et al JAMA 2005;294:2057-63.

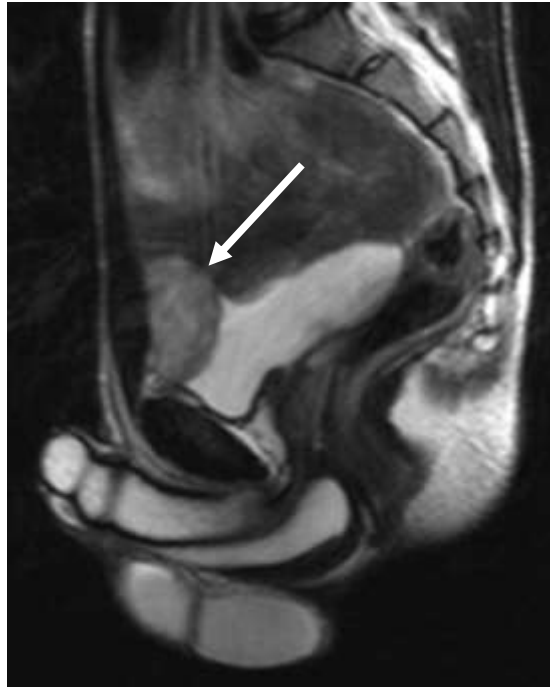
## **Paragangliom-syndrom type 4 (PGL4)**

Pasienter med PGL4 (bilde 59-61) har mutasjoner i SDHB-genet. Det dreier seg enten om mutasjoner i et av de åtte eksonene som kan identifiseres ved sekvensering eller om store luker hvor et eller flere eksoner mangler, sistnevnte kan identifiseres ved hjelp av QMPSF-metoden (quantitative multiplex PCR of short fluorescent fragments). PGL4 er det nest hyppigste paragangliom-syndromet.

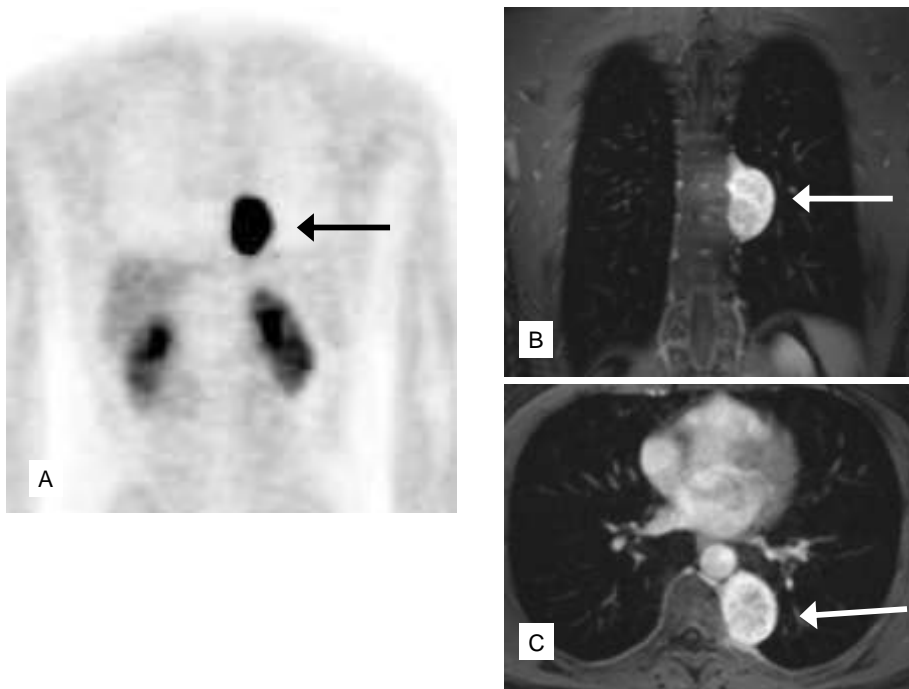
Typisk for pasienter med PGL4 er feokromocytomer utenfor binyren og/eller glomustumorer. Ofte har pasientene bare en svulst.

Over 200 personer i Freiburg internasjonale Feokromocytom-glomustumor-register har mutasjoner i SDHB-genet. Av disse hadde bare omtrent to tredjedeler utviklet feokromocytom eller glomustumor. Den siste tredjedelen var beslektede mutasjonsbærere som ikke hadde utviklet svulster. Alder ved diagnose mellom 15 og 70 år, gjennomsnittsalder omtrent 40 år. Begge kjønn like hyppig rammet. Glomustumorer ble funnet hos en tredjedel av pasientene. Halvparten av disse svulstene var lokalisert i glomus caroticum. Bare et fåtall pasienter hadde flere svulster. Feokromocytomer ble funnet hos halvparten av pasientene, en tredjedel av disse i binyrene. To tredjedeler ekstra-adrenalt beliggende i buken. 10% av pasientene med feokromocytomer hadde multiple (flere) feokromocytomer, 10% hadde feokromocytomer lokalisert i brysthulen. Ondartet feokromocytom eller glomustumor ble oppdaget hos nesten en tredjedel av pasientene.

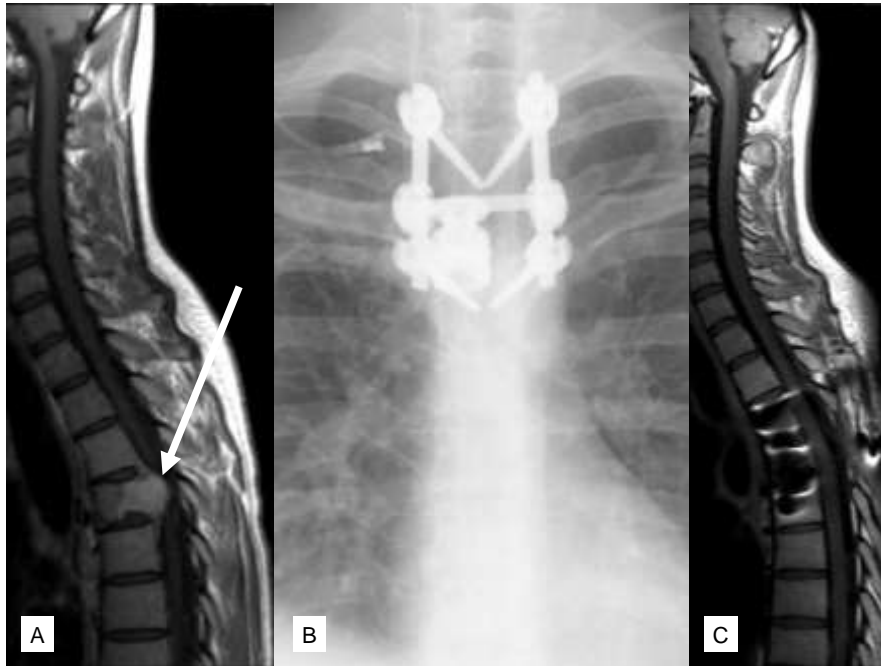




**Bilde 59:** 18 år gammel pasient med SDHB-mutasjon med feokromocytom foran urinblæren. Fem år med blodtrykkproblemer, spesielt etter å ha urinert. Svulsten ble oppdaget tilfeldig i forbindelse med urologisk utredning på grunn av det høye blodtrykket. Den endoskopiske operasjonen var vellykket og svulsten kunne fjernes fullstendig uten å åpne urinblæren.#



**Bilde 60:** 45 år gammel pasient med SDHB-mutasjon med thorakalt feokromocytom. [ $^{18}\text{F}$ ] DOPA-PET-bilder (A) og MR (B, C). Svulsten er farget av kontrastmiddel. Vellykket endoskopisk operasjon.

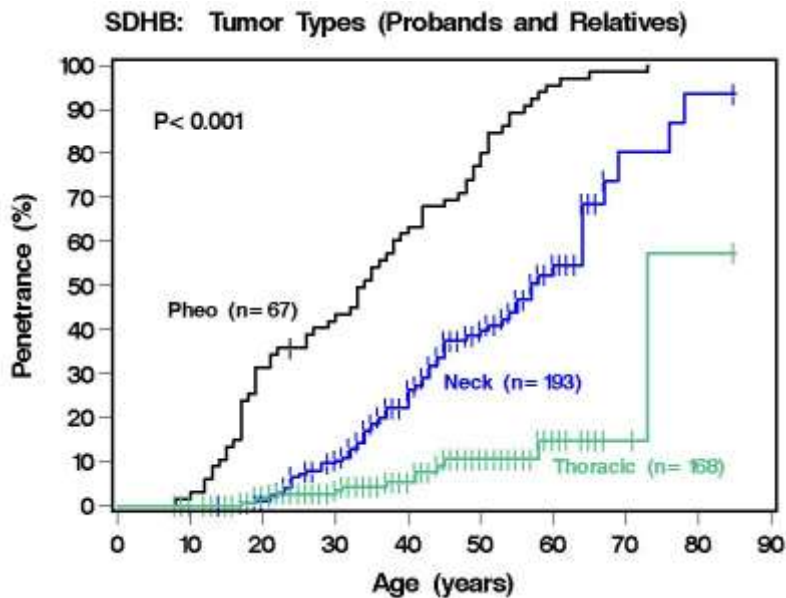


**Bilde 61:** 28 år gammel pasient med SDHB-mutasjon og ondartet feokromocytom. A: skjelettmetastase i ryggvirvel (pil). Virvelen ble fjernet og erstattet av en titanprotese (B, C) uten påført nerveskade eller redusert kroppshøyde.

En særegenhet ved PGL4 er at nyrekreft kan forekomme. Dette er til nå beskrevet kun hos svært få familier. Man bør være ekstra oppmerksom på eventuelle nyreforandringer når det gjøres MR-undersøkelse av buken hos disse pasientene. PGL4 nedarves autosomt-dominant. Sykdommen forekommer i alle generasjoner og hos begge kjønn. Penetransen av sykdommen er sannsynligvis lav; Dette ville forklare at de fleste ikke har familiehistorie på sykdommen. En tabell med mutasjoner i SDHB-genet oppdaget i Freiburg finnes i kapittel 23.

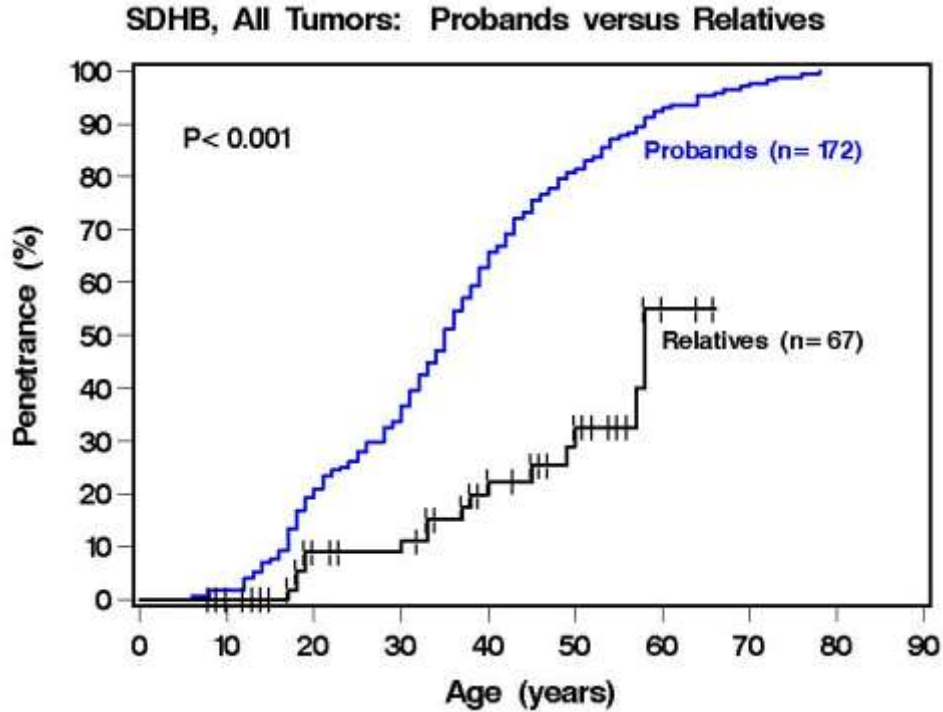
Undersøkelser av personer med SDHB- og SDHD-mutasjoner ble nylig gjennomført av oss med tanke på aldersbetinget penetrans (opplysninger fra European-American-Pheochromocytoma-Paraganglioma-Registry), se bilde 62A og 62B. Det viste en ulik penetrans for svulster i regionene skallebasis-hals, brysthule og buk-bekken (62A).

Påfallende er forskjellen i penetrans hos indekspasienter og deres slektninger i forhold til indekspasienter og slektninger med SDHD-mutasjoner (62B).

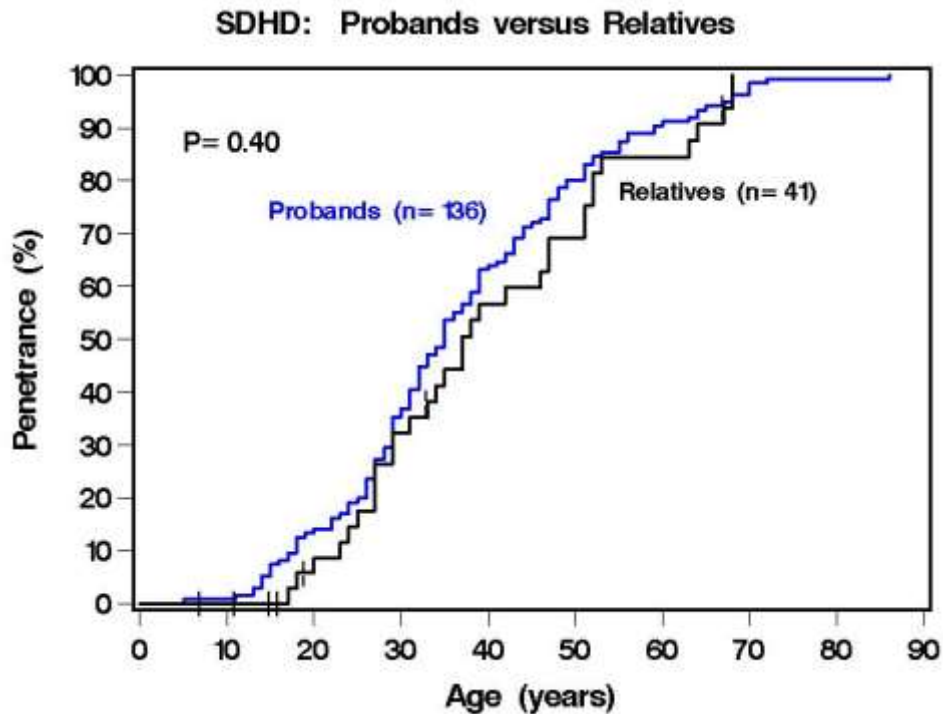


**Bilde 62:** aldersavhengig penetrans for pasienter med mutasjoner i genene SDHB og SDHD

A: risiko for feokromocytomer i bukhulen (Pheo), glomustumorer (Neck) og svulster i brysthulen (Thoracic) hos bærere av SDHB-mutasjoner. I løpet av de første 50 år utvikler ca 75% av bærerne svulster i bukhulen, ca 40% utvikler glomustumorer og ca 10% utvikler svulster i brysthulen.#



B: forekomst av svulster hos bærere av SDHB-mutasjon, sammenligning av indekspasienter og slektninger: betydelig forskjell i prevalens; I en alder av 50 år hadde 80% av indekspasientene utviklet svulster men bare 30% av slektningene.#



C: forekomst av svulster hos bærere av SDHD-mutasjon, sammenligning av indekspasienter og slektninger: det er identisk risiko for å utvikle svulster hos indekspasienter og deres slektninger.

## Forebyggende medisinske undersøkelser for pasienter med PGL1 og PGL4

Alle bærere av mutasjoner (unntatt barn av kvinnelige bærere av SDHD-mutasjoner) bør gjennomgå en klinisk forebyggende undersøkelse. Hensikten med dette er å oppdage feokromocytomer og glomustumorer i alle mulige kroppsregioner, det vil si i hode-/halsområdet, brysthule, buk og bekken. Standardprogram for disse undersøkelsene er gjengitt i tabell 6.

Tabell 6: preventivmedisinske undersøkelser for pasienter med PGL1 og PGL4

MR av hode og hals

MR av brysthule

MR av buk inkludert bekken

Katecholaminer eller metanefriner i plasma eller 24-timers-urin

Dette programmet kan endres i bestemte situasjoner og etter bestemte overveielser:

En nukleærmedisinsk undersøkelse med bruk av [<sup>123</sup>I] MIBG, [<sup>18</sup>F]-DOPA eller Octreoscan kan med lavere sensitivitet erstatte MR

Scintigrafi kan kombineres med MR- eller CT-undersøkelse som for eksempel ved såkalt [<sup>18</sup>F]-DOPA PET-CT.

For bærere av mutasjoner i SDHC-genet anbefales en undersøkelse av bryst- og bukthule. Deretter kan man begrense seg til skallebasis-/halsregionen fordi hos disse pasientene nesten kun glomustumorer forekommer.

## **Oppfølgingsprogram for pasienter med PGL1 og PGL4**

Oppfølgingen av pasienter som fikk påvist en mutasjon i SDHB- eller SDHD-genet etter operativ fjerning av en svulst består av de deler av standardprogrammet som ikke ble gjennomført før operasjonen. Det er viktig at pasienter med paragangliom-syndrom følges opp med regelmessige kontroller. Hyppighet og omfang av kontrollene varierer ved ulike internasjonale sykehus. Følgende anbefalinger synes forsvarlige:

Hos pasienter med PGL1 bør det gjennomføres årlige kontroller med fullstendig program. Dersom enkelte kroppsregioner ikke er rammet, kan man øke tidsintervallene. Hos pasienter uten symptomer synes kontroller hvert tredje år fornuftig.

Hos pasienter med PGL4 foreligger økt risiko for ondartede feokromocytomer. Derfor bør det vurderes grundig om det er forsvarlig å forlenge kontrollintervallene utover 1 år. På den andre siden er det mange av PGL4-pasientene som ikke utvikler nye svulster over mange år. Overraskende nok er det ikke uvanlig at slektninger som er bærere av mutasjonen ikke viser tegn til svulster (selv ved høy alder). For disse pasientene er kontroller hvert tredje år tilstrekkelig.

## **Oppfølgingsprogram for pasienter med PGL2 og PGL3**

Pasienter med PGL2 og PGL3 er sjelden. Derfor foreligger lite erfaring og begrensede anbefalinger for oppfølging. Dette gjelder spesielt for PGL2-pasienter. Ved PGL3 anbefales, etter man har funnet mutasjon i SDHC-genet, å undersøke det komplette autonome nervesystemet ved hjelp av et radiologisk eller kombinert nukleærmedisinsk-

radiologisk undersøkelsesprogram. Multiple svulster og ondartede glomustumorer er ekstremt sjelden ved PGL3. Derfor synes kontroller hvert tredje år berettiget.

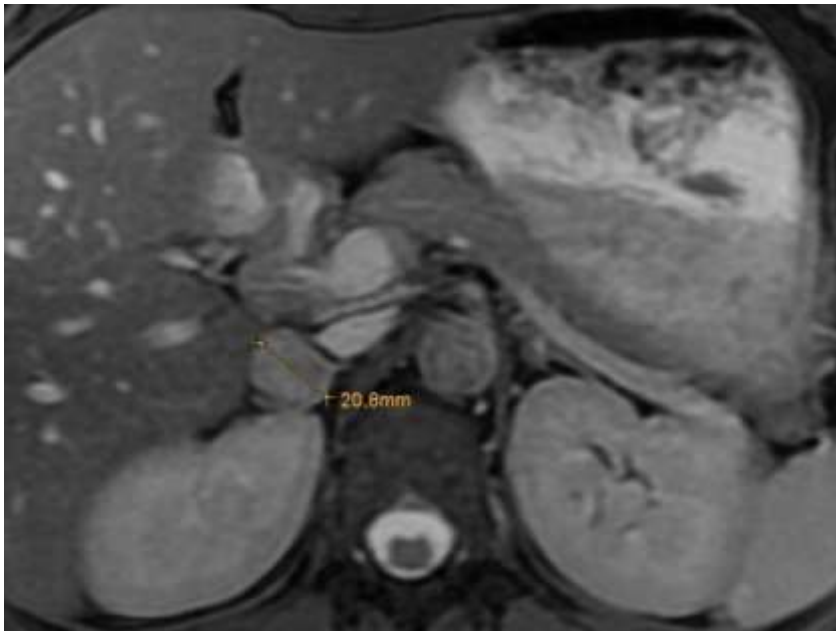
Vår kunnskap om paragangliom-syndromene baserer seg på systematisk samling av data de siste 10 årene. Nye publikasjoner kan gi viktig informasjon og kan føre til endring av anbefalingene for forebygging og oppfølging.

## 19. Spesielle situasjoner

### Feokromocytom ved graviditet

Forekomst av feokromocytom i løpet av et svangerskap er riktignok veldig sjelden, men det kan være en svært farlig situasjon. I litteraturen og også i Freiburg internasjonale register er slike tilfeller rapportert. Forløpet kan være livstruende.

Det foreligger ikke mange veldokumenterte fakta om pasienter med feokromocytom under svangerskap. Bilde 63 viser en pasient som ble innlagt i den 38. svangerskapsuken. Blodtrykket var kontrollert ved alle svangerskapskontroller og hadde vært normalt. Ved innleggelse trodde man først det dreide seg om såkalt svangerskapseklamsi, men den typiske utskillelsen av eggehvite i urinen manglet. Man søkte etter en innsnevring i nyrearterien og fant da tilfeldigvis en svulst i binyren.



**Bilde 63:** pasient med feokromocytom og graviditet. Svulsten i høyre binyre måler 2.0 x 2.5 cm. Bilde tatt 10 dager etter keisersnitt. Svulsten ble aktiv først i den 38. svangerskapsuken.



Et annet tilfelle stammer fra 1979. En 22 år gammel pasient klaget over plager som vedvarte i 6 måneder. Hun hadde sterk hodepine, svetteutbrudd og tydelig forhøyet blodtrykk (verdier opp til 280/120 mmHg ble målt). I den 29. svangerskapsuken oppstod mistanken om feokromocytom, denne diagnosen ble sikret da man fant forhøyede katecholamin-verdier. På ultralyd så man en svulst i den høyre binyren. I den 33. svangerskapsuken ble det gjort keisersnitt og fjerning av svulsten under en stor operasjon, det gikk bra med både mor og barn. Hos mor oppdaget man mange år senere at von Hippel-Lindaus syndrom var bakgrunnen for hennes feokromocytom. Som så ofte ved feokromocytom er tolkningen av plager og funn avgjørende. De tidligere høyrisikable operasjonene kan nå også gjøres endoskopisk i andre tredjedel av svangerskapet; Dette innebærer en langt lavere risiko for mor og barn.

### **Feokromocytom i barndom/ungdom**

Forekomsten av feokromocytom hos barn og ungdom gjør spørsmålet om etiologi (årsak) spesielt interessant. Som allerede nevnt i kapitlene om de feokromocytom-assosierte syndromene (kapittel 14-17), kan et feokromocytom utvikle seg i tidlig alder som uttrykk for et av disse syndromene. Alderen er mye lavere hos disse pasientene enn hos de med sporadisk feokromocytom (hvor man ikke finner en årsak). Analysen av Freiburg internasjonale register viser at feokromocytom hos barn (4-10 år) er assosiert med disse syndromene i 90% av tilfellene og hos ungdom (11-18 år) i 70% av tilfellene. Slik kan man hos majoriteten av pasienter i disse aldersgruppene med feokromocytomer finne mutasjoner. Den hyppigste mutasjonen er lokalisert i VHL-genet.



## **20. Nye kandidatgener for arvelig feokromocytom (TMEM127, MAX, SDHA)**

Hos pasienter med feokromocytom eller glomustumor og en familiær historie forventer man å finne mutasjoner. Likevel finnes det pasienter hvor man til tross for dette ikke finner mutasjoner i de til nå kjente genene. Ikke like sikkert, men svært sannsynlig, foreligger mutasjoner hos pasienter med multiple svulster eller ung alder (under 20 år) ved diagnosetidspunkt.

### **TMEM127-genet**

TMEM127-genet ble for bare kort tid siden beskrevet i forbindelse med paraganglionære svulster. Mutasjoner ble til nå identifisert hos alle pasienter med svulst i binyren. Det foreligger også rapporter om svulster utenfor binyren i bakre del av bukhulen og glomustumorer.

### **MAX-genet**

Mutasjoner i MAX-genet ble til nå beskrevet kun i et arbeid. Alle pasientene hadde feokromocytom i binyre.

### **SDHA-genet**

Også for SDHA-genet foreligger få beskrivelser med paraganglionære svulster. Man må foreløpig avvende fakta for å kunne si noe om hvordan slike pasienter skiller seg fra de med mutasjoner i TMEM127 og MAX og fra de med mutasjoner i de "gamle" genene.

## **21. Mutasjoner, mutasjonstabeller, genetisk kode**

### **Bakgrunnsinformasjon om genetikk**

Molekylærgenetikken har som mål å finne forandringer i arveanlegget som kan forårsake sykdom. Man analyserer bestemte kandidatgener for å finne mutasjoner. Identifikasjonen av en mutasjon besvarer spørsmålet om hvorfor en pasient utvikler en svulst. Det avgjørende perspektivet er å tilby god forebyggende medisin også til mutasjonsbærere som ikke har symptomer/sykdomstegn. Når man beviser en mutasjon må pasienten informeres om funnet og om risikoer som er forbundet med mutasjonen. Dette er svært kompleks og bør foregå i form av en genetisk rådgivning. Etter rådgivningen bør pasienten igjen henvises tilbake til den kliniske legen for de enkelte undersøkelsene og planleggingen av et godt oppfølgingsprogram. For å forstå hva en "feil" på arveanlegget er og innebærer, er noe grunnkunnskap nødvendig. Den følgende informasjonen forklarer litt om genetikken og om mutasjonenes betydning.

### **Kromosomer**

Genene våre er lokalisert på 46 kromosomer. Det er 22 par, altså 44 autosomer og to kjønnskromosomer. De er nummerert etter størrelse; Det største er kromosom 1. Kjønnskromosomene kalles X (kvinnelig) og Y (mannlig). Kvinner har to X-kromosomer og menn har et X-kromosom og et Y-kromosom som 23. kromosompar. Kromosomer kan farges ved hjelp av en bestemt substans (Giemsa) som fremstiller et bestemt "båndmønster". Sentralt i kromosomet finner man et såkalt sentromer (innsnørt område

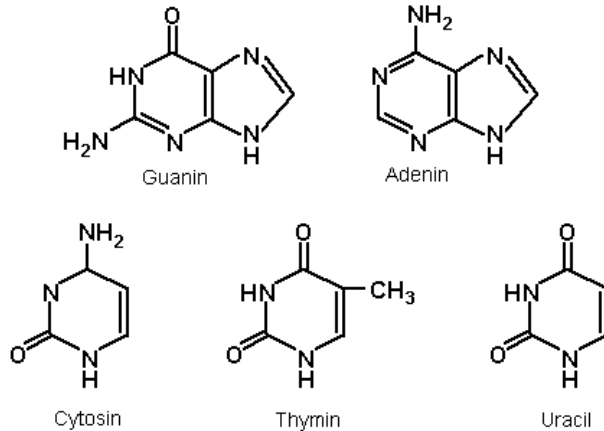
som binder de to kromatidene som utgjør kromosomet), nummereringen av båndene starter her. Kromosomet består i tillegg av en kort (p) og en lang (q) arm. Noen av båndene inndeles i "sub-bånd". Båndene og sub-båndene nummereres utgående fra sentromeret. Eksempelvis betyr lokalisasjonen for SDHD-genet på #11q23: kromosom 11, lang arm, bånd 2, sub-bånd 3.

Kromosomstrukturen er ikke synlig i lysmikroskop. Den består av to spiralformede strenger som er forbundet med hverandre med fosfat- og sukkerrester. Enkeltstrengene består av desoksyribonukleinsyre (Desoxyribonucleid acid = DNA) og basene guanin (G), adenin (A), tymin (T) og cytosin (C).

## **DNA og de tilhørende aminosyrene**

Byggesteinene i DNA er fire baser (G, A, T og C, bilde 64) og de nevnte fosfat- og sukkerrestene. En base sammen med en sukker- og fosfatrest kalles nukleotid. DNA er altså definert og karakterisert av rekkefølgen på de fire basene. Antallet og rekkefølgen av nukleotidene bestemmer rekkefølgen av aminosyrene og dermed størrelsen av proteinene (proteiner består av aminosyrer). 20 aminosyrer er kodert i det menneskelige DNA. Den kjemiske strukturen til aminosyrene er beskrevet i bilde 65. Navnene på aminosyrene forkortes, enten med tre eller med en bokstav (tabell 7).

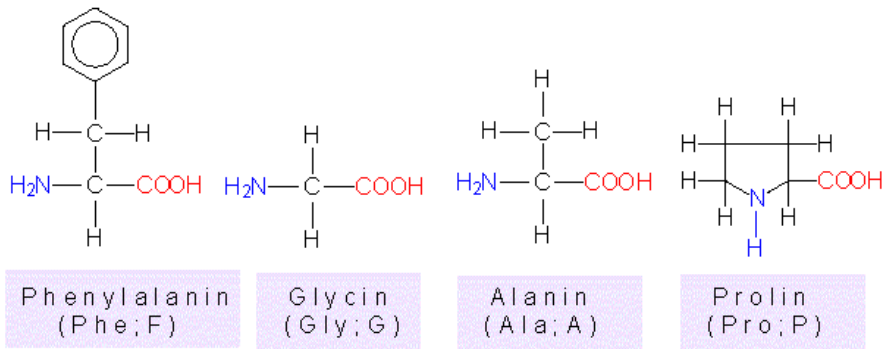
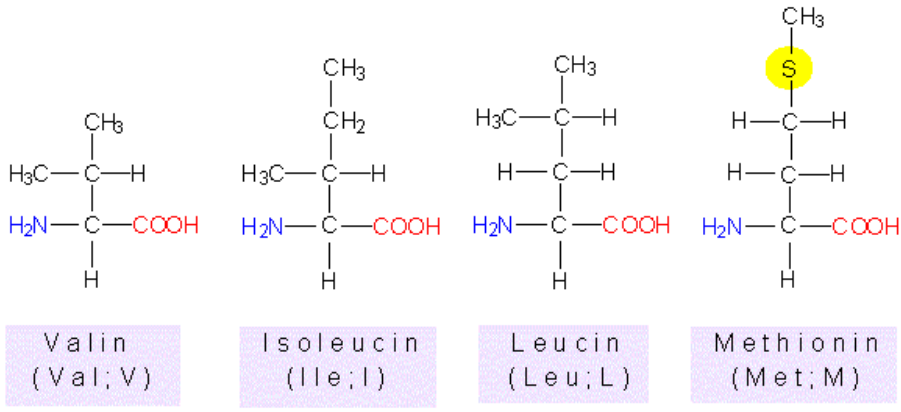
Systemet for kodingen av aminosyrene i DNA er at tre nukleotider står for en aminosyre. Dette kalles "den genetiske koden".

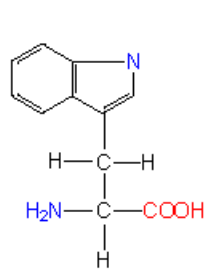


**Bilde 64:** basene i DNA: adenin (A), cytosin (C), guanin (G), and tymin (T). Tymin erstattes av uracil (U) i RNA.

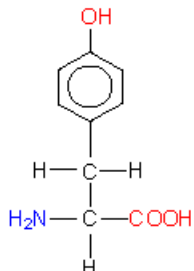
Tabell 7: Forkortelser for de enkelte aminosyrene

Aminosyre	3-bokstavs-kode	1-bokstavs-kode
Alanin	Ala	A
Arginin	Arg	R
Asparaginsyre	Asp	D
Asparagin	Asn	N
Cystein	Cys	C
Glutamin	Glu	E
Glutaminsyre	Gln	Q
Glycin	Gly	G
Isoleucin	Ile	I
Histidin	His	H
Leucin	Leu	L
Lysin	Lys	K
Metionin	Met	M
Fenylalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Treonin	Thr	T
Tryptofan	Trp	W
Tyrosin	Tyr	Y
Valin	Val	V

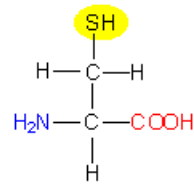




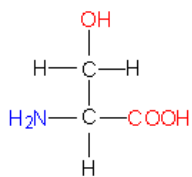
Tryptophan  
(Trp; W)



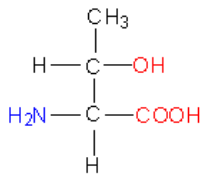
Tyrosin  
(Tyr; Y)



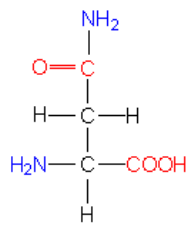
Cystein  
(Cys; C)



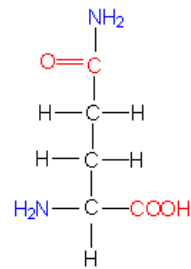
Serin  
(Ser; S)



Threonin  
(Thr; T)

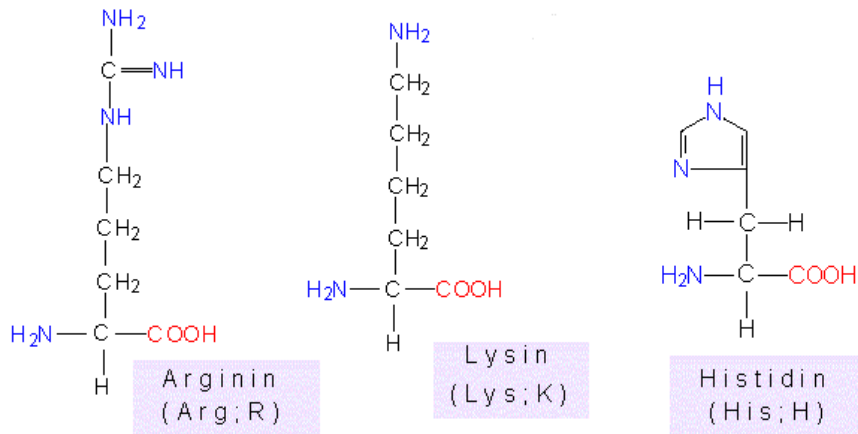


Asparagin  
(Asn; N)



Glutamin  
(Gln; Q)





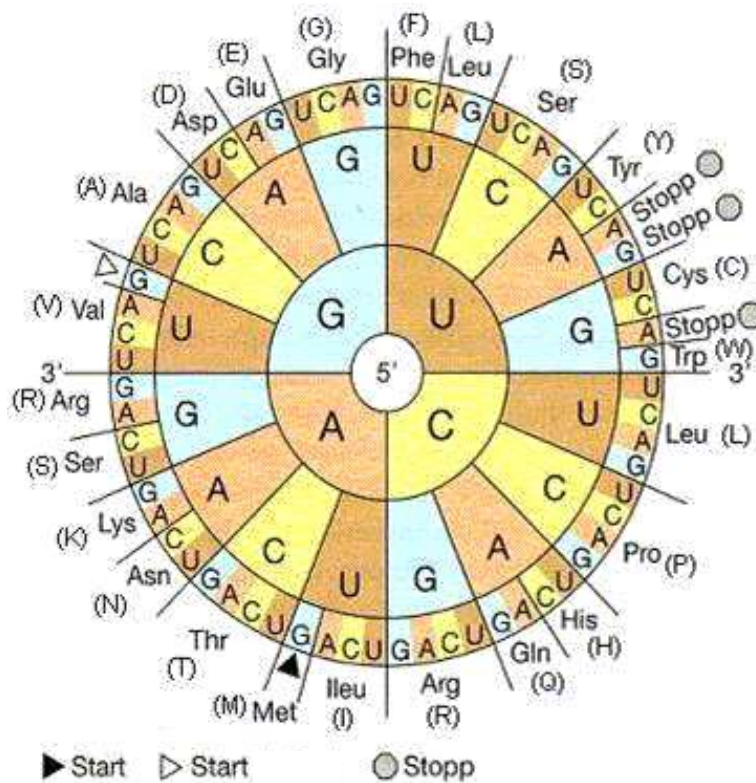
**Bilde 65:** de essensielle aminosyrenes kjemiske strukturer.

## Den genetiske koden

Den genetiske koden er grunnlaget for moderne humangentikk og er vesentlig for mange biologiske og medisinske spørsmål. Endringer i den genetiske koden fører til at abnormale proteiner dannes. Selv de minste endringer kan ha betydelige konsekvenser.

Den genetiske koden er definert av rekkefølgen av DNA-basene. Tre baser, for eksempel ATC, TCC eller GGG definerer (eller "koderer") en aminosyre (AA). Av de fire basene A, T, C og G kan man få 64 ulike kombinasjoner av tre baser, såkalte tripletter. Det finnes altså langt flere tripletter enn de 20 aminosyrene. Den genetiske koden

inneholder også informasjon om starten og slutten på proteinet. Starten er alltid aminosyren metionin, altså koden ATG. Slutten defineres av et såkalt stop-kodon: enten TGA, TAA eller TAG. Slik har man for de øvrige 19 aminosyrene 60 ulike triplerter tilgjengelig. Som følge av dette kan enkelte aminosyrer koderes av flere ulike triplerter. Dette kaller man degenerasjon av den genetiske koden (bilde 66).



**Bilde 66:** den genetiske koden. I de fargede feltene finner man RNA-basene. Tripletene kan leses fra sentralt til perifert. For eksempel koder tripletten CAC for aminosyren histidin (tre-bokstavs-kode His, en-bokstav H). Aminosyrene er oppført i den ytterste sirkelen med tre- og en-bokstavskoder. Siden uracil (U) er base i RNA istedet for tymin (T) i DNA, må man oversette U til T i skjemaet hvis man vil forstå angivelsene av mutasjonene. For forkortelser av aminosyrer se også tabell 7. Fra: Klassische und molekulare Genetik - Ein Lehrbuch von Bresch C., Hausmann R. - Berlin / Heidelberg / New York (Springer) 1970.

## **DNA, RNA, eksoner, introner, promotor**

Det genomiske DNA er DNA som finnes i alle celler i menneskekroppen som har en cellekjerne. For å gjennomføre genetiske undersøkelser trenger man genomisk DNA. Også de hvite blodcellene (leukocytter) har kjerner og dermed genomisk DNA. Derfor kan man altså bruke blodprøver til genetiske tester.

Forutsetning for bygging av proteiner er at informasjon fraktes fra cellekjernen til andre strukturer i cellen. For at dette skal kunne skje trengs kopier av små avsnitter av det genomiske DNA. Disse kopiene er noe endret: i stedet for basen tymin (T) har de basen uracil (U). Derfor heter ikke disse kopiene DNA, de heter RNA (ribonukleinsyre = ribonucleic acid). RNA transporterer informasjon ut av cellekjernen og kalles derfor messenger- (budbringer-) RNA (forkortet mRNA). Se også bilde 66.

Gener består av flere større DNA-avsnitt som har spesielle strukturelle kjennetegn. Disse avsnittene kalles promotor, ekson og intron. De fleste genene har flere eksoner og tilsvarende flere introner som er nummererte. Promotor signaliserer hvor genet skal starte og stoppe. Det første eksonet begynner med et start-kodon (ATG = metionin). Det siste eksonet ender med et stopp-kodon (TGA, TAA eller TAG). Kun eksonene inneholder informasjon for oppbyggingen av de respektive proteinene. Betydningen til intronene er i stor grad ukjent. Man kan si at mRNA er en "oversettelse" av DNA fra alle eksonene i et gen. Informasjonen fra alle eksonene må legges sammen, dette kaller man "RNA-spleising" (introner fjernes og eksoner skjøtes sammen). På begynnelsen og slutten av hvert intron befinner det seg et såkalt "spleiseområde" (splice site) som består av de to nukleotidene (to baser pluss sukker- og fosfatrest) cytosin og guanin (CG) på

begynnelsen og adenin og guanin (AG) på slutten av intronet. Hvis man oversetter mRNA tilbake til DNA vil det resultere i DNA som bare inneholder eksonene, kalt cDNA (complimentary DNA). cDNA til alle gener finnes i spesielle databanker på internett.

### **DNA-varianter og deres lokalisasjon i cDNA og i kodoner**

Basenes rekkefølge kalles sekvens, undersøkelsen av baserekkefølgen kalles sekvensering. Sekvenseringens mål er å påvise enten et normalfunn eller avvik fra det normale (såkalte varianter). Den normale sekvensen kaller man også "villtype" (engelsk "wild type"). Når man finner et avvik må dette lokaliseres, dette gjøres ved hjelp av telling av basene i cDNA. Navngivningen inneholder genets navn, "c." for baser i cDNA, posisjonens nummer, bokstaven for den normale basen, tegnet ">" for substitusjonen og til slutt bokstaven for basen som utgjør avviket. Eksempel: "VHL c. 505 T>C" betyr at i genet VHL er basen tymin i posisjon 505 på cDNA erstattet av basen cytosin. Hvis varianten omfatter splice site (spleiseområdet, se ovenfor) bruker man nummeret på den siste eller første basen i eksonet og skriver +1, +2 eller -1, -2 i tillegg. "VHL c. 676+2 T>G" betyr da at tymin er erstattet av guanin i VHL-genet på den andre basen i spleiseområdet som følger base nummer 676 på cDNA. Forandringer i basene må analyseres ut i fra lokalisasjon og relevans i kodoner. Nummereringen av kodoner følger aminosyrene i cDNA. Navnet inneholder "p" for protein fulgt av en- eller trebokstavskoden for den normale aminosyren, nummeret til aminosyren og den nye aminosyren. VHL p. A103L betyr for eksempel at i VHL-proteinet på aminosyreposisjon 103 er alanin erstattet av leucin. (VHL p. Ala103Leu har identisk betydning, bare med

trebokstavs-forkortelser av aminosyrene). Ved endring av en base innenfor tilsvarende kodon (her som eksempel kodon 55) kan føre til ulike scenarier: 1. Aminosyren skiftes ut; TGC>TCC (cystein til serin; p.Cys55Ser). 2. Stoppkodon: TGC>TGA (cystein til opal=stopp eller X; p.Cys55X). 3. Ingen utveksling av aminosyre; TGC>TGT (cystein til cystein; p.Cys55Cys).

### **Mutasjoner og polymorfismer**

Begrepet "mutasjon" brukes ikke konsekvent. I denne brosjyren og i den generelle språkbruken betyr mutasjon en forandring i et gen som fører til sykdom. Det nøytrale begrepet "variant" blir inndelt i mutasjoner og polymorfismer. Polymorfisme er en DNA-forandring som *ikke* utløser sykdom. Spekteret av mutasjoner er stort. Mutasjoner kan omfatte alt fra utvekslingen av en enkel base, dette kalles "punktmutasjon", til delesjoner (store "luker") og komplekse omorganiseringer av genene.

### **DNA-forandringer (varianter) som alltid defineres som mutasjoner**

DNA-forandringer som alltid vurderes som mutasjoner er stopp-kodoner og små mangler (delesjoner) eller tilskudd (inersjoner) innen et ekson. Store delesjoner som omfatter et eller flere eksoner og omorganisering av genet er også patologisk. De fleste mutasjoner er punktmutasjoner som enten fører til utveksling av aminosyrer eller til et stopp-kodon. Vi sammenfatter/inndeler mutasjonene på en annen måte, nemlig som mutasjoner som

fører til at proteinet blir kortere ("truncating mutations") og mutasjoner som *ikke* har denne effekten på proteinet ("non-truncating mutations").

### **Truncating mutations (*forkortet* protein)**

1. Stopp-kodon-mutasjoner: disse mutasjonene omfatter en base og endrer en triplett til en av de følgende tripletter: TAA (ochre), TAG (amber) eller TGA (opal). Ochre, amber eller opal erstattes med tegnet X. Eksempel: Cys13X, i dette tilfellet forkortes (avbrytes) proteinet etter 12 aminosyrer.
2. Splice site-mutasjoner: som regel er et nukleotid endret enten en eller to posisjoner etter eksonet eller før det neste eksonet. Eksempel: VHL c.553+2T>G. Som konsekvens mangler det neste eksonet i proteinet.
3. Mutasjoner med endringer i leserammen (Frame-shift mutations): et eller to nukleotider er fjernet eller lagt til (eller 4, 5, 7, 8, 10, 11 ect. nukleotider) og slik blir leserammen forskjøvet (med mindre antall nukleotider fjernet eller lagt til er multiplum av 3.) Hvis en A blir lagt til i posisjon 5 endres ATG-TTG-CCG-TGC-CCT-AAG til ATG-**TAT**-GCC-GTG-CCC-TAA-G. Det fjerde kodonet endres derfor til GTG som er et stopp-kodon. På proteinnivå kalles mutasjonen "p.Leu2Tyrfs6X": aminosyren leucin i posisjon 2 endres til tyrosin på grunn av en frame-shift (*fs*) og det fjerde kodonet endres derfor til et stopp-kodon (X). Noen insersjoner eller delesjoner fører ikke til et stopp-kodon men til en forandring i splice site som også fører til et annerledes (forkortet) protein.

4. Store delesjoner og omorganiseringer fører også til et forkortet protein. Man kan påvise hvilke eksoner som mangler ved hjelp av MLPA eller QMPSF. De eksakte bruddene og eventuelle omstruktureringer er ikke definert i detaljer. Analyse av VHL-genet i Freiburg viste at store delesjoner er ulike fra familie til familie.
5. Mutasjoner med insersjoner eller delesjoner i et eller flere kodon er sjelden. Det er ikke helt avklart om disse mutasjonene utløser sykdom, men man tror de gjør det.

### **Non-truncating mutations = missense mutations (*ikke* forkortet protein)**

Missense mutasjoner foreligger dersom en aminosyre er erstattet av en annen aminosyre og dette har en sykdomsutløsende effekt. Som regel er en base erstattet av en annen (punktmutasjon), av og til er to eller til og med tre baser byttet ut. Gode eksempler er mutasjon i kodon 918 i RET-genet, RET p.C634W eller VHL p.Y98H. For begge disse mutasjonene gjelder at i familiene som er rammet, er det kun hos mutasjonsbærerne at sykdommen forekommer. Dette kalles co-segregasjon. Videre finnes det flere hundre personer i den normale befolkningen (blodgivere) hvor mutasjonen ikke forekommer. Begge krav bør oppfylles før man kan kalle missense DNA-varianter for mutasjoner.

## 22. Mutasjonstabeller

I de følgende tabellene er mutasjoner i genene RET, NF1, VHL, SDHB, SDHC og SDHD listet opp. Mutasjonene ble identifisert i laboratoriet i Freiburg og er assosiert til feokromocytomer eller glomustumorer.

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

Tabell 8: Utvalgte mutasjoner i NF1-genet som ble identifisert i laboratoriet i Freiburg. Mutasjonen NF1c.2849 ins TT var homozygot.



Mutasjon/kodon	Aminosyre	Ekson	Assosierte svulster/sykdommer
RET 609 5 forskjellige mutasjoner	C609R eller G eller S eller F	10	Medullær skjoldbruskkjertelkreft HPT bare ved C609S
RET 611 3 forskjellige mutasjoner	C611Y eller W eller F	10	Medullær skjoldbruskkjertelkreft HPT bare ved C611Y
RET 618 6 forskjellige mutasjoner	C618S eller R eller G eller Y eller F	10	Medullær skjoldbruskkjertelkreft HPT bare ved C618T
RET 620 4 forskjellige mutasjoner	C620R eller G eller S eller F	10	Medullær skjoldbruskkjertelkreft HPT bare ved C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	Medullær skjoldbruskkjertelkreft Biskjoldbruskkjerteladenom
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	Medullær skjoldbruskkjertelkreft Biskjoldbruskkjerteladenom
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	Medullær skjoldbruskkjertelkreft
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	Medullær skjoldbruskkjertelkreft
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	Medullær skjoldbruskkjertelkreft
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	Medullær skjoldbruskkjertelkreft
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	Medullær skjoldbruskkjertelkreft Marfan-aktig habitus, mucosoide nevromer

Tabell 9: Mutasjoner hos pasienter med multipel endokrin neoplasi type 2 (MEN2) og feokromocytom. Ytterligere informasjon om mutasjoner i ekson 10 finnes i Frank Raue K et al. Hum Mutat 2010;32:51-8.

Mutasjon gammelt navn	Mutasjon nytt navn	Amino- syre	Ekson	Publisert på internett	Feo-pasienter/ totalt antall mutasjons-bærere i Freiburg	Assosierte svulster for den angitte mutasjonen
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	ingen
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	ingen
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	Ø, S, N, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	Ø, S, N, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	Ø, S, N, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	ingen
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	S, N, P, B
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	Ø, S, N, P
VHL 437_439 del TCT	224_226 del TCT	76delF	1	*	1/14	Ø, S, N, P, B
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	ingen
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	Ø, S, N, P
VHL 449_454 del GCAGTC	236_241 del GCAGTC	R79S80del	1	_	½	Ø, S, P
VHL 452 G>A	239 G>A	S80N	1	*	½	Ø, S, P
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	Ø, S
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	Ø, S, N, P, B
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	N
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	ingen
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	Ø
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	Ø, S, N, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	Ø, S, N, P, B
VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	ingen
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	Ø
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	Ø, S, N, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	1/4	Ø, S, N
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	Ø, S, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	Ø, S, N, B
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	Ø, S
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	1/2	ingen
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	Ø, S, B
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	Splice Defect	1	*	3/5	Ø, S, N, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	Ø, S, N, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	1/2	Ingen
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	Ø
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	Ø, S, B
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	1/4	Ø, B
VHL 577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	Ø, B
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	Ø, B
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	ingen
VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	1/4	Ø, N, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	Ø, N, P, B

VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	1/2	Ø, N, P, B
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	3/4	Ø
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	Ø, S, N
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	S, N
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	Splice Defect	2	*	1/4	Ø, S, N, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	Splice Defect	3	*	1/6	Ø, S, N, P, B
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	Ingen
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	S
VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	Ø, S, N, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	Ø, S, N, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	1/4	Ø, S, N, P, B
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	Ø, S, N, P, B
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*	1/4	Ø, S, N, P
VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	Ø, S, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	Ø, S, N, P, B
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	Ø, S, N, P, B
VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	Ingen
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	Ø, S, P
VHL 746 T>A	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	Ø, S, P
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	ingen
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	Ø, S, N, P, B
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	Ø, S
VHL 796 C>T	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	Ø, S, N, P, B
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	B
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	3/4	Ø, S
VHL-delesjon Ekson 1	VHL-delesjon Ekson 1	Delesjon	1		1/16	Ø, S, N, P, B
VHL-delesjon Ekson 1+2	VHL-delesjon Ekson 1+2	Delesjon	1+2		1/8	Ø, S, N, P
VHL-delesjon Ekson 2	VHL-delesjon Ekson 2	Delesjon	2		1/11	Ø, S, N, P
VHL-delesjon Ekson 1-3	VHL-delesjon Ekson 1-3	Delesjon	1-3		1/55	Ø, S, N, P, B
VHL-delesjon Ekson 2+3	VHL-delesjon Ekson 2+3	Delesjon	2+3			Ø, S, N, P
VHL-delesjon Ekson 3	VHL-delesjon Ekson 3	Delesjon	3			Ø, S, N, P, B

Tabell 10: Mutasjoner i VHL-genet som ble identifisert i Freiburg hos pasienter med feokromocytom. Forkortelser for svulster eller cyster i andre organer: Ø = øyetumor, S = tumor i sentralnervesystemet N = tumor i en nyre, P = pankreas (bukspyttkjertel) cyster, B = bukspyttkjertelsvulster (spesielle nevroendokrine svulster utgående fra de såkalte «Langerhanske øyer» i bukspyttkjertelen)

\*Mutasjoner som har blitt publisert på internett.

Forfatteren har publisert en egen brosjyre for VHLp.Y98H-mutasjonen på tysk.

VHL-mutasjoner publisert på internett: [www.umd.be/VHL/](http://www.umd.be/VHL/).

Mutasjon	Aminosyre	Ekson	HGMD	LOVD	Lokalisasjon
SDHB c. 155 del C	S8PfsX2	1	-	+	ekstra-adrenal, brysthule, glomustumor
SDHB c. 183 del A	T17PfsX60	1	+	+	glomustumor
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	ekstra-adrenal, glomustumor
SDHB 221_224 dup CCAG	T31PfsX33	2	-	+	adrenal
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	adrenal, ekstra-adrenal, brysthule, 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	+	+	ekstra-adrenal
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	adrenal, ekstra-adrenal
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	ekstra-adrenal
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	adrenal, ekstra-adrenal
SDHB c. 421-2 A>G	Splice site	4	+	+	adrenal, ekstra-adrenal, brysthule, glomustumor
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	ekstra-adrenal
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	-	-	ekstra-adrenal
SDHB c. 675-2 A>G	Splice site	6	-	+	ekstra-adrenal, glomustumor
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	ekstra-adrenal
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	ekstra-adrenal
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	adrenal, ekstra-adrenal
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	adrenal, ekstra-adrenal
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	adrenal, ekstra-adrenal, glomustumor
SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	ekstra-adrenal, 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, ekstra-adrenal, glomustumor
SDHB Del Exon 1	Delesjon	1	+	+	adrenal, ekstra-adrenal, glomustumor
SDHB Duplikasjon Exon 3	Duplikasjon	3	+	+	ekstra-adrenal, glomustumor

Tabell 11: Utvalgte mutasjoner i SDHB-genet som ble identifisert i Freiburg.

Mutasjoner i SDHx-gruppen er publisert på internett: [www.umd.be/HGMD/](http://www.umd.be/HGMD/) eller [www.umd.be/LOVD/](http://www.umd.be/LOVD/).

Mutasjon	Aminosyre	Ekson	HGMD	LOVD	Lokalisasjon
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

Tabell 12: Utvalgte mutasjoner i SDHC-genet som ble identifisert i Freiburg. Mutasjoner i SDHx-gruppen er publisert på internett: [www.umd.be/HGMD/](http://www.umd.be/HGMD/) eller [www.umd.be/LOVD/](http://www.umd.be/LOVD/). Lokalisasjon: utelukkende svulster lokalisert i det autonome nervesystemet.

Mutasjon	Amino-syre	Ekson	HGMD	LOVD	Lokalisasjon
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	glomustumor
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	adrenal, ekstra-adrenal, brysthule, glomustumor
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	adrenal, ekstra-adrenal, brysthule, glomustumor
SDHD c. 36_37 del TG	A13PfsX55	1	+	+	adrenal, ekstra-adrenal, 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, ekstra-adrenal, brysthule, 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, ekstra-adrenal, brysthule, glomustumor
SDHD c. 337_340 del GACT	D113MfsX2 1	4	+	+	glomustumor
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	adrenal, glomustumor
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	adrenal, ekstra-adrenal
SDHD c. 370 del G	A124PfsX11	4	+	+	glomustumor
SDHD c. 441 del G	G148AfsX20	4	+	+	adrenal, ekstra-adrenal, brysthule, glomustumor
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	glomustumor
SDHD-delesjon Ekson 1	store delesjoner	1	+	-	glomustumor
SDHD-delesjon Ekson 3	store delesjoner	3	+	-	glomustumor
SDHD-delesjon Ekson 3+4	store delesjoner	3+4	+	-	glomustumor

Tabell 13: Utvalgte mutasjoner i SDHD-genet som ble identifisert i Freiburg. Mutasjoner i SDHx-gruppen er publisert på internett: [www.umd.be/HGMD/](http://www.umd.be/HGMD/) eller [www.umd.be/LOVD/](http://www.umd.be/LOVD/). Lokalisasjon: utelukkende svulster lokalisert i det autonome nervesystemet.

## 23. Utvalgte referanser

- 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 – orierte Krankheitsbeschreibung Hrg: Verein für von der von Hippel-Lindau (VHL) Erkrankung betroffene Familien e.V. 2010
- Al-Sobhi S, Peschel R, Zihak C, Bartsch G, Neumann H, Janetschek G. Laparoscopic partial adrenalectomy for recurrent pheochromocytoma after open partial adrenalectomy in von Hippel-Lindau disease. *J Endourol.* 2002 Apr;16(3):171-4.
- Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Strompf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol.* 2005;23:8812-8
- Amar, L.; Servais, A.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Zinzindohoue, F.; Chatellier, G.; Plouin, P.F. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005b Apr;90(4):2110-2116.
- American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009 Jun;19(6):565-612. Review. Erratum in: *Thyroid.* 2009 Nov;19(11):1295
- Andersen GS Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE. The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *Journal of Human Hypertension* 1988;2:187-189
- Anouar, Y.; Desmoucelles, C.; Yon, L.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide (SgII(187-252)) in adult and fetal human adrenal glands using antibodies raised against the human recombinant peptide. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998a Aug;83(8):2944-2951.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Desmoucelles, C.; Leprince, J.; Breault, L.; Gallo-Payet, N.; Vaudry, H. Identification of a novel secretogranin II-derived peptide in the adult and fetal human adrenal gland. *Endocr Res.* 1998b Aug-Nov;24(3-4):731-736.
- Anouar, Y.; Yon, L.; Guillemot, J.; Thouennon, E.; Barbier, L.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Klein, M.; Muresan, M.; Grouzmann, E.; Plouin, P.F.; Vaudry, H.; Elkhoulou, 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, Lohofner F, Mohaupt M, Gimm O, Jarzab B, McWhinney SR, Opocher G, Januszewicz A, Kohlhaase J, Eng C, Neumann HP; European-American Pheochromocytoma Registry Study Group. Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2784-92
- Bausch B, Borozdin W, Neumann HP and the European-American Pheochromocytoma Study working Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine* 2006;354(25): 2729-31.
- Bausch B, Koschker AC, Fassnacht M, Stoevesandt J, Hoffmann MM, Eng C, Allolio B and Neumann HP. Comprehensive mutation scanning of NF1 in apparently sporadic cases of pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(9): 3478-81
- Bausch B, Wellner U, Bausch D, Schiavi F, Barontini M, Sanso G, Walz MK, Peczkowska M, Weryha G, Dall'igna P, Cecchetto G, Bisogno G, Moeller LC, Bockenbauer D, Patocs A, Rác K, Zabolotnyi D, Yaremchuk S, Dzivite-Krisane I, Castinetti F, Taieb D, Malinoc A, von Dobschuetz E, Roessler J, Schmid KW, Opocher G, Eng C, Neumann HP. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2013 Dec 16;21(1):17-25. doi: 10.1530/ERC-13-0415. Print 2014 Feb
- Bauters C, Vantghem MC, Leteurte E, Odou MF, Mouton C, Porchet N, Wemeau JL, Proye C, Pigny P. Hereditary phaeochromocytomas and paragangliomas: a study of five susceptibility genes. *J Med Genet.* 2003 Jun;40(6):e75.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suárez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. *Lancet Oncol.* 2010 Apr;11(4):366-72.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, Hinojar-Gutierrez A, Timmers HJ, Hoefsloot LH, Hermsen MA, Suarez C, Hussain AK, Vriends AH, Hes FJ, Jansen JC, Tops CM, Corssmit EP, de Knijff P, Lenders JW, Cremers CW, Devilee P, Dinjens WN, de Krijger RR, Robledo M (2010) SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma. In: *Lancet Oncol.* 2010;11:366-372

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in 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, Wohlk N, Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Biarnes Costa J, Makay O, Patocs A, Pfeiffer 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

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

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

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

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

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

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

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, Siggekkow 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, Lebouleux 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, Röhmer V. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):E162-73. doi: 10.1210/jc.2012-2975. Epub 2012 Nov 15.

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

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

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

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

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

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

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

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

Grumolato, L.; Elkahlou, 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, Dephore 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, Althehoefer 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, Althehoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HPH. High diagnostic accuracy of <sup>18</sup>Fluor-DOPA whole-body positron emission tomography for detection of pheochromocytomas Radiology 2002;22:507-512

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Manger WM, Gifford RW. Pheochromocytoma: a clinical review. In: Hypertension: Pathophysiology, diagnosis, and management. 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, Jouveta 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, Orvieta MA, Stockton BR, Zorn KC, Weiss RE, Kaplan EL, Shalhav AL. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. Urology. 2006 Apr;67(4):693-6. Epub 2006 Apr 11.

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

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

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

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

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

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

Neumann HP, Erlic Z, Boedecker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer W, 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, Koscielnny 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, Cwikła J, Kubaszek A, Prejbisz A, Szutkowski Z, Kawecki A, Chojnowski K, Lewczuk A, Litwin M, Szyfter W, Walter M, Sullivan M, Eng C, Januszewicz A, Neumann HPH. Impact of Screening Kindreds for SDHD p.Cys11X as a Common Mutation Associated with Paraganglioma Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4818-25. Epub 2008 Sep 30

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

Phaeochromocytoma Study Group in Japan, Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, Rakugi H, Ikeda Y, Tanabe A, Nigawara T, Ito S, Kimura I, Naruse M. Frequent EPAS1/HIF2 $\alpha$  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, Boubilil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1480-1486.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berli A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kaweck A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bateurs 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, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med Scand* 1986;220:225-232

Taïeb D, Kaliski A, Boedeker CC, Martucci V, Fojo T, Adler JR Jr, Pacak K. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev*. 2014 Oct;35(5):795-819. doi: 10.1210/er.2014-1026. Epub 2014 Jul 17.

Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, Der Mey AG, Van Ommen GJ, Cornelisse CJ, Devilee P. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by founder mutations in the SDHD gene. *Gene Chromosome Cancer* 2001;31:274-281

Thompson (2002) Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms. *Am J Surg Pathol* 26: 551-566

Thouennon, E.; Elkahloun, A.G.; Guillemot, J.; Gimenez-Roqueplo, A.P.; Bertherat, J.; Pierre, A.; Ghzili, H.; Grumolato, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Lefebvre, H.; Ouafik, L.; Vaudry, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Identification of potential gene markers and insights into the pathophysiology of pheochromocytoma malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4865-4872.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Tanguy, Y.; Guillemot, J.; Manecka, D.L.; Guerin, M.; Ouafik, L.; Muresan, M.; Klein, M.; Bertherat, J.; Lefebvre, H.; Plouin, P.F.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullin RDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endocr Relat Cancer.* Sep;17(3):637-651.

Thouennon, E.; Pierre, A.; Yon, L.; Anouar, Y. Expression of trophic peptides and their receptors in chromaffin cells and pheochromocytoma. *Cell Mol Neurobiol.* Nov;30(8):1383-1389.

Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whately 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 JM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, and Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* 1996;89:653-669

Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Van de Camp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2:1291-1294

van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, Sleddens HF, Derckx P, Rivière J, Dannenberg H, Petri BJ, Komminoth P, Pacak K, Hop WC, Pollard PJ, Mannelli M, Bayley JP, Perren A, Niemann S, Verhofstad AA, de Bruïne AP, Maher ER, Tissier F, Méatchi T, Badoual C, Bertherat J, Amar L, Alataki D, Van Marck E, Ferrau F, François J, de Herder WW, Peeters MP, van Linge A, Lenders JW, Gimenez-Roqueplo AP, de Krijger RR, Dinjens WN. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Aug;10(8):764-71

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

Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol.* 1999 Nov;162(5):1582-6.

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

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

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

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

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

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

Wohlk N, Schweizer H, Eric 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, Elkahloun 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.