

## **23. Erfelijk Paraganglioom/Feochromocytoom**

Expert opinion

### **Diagnostische criteria**

- Vaststelling van een mutatie in een van de  $\geq 15$  genen geassocieerd met paraganglioom/feochromocytoom
- Feochromocytoom als onderdeel van erfelijk tumorsyndroom MEN2A, VHL, NF1

### **Kenmerken**

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant
- Bij *SDHD*, *SDHAF2* en *MAX*: paternale imprinting waarbij de aandoening tot expressie komt bij overerving via de vader
- Bij *SDHA* en *SDHB* gereduceerde penetrantie

Prevalentie:

- Voor feochromocytomen is de geschatte incidentie 1-2 per 100.000 per jaar
- De prevalentie bij obducties ligt rond de 1 per 2300
- In Nederland circa 1000 *SDH*-mutatiedragers (2016)

Kliniek:

- Hoofd/hals paragangliomen: zwelling in de hals, slikklachten, heesheid, oorsuizen, duizeligheid, gehoorverlies vooral tussen de 20-40 jaar; ongeveer 40% asymptomatisch; vaak bilateraal/multipel (ongeveer 65%); soms catecholamine productie; kans op maligne ontwikkeling 5% bij *SDHD* en 10-20% bij *SDHB*
- Feochromocytoom; vooral bij *SDHB*-mutatiedragers: (paroxysmale) hypertensie, transpireren, hartkloppingen, bleek wegtrekken, hoofdpijn, onwel bevinden, vaak ook asymptomatisch
- Bij *SDHB*-mutatiedragers verhoogd risico op niercelcarcinoom
- Bij tumorsyndromen (VHL, MEN2a, NF1) staan andere uitingen van het tumorsyndroom vaak op de voorgrond

#### Genetische basis:

- ≥15 oorzakelijke genen bekend, waarvan de meeste zeldzaam tot uiterst zeldzaam zijn (*PHD2*, *KIF1B*, *HIF2A*, *FH*, *MDH2* en *PHD1*)
  - Tumorsyndromen (*VHL*, *MEN2A*, *NF1*)
  - *SDHD* : 2 founder mutaties in NL, 70-80% van de mutaties in NL
  - *SDHB* : 2 founder mutaties in NL, tientallen families
  - *SDHA* : 1 founder mutatie in NL, tientallen families
  - *SDHC* : zeldzaam
  - *SDHAF2* : één familie in Nederland en één in Spanje
  - *TMEM127* : zeldzaam
  - *MAX* : zeldzaam

#### Beleid

Indicatie voor verwijzing naar de klinisch geneticus voor counseling en DNA-diagnostiek

- Bij alle patiënten met hoofd/hals of extra-adrenaal paraganglioom
- Bij feochromocytoom bij aanwijzingen voor tumorsyndroom, zoals: familiair, bilateraal, multacentrisch
- Bij schijnbaar sporadische patiënt met feochromocytoom <50 jaar of met maligne ontaard feochromocytoom

#### DNA-diagnostiek:

- Mutatiedetectie
  - Bij familiair voorkomen paraganglioom/feochromocytoom ~95%
  - Bij geïsoleerd paraganglioom ~30-40%
  - Bij geïsoleerd feochromocytoom <50 jaar 5-10%
- Vaak gen-paneldiagnostiek (*SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *MAX*, *RET*, *TMEM127*, *VHL*). Voorafgaand aan DNA-diagnostiek kan immunohistochemisch onderzoek (*SDHA* en *SDHB*) en biochemische typering richtinggevend zijn
- Indien mutatie bekend: presymptomatisch DNA-onderzoek vanaf jonge leeftijd
- Periodiek onderzoek: afhankelijk van oorzakelijk gen (zie tabel 1)

Tabel 1. Periodiek onderzoek

<i>SDHD, SDHAF2, MAX</i>	Indien de mutatie van paternale herkomst is: Vanaf 18 jaar (of overweeg vanaf 5-10 jaar voor de vroegste manifestatie in de familie): <ul style="list-style-type: none"><li>• jaarlijks KNO-onderzoek; MRI-scan van het hoofd/halsgebied 1x /3 jaar</li><li>• jaarlijks consult endocrinoloog: anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, metanefrines en beeldvorming op indicatie</li></ul>
<i>SDHB</i>	Vanaf 10 jaar: <ul style="list-style-type: none"><li>• jaarlijks KNO-onderzoek; MRI-scan van het hoofd/halsgebied 1x /3 jaar</li><li>• jaarlijks consult endocrinoloog: anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, metanefrines</li><li>• MRI abdomen en thorax op indicatie en in ieder geval iedere 3 jaar, inclusief diagnostiek naar niercelcarcinoom</li></ul>
<i>SDHA, SDHC, TMEM127</i>	Vanaf 18 jaar (of overweeg vanaf 5-10 jaar voor de vroegste manifestatie in de familie): <ul style="list-style-type: none"><li>• jaarlijks KNO-onderzoek; MRI-scan van het hoofd/halsgebied 1x /3 jaar</li><li>• jaarlijks consult endocrinoloog: anamnese, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, metanefrines en beeldvorming op indicatie</li></ul>
<i>RET</i>	Zie pag. 87
<i>VHL</i>	Zie pag. 95
<i>NF1</i>	Zie pag. 114

## Behandeling:

- Hoofd/hals paraganglioom: afhankelijk van lokalisatie, klachten, groeisnelheid
- Feochromocytoom en extra-adrenaal paraganglioom: extirpatie

## Algemeen:

- Gezien het gevaar van hypertensieve crises in geval van een catecholamine producerend paraganglioom/feochromocytoom dient altijd pre-operatief endocrinologisch onderzoek plaats te vinden bij mutatie dragers
- Periodiek onderzoek en behandeling in een gespecialiseerd centrum

### Website

- [www.glomustumoren.nl](http://www.glomustumoren.nl)

### Literatuur

1. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer* 2014; 38: 7-41
2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915-42
3. Van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ et al. Risk of malignant paraganglioma in *SDHB*-mutation and *SDHD*-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *J Med Genet* 2012; 49: 768-76
4. van der Kleij-Corssmit EP, Havekes B, Vriends AH et al. Feochromocytomen en paragangliomen: implicaties van nieuwe inzichten voor diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 489-93
5. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenbury E et al. Tumour Risks and Genotype-Phenotype-Proteotype Analysis in 358 Patiënts with Germline Mutations in *SDHB* and *SDHD*. *Hum Mutat* 2010;31:41-51