

Familiaire paragangliomen

Familial paragangliomas

Auteurs	C.J.M. Lips, E.G.W.M. Lentjes, J.W.M. Höppener, R.B. van der Luijt en F.L. Moll
Trefwoorden	DNA-analyse, erfelijk feochromocytoom, familiair paraganglioom, periodieke screening, preventieve behandeling
Key words	DNA analysis, inherited feochromocytoma, familial paragangliomas, periodic screening, preventive treatment

Samenvatting

Paragangliomen zijn zeldzame tumoren van het autonome zenuwstelsel. Het is een heterogene groep van tumoren, die in sporadische en erfelijke vorm kunnen voorkomen. Bij de bekende tumorsyndromen multipole endocriene neoplasie type 2, von Hippel-Lindau en neurofibromatose type 1 is er een genetische aanleg voor het ontwikkelen van paragangliomen aanwezig, naast een aanleg voor het ontwikkelen van diverse andere typen tumoren. Er bestaan ook erfelijke ziektebeelden waarbij paragangliomen zonder andere typen tumoren voorkomen. Bij deze familiale paragangliomen ontstaan de tumoren in vergelijking met de sporadische vorm al op jonge leeftijd en zijn ze vaak multipel. Ze zijn meestal goedaardig en hebben een lage mortaliteit. De tumoren kunnen door expansieve groei een aanzienlijke morbiditeit veroorzaken, daar ze veelal in het hoofd-halsgebied voorkomen. Indien mogelijk moeten deze tumoren in een vroeg stadium opgespoord en chirurgisch behandeld worden, omdat er een verband bestaat tussen de morbiditeit en de grootte van de tumor ten tijde van de operatie. Dit artikel geeft een overzicht van de ontstaans-

wijze van de verschillende vormen van paragangliomen, de DNA-diagnostiek en de richtlijnen voor presymptomatische diagnostiek en behandeling.

(Ned Tijdschr Oncol 2006;3:57-65)

Summary

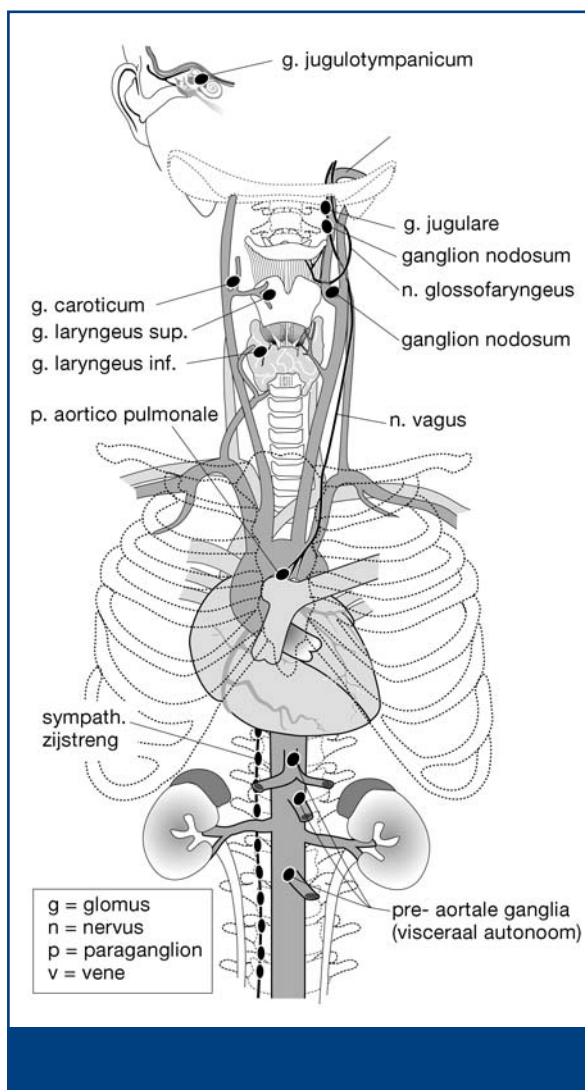
Paragangliomas are rare tumours of the autonomic nervous system and occur in sporadic and hereditary forms. They are usually benign and have a low mortality. However, they cause significant morbidity related to their mass effect. Genetic predisposition can occur within the known tumour syndromes multiple endocrine neoplasia type 2, von Hippel-Lindau and neurofibromatosis type 1, or be due to mutations in genes specific for the development of paragangliomas. Familial tumours tend to present at a younger age and compared to sporadic forms at multiple sites. Tumours should be diagnosed and resected as early as possible, as it has been shown that morbidity is related to tumour size.

This article gives an overview of the current literature on the origin of the different forms of paragangliomas, DNA-analysis, as well as biochemical and radiological screening guidelines.

Inleiding

Paraganglia zijn groepen van neuro-endocriene cellen, die verspreid door het lichaam voorkomen. Ze zijn aangesloten op het autonome zenuwstelsel. Ze komen het meest voor in het hoofd (glomus tympanicum en jugulare), de hals (glomus caroticum en vagale), het bijniermerg en extra-adrenaal in de sympathische

ganglia. Tijdens de embryogenese transformeren cellen uit de neurale lijst en migreren naar het sympathische en parasymphatische zenuwstelsel en het bijniermerg. Tumoren die uit de paraganglia ontstaan, worden paragangliomen genoemd en ingedeeld naar oorsprong en plaats van voorkomen (zie *Figuur 1*, pagina 58).



Figuur 1. Paragangliomen ingedeeld naar oorsprong en plaats. Paragangliomen ontstaan in cellen die zijn afgeleid van het embryonale neuro-ectoderm. Er zijn vier soorten paragangliomen:¹

1. Branchiomere groep: in het gebied van de embryonale kieuwbogen (glomus jugulotympanicum, glomus caroticum, glomus laryngeus, glomus subclavius, aortopulmonair). Er bestaat een nauwe relatie met bloedvaten.
2. Intravagale groep: in het gebied van de parasymphatische zenuwen (glomus jugulare, ganglion nodosum). Deze ontstaan binnen het perineurium.
3. Aorto-sympaticusgroep: in het gebied van de sympathische zenuwen van de aorta.
4. Visceraal autonome groep: in het zenuwstelsel van het hart, de darm, het leverhilus en de blaas.

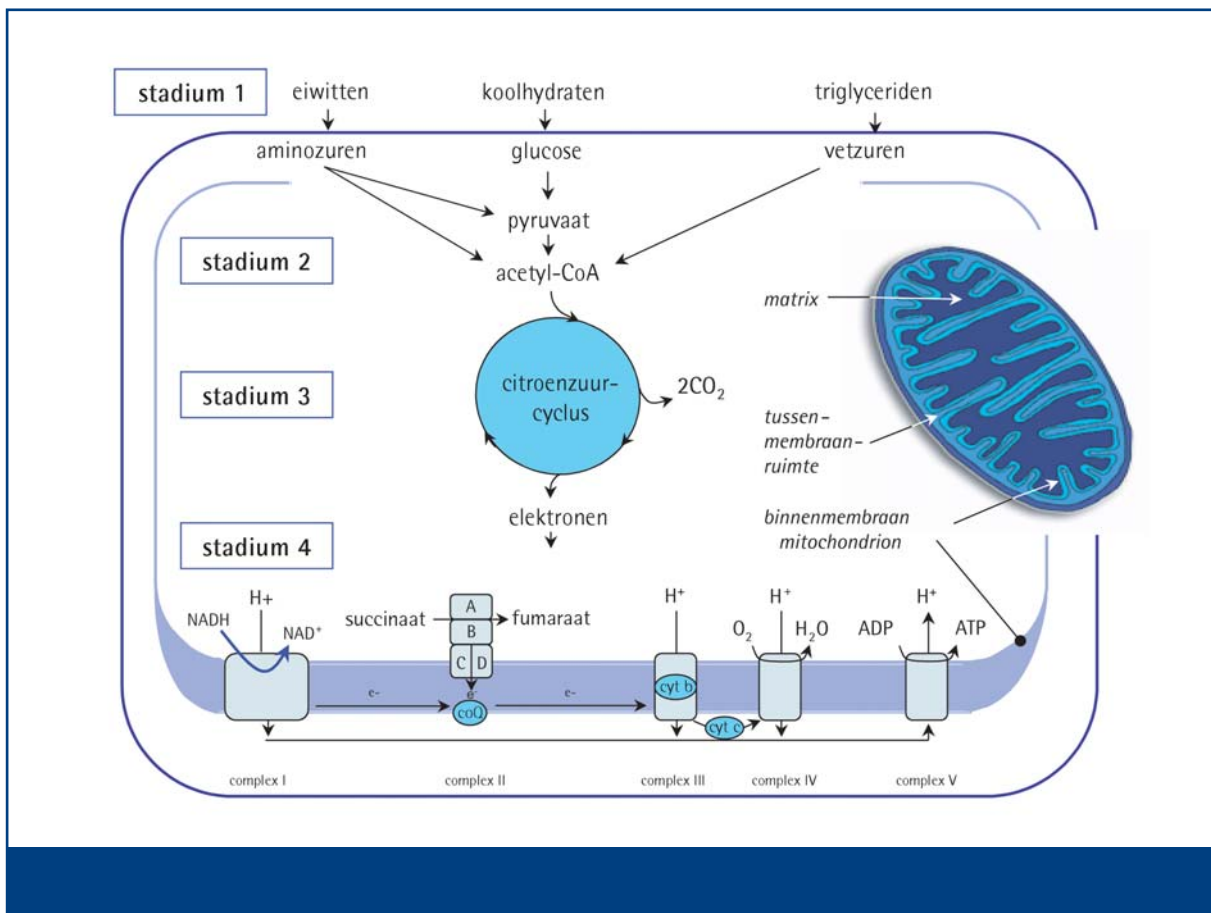
Paragangliomen die uit parasymphatische ganglia ontstaan, hebben meestal geen hormonale activiteit, terwijl paragangliomen die van de sympathische ganglia

zijn afgeleid, catecholaminen kunnen produceren. Alleen paragangliomen in het bijniermerg kunnen zowel noradrenaline als adrenaline produceren en worden feochromocytomen genoemd. Extra-adrenale paragangliomen produceren soms noradrenaline en kleuren dan evenals feochromocytomen met chroomzuur bruin (Grieks: pheo).

Een gedeelte van het perifere autonome zenuwstelsel meet het zuurstof- en koolzuurgehalte van het bloed en de druk in de bloedvaten. Deze gegevens worden doorgegeven aan centra in de hersenstam, waar de frequentie van de hartslag en de ademhaling geregeld wordt. Met deze neurale stimuli en humorale stoffen (onder andere catecholaminen) wordt de bloedstroom in de arteriolen geregeld. Naast de centrale regulatie door het autonome zenuwstelsel en hormonen, zijn de meeste weefsels met autoregulatie in staat door contractie of relaxatie van de spieren in de wand, de bloedvaten te vernauwen of te verwijden. De perifere chemoreceptoren in het glomus caroticum en het glomus aorticum worden gestimuleerd als de zuurstofdruk daalt of het koolzuurgehalte stijgt. Hierdoor stijgt de ademfrequentie en de diepte van de ademhaling. Er vindt dan ook perifere vasoconstrictie plaats. De baroreceptoren in de aorta en halsslagaderen regelen de bloeddruk door bij een verhoogde druk (het uitrekken van de receptoren) vasodilatatie te veroorzaken.

Paragangliomen ontstaan uit neuro-endocriene cellen die de chemoreceptoren bevatten. Ze zijn gelokaliseerd bij grote vaten en ontstaan meestal in het gebied van hoofd en hals. Algemene kenmerken zijn een langzame groei en een meestal goedaardig karakter. Paragangliomen komen bij ongeveer 1 op de 30.000 mensen voor. In Nederland zijn ongeveer 500 patiënten.

Tussen de 10 en 50% van alle paragangliomen is familiair. Dit aantal ligt eerder bij de 50 dan bij de 10%, omdat bij veel mensen die aanleg hebben voor het ontwikkelen ervan, geen expressie voorkomt. Dit fenomeen is te verklaren door zogenaamde 'imprinting' (zie verder). De erfelijke aanleg komt in gelijke mate bij mannen en vrouwen voor (autosomale overerving). De ziekte komt soms al op vijfjarige leeftijd tot uiting. Bij 25% van alle dragers van het ziektegen komt de ziekte voor het 22^{ste} levensjaar tot uiting. Vaak (in ongeveer 50% van de gevallen) zijn erfelijke paragangliomen multipel. Soms (bij 10% van de familiale paragangliomen) komen ze ook in het bijniermerg voor en kunnen noradrenaline en adrenaline produceren (feochromocytoom). Glomus caroticumtumoren komen het meest voor (60%), ge-



Figuur 2. Cellen krijgen hun energie van de omgeving door oxidatie van koolhydraten, eiwitten en vetten tot CO₂ en H₂O. De energie van deze macronutriënten wordt tot ATP omgezet in vier verschillende stadia.

Stadium 1: hydrolyse van macromoleculen tot monosacchariden, vetzuren en aminozuren;

stadium 2: oxidatie naar acetyl-coA;

stadium 3: acetyl-coA-oxidatie in de TCA-cyclus tot CO₂;

stadium 4: reductie van NAD tot NADH en FAD tot FADH₂, oxidatie en ADP waarbij H₂O en ATP worden gevormd.

volgd door paragangliomen bij de venen van het binnenoer (jugulotympanicumparagangliomen). Minder dan 10% van alle paragangliomen is maligne.

Symptomatologie

Bij patiënten ontstaat een lokale zwelling in de hals, meestal eerst eenzijdig. De zwelling is meestal pijnloos, maar wordt langzaam groter en zit doorgaans onder de kaakhoek. Door de druk op zenuwen bij de schedelbasis kan zenuwuitval ontstaan, bijvoorbeeld van de nervus glossopharyngeus, vagus en/of accessorius in het foramen jugulare. Klachten als verslikken, spraakstoornissen, prikkelhoest, pijn en zwakte in de spieren bij de schouders kunnen hierdoor optreden. Heesheid en het syndroom van Horner komen vaak voor. Bij het jugulotympanische paraganglioom treden al in

een vroeg stadium symptomen op als oorsuizen met een frequentie van de hartslag, duizeligheid en wazig zien. Later ontstaan doofheid, nervus facialisparalyse en pijn ter plaatse van het binnenoer.

Soms produceert een paraganglioom stoffen zoals serotonine en noradrenaline of voorlopers hiervan. De productie van noradrenaline kan leiden tot een hoge bloeddruk, hoofdpijn, hartkloppingen en transpireren. Dit komt bij ongeveer 30% van de patiënten voor. Paragangliomen in de bijnieren kunnen ook adrenaline produceren. Dit komt bij ongeveer 5% voor. Soms worden er eiwithormonen zoals 'vasoactive intestinal peptide' of adrenocorticotroop hormoon geproduceerd. Afhankelijk van het geproduceerde hormoon, kunnen specifieke klachten ontstaan. Dit komt slechts bij 2 tot 3% van de patiënten met een paraganglioom voor.

Tabel 1. Overzicht van de *SDH*-genen.

<i>PGL</i> -gen	<i>SDH</i> -eiwit	Lokalisatie	Bijzonderheden
<i>PGL1</i>	SDHD	11q23	maternale 'imprinting'
<i>PGL4</i>	SDHB	1p35-p36	autosomaal dominante overerving
<i>PGL3</i>	SDHC SDHA	1q21	autosomaal dominante overerving opticusatrofie, myopathie, ataxie (Leigh syndroom) autosomaal recessieve overerving
<i>PGL2</i>	-	11q13	maternale 'imprinting'

Het stellen van de diagnose bij schijnbaar sporadische paragangliomen

Het stellen van de diagnose is niet altijd eenvoudig en zeker niet als een paraganglioom aan de schedelbasis is gelokaliseerd. De vanouds toegepaste angiografie is verlaten en vervangen door een MRA-onderzoek. Het merendeel van de patiënten meldt zich wegens de aard van de klachten (zenuwuitval en zwelling in de hals) bij de keel-, neus- en oorarts. Deze vormt samen met de hoofd-halschirurg en de vaatchirurg het behandelingsteam.

Pathologie

Paragangliomen zijn sterk gevasculariseerd. Histologisch gezien hebben ze een dun kapsel en zijn samengesteld uit ronde of polygonale hoofdcellen die in compacte celnesten ('zellballen') of trabeculair zijn gerangschikt. De spoelvormige, ondersteunende (sustentaculaire) cellen zijn perifeer gelegen. In benigne paragangliomen kan kernpleiomorfisme, necrose, mitose en enige lokale invasie worden gezien. Metastasen in lymfeklieren, longen of botten zijn een kenmerk van maligniteit. Dit komt in minder dan 10% van de gevallen voor. Het neuro-endocriene karakter van het paraganglioom kan met immunohistochemie worden aangetoond. Neuronspecifiek enolase, synaptofysine en chromogranine kunnen in de hoofdcellen worden aangetoond. Met behulp van elektronenmicroscopie zijn ultrastructureel neurosecretoire granula aan te tonen. Deze kunnen biogene aminen zoals noradrenaline, serotonine of hun voorlopers (respectievelijk dopamine en 5-hydroxytryptofaan) bevatten. Helaas is het momenteel nog onmogelijk om op grond van de histologie het klinische beloop te voorspellen. Criteria zoals mitosen, pleiomorfisme of invasiviteit blijken

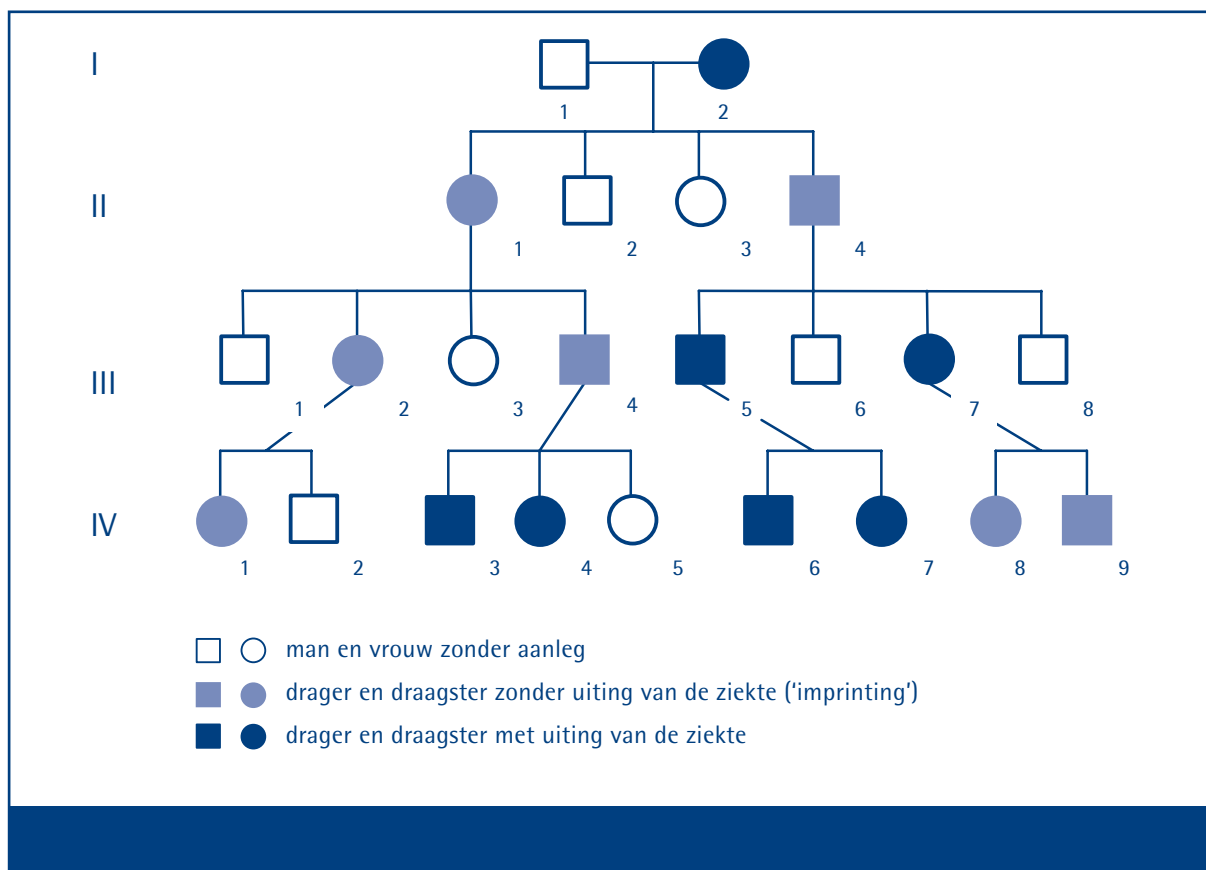
tot nog toe onbetrouwbaar.

Genen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van paragangliomen

Moleculaire biologie van de ademhaling

Bij de mens is adenosinetriphosfaat (ATP) de energiebron voor de meeste biologische processen. De energie die nodig is voor de synthese van ATP wordt door de oxidatie van voedingsmiddelen verkregen. De twee processen die deze transformatie van energie verzorgen zijn de citroenzuur- ofwel 'tricarboxylic acid' (TCA)-cyclus en de oxidatieve fosforylering (ademhalingsketen). Beide processen vinden plaats in de mitochondriën (zie *Figuur 2*, pagina 59).

De mitochondriën bestaan uit vier structurele onderdelen: het goed doorgankelijke buitenmembraan, het weinig doorgankelijk binnenmembraan, de ruimte tussen de twee membranen en de matrix. Bij de oxidatieve fosforylering zijn vijf enzymcomplexen, die verankerd liggen in het binnenmembraan, betrokken. De ademhalingsketen staat onder tweesoortige genetische controle. De genen die coderen voor de enzymen die betrokken zijn bij de oxidatieve fosforylering zijn deels gelokaliseerd in het nucleaire DNA en deels in het mitochondriale DNA. Met uitzondering van het tweede complex, zijn de enzymcomplexen samengesteld uit eiwitten die gecodeerd worden door de combinatie van nucleair en mitochondriaal DNA. Alleen de vier verschillende eiwitten (A, B, C en D) van complex II zijn volledig gecodeerd door het nucleaire genoom. De eiwitten C en D liggen verankerd in het binnenmembraan. De eiwitten A en B hebben een katalytische functie.



Figuur 3. Fictief voorbeeld van overerving van paragangliomen en genomische 'imprinting'. De stamboom heeft vier generaties (I-IV) waarin paragangliomen voorkomen. De expressie slaat één of twee generaties over. In deze generaties is de aanleg wel aanwezig. De vrouw in de eerste generatie (I-2) is draagster van het ziektegen. De ziekte komt bij haar ook tot uiting. De dochter (II-1) erft het gemuteerde gen van de moeder, maar zal géén paragangliomen krijgen. Zij zal het gemuteerde paraganglioomgen wel aan twee van haar kinderen (dochter III-2 en zoon III-4) doorgeven. Deze kinderen krijgen de ziekte ook niet, maar geven wel de aanleg door. De kleindochter van II-1 (IV-1) heeft aanleg voor de ziekte, maar deze komt niet tot uiting, terwijl de kleinzoon IV-3 en kleindochter IV-4 zowel aanleg voor als uiting van de ziekte vertonen. De zoon II-4 erft ook het ziektegen van de moeder (I-2), maar krijgt geen klachten. Zijn zoon (III-5) is drager van het ziektegen en krijgt klachten, evenals zijn zus III-7. De kinderen van III-5 (IV-6 en -7) hebben aanleg voor het ontwikkelen van paragangliomen en krijgen de ziekte. De zoon en dochter (IV-8 en -9) van III-7 erven wel het gemuteerde gen van de moeder, maar krijgen zelf geen klachten.

Natuurlijk beloop

De morbiditeit van de aandoening kan in ernstige mate de kwaliteit van het leven beïnvloeden. Zo ontstaan er door een perifere of centrale zenuwuitval soms slik- en spraakstoornissen en zelfs hemiplegie. De uiteindelijke levensverwachting is hierdoor korter dan normaal.

Moleculaire genetica

Erfelijke aanleg

Als er dubbelzijdig paragangliomen zijn vastgesteld, is er in de meeste gevallen sprake van een erfelijke aandoening: de ziekte is van een van de ouders aan

zijn of haar kind doorgegeven of er is een de-novo-mutatie (genetische verandering) in de kiemcel ontstaan. De oorzaak van het paraganglioom is een inactiverende mutatie in een van de paraganglioomgenen, de zogenoemde *PGL*-genen. Deze mutaties kunnen somatisch ontstaan of in de kiembaan aanwezig zijn. De somatische, inactiverende mutaties hebben sporadische, meestal solitaire tumoren tot gevolg. Bij de aanwezigheid van mutaties in de kiembaan ontstaat de erfelijke vorm, meestal multipel en op jonge leeftijd.

Oorzaak van paragangliomen

Mutaties in de genen die coderen voor de enzymen die het succinaatdehydrogenase (SDH)-complex

Tabel 2. Richtlijnen voor onderzoek.**Bij wie en wanneer moet onderzoek verricht worden?**

- Bij dragers van een erfelijke mutatie in het *PGL1*- of *PGL2*-gen, alleen als zij het ziektegen van de vader hebben geërfd (het paternale *PGL*-ziektegen) (dus bij SDHD en PGL2).
- Bij alle dragers van een mutatie in het *PGL3*- of *PGL4*-ziektegen, ongeacht het geslacht.

DNA-analyse kan bij voorkeur worden uitgevoerd op een leeftijd tussen de vijf en tien jaar. Dit is de leeftijd waarop het periodiek onderzoek gestart zou moeten worden.

Hoe vaak moet onderzoek worden verricht?

Indien tumoren langzaam groeien en als er geen klachten zijn of aanwijzingen voor uiting van de ziekte, om de drie jaar:

- 24-uursurine testen op afbraakproducten van noradrenaline en adrenaline;
- echografie van de hals;
- duplexonderzoek van de bloedvaten in de hals;
- MRI vanaf het tiende levensjaar.

Als er klachten zijn of er is een aanwijzing voor uiting van de ziekte overwegen van operatieve verwijdering en in ieder geval ieder jaar:

- 24-uursurine testen op afbraakproducten van noradrenaline en adrenaline;
- echografie van de hals;
- duplexonderzoek van de bloedvaten in de hals;
- MRI vanaf het tiende levensjaar.

vormen, zijn geassocieerd met het ontstaan van paragangliomen. De betreffende eiwitten SDHB, -C en -D zijn enzymen die behoren tot complex II van de ademhalingsketen van de mitochondriën (zie *Figuur 2*, pagina 59).²

Een tekort aan zuurstof (hypoxie) kan worden gecompenseerd door sneller en dieper te gaan ademen. In de cellen van de paraganglia leidt hypoxie tot expressie van factoren die de angiogenese bevorderen. Zo neemt men aan dat de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en 'reactive oxigen species' (ROS) direct verantwoordelijk zijn voor de celdeling en tumorvorming. Paragangliomen komen daarom vaker voor bij rokers, bij mensen die op grote hoogte wonen (in Tibet of in het Andesgebergte) en bij patiënten met chronische longaandoeningen.³

Als er in een paraganglioomcel een mutatie in een *SDH*-gen aanwezig is, zal er in verhouding tot de energie die nodig is, onvoldoende zuurstof beschikbaar zijn. Dit komt doordat er door de receptoren een te zwak signaal via de centra in de medulla oblongata naar het hart en de longen wordt gestuurd. De chemoreceptoren detecteren een tekort aan zuurstof, maar reageren opnieuw met een te zwak

signaal. Bij een tekort aan een SDH-eiwit heeft een paraganglioncel de neiging om te gaan delen. De SDH-eiwitten zorgen er normaal voor dat cellen zich niet delen als dat niet nodig is. Daarom worden de *SDH*-genen ook wel tumorsuppressorgenen genoemd. Een overzicht van de *PGL*-genen staat in *Tabel 1*, pagina 60.

De PGL-genen die behoren tot complex II

Het *SDHD*-gen (*PGL1*). Het belangrijkste paraganglioomgen bevindt zich op de lange arm van chromosoom 11 (11q23).⁴ Het gen codeert voor het anker-eiwit SDHD dat behoort tot het succinaatdehydrogenasecomplex. Dit enzym is betrokken bij de verbranding in de cel waarbij energie vrijkomt.

Het *SDHB*-gen (*PGL4*). Het gen is gelokaliseerd op chromosoom 1p35-p36. Het codeert voor de katalytische subunit B van het SDH-complex. Het SDHB-eiwit is betrokken bij hoofd- en halsparagangliomen en paragangliomen van het bijniermerg.⁵ Er is geen imprinting zoals bij SDHD. Bij een mutatie in *SDHB* is er meer kans op maligne ontwikkeling van de met name extra-adrenale abdominale paragangliomen dan bij een mutatie in *SDHD*.⁶⁻⁸

Het *SDHC*-gen (*PGL3*). Dit gen is gelegen op chromo-

soom 1q21 en codeert voor het tweede ankereiwit C van het mitochondriale complex II. Mutaties in dit gen kunnen ook erfelijke paragangliomen veroorzaken. Deze komen zelden voor.⁹

Het *SDHA*-gen (dit is geen *PGL*-gen). Dit gen codeert voor de katalytische subunit A van complex II. Bij mutaties ontstaat een ziektebeeld waarbij geen paragangliomen zijn betrokken. Dit ziektebeeld, het syndroom van Leigh, wordt gekenmerkt door een combinatie van opticusatrofie, myopathie en ataxie.

Het PGL2-gen

PGL2 is een nog niet-geïdentificeerd gen dat bij mutatie familiale paragangliomen kan veroorzaken. Dit gen ligt op chromosoom 11 in de regio 11q13.¹⁰ In dit gebied liggen geen genen die betrokken zijn bij het SDH-complex II.

Overerving

SDHB- en *SDHC*-families vertonen autosomaal dominante overerving van het ziektebeeld, terwijl *SDHD* en *PGL2* alleen autosomaal dominante overerving vertonen als het ziektegen door de vader wordt doorgegeven.

Erfelijkheid van de uiting bij paragangliomen: het begrip 'genomic imprinting'

Als een kind een gemuteerd paraganglioomgen van een van de ouders erft, wordt het drager. Toch hoeft het niet altijd in de loop van het leven klachten te krijgen. Het is afhankelijk van het geslacht van de ouder die de mutatie heeft doorgegeven of de aanleg bij het kind tot uiting komt. Als de vader de erfelijke aanleg heeft, krijgt de helft van zijn kinderen, ongeacht het geslacht, de aanleg én uiting van de ziekte. Als de moeder de aanleg heeft, wordt de aanleg wel doorgegeven, maar expressie vindt niet plaats. Dit noemt men maternale 'imprinting': het gen dat de ziekte veroorzaakt, wordt uitgeschakeld als het via de eicel wordt overgedragen. Hetzelfde gen is daarentegen wél actief als het via de zaadcel wordt overgedragen. Bij paternale 'imprinting' is precies het tegenovergestelde van toepassing (bijvoorbeeld bij pseudohypoparathyreoidie). De exclusieve overdracht van de ziekte via de vader kan worden verklaard door een erfelijke mutatie in het *SDHD*-gen bij de vader in combinatie met 'imprinting' van het homologe allel bij de moeder, tezamen met het verlies van 11p15.5. Dit kan geschieden door het verlies van het gehele maternale chromosoom 11.¹¹

Periodiek onderzoek

Behandeling van kleine tumoren heeft een kleiner risico dan de behandeling van grote tumoren. Periodiek onderzoek en vroegtijdige behandeling zijn daarom zinvol. Kennis van het ziektebeeld en de mutatie in de familie is gewenst, omdat hier het onderzoeksprotocol van afhangt. In *Tabel 2* staan de richtlijnen bij wie, wanneer en hoe vaak er onderzoek moet worden verricht, vermeldt.

DNA-analyse

Bij kinderen uit bekende paraganglioomfamilies kan een DNA-analyse worden uitgevoerd, bij voorkeur op een leeftijd tussen de vijf en tien jaar. Dit is de leeftijd waarop het periodiek onderzoek gestart zou moeten worden.¹²

Als er bij patiënten met schijnbaar sporadische tumoren uit de familieanamnese een verdenking rijst op het voorkomen van aan het paraganglioom verwante tumoren, is het geïndiceerd om DNA-onderzoek te laten verrichten. Als er op jonge leeftijd een feochromocytoom of paraganglioom wordt ontdekt of indien er multipole of bilaterale tumoren worden aangetroffen, terwijl de familieanamnese negatief is, kan ook DNA-onderzoek worden verricht.¹³⁻¹⁵

Beeldvormend onderzoek

Radiologisch onderzoek

Een echo-Doppler- of duplexonderzoek kan duidelijk maken hoe de bloedtoevoer van het paraganglioom plaatsvindt en hoe de groeirichting is, dus of een paraganglioom ontstaat in het glomus caroticum, de nervus vagus of het ganglion jugulotympanicum. Met angiografie kan de doorbloeding in kaart gebracht worden. Digitale subtractieangiografie kan bijzondere details weergeven.

Nucleair onderzoek

Met metajodobenzylguanidine (MIBG) en somatostatinerceptoscintigrafie is men in staat om additionele haarden of metastasen te lokaliseren. Bij een positieve scintigrafie kunnen er consequenties zijn voor de behandeling. Overproductie van noradrenaline komt voor bij 37,5% en feochromocytomen bij 20%.¹⁶ Overproductie van serotonine komt voor bij slechts 3%, maar van de voorloper 5(OH)HTP veel vaker. Paragangliomen nemen precursors van biogene aminen op en dit maakt het lokaliseren van kleine paragangliomen mogelijk. Hierbij kan positronemissietomo-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Vroegtijdige diagnostiek is gewenst, omdat de morbiditeit gerelateerd is aan de grootte van de tumor.
2. Vooral kinderen van vaders met een SDHD-mutatie moeten periodiek worden onderzocht.
3. Zo mogelijk dient resectie van het paraganglioom in een vroeg stadium te geschieden.
4. De operatie wordt bij voorkeur uitgevoerd dooreen chirurg met ervaring in het hoofd-halsgebied die bekend is met technieken van vaatreconstructie.
5. DNA-analyse bij kinderen uit families met een bekende SDH-mutatie kan bij voorkeur worden verricht vóór de leeftijd van vijf jaar.

grafie (PET) met ^{11}C -5-hydroxytryptofaan (5HTP) en/of 6- (^{18}F) -fluorodopamine worden toegepast.^{17,18}

Chirurgische behandeling

Een vroegtijdige opsporing van tumoren geeft bij een operatie de kleinste kans op morbiditeit. Bij grotere paragangliomen kan preoperatieve embolisatie van een toevoerend bloedvat het risico van een bloeding of andere complicaties tijdens de operatie reduceren. Deze procedure behoort in geoefende handen, omdat er bijvoorbeeld bij glomus caroticumtumoren een aanzienlijk risico van een hersenembolie is. Tijdens de operatie verdient het de voorkeur om verdachte lymfeklieren aan de zijde van het paraganglioom te verwijderen, ook al is er slechts een klein risico dat er metastasen aanwezig zijn.^{1,19,20} Bij grotere tumoren zal een curatieve behandeling onmogelijk zijn. Door een conservatieve chirurgische benadering kunnen dan de grote vaatstructuren onbeschadigd blijven, zodat de morbiditeit wordt beperkt. De operatie wordt bij voorkeur uitgevoerd door een team met kennis van en ervaring in het hoofd-halsgebied (keel-, neus- en oorarts, hoofd-halschirurg en een vaatchirurg die bekend is met de technieken van vaatreconstructie). Veel paragangliomen kunnen catecholaminen, met name dopamine en noradrenaline, produceren, en bij een lokalisatie in de bijnieren ook adrenaline. Preoperatieve behandeling met alfa- en bètareceptorblokkerende medicatie is dan zinvol.

Als chirurgische therapie niet mogelijk is

Indien door intracranieële uitbreiding de verwijdering van het paraganglioom niet mogelijk is zonder omliggende structuren (zenuwen en bloedvaten)

ernstig te beschadigen of als er metastasen op afstand aanwezig zijn, kan een behandeling met andere methoden nog worden overwogen. Een behandeling met somatostatine-analoga blijkt weinig effect op de grootte van het paraganglioom te hebben, maar kan bij maligne paragangliomen wel een subjectieve verbetering van de symptomen geven.

Therapie met radioactief octreotide of MIBG kan effectief zijn. Ook van externe bestraling mag men bij een geselecteerde groep patiënten een gunstig resultaat verwachten. Stereotactische radiochirurgie (gamma-knifechirurgie) kan verlichting van symptomen geven. Van chemotherapie met cyclofosfamide, vincristine en dacarbazine (CVD), eventueel gecombineerd met doxorubicine, mag men bij maligne paragangliomen een partiële remissie verwachten. Bij dragers van een mutatie is in elk geval een levenslange follow-up gewenst.

Referenties

1. Glenner GG, Grimley PM, editors. *Tumors of the extra-adrenal paraganglion system, including chemoreceptors*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1974.
2. DiMauro S, Schon EA. Mechanisms of disease: mitochondrial respiratory diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-68.
3. Rodriguez-Cuevas S, Lopez J, Labastida-Almendaro S. Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck* 1998;20:374-8.
4. Baysal BE, Ferrelle RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287:848-51.
5. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, et al. 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.

6. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003;63:5615-21.

7. Young AL, Baysal BE, Deb A, Young WF Jr. Familial malignant catecholamine secreting paraganglioma with prolonged survival associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4101-5.

8. Maier-Woelfle M, Brändle M, Komminoth P, Saremaslani P, Schmid S, Locher T, et al. A novel succinate dehydrogenase subunit B gene mutation, H132P, causes familial malignant sympathetic extraadrenal paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:362-7.

9. Niemann S, Muller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000;91:268-70.

10. Marimann EC, Van Beersum SE, Cremers CW, Van Baars FM, Ropers HH. Analysis of a second family with hereditary non-chromaffin paragangliomas locates the underlying gene at the proximal region of chromosome 11q. *Hum Genet* 1993;91:357-61.

11. Hensen EF, Jordanova ES, Van Minderhout IJ, Hogendoorn PC, Taschner PE, Van der Mey AG, et al. Somatic loss of maternal chromosome 11 causes parent-of-origin-dependent inheritance in SDHD-linked paraganglioma and pheochromocytoma families. *Oncogene* 2004;23:4076-83.

12. Dundee P, Clancy B, Wagstaff S, Briggs R. Paraganglioma: The role of genetic counselling and radiological screening. *J Clin Neurosci* 2005;12:464-6.

13. Astuti D, Hart-Holden N, Latif F, Laloo F, Black GC, Lim C, et al. Genetic analysis of mitochondrial complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and pheochromocytoma susceptibility. *Clin Endocrinol* 2003;59:728-33.

14. Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HP, Eng C. Somatic and occult germ mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. *Cancer Res* 2000;60:6822-5.

15. Dannenberg H, Van Nederveen FH, Abbou M, Verhofstad AA, Komminoth P, De Krijger RR, et al. Clinical characteristics of pheochromocytoma patients with germline mutations in SDHD. *J Clin Oncol* 2005;23:894-901.

16. Van Houtum WH, Corssmit EP, Douwes Dekker PB, Jansen JC, Van der Mey AG, Brocker-Vriends AH, et al. Increased prevalence of catecholamine excess and pheochromocytomas in a well-defined Dutch population with SDHD-linked head and neck paragangliomas. *J Endocrinol* 2005;152:87.

17. Örléfors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Öberg K, Skogseid B, et al. Whole-body 11C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumours: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3392-400.

18. Eriksson B, Örléfors H, Öberg K, Sundin A, Bergström, Långström B. Developments in PET for the detection of endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:311-24.

19. Patetsios P, Gable DR, Garrett WV, Lamont JP, Kuhn JA, Shutze WP, et al. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience. *Ann Vasc Surg* 2002;16:331-8.

20. Favier J, Brière JJ, Stropf L, Amar L, Filali M, Jeunemaitre X, et al. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma and inherited succinate dehydrogenase deficiency. *Horm Res* 2005;63:171-9.

21. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Kerlan V, Plouin PF, et al. Functional consequences of a SDHB gene mutation in an apparently sporadic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4771-4.

Ontvangen 21 september 2005, geaccepteerd 21 november 2005.

Correspondentieadres

Prof. dr. C.J.M. Lips, internist-endocrinoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Divisie Interne Geneeskunde en Endocrinologie
Postbus 85500
3508 GA Utrecht
Tel.: 030 250 91 11
E-mailadres: c.j.m.lips@azu.nl

Dr. E.G.W.M. Lentjes, klinisch chemicus

Divisie Klinisch Chemische Laboratoria

Dr. J.W.M. Höppener, moleculair bioloog

Divisie Kindergeneeskunde

Dr. R.B. van der Luijt, moleculair geneticus

Divisie Medische Genetica

Prof. dr. F. L. Moll, vaatchirurg

Divisie Heelkunde

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.