

een risicogebied met risicocontacten'. Om snel diagnostisch en therapeutisch handelen bij malaria tropica en andere levensbedreigende aandoeningen niet in gevaar te brengen worden – bij personen zonder risicocontacten – eerst andere mogelijke oorzaken van koorts uit de tropen uitgesloten. Bij personen met risicocontacten worden vanaf het begin maatregelen getroffen om tijdens het diagnostisch proces overdracht van virussen naar zorgverleners te voorkomen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

#### ABSTRACT

*How to treat a patient with indications for an infectious viral haemorrhagic fever*

– Lassa, Ebola, Marburg and Crimean-Congo haemorrhagic fever viruses are the most important causes of viral haemorrhagic fever which is transmitted from person to person through contact with blood or excreta.

– A non-specific fever may be the initial symptom of viral haemorrhagic fever.

– By means of carefully noting where the patient has travelled, possible exposure to ill persons, vectors or an animal reservoir, and the incubation period ( $\leq 21$  days versus longer), it is

possible to estimate the risk of infection with one of these viruses.

– Using this approach it is possible to diagnose high-risk patients in good time and to take appropriate measures.

#### LITERATUUR

- 1 Kager P. Virale hemorrhagische koorts. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:448-52.
- 2 Protocolen Infectieziekten. Editie 2001. 1st ed. Lassa hemorrhagische koorts (oktober 1997). Utrecht: Landelijke Coördinatie-structuur Infectieziektenbestrijding; 2002.
- 3 Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1988;37 Suppl 3:1-16.
- 4 Isaacs M. Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. Clin Infect Dis 2001;33:1707-12.
- 5 Update: management of patients with suspected viral hemorrhagic fever – United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995;44: 475-9.
- 6 Visser LG. Koorts: van symptoom tot diagnose. Pharm Weekbl 2000;135:1126-31.
- 7 Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS. Patients infected with high-hazard viruses: scientific basis for infection control. Arch Virol 1996;11 Suppl:141-68.
- 8 Stichting Werkgroep Infectiepreventie (STWIP). Isolatie richtlijnen. Leiden: Stichting Werkgroep Infectiepreventie; 2001.
- 9 Swaan CM, Veldkamp PJ, Broek PJ van den, Wijnands S. Contact-onderzoek bij een patiënt met Lassakoorts. Infect Bull 2001;12:223-7.

Aanvaard op 4 juli 2002

## Medische vignettes

### *Van gen naar ziekte; van SDHD, een defect in de ademhalingsketen, naar paragangliomen en feochromocytomen*

P.E.M.TASCHNER, A.H.J.T.BRÖCKER-VRIENDS EN A.G.L.VAN DER MEY

#### DE ZIEKTE

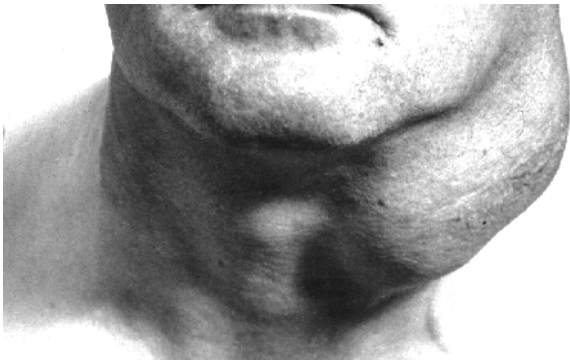
Paragangliomen in het hoofd-halsgebied zijn goedaardige, zeer langzaam groeiende vaatrijke tumoren, die zelden maligne onttaarden. De tumoren ontstaan uit de paraganglia, weefsels van neuro-ectodermale oorsprong met vermoedelijk een chemoreceptorfunctie. De bekendste tumor ontstaat in de splitsing van de halsslagader uit het glomus caroticum. Glomus-caroticumtumoren veroorzaken een langzaam groter wordende zwelling in de hals (figuur 1). Daarnaast kunnen hoger in de hals tot aan de schedelbasis glomus-vagale-, glomus-jugulare- en glomus-tympanicumtumoren ontstaan. De glomus-jugulare- en glomus-tympanicumtumoren kunnen tijdens de diagnostiek vaak niet van elkaar worden onderscheiden en worden daarom ook als glomus-jugulotympanicumtumoren aangeduid. Als gevolg van be-

klemming van (en soms ingroei in) de hersenzenuwen door lokale uitbreiding van de tumor kunnen gehoorverlies met kloppend oorsuizen en, minder frequent, slikklachten of een aangezichtsverlamming ontstaan. De eerste klachten ten gevolge van glomustumoren ontstaan langzaam, meestal tussen de 20 en 40 jaar, en kunnen in ernst zeer variëren. Bij tenminste 50% van alle patiënten uit families met paragangliomen worden multiple (bilaterale) glomustumoren gevonden. Daarbij ontwikkelt ongeveer 10% van de patiënten een adrenaal of extra-adrenaal feochromocytoom. De verhoogde catecholamineproductie kan leiden tot hypertensie en ernstige complicaties tijdens operatieve ingrepen.

#### DE GENEN

Erfelijke paragangliomen kunnen worden veroorzaakt door mutaties in de *SDHD(PGL1)*-, *SDHC(PGL3)*- en *SDHB(PGL4)*-genen, respectievelijk gelokaliseerd op chromosoom 11q23, 1q21 en 1p36.1-p35. ('SDH' staat voor 'succinaat-dehydrogenase' en de D, C en B voor de betreffende subunit; 'PGL' staat voor 'paraganglioma'.) Het *PGL2*-gen op 11q13 is vooralsnog onbekend (McKusick V, Mendelian Inheritance in Man, num-

Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9503, 2300 RA Leiden. Centrum voor Humane en Klinische Genetica: dr.P.E.M.Taschner, moleculair geneticus; mw.dr.A.H.J.T.Bröcker-Vriends, klinisch geneticus. Afd. Keel-, Neus- en Oorheelkunde: dr.A.G.L.van der Mey, kno-arts. Correspondentieadres: dr.P.E.M.Taschner (p.taschner@lumc.nl).



FIGUUR 1. Patiënt met een zwelling in de hals door een glomus-caroticumtumor.

mer 168000, [www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html)).<sup>1-4</sup> Het *SDHD*-gen bestaat uit 4, het *SDHC*-gen uit 6 en het *SDHB*-gen uit 8 exonen.

Erfelijke paragangliomen vertonen autosomaal dominante overerving. In families met *SDHD*- en *PGL2*-mutaties komt een bijzondere vorm hiervan voor: alleen kinderen die de mutatie van hun vader hebben geërfd hebben een verhoogd risico op paragangliomen.<sup>4,5</sup> Kinderen die de mutatie van hun moeder hebben geërfd zijn wel drager, maar hebben geen verhoogd risico op paragangliomen. Dit verschijnsel, 'genomische imprinting' genaamd, is ook gevonden bij andere erfelijke ziekten, waarbij slechts één allel (het paternale óf het maternale) van een gen actief is.<sup>6</sup> Door het beperkte aantal families met *SDHB*-mutaties is de overerving ervan nog niet geheel duidelijk. Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen voor genomische imprinting en is in ieder geval bij maternale overerving een verhoogd risico op tumoren aangetoond. Mutaties in de *SDHD*- en *SDHB*-genen zijn ook gevonden bij patiënten met familiair en geïsoleerd voorkomende adrenale en extra-adrenale feochromocytomen.<sup>3,7,8</sup> In paragangliomen van *SDHD*- en *SDHC*-mutatiedragers blijkt het normale allel verloren te gaan, waardoor beide genen als tumorsuppressorgenen kunnen worden beschouwd.

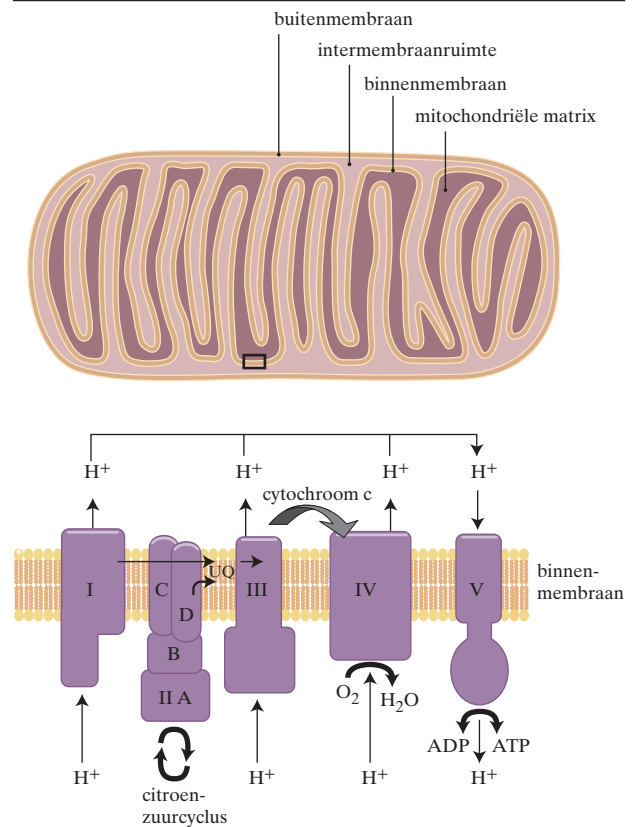
#### DE EIWITTEN

De genen betrokken bij erfelijke paragangliomen coderen voor onderdelen van het enzym succinaat-dehydrogenase, ook bekend als complex II van de mitochondriële ademhalingsketen (figuur 2).<sup>9</sup> Dit is het enige complex waarvan alle betrokken genen op de chromosomen in de kern gelegen zijn. Bij andere complexen wordt een deel van de eiwitten door het mitochondriële DNA gecodeerd. Complex II bevat twee katalytische subeenheden, *SDHA* (621 aminozuren) en *SDHB* (252 aminozuren), en twee ankereiwitten, *SDHC* (140 aminozuren) en *SDHD* (103 aminozuren). Complex II vormt de koppeling tussen de citroenzuurcyclus en de mitochondriële ademhalingsketen. Het verzorgt de oxidatie van succinaat tot fumarate en gebruikt de daarbij vrijkomende elektronen voor de reductie van ubiquinon tot ubiquinol, dat de elektronen weer afstaat aan com-

plex III. Daarnaast speelt ubiquinol een belangrijke rol als natuurlijke antioxidant.

#### DE CEL

De ademhalingsketen bevindt zich in de binnenmembraan van mitochondriën, de energiefabrieken van de cel. Normaal levert de ademhalingsketen een groot deel van de nodige energie via oxidatieve fosforylering, waarbij zuurstof verbruikt wordt. Bij totale afwezigheid van complex II kan een cel alleen via glycolyse in zijn energiebehoefte voorzien. Deze situatie ontstaat in paragangliomacellen van *SDHD*-mutatiedragers, waarin het normale allel verloren is gegaan en, naar op grond van het overervingspatroon wordt aangenomen, door maternale imprinting alleen het gemuteerde paternale allel actief is. In andere weefsels is gevonden dat beide allelen actief zijn, zodat de genomische imprinting weefsel-specifiek lijkt en problemen met de energievoorziening waarschijnlijk tot de paraganglia beperkt blijven.<sup>1</sup> Als beide allelen in aanleg gemuteerd zijn, zou een systemische complex-II-deficiëntie met een ernstig neurolo-



FIGUUR 2. Schematische weergave van de ademhalingsketen in de mitochondriën. *SDHB* (B), *SDHC* (C) en *SDHD* (D) maken deel uit van complex II, dat succinaat omzet in fumarate en de elektronen die daarbij vrijkomen via ubiquinon (UQ) doorgeeft aan complex III. ('SDH' staat voor 'succinaat-dehydrogenase' en de D, C en B voor de betreffende subunit.) Complex III geeft de elektronen via cytochrome c door aan complex IV, waar ze worden overgedragen aan moleculaire zuurstof.

gisch ziektebeeld kunnen ontstaan, zoals het syndroom van Leigh bij patiënten die homozygoot of samengesteld heterozygoot voor *SDHA*-mutaties zijn ('samengesteld heterozygoot' houdt in dat beide allelen van een gen gemuteerd zijn, maar dat de mutaties verschillend zijn).<sup>10</sup> Voorzover bekend hebben *SDHA*-mutatiedragers geen verhoogd risico op tumoren. De oorzaak van dit fenotypisch verschil kan verband houden met de rol van de verschillende subeenheden bij het detecteren van de zuurstof- en kooldioxidespanning door paraganglioncellen.<sup>10</sup>

#### DE POPULATIE

In de bevolking krijgt ongeveer 1 op de 100.000 personen een paraganglioom. In een onderzoek werd in de meeste Nederlandse families met paragangliomen een *SDHD*-mutatie gevonden.<sup>11</sup> Het familiale karakter van paragangliomen wordt door het specifieke overervingspatroon in veel gevallen niet onderkend. In Nederland zijn bij 40% van de patiënten die geen aangedane familieleden hebben dezelfde mutaties aangetoond als bij de patiënten met een familiale vorm van glomustumoren. Het merendeel van de overige 'geïsoleerde' patiënten heeft waarschijnlijk een niet-erfelijke vorm. Draggers van een paternale mutatie hebben ongeveer 60% risico op het ontwikkelen van een klinisch manifest paraganglioom. Daarbij hebben zij een verhoogd risico op het ontwikkelen van multiële (bilaterale) glomustumoren, een belangrijk aspect voor het therapeutisch beleid. Er zijn 5 verschillende *SDHD*-mutaties in Nederlandse families gevonden, maar nog geen *SDHC*- en *SDHB*-mutaties. In het buitenland zijn *SDHB*- en *SDHC*-mutaties verantwoordelijk voor een klein deel van de (familiaire) paragangliomen en feochromocytomen. In één grote Nederlandse familie is koppeling met het *PGL2*-locus aangetoond.<sup>4</sup>

#### DIAGNOSTIEK

Presymptomatische DNA-diagnostiek voor het *SDHD*-gen wordt in Leiden aangeboden aan leden van families met paragangliomen. Draggers van een paternale mutatie wordt periodiek onderzoek door de kno-arts geadviseerd, waarbij tevens een MRI-scan vervaardigd wordt. Het is van belang om de tumor in een zo vroeg mogelijk stadium te ontdekken. Vooral bij de glomus-vagale en glomus-jugulotympanicumtumoren aan de schedelbasis is het juiste moment van ingrijpen soms lastig te bepalen, aangezien operatief ingrijpen niet zonder risico's (waaronder hersenzenuwuitval) is. Daarnaast vinden periodiek bloeddrukcontrole en meting van catecholaminemetabolieten in de urine plaats. Voor beproefde niet-mutatiedragers is geen periodiek onderzoek (meer) aangewezen.<sup>12</sup> Het is de vraag of er een indicatie voor DNA-onderzoek is indien het om een maternale

mutatie gaat. Hierbij heeft de drager immers geen verhoogd risico op paragangliomen, maar kan dit risico wel worden doorgegeven aan de volgende generaties.

#### ABSTRACT

*From gene to disease; from SDHD, a defect in the respiratory chain, to paragangliomas and pheochromocytomas.* – Hereditary paragangliomas are rare benign tumours arising from neuroectodermal tissue in the head and neck region. In families with paraganglioma, occasionally adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas are found. Paragangliomas, adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas may be caused by mutations in the *SDHB*, *SDHC* and *SDHD* genes encoding different subunits of mitochondrial respiratory chain complex II. Most paraganglioma cases in the Netherlands are caused by *SDHD* mutations. Presymptomatic DNA diagnosis is available for families with paragangliomas caused by *SDHD* mutations.

#### LITERATUUR

- 1 Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Mysiorek D, Bosch A, et al. Mutations in *SDHD*, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000;287:848-51.
- 2 Niemann S, Muller U. Mutations in *SDHC* cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000;26:268-70.
- 3 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.
- 4 Mariman EC, Beersum SE van, Cremers CW, Struycken PM, Ropers HH. Fine mapping of a putatively imprinted gene for familial non-chromaffin paragangliomas to chromosome 11q13.1: evidence for genetic heterogeneity. *Hum Genet* 1995;95:56-62.
- 5 Mey AG van der, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Kamp JJ van de. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2(8675):1291-4.
- 6 Ferguson-Smith AC, Surani MA. Imprinting and the epigenetic asymmetry between parental genomes. *Science* 2001;293:1086-9.
- 7 Gimm O, Armanios M, Dziema H, Neumann HP, Eng C. Somatic and occult germ-line mutations in *SDHD*, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. *Cancer Res* 2000;60:6822-5.
- 8 Taschner PEM, Douwes Dekker PB, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Minderhout IH van, et al. Mutations in the *SDHD* gene are not only involved in hereditary paragangliomas in the head and neck region, but also in adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas [abstract]. *Am J Hum Genet* 2000;67:87.
- 9 Scheffler IE. Molecular genetics of succinate: quinone oxidoreductase in eukaryotes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998;60:267-315.
- 10 Baysal BE, Rubinstein WS, Taschner PEM. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorders. *J Mol Med* 2001;79:495-503.
- 11 Taschner PEM, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Bröcker-Vriens AHJT, et al. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the *SDHD* gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;31:274-81.
- 12 Jansen JC. Paragangliomas of the head and neck [proefschrift]. Leiden: Universiteit Leiden; 2001.

Aanvaard op 4 juni 2002