



Hereditäres Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom [C74.1, C75.5, D35.0, D35.6]

OMIM-Nr:

Paragangliom 1 (168000), *SDHD* (602690),
 Paragangliom 2 (601650), *SDHAF2* (613019),
 Paragangliom 3 (605373), *SDHC* (602413),
 Paragangliom 4 (115310), *SDHB* (185470),
 Paragangliom 5 (614165), *SDHA* (600857),
 Phäochromozytom (171300), *SDHB* (185470), *SDHD* (602690), *MAX* (154950),
 MEN2A (171400), *RET* (164761),
 von Hippel-Lindau-Syndrom (193300), *VHL* (608537)

Dipl.-Biol. Anne Holtorf

Wissenschaftlicher Hintergrund

Klinik

Das Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom ist gekennzeichnet durch das Auftreten seltener neuroendokriner Tumoren, die aus Paraganglien bzw. dem Nebennierenmark hervorgehen. Die Prävalenz von Parangangiomen (PGL) wird auf etwa 1:500.000, die von Phäochromozytomen (PCC) auf 1:1.000.000 geschätzt. Parangangiome können im gesamten Bereich zwischen Kopf/Hals und dem Becken auftreten. Manche Parangangiome hypersezernieren **Catecholamine**, was mit anfallsartigem oder dauerhaftem Bluthochdruck einhergeht. Die Blutdruckspitzen können mit Kopfschmerzen, Schwindel und/oder Schwitzen auftreten. Catecholamin-sezernierende Parangangiome sind häufig im Becken, Abdomen oder Thorax lokalisiert. *Nicht-sezernierende* PGL treten hingegen häufiger im Kopf-/Halsbereich auf. Sie können asymptomatisch sein oder Beeinträchtigungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich hervorrufen (z.B. Hörstörungen durch Tinnitus o.ä., Sprachstörungen durch Zungenlähmungen, Schluckbeschwerden, Husten usw.).

Genetik

Etwa 30% aller Parangangiome/Phäochromozytome sind hereditär und auf kausale Keimbahnmutationen zurückzuführen. Selbst bei scheinbar sporadischen Fällen mit nur *einer* Tumorerkrankung bei *einem* Betroffenen in der

Familie liegt die Mutationsdetektionsrate bei ca. 11-25%. In etwa einem Drittel dieser hereditären Fälle sind Mutationen in den Genen *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* (*SDHx*-Gene) oder *MAX* nachweisbar. Die *SDHx*-Gene kodieren die verschiedenen Untereinheiten der Succinat-Dehydrogenase, einem mitochondrialen Enzymkomplex, der am Elektronentransport in der Atmungskette und dem Citratzyklus beteiligt ist. *MAX* kodiert einen Transkriptionsfaktor aus der Familie der *basic helix-loop-helix* *Leucin Zipper*.

Ursächliche Mutationen in *SDHx* und *MAX* sind **loss-of-function**-Mutationen. Erst der Ausfall des zweiten, intakten Allels durch eine zufällig erworbene somatische Mutation führt dann zum Ausfall des Proteins und zum unkontrollierten, klonalen Wachstum der betroffenen Zellen (**loss-of-heterozygosity**, LOH; Zwei-Treffer-Hypothese nach Knudsen). In den meisten Fällen sind Keimbahnmutationen in den Genen *SDHB*, *SDHC* oder *SDHD* nachweisbar. Mutationen in *SDHA*, *SDHAF2* und *MAX* werden hingegen nur in insgesamt 6% der Betroffenen detektiert, die zuvor negativ auf *SDHB*, *SDHC* und *SDHD* getestet wurden. **Maligne Parangangiome** und **Metastasen** treten besonders häufig bei ***SDHB*-Mutationsträgern** auf (Übersicht s. Tab.).

PGL/PCC sind auch mit anderen, hereditären Tumorsyndromen assoziiert und können im Rahmen von **Neurofibromatose Typ I** (*NF1*), **von-Hippel-Lindau-Syndrom** (*VHL*), oder **Multiplen endokrinen Neoplasien Typ 2** (*RET*) auftreten. Je nach phänotypischer Ausprägung kann die Untersuchung bestimmter Gene stufenweise erfolgen (vgl. Abb).

Phäochromozytom/Parangangliom werden **autosomal-dominant** vererbt. Eine Besonderheit gilt es bei Mutationen im *SDHD*-Gen zu beachten: Mutationen können sowohl von der Mutter als auch vom Vater auf Nachkommen vererbt werden, jedoch wird die Erkrankung nur manifest, wenn die Mutation vom Vater geerbt wurde (**parent-of-origin**-Effekt). Erhält ein Anlageträger die Mutation von der Mutter, ist es äußerst selten, dass der Anlageträger Symptome entwickelt.

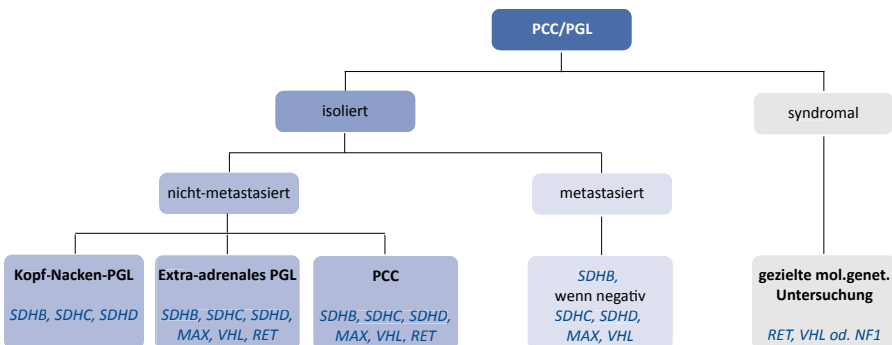


Abb: Algorithmus für die molekulargenetische Untersuchung bzw. Auswertung bei PCC/PGL (nach Lenders J.W. et al. J Clin Endocrinol Metab 2014, 99:1915-42). Abk. PCC: Phäochromozytom, PGL: Parangangliom.



Cave: auch wenn der Anlageträger infolge des *parent-of-origin* Effekts symptomfrei bleibt, besteht ein 50%-iges Risiko, die Mutation an Nachkommen zu vererben. Gleiches scheint für *SDHAF2* zu gelten.

Derzeit gibt es **keine einheitlichen Leitlinien** oder Empfehlungen zur Behandlung und Betreuung von Patienten mit familiärem Paragangliom/Phäochromozytom. **Vorsorgeuntersuchungen** werden Mutations-trägern bzw. Risikopersonen ab dem Alter von 10 Jahren bzw. spätestens 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie angeraten, mittels biochemischen Untersuchungen oder bildgebenden Verfahren durchgeführt und sollten möglichst an spezialisierten Zentren erfolgen. Bei nachgewiesener familiärer Mutation können sich Blutsverwandte und Risikopersonen im Rahmen einer genetischen Beratung ab dem Alter von 10 Jahren prädiktiv testen lassen.

Indikation

V.a. Phäochromozytom-/Paragangliomsyndrom

Anforderung

Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben:

Diagnose: **Phäochromozytom, Paragangliom**
 Auftrag: **Molekulargenetische Untersuchung der Gene *RET, VHL, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX*** (Multi-Gen-Panel-Sequenzierung und MLPA)

Hinweis:

Schriftliche **Einwilligungserklärung** (EWE) gemäß GenDG erforderlich

Material

2 ml EDTA-Blut

Methode

Aus der eingesandten Blutprobe wird genomische DNA isoliert und daraus alle kodierende Exons der Gene *SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, RET* und *VHL* mittels eines Multi-Gen-Panel (8,8 kb) amplifiziert und anschließend sequenziert (Next Generation Sequencing). Alle Gene auch einzeln anforderbar. Die Analyse von Deletionen oder Duplikationen großer Genabschnitte erfolgt mittels MLPA oder NGS.

Dauer der Untersuchung

ca. 10-15 Werktage / ca. 2-3 Wochen

Literatur

Bausch B. et al., JAMA Oncol (published online April 2017) / Burnichon N. et al., J Med Genet 54:125-133 (2017) / Lefebvre M. and Foulkes W.D., Curr Oncol 21:e8-17 (2014) / Lenders J.W. et al., J Clin Endocrinol Metab 99:1915-1942 (2014) / Fishbein L. et al., Ann Surg Oncol 20:1444-50 (2013) / van Hulsteijn L.T. et al., J Med Genet 49:768-776 (2012) / Yeap P.M et al., Clin Endocrinol Metab e2009-13 (2011) / Gimenez-Roqueplo A.P. et al., Cancer Res 63:5615-5621 (2003) Neumann H.P. et al., N Engl J Med 346:1459-66 (2002) / Bravo E.L., Kidney Int 40:544 (1991)

Gen	Typische Manifestationen (durchschnittliches Manifestationsalter)	Penetranz	Risiko für maligne Transformation
<i>SDHA</i>	abdominelles PGL (-)	unbekannt	unbekannt
<i>SDHAF2</i>	>1 Kopf-/Hals-PGL (33 J.)	100% mit 50 J.	(keine Malignome beschrieben)
<i>SDHB</i>	Extra-adrenales PGL (28-36 J.) auch Niere, Kopf/Hals, auch erhöhtes Risiko für GIST, papilläres Schilddrüsenkarzinom, Neuroblastom, Nierenzellkarzinom	80-100% mit 70 J.	31-71%
<i>SDHC</i>	Kopf-/Hals-PGL (38 J.) selten Nebennieren-PGL od. Phäochromozytome (-)	unbekannt	sehr gering
<i>SDHD</i>	Multiple Kopf-/Hals-PGL (40 J.) Nebennieren-PGL (21 J.)	90% mit 70 J.	5%
<i>MAX</i>	Bilaterales PCC	unbekannt	unbekannt (maligne Transformation bei 3 von 8 Patienten diagnostiziert)

Tab.: Überblick über die mit PCC/PGL assoziierten Gene, Gen-spezifische Manifestationen und Penetranz (nach: Fishbein L. und Nathanson K.L. Cancer Genet 2012, 205:1-11). Abk.: PCC: Phäochromozytom, PGL: Paragangliom