

## Feochromocytomen en paragangliomen: implicaties van nieuwe inzichten voor diagnostiek en behandeling

E.P.M.van der Kleij-Corssmit, B.Havekes, A.H.J.T.Vriends, J.C.Jansen en J.A.Romijn

- Recent zijn pathogene mutaties ontdekt in genen die coderen voor succinaat-dehydrogenasesubunits. Dit heeft geleid tot het besef dat feochromocytomen en paragangliomen veel vaker erfelijk bepaald zijn dan tot nu toe gedacht werd.
- Door periodiek onderzoek van patiënten met een genetisch verhoogd risico en door een algemene toename van het aantal radiologische onderzoeken van het abdomen wordt een steeds groter deel van de feochromocytomen en paragangliomen ontdekt zonder dat klassieke symptomen aanwezig zijn.
- De diagnose ‘feochromocytoom’ of ‘paraganglioom’ kan aannemelijk gemaakt worden door verder onderzoek van plasma en urine op catecholamineoverschot, in combinatie met beeldvormende diagnostiek.
- Het therapeutisch beleid is afhankelijk van de lokalisatie van het feochromocytoom of paraganglioom, het eventueel meervoudig vóórkomen daarvan, het al dan niet aanwezig zijn van catecholamineoverproductie en het betrokken gen.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:489-93

Paragangliomen zijn vaatrijke neuro-endocriene tumoren van het autonome zenuwstelsel en zijn afkomstig van paraganglia, die ontstaan uit de embryonale neurale lijst. Paragangliomen kunnen van hoofd-halsgebied tot bekken ontstaan ter plaatse van parasymphatische ganglia en de sympathische grensstreng.<sup>1</sup> Traditioneel worden paragangliomen onderverdeeld in 2 aparte anatomische categorieën; (a) paragangliomen die zijn gelegen in het hoofd-halsgebied, ook wel ‘glomustumoren’ genoemd; dit zijn tumoren van de glomus caroticum, glomus vagale, glomus jugulare en de glomus tympanicum; en (b) paragangliomen die zijn gelokaliseerd in thorax, abdomen of pelvis. Als het paraganglioom uitgaat van het bijniermerg, spreekt men van een feochromocytoom.

Het is niet goed bekend hoe vaak paragangliomen precies voorkomen. Ze zijn in ieder geval zeldzaam. In Nederland worden circa 25 hoofd-halsparagangliomen per jaar operatief behandeld, wat overeenkomt met een incidentie van 0,16 per 100.000 per jaar. Omdat niet iedere tumor behandeld wordt, is dit wellicht een onderschatting van de werkelijke incidentie. Voor feochromocytomen is de geschatte incidentie 1-2 per 100.000 per jaar.<sup>2</sup> Omdat is

aangetoond dat hun prevalentie bij obducties rond de 1 per 2300 ligt en daarmee veel hoger is, is het aannemelijk dat een groot deel van de feochromocytomen en andere paragangliomen niet gepaard gaat met opvallende symptomen.<sup>3</sup>

Nieuwe ontwikkelingen in de moleculair-genetische diagnostiek hebben de identificatie van patiënten met een verhoogd risico op paragangliomen sterk verbeterd. Door periodiek onderzoek kunnen de betreffende tumoren nu in een vroeg stadium ontdekt worden, vaak voordat typische klachten en symptomen verschijnen. Recente onderzoeken laten zien dat percentageel bij veel meer paraganglioompatiënten een erfelijke factor aanwezig is dan voorheen werd aangenomen. In dit caput selectum geven wij de nieuwe inzichten weer en schenken wij speciaal aandacht aan de familiale vormen van paragangliomen. Ook bespreken wij de consequenties van de nieuwe inzichten voor de klinische praktijk.

### GENETISCHE BASIS VAN FEOCHROMOCYTOMEN EN PARAGANGLIOMEN

Paragangliomen kunnen vóórkomen in het kader van familiale syndromen, zoals multipele endocriene neoplasie type 2, syndroom van Von Hippel-Lindau (VHL) en in zeldzame gevallen neurofibromatose type 1 (NF1). Deze erfelijke tumorsyndromen zijn het gevolg van een kiembaanmutatie in respectievelijk het proto-oncogen ‘rearranged during transcription’ (RET), en de tumorsuppressorgenen VHL en NF1.<sup>2</sup>

De laatste jaren is het duidelijk geworden dat ook kiembaanmutaties in de genen die coderen voor enzymen van de

Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.  
Afd. Endocrinologie en Metabole Ziekten, C4R: mw.dr.E.P.M.van der Kleij-Corssmit, hr.B.Havekes en prof.dr.J.A.Romijn, internisten-endocrinologen.  
Centrum voor Humane en Klinische Genetica: mw.dr.A.H.J.T.Vriends, klinisch geneticus.  
Afd. Keel-, Neus- en Oorheelkunde: hr.dr.J.C.Jansen, kno-arts.  
Correspondentieadres: mw.dr.E.P.M.van der Kleij-Corssmit (e.p.m.van der kleij-corssmit@lumc.nl).

citroenzuurcyclus paragangliomen veroorzaken. Mutaties in de subunits van het mitochondriale complex II, zoals de succinaat-dehydrogenasesubunit D (SDHD), -subunit B (SDHB) en -subunit C (SDHC), kunnen paragangliomen veroorzaken (tabel).<sup>5-9</sup> Het is op dit moment niet helemaal duidelijk hoe deze mutaties precies leiden tot paragangliomen.

Hoewel altijd gedacht werd dat er bij slechts 10% van de feochromocytomen en paragangliomen sprake is van een genetische factor, blijkt uit recente onderzoeken dat er in 20-30% van de gevallen sprake is van een onderliggende kiembaanmutatie.<sup>10-12</sup> Patiënten met een kiembaanmutatie presenteren zich vaker op jongere leeftijd en hebben ook vaker multifocale tumoren. De klinische implicatie van deze bevindingen is dan ook dat geadviseerd wordt bij alle patiënten met een ogenschijnlijk sporadisch feochromocytoom of extra-adrenaal paraganglioom onderzoek te doen naar mutaties in SDHD- en SDHB-genen. Bij het feochromocytoom zou tevens naar mutaties in VHL- en RET-genen moeten worden gezocht.<sup>10</sup>

#### KLINISCHE PRESENTATIE

Door periodiek onderzoek van patiënten met een verhoogd risico op paragangliomen en een algemene toename van het aantal radiologische onderzoeken van het abdomen wordt

een steeds groter deel van de paragangliomen 'preklinisch' ontdekt, dat wil zeggen zonder dat klassieke symptomen aanwezig zijn. Zo konden wij in een studie naar het vóórkomen van feochromocytoom bij patiënten met een SDHD-mutatie geen enkel verschil vinden in klachten en symptomen tussen patiënten met en zonder de aandoening.<sup>3</sup> Bij algemeen beeldvormend onderzoek van het abdomen wordt bij 1-4% van de mensen een incidentaloom van de bijnier gevonden.<sup>13</sup> Uiteindelijk blijkt 1,5-23% van deze incidentalomen te berusten op een feochromocytoom.<sup>13</sup>

Recente studies maken duidelijk dat het betrokken gen sterk het klinisch beeld ofwel het uiteindelijke fenotype bepaalt, met name de lokalisatie van het paraganglioom, het al dan niet overmatig produceren van catecholaminen en de kans op maligne onttaarding (zie de tabel).

**Genotype.** Het betrokken gen lijkt de voorkeursplaats waar paragangliomen ontstaan en de kans op maligne gedrag te bepalen. Feochromocytomen komen met name voor bij het syndroom van VHL, multipele endocriene neoplasie type 2 (MEN 2), NF1 en familiale paragangliomasyndromen die zijn veroorzaakt door een SDHD-mutatie. Extra-adrenale paragangliomen komen met name voor bij de familiale paragangliomasyndromen veroorzaakt door een mutatie in de SDHB-subunit en de SDHD-subunit.<sup>2-3</sup> Daarnaast worden er bij SDHD-, SDHB- en SDHC-mutaties multifocale paragangliomen in het hoofd-halsgebied gevonden.<sup>9-14</sup> Bij SDHC-

Autosomaal dominante overervende syndromen die verband houden met paragangliomen

syndroom	overige manifestaties	gen	genlocus	typische tumorlokalisatie	frequentie PGL
MEN 2A	medullair schildkliercarcinoom hyperparathyreoïdie	RET	10q11	bijniermerg, bilateraal	30-50% <sup>2</sup>
MEN 2B	medullair schildkliercarcinoom	RET	10q11	bijniermerg, bilateraal	30-50% <sup>2</sup>
VHL	infratentoriale hemangioblastomen retinale angiomen niercelcarcinoom ('clear cell'- carcinoom) cysten van nier en pancreas papillaire cystadenomen van tractus genitalis en binnenoor	VHL	3p25-26	bijniermerg, bilateraal	15-20% <sup>2</sup>
NF1	perifere neurofibromen café-au-laitvlekken opticusgliomen botafwijkingen CZS-tumoren	NF1	17q11	(peri)adrenaal	1-5% <sup>2</sup>
familiaire PGL	SDHD	SDHD	11q23	hoofd-hals, bijnier(merg), abdominaal, thoracaal	hoofd-hals 80-100% <sup>4</sup> overig 35%
	SDHC	SDHC	1q21	hoofd-hals	onbekend
	SDHB	SDHB	1p36	abdominaal (minder vaak bijniermerg, hoofd-hals en thorax)	abdominaal en thoracaal 75% <sup>4</sup> , hoofd-hals 35% <sup>4</sup>

PGL = paraganglioom; MEN = multipele endocriene neoplasie; RET = 'rearranged during transcription'; VHL = Von Hippel-Lindau; NF1 = neurofibromatosis type 1; CZS = centrale zenuwstelsel; SDHD/C/B = succinaat-dehydrogenasesubunit D, C en B.

\*Geassocieerd met maternale imprinting.

mutaties komen alleen multifocale paragangliomen in het hoofd-halsgebied voor.<sup>9</sup> Bij SDHB-mutaties worden vaker zich maligne gedragende paragangliomen gezien en is er mogelijk een verhoogd risico op niercelcarcinoom en papillair schildklier carcinoom.<sup>14</sup>

Bij patiënten met SDHD- en SDHB-mutaties neemt de penetrantie toe met de leeftijd.<sup>4</sup> De kans op het ontstaan van een paraganglioom in het hoofd-halsgebied bedraagt 100% in het geval van een SDHD-mutatie en 35% in het geval van een SDHB-mutatie. De kans op het ontstaan van een feochromocytoom of een extra-adrenaal abdominaal paraganglioom bedraagt 35% in het geval van een SDHD-mutatie en 70% in het geval van een SDHB-mutatie.<sup>4</sup> Bij SDHD-mutaties is de penetrantie afhankelijk van het feit of de betreffende persoon de mutatie erft van de vader of de moeder. De ziekte manifesteert zich niet als de mutatie van de moeder geërfd wordt, maar er is een hoge penetrantie als de mutatie van de vader komt. Dit wordt verklaard door het fenomeen van maternale imprinting.<sup>1</sup>

**Lokalisatie paragangliomen en hun gedrag.** Paragangliomen in het hoofd-halsgebied, die afkomstig zijn van parasympathische paraganglia, verraden zich meestal door lokale groei en hun verdringing van omliggende structuren. Klachten en symptomen die het meest voorkomen, zijn dan ook een zwelling in de hals, slechthorendheid, (pulerend) oorsuizen, heesheid en aangezichtsverlamming. Bij slechts 5% van de patiënten met hoofd-halsparagangliomen is er een catecholamineoverschot. Patiënten met abdominale paragangliomen daarentegen, die afkomstig zijn van sympathische paraganglia of het bijniermerg, zoals het feochromocytoom, kunnen zich presenteren met klachten en symptomen als gevolg van een overmatige productie van catecholaminen. Het gaat dan om klachten als hoofdpijn of het erger worden daarvan, palpitations, bleek wegtrekken en gevoelens van angst. Bij dit alles kan hypertensie voorkomen.<sup>2</sup> Het is niet bekend in hoeverre thoracale paragangliomen catecholaminen produceren.

#### BIOCHEMISCHE DIAGNOSTIEK

Als er een verhoogd genetisch risico bestaat op paragangliomen of als er klinisch een abdominaal of thoracal paraganglioom vermoed wordt, richt men de diagnostiek in eerste instantie op het biochemisch aantonen van een excessieve productie van catecholaminen of hun afbraakproducten door de tumor. Deze catecholaminen en hun afbraakproducten kan men meten in plasma of 24-uursurine.<sup>2 15</sup> Het sensitiefst hiervoor is de bepaling van vrij metanefrine in het plasma (sensitiviteit: 97-99%; specificiteit: 82-96%) en de uitscheiding in 24-uursurine van metanefrine en normetanefrine (sensitiviteit: 96-97%; specificiteit: 45-82%). De eerstgenoemde bepaling wordt echter in Nederland slechts op beperkte schaal verricht.<sup>15</sup>

#### LOKALISATIE DOOR MIDDEL VAN BEELDVORMING

Omdat paragangliomen in het hoofd-halsgebied, zoals de glomus-caroticum-, glomus-vagale-, glomus-jugulare- en glomus-tympanicumtumoren, slechts in 5% van de gevallen catecholaminen produceren, wordt bij een erfelijk verhoogd risico of klinisch vermoeden hiervan, kno-onderzoek verricht en een MRI-scan van het hoofd-halsgebied en de schedelbasis gemaakt.<sup>16</sup>

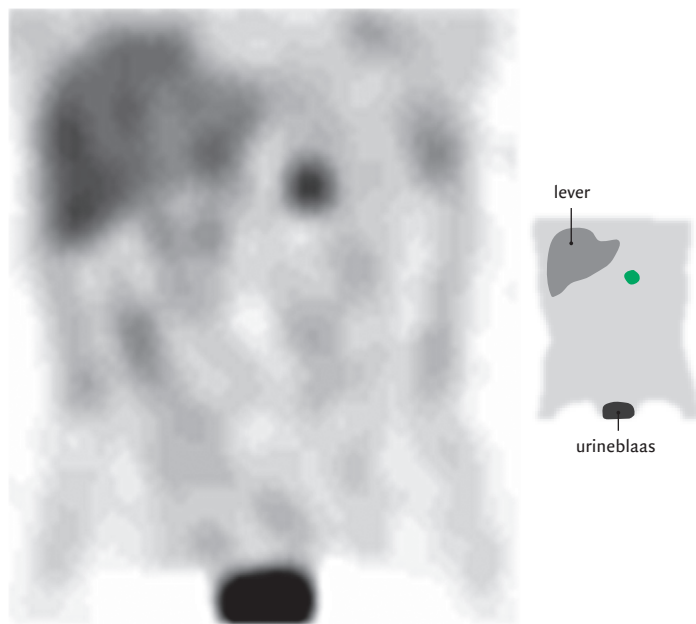
Abdominale en thoracale paragangliomen kunnen in beeld gebracht worden door middel van een abdominale en thoracale of mediastinale MRI- of CT-scan. Met een functioneel afbeeldend scintigram met <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG), dat zich gedraagt als noradrenaline en als zodanig herkend en opgenomen wordt door het noradrenalinetransportersysteem van het chromaffine weefsel, kan vervolgens gekeken worden of de gevonden afwijking <sup>123</sup>I-MIBG opneemt (figuur). De sensitiviteit van een <sup>123</sup>I-MIBG-scan bedraagt 77-90% en de specificiteit 95%, de sensitiviteit van de MRI-scan en de CT-scan is 90-95%, waarbij de specificiteit echter een stuk lager ligt; in sommige studies is een specificiteit van 50% gerapporteerd.<sup>2</sup> Bij enkele, meestal gemetastaseerde paragangliomen, is er soms geen expressie meer van het noradrenalinetransportersysteem, waardoor de <sup>123</sup>I-MIBG-scan negatief is. Soms is dan een scintigrafie met octreotide gewenst (sommige van deze paragangliomen brengen somatostatinerceptoren tot expressie) of een <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-positronemissietomografiescan. Een dergelijke scan is het sensitiefste onderzoek bij gemetastaseerde paragangliomen.<sup>17</sup>

#### BEHANDELING

De aard van de behandeling en het tijdstip van ingrijpen zijn afhankelijk van de lokalisatie van de tumor, de al dan niet overmatige productie van catecholaminen, en de onderliggende mutatie.

In geval van hoofd-halsparagangliomen, de zogenaamde glomustumoren, heeft de tumor een zodanig relatie met de naastliggende carotiden en hersenzenuwen dat alleen bij relatief kleine tumoren chirurgische behandeling gewoonlijk geen complicaties met zich meebrengt. Bij grotere tumoren, met name in de schedelbasis, is het natuurlijk beloop vaak te verkiezen boven chirurgie, omdat de progressie meestal zeer traag is.<sup>18 19</sup>

Bij abdominale paragangliomen zal gekozen worden voor operatieve verwijdering via laparoscopie of laparotomie, afhankelijk van de grootte van de tumor, de ligging en de ervaring van de betreffende chirurg. Bij thoracale paragangliomen, die vaak moeilijker benaderbaar zijn, zal ook de aard van de gevonden mutatie meegewogen worden in de besluitvorming tot wel of niet opereren: zo zal bij een SDHB-mutatie eerder gekozen worden voor operatieve verwijde-



$^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG)-scan van een patiënt met een verhoogde opname van  $^{123}\text{I}$ -MIBG ter plaatse van de linker bijnier op basis van een feochromocytoom.

ring, gezien het hogere risico op een maligne paraganglioom.<sup>12-13, 20</sup> In geval van een gemetastaseerd paraganglioom bestaan de palliatieve behandelingsopties uit medicamenteuze controle van hypertensie, chirurgische debulking, hogedosis- $^{131}\text{I}$ -MIBG, radiotherapie en eventueel combinatiechemotherapie.<sup>21</sup>

#### CONTROLE

Er zijn tot op heden geen formele richtlijnen voor de langetermijncontrole van patiënten die behandeld worden wegens een paraganglioom. Omdat er geen histologische criteria zijn die voorspellen of een paraganglioom zich benigne of maligne gedraagt, en ook benigne paragangliomen kunnen recidiveren, wordt in principe levenslange controle geadviseerd. Dit geldt in ieder geval voor patiënten met een bewezen kiembaanmutatie, omdat zij een verhoogde kans hebben op het krijgen van multifocale paragangliomen.<sup>20-22</sup> De enkele patiënt bij wie een solitair paraganglioom in het hoofd-halsgebied radicaal is verwijderd en bij wie geen kiembaanmutatie is aangetoond zou hiervan uitgezonderd kunnen worden. Bij kinderen van vrouwelijke SDHD-mutatiedragers die geen verhoogd risico hebben om paragangliomen te krijgen, is geen periodiek onderzoek geïndiceerd.<sup>1, 20</sup>

Een minimaal periodiek onderzoek bij patiënten met een SDHD-mutatie zou kunnen bestaan uit 2-jaarlijkse anamnese en lichamelijk onderzoek door de endocrinoloog,

meting van catecholaminen of afbraakproducten ervan in de 24-uursurine en jaarlijks kno-onderzoek met om de 3-5 jaar een MRI-scan van het hoofd-halsgebied. Bij SDHB-mutaties daarentegen zou een minimaal periodiek onderzoek kunnen bestaan uit jaarlijkse anamnese en lichamelijk onderzoek, meting van catecholaminen of afbraakproducten daarvan in de 24-uursurine, 2-jaarlijks radiologisch onderzoek van abdomen en thorax en jaarlijks kno-onderzoek met om de 3-5 jaar een MRI-scan van het hoofd-halsgebied.<sup>4, 16-20</sup> Er zijn nog relatief weinig gegevens over de leeftijdgerelateerde penetrantie en het natuurlijk beloop beschikbaar. SDHD- en SDHB-mutatiedragers worden op dit moment vanaf het 18e levensjaar geadviseerd om periodiek onderzoek te laten verrichten. Op basis van recente studies wordt geadviseerd om bij SDHB-mutatiedragers al op jongere leeftijd te beginnen, bijvoorbeeld vanaf 5-10 jaar.<sup>4, 23</sup>

De zorg voor patiënten en families met paragangliomen vereist een multidisciplinaire aanpak, waarbij internisten, klinisch genetici, chirurgen, kno-artsen, nucleair geneeskundigen, medisch oncologen, radiologen en pathologen zijn betrokken. Deze samenstelling van het multidisciplinaire team is van essentieel belang, omdat er in alle facetten van de diagnostiek, behandeling en begeleiding voor elk specialisme specifieke onzekerheden kunnen zijn met vakoverstijgende implicaties. Mutatieanalyse van de SDH-genen kan verricht worden in het Laboratorium voor Genoomanalyse van het Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden. Het SDH-mutatiedatabasesysteem, gebaseerd op het

Leidse open-variatiatedatabasesysteem, toont een overzicht van alle bekende SDH-mutaties en daarmee samenhangende tumortypen ([http://chromium.liacs.nl/lovd\\_sdh/home.php](http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/home.php)).

Aan dit artikel werd bijgedragen door de leden van de werkgroep Paraganglioom van het Leids Universitair Medisch Centrum; daarin hadden naast de auteurs de volgende personen zitting: dr.A.G.L.van der Mey, dr. E.F.Hensen en M.D.Siemers, allen afd. Keel-, Neus- en Oorheelkunde; prof.dr.J.F.Hamming, dr.F.J.Hes, dr.M.M.Weiss, dr.P.Bayley en prof.dr. P.Devilee, allen afd. Humane en Klinische Genetica; prof.dr.J.M.van Baalen en dr.B.A.Bonsing, afd. Heelkunde; prof.dr.P.C.W.Hogendoorn en prof.dr.C.J.Cornelisse, beiden afd. Pathologie; prof.dr.A.Dahan, afd. Anesthesiologie; dr.B.M.Verbist en dr.M.P.M.Stokkel, beiden afd. Radiologie; en dr.A.J.Gelderblom, afd. Medische Oncologie.

De figuur werd beschikbaar gesteld door dr.M.P.M.Stokkel, radioloog.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 26 april 2007

---

### Literatuur

- 1 Taschner PEM, Bröcker-Vriends AHJT, Mey AGL van der. Van gen naar ziekte; van SDHD, een defect in de ademhalingsketen, naar paragangliomen en feochromocytomen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2002;146: 2188-90.
- 2 Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001;134:315-29.
- 3 Houtum WH van, Corssmit EPM, Douwes Dekker PB, Jansen JC, Mey AGL van der, Bröcker-Vriends AHJT, et al. Increased prevalence of catecholamine excess and pheochromocytomas in a well-defined Dutch population with SDHD-linked head and neck paragangliomas. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:87-94.
- 4 Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHC gene mutations. *European-American Paraganglioma Study Group. JAMA.* 2004;292:943-51.
- 5 Baysal BE, Ferrell 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.
- 6 Mey AGL van der, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, Kamp JJ van de. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for a new genetic theory. *Lancet.* 1989;2(8657):1291-4.
- 7 Astuti D, Douglas F, Lennard TW, Aligianis IA, Woodward ER, Evans DG, et al. Germline SDHD mutation in familial pheochromocytoma. *Lancet.* 2001;357:1181-2.
- 8 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.
- 9 Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peckowska M, Gomez CF, Strassburg T, et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *European-American Paraganglioma Study Group. JAMA.* 2005;294:2057-63.
- 10 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in non-syndromic pheochromocytoma. *Freiburg-Warsaw-Columbus pheochromocytoma study group. N Engl J Med.* 2002;346:1459-66.
- 11 Opocher G, Schiavi F, Conton P, Scaroni C, Mantero F. Clinical and genetic aspects of pheochromocytoma. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:56-61.
- 12 Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubllil 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;86:1480-6.
- 13 Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25:309-40.
- 14 Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91: 827-36.
- 15 Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is the best? *JAMA.* 2002;287:1427-34.
- 16 Berg R van den, Schepers A, Bruïne FT de, Liauw L, Mertens BJ, Mey AG van der, et al. The value of MR angiography techniques in the detection of head and neck paragangliomas. *Eur J Radiol.* 2004;52: 240-5.
- 17 Timmers HJLM, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. 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;25:2262-9.
- 18 Jansen JC, Berg R van den, Kuiper A, Mey AG van der, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer.* 2000;88:2811-6.
- 19 Mey AGL van der, Frijns JH, Cornelisse CJ, Brons EN, Dulken H van, Terpstra HL, et al. Does intervention improve the natural course of glomus tumors? A series of 108 patients seen in a 32-year period. *Ann Otol Rhinol Laryngeol.* 1992;101:635-42.
- 20 Young jr WF, Abboud AL. Paraganglioma-all in the family. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:790-2.
- 21 Sisson JC, Shapiro B, Shulkin BL, Urba S, Zempel S, Spaulding S. Treatment of malignant pheochromocytomas with <sup>131</sup>I metaiodobenzylguanidine and chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 1999;22: 364-70.
- 22 Nap RR, Meinardi JR, Berg G van den, Dullaart RP, Vries J de, Wolffenbuttel BH. Langdurige controle aangewezen na chirurgische behandeling wegens een feochromocytoom. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2006;150:1045-9.
- 23 Benn DE, Robinson BG. Genetic basis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20: 435-50.

---

### Abstract

#### Pheochromocytomas and paragangliomas: implications of new insights for diagnosis and treatment

- The recent discovery of pathogenic mutations in genes encoding for succinate dehydrogenase subunits has led to the realization that pheochromocytomas and paragangliomas are much more often hereditary than was previously thought.
- Due to periodic surveillance of patients at enhanced genetic risk and a general increase in the frequency of abdominal imaging, an ever increasing proportion of the pheochromocytomas and paragangliomas is now detected preclinically, without the classic symptoms and signs.
- The diagnosis of a pheochromocytoma or paraganglioma can be confirmed by measurement of the plasma levels and 24-hour urinary excretion of catecholamines, in combination with imaging.
- The therapeutic strategy will depend on the localisation of the pheochromocytoma or paraganglioma, its solitary or multiple presence, the absence or presence of excessive catecholamine production, and the gene involved.

*Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:489-93