



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hereditary paragangliomas : clinical studies

Duinen, N. van

Citation

Duinen, N. van. (2012, March 7). *Hereditary paragangliomas : clinical studies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19332>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19332>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/19332> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Duinen, Nicolette van

Title: Hereditary paragangliomas : clinical studies

Issue Date: 2012-03-07

Chapter 9

Samenvatting en discussie

Samenvatting en discussie

Inhoudsopgave

- I. Introductie
- II. Prevalentie van mutaties van succinaat dehydrogenase in Nederland
- III. Biochemische screening van patiënten met hoofd-hals paragangliomen
- IV. Chromogranine A als tumor marker bij patiënten met hoofd-hals paragangliomen
- V. Feochromocytomen opgespoord met biochemische screening van patiënten met een genetische predispositie presenteren zich anders dan sporadische feochromocytomen die ontdekt worden bij patiënten met symptomen
- VI. Patiënten met glomus caroticum tumoren en slaap gerelateerde klachten
- VII. Samenvatting

I. Introductie

Enkele jaren geleden is de multidisciplinaire aanpak van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) ten aanzien van patiënten met hoofd-hals paragangliomen (head and neck paragangliomas, HNPGL) uitgebreid. Er werd besloten alle HNPGL patiënten die de afdelingen KNO, endocrinologie en/ of klinische genetica consulteerden te screenen op overmatige catecholamine excretie volgens een gestructureerd protocol. Het doel van de inclusie van alle HNPGL patiënten was om de klinische en biochemische karakteristieken van deze patiënten verder te onderzoeken. De initiële screening bestaat uit het bepalen van de uitscheiding van catecholamines en de O-gemethyleerde metabolieten in 24-uurs urine in duplo. Deze screening wordt elke twee jaar uitgevoerd. Patiënten met een verhoogde catecholamine excretie, ondergaan additioneel onderzoek in de vorm van ¹²³I-MIBG scintigrafie en MRI en/ of CT om additionele (extra-) adrenale paragangliomen uit te sluiten.

In dit proefschrift beschrijven we de genetische, biochemische en klinische karakteristieken van patiënten met hoofd-hals paragangliomen. Als aanvulling op het meten van de catecholamine excretie in de urine, hebben we de plasma concentraties gemeten van de catecholamine metabolieten en vervolgens bepaald welke test de hoogste sensitiviteit behaalde. Verder hebben we de rol van het chromogranine A als tumor marker geëvalueerd in patiënten met HNPGL.

In een eerdere studie, uitgevoerd door Bas Havekes *et al.* werd een verband gelegd tussen glomus caroticum tumoren en slaap gerelateerde klachten. Om deze slaap gerelateerde

klachten verder te specificeren hebben we patiënten met bilaterale glomus caroticum tumoren gescreeend op slaapapneusyndroom.

II. Prevalentie van mutaties van succinaat dehydrogenase in Nederland

Hereditair paraganglioom syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in het succinaat dehydrogenase (SDH) gen. De familie van SDH genen (SDHA, SDHB, SDHC en SDHD) coderen voor de vier subunits van complex II van de mitochondriële elektron transport keten. SDH is betrokken bij energie metabolisme als component van de citroenzuur cyclus. SDH zet succinaat om in fumaraat en dient als bron voor elektronen tijdens de mitochondriële respiratie, als complex II van de elektron transport keten. Omdat 30% van de patiënten met een veronderstelt sporadisch hoofd-hals paraganglioom een SDHx mutatie hebben, moeten alle patiënten met hoofd hals paragangliomen moleculair genetisch gescreeend worden. Het LUMC is een toegewijd verwijs centrum voor patiënten met paragangliomen in Nederland. Omdat bijna alle DNA samples van Nederlandse paraganglioom patiënten in het LUMC geanalyseerd worden, zijn de uitkomsten van deze analyse representatief voor de SDHx mutatie frequentie prevalentie in Nederland. Analyse van 692 patiënten met paragangliomen en feochromocytomen en hun familieleden indiceren dat de meerderheid van de mutaties in SDH subunits of cofactoren gelegen zijn in het SDHD gen, gevolgd door het SDHB en het SDHAF2 gen mutaties, terwijl mutaties in het SDHC gen zeer zeldzaam zijn. De meerderheid van de SDH mutatie dragers in Nederland heeft één specifieke mutatie in het SDHD gen, de p.Asp92Tyr mutatie (**hoofdstuk 2**). Deze mutatie komt voor bij 69% van alle SDH mutatie dragers. Verscheidene grote families, woonachtig in het westen van Nederland zijn in verband gebracht met deze mutatie en een sterk 'founder' effect is aangetoond (1). Vergeleken met de hoge prevalentie van SDHD mutaties in Nederland (87%), komen SDHB mutaties veel minder vaak voor (6%). De meerderheid van de SDHB mutatie dragers heeft ook één van de twee bekende Nederlandse founder mutaties: c.423+1G>A of c.201-4429_287-933del (2;3).

Deze resultaten verschillen van de uitkomsten van andere internationale studies. Deze laten of een tweevoudig hogere frequentie van SDHB mutatie dragers (4), of een tweevoud hogere frequentie van SDHD mutatie dragers (5), of ongeveer gelijke aantallen (6;7). Echter, geen van deze studies laat een 14-voudig verschil zien, zoals in Nederland. Dit verschil in mutatie prevalentie kan worden verklaard door de ongewone sociale en demografische geschiedenis van ons land, factoren die hebben bijgedragen aan de prevalentie van een opmerkelijk aantal founder mutaties in andere genen (8). In Nederland was er een aanzienlijke endogamie, huwelijk binnen groepen. Deze groepen werden gedefinieerd door religieuze, geografische of linguïstische isolatie of door een combinatie van deze factoren (9). De isolatie van gemeenschappen, vanwege religieuze barrières, was waarschijnlijk de meest langdurige factor, welke voortdurende tot in de twintigste eeuw, maar beroeps- of geografische isolatie waren ook belangrijke factoren. Dit obstakel tegen gemengde huwelijken leidde tot genetisch geïsoleerde populaties. Deze populaties

faciliteren de proliferatie van founder mutaties en de welbekende Nederlandse founder mutatie p.Asp92Tyr, laat ook tegenwoordig nog een specifieke geografische focus zien (10). Het gebied dat de grootste p.Asp92Tyr gerelateerde familie laat zien bleef ook katholiek, ondanks de aanzienlijke dominantie van het protestantisme in de omliggende gebieden. De prevalentie van deze specifieke SDHD mutatie is daarom waarschijnlijk het gevolg van endogamie en dit effect is waarschijnlijk vergroot door de gelimiteerde migratie en snelle groei van de populatie in de 20^e eeuw (11). De afwezigheid van dit effect bij SDHB dragers is waarschijnlijk het effect van kans.

Klinische implicaties: Omdat SDHB, SDHC, SDHD en SDHAF2 mutaties elk resulteren in een verschillend fenotype, met verschillende wijzen van overerving, penetrantie, verschillende risico's op feochromocytomen, en op maligne paragangliomen, is de identificatie van het aangedane gen essentieel in het bieden van adequate genetische counseling aan de individuele patiënt met paragangliomen. Er bestaan verschillende algoritmes om de juiste volgorde van testen van gen mutaties te bepalen, met het doel het testen van mutaties zo effectief en kosten besparend te verrichten (12;13). Deze algoritmes zijn zeer nuttig bij het bepalen van het traject van mutatie testen, maar deze algoritmes zijn niet zonder meer universeel toepasbaar, omdat de *a priori* kans op het vinden van een mutatie in een specifiek gen verschilt van land tot land. Kennis van regionale verschillen in de prevalentie van deze mutaties zal het opstellen van screenings protocollen toegepast op een specifieke regio faciliteren.

III. Biochemische screening van patiënten met hoofd-hals paragangliomen

Hoofd-hals paragangliomen (HNPGGL) produceren catecholamines. Erickson *et al.* rapporteerden dat 4% van de benigne HNPGGL hyperfunctioneel waren. In 2005 concludeerden van Houtum *et al.* dat de prevalentie van catecholamine producerende paragangliomen in onze SDHD-gerelateerde HNPGGL patiënten veel hoger was dan eerder werd verondersteld (15). In zijn studie werd gerapporteerd dat 15 van de 40 patiënten (37.5%) een verhoogde uitscheiding van catecholamines in de urine had. Een feochromocytoom of (extra-) adrenaal paraganglioom werd aangetoond in 8 van deze 15 patiënten (20%). Dit indiceerde dat HNPGGL verantwoordelijk zouden zijn voor een verhoogde urinaire catecholamine excretie in ongeveer 17.5% van de geïncludeerde casussen. Het is belangrijk te vermelden is dat er geen associatie was tussen de mate van catecholamine excretie en klachten die veroorzaakt zouden kunnen worden door catecholamine excess.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de resultaten van de biochemische screening in een veel grotere serie van patiënten: 136 patiënten met HNPGGL. Negenendertig (29%) van de 136 geïncludeerde patiënten had een verhoogde catecholamine excretie in de urine. De meerderheid van de patiënten met een biochemisch actieve tumor (31 van de 136 patiënten, 23%) had een verhoogde excretie van 3-methoxytyramine (3MT) in de urine, geassocieerd met een verhoogde dopamine excretie. Patiënten met een verhoogde 3MT excretie hadden significant meer klachten van palpitations, zweten, collaps en een hogere polsfrequentie. Een

verhoogde 3MT excretie was niet geassocieerd met een specifiek type HNPGL of een specifiek genotype.

Het meten van plasma metanefrine concentraties is de optimale biochemische test met de hoogste sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van een feochromocytoom (16). In **hoofdstuk 4** bespreken we de testgevoeligheid van plasma vrije metanefrines, inclusief 3MT, versus de excretie van catecholamines en metanefrines in de urine om een biochemisch actieve HNPGL aan te tonen. We screenen 124 HNPGL patiënten op een verhoogde catecholamine secretie door het meten van (nor)metanefrine, (nor)adrenaline, vanillylmandelic acid (VMA), dopamine en 3MT in 24-uurs urine en (nor)metanefrine en 3MT in plasma. Plasma 3MT concentraties waren verhoogd in 35 van de 124 patiënten (28%) en de excretie van 3MT in 24-uurs urine was verhoogd in 30 patiënten (24%) ($p=0.13$). Gecombineerde plasma metanefrine concentraties (NMN, MN, 3MT) waren verhoogd in 41 patiënten (33%), terwijl deze parameters bij 33 patiënten in de 24-uurs urine verhoogd waren (27%, $p<0.05$). De beoordeling van plasma concentraties van de vrije metanefrines en 3MT indiceren een hoger aantal biochemisch actieve HNPGL dan het meten van de gedeconjugeerde metabolieten in 24-uurs urine. Onze data tonen aan dat het meten van gedeconjugerd 3MT in de 24 uurs urine en het vrije 3MT in plasma geen significant verschil in aantal biochemische actieve HNPGL aantonen.

Klinische implicaties: onze resultaten indiceren dat het percentage HNPGL patiënten met een biochemisch actieve tumor aanzienlijk hoger is dan werd vermeld in eerdere studies, die het 3MT niet beoordeelden. Wij toonden aan dat slechts een klein deel van de patiënten met een verhoogde 3MT excretie in de urine ook een verhoogde dopamine excretie in de urine hadden. Daarom is de meting van 3MT in de urine een sensitievere marker voor het aantonen van een dopamine producerend paraganglioom dan de meting van dopamine excretie in de urine. We zagen een verschil in klinische manifestaties tussen patiënten met een verhoogd 3MT en een normaal 3MT. De test sensitiviteit van plasma vrij 3MT is gelijk aan de sensitiviteit van het meten van gedeconjugerd 3MT in de urine. Het meten van de plasma vrije metanefrines (NMN, MN, 3MT) indiceert een hoger aantal biochemisch actieve HNPGL vergeleken met het meten van deze metabolieten in gedeconjugeerde vorm en catecholamines in 24-uurs urine.

IV. Chromogranine A als tumor marker voor patiënten met hoofd-hals paragangliomen

Hoewel HNPGL catecholamines kunnen produceren en uitscheiden (17;18), toonden we recent aan dat slechts 29% van deze patiënten een verhoogde catecholamine excretie hadden in 24-uurs urine (19). De meerderheid van deze patiënten heeft dus een biochemisch inactieve tumor en de klinische karakteristieken van deze HNPGL patiënten kan alleen met behulp van beeldvormend onderzoek aangetoond worden. Chromogranine A is een secretoir proteïne afkomstig uit neuro-endocriene cellen dat de chromaffine granuul biogenese faciliteert, belangrijk voor de opslag van catecholamines. CgA wordt samen met

de catecholamines uit neurosecretoire blaasjes gesecerneerd (22). Plasma CgA is een bruikbare tumor marker voor patiënten met feochromocytomen (23-29). Verhoogde plasma levels van chromogranine A zijn aangetoond bij enkele patiënten met HNPGL, hetgeen past bij de aanwezigheid van secretoire granules in HNPGL (30). In **hoofdstuk 5** presenteren we de resultaten van de metingen van plasma CgA in patiënten met erfelijke HNPGL. Plasma CgA concentraties waren verhoogd in slechts een klein deel van de patiënten met HNPGL: slechts 16% van alle patiënten had een verhoogd plasma CgA. Van de patiënten met een biochemisch inactieve tumor had slechts 15% een verhoogd plasma CgA concentratie. Daarom zijn de praktische implicaties van de bepaling van plasma CgA spiegels bij patiënten met HNPGL beperkt. Er was een positieve correlatie tussen de urine excretie ratio's van noradrenaline en normetanefrine en plasma CgA concentraties. We vonden echter geen associatie tussen urine excretie van 3MT en dopamine enerzijds en plasma CgA concentraties anderzijds. Dit betekent dat verhoogde plasma CgA concentraties geassocieerd zijn met een verhoogde noradrenerge activiteit, maar niet met een verhoogde dopaminerge activiteit. Dit zou betekenen dat de secretie van noradrenaline verschilt van de secretie van dopamine uit HNPGL. Echter, de precieze rol van chromogranine A in het monoaminen sorterings proces in de chromaffine cellen blijft nog steeds onduidelijk en verder onderzoek is nodig om de rol van CgA in het sorteren en transporteren van dopamine in de secretoire granules uit te zoeken.

V. Feochromocytomen opgespoord met biochemische screening van patiënten met een genetische predispositie presenteren zich anders dan sporadische feochromocytomen die ontdekt worden bij patiënten met symptomen

Feochromocytomen zijn zeldzame neuro-endocriene tumoren afkomstig van chromaffine weefsel uit de adrenale medulla (31). Een feochromocytoom kan veroorzaakt worden door kiemcel mutaties in het Von-Hippel Lindau gen (VHL), het RET gen (MEN2), het neurofibromatose type I gen (NF1), of één van de SDH genen die coderen voor subunits B, D en C van het mitochondriale succinaat dehydrogenase (32-38). Vanwege deze erfelijke predispositie, worden patiënten met kiemcel mutaties in de VHL, RET, NF1 en SDHx genen gescreend op de ontwikkeling van een feochromocytoom. In **hoofdstuk 6** vergelijken we de verschillen in presentatie, behandeling, en langdurige follow-up van patiënten met feochromocytomen als gevolg van een erfelijk syndroom opgespoord met biochemische screening vergeleken met patiënten met sporadische feochromocytomen. Patiënten met erfelijke tumoren presenteerden zich in een eerder stadium van tumor vorming met kleinere tumoren. De mate van catecholamine excretie is gecorreleerd aan tumor diameter. Daarom hadden de patiënten met erfelijke tumoren een lagere catecholamine excretie in de urine en presenteerden zij zich met minder symptomen dan de patiënten met sporadische tumoren. Ondanks deze verschillen in biochemische activiteit en de grootte van de tumoren was er geen verschil tussen beide groepen ten aanzien van perioperatieve complicaties. Waarschijnlijk was dit het gevolg van nauwkeurige pre- en (peri-)operatieve zorg met nauwkeurige titratie van alfa- en beta-receptor blokerende medicatie. Langdurige follow-up toonde additionele manifestaties van de ziekte aan in

beide groepen patiënten. In de patiëntengroep met een aangetoonde erfelijke predispositie ontwikkelden verscheidene patiënten een feochromocytoom in de contralaterale bijnier, voornamelijk bij de patiënten met MEN 2A syndroom (39). In de sporadische groep waren er verscheidene patiënten met een maligne feochromocytoom. Langdurige follow-up is geïndiceerd van alle patiënten met feochromocytomen, ongeacht de initiële presentatie.

Klinische implicaties: patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een feochromocytoom moeten regelmatig gescreend worden. De diagnostische test van keuze is het meten van de gefractioneerde metanefrines in plasma en/ of urine (40). Patiënten met een SDHx mutatie, MEN 2A of Von-Hippel Lindau worden geadviseerd zich om de één of twee jaar te laten screenen (termijn is afhankelijk van het type mutatie) op de ontwikkeling van een feochromocytoom. In het geval van een verhoogde catecholamine excretie in plasma of urine, moet er aanvullend beeldvormend onderzoek verricht worden om de laesie op te sporen (41-44). De prevalentie van feochromocytomen is laag bij patiënten met neurofibromatose en daarom wordt screening niet geadviseerd aan alle patiënten, maar is screening wel gerechtvaardigd in die patiënten met hypertensie of degenen die provocatieve interventies ondergaan, zoals chirurgie of zwangerschap (45). De leeftijd waarop screening gestart moet worden wordt bepaald door de specifieke gen mutatie (46).

VI. Glomus caroticum tumoren en slaap gerelateerde klachten

Kwaliteit van leven studies uitgevoerd onder patiënten met hoofd-hals paragangliomen rapporteerden dat HNPGGL patiënten frequent klachten hebben van vermoeidheid, gereduceerde inspanningstolerantie en een verstoorde slaap welke gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van glomus caroticum tumoren (47). Om de relatie tussen slaap gerelateerde klachten bij patiënten met glomus caroticum tumoren nader te analyseren, onderzochten we 9 patiënten met bilaterale glomus caroticum tumoren (bCBT) en 9 patiënten met een bilaterale resectie van het glomus caroticum (bCBB) op slaap apneu syndroom met behulp van polysomnografie (**hoofdstuk 7**). De prevalentie van het slaap-apneu syndroom was hoog onder de patiënten met bilaterale glomus caroticum tumoren, maar niet onder de patiënten met een bilaterale glomus caroticum resectie. Verder rapporteerden de bCBT patiënten een verminderde kwaliteit van leven en een gereduceerd activiteitsniveau gedurende de dag vergeleken met gezonde controles. De aanwezigheid van het slaap apneu syndroom bleek geassocieerd te zijn met een verhoogde output van het glomus caroticum, wat tot uiting kwam in een toegenomen chemosensitiviteit. De vraag doemt op of een toegenomen chemosensitiviteit in de bCBT patiënten het gevolg is van een mutatie in het succinaat dehydrogenase gen (SDH). Piruat *et al.* onderzochten of muizen met een partieel SDH defect een verandering in glomus caroticum activiteit hadden. Zij toonden aan dat het verlies van een SDHD allel resulteerde in een abnormale toename van de activiteit van het glomus caroticum in rust. Deze glomus caroticum hyperactiviteit werd geassocieerd met glomus cel hypertrofie en hyperplasie (48). De toegenomen perifere chemosensitiviteit in de bCBT patiënten zou het resultaat kunnen zijn van hyperplasie van de cellen van het glomus caroticum, wat indiceert dat tumor formatie in de glomus carotica leidt tot een

toename van de CB activiteit in plaats van een afgenomen activiteit. Intermitterende hypoxie kan leiden tot de ontwikkeling van systemische hypertensie, hartfalen, myocard infarct en beroertes (49). Daarom is het belangrijk om slaap apneu syndroom te behandelen. De optimale behandelings methode van slaap apneus bij bCBT patiënten moet nog onderzocht worden.

VII. samenvatting

Mijn proefschrift heeft de volgende conclusies opgeleverd:

- I. In Nederland heeft de meerderheid van de SDHx mutatie dragers een mutatie in het SDHD gen, gevolgd door SDHB en SDHAF2 gen mutaties. SDHC mutaties zijn zeer zeldzaam.
- II. Bijna 90% van alle SDH-gerelateerde paragangliomen en feochromocytomen casussen in Nederland worden veroorzaakt door slechts 6 founder mutaties.
- III. Negentwintig procent van de patiënten met hoofd-hals paragangliomen hebben aanwijzingen voor een biochemisch actieve tumor. De meerderheid van de patiënten met een biochemisch actieve tumor hebben een verhoogde excretie van 3-methoxytyramine, een metaboliet van dopamine, in de urine.
- IV. De test sensitiviteit van plasma vrij 3MT is gelijk aan de test sensitiviteit van gedeconjugerd 3MT in 24-uurs urine. De meting van de gecombineerde plasma vrije metanefrines (NMN, MN, 3MT) toont een hoger aantal biochemisch actieve tumoren aan dan het meten van de gecombineerde gedeconjugeerde metanefrines en catecholamines in 24-uurs urine.
- V. Slechts een klein deel van de patiënten met hoofd-hals paragangliomen heeft een verhoogde plasma chromogranine A spiegel. Daarom zijn de praktische implicaties van de meting van plasma chromogranine A concentraties in patiënten met HNPGL beperkt.
- VI. Een verhoogde plasma chromogranine A concentratie is geassocieerd met een toegenomen nor-adrenerge activiteit, maar niet met een toegenomen dopaminerge activiteit. Dit indiceert dat de secretie van noradrenaline verschilt van de secretie van dopamine door HNPGL.
- VII. Patiënten met een erfelijke predispositie die gescreend worden op een feochromocytoom, presenteren zich met minder symptomen, lagere catecholamine excretie in de urine en kleinere tumoren vergeleken met patiënten die zich presenteren met symptomatische feochromocytomen. Ondanks de verschillen in

biochemische activiteit en de grootte van de feochromocytomen is er geen verschil tussen de patiënten in perioperatieve complicaties.

- VIII. Patiënten met bilaterale glomus caroticum tumoren hebben een verhoogd risico op slaap apneu syndroom. Bij deze patiënten is dit slaap apneu syndroom geassocieerd met een toegenomen activiteit van het glomus caroticum, wat tot uiting komt in een toegenomen chemosensitiviteit.

References

- 1 van Schothorst EM, Jansen JC, Grooters E, Prins DE, Wiersinga JJ, van der Mey AG, van Ommen GJ, Devilee P, Cornelisse CJ 1998 Founder effect at PGL1 in hereditary head and neck paraganglioma families from the Netherlands. *Am J Hum Genet* 63:468-473
- 2 Bayley JP, Grimbergen AE, van Bunderen PA, van der WM, Kunst HP, Lenders JW, Jansen JC, Dullaart RP, Devilee P, Corssmit EP, Vriends AH, Losekoot M, Weiss MM 2009 The first Dutch SDHB founder deletion in paraganglioma-pheochromocytoma patients. *BMC Med Genet* 10:34
- 3 Bayley JP, van M, I, Weiss MM, Jansen JC, Oomen PH, Menko FH, Pasini B, Ferrando B, Wong N, Alpert LC, Williams R, Blair E, Devilee P, Taschner PE 2006 Mutation analysis of SDHB and SDHC: novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma. *BMC Med Genet* 7:1
- 4 Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, Croxson M, Dahia PL, Elston M, Gimm O, Henley D, Herman P, Murday V, Niccoli-Sire P, Pasieka JL, Rohmer V, Tucker K, Jeunemaitre X, Marsh DJ, Plouin PF, Robinson BG 2006 Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 91:827-836
- 5 Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacche M, Mori L, Pignataro V, Bernini G, Giache V, Bacca A, Biondi B, Corona G, Di TG, Grossrubatscher E, Reimondo G, Arnaldi G, Giacchetti G, Veglio F, Loli P, Colao A, Ambrosio MR, Terzolo M, Letizia C, Ercolino T, Opocher G 2009 Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1541-1547
- 6 Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Stroh M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Esser D, Walter MA, Kaftan H, Stover T, Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kuhnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Valimaki M, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A, Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C 2009 Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res* 69:3650-3656
- 7 Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Mussig K, Muresan M, Schaffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plockinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HP 2009 Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res* 15:6378-6385
- 8 Zeegers MP, van PF, Vlietinck R, Spruijt L, Ostrer H 2004 Founder mutations among the Dutch. *Eur J Hum Genet* 12:591-600
- 9 Zeegers MP, van PF, Vlietinck R, Spruijt L, Ostrer H 2004 Founder mutations among the Dutch. *Eur J Hum Genet* 12:591-600
- 10 Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, van der Mey AG, van Ommen GJ, Cornelisse CJ, Devilee P 2001 Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. *Genes Chromosomes Cancer* 31:274-281
- 11 Zeegers MP, van PF, Vlietinck R, Spruijt L, Ostrer H 2004 Founder mutations among the Dutch. *Eur J Hum Genet* 12:591-600
- 12 Erlic Z, Rybicki L, Peczkowska M, Golcher H, Kann PH, Brauckhoff M, Mussig K, Muresan M, Schaffler A, Reisch N, Schott M, Fassnacht M, Opocher G, Klose S, Fottner C, Forrer F, Plockinger U, Petersenn S, Zabolotny D, Kollukch O, Yaremchuk S, Januszewicz A, Walz MK, Eng C, Neumann HP 2009 Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res* 15:6378-6385
- 13 Cascon A, Lopez-Jimenez E, Landa I, Leskela S, Leandro-Garcia LJ, Maliszewska A, Leton R, de I, V, Garcia-Barcina MJ, Sanabria C, Alvarez-Escola C, Rodriguez-Antona C, Robledo M 2009 Rationalization

- of genetic testing in patients with apparently sporadic pheochromocytoma/paraganglioma. *Horm Metab Res* 41:672-675
- 14 Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Young WF, Jr. 2001 Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5210-5216
 - 15 van Houtum WH, Corssmit EP, Douwes Dekker PB, Jansen JC, van der Mey AG, Brocker-Vriends AH, Taschner PE, Losekoot M, Frolich M, Stokkel MP, Cornelisse CJ, Romijn JA 2005 Increased prevalence of catecholamine excess and pheochromocytomas in a well-defined Dutch population with SDHD-linked head and neck paragangliomas. *Eur J Endocrinol* 152:87-94
 - 16 Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G 2002 Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 287:1427-1434
 - 17 Zak FG, Lawson W. The paraganglionic receptor system. 1982.
 - 18 Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Young WF, Jr. 2001 Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5210-5216
 - 19 van Duinen N, Steenvoorden D, Kema IP, Jansen JC, Vriends AH, Bayley JP, Smit JW, Romijn JA, Corssmit EP 2010 Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 95:209-214
 - 20 Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Loh YP 2001 Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell* 106:499-509
 - 21 Jain RK, Joyce PB, Gorr SU 2000 Aggregation chaperones enhance aggregation and storage of secretory proteins in endocrine cells. *J Biol Chem* 275:27032-27036
 - 22 Montesinos MS, Machado JD, Camacho M, Diaz J, Morales YG, varez de la RD, Carmona E, Castaneyra A, Viveros OH, O'Connor DT, Mahata SK, Borges R 2008 The crucial role of chromogranins in storage and exocytosis revealed using chromaffin cells from chromogranin A null mouse. *J Neurosci* 28:3350-3358
 - 23 Bilek R, Safarik L, Ciprova V, Vlcek P, Lisa L 2008 Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res* 57 Suppl 1:S171-S179
 - 24 d'Herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C, Wemeau JL, Marchandise X 2001 Chromogranin A assay and (131)I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 42:993-997
 - 25 d'Herbomez M, Forzy G, Bauters C, Tierny C, Pigny P, Carnaille B, Pattou F, Wemeau JL, Rouaix N 2007 An analysis of the biochemical diagnosis of 66 pheochromocytomas. *Eur J Endocrinol* 156:569-575
 - 26 Giovannella L, Ceriani L 2002 Serum chromogranin-alpha immunoradiometric assay in the diagnosis of pheochromocytoma. *Int J Biol Markers* 17:130-134
 - 27 Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M, Rossetti O, Marocchi A, Bertuzzi M, Loli P 2006 The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:287-293
 - 28 Hsiao RJ, Neumann HP, Parmer RJ, Barbosa JA, O'Connor DT 1990 Chromogranin A in familial pheochromocytoma: diagnostic screening value, prediction of tumor mass, and post-resection kinetics indicating two-compartment distribution. *Am J Med* 88:607-613
 - 29 Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW 1997 Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2622-2628
 - 30 Lloyd RV, Sisson JC, Shapiro B, Verhofstad AA 1986 Immunohistochemical localization of epinephrine, norepinephrine, catecholamine-synthesizing enzymes, and chromogranin in neuroendocrine cells and tumors. *Am J Pathol* 125:45-54
 - 31 DeLellis RA, Lloyd RV, Eng C. Pathology and genetics: WHO classification of tumours of endocrine organs. Oxford university press. 2004.

- 32 Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C 2004 Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 292:943-951
- 33 Opocher G, Schiavi F, Conton P, Scaroni C, Mantero F 2003 Clinical and genetic aspects of pheochromocytoma. *Horm Res* 59 Suppl 1:56-61
- 34 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C 2002 Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346:1459-1466
- 35 Gagel RF, Tashjian AH, Jr., Cummings T, Papathanasopoulos N, Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ, Reichlin S 1988 The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. *N Engl J Med* 318:478-484
- 36 Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM 1999 Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 162:659-664
- 37 Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM 1999 von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 162:1582-1586
- 38 Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de PB, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Strompf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP 2005 Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 23:8812-8818
- 39 Gagel RF, Tashjian AH, Jr., Cummings T, Papathanasopoulos N, Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ, Reichlin S 1988 The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. *N Engl J Med* 318:478-484
- 40 Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G 2002 Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 287:1427-1434
- 41 Havekes B, van der Klaauw AA, Weiss MM, Jansen JC, van der Mey AG, Vriends AH, Bonsing BA, Romijn JA, Corssmit EP 2009 Pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas detected by screening in patients with SDHD-associated head-and-neck paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 16:527-536
- 42 Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C 2004 Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 292:943-951
- 43 Pomares FJ, Canas R, Rodriguez JM, Hernandez AM, Parrilla P, Tebar FJ 1998 Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:195-200
- 44 Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM 1999 Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 162:659-664
- 45 Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM 1999 von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 162:1582-1586
- 46 Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Perrier ND, yala-Ramirez M, Jimenez C 2010 A Current Review of the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*
- 47 Havekes B, van der Klaauw AA, Hoftijzer HC, Jansen JC, van der Mey AG, Vriends AH, Smit JW, Romijn JA, Corssmit EP 2008 Reduced quality of life in patients with head-and-neck paragangliomas. *Eur J Endocrinol* 158:247-253

Chapter 9

- 48 Piruat JJ, Pintado CO, Ortega-Saenz P, Roche M, Lopez-Barneo J 2004 The mitochondrial SDHD gene is required for early embryogenesis, and its partial deficiency results in persistent carotid body glomus cell activation with full responsiveness to hypoxia. *Mol Cell Biol* 24:10933-10940
- 49 Pack AI, Gislason T 2009 Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 51:434-451