

SDHD génmutációhoz társult extraadrenalis pheochromocytoma

LENDVAI NIKOLETT DR.¹ ■ SZABÓ ILDIKÓ¹ ■ BUTZ HENRIETT DR.¹
BEKŐ GABRIELLA DR.² ■ HORÁNYI JÁNOS DR.³
TARJÁNYI MÁRIA DR.³ ■ ALFÖLDI SÁNDOR DR.⁴ ■ SZABÓ ISTVÁN⁵
RÁCZ KÁROLY DR.¹ ■ PATÓCS ATTILA DR.^{2, 6}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Központi Izotóplaboratórium, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

⁴Fővárosi Szent Imre Kórház, Budapest

⁵Szent István Egyetem, Környezetipari Regionális Egyetemi Tudásközpont, Gödöllő

⁶Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

A familiáris paraganglioma/pheochromocytoma szindróma autoszomális domináns öröklődésű betegség, amelyet a mitokondrium légzési láncban részt vevő szukcinát dehidrogenáz (SDH) enzim alegységeit kódoló gének mutációi okoznak. A betegség kialakulásában az *SDH* génmutációk patogenetikai szerepét 2000-ben ismertették elsőként. A szerzők az első genetikailag igazolt hazai beteg kórtörténetét ismertetik, és áttekintik az *SDH* génmutációk következményeként kialakuló örökletes szindrómák legfontosabb jellemzőit. *Esetismertetés:* A 33 éves férfit magas vérnyomás, verejtékezés és palpitáció miatt vizsgálták. A laboratóriumi vizsgálatok megnövekedett vizeletnoradrenalin- és -normetanephrin-ürítést, a radiológiai képalkotó vizsgálatok az aorta hasi szakasza előtt 3,5 cm átmérőjű szolid daganatot mutattak ki. A daganat műtéti eltávolítása után a beteg panaszmentessé vált, a szövettani vizsgálat extraadrenalis pheochromocytomát igazolt. A beteg családi anamnézise nem, de fiatal életkora felvetette örökletes daganat lehetőségét. A perifériás vér DNS-mintájában az *SDHD* gén nukleotidszekvencia-analízise kereteltolódással járó heterozigóta c. 148-149 insA mutációt igazolt, amely csonkolt fehérjét eredményez. Családvizsgálattal a mutációt a tünetmentes édesapában is kimutatták, míg a beteg édesanyja és testvére nem hordozta a mutációt. *Következtetés:* A bemutatott eset az első hazai beteg, akiben az extraadrenalis pheochromocytoma háttérben genetikai vizsgálattal *SDHD* génmutációt mutattak ki. A családfvizsgálat felvetette a betegségre jellemző genomális imprinting jelenség lehetőségét.

Kulcsszavak: paraganglioma, pheochromocytoma, szukcinát dehidrogenáz, anyai imprinting

Extraadrenal pheochromocytoma associated to *SDHD* gene mutation

Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome is an autosomal dominantly inherited disease caused by germline mutation of the genes encoding subunits of the mitochondrial succinate dehydrogenase (SDH) enzyme involved in the mitochondrial respiratory chain. The pathogenetic role of *SDH* gene mutations was first recognized in 2000. Authors present the history of a patient with extraadrenal pheochromocytoma who represents in Hungary the first genetically confirmed case of hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome due to disease-causing mutation of the *SDHD* gene. Also, the authors review the progress of our knowledge about this syndrome. *Case report:* A 33 years-old man was observed with hypertension, increased perspiration and palpitation. Laboratory analysis showed increased urinary catecholamine metabolite excretion, abdominal radiologic imaging revealed a retroperitoneal tumor with 3.5 cm extension located close to the abdominal aorta. After tumor resection the clinical symptoms disappeared. Histological examination of the tumor proved extraadrenal pheochromocytoma. Although family history was unremarkable, the young age of the patient raised the possibility of a hereditary syndrome. Mutation screening using peripheral blood DNA samples of the patient indicated the presence of c.148-149 insA frameshift mutation of the *SDHD* gene. Genetic analysis of family members revealed the presence of the same mutation in his asymptomatic father while the mutation was not present in his mother and brother. *Conclusion:* The presented patient represents the first case with hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome from Hungary, in whom genetic analysis identified a disease-causing mutation of the *SDHD* gene. Pedigree analysis was compatible with genomic imprinting which has been demonstrated in many families with this syndrome.

Keywords: paraganglioma, pheochromocytoma, succinate dehydrogenase, maternal imprinting

(Beérkezett: 2009. február 6.; elfogadva: 2009. március 2.)

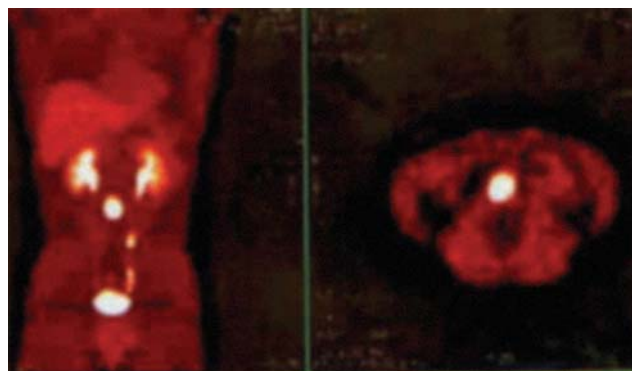
Rövidítések

18-F-DOPA PET = 18-fluoro-DOPA pozitronemissziós tomográfia; Ins = inszerció; MEN2 = multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa; *NFI* = neurofibromatosis 1-es típusáért felelős gén; PCR = polimeráz láncreakció; PGL = paraganglioma; PGL/Phaeo: paraganglioma/phaeochromocytoma; *RET* = (rearranged during transfection) Ret fehérjét kódoló gén; *SDH* = szukcinát dehidrogenáz enzim; *SDHB* = szukcinát dehidrogenáz enzim B alegységét kódoló gén; *SDHD* = szukcinát dehidrogenáz enzim D alegységét kódoló gén; *VHL* = von Hippel-Lindau-szindróma; *VHL* = von Hippel-Lindau-szindrómát okozó gén; *VMA* = vanillin-mandulasav

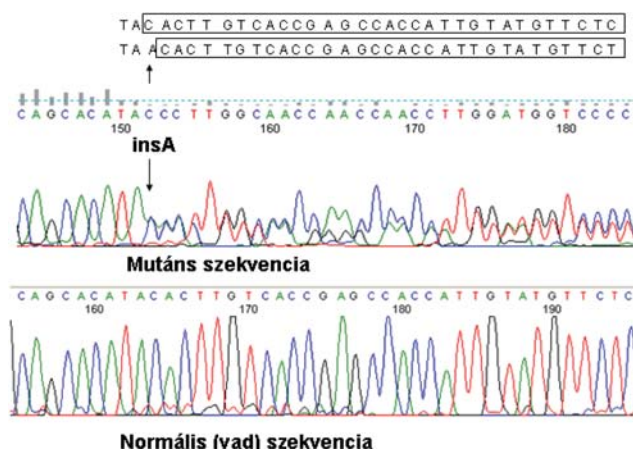
A phaeochromocytoma a mellékvese-velőállomány kromaffin sejtjeiből vagy ritkábban (az esetek mintegy 10%-ában) a szimpatikus ganglionsejtekből kiinduló daganat (extraadrenális phaeochromocytoma, paraganglioma). A klinikai tüneteket a daganatban nagy mennyiségben képződő catecholaminok okozzák. Jellegzetes tünetei a nehezen kezelhető vagy paroxizmális hypertonia, fejfájás, elsápadással, izzadással, palpációval, mellkasi fájdalommal, néha neurológiai és emésztőrendszeri tünetekkel járó rosszulletek, de a betegség viszonylag tünetszegény megjelenésű is lehet [1, 2, 3]. A túlzott mennyiségben képződő catecholaminok típusa befolyásolhatja a klinikai megjelenést; a túlnyomórészt noradrenalintermelő daganatok (amelyek rendszerint extraadrenális lokalizációjúak) gyakran normális pulzusszám és vérterfogat mellett a szisztolés és diasztolés vérnyomás növekedését okozzák, míg a mellékvesevelőből kiinduló adrenalintermelő daganatok gyakran paroxizmális szívdobogásérzéssel, tremorral és szorongással járnak [3, 4]. Hypertóniás betegek körében a phaeochromocytoma gyakorisága <1%. Ritka előfordulása ellenére felismerése és megfelelő kezelése különösen fontos a betegség szövődésével összefüggő nagy mortalitás és morbiditás miatt [2].

A phaeochromocytomák/paragangliomák többsége sporadikus, de a betegek mintegy 25–30%-ában örökletes szindrómák részjelenségeként alakul ki. Ezek közül a leggyakoribb 4 szindróma [5] a multiplex endokrin neoplasia 2-es típusa (MEN2), a von Hippel-Lindau (VHL-) szindróma, a familiáris paraganglioma/phaeochromocytoma (PGL/Phaeo) szindróma és a neurofibromatosis 1-es típusa [4, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. A PGL/Phaeo szindrómáért felelős gént 2000-ben azonosították [7, 12]. MEN2- és VHL-szindrómákban több fontos genotípus-fenotípus összefüggést figyeltek meg [4, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17], de PGL/Phaeo szindrómában viszonylag kevés ilyen adat áll rendelkezésre.

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. Belgyógyászati Klinikán 2002-ben vált lehetségessé az *SDH* génmutációk vizsgálata. Munkánkban egy PGL/Phaeo szindrómás beteg kórtörténetét ismertettük, akiben betegségokozó *SDHD* génmutációt mutatunk ki. Az *SDHD* génmutációval összefüggő első hazai PGL/Phaeo beteg családvizsgálata lehetőséget kínál a betegségre jellemző anyai imprinting jelenség bemutatására és az *SDH* génmutációk következményeként kiala-



1. ábra | 18-F-DOPA PET/CT vizsgálat. A lumbalis III. csigolya előtt elhelyezkedő jelölőanyag-dúsulás extraadrenális phaeochromocytomára utal



2. ábra | Kereteltolást okozó (c.147–148 insA) *SDHD* mutáció kromatogramja

kuló örökletes szindróma patomechanizmusának áttekintésére.

Esetismertetés

A korábban aktívan sportoló 33 éves férfi négy éve észlelt magas vérnyomás (szisztolés: 120–167 Hgmm, diasztolés: 87–110 Hgmm, amely 5 perces kerekpározás után 251/117 Hgmm-re emelkedett), szédülés, verejtékezés és palpáció miatt fordult orvoshoz. Fizikális vizsgálaton nem találtunk kóros eltérést. A laboratóriumi rutinvizsgálatok enyhe hypokalaemiát (szérumkálium 3,5 mmol/l), enyhe hypocalcaemiát (szérumkalcium 2,16 mmol/l) mutattak ki, a vérkép, vörösvérsejt-süllyedés, vércukor-, szérumkreatinin-, húgysav-, koleszterin-, triglicerid- és májfunkciós értékek normálisak voltak. A panaszok phaeochromocytoma gyanúját vetették fel, ezért 24 órán keresztül gyűjtött vizeletben catecholaminmetabolit-meghatározást végeztünk, ami megnövekedett vanillin-mandulasav (VMA, 18,2 mg/24 óra, referenciatartomány: 1,8–6,7 mg/24 óra) és normetanephrinürítést (2812,9 µg/24 óra, referenciatartomány: 105–354 µg/24 h) mutatott ki. A metanephrinürí-

okozó gént még nem azonosították, de feltehetően a 11. kromoszómán helyezkedik el.

A fej-nyak régió általában benignus daganatain kívül a hasüregben elhelyezkedő paragangliómás esetekben is észleltek *SDH* génelteréseket, sőt, *SDHD* és *SDHB* génmutációk nemcsak familiáris, hanem sporadikus phaeochromocytomában is előfordulhatnak [5, 25]. A vizsgálatok számos fontos genotípus-fenotípus összefüggést is feltártak. Az intraabdominalis paragangliómák gyakrabban társulnak *SDHB* génelterésekkel, és az *SDHB* génmutációkkal összefüggő esetek gyakrabban rosszindulatúak és többgócúak [5]. Az *SDHD* génelterésekhez közel azonos arányban társul intraabdominalis és fej-nyak lokalizációjú daganat, míg *SDHC* mutációt eddig csak fej-nyak paragangliómában írtak le [19]. Az *SDHB* és *SDHC* gének esetében közel egyenlő számban fordulnak elő a különböző nonsense és missense mutációk, míg *SDHD* esetében a különböző nonsense mutációk száma felülmúlja a missense mutációkét (1. táblázat).

A bemutatott beteg az első hazai eset, akinél az extraadrenalis phaeochromocytoma hátterében genetikai vizsgálattal *SDHD* génmutáció igazolódott. A betegben kimutatott heterozigóta c.148-149 insA mutációt egy török családban már korábban leírták (www.chromium.liacs.nl/lovd_sdh) [26]. Az *SDHD* génmutációk és a PGL/Phaeo szindróma családon belüli transzmissziójának sajátossága betegünk családjában is észlelhető volt; az édesapa a mutációhordozó állapot ellenére klinikai, laboratóriumi és radiológiai képalkotó vizsgálatokkal tünetmentes volt. *SDHD* génmutációkhoz társuló familiáris PGL/Phaeo szindrómában a betegség apai transzmisszióját nagyszámú klinikai megfigyelés támasztja alá. A jelenségre az anyai imprinting adhat magyarázatot [27]; *SDHD* génmutációkkal összefüggő PGL/Phaeo családokban a beteg vagy tünetmentes mutációhordozó férfiak gyermekeiben alakulhat ki a betegség, azonban a mutációhordozó nők gyermekei a mutáció jelenlététől függetlenül rendszerint tünetmentesek. *SDHD* génmutációk esetén a genomális imprinting patogenetikai alapja még nem kellőképpen tisztázott, de a jelenség sok esetben megnehezítheti a betegség örökletes természetének felismerését.

A phaeochromocytomával járó örökletes szindrómák jellegzetessége a fiatalkori megjelenés és a családon belüli halmozott előfordulás. A sporadikus esetekhez képest örökletes szindrómákban gyakoribb a bilaterális phaeochromocytoma, illetve az extraadrenalis phaeochromocytomák gyakran többszörösek. Familiáris esetekben leggyakrabban MEN2- és VHL-szindróma igazolható, de ugyanezen szindrómákért felelős gének betegségek okozó csírasejtes mutációi sporadikus phaeochromocytomás betegek mintegy 25%-ában is jelen lehetnek [5]. Esetünk kórtörténete bizonyítja, hogy fiatalkorban a látszólag sporadikus extraadrenalis phaeochromocytoma hátterében örökletes *SDHD* génmutáció is állhat. Ilyen esetekben a mutáció kimutatása után a genetikai és klinikai vizsgálatokat a vérrokon családta-

gokban is ajánlatos elvégezni. A mutációt nem hordozó családtagokban nem szükségesek további vizsgálatok, de a mutációhordozó személyekben a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő rendszeres klinikai, laboratóriumi és radiológiai képalkotó vizsgálatok elvégzése ajánlott.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a Szent István Egyetem, Környezet- és Regionális Egyetemi Tudásközpont: Pázmány: RET-12/2005 és Baross: Kmkinnov támogatásának.

Irodalom

- [1] Benn, D. E., Gimenez-Roqueplo, A. P., Reilly, J. R. és *mtsa*: Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, *91*, 827–836.
- [2] Bravo, E. L.: Pheochromocytoma. *Cardiol. Rev.*, 2002, *10*, 44–50.
- [3] Gerlo, E. A. M., Sevens, C.: Urinary and plasma catecholamines and urinary catecholamine metabolites in pheochromocytoma: diagnostic value in 19 cases. *Clin. Chem.*, 1994, *40*, 250–256.
- [4] Eisenhofer, G., Walther, M. M., Huynh, T. T. és *mtsa*: Pheochromocytomas in von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 display distinct biochemical and clinical phenotypes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, *86*, 1999–2008.
- [5] Neumann, H. P., Bausch, B., McWhinney, S. R. és *mtsa*: Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *346*, 1459–1466.
- [6] Amar, L., Bertherat, J., Baudin, E. és *mtsa*: Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J. Clin. Oncol.*, 2005, *23*, 8812–8818.
- [7] Baysal, B. E., Ferrel, R. E., Willett-Brozick, J. E. és *mtsa*: Mutations in *SDHD*, a mitochondrial complex gene, in hereditary paraganglioma. *Science*, 2000, *287*, 848–851.
- [8] Eng, C., Crossey, P., Mulligan, L. M.: Mutations in the RET protooncogene and the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene in sporadic and syndromic pheochromocytomas. *J. Med. Genet.*, 1995, *32*, 934–937.
- [9] Hes, F. J., Höppener, J. W. M., Lips, C. J.: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, *88*, 969–974.
- [10] Januszewicz, A., Neumann, H. P., Lon, I.: Incidence and clinical relevance of RET proto-oncogene germline mutations in pheochromocytoma patients. *J. Hypertens.*, 2000, *18*, 1019–1023.
- [11] Riccardi, V. M.: Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N. Engl. J. Med.*, 1981, *305*, 1617–1627.
- [12] Gimm, O., Armanios, M., Dziema, H. és *mtsa*: Somatic and occult germline mutations in *SDHD*, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma. *Cancer Res.*, 2000, *60*, 6822–6825.
- [13] Brandi, M. L., Gagel, R. F., Angeli, A. és *mtsa*: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type I and type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, *86*, 5658–5871.
- [14] Chen, F., Kishida, T., Dub, F. M. és *mtsa*: Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum. Mutat.*, 1995, *5*, 66–75.
- [15] Crossey, P. A., Richards, F. M., Foster, K. és *mtsa*: Identification of intragenic mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype. *Hum. Mol. Genet.*, 1994, *3*, 1303–1308.
- [16] Mulligan, L. M., Ponder, B. A. J.: Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, *80*, 1989–1995.

- [17] *Patocs, A., Karadi, E., Toth, M.*: Clinical and biochemical features of sporadic and hereditary pheochromocytomas: an analysis of 41 cases investigated in a single endocrine centre. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2004, 13, 403–409.
- [18] *Astuti, D., Latif, F., Dallol, A. és mtsa*: 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.
- [19] *Schiavi, F., Boedeker, C. C., Bausch, B. és mtsa*: Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA*, 2005, 294, 2057–2063. Erratum in: *JAMA*, 2006, 295, 628.
- [20] *Matyakhina, L., Bei, T. A., McWhinney, S. R. és mtsa*: Genetics of carney triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 2938–2943.
- [21] *Ni, Y., Zbuk, K. M., Sadler, T. és mtsa*: Germline mutations and variants in the succinate dehydrogenase genes in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2008, 83, 261–268.
- [22] *Dahia, P. L., Ross, K. N., Wright, M. E. és mtsa*: A HIF1alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondrial signals in pheochromocytomas. *PLoS Genet.*, 2005, 1, 72–80.
- [23] *Selak, M. A., Armour, S. M., MacKenzie, E. D. és mtsa*: Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell.*, 2005, 7, 77–85.
- [24] *Slane, B. G., Aykin-Burns, N., Smith, B. J. és mtsa*: Mutation of succinate dehydrogenase subunit C results in increased O₂·-, oxidative stress, and genomic instability. *Cancer Res.*, 2006, 66, 7615–7622.
- [25] *Koper, J. W., Lamberts, S. W. J.*: Sporadic endocrine tumors and their relationship to the hereditary endocrine neoplasia syndromes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, 30, 493–500.
- [26] *Astrom, K., Cohen, J. E., Willett-Brozick, J. E. és mtsa*: Altitude is a phenotypic modifier in hereditary paraganglioma type 1: evidence for an oxygen-sensing defect. *Hum. Genet.*, 2003, 113, 228–237.
- [27] *Van der Mey, A. G. L., Maaswinkel-Mody, P. D., Cornelisse, C. J. és mtsa*: Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: Evidence for new genetic theory. *Lancet*, 1989, 2, 1291–1294.

(Patócs Attila dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: patatt@bel2.sote.hu)

MEGHÍVÓ

Tisztelettel meghívjuk a *Magyar Hematológiai és Transzfúziológiai Társaság*,
a *Péterfy Miklós Thrombosis és Haemostasis Alapítvány* és a *Péterfy Sándor Utcai Kórház-
Rendelőintézet* közös szervezésében megrendezendő

Péterfy Miklós Emlékülésre.

Időpont: 2009. április 15. (szerda) 14 óra
Helyszín: Péterfy Sándor utcai Kórház – Tanácsterem
1076 Budapest, Péterfy S. u. 8–20.

Program

Megnyitó, üdvözlés
Dr. Budaházy Emil
Prof. Dr. Romics László
Dr. Masszi Tamás

Dr. Ferenczy István: Péterfy Miklós kórházunkban
Dr. Bodó Imre: Szerzett von Willebrand-szindróma – egy ritka eset tanulságai
Dr. Benedek Szabolcs: ADAMTS13 és TTP
Dr. Fekete Sándor: ITP és thrombopoiesis
Prof. Dr. Udvardy Miklós: Thrombocyták működési zavarok a myeloproliferatív betegségekben
Prof. Dr. Losonczy Hajna: Új anticoagulánsok
Zárszó: Dr. Rónaszéki Aladár

Masszi Tamás dr.
az MHTT elnöke

Bodó Imre dr.
az Alapítványi kuratórium
elnöke

Pecze Károly dr.
hematológus főorvos
Péterfy Kórház