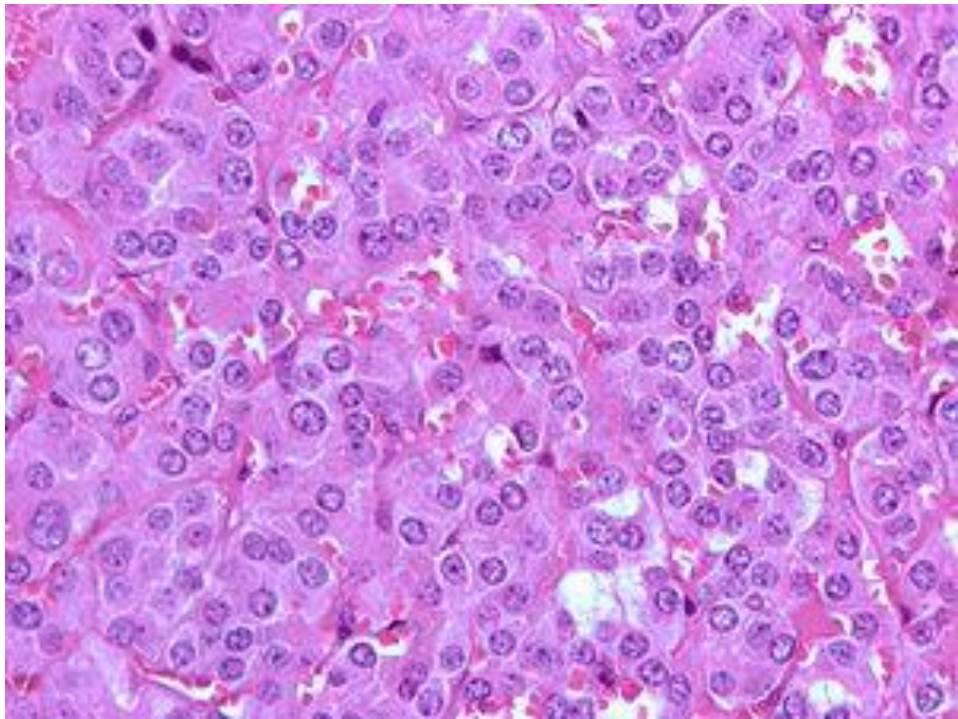
# MELLEKVESEVELŐ BETEGSÉGEK LABORATÓRIUMI ÉS GENETIKAI DIAGNOSZTIKÁJA

DR. BUTZ HENRIETT
SEMMELWEIS EGYETEM LABORATÓRIUMI MEDICINA INTÉZET
KLINIKAI GENETIKA ÉS ENDOKRINOLÓGIAI LABORATÓRIUM
MTA-SE LENDÜLET ÖRÖKLETES ENDOKRIN DAGANATOK KUTATÓCSOPORT

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL)

- Velőcső eredetű kromaffin sejtek
- PCC ← mvv velő (adrenális)
- PGL ← extra-adrenális (Sy, Psy ganglionokból)

- PCC/PGL -ritka (1/300 000)
  - PCC → 80-85% (2-8/1 000 000)
  - PGL → 15% (0,5/ 1 000 000)
  - 20% → gyermek, fiatal felnőtt
  - HT populáció → 0,2-0,6%
  - HT gyermek → 1,7%
  - Képalkotó → 5% (incidentális rad.dg)
  - Autopsy → 0,05 - 0,1%-ban fel nem ismert PCC/PGL



# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) - TÜNETEK

- Nem specifikus!
  - Tachycardia
  - Izzadás
  - Sápadtság
  - Ingerültség
  - Fejfájás
  - Pánik roham
- HT nem feltétlenül!
  - ~21% normotenzió
  - Folyamatos vagy paroxizmális HT,
  - ill. elmarad az éjszakai BP csökkenés
- Sőt lehet hypotonia!
  - Vazodilatátor anyagok termelése (Dop, PG)
  - $\alpha 1$ receptor downreguláció

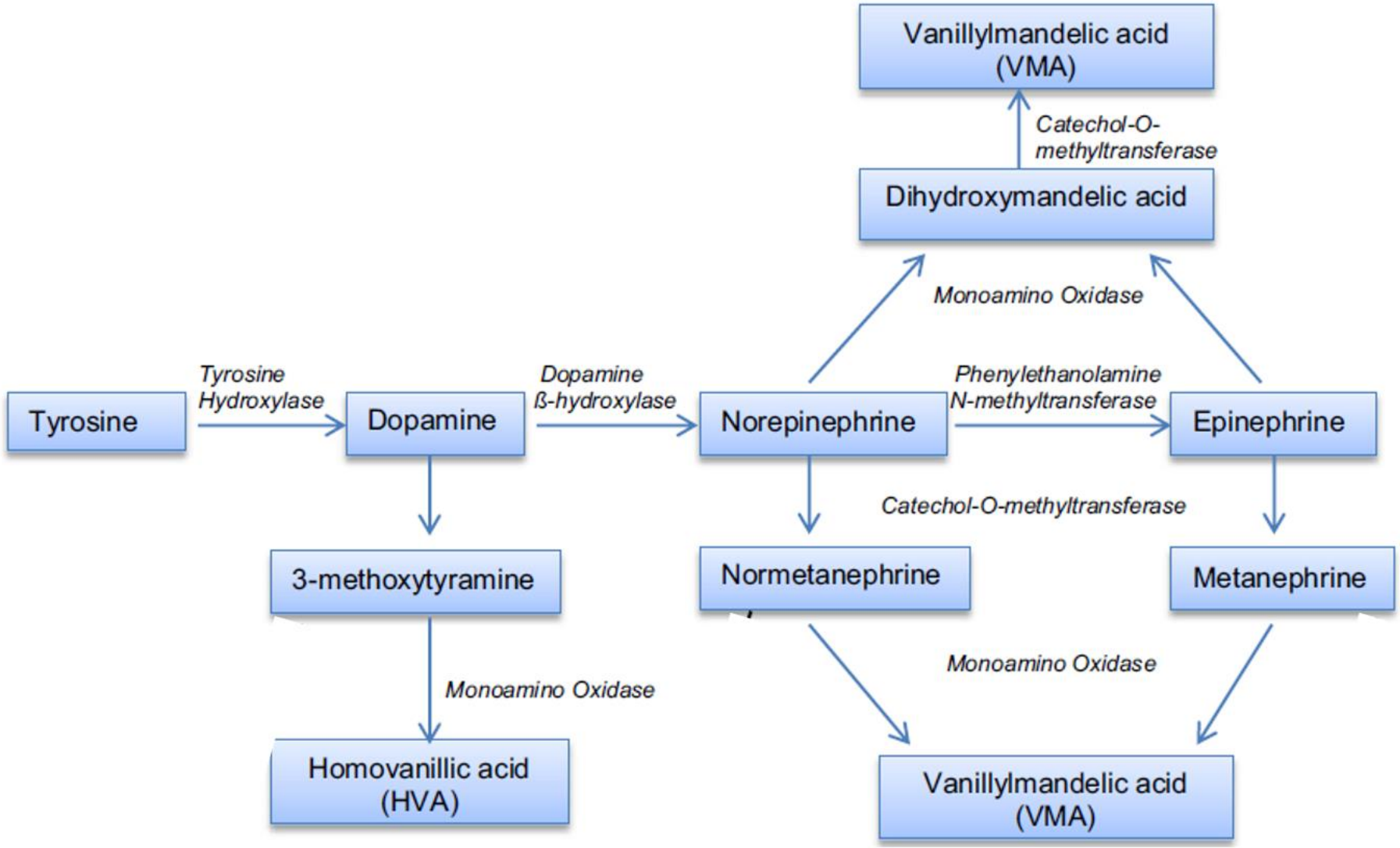


# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) - TÜNETEK

- Nem specifikus!
  - Tachycardia
  - Izzadás
  - Sápadtság
  - Ingerültség
  - Fejfájás
  - Pánik roham
- HT nem feltétlenül!
  - ~21% normotenzió
  - Folyamatos vagy paroxizmális HT,
  - ill. elmarad az éjszakai BP csökkenés
- Sőt lehet hypotonia!
  - Vazodilatátor anyagok termelése (Dop, PG)
  - α1 receptor downreguláció

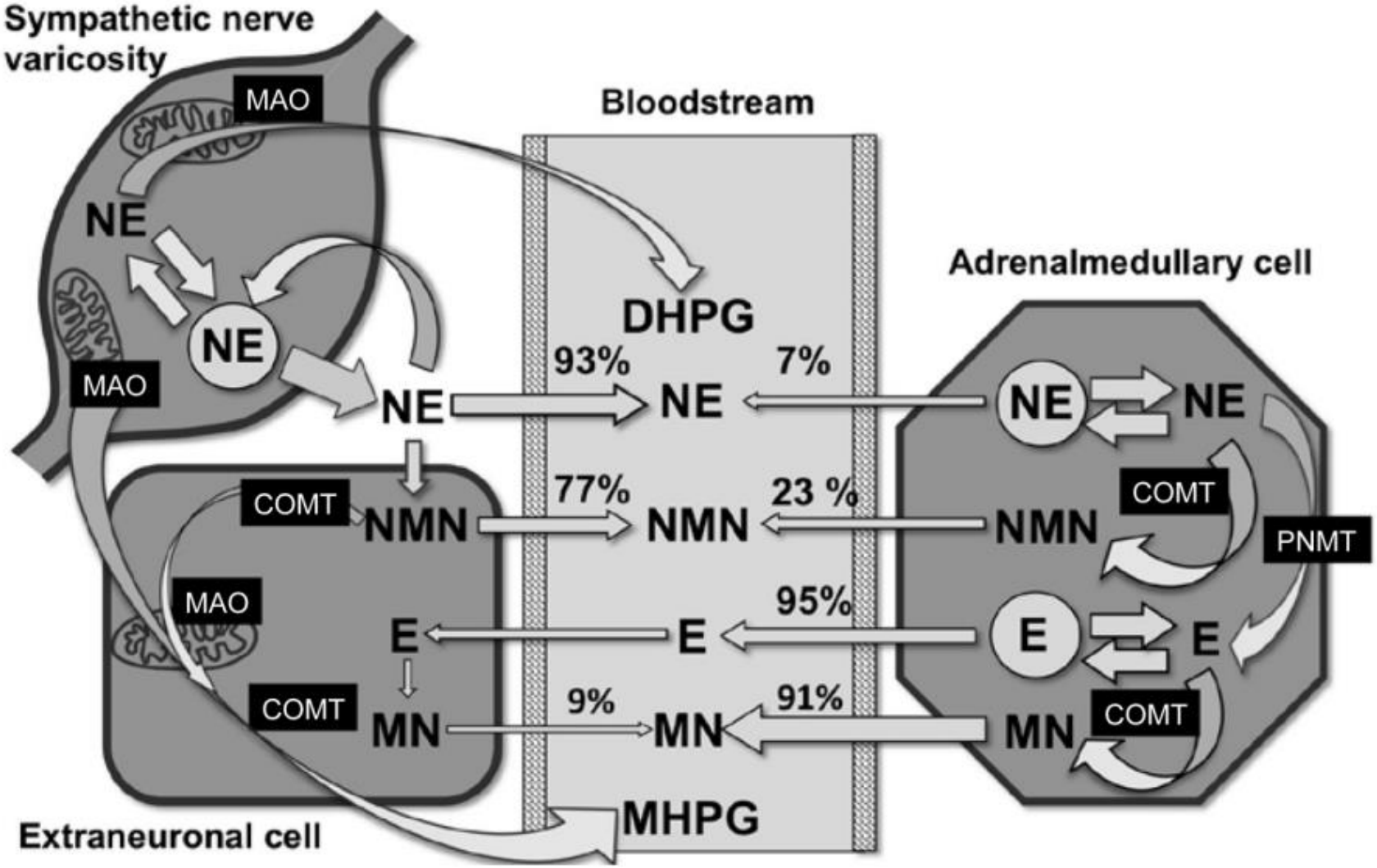
- → tartós HT
- →epizódikus HT
- → hypotenzió jelentkezhet
- → aszimptomatikus (nagy cisztikus)

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL)
# LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA

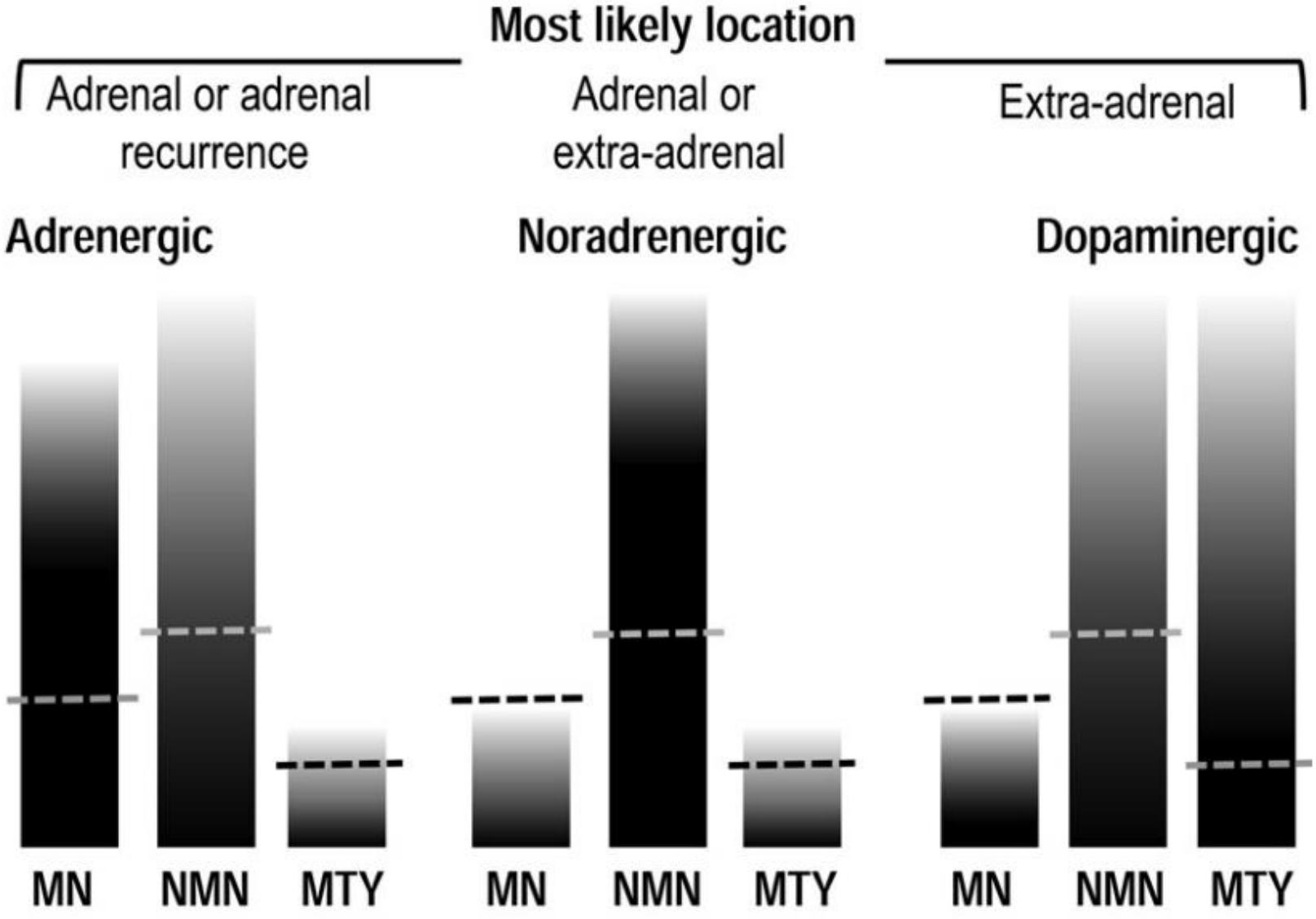



Jain et al. 2019

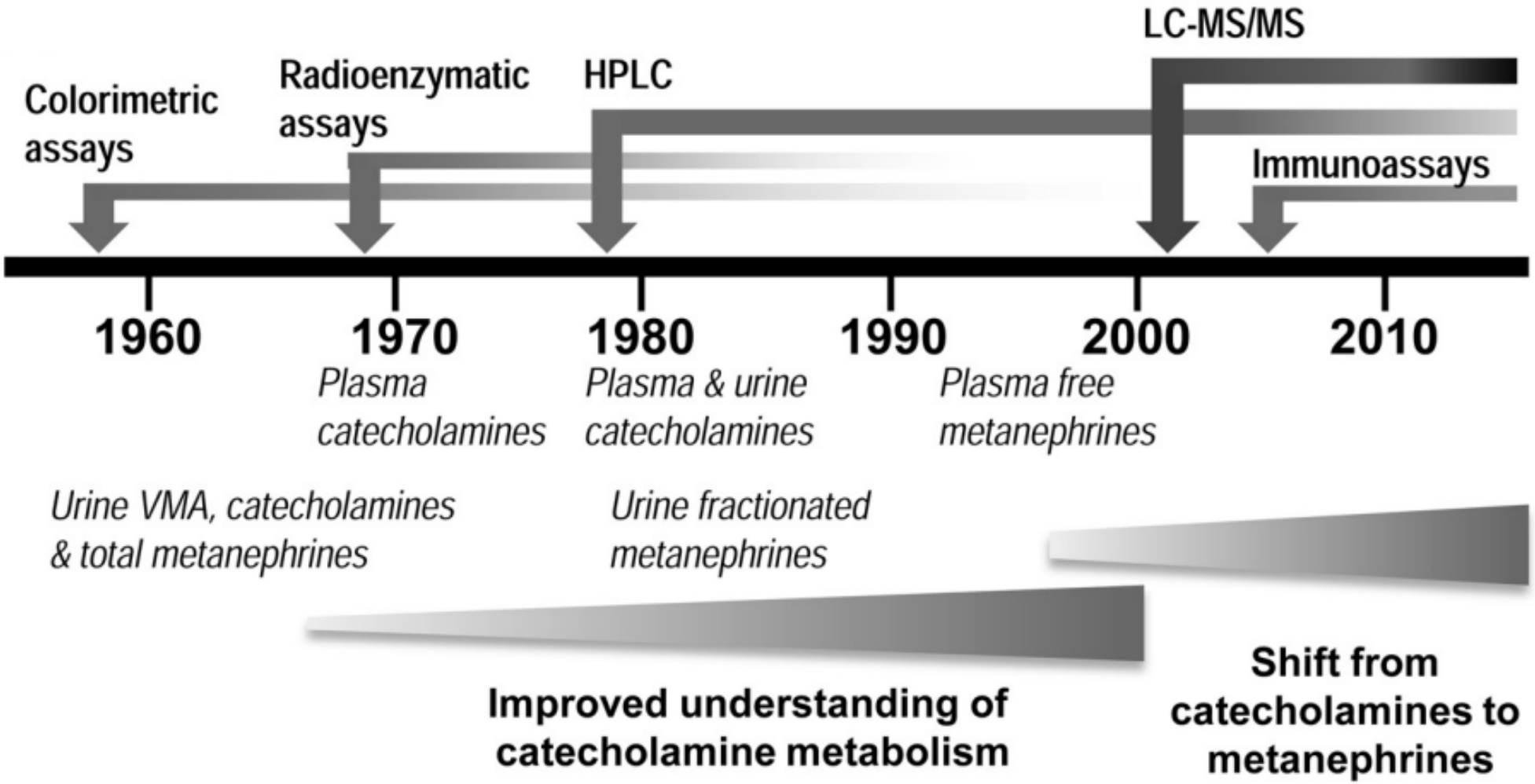
# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL)
# LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA



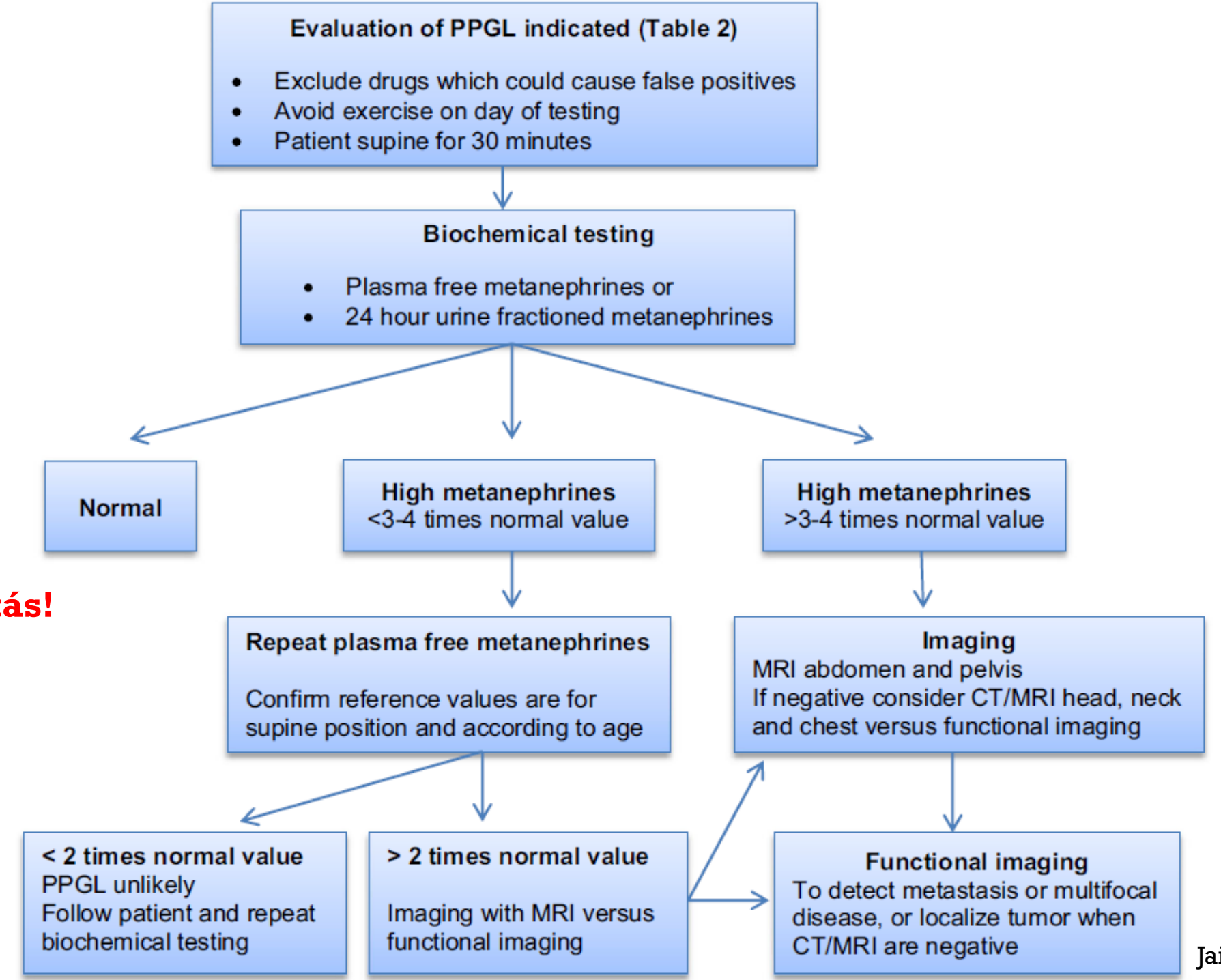
# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL)
# LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA



# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL)
# LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA




Liquid chromatography with electrochemical detection (LC-ECD) or
Liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)




**20% fals-pozitivitás!**

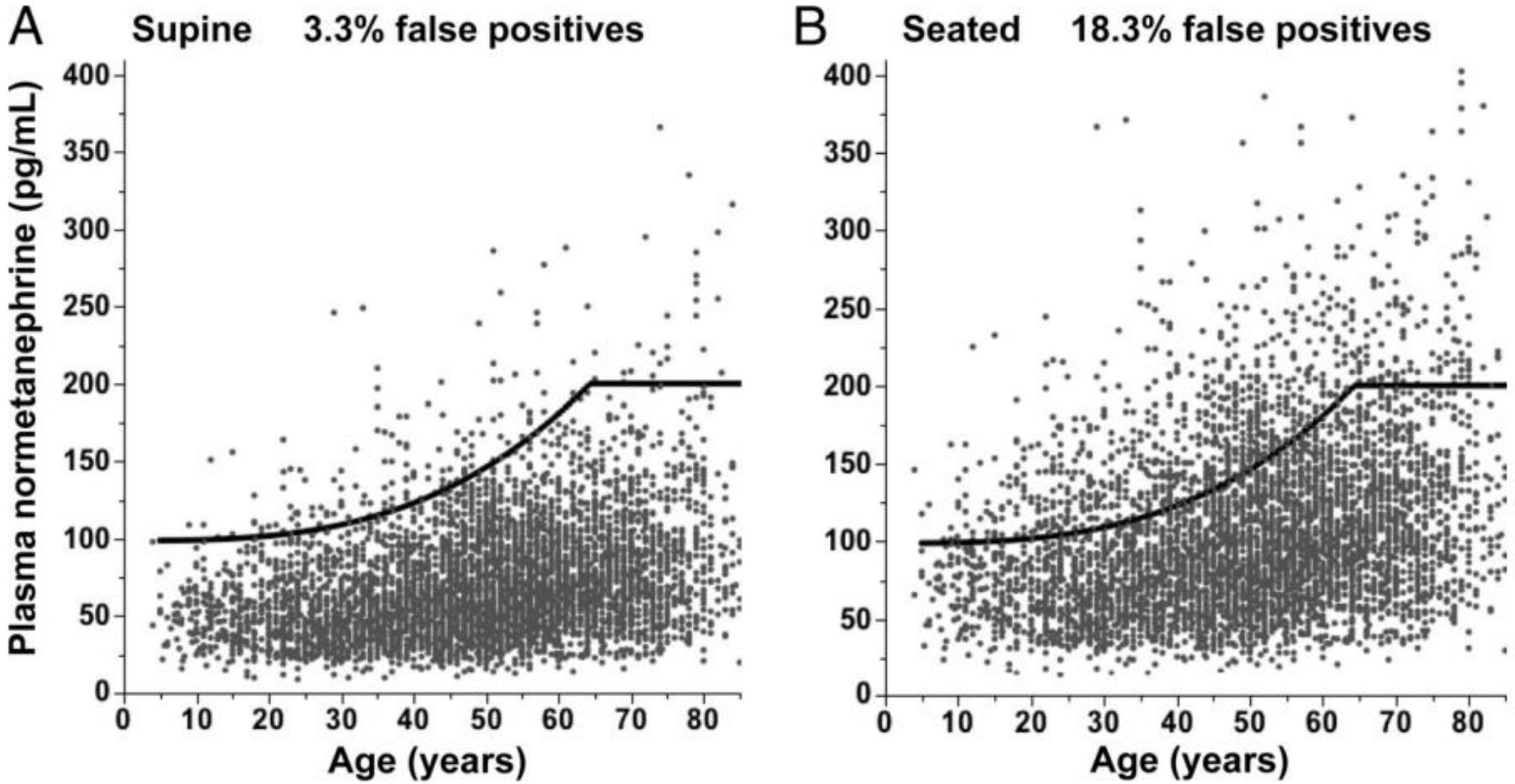
Jain et al. 2019

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA

- Labetalol (1 hét)
- TCA, SSRI, SDRI (~2hét)
- Pszichoaktív szerek?
- Levodopa, Methyldopa
- Decongestants
- Benzodiazepin
- Izomrelaxánsok (mephenasin, Methocarbamol)
- Algopyrin, aszpirin (48h)
- Koffein, alkohol, dohányzás (4h)
- Paradicsom
- Dió
- Ananász
- Banán
- Padlizsán
- Avokádó
- Szilva



# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL)
# LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA



# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA

| Biochemical Test | Sensitivity | Specificity | Sensitivity at 100% Specificity |
|---|---|---|---|
| | ← % → | | |
| Plasma metanephrine level | 99 | 89 | 82 |
| Plasma catecholamine level | 85 | 80 | 38 |
| Urinary catecholamine level | 83 | 88 | 64 |
| Urinary metanephrine level | 76 | 94 | 53 |
| Urinary vanillylmandelic acid level | 63 | 94 | 43 |

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKA

- Because catecholamines are prone to autoxidation under alkaline conditions or exposure to light, acidification of urine and collection in light-proof containers with storage at 4 °C are all well-established precautions to minimize degradation before measurements



# ÖRÖKLETES NEUROENDOKRIN DAGANATOK GENETIKAI MEGHATÁROZOTTSÁGÁNAK GYAKORISÁGA

| Daganat | Betegség-okozó gének | Összes %-a |
|---|---|---|
| **Phaeochrom.** | RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, NF1, MEN1, ….. | **30%** |
| **Gastrinoma** | **MEN1** | **25%** |
| **Hypophysis tu.** | MEN1, PRKAR1A, GNAS | **15%** |
| **Szomatosztatinoma** | **NF1** | **10%** |
| **Insulinoma** | **MEN1, VHL** | **10%** |
| **Szigetsejt NF** | **MEN1, VHL** | **10%** |
| **Előbél carcinoid** | **MEN1** | **10%** |
| **Medull. pajzsm tu.** | RET | **10%** |
| **Mellékpajzsm tu** | MEN1, RET, CaSR, HRPT2 | **5%** |
| **Mvesekéreg tu.** | MEN1, PRKAR1A, GNAS, p53 | **2%** |

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – GENETIKAI DIAGNOSZTIKA

| Szindróma | Gén | Felfedezésének éve |
|---|---|---|
| • Neurofibromatosis 1 | NF1 | (1990) |
| • Von Hippel-Lindau | VHL | (1993) |
| • MEN2 | Ret | (1994) |
| • PGL1 | SDHD | (2000) |
| • PGL2 | SDHAF2 | (2010) |
| • PGL3 | SDHC | (2001) |
| • PGL4 | SDHB | (2000) |
| **Látszólag sporadikus esetek** | | |
| • Phaeo, neuroblastoma, tüdő cc. | KIF1Bbeta | (2008) |
| • Paraganglioma, erythrocytosis | PHD2 | (2008) |
| • Phaeo, paraganglioma | TMEM127 | (2010) |
| • Phaeo, paraganglioma | SDHA | (2011) |
| • Phaeo, paraganglioma | MAX | (2011) |
| • Phaeo | FH | (2014) |
| • Phaeo | MDH2 | (2015) |
| • Phaeo | GOT2 | (2017) |
| • Phaeo malignus | SLC25A11 | (2018) |



# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – MEN2

- **MEN2 altípusok:**

| SUBTYPE | CLINICAL FEATURES | PROPORTION AFFECTED (%) | AGE AT PRESENTATION (DECADE) |
|---|---|---|---|
| MEN2A | MTC<br>Phaeochromocytoma<br>Hyperparathyroidism | 95-100<br>50<br>10-30 | 3rd<br>(biochemical manifestations of MTC appear between age 5 and 25: mean = 15) |
| MEN2B | MTC<br>Phaeochromocytoma<br>Marfanoid Habitus<br>Mucosal Neuromas | 100<br>50<br>100<br>100 | 1st or 2nd |
| FMTC | MTC | 100 | 4th |

Eng C et al: *JAMA* 276:1575-1579 (1996)

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – VHL

- Von Hippel-Lindau sy
- AD
- Jó és rosszindulatú daganatok
- Prev: 1/36 000
- 100% penetrancia (75év)

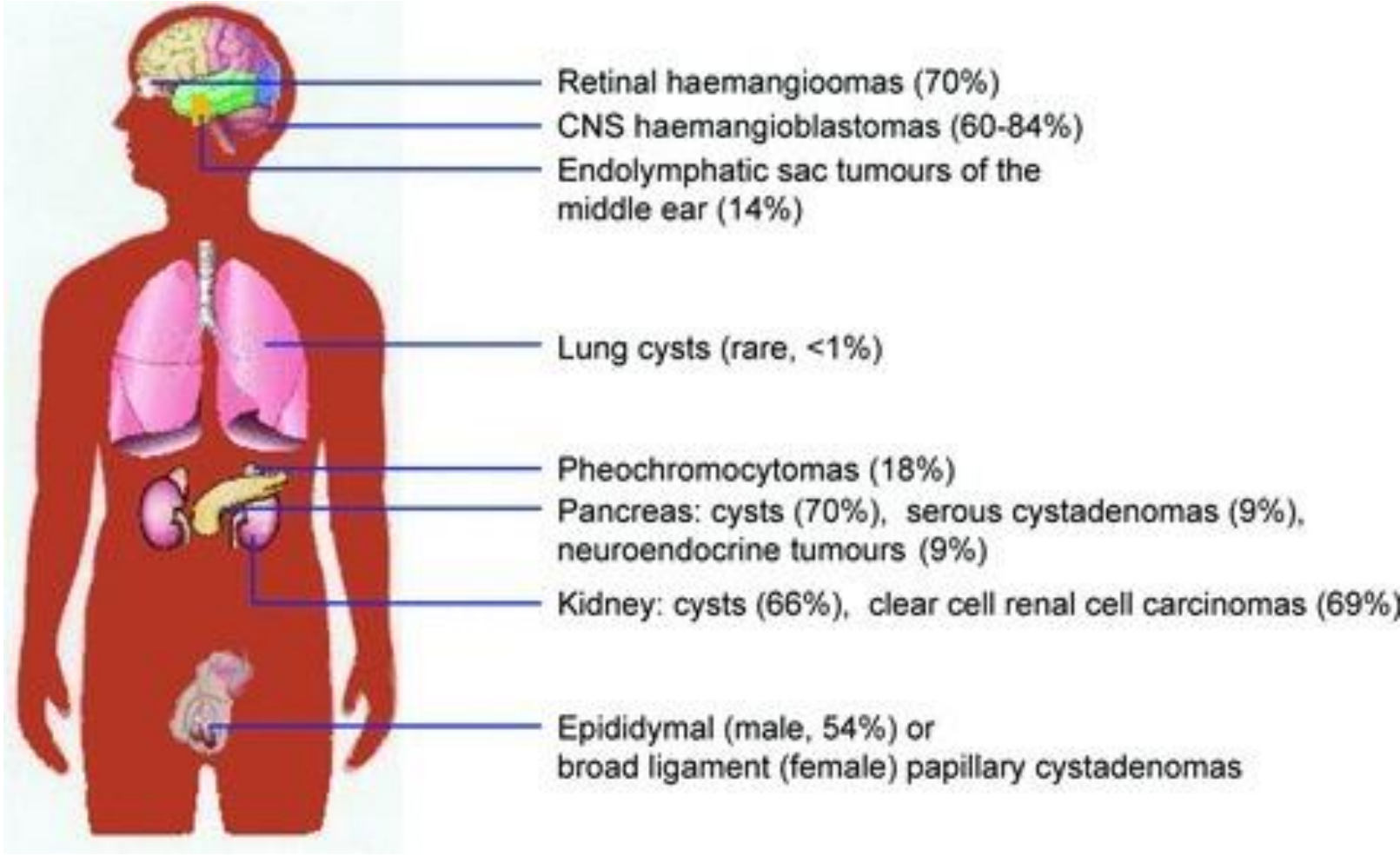
- Osztályozás

1.típus: nincs phaeochromocytoma
2.típus: phaeochromocytoma kockázat
2A: vese carcinoma kis kockázat
2B: vese carcinoma nagy kockázat
2C: csak phaeochromocytoma

- Gén mutáció/deléció

80%-ban familiáris

20% de novo



# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – VHL

- Diagnózis felállítása:

(1) vHL családi anamnézis +

CNS HB/retina angioma v.

PCC v.

ccRCC

(2) Családi anamnézis nélkül

≥ 2 HB v.

≥ 2 visceral tumor v.

1 HB + 1visceral tumor

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – NF1

- Neurofibromatózis 1-es típus, von Recklinghausen bet., AD, Preval: 1/3 000-4 000
- Klinikai Dg: 2/7

1. 
**Cafe Au Lait Spots**
(6 or more, may appear after birth, > 5 mm wide)

2. 
**Axillary or Inguinal freckling**

3. 
**Lisch nodules**
(Iris hamartomas - can only be seen on slit lamp exam)

4. 
**Neurofibromas**
(Skin lesions (nothing to do with the brain)
**Cutan és subcutan**

**NF1 betegek 90%-ában jelen**

5. 
**Optic nerve glioma**

6. 
**Bony defects** Hosszú csöves csontok diszpláziája

7. 
**Family history of NF1**
(First-degree relative)

**Egyéb:**
**Perifériás ideghüvely tumor**
**GIST**
**Rhabdomyosarcoma**
**Emlőrák**
**CML**

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – NF1

- 17q11.2

(58 exon, 12 425 bp, 2839 aa)

- Nincs hotspot

- Penetrancia változó

- Genotípus-fenotípus korreláció

nem jellemző

- **PCC ritka NF1-ben: <6%**

NF1 autopsziás minták alapján: 13%

4. évtizedre jellemző a megjelenésük

Ált. unilaterális

Benignus

(10%: bilaterális, malignus)

PGL: nem jellemző

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – GENETIKAI DIAGNOSZTIKA

| Szindróma | Gén | Felfedezésének éve |
|---|---|---|
| • Neurofibromatosis 1 | NF1 | (1990) |
| • Von Hippel-Lindau | VHL | (1993) |
| • MEN2 | Ret | (1994) |
| • PGL1 | SDHD | (2000) |
| • PGL2 | SDHAF2 | (2010) |
| • PGL3 | SDHC | (2001) |
| • PGL4 | SDHB | (2000) |
| **Látszólag sporadikus esetek** | | |
| • Phaeo, neuroblastoma, tüdő cc. | KIF1Bbeta | (2008) |
| • Paraganglioma, erythrocytosis | PHD2 | (2008) |
| • Phaeo, paraganglioma | TMEM127 | (2010) |
| • Phaeo, paraganglioma | SDHA | (2011) |
| • Phaeo, paraganglioma | MAX | (2011) |
| • Phaeo | FH | (2014) |
| • Phaeo | MDH2 | (2015) |
| • Phaeo | GOT2 | (2017) |
| • Phaeo malignus | SLC25A11 | (2018) |



# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – SDH ASSOCIÁLT PCC/PGL

- SDH associált PCC/PGL/
  Örökletes PCC/PGL
  PGL1-4

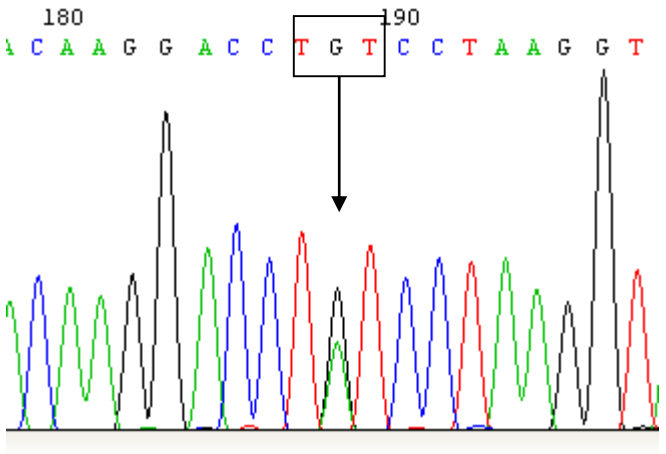
- Ritka
- Általában benignus

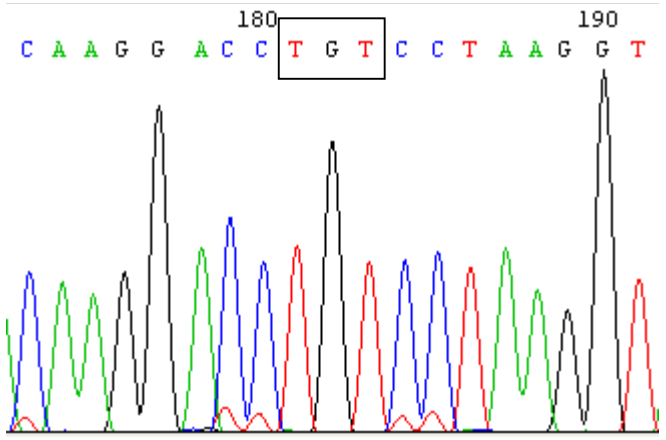
- Kialakulhat egyéb daganatos betegség:
  - GIST
  - Hipofízis adenoma

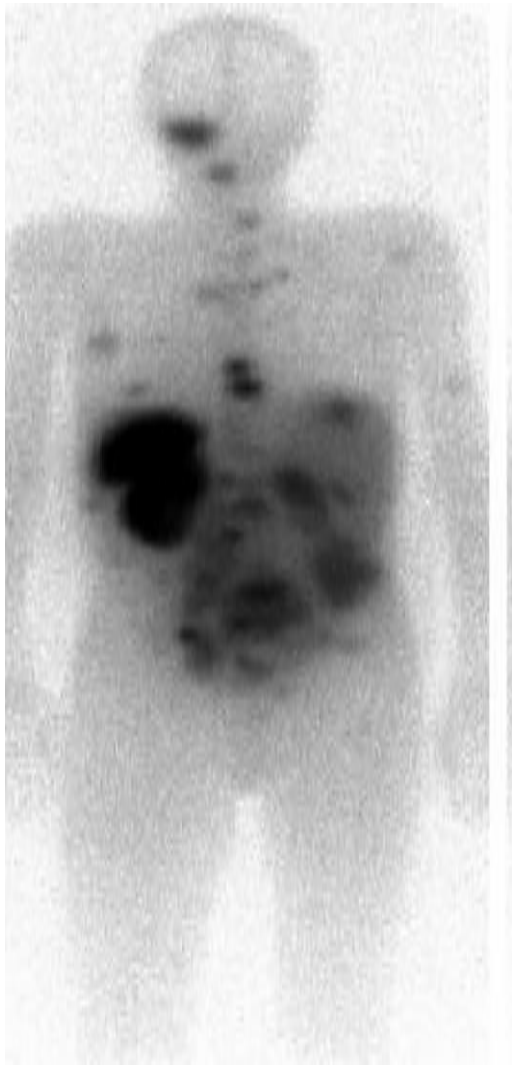
- SDHx gének

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – SDHB

TGT253TAT
(Cys253Tyr)



# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL)

| Mutated Gene | *PGL vs PCC* | *Bilateral PCC or multiple PGL* | *Biochemical phenotype* | *Malignancy risk* | *Transmission* |
|---|---|---|---|---|---|
| RET | PCC | 60% bilateral | Epinephrine | <5% | Autosomal dominant |
| VHL | PCC | 40% bilateral | Norepinephrine | <5% | Autosomal dominant |
| NF1 | PCC | 15% bilateral | Epinephrine | 9% | Autosomal dominant |
| SDHA | PGL | Single | Mixed | Low | Autosomal dominant |
| SDHF2 | PGL(skull base and neck) | 90% multiple | Unclear | Low | Paternal |
| SDHB | PGL | 20% multiple | Norepinephrine/ Dopamine | 34%-97% | Autosomal dominant |
| SDHC | PGL | 20% multiple | Norepinephrine/ Dopamine | Low | Autosomal dominant |
| SDHD | PGL(skull base and neck) | 50% multiple | Norepinephrine/ Dopamine | <5% | Paternal |

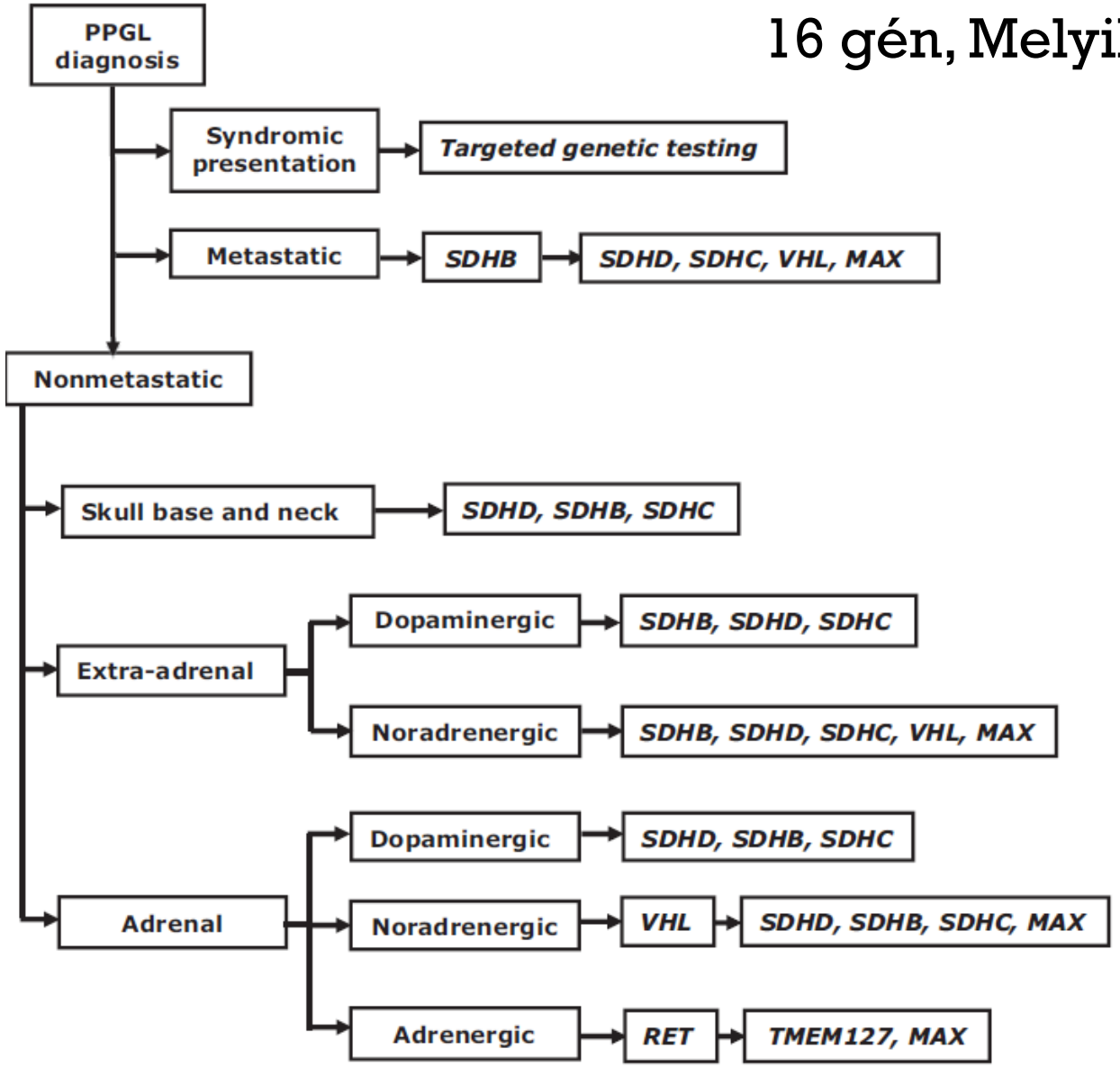
# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – 16 GÉN

| Szindróma | Gén | Felfedezésének éve |
|---|---|---|
| • Neurofibromatosis 1 | NF1 | (1990) |
| • Von Hippel-Lindau | VHL | (1993) |
| • MEN2 | Ret | (1994) |
| • PGL1 | SDHD | (2000) |
| • PGL2 | SDHAF2 | (2010) |
| • PGL3 | SDHC | (2001) |
| • PGL4 | SDHB | (2000) |
| **Látszólag sporadikus esetek** | 16 gén, Melyiket vizsgáljuk? | |
| • Phaeo, neuroblastoma, tüdő cc. | KIF1Bbeta | (2008) |
| • Paraganglioma, erythrocytosis | PHD2 | (2008) |
| • Phaeo, paraganglioma | TMEM127 | (2010) |
| • Phaeo, paraganglioma | SDHA | (2011) |
| • Phaeo, paraganglioma | MAX | (2011) |
| • Phaeo | FH | (2014) |
| • Phaeo | MDH2 | (2015) |
| • Phaeo | GOT2 | (2017) |
| • Phaeo malignus | SLC25A11 | (2018) |

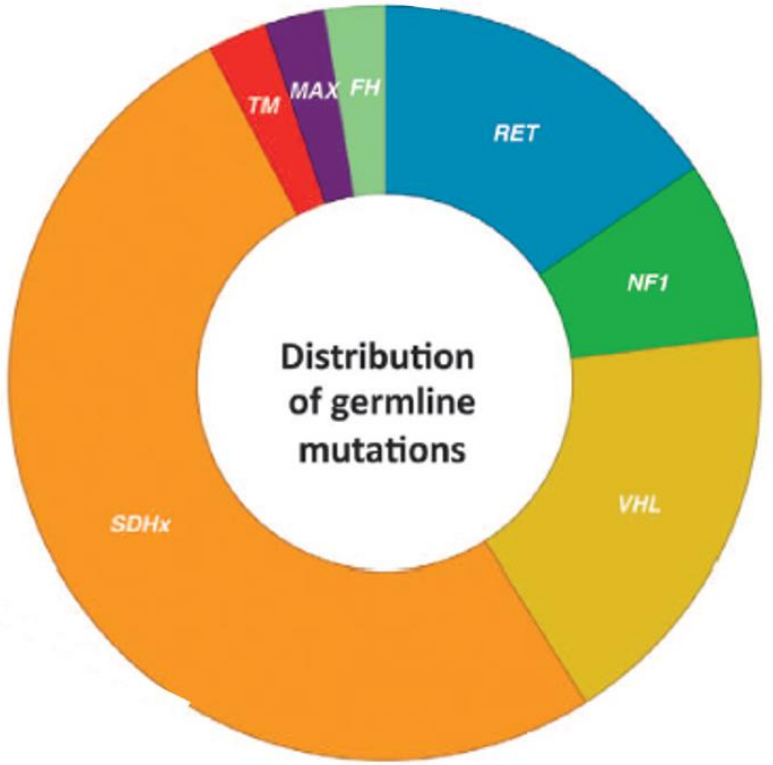


# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – 16 GÉN

16 gén, Melyiket vizsgáljuk?




3. Endocrine Society Clinical Practice Guideline




Lenders et al. 2014

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – ESETISMERTETÉS

- Életkor: 33 éves, férfi
- Tünetek: magasvérnyomás, emelkedett szívfrekvencia, izzadás
- Családi anamnézis: pozitív, kardiovaszkuláris eltérésre (apa pacemakert kapott 35 éves korában)
- Laboratórium: kivizsgálás során egy alkalommal emelkedett katekolamin-metabolit ürítés
- Képalkotó: CT és MR negatív (Magyarországon)
    - Pozitív PET scan (Németországban): aorta bifurkáció mellett 4 cm-es neuroendokrin daganat, paraganglioma
- További kivizsgálás: molekuláris laboratóriumi diagnosztika

# LEHET-E FAMILIÁRIS TUMORSZINDRÓMA? MILYEN GÉNELTÉRÉSEK JÖNNEK SZÓBA:

**MEN2A: *RET* protonkogén vizsgálat**

Érvek mellette: fiatal életkor, katekolamin szekretáló daganat
ellene: nincs medulláris pajzsmirigy cc, (calcitonin normális), nincs hyperparathyreosis

Indokolt vizsgálatok

**VHL: *VHL* géneltérés**

Érvek mellette: fiatal életkor, katekolamin szekretáló daganat
ellene: nincs, mivel a VHL2C típusban csak Phaeo igazolható

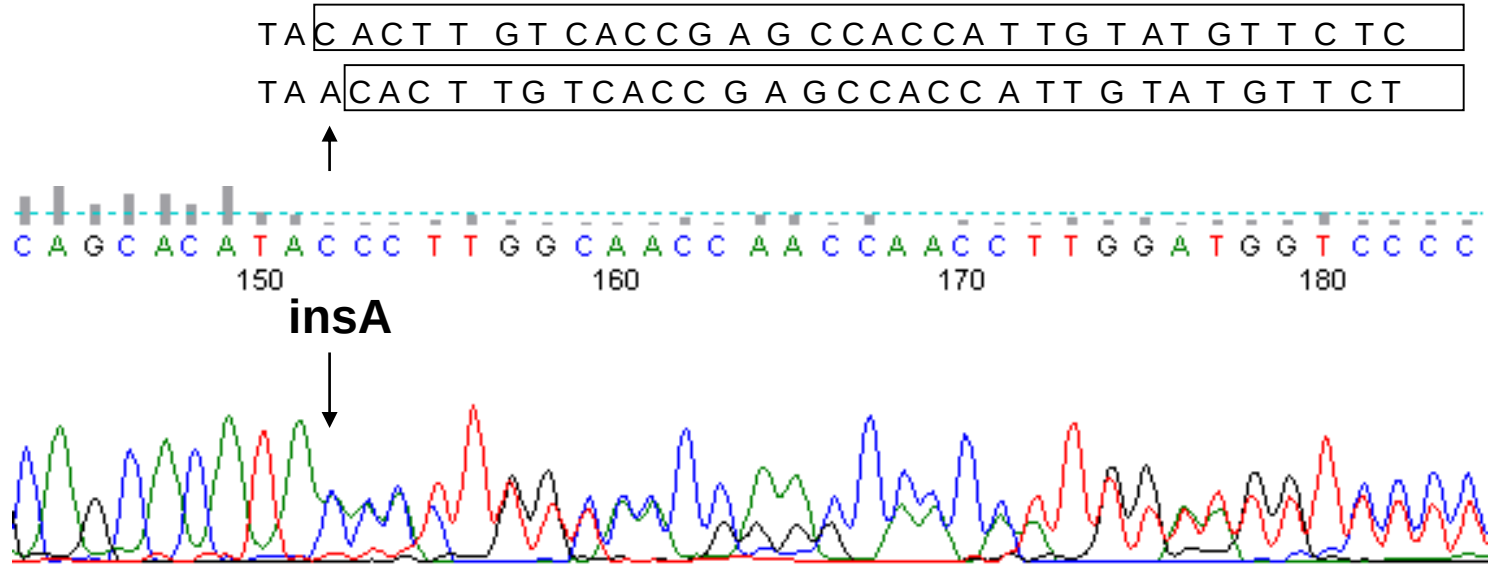
**Öröklődő phaeochromocytóma/paraganglióma szindróma (PGL1-4): *SDHB, SDHD***

Érvek mellette: fiatal életkor, katekolamin szekretáló daganat

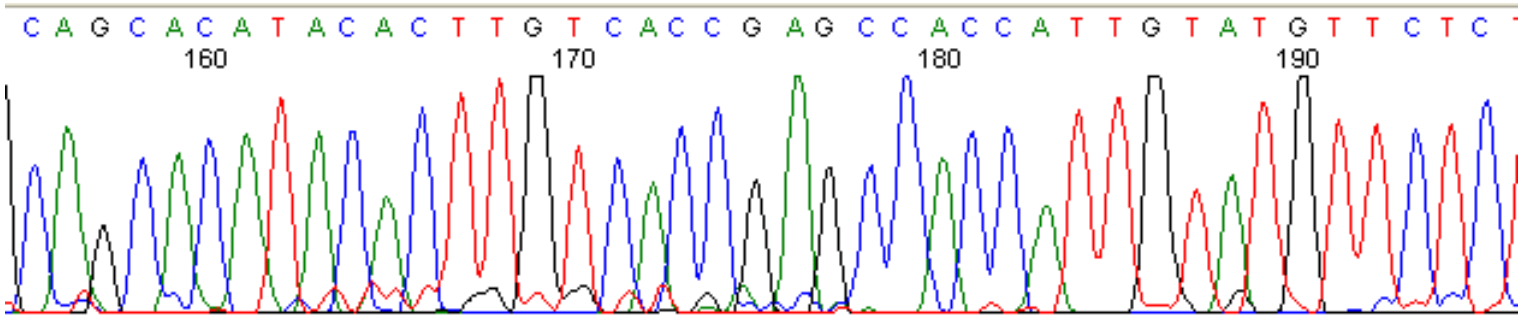
Paraganglióma: extraadrenális phaeochromocytoma, nyaki és intracranialis lokalizációjú is lehet. Vizsgálandó: *SDHB, SDHD* gének intrabdominális és az *SDHC* gén fej-nyaki PGL esetén.

# Végső diagnózis: Öröklődő phaeochromocytóma/paraganglióma szindróma-*SDHD* mutáció

## Kereteltolást okozó (c.147-148 insA) *SDHD* mutáció




Mutáns szekvencia




Normális szekvencia

*Lendvai N, ….és Patócs A.: Orv Hetil. 2009 Apr 5;150(14):645-9.*

**Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika**
**1088 Budapest Szentkirályi u. 46.**
**Endokrinológiai Genetika**
**Osztályvezetõ: Rácz Károly Prof.**
**Tel.:**

**L E L E T**

KBA.....: 00001796293
Beteg neve.....
Születési dátu
Anyja neve....
Lakcím.....
Vizsgálatkérõ
Rendelés ideje ...: 2010.09.13 11:05

**Vizsgálatok**

| Kód | Megnevezés | Menny. | Pont |
|---|---|---|---|
| 28920 | Polimeráz láncreakció (PCR) egy mintában prim | 12 | 21360 |
| 2893A | Bidirekcionális DNS szekvenálás, humán mutáci | 12 | 261408 |
| 28946 | Agarose-gel elektrophoresis | 2 | 1766 |
| 29950 | DNS kivonása biológiai mintából | 1 | 3925 |
| Összesen | | | 288459 |

**Eredmény:**
A beteg vérébõl DNS izolálást követõen az öröklõdõ phaeochromocytóma/paraganglióma szindrómáért felellõ SDHB és SDHD gének exonjait PCR-el történő felsokszorozása után bidirekcionális szekvenálással elemeztük A vizsgálat során **az *SDHB* génben a TGT253TAT (Cys253Tyr) mutációt azonosítottuk.**

**Vélemény**: Az azonosított eltérés ismert, betegség-okozó *SDHB* génmutáció. A betegben recidiváló paragangliómák irányába szűrővizsgálatok végzése javasoltak. A kórkép autoszomális domináns módon öröklődik, az egyenes ági rokonok genetikai szűrővizsgálata indokolt.

A vizsgálatokat validálta: Dr. Patócs Attila
Tudományos munkatárs
Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika
Endokrinológiai Genetika Laboratóriuma
Molekuláris genetika diagnosztikai szakorvos
Tel. 2660926/5577
e-mail: patatt@bel2.sote.hu

Postázva a beküldő orvosnak.

Budapest, 2010. szeptember 23.

# PHEOCHROMOCYTOMA-PARAGANGLIOMA (PCC/PGL) – GENETIKAI VIZSGÁLAT

Minden PCC/PGL esetében indokolt, mivel **>30%** a genetikai meghatározottság

*ha fiatal, ha kétoldali/multifokális, egyéb szindrómára jellemző tünetek*

Genetikai vizsgálat jelentősége:

- Szindróma (MEN2, VHL, NF1) kizárása/meg
- Prognózis
- Esetleges preventív műtét
- Szűrővizsgálatok
- Családtervezés
- Családszűrés

