

## **Molekulargenetische Diagnostik bei**

### **Phäochromozytomen und Paragangliomen**

**RET-Protoonkogen (MEN-2, MIM 164761)**  
**Tumor-Suppressor Gen VHL (MIM 193300)**  
**Succinatdehydrogenase Subunit B-Gen (MIM 185470)**  
**Succinatdehydrogenase Subunit D-Gen (MIM 602690)**

#### **Indikationen:**

- Phäochromozytome - sporadische und familiäre Formen  
- isolierte und syndromische Formen
- Paragangliome
- Familienuntersuchung zur Früherkennung und Prävention

#### **Pathophysiologie und klinische Bedeutung:**

Isolierte Phäochromozytome sind zumeist benigne (90%) katecholaminproduzierende Tumore der Nebenniere. Sie treten zumeist sporadisch auf, in bis zu 25 % der Fälle sind sie hereditär. Die hereditären Phäochromozytome können Bestandteil einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN-2) sein, die durch Mutationen des RET-Protoonkogens verursacht wird. Weitere Ursachen sind die Von Hippel-Lindau'sche Erkrankung (Mutationen des VHL-Gens) und zu einem geringen Anteil die Neurofibromatose Typ 1. Inzwischen konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit Phäochromozytomen Mutationen der Succinatdehydrogenase Untereinheit B und D (SDHB-Gen und SDHD-Gen) aufweisen. Neumann et al. (2002) konnten bei 25% der Patienten mit klinisch und familienanamnestisch „sporadischen“ Phäochromozytomen Mutationen im VHL-Gen (45%), RET-Protoonkogen (MEN-2; 20%), SDHB-Gen (18%) und SDHD-Gen (17%) nachweisen.

Mutationen der SDH-Gene (B,C,D) führen auch zu Tumoren chromaffiner Zellen des Grenzstrangs (Paragangliome). Paragangliome des sympathischen Grenzstrangs können – als Phäochromozytom – in der Nebenniere oder extraadrenal – zumeist im Bauchraum – lokalisiert sein. Sie können Katecholamine produzieren und maligne entarten (10-15%). Die hereditären Formen sind häufig multilokulär und manifestieren sich meist zwischen der 2. und 3. Lebensdekade.

Paraganglien des parasympathischen Grenzstrangs sind hormonell inaktiv, gehen zumeist vom Glomus caroticum aus bzw. sind im Kopf- und Halsbereich lokalisiert.

Das SDHD-Gen unterliegt einem „imprinting“, eine Vererbung wurde bislang nur über den Vater beobachtet. Eine maligne Entartung eines Paraganglioms, dem eine SDHD-Mutation zugrunde liegt, wurde bislang nicht beobachtet.

Mutationen des SDHC-Gens wurden bislang nur bei zwei Familien nachgewiesen.

#### **Von Hippel-Lindau-Syndrom**

Die Von Hippel-Lindau'sche Erkrankung ist eine seltene autosomal dominante Erkrankung, die durch Hämangioblastome des Zentralnervensystems und der Retina, Nierenkarzinome, Phäochromozytome,

Paragangliome, Inselzelltumore der Bauchspeicheldrüse und Tumore des Endolymphsystems des Innenohrs charakterisiert ist, wobei auch mehrere Organe gleichzeitig betroffen sein können. Die Erkrankung wird durch eine Mutation des VHL-Gens ausgelöst, das auf Chromosom 3p25-26 lokalisiert ist. Die Erkrankung hat eine Prävalenz von etwa 1:39.000. Chen et al. (1995) konnten zeigen, dass die Mutationsart bei Patienten mit VHL Typ 1 (ohne Phäochromozytome) und Patienten mit VHL Typ 2 (mit Phäochromozytomen) unterschiedlich ist. Mikrodeletionen/Insertionen, Nonsense-Mutationen oder Deletionen findet man in 56% der Familien mit VHL Typ 1 während Missense-Mutationen 96% der Mutationen ausmachen, die zu VHL Typ 2 führen.

### **SDHB-und SDHD-Gen**

Komplex II (Succinat-Ubiquinon Oxireduktase) ist ein wichtiger Enzymkomplex in der Atmungskette der Mitochondrien und besteht aus vier Untereinheiten: Flavoprotein (SDHA), Iron Sulfur Protein (SDHB), die große (cybL, SDHC) und die kleine (cybS, SDHD) Untereinheit von Cytochrom B. SDHA und SDHB sind die enzymatischen Untereinheiten, und SDHC und SDHD verankern den Komplex in der mitochondrialen Membran. Baysal et al. konnten im Jahr 2000 zeigen, dass Mitochondrien eine wichtige Rolle in der Pathogenese verschiedener Tumoren spielen. Das SDHD-Gen ist auf Chromosom 11q23 lokalisiert und besteht aus 4 Exons, das Gen für SDHB liegt auf Chromosom 1p36.1-p35 und hat 8 Exons. Für den SDHD-Defekt konnte gezeigt werden, dass er sich nur bei Vererbung über den Vater manifestiert.

### **RET-Protoonkogen (MEN-2)**

Die molekulargenetische Diagnostik zum Ausschluß von Mutationen im RET-Protoonkogen (MEN-2) wird in einem speziellen Informationsblatt für diese Erkrankung beschrieben, das Sie ebenfalls in unserem Labor anfordern können.

### **Methode:**

DNA-Extraktion, PCR und Sequenzierung der 3 Exons des VHL-Gens, der 8 Exons des SDHB-Gens und der 4 Exons des SDHD-Gens sowie der jeweiligen Exon-Intron-Übergänge  
Sequenzierung der Exons 10, 11, 13-16 des RET-Protoonkogens  
Komplette Deletionen sowie partielle Deletionen des VHL-Gens werden mit dem MLPA-Kit (MRC-Holland) untersucht.

### **Untersuchungsmaterial:**

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

**Dauer der Untersuchung:** 8 Wochen

### **Literatur**

Baysal B E et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma (2000) Science 287: 848-851

Chen F et al. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype (1995) Hum Mut 5: 66-75

Maher E A & Eng C The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma (2002) Hum Mol Genet 11(20): 2347-2354

Neumann H P H et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma (2002) New Eng J Med 346: 1459-1466

Die angegebene Literatur können Sie per Fax oder E-mail in unserem Labor anfordern. **Stand 02/2005**