

HEREDITÄRT

FEOKROMOCYTOM/PARAGANGLIOM:

Nationella rekommendationer för genetisk utredning av paragangliom/feokromocytom samt kontrollprogram för friska anlagsbärare av ett anlag i *SDHx*-, *TMEM127* och *MAX*-generna

Version 2.0

Arbetsgruppen för endokrina buktumörer. 2022-05-25

Karin Filipsson (Endokrinologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund) och **Kristina Linder Ekberg** (Endokrinologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna),

Oliver Gimm (Endokrinkirurg, Linköpings Universitetssjukhus), och **Andreas Muth** (Avd. för Kirurgi, Inst. f. Kliniska Vetenskaper, Sahlgrenska Akademin vid Göteborgs Universitet, Endokrin- och sarkomkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset),

Anna Kistner och **Magnus Tengvar** (Bild och Funktion, vuxenradiolog, Medicinsk strålningsfysik och Nuklearmedicin, Karolinska Universitetssjukhus)

Sandra Diaz Ruiz (Bild och Funktion, barnradiolog, Karolinska Universitetssjukhus),

Anders Elmgren (Klinisk Kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset)

Johan Svensson (Barnendokrinolog, Karolinska Universitetssjukhus och Skånes universitetssjukhus) och **Anders Tidblad** (barnendokrinolog, Karolinska Universitetssjukhus)

Lalle Hammarstedt Nordenvall (Öronläkare, ME Huvud hals lunga hud på Tema Cancer Karolinska Universitetssjukhus)

Christofer Juhlin (Klin Patologi, Karolinska Universitetssjukhus),

Ekaterina Kuchinskaya och **Emma Tham** (Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhus),

Referensgruppen: NVP Binjuretumörer

INNEHÅLL

SAMMANFATTNING.....	3
1. Allmänt om de nationella riktlinjerna.....	4
1.1 Underlag till riktlinjerna	4
1.2 Övergripande mål	4
1.3 Målgrupp.....	4
1.4 Metod 2017 och uppdatering 2021.....	4
2. Information om paragangliom/feokromocytom och allmänt om <i>SDHx</i> , <i>TMEM127</i> och <i>MAX</i>	5
2.1 Diagnoskoder	5
2.2 Generell beskrivning av diagnos och symtom vid FEO/PGL.....	6
2.3 Morbiditet och mortalitet.....	7
2.4 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom - allmänt.....	8
2.5 Funktion av <i>SDHx</i> -generna i mitokondriell sjukdom och PGL/FEO	9
2.6 Funktion av <i>TMEM127</i> och <i>MAX</i>	10
<i>TMEM127</i>	10
<i>MAX</i>	10
3. Specifik information om <i>SDHx</i> , <i>TMEM127</i> och <i>MAX</i>	11
3.1 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – <i>SDHA</i>	11
3.2 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom - <i>SDHB</i>	11
3.3 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom - <i>SDHC</i>	13
3.4 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – <i>SDHD</i>	14
3.5 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – <i>SDHAF2</i>	15
3.6 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – <i>TMEM127</i>	16
3.7 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – <i>MAX</i>	17
3.8 Penetrans vid patogen variant i <i>SDHx</i>	17
<i>SDHB</i>	17
<i>SDHD</i>	18
<i>SDHC</i> , <i>SDHA</i> , <i>SDHAF2</i> och <i>TMEM127</i>	19
4. Genetisk testning av patienter med FEO/PGL och misstanke om anlag i <i>SDHx</i> , <i>TMEM127</i> eller <i>MAX</i>	19
4.1 Triagering av paragangliom/feokromocytom på klinisk patologi	19
4.2 Genetisk testning av patienter med FEO/PGL.....	20
4.3 Genetisk testning av friska anhöriga	21
4.4 Genetisk testning av barn.....	22
5. Kontrollprogram för anlagsbärare av patogen <i>SDHx</i> , <i>TMEM127</i> eller <i>MAX</i> variant...22	
5.1 Översikt av kontroller hos anlagsbärande släktingar	22
5.2 Biokemiska kontroller	24
5.3 Radiologiska kontroller	25
5.4 Kvalitetsregister	26
6. Referenser.....	26
Länkar till NF1 riktlinjer	26
6.1 Underlag till riktlinjerna 2017	33

SAMMANFATTNING

- Sammanfattningsvis rekommenderas genetisk testning av alla fall av PGL/FEO oavsett ålder eller familjehistoria
- Genetisk testning bör omfatta *VHL*, *RET*, *SDHB*, *SDHD*, *SDHA*, *SDHC*, *SDHAF2*, *TMEM127*, *MAX* och gärna *NF1*, *EGLN1* och *EPAS1*. De sista tre generna är kopplade till neurofibromatos typ 1 respektive erythrocytos som båda ofta diagnosticeras kliniskt. Kunskap saknas om övriga gener som rekommenderas analys inom ramen för forskningsstudier.
- Kontrollprogram (version 20220525) för friska individer med genetiskt verifierad säkert patogen variant i *SHDx*, *TMEM127* eller *MAX* som har en nära släkting med paragangliom eller en individ med tre nära släktingar med FEO/ PGL. Kontrollerna rekommenderas senast från 18 år eller tidigare enligt individuell bedömning (se 5.1, 5.2 och 5.3).

Gen	Biokemisk screening*	MR kontroller ¶	Klinisk kontrollintervall	Referens
<i>SDHB</i>	Årlig	HK-MR vartannat år.	2år	(Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Heesterman et al. 2013, Jaspersion et al. 2014, Daniel et al. 2016, Tufton et al. 2016, Saie et al. 2021)
<i>SDHD</i> , <i>SDHAF2</i> om varianten nedärvd från far	Årlig	HK-MR vartannat år. Kan glesas ut till var 3:e år om inga fynd	2år	(Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Heesterman et al. 2013, Jaspersion et al. 2014, Daniel et al. 2016, Saie et al. 2021)
<i>SDHD</i> , <i>SDHAF2</i> om varianten nedärvd från mor	En mätning	En HK-MR. Om normal, inga ytterligare kontroller	En kontroll	(Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Jaspersion et al. 2014, Daniel et al. 2016, Saie et al. 2021)
<i>SDHA</i> <i>SDHC</i> <i>TMEM127</i> <i>MAX</i>	Årlig	HK-MR vartannat år. Kan glesas ut till var 3:e år om inga fynd	2-3år	SDHC: (Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Jaspersion et al. 2014, Daniel et al. 2016, Saie et al. 2021)
Individ som har tre nära släktingar med FEO/PGL [§] utan känd genetisk orsak	Årlig	HK-MR vartannat år. Kan glesas ut till var 3:e -5:e år om inga fynd	2-3år	inga

*Biokemisk screening bör omfatta metoxikatekolaminer (normetanefrin eller metanefrin även benämnda metoxiadrenalin, metoxinoradrenalin samt metoxityramin) i plasma eller urin.

¶Helkropp-MR (HK-MR) enligt särskilt protokoll, (se 5.3 för detaljer).

^SMed tre nära släktingar menas tre personer som är förstegradssläktingar till varandra och till personen som erbjuds kontroller. T.ex. skulle en person som har ett syskon, en förälder och ett syskon till föräldern med PGL/FEO (ex bror, mor och moster) men där genetisk orsak inte har påvisats hos familjen erbjudas kontroller

1. Allmänt om de nationella riktlinjerna

1.1 Underlag till riktlinjerna

Utrednings och uppföljningsprogram för patienter och anlagsbärare finns avseende *NF1* (se NF1 länkar under referenser), *RET* (Vårdprogram för tyroideacancer via RCC) och *VHL* (Binderup et al. 2013). År 2017 saknades dock nationella riktlinjer för genetisk utredning och uppföljning av patienter samt friska anlagsbärare av de gener som upptäckts efter år 2000, där de vanligast muterade generna finns i succinat-dehydrogenaskomplexet (*SDHA*, *SDHB*, *SHDC*, *SDHD* och *SDHAF2*, nedan refererade till som *SDHx*) samt *MAX* och *TMEM127*.

1.2 Övergripande mål

Det övergripande målet med dessa nationella riktlinjer är att nå jämlik och god uppföljning av personer som är friska bärare av ett *SDHx/MAX/TMEM127*-anlag och som därmed har en ökad risk att utveckla FEO/PGL.

1.3 Målgrupp

De nationella riktlinjerna riktar sig i första hand till vårdpersonal.

En patientansvarig läkare bör alltid utses. Patienten och dennes närstående bör alltid informeras om att de nationella riktlinjerna för *SDHx/MAX/TMEM127*-bärare finns. De kan också fungera som ett stöd för individen.

1.4 Metod 2017 och uppdatering 2021

När dessa riktlinjer skrevs (2017) utfördes en omfattande litteratursökning i PubMed med orden "pheochromocytoma" eller "paraganglioma" och "SDHx", eller specifika gennamn med tillägg av andra sökord för att specifikt hitta information om t.ex. mortalitet. Data sammanställdes och GRADE-systemet (Guyatt et al. 2008) användes för att värdera tillgänglig kunskap. Då *SDHx*-tillstånd är sällsynta, finns inga randomiserade studier, utan enbart fallbeskrivningar och retrospektiva uppföljningar av mindre kohorter utan att hänsyn kan tas till andra varierande faktorer. Detta innebär att allt innehåll i detta dokument är GRADE 1. Längst bak i bilagan finns en lista över de frågor vi sökte svara på i detta dokument.

En uppdatering av nedanstående delar av riktlinjerna har gjorts 2021 med en ny litteratursökning inom nedan listade delar av riktlinjerna samt efter multidisciplinär diskussion hösten 2021.

Sammanfattning: Tabell 1

3 Specifik information om SDHx, TMEM127 och MAX:

3.2 SDHB, 3.3. SDHC, 3.7 TMEM127,
3.8 Penetrans

4 Genetisk testning:

4.1 ny! Triagering av paragangliom på klinisk patologi;
4.2 och 4.3 uppdatering

5 Kontrollprogram för anlagsbärare av patogen SDHx, TMEM127 eller MAX variant:

5.1, 5.2, 5.3 uppdaterade

2. Information om paragangliom/feokromocytom och allmänt om *SDHx*, *TMEM127* och *MAX*

2.1 Diagnoskoder

ICD-10

Friska anlagsbärare:

Z83.4: Andra endokrina sjukdomar, nutritionsrubbningar och ämnesomsättningssjukdomar i familjeanamnesen

Z80.8: Andra specificerade maligna tumörer i familjeanamnesen

Individer med tidigare FEO/PGL som är nu friska:

Z85.8: Malign tumör i andra specificerade organ och organsystem i den egna sjukhistorien

Z86.3: Endokrina sjukdomar, nutritionsrubbningar och ämnesomsättningssjukdomar i den egna sjukhistorien

Om individen insjuknar:

D35.0: Benign tumör i binjure

C74.1: Malign tumör i binjuremärgen

E27.5 Binjuremärgshyperfunktion

D44.1: Tumör av osäker eller okänd natur i binjure

D35.5: Benign tumör i glomus caroticum

C75.4: Malign tumör i glomus caroticum

D44.6: Tumör av osäker eller okänd natur i glomus caroticum

D35.6: Benign tumör i aortic body (aortanära körtel) och andra paraganglier

C75.5: Malign tumör i aortic body (aortanära körtel) och andra paraganglier

D44.7: Tumör av osäker eller okänd natur i aortic body (aortanära körtel) och andra paraganglier

OMIM

Paragangliomas 1 (*SDHD*) 168000

Paragangliomas 2 (*SDHAF2*) 601650

Paragangliomas 3 (*SDHC*) 605373

Paragangliomas 4 (*SDHB*) 115310

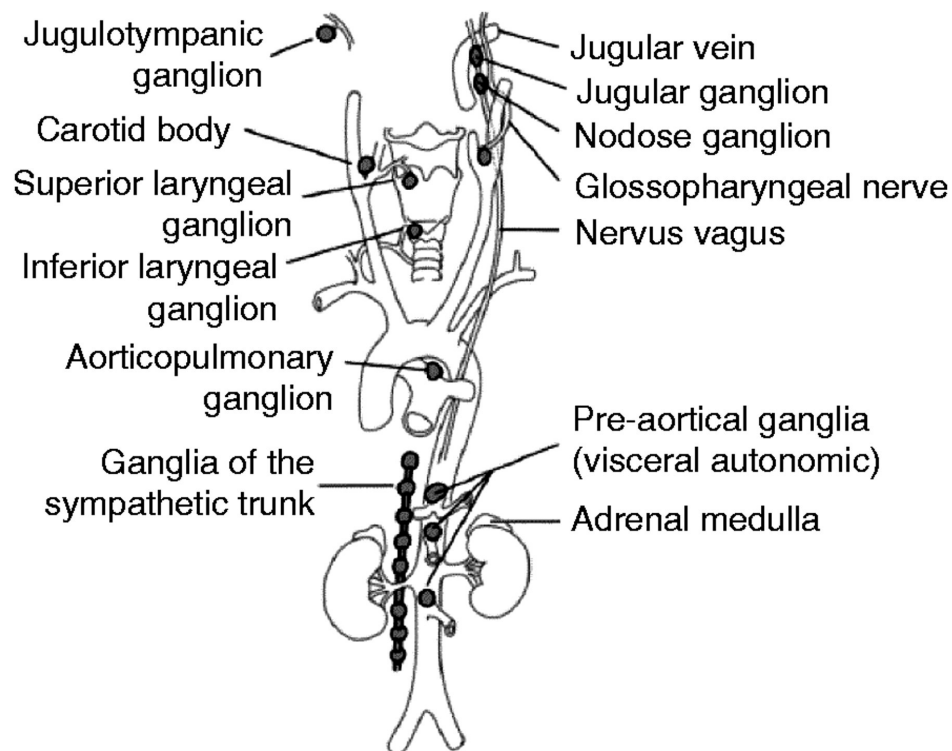
Paragangliomas 5 (*SDHA*) 614165

Pheochromocytoma (*RET, VHL, SDHB, SDHD, KIF1B, TMEM127, GDNF, MAX*) 171300

2.2 Generell beskrivning av diagnos och symtom vid FEO/PGL

Feokromocytom och paragangliom (FEO/PGL) är ovanliga tumörer utgående från kromaffin vävnad i binjuremärgen (benämns feokromocytom, FEO) eller sympatiska eller parasympatiska paraganglia. Den ökade cellmassan kan överproducera hormoner (adrenalin, noradrenalin eller deras prekursor: dopamin) som kan mätas i plasma eller urin.

Hormonproducerande FEO/PGL är vanligen lokaliserade till binjuremärgen, thorax, buken eller bäckenet. Produktion av katekolaminer kan leda till symtom såsom högt blodtryck (konstant eller intermittent), huvudvärk, episodisk svettning, hjärtklappning, blekhet, ångest och i värsta fall synkope, hjärtinfarkt eller död. Hormonproducerande PGL i urinblåsan kan orsaka hematuri och/eller ökat blodtryck efter miktion. Icke-hormonproducerande PGL återfinns vanligen i huvud-halsregionen och kan ge symtom lokalt pga tryck på omgivande nerver. Dessa symtom kan t.ex. vara hörselnedsättning, pulsatil tinnitus, hosta, heshet, sväljningssvårigheter, facialispares, smärta eller avvikande tungmotorik.



Figur 1: Vanliga lokalisationer på FEO/PGL (Welanders et al. 2011), modifierad från (Lips et al. 2006).

Patogena *SDHx*-varianter har även rapporterats vid klarcellig njurcancer, gastrointestinal stromacellstumör (GIST) samt i hypofystrumörer, se nedan för mer detaljer.

I vissa fall förekommer andra symptom som för tankarna till ett särskilt syndrom. Exempel på dessa är Neurofibromatos typ 1 (NF1, incidens 1/3000, där 0,1% - 5,7% utvecklar FEO); Multipel Endokrin Neoplasi typ 2 (MEN2, incidens 1/100 000; ca 35 - 50% får FEO) och von

Hippel Lindau syndrom (VHL, incidens 1/36 000, 10–20% får FEO vilket definitionsmässigt klassas som VHL typ 2, VHL typ 2c har FEO som enda manifestation). Rekommendationer för uppföljning av friska bärare av anlag i *NFI*, *RET* och *VHL* finns (se referenser under 1.1) och behandlas därför inte i dessa riktlinjer.

Diagnos på hormonproducerande FEO/PGL ställs med klinisk undersökning inklusive blodtryckskontroll samt mätning av fria metanefriner i plasma eller dygnsurin, medan diagnos på icke-hormonproducerande PGL kräver radiologi (MR, CT, PET, scintigrafi).

2.3 Morbiditet och mortalitet

Retrospektiva data talar för att hormonproducerande FEO och PGL är associerade med ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Denna risk normaliseras efter operation. Data från fysiologiska experiment pekar mot skadliga effekter från katekolaminer på det kardiovaskulära systemet med hypertoni och hjärtsvikt, diskuteras i (Adameova et al. 2009, Stolk et al. 2013). Obduktionsstudier föreslår att upp till 50% av PGL går oupptäckta (Sutton et al. 1981, Stenstrom et al. 1986). Stolk et al utförde en retrospektiv case-control studie av 109 FEO och PGL där kardiovaskulära händelser upp till 5 år innan diagnos dokumenterades. Gruppen som diagnostiserades med FEO hade högre förekomst av kardiovaskulära händelser, 13,8% (95%CI 7,9 - 21,6%), jämfört mot matchade kontroller, 1,1% (95%CI 0,1-3,9%). Hos FEO noterades sju fall av hjärtinfarkt, fyra fall av angina samt fem fall av stroke / TIA (Stolk et al. 2013). Från anesthesiologer finns flera rapporter om hög morbiditet och mortalitet associerat med FEO/PGL t ex hemodynamisk kris och organsvikt vid nyupptäckt sjukdom (Baraka 2011). Data från två retrospektiva genomgångar tyder på en återställd eller minskad kardiovaskulär risk efter radikal operation (Khorram-Manesh et al. 2006, Timmers et al. 2008). De kardiovaskulära konsekvenserna av ett icke-upptäckt sympatiskt PGL borde vara samma som ett icke-upptäckt FEO.

Konsekvenserna av ett icke-upptäckt parasympatiskt PGL, som oftast finns på halsen, beror på lokala komplikationer (fram för allt nerver och kärl). Även om majoriteten av dessa tumörer är godartade är morbiditeten hög (Corssmit et al. 2014). Många författare rekommenderar en så kallad "wait-and-see" strategi. Behandling (kirurgi, radioterapi, embolisering, stenting) rekommenderas vid progression eller misstänkt metastasering (Corssmit et al. 2014).

En bidragande orsak till ökad dödlighet hos FEO/PGL är metastaserad sjukdom som förekommer hos 5 - 13% av FEO (Goldstein et al. 1999, DeLellis 2004, Mannelli et al. 2009), 15 - 23% av sympatiska/hormonproducerande PGL (O'Riordain et al. 1996, Goldstein et al. 1999, Mannelli et al. 2009), och 2 - 20% av parasympatiska PGL (DeLellis 2004, Mannelli et al. 2009). Femårs-överlevnaden vid metastaserad sjukdom är cirka 50 - 60% (Lee et al. 2002, Chrisoulidou et al. 2007, Goffredo et al. 2013, Jimenez et al. 2013). Det är okänt om tidig kirurgisk intervention förhindrar metastasering och leder till förbättrat utfall. Metastasering har således beskrivits som en bidragande faktor hos en hög proportion av dödsfall orsakade av FEO/PGL. Metastasrisken skiljer sig mellan olika gener där *SDHB*-anlag är känd som en betydande riskfaktor för att utveckla metastaserat FEO/PGL (Khorram-Manesh et al. 2006) och där metastasrisken påverkar överlevnaden (Turkova et al. 2016), se även nedan under

varje gen. Den förväntade överlevnaden hos patienter med FEO/PGL är lägre än för matchade kontrollpopulationer. Bidragande orsaker är komplikationer under anestesi/operation/graviditet, utvecklandet av metastaserat FEO/PGL samt ökad risk för andra maligniteter (Khorram-Manesh et al. 2006, Timmers et al. 2008, Baraka 2013).

2.4 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom - allmänt

Cirka 30% av alla PGL/FEO orsakas av konstitutionella anlag och är ärftliga (Welander et al. 2014). Hereditära PGL/FEO förekommer hos 1 – 2/1 000 000 individer och ärvs autosomt dominant med nedsatt penetrans. I vissa fall förekommer maternell prägling vilket innebär att den maternella allelen stängs av och därför manifesteras sjukdomen enbart om den muterade allelen ärvs från en far.

Att dessa tumörer kan ha en ärftlig bakgrund har varit känt länge. Listan på gener där ärftliga eller somatiska varianter är kopplade till utveckling av FEO/PGL har vuxit de senaste åren (Tabell 1).

Tabell 1: Gener som kan orsaka hereditär feokromocytom och paragangliom, modifierad från (Stenman 2016)

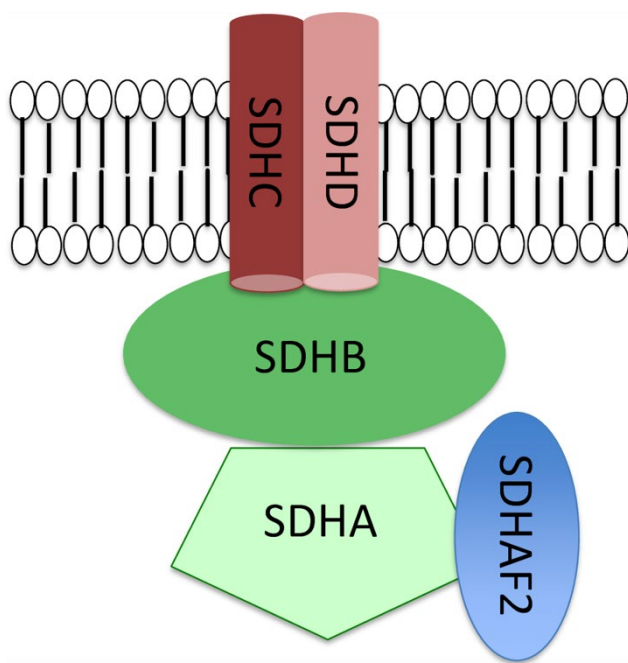
Gen/kromosom	Syndrom	Prevalens (konstitutionell)	Prevalens (somatisk)	Penetrans av PGL	Original referens
<i>EGLN1</i> 1q42.2	Erythrocytos	<1%	0%	<6%	(Ladroue et al. 2008)
<i>EPAS1</i> 2p21	Erythrocytos	<<1% (ffa. somatisk mosaicism)	5%	Ganska hög?	(Zhuang et al. 2012)
<i>MAX</i> 14q23.3	-	1-2%	1%	Okänd	(Comino-Mendez et al. 2011)
<i>NF1</i> 17q11.2	NF1	3%	15-25%	1-6%	(Xu et al. 1992)
<i>RET</i> 10q11.21	MEN2	5,3%	5%	50% (FEO)	(Donis-Keller et al. 1993, Mulligan et al. 1993)
<i>SDHA</i> / 5p15.33	PGL5	1%	0%	1 – 10%	(Burnichon et al. 2010)
<i>SDHAF2</i> / 11q12.2	PGL2	<1%	0%	Okänd **	(Bayley et al. 2010)
<i>SDHB</i> 1p36.13	PGL4	8%	0%	30%	(Astuti et al. 2001)
<i>SDHC</i> 1q23.3	PGL3	<1%	0%	<10%	(Niemann et al. 2000)
<i>SDHD</i> 11q23.1	PGL1	7,1%	0%	80%/0%**	(Baysal et al. 2000, Gimm et al. 2000)
<i>TMEM 127</i> 2q11.2	-	1-2%	0%	Okänd	(Qin et al. 2010)
<i>VHL</i> 3p25.3	vHL	13%	9%	10-30%	(Richards et al. 1993, Crossey et al. 1994)

**Maternell prägling

Enstaka individer och/eller familjer med FEO/PGL har rapporterats med konstitutionella patogena varianter i *MEN1* (Dackiw et al. 1999), *BAP1* (Wadt et al. 2012), *EGLN2/PHD1* (Yang et al. 2015), *KIF1B* (Schlisio et al. 2008), *KMT2D* (Juhlin et al. 2015), *MDH2* (Cascon et al. 2015). Några fall med FEO/PGL och germline FH rapporterades 2014 (Castro-Vega et al. 2014), men större uppföljningsstudier påvisade inga FEO/PGL bland 382 *FH*-bärare varför sambandet får anses liten (Forde et al. 2020, Sanchez-Heras et al. 2020). Dessutom förekommer somatiska mutationer i dessa gener i 34% av sporadiska FEO/PGL (Welanders et al. 2014). Nyare kandidatgener som har publicerats i enstaka fall inkluderar *REXO2* (Laitman et al. 2020), *IDH3B* (Remacha et al. 2017) och *DLST* (Remacha et al. 2019). Då evidens saknas rekommenderas f.n. inte klinisk testning av dessa.

2.5 Funktion av SDHx-generna i mitokondriell sjukdom och PGL/FEO

SDHx-generna är nukleära gener vars proteiner tillsammans bildar succinatdehydrogenas, även benämnt elektrontransportkomplex II. Proteinkomplexet katalyserar omvandlingen av succinat till fumarat i trikarboxylsyra-cykeln (TCA) samt överför elektroner till co-enzym Q i respirationens elektron-transportkedja. SDHA och SDHB utgör den katalytiska delen medan SDHD och SDHC är två hydrofobiska proteiner som håller komplexet vid mitokondriens innermembran. Det finns totalt ytterligare fyra proteiner (som kodas av generna *SDHAF1-4*) som bidrar till bildningen av komplex II.



Figur 2: SDHA och SDHB utgör den katalyserande delen av komplex II i cytosolen och innehåller en kovalent bindning till FAD respektive tre järn-svavelkluster. SDHC och SDHD är hydrofobiska proteiner som tillsammans binder en hem-molekyl och spänner över mitokondriens inre cellmembran. SDHAF2 hjälper till att bilda komplex II.

Hereditära FEO/PGL orsakas av en patogen variant i en *SDHx*-gen som ärvs autosomalt dominant och medför en ökad risk för FEO/PGL. Bialleliska anlag (sammansatta heterozygota eller homozygota) i *SDHA*, *SDHB*, *SDHD* eller *SDHAF1* orsakar medfödd mitokondriell leukencefalomyopati med eller utan kardiomyopati och kan diagnosticeras med enzymaktivitetstester på muskelbiopsier som visar på brist på komplex II-funktion (Renkema

et al. 2015). Om ett barn diagnosticeras med bi-alleliska anlag i *SDHx*, är deras föräldrar heterozygota bärare av varsitt *SDHx*-anlag. Därför skulle föräldrarna i teorin kunna ha en ökad risk att utveckla FEO/PGL. Inga fall av FEO/PGL hos anlagsbärande föräldrar har hittills publicerats. Detta skulle kunna bero på nedsatt penetrans (d.v.s. att inte alla anlagsbärare utvecklar FEO/PGL) eller att olika typer av varianter orsakar mitokondriell sjukdom respektive FEO/PGL. Dock i minst två fall har en frisk förälder varit bärare av en patogen variant (i *SDHA* eller *SDHB*) som har tidigare rapporterats vid hereditär PGL (Renkema et al. 2015, Gronborg et al. 2017). För att komplicera bilden ytterligare finns två familjer rapporterade med en autosomt dominant nedärvd mitokondriell sjukdom orsakad av en heterozygot patogen variant i *SDHA* (Birch-Machin et al. 2000, Courage et al. 2017).

SDHx-generna anses vara tumörsuppressorgener eftersom tumörerna brukar uppvisa förlust av den friska allelen, så kallad "loss-of-heterozygosity, LOH" (Baysal et al. 2000, Gimenez-Roqueplo et al. 2003, Lopez-Jimenez et al. 2008, Burnichon et al. 2010). Detta leder till en total förlust av SDH-enzymaktivitet (Douwes Dekker et al. 2003, Gimenez-Roqueplo et al. 2003). Immunohistokemi (IHC) på tumörvävnad (FEO/PGL, GIST eller annan *SDHx*-orsakad tumör) visar förlust av *SDHB* (eller *SDHA* om *SDHA*-anlag) proteinuttryck (van Nederveen et al. 2009, Korpershoek et al. 2011, Papatomas et al. 2015). Dessa tumörer visar även överuttryck av *SDHD*-protein i tumörcellerna jämfört med normalvävnad och *SDHD*-IHC kan användas som ett komplement vid tolkningen av IHC-resultatet (Menara et al. 2015). Det är ofullständigt utrett varför förlust av SDH aktivitet orsakar FEO/PGL.

2.6 Funktion av *TMEM127* och *MAX*

TMEM127

TMEM127 är en klassisk tumörsuppressorgen och man har observerat förlust av wild-typ allel i tumörvävnad från patienter med germline varianter i genen. *TMEM127*-proteinet innehåller 238 aminosyror med fyra transmembrana domäner. Microarray-baserade expressionsanalyser har visat att genexpressionen av *TMEM127* muterade tumörer liknar PGL/FEO med ärftliga patogena *NF1* och *RET* varianter. Det har visats att *TMEM127* begränsar mTORC1 aktivering och att *TMEM127* upptar samma intracellulära domäner som aktiv mTOR (Qin et al. 2010).

MAX

Proteinet *MAX* är en transkriptionsfaktor som reglerar genuttryck efter heterodimerisering med *MYC* (aktivering) eller *MXD1* (repression) och påverkar därigenom celltillväxt, differentiering och apoptos. *MAX* är en tumörsuppressorgen där trunkerande varianter förmodas hämma proteinets bromsande effekt på *MYC*-beroende cellomvandling (Burnichon et al. 2012). *MAX* muterade PGL/FEO uppvisar en intermediär differentieringsgrad (Qin et al. 2014).

3. Specifik information om SDHx, TMEM127 och MAX

3.1 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – SDHA

Förekomst

Patogena varianter i *SDHA* har påvisats vid 2% av alla totalt 445 *SDHx*-orsakade PGL (Evenepoel et al. 2015). Det finns <10 fall beskrivna i litteraturen (Burnichon et al. 2010, Korpershoek et al. 2011, Welander et al. 2013). Inget fall är beskrivet med familjehistoria för PGL.

Ålder

Yngsta fallet diagnosticerat vid 20 års ålder, äldsta 55 år, median 37 år (Burnichon et al. 2010, Korpershoek et al. 2011, Welander et al. 2013).

Lokalisation, hormonproduktion och metastasrisk:

Både FEO och PGL (i vagus, carotis, thorax, buk) har beskrivits vid *SDHA*-anlag. Majoriteten av tumörerna är hormonproducerande och har en icke metastaserad fenotyp under relativt kort uppföljningstid, men PGL med lymfkörtelmetastasering finns beskriven (Burnichon et al. 2010, Korpershoek et al. 2011, Welander et al. 2013).

Associerade tumörer

10 - 15% av alla gastrointestinala stromacellstumörer (GIST), är så kallade "wild-type", dvs har ingen *KIT* eller *PDGFRA* mutation. De flesta av dessa saknar *SDHx*-uttryck och inom denna grupp så förklaras ca 30 - 47% av nedärvd patogen variant i *SDHA* genen (Miettinen et al. 2014, Evenepoel et al. 2015). Dessa GIST tumörer är belägna i magsäcken, ofta multifokala, uppvisar låg proliferation och kan efter många år metastasera till levern men har god prognos. Förekommer företrädesvis hos barn och unga vuxna (Miettinen et al. 2014, Pantaleo et al. 2015). Hypofysadenom har även beskrivits i sällsynta fall (Dwight et al. 2013).

3.2 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom - SDHB

Förekomst

I osekterade fall av PGL/FEO, har patogena varianter i *SDHB* påvisats hos 8,4 - 10%. Och av alla SDHx utgjorde anlag i *SDHB* 38% (Cascon et al. 2009, Buffet et al. 2012). Totalt finns 270 unika patogena varianter i minst 424 individer rapporterade i *SDHB* LOVD-databasen i september 2016 (Bayley et al. 2005).

Ålder

Medelåldern vid diagnos hos *SDHB*-bärare är 31,7år (3 - 75år). FEO diagnostiseras ofta tidigare (medelålder 27,4år) än huvud/hals PGL (42,3år).

Lokalisation, hormonproduktion och metastasrisk

SDHB-orsakade tumörer kan förekomma från bäcken till skallbas. 20 - 25% har FEO i binjuren; 50% har PGL i thorax, buken eller bäckenet (urinblåsan vanlig lokalisation) och 2030% har huvud-hals PGL. De flesta insjuknar i en tumör, men 20 - 25% får multifokala tumörer. FEO och PGL i buk/thorax är ofta hormonproducerande.

Olika studier har visat en risk för metastatisk sjukdom på 30 - 70%, men flera av dessa inkluderade indexpatienter som hade diagnosticerats med metastaserad sjukdom och därmed är risken i dessa tidiga studier ofta överskattad (Schovanek et al. 2014). Detsamma gäller om man inkluderar indexfallen i statistiken då risken för metastaser blir falskt högt: 30,6% livstidsrisk vid 80år (Andrews et al. 2018) eller 23% prevalens hos *SDHB* bärare med manifest sjukdom jämfört med 13% hos släktingarna (van Hulsteijn et al. 2012). I en holländsk population rapporterades enbart en 4% risk för metastaser (van Hulsteijn et al. 2014) och i stor kohort med 398 anlagsbärande släktingar var metastasrisken 4,2% vid 60 år (Andrews et al. 2018). Ett par studier har visat att metastasrisken kan påverka överlevnaden hos *SDHB*-bärare: två retrospektiva kohortstudier som inkluderade metastaserat FEO/PGL beskrev en genomsnittlig ålder vid insjuknad med *SDHB* disseminerad FEO/PGL som 36 ($\pm 11,3$) respektive 31 (± 16) år. Amar et al. visade på en medianöverlevnad från diagnos av metastaserat *SDHB* FEO/PGL på 42 (95%CI 35 - 79) månader och en 5 års överlevnad på 36% (95%CI 0,15 - 0,57) (Amar et al. 2007). Turkova et al. beräknade överlevnad från syndromdebut hos *SDHB* bärare; 5årsöverlevnaden var 91,8% (95%CI 82,6 - 96,2) och 10-års-överlevnad 75,5% (63,5 - 84,1) (Turkova et al. 2016).

Associerade tumörer

Upp till 14% insjuknar i klarcellig njurcancer, enligt Andrews 2018 är livstidsrisken hos anlagsbärande släktingar 4% vid 60år. 2% får GIST och även fall med papillär thyroideacancer (uppskattad livstidsrisk till 60år 1,5% (Andrews et al. 2018)) och hypofysadenom förekommer (Neumann et al. 2004, Benn et al. 2015). Bland alla SDHx-negativa tumörer, förekommer patogena varianter i *SDHB* i 25% av alla GIST, 83% av all njurcancer och 25% av alla SDHx-orsakade hypofysadenom (Evenepoel et al. 2015).

3.3 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom - SDHC

Förekomst

SDHC varianter har rapporterats hos ca 2% av oselektade fall med PGL och förekommer oftare vid huvud/hals PGL (4% av 121st) än FEO (0% av 371st) (Schiavi et al. 2005, Buffet et al. 2012). Av alla molekyllärt verifierade PGL-fall, har 8 - 10% patogena varianter i *SDHC* (Buffet et al. 2012, Evenepoel et al. 2015).

2017 fanns totalt 61 patienter beskrivna i litteraturen med kliniska data från 48 olika familjer. Dessa individer hade totalt 78 PGL-tumörer. Det finns ingen känd genotyp-fenotyp korrelation.

Ålder

Medianåldern för insjuknande hos indexpatienter med *SDHC*-anlag är 33 år med en spridning mellan 12 och 62 år (Schiavi et al. 2005, Gill et al. 2013, Else et al. 2014). Det yngsta rapporterade indexfallet var en 12-årig flicka med GIST i ventrikeln som senare utvecklade njurcancer men inga PGL (Gill et al. 2013). Den yngsta individen med PGL var en 15-årig flicka med ett unilateralt glomus jugularis PGL (Else et al. 2014). Det äldsta beskrivna indexfallet med tillgänglig klinisk information var 62 år med en glomus jugularistumör (Schiavi et al. 2005).

Lokalisation och hormonproduktion

Majoriteten (77%) hade huvud-hals-PGL, 12% thorakala PGL, 5% buk PGL, 3% FEO. De flesta insjuknade i en tumör, men 26% hade multipla PGL-tumörer. Ungefär 20% av tumörerna var hormonproducerande, oftast noradrenalin, men även dopamin och adrenalin. De hormonproducerande tumörerna låg vanligtvis i thorax eller buken, men i enstaka fall fanns hormonproducerande huvud-hals-PGL (Niemann et al. 2003, Bayley et al. 2009).

Associerade tumörer

Enstaka individer insjuknar även i andra tumörer. Dessa inkluderar tre GIST (två i ventrikeln diagnosticerade vid 12 år resp 20 år och ett retroperitonealt vid 30 år) ((Pasini et al. 2008, Gill et al. 2013) och en njurcancer 22år (Gill et al. 2013). På basis av bortfall av SDHB proteinuttryck på immunohistokemi är det sannolikt att i alla fall GIST och njurcancer är kopplade till patogena varianter i *SDHC* (Gill et al. 2013). I en sammanställning av SDHxnegativa tumörer förekom patogena varianter i *SDHC* vid 16% av alla GIST, 10% av all njurcancer och 25% av alla hypofysadenom (Evenepoel et al. 2015). Övriga tumörer som har beskrivits hos enstaka *SDHC*-bärare har en osäker koppling till *SDHC*-anlag: bröstcancer vid 44 år ((Baysal et al. 2004); ett makro-prolaktinom vid 60 år (Lopez-Jimenez et al. 2008); ett meningeom vid 68 år (Peczowska et al. 2008) och en coloncancer vid 57år (Illouz et al. 2012).

Metastaserisk

4% av de rapporterade fallen av PGL hade metastaser. En hade ett glomus caroticus-PGL med en lymfkörtelmetastas vid 31 år ((Niemann et al. 2003); en hade ett mediastinalt PGL med kot/bäcken- och möjligen lungmetastaser vid 51 år (Bickmann et al. 2014) och en hade ett PGL i hjärtat med en lungmetastas (Millar et al. 2014). I en nyare större studie med 91 SDHC-bärare inklusive 46 indexpatienter hade 20% metastaserad sjukdom (Williams et al. 2021).

3.4 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – SDHD

Förekomst

6,2% av alla FEO/PGL har patogena varianter i *SDHD*, vilket representerar ca 35 - 38% av alla *SDHx*-orsakade PGL (Buffet et al. 2012, Evenepoel et al. 2015). Hereditär PGL orsakad av *SDHD* nedärvs autosomt dominant, men uppvisar maternell prägling vilket innebär att den maternella allelen inte uttrycks och följaktligen kan sjukdomen enbart manifesteras om den nedärvs från en far.

Ålder

Medianåldern för insjuknande hos indexpatienter med *SDHD*-anlag varierar i olika studier till 28 - 36 år med en spridning mellan 7 - 68 år (Schiavi et al. 2005, Benn et al. 2006, Ricketts et al. 2010). Enligt en studie diagnosticerades *SDHD*-orsakad FEO tidigare 27,4 år (3 - 75 år) än huvud/hals-PGL 42,3 år (9 - 75 år) hos indexpatienter (Ricketts et al. 2010). Enligt Neumann et al., var medelåldern bland indexfallen 30,6 år och hos screenade anlagsbärande släktingar (21 st) 32,4 år (Neumann et al. 2004). I en senare studie på 159 släktingar i Trentino-området i Italien med patogena varianter i *SDHD* nedärvd från fadern var medelåldern vid diagnos 45,8 år (15 - 82 år) (Schiavi et al. 2012).

Lokalisation och hormonproduktion

Ca 80% av alla *SDHD*-bärare med tumörer har huvud/hals PGL och i flera studier har många (66 - 74%) multipla tumörer (Neumann et al. 2004, Schiavi et al. 2005, Schiavi et al. 2012), även om en studie beskrev multipla tumörer i 23% av fallen (Ricketts et al. 2010). Förekomsten av FEO varierar mellan olika studier från 0,7% (1/138 individer (Schiavi et al. 2012)) till 53% (18/34 individer, (Neumann et al. 2004)). Detsamma gäller förekomst av thorakala eller buk/bäcken PGL som har rapporterats hos 4/262 italienska individer (1,5%) och 13/34 (38%) hos tyska/franska/polska familjer (Neumann et al. 2004, Schiavi et al. 2012). Således är majoriteten av tumörerna icke-hormonproducerande i de flesta sammanställningarna.

Associerade sjukdomar

Andra tumörer såsom njurcancer, GIST, hypofysadenom och tyreoidcancer har rapporterats i ett mindre antal fall med *SDHD*-anlag. Av alla *SDHx*-GIST (n=55) hade 11% en patogen *SDHD* variant; av alla *SDHx*-njurcancer (n=30), hade 7% en patogen *SDHD* variant och 38% av sju hypofysadenom hade en patogen *SDHD* variant (Evenepoel et al. 2015). I de sammanställningarna med fokus på FEO/PGL, har enstaka associerade tumörer rapporterats. En patient hade papillär tyreoidcancer vid 26 år (Neumann et al. 2004); en hade njurcancer (Ricketts et al. 2010).

Metastaserisk

SDHD-FEO/PGL har en låg risk för metastatisk sjukdom, men uppföljningstiden är kort och inga prospektiva studier finns. Inga metastaserade tumörer rapporterades av Neumann 2004 (Neumann et al. 2004). I övriga studier förekom metastaserad sjukdom hos 2/27 (7,4%) (Benn et al. 2006); 2/98 (2%) (Ricketts et al. 2010) och 2/153 (1,3%) (Schiavi et al. 2012). I en meta-analys var prevalensen av metastaserad sjukdom 4% hos alla anlagsbärare samt 3% hos anlagsbärare som redan hade manifest sjukdom (van Hulsteijn et al. 2012). van Hulsteijn et al utförde även en retrospektiv studie som undersökte överlevnad hos bärare av *SDHD*-anlag; resultaten visade att anlagsbärare inte hade kortare överlevnad jämfört mot en normal kontrollgrupp. Hos totalt 275 undersökta *SDHD*-positiva patienter noterades 18 dödsfall. FEO/PGL bedömdes som orsak till död hos två av dessa patienter (van Hulsteijn et al. 2015).

3.5 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – *SDHAF2*

Förekomst

0,3% av alla *SDHx*-orsakade PGL beror på patogena varianter i *SDHAF2* (Evenepoel et al. 2015), således är denna gen en sällsynt orsak till hereditära PGL. Eftersom så få fall finns rapporterade, är patogeniciteten av de påvisade varianterna inte alltid säkerställd, varför resultaten från fallbeskrivningarna måste tolkas med försiktighet. I Holland och Spanien har en foundervariant påvisats NM_017841.2: c.232G>A (p.Gly78Arg). Liksom *SDHD*, uppvisar *SDHAF2* autosomt dominant nedärvning med maternell prägling.

Ålder

Medelålder för diagnos i den nederländska populationen är 33 (22-47år) (Kunst et al. 2011, Hensen et al. 2012).

Lokalisation och hormonproduktion

Huvud/hals PGL representerar nästan alla rapporterade tumörer, där glomus caroticum är den vanligaste lokaliseringen (Bayley et al. 2010, Kunst et al. 2011). 74 - 91% i den nederländska och spanska populationen med samma foundervariant har multipla tumörer (Bayley et al. 2010, Kunst et al. 2011, Hensen et al. 2012). Det finns en irländsk studie där två patienter med unilateral FEO utan familjehistoria hade samma variant i 3'UTR i *SDHAF2*

(NM_017841.2:c.*12C>T) som tolkades som sjukdomsorsakande (Casey et al. 2014), vilket talar för att FEO/PGL kan förekomma vid olika lokaliseringer även vid *SDHAF2*-anlag

Associerade tumörer och metastasrisk

Inga associerade tumörer eller maligna tumör har rapporterats (Bayley et al. 2010, Kunst et al. 2011, Hensen et al. 2012, Casey et al. 2014). Inga fall av GIST, njurcancer eller hypofystrumörer har rapporterats ha patogena varianter i *SDHAF2* (Evenepoel et al. 2015).

3.6 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – *TMEM127*

Förekomst

I osekterade fall har 0,6 - 2% av alla PGL/FEO haft patogena varianter i *TMEM127*. Det är dock oklart hur många patienter med ett medfött anlag i *TMEM127* som utvecklar PGL/FEO.

Ålder

Medelåldern bland indexpatienter i en stor studie som omfattade 110 index fall med *TMEM127* var 45 år (21 - 84 år) (Armaiz-Pena et al. 2021). Däremot verkar det finnas en viss variation och 10% i en sammanställning av 28 patienter hade en debut före 36 års ålder (Abermil et al. 2012). I en artikel baserad på en stor familj med 6 generationer uppskattades penetransen till 3% mellan 21 - 30 år, 15% 31-40 år, 24% vid 41-50 år och 32% vid 51-65 år och kontroller rekommenderades från och med 22 års ålder ((Toledo et al. 2015). Familjehistoria har rapporterats i cirka 15% av fallen.

Lokalisation, hormonproduktion och metastasrisk

Majoriteten (>95%) av tumörerna utvecklas i binjuren (85 %), cirka 10% utvecklar PGL. Bilaterala eller multipla tumörer verkar finnas i cirka 33% (Welander et al. 2011, Abermil et al. 2012, Toledo et al. 2015, Armaiz-Pena et al. 2021). Metastasrisken anses vara mindre än 5% (Abermil et al. 2012, Armaiz-Pena et al. 2021).

Associerade tumörer

Patienter med *TMEM127*-anlag har även en ökad risk att utveckla njurcancer. I den senaste studien av Armaiz-Pena, et al. (2021) utvecklade 5,4% njurcancer (Armaiz-Pena et al. 2021). Klarcellig typ var mer vanlig men även papillär njurcancer har rapporterats. Ingen metastaserande njurcancer har rapporterats. Medfödda *TMEM127* varianter har rapporterats i lite mindre än 2% av patienter med njurcancer (där cirka hälften utgjordes av patienter med misstanke på genetisk predisposition men utan känd genetisk orsak) (Qin et al. 2014).

3.7 Förekomst och orsaker till paragangliom/feokromocytom – MAX

Förekomst

Patogena varianter i *MAX* som en orsak till FEO påvisades först av Comino-Mendez et al 2011. Författarna presenterade totalt nio patienter med FEO och patogena konstitutionella varianter i *MAX* (Comino-Mendez et al. 2011). I en uppföljande studie från 17 olika centra analyserades 1694 patienter med FEO/PGL utan känd genetisk predisposition. En patogen *MAX*-variant (inklusive en deletion av hela *MAX*-genen) påvisades hos 19 patienter (1,1%) (Burnichon et al. 2012). Utöver dessa studier finns endast arbeten med enstaka fallbeskrivningar publicerade.

Ålder

Hos ovanstående 28 patienter var medianåldern vid diagnos 33 år och spridningen 13 - 58 år.

Lokalisation, hormonproduktion och metastasrisk

21/28 patienter hade multipla PCC, 4/29 utvecklade PGL i thorax och/eller buken. H&N PGL påvisades ej. 4/28 patienter hade metastaserad sjukdom. Jämfört med *RET*, *NFI* och *TMEM127* relaterade PCC/PGL så har de med *MAX*-anlag en lägre produktion av adrenalin medan noradrenalin ligger på samma nivå (Burnichon et al. 2012).

Associerade tumörer

Renalt onkocytom har beskrivits hos två patienter med *MAX*-anlag i oberoende publikationer (Burnichon et al. 2012, Korpershoek et al. 2016).

3.8 Penetrans vid patogen variant i *SDHx*

SDHB

Penetransen för *SDHB*-anlag skiljer sig kraftigt i litteraturen. Tidiga studier rapporterade en livstidspenetrans för *SDHB* på upp till 100% (Neumann et al. 2004, Benn et al. 2006). Dessa studier baserades till stor del på index-patienter med begränsad inklusion av anhöriga, vilket leder till en selektionsbias och en överskattning av risken att insjukna. Senare material med exklusion av indexfallen och systematisk testning av familjemedlemmar har givit livstidspenetrans på runt 30 % (Hes et al. 2010, Schiavi et al. 2010, Rijken et al. 2016). Nyare, prospektiva studier visade att 12-22% av asymptomatiske bärare av ett *SDHB*-anlag utvecklade PGL som upptäcktes på MR-kontroller vilket ytterligare bekräftar bilden av lägre penetrans, även om uppföljningstiden var kort (4-9 år) (Heesterman et al. 2013, Jaspersen et al. 2014, Tufton et al. 2016, Andrews et al. 2018). Penetransen hos anlagsbärande barn har uppskattats till 0% vid 5 år, 0,3% vid 10 år, 1,2% vid 16 år och 2,5% vid 18 år (Andrews et al. 2018).

Tabell 2: Penetrans vid *SDHB*-anlag

Studie år	Penetrans							Indexfall resp. anlagsbärande släktingar
	20 år	30 år	40 år	50 år	60 år	70 år	80 år	
Neumann 2004	30%		55%		95%		100%	25 familjer Indexfall n=25, släktingar n=28
Benn 2006	10%		45%		75%		80%	43 familjer Indexfall n=43, släktingar n=39.
Solis 2009		23%	35%					En familj Indexfall n=1 Släktingar n=41
Ricketts 2010	20%		40%		70%			160 familjer Indexfall n= 125 släktingar n=170
Schiavi 2010			8%				30%	24 familjer släktingar n=135
Hes 2010				26%				En familj. Indexfall n=1 Släktingar n=14
Rijken 2015			4%	9%	15%	21%		En familj. Indexfall n=1 Släktingar n=16
Andrews 2018	2,5% (18år)				22%			275 indexfall + 398 släktingar
Benn 2018							22%	Livstidsrisk hos 377 oselektade bärare med PGL samt populationsfrekvensen enligt ExAc (ingen ålder angiven)

Referenser till tabell 2: Andrews, 2018 #251;Benn, 2006 #18;Benn, 2018 #280;Hes, 2010 #103;Neumann, 2004 #102;Ricketts, 2010 #27;Schiavi, 2010 #105;Solis, 2009 #101 }

SDHD

Penetransberäkningar för *SDHD* bärare är svårare eftersom *SDHD* är maternellt präglat vilket innebär att sjukdomen manifesteras i princip uteslutande om genen ärvs från fader. En

anlagsbärande moder för dock genen vidare, och på så sätt kan sjukdomen hoppa över generationer (Taschner et al. 2001, Neumann et al. 2008).

I tidigare studier, har precis som vid *SDHB*, uppskattningarna av penetransen baserats på inklusion av många indexfall vilket leder till en överskattning av risken att insjukna. Dessa studier har visat en penetrans på 48 - 50% vid 30 års ålder och 71 - 86% vid 50 - 60 års ålder (Neumann et al. 2004, Benn et al. 2006, Ricketts et al. 2010). Senare studier som inkluderade framförallt screenade släktingar utan indexfallen har visat lägre penetrans: 18,2% vid 30 års ålder, 50,3% vid 50 års ålder och 80,6% 70 års ålder (Schiavi et al. 2012) eller 43% vid 60 år (Andrews et al. 2018). Penetransen hos barn har uppskattats till 0% vid 5år, 0% vid 10år, 0% vid 16år och 8,1% vid 18år (Andrews et al. 2018).

SDHC, SDHA, SDHAF2 och TMEM127

Antalet bärare av *SDHC* är färre och därför är penetransberäkningar osäkra. Enligt Andrews 2018 som inkluderade 43 bärare (26 indexpatienter och 17 släktingar) var risken 25% vid 60 år (Andrews et al. 2018). Williams et al rapporterade en kumulativ risk på 40% vid 40 år och 94% vid 60 år hos indexpatienterna men 8% respektive 16% hos anlagsbärande släktingar (Williams et al. 2021), vilket sannolikt är en mer korrekt uppskattning och stämmer bättre med uppskattningen på 8,3% livstidsrisk av *SDHC*-bärare från en oselekerad population (Benn et al. 2018).

Penetransen för *SDHA* har uppskattats vara låg i studier som utgår från oselekerade paragangliomfall: 1,7% livstidsrisk (Benn et al. 2018) eller från populationsstudier 0,1-4,9% (Maniam et al. 2018) medan studier som utgår från familjer remitterade för genetisk testning och där familjemedlemmar testades via klinisk genetik har uppskattat en livstidsrisk på 10% för familjemedlemmarna (exkluderande indexpatienten) (van der Tuin et al. 2018).

Penetransen för *SDHAF2*, *TMEM127* och *MAX* går inte att beräkna säkert då antalet publicerade/kända fall är för få. En stor studie rapporterade familjehistoria hos cirka 15% av patienterna med *TMEM127*-mutation (Armaiz-Pena et al. 2021) och i en stor familj, fanns en livstidsrisk på 32% vid 65 år hos anlagsbärande släktingar (Toledo et al. 2015).

4. Genetisk testning av patienter med FEO/PGL och misstanke om anlag i *SDHx*, *TMEM127* eller *MAX*

4.1 Triagering av paragangliom/feokromocytom på klinisk patologi

Idag utförs immunohistokemi (IHC) på de flesta PGL/FEO. Om tumören uppvisar bortfall av *SDHB* och/eller *SDHA* kan detta bero på en somatisk eller konstitutionell mutation i en *SDH*-gen. 90% av alla PGL med patogen *SDH*-B, C, D, AF2-variant visar förlust av *SDHB* proteinuttryck med normal *SDHA* färgning (Papathomas et al. 2015). Ofta förekommer ett

ökat uttryck av SDHD vid patogen *SHDB*-variant (Menara et al. 2015). 75% (3 av 4) tumörer med patogen *SDHA*-variant uppvisade förlust av SDHA-proteinuttryck på IHC. Däremot fanns normalt SDHB/SDHA-proteinuttryck hos 93% av icke-*SDHx*-muterade PGL (Papathomas et al. 2015).

Många laboratorier gör idag även IHC med antikropp mot CAIX (talar starkt för VHL-aberration) och inhibin-alpha (talar starkt för pseudo-hypoxikluster-relaterad åkomma) (Pinato et al. 2013, Mete et al. 2021). Det finns även histologiska tecken som kan tala för en VHL-mutation eller en SDHx-aberration (Asa 2020).

4.2 Genetisk testning av patienter med FEO/PGL

Totalt sett anses ca 30% av alla fall av FEO/PGL orsakas av konstitutionella (medfödda) patogena varianter (Benn et al. 2006, Burnichon et al. 2009, Mannelli et al. 2009). Aktuella europeiska riktlinjer rekommenderar att genetisk testning bör övervägas hos alla patienter med FEO/PGL oavsett ålder och familjehistoria (Lenders et al. 2014, Plouin et al. 2016). Ung debutålder, syndromatiska manifestationer, multipla tumörer, metastaserad sjukdom och/eller familjehistoria för FEO/PGL eller associerade tumörer ökar sannolikheten att hitta en genetisk orsak (Mannelli et al. 2009). I en sporadisk population med enbart en PGL eller FEO utan familjehistoria eller syndromatisk manifestation påvisades medfödda varianter hos 14% totalt, varav 29% hos patienter med PGL och 4,5% med FEO (Curras-Freixes et al. 2015). I en svensk studie påvisades medfödda predisponerande anlag hos 5,6% av alla sporadiska FEO, de flesta i *SDHB* (Muth et al. 2012). En italiensk studie visade dock ingen skillnad i mutationsfrekvens mellan sporadiska FEO/sympatiska PGL jämfört med sporadiska huvud/hals PGL (11% respektive 14% hade en patogen variant) (Mannelli et al. 2009). I en meta-analys som inkluderade 5031 sporadiska FEO/PGL, förekom konstitutionella patogena anlag hos 11 - 13% (Brito et al. 2015). Somatiska patogena varianter i samma gener förekommer hos cirka 34% av alla sporadiska FEO/PGL (Welander et al. 2014) och är vanligare vid FEO (48,5%) jämfört med PGL (32%) (Curras-Freixes et al. 2015)). Således är sannolikheten lägre att påvisa en konstitutionell patogen variant vid till synes sporadiskt FEO, men av dessa, har de flesta ett *SDHB*-anlag som medför en ökad risk för njurcancer och metastatisk sjukdom, vilket skulle motivera genetisk testning hos alla.

Box 1: Genetisk testning av indexpatienter med FEO/PGL:

Sammanfattningsvis rekommenderas genetisk testning av alla fall av FEO/PGL oavsett ålder eller familjehistoria.

Tidigare rekommenderades riktad genetisk testning enligt den kliniska profilen (tumörlokalisering, hormonproduktion och förekomst av metastaser), men idag görs en analys av alla misstänkta gener med en genpanel som är billigare och snabbare än att testa en gen i taget. Eftersom stora deletioner representerar 11 - 19% av alla patogena varianter i *SDHB*, *SDHC* och *SDHD* (samt upp till 30% i *VHL*) och hos enstaka fall av MAX bör analysen även innehålla ett deletionstest av dessa gener.

Genetisk testning sker på blodprov taget i EDTA-rör som skickas till Klinisk Genetik vid närmaste universitetssjukhus för DNA isolering och analys med en panel som bör omfatta *VHL*, *RET*, *SDHB*, *SDHD*, *SDHA*, *SDHC*, *SDHAF2*, *TMEM127*, *MAX* och gärna *NF1*, *EGLN1* och *EPAS1*. De sista tre generna är kopplade till neurofibromatos typ 1 respektive erythrocytos som båda ofta diagnosticeras kliniskt. Notera att *EPAS1* förekommer oftast som somatisk mosaicism och är således inte ärftlig. Ett alternativ till genetisk testning på blodprov är istället genetisk analys på DNA isolerat från ett tumörprov, helst på färskfruset material eftersom många patogena varianter är deletioner eller duplikationer som är svårare att detektera i FFPE-material. Om en patogen variant påvisas i tumör-DNA bör ett blodprov analyseras för den påvisade varianten för att fastslå om den är medfödd och kan vara nedärvd med risk för släktingar eller om den är somatisk. Samma panelanalys som ovan kan utföras på tumör-DNA.

I vissa gener förekommer foundervarianter, t.ex. p.Asp92Tyr i *SDHD* som förekom hos 66 - 72% av alla patienter med PGL (Hensen et al. 2011, Hensen et al. 2012) eller p.Gly78Arg i *SDHAF2* som har påvisats i flera nederländska familjer (Kunst et al. 2011) och i en spansk familj (Bayley et al. 2010). Avseende *SDHB* finns en holländsk foundervariant: c.423+1G>A (Hensen et al. 2012). I Spanien förekommer deletion av exon 1 och c.166_170delCCTA ofta i *SDHB* (Cascon et al. 2008, Cascon et al. 2009) och i *SDHD* finns en spansk foundervariant c.129G>A (Cascon et al. 2009).

Om en säker patogen variant påvisas kan nära släktingar erbjudas anlagstest (se vidare i punkt 2.3). Om en oklar variant eller troligen patogen variant påvisas och om det finns andra släktingar i familjen som insjuknat, så kan så kallad segregationsanalys övervägas. Denna görs då på prov från släktingar som insjuknat i en tumör relaterat till aktuell gen. Denna familjeutredning kan skötas av närmaste klinisk genetiska mottagning. Om en nära släkting med PGL inte är bärare av samma anlag, talar det emot att den är sjukdomsorsakande. Det går däremot inte att säkert bevisa att en oklar variant är sjukdomsorsakande om alla sjuka i familjen bär på varianten. Då får familjen följas utifrån släkträdets utseende. Om möjligt kan vidare utredning göras med immunohistokemi (IHC) på tumörmaterial för att undersöka eventuell förlust av SDH-proteinuttryck (van Nederveen et al. 2009) som skulle stärka misstanken om att en *SDHx*-variant är orsaken (se 4.1). Ett annat alternativ är att påvisa förlust av den andra *SDHx*-allelen i tumören (så kallad "loss-of-heterozygosity" som orsakas ofta av deletion eller uniparental disomi i tumörcellerna) vilket kan undersökas inom ramen för en forskningsstudie. Även funktionsstudier på *SDHx*, *TMEM127* eller *MAX* varianter kan göras inom en forskningsstudie (Comino-Mendez et al. 2015), men dessa metoder finns inte inom klinisk rutin idag.

4.3 Genetisk testning av friska anhöriga

Penetransen av paragangliom hos anlagsbärare är nedsatt, se 3.8.

Om en säker patogen variant påvisas i *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *TMEM127* eller *MAX* rekommenderas att nära släktingar till patienten erbjuds anlagstest (GRADE 1). Anlagsbärare rekommenderas kontroller enligt kap 5 nedan.

Patogena varianter i *SDHD* uppvisar högre penetrans (ca 80% vid 70 år (Schiavi et al. 2012, Heesterman et al. 2013), än de övriga *SDHx*-generna och är dessutom maternellt präglade, vilket innebär att sjukdomsgenen uttrycks bara om den nedärvs från fadern (Ricketts et al. 2010). Därför skiljer sig kontrollprogrammet åt beroende på om individen har ärvt varianten från sin mor eller far. Individer som har ärvt anlaget från deras mor har låg risk att insjukna och behöver därför inte gå på kontroller. De som har ärvt anlaget från sin far rekommenderas kontroller enligt nedan. Detta gäller även för *SDHAF2*.

För anlagstest behövs ett blodprov i EDTA-rör. I vissa fall kan ett salivprov användas. DNA extraheras därefter från provet och ett riktat test för familjens variant genomförs.

4.4 Genetisk testning av barn

Enligt socialstyrelsens rekommendationer (Genetik och genteknik i hälso- och sjukvården, SoS-rapport 1999:12.) samt lagen om genetisk integritet (2006:351) bör anlagstestning av friska individer erbjudas om en behandling eller kontrollprogram rekommenderas samt efter informerat samtycke. Detta innebär att en frisk individ åtminstone skall ha erbjudits genetisk vägledning innan de tar ett informerat beslut. När det gäller barn kan anlagstest erbjudas om anlagsbärare kommer att kontrolleras enligt nedan. I annat fall bör man avvakta tills barnet är tillräckligt moget för att fatta ett eget informerat beslut.

5. Kontrollprogram för anlagsbärare av patogen *SDHx*, *TMEM127* eller *MAX* variant

5.1 Översikt av kontroller hos anlagsbärande släktingar

Bakgrund:

Dessa rekommendationer om kontroller har tagits fram av arbetsgruppen med hänsyn taget till åldersrelaterad penetrans, information om lokalisation av tumörerna, hormonproduktion, risk för metastas eller annan cancer. Dessutom har hänsyn tagits till resultaten från de få publicerade studierna med kontroller med helkroppsscanning, med dedikerad MR och helkropp-MR inklusive den nyaste sammanställningen (Tufton et al. 2019, Saie et al. 2021) samt till de nya internationella riktlinjerna (Amar et al. 2021).

Bedömning av startålder för kontroller är svårt. Det finns unga indexpatienter med metastaserad sjukdom, ffa. vid *SDHB*. Därför föreslår de internationella riktlinjerna en tidigarelagd startålder från 6 - 10 års ålder för *SDHB*-bärare och 10 - 15 års ålder hos övriga anlagsbärare (Amar et al. 2021). Liknande rekommendationer finns i andra publikationer (Tufton et al. 2019, Wong et al. 2019). Detta trots att penetransen hos anlagsbärande minderåriga släktingar till ett indexfall är mycket låg (1,2% för *SDHB* och 0% för *SDHD* bärare vid 16år) och risken för metastaserad sjukdom hos anlagsbärande släktingar är också låg: 4,2% hos *SDHB*-bärare vid 60år (Andrews et al. 2018). Därför ansåg skrivgruppen att man måste göra en individuell bedömning i varje familj och väga oron i familjen och antalet

friska barn som behöver kontroller mot risk för paragangliom, se bra diskussion i (Wong et al. 2019).

Rekommendationer:

Kontroller av asymtomatiska mutationsbärare bör senast starta vid 18 års ålder. Exakt startålder och upplägg behöver dock alltid individanpassas, ske i samråd med föräldrarna och ansvarig barnläkare samt kan påverkas av familjehistoria. T.ex. om det finns individer diagnostiserade med metastaserad sjukdom eller med diagnos före 22 års ålder rekommenderas en tidigare start av kontroller. Således kan kontroller ske från 6 - 10år för SDHB-bärare och från 15år för övriga. Kontrollerna består av biokemiska prover (se 5.2) och helkropps-MR (HK-MR, se 5.3). Om helkropps-MR inte är tillgänglig, rekommenderas MR huvud/hals, MR-thorax, MR-buk och MR-bäcken. Kontrollerna bör ske upp till 70 - 75 års ålder då en sammantagen klinisk bedömning bör göras för att avgöra om fortsatta kontroller är av nytta. Hänsyn tas då till allmänt hälsotillstånd, tidigare fynd vid kontrollerna samt patientens egen motivation. Kontrollerna kan avslutas helt vid 80 år.

Notera att om en anlagsbärare har symtom skall ställning tas till om ytterligare undersökningar utöver screeningsprogrammet behövs för utredningen.

Tabell 3. Kontrollprogram (version 220120) för friska individer med genetiskt verifierad säkert patogen variant i *SHDx*, *TMEM127* eller *MAX* som har en nära släkting med paragangliom eller en frisk individ utan genetisk orsak som har tre nära släktingar med FEO/PGL. Notera att detta kontrollprogram kan komma att ändras med tiden.

Gen	Biokemisk screening*	MR kontroller ¶	Klinisk kontrollintervall	Referens
<i>SDHB</i>	Årlig	HK-MR vartannat år.	2år	(Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Heesterman et al. 2013, Jasperson et al. 2014, Daniel et al. 2016, Tufton et al. 2016, Saie et al. 2021)
<i>SDHD</i> , <i>SDHAF2</i> om varianten nedärvd från far	Årlig	HK-MR vartannat år. Kan glesas ut till var 3:e år om inga fynd	2år	(Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Heesterman et al. 2013, Jasperson et al. 2014, Daniel et al. 2016, Saie et al. 2021)
<i>SDHD</i> , <i>SDHAF2</i> om varianten nedärvd från mor	En mätning	En HK-MR. Om normal, inga ytterligare kontroller	En kontroll	(Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Jasperson et al. 2014, Daniel et al. 2016, Saie et al. 2021)
<i>SDHA</i> <i>SDHC</i> <i>TMEM127</i> <i>MAX</i>	Årlig	HK-MR vartannat år. Kan glesas ut till var 3:e år om inga fynd	2-3år	SDHC: (Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Jasperson et al. 2014, Daniel et al. 2016, Saie et al. 2021)

Individ som har tre nära släktingar med FEO/PGL [§] utan känd genetisk orsak	Årlig	HK-MR vartannat år. Kan glesas ut till var 3:e -5:e år om inga fynd	2-3år	inga
---	-------	--	-------	------

[§]FGS: förstegradssläktingar (föräldrar, syskon, barn),

*Biokemisk screening bör omfatta metoxikatekolaminer (normetanefrin eller metanefrin även benämnda metoxiadrenalin, metoxinoradrenalin samt metoxityramin) i plasma eller urin. I vissa situationer kan även provtagning av Chromogranin A övervägas, vg se kap 5.2.

[†]Helkropp-MR (HK-MR) enligt särskilt protokoll, (se 5.3 för detaljer).

[§]Med tre nära släktingar menas tre personer som är förstegradssläktingar till varandra och till personen som erbjuds kontroller. T.ex. skulle en person som har ett syskon, en förälder och ett syskon till föräldern med PGL/FEO (ex bror, mor och moster) men där genetisk orsak inte har påvisats hos familjen erbjudas kontroller

Övriga råd: Hypoxi kan öka cancerrisken. Permanent boende i hög höjd samt rökning bör undvikas.

5.2 Biokemiska kontroller

Biokemiska tester för FEO och PGL finns utförligt beskrivna i en översiktsartikel från 2014 (Eisenhofer et al. 2014). Samma år publicerades i guidelines från Endocrine Society en sammanställning av metodologiska studier (Lenders et al. 2014). Sammanfattningsvis bör biokemisk screening rörande FEO och PGL omfatta metoxilerade katekolaminer (metoxikatekolaminer) i plasma eller urin utförd med masspektrometrisk metodik. Notera att provtagning för metoxityramin i plasma bör ske som fastprov. Ett antal läkemedel påverkar nivåerna av metoxikatekolaminer i plasma. Exempelvis stiger metoxiadrenalin och metoxinoradrenalin vid behandling med tricykliska antidepressiva och monoaminoxidashämmare, medan behandling med levodopa höjer nivån av metoxityramin.

Traditionellt har i diagnostiskt syfte katekolaminer i urin eller plasma analyserats, ofta tillsammans med mätning av katekolaminmetaboliter i urin såsom vanillinmandelsyra (VMA). På senare år har det skett ett skifte till mätning av utsöndring av metoxikatekolaminer i urin eller bestämning av koncentrationen av fria (=okonjugerade) metoxikatekolaminer (metoxinoradrenalin, metoxiadrenalin och metoxityramin) i plasma. Bestämning av metoxikatekolaminer istället för katekolaminer ger en bättre möjlighet att hitta tumörer med pulsatil utsöndring av katekolaminer, då metoxikatekolaminer har en jämnare frisättnings hastighet från tumörcellerna. Höga nivåer av metoxinoradrenalin kan tyda på tumörer lokaliserade utanför binjuremärgen. Isolerad stegring av metoxityramin kan ses vid PGL, men även vid de sällsynta FEO med en dominerade metabolism av dopamin. Metoxityramin har även visats korrelera med tumörstorlek och metastaser vid FEO eller PGL (Eisenhofer et al. 2012), men värdet i uppföljning av genbärare är inte känt. (GRADE 1) När metoxikatekolaminerna ligger inom referensintervallen utesluter detta i princip förekomst av FEO och PGL med undantag för de sällsynta icke-hormonproducerande PGL som vanligen återfinns i huvud-halsregionen (se Avsnitt 2.2.).

I guidelines från Endocrine Society (Lenders et al. 2014) rekommenderas analys avseende koncentrationerna av fria metoxikatekolaminer i plasma eller utsöndrad mängd metoxikatekolaminer i urin som biokemisk testning för FEO och PGL. Analys bör ske med

vätskekromatografisk metod kopplad till masspektrometrisk detektion. Diagnostisk sensitivitet och specificitet har rapporterats vara högre vid analys av fria metoxikatekolaminer i plasma jämfört med analys av fraktionerade metoxikatekolaminer i urin (van Duinen et al. 2013). Evidensläget är dock begränsat. Med ökad analytisk känslighet kan numera fria metoxikatekolaminer analyseras även i urin. Fördelen att analysera fria metoxikatekolaminer, istället för dekonjugerade metoxikatekolaminer, i urin är en enklare provhantering samt en förbättrad jämförbarhet mot externa kvalitetsprogram (Eisenhofer et al. 2019). Det saknas dock referensintervall för fria metoxikatekolaminer i urin för individer yngre än 18 år medan det finns referensintervall för metoxikatekolaminer i plasma hos barn och ungdomar (Eisenhofer et al. 2019, Peitzsch et al. 2019). Chromogranin A (CgA) kan förbättra känsligheten för att diagnostisera SDHB och SDHD-relaterade tumörer vid samtidig bestämning av metoxikatekolaminer i plasma (Bholah et al. 2017); därför kan det finnas ett tilläggsvärde att mäta CgA hos kända SDHB/D-bärare, speciellt i fall där indexpatienten haft verifierad CgA-stegring. Man bör dock väga in att det finns ett flertal orsaker till förhöjda nivåer av CgA som ej är relaterade till FEO/PGL, såsom njursvikt eller behandling med protonpumpshämmande medicin (PPI)

Vad gäller plasmavprovtagning bör denna optimalt ske i liggande läge, efter minst 20 minuters vila, med ett referensintervall framtaget för dessa provtagningsförhållanden. Om provtagning sker i sittande resulterar detta i en ökad risk för falskt förhöjda värden (ca. 25% falskt positiva) relativt ett referensintervall för provtagning i liggande läge (Eisenhofer et al. 2014). Att använda separata referensintervall för sittande och liggande läge rekommenderas inte enligt nyare litteratur (Eisenhofer et al. 2014, Eisenhofer et al. 2019), då detta resulterar i minskad sensitivitet för provtagning i sittande läge (dvs. ökad risk att missa patienter med FEO eller PGL). Istället rekommenderas att vid positivt utfall i sittande läge, utifrån referensintervall för liggande, upprepa provtagningen i liggande läge. I de fall provtagning i liggande läge inte kan utföras kan urinprovtagning vara ett alternativ. Rekommendationer för omhändertagande av provmaterial finns beskrivna i litteraturen (Willemsen et al. 2003, Wang et al. 2021); provtagaren hänvisas i första hand till det analyserande laboratoriets provtagningsanvisningar.

5.3 Radiologiska kontroller

MR-kontroller innebär ingen strålning och har fördelen att undvika upprepade stråldoser hos friska individer jämfört med CT, PET-CT och MIBG-scint. Dessa har kunnat påvisa FEO/PGL hos anlagsbärare utan symptom (Gimenez-Roqueplo et al. 2013, Heesterman et al. 2013, Jaspersen et al. 2014, Daniel et al. 2016, Tufton et al. 2016, Saie et al. 2021). Eftersom FEO/PGL kan förekomma från skallbas till bäcken behövs MR av huvud/hals, thorax, buk och bäcken för att täcka in samtliga lokaliseringar inklusive njurarna (njurcancer) och GI-systemet (GIST), se även figur 1. Ett alternativ till att göra flera olika riktade MR-undersökningar är en snabb helkropp-MR (HK-MR) som omfattar hela kroppen, tar mindre tid och har en tillräcklig sensitivitet (Jaspersen et al. 2014, Daniel et al. 2016). Ingen gadolinium-kontrast behövs för screening.

Vid fynd, kan MR-undersökningen behöva kompletteras med ultraljud, PET-CT, MIBG-scint med mera för att säkert fastställa diagnos.

Förslag på protokoll (Philips)

T2 singel shot teknik utan fat sat tra
Dixon all tra
Dwi 2 b (50 + 800) tra med ADC-karta

Högre upplösning skallbas till thoraxaperatur:

T1 TSE tra
T2 TSE tra
Stir coronar

Notera att samma protokoll kan v.b. utföras på barn, men de som är yngre än 6-7år behöver sövas för undersökningen

5.4 Kvalitetsregister

Eftersom *SDHx*-varianter är sällsynta rekommenderas alla patienter uppföljning via kvalitetsregister (NOGA) för att följa upp resultaten av kontrollerna.

6. Referenser

Länkar till NF1 riktlinjer

<https://snpf.barnlakarforeningen.se/varprogram-2/>

REFERENSER

- Abermil, N., et al. (2012). "TMEM127 screening in a large cohort of patients with pheochromocytoma and/or paraganglioma." J Clin Endocrinol Metab **97**(5): E805-809.
- Adameova, A., et al. (2009). "Role of the excessive amounts of circulating catecholamines and glucocorticoids in stress-induced heart disease." Can J Physiol Pharmacol **87**(7): 493-514.
- Amar, L., et al. (2007). "Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas." J Clin Endocrinol Metab **92**(10): 3822-3828.
- Amar, L., et al. (2021). "International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers." Nat Rev Endocrinol **17**(7): 435-444.

- Andrews, K. A., et al. (2018). "Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes SDHB, SDHC and SDHD." *J Med Genet* **55**(6): 384-394.
- Armaiz-Pena, G., et al. (2021). "Genotype-Phenotype Features of Germline Variants of the TMEM127 Pheochromocytoma Susceptibility Gene: A 10-Year Update." *J Clin Endocrinol Metab* **106**(1): e350-e364.
- Asa, S. L. (2020). *Survival Guide to Endocrine Pathology*, Innovative Science Press.
- Astuti, D., et al. (2001). "Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma." *Am J Hum Genet* **69**(1): 49-54.
- Baraka, A. (2011). *Pheochromocytoma - A New View of the Old Problem*. JF Martin. London, United Kingdom, InTech.
- Baraka, A. (2013). "The undiagnosed pheochromocytoma - Hemodynamic crisis following anesthesia." *Austin J Anesthesia Analgesia* **1**(1): 1004.
- Bayley, J. P., et al. (2005). "The SDH mutation database: an online resource for succinate dehydrogenase sequence variants involved in pheochromocytoma, paraganglioma and mitochondrial complex II deficiency." *BMC Med Genet* **6**: 39.
- Bayley, J. P., et al. (2010). "SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and phaeochromocytoma." *Lancet Oncol* **11**(4): 366-372.
- Bayley, J. P., et al. (2009). "Molecular characterization of novel germline deletions affecting SDHD and SDHC in pheochromocytoma and paraganglioma patients." *Endocr Relat Cancer* **16**(3): 929-937.
- Baysal, B. E., et al. (2000). "Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma." *Science* **287**(5454): 848-851.
- Baysal, B. E., et al. (2004). "An Alu-mediated partial SDHC deletion causes familial and sporadic paraganglioma." *J Med Genet* **41**(9): 703-709.
- Benn, D. E., et al. (2006). "Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes." *J Clin Endocrinol Metab* **91**(3): 827-836.
- Benn, D. E. and B. G. Robinson (2006). "Genetic basis of phaeochromocytoma and paraganglioma." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **20**(3): 435-450.
- Benn, D. E., et al. (2015). "15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5." *Endocr Relat Cancer* **22**(4): T91-103.
- Benn, D. E., et al. (2018). "Bayesian approach to determining penetrance of pathogenic SDH variants." *J Med Genet* **55**(11): 729-734.
- Bholah, R. and T. E. Bunchman (2017). "Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma." *Front Pediatr* **5**: 155.
- Bickmann, J. K., et al. (2014). "Phenotypic variability and risk of malignancy in SDHC-linked paragangliomas: lessons from three unrelated cases with an identical germline mutation (p.Arg133*)." *J Clin Endocrinol Metab* **99**(3): E489-496.
- Binderup, M. L., et al. (2013). "Von Hippel-Lindau disease (vHL). National clinical guideline for diagnosis and surveillance in Denmark. 3rd edition." *Dan Med J* **60**(12): B4763.
- Birch-Machin, M. A., et al. (2000). "Late-onset optic atrophy, ataxia, and myopathy associated with a mutation of a complex II gene." *Ann Neurol* **48**(3): 330-335.
- Brito, J. P., et al. (2015). "Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review." *Clin Endocrinol (Oxf)* **82**(3): 338-345.
- Buffet, A., et al. (2012). "A decade (2001-2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma." *Horm Metab Res* **44**(5): 359-366.
- Burnichon, N., et al. (2010). "SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma." *Hum Mol Genet* **19**(15): 3011-3020.

- Burnichon, N., et al. (2012). "MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma." *Clin Cancer Res* **18**(10): 2828-2837.
- Burnichon, N., et al. (2009). "The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas." *J Clin Endocrinol Metab* **94**(8): 2817-2827.
- Cascon, A., et al. (2008). "Molecular characterisation of a common SDHB deletion in paraganglioma patients." *J Med Genet* **45**(4): 233-238.
- Cascon, A., et al. (2009). "Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients." *J Clin Endocrinol Metab* **94**(5): 1701-1705.
- Casey, R., et al. (2014). "Universal genetic screening uncovers a novel presentation of an SDHAF2 mutation." *J Clin Endocrinol Metab* **99**(7): E1392-1396.
- Castro-Vega, L. J., et al. (2014). "Germline mutations in FH confer predisposition to malignant pheochromocytomas and paragangliomas." *Hum Mol Genet* **23**(9): 2440-2446.
- Chrisoulidou, A., et al. (2007). "The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma." *Endocr Relat Cancer* **14**(3): 569-585.
- Comino-Mendez, I., et al. (2011). "Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma." *Nat Genet* **43**(7): 663-667.
- Comino-Mendez, I., et al. (2015). "Functional and in silico assessment of MAX variants of unknown significance." *J Mol Med (Berl)* **93**(11): 1247-1255.
- Corssmit, E. P. and J. A. Romijn (2014). "Clinical management of paragangliomas." *Eur J Endocrinol* **171**(6): R231-243.
- Courage, C., et al. (2017). "SDHA mutation with dominant transmission results in complex II deficiency with ocular, cardiac, and neurologic involvement." *Am J Med Genet A* **173**(1): 225-230.
- Crossey, P. A., et al. (1994). "Identification of intragenic mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype." *Hum Mol Genet* **3**(8): 1303-1308.
- Curras-Freixes, M., et al. (2015). "Recommendations for somatic and germline genetic testing of single pheochromocytoma and paraganglioma based on findings from a series of 329 patients." *J Med Genet* **52**(10): 647-656.
- Dackiw, A. P., et al. (1999). "Screening for MEN1 mutations in patients with atypical endocrine neoplasia." *Surgery* **126**(6): 1097-1103; discussion 1103-1094.
- Daniel, E., et al. (2016). "Rapid-sequence MRI for long-term surveillance for paraganglioma and pheochromocytoma in patients with succinate dehydrogenase mutations." *Eur J Endocrinol* **175**(6): 561-570.
- DeLellis, R. A. (2004). *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Lyon, IARC Press.
- Donis-Keller, H., et al. (1993). "Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC." *Hum Mol Genet* **2**(7): 851-856.
- Douwes Dekker, P. B., et al. (2003). "SDHD mutations in head and neck paragangliomas result in destabilization of complex II in the mitochondrial respiratory chain with loss of enzymatic activity and abnormal mitochondrial morphology." *J Pathol* **201**(3): 480-486.
- Dwight, T., et al. (2013). "Familial SDHA mutation associated with pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma." *J Clin Endocrinol Metab* **98**(6): E1103-1108.
- Eisenhofer, G., et al. (2012). "Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status." *Eur J Cancer* **48**(11): 1739-1749.
- Eisenhofer, G. and M. Peitzsch (2014). "Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma." *Clin Chem* **60**(12): 1486-1499.

- Eisenhofer, G., et al. (2019). "Reference intervals for LC-MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine." Clin Chim Acta **490**: 46-54.
- Else, T., et al. (2014). "The clinical phenotype of SDHC-associated hereditary paraganglioma syndrome (PGL3)." J Clin Endocrinol Metab **99**(8): E1482-1486.
- Evenepoel, L., et al. (2015). "Toward an improved definition of the genetic and tumor spectrum associated with SDH germ-line mutations." Genet Med **17**(8): 610-620.
- Forde, C., et al. (2020). "Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer: Clinical, Molecular, and Screening Features in a Cohort of 185 Affected Individuals." Eur Urol Oncol **3**(6): 764-772.
- Gill, A. J., et al. (2013). "Germline SDHC mutation presenting as recurrent SDH deficient GIST and renal carcinoma." Pathology **45**(7): 689-691.
- Gimenez-Roqueplo, A. P., et al. (2013). "Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL.EVA Investigators." J Clin Endocrinol Metab **98**(1): E162-173.
- Gimenez-Roqueplo, A. P., et al. (2003). "Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas." Cancer Res **63**(17): 5615-5621.
- Gimm, O., et al. (2000). "Somatic and occult germ-line mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in nonfamilial pheochromocytoma." Cancer Res **60**(24): 6822-6825.
- Goffredo, P., et al. (2013). "Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades." J Surg Oncol **107**(6): 659-664.
- Goldstein, R. E., et al. (1999). "Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma." Ann Surg **229**(6): 755-764; discussion 764-756.
- Gronborg, S., et al. (2017). "Leukoencephalopathy due to Complex II Deficiency and Bi-Allelic SDHB Mutations: Further Cases and Implications for Genetic Counselling." JIMD Rep **33**: 69-77.
- Guyatt, G. H., et al. (2008). "GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations." BMJ **336**(7650): 924-926.
- Heesterman, B. L., et al. (2013). "High prevalence of occult paragangliomas in asymptomatic carriers of SDHD and SDHB gene mutations." Eur J Hum Genet **21**(4): 469-470.
- Hensen, E. F., et al. (2011). "Mutations in SDHD are the major determinants of the clinical characteristics of Dutch head and neck paraganglioma patients." Clin Endocrinol (Oxf) **75**(5): 650-655.
- Hensen, E. F., et al. (2012). "High prevalence of founder mutations of the succinate dehydrogenase genes in the Netherlands." Clin Genet **81**(3): 284-288.
- Hes, F. J., et al. (2010). "Low penetrance of a SDHB mutation in a large Dutch paraganglioma family." BMC Med Genet **11**: 92.
- Illouz, F., et al. (2012). "Long-delayed localization of a cardiac functional paraganglioma with SDHC mutation." Ann Intern Med **157**(3): 222-223.
- Jasperson, K. W., et al. (2014). "Role of rapid sequence whole-body MRI screening in SDH-associated hereditary paraganglioma families." Fam Cancer **13**(2): 257-265.
- Jimenez, C., et al. (2013). "Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma." Curr Oncol Rep **15**(4): 356-371.
- Khorram-Manesh, A., et al. (2006). "Mortality associated with pheochromocytoma: increased risk for additional tumors." Ann N Y Acad Sci **1073**: 444-448.
- Korpershoek, E., et al. (2011). "SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas." J Clin Endocrinol Metab **96**(9): E1472-1476.

- Korpershoek, E., et al. (2016). "Complex MAX Rearrangement in a Family With Malignant Pheochromocytoma, Renal Oncocytoma, and Erythrocytosis." J Clin Endocrinol Metab **101**(2): 453-460.
- Kunst, H. P., et al. (2011). "SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma." Clin Cancer Res **17**(2): 247-254.
- Ladroue, C., et al. (2008). "PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma." N Engl J Med **359**(25): 2685-2692.
- Laitman, Y., et al. (2020). "Germline variant in REXO2 is a novel candidate gene in familial pheochromocytoma." Genet Res (Camb) **102**: e3.
- Lee, J. H., et al. (2002). "National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck." Cancer **94**(3): 730-737.
- Lenders, J. W., et al. (2014). "Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline." J Clin Endocrinol Metab **99**(6): 1915-1942.
- Lopez-Jimenez, E., et al. (2008). "SDHC mutation in an elderly patient without familial antecedents." Clin Endocrinol (Oxf) **69**(6): 906-910.
- Maniam, P., et al. (2018). "Pathogenicity and Penetrance of Germline SDHA Variants in Pheochromocytoma and Paraganglioma (PPGL)." J Endocr Soc **2**(7): 806-816.
- Mannelli, M., et al. (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**(5): 1541-1547.
- Menara, M., et al. (2015). "SDHD immunohistochemistry: a new tool to validate SDHx mutations in pheochromocytoma/paraganglioma." J Clin Endocrinol Metab **100**(2): E287-291.
- Mete, O., et al. (2021). "Significance of Alpha-inhibin Expression in Pheochromocytomas and Paragangliomas." Am J Surg Pathol **45**(9): 1264-1273.
- Miettinen, M. and J. Lasota (2014). "Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) - a review." Int J Biochem Cell Biol **53**: 514-519.
- Millar, A. C., et al. (2014). "Functional cardiac paraganglioma associated with a rare SDHC mutation." Endocr Pathol **25**(3): 315-320.
- Mulligan, L. M., et al. (1993). "Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A." Nature **363**(6428): 458-460.
- Muth, A., et al. (2012). "Prevalence of germline mutations in patients with pheochromocytoma or abdominal paraganglioma and sporadic presentation: a population-based study in Western Sweden." World J Surg **36**(6): 1389-1394.
- Neumann, H. P. and Z. Erlic (2008). "Maternal transmission of symptomatic disease with SDHD mutation: fact or fiction?" J Clin Endocrinol Metab **93**(5): 1573-1575.
- Neumann, H. P., et al. (2004). "Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations." JAMA **292**(8): 943-951.
- Niemann, S. and U. Muller (2000). "Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3." Nat Genet **26**(3): 268-270.
- Niemann, S., et al. (2003). "Autosomal dominant malignant and catecholamine-producing paraganglioma caused by a splice donor site mutation in SDHC." Hum Genet **113**(1): 92-94.
- O'Riordain, D. S., et al. (1996). "Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma." World J Surg **20**(7): 916-921; discussion 922.
- Pantaleo, M. A., et al. (2015). "Good survival outcome of metastatic SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors harboring SDHA mutations." Genet Med **17**(5): 391-395.
- Papathomas, T. G., et al. (2015). "SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis

- using virtual microscopy: a Multinational Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T)." *Mod Pathol* **28**(6): 807-821.
- Pasini, B., et al. (2008). "Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD." *Eur J Hum Genet* **16**(1): 79-88.
- Peczowska, M., et al. (2008). "Extra-adrenal and adrenal pheochromocytomas associated with a germline SDHC mutation." *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **4**(2): 111-115.
- Peitzsch, M., et al. (2019). "Age-specific pediatric reference intervals for plasma free normetanephrine, metanephrine, 3-methoxytyramine and 3-O-methyl dopa: Particular importance for early infancy." *Clin Chim Acta* **494**: 100-105.
- Pinato, D. J., et al. (2013). "Immunohistochemical markers of the hypoxic response can identify malignancy in pheochromocytomas and paragangliomas and optimize the detection of tumours with VHL germline mutations." *Br J Cancer* **108**(2): 429-437.
- Plouin, P. F., et al. (2016). "European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma." *Eur J Endocrinol* **174**(5): G1-G10.
- Qin, N., et al. (2014). "Opposing effects of HIF1alpha and HIF2alpha on chromaffin cell phenotypic features and tumor cell proliferation: Insights from MYC-associated factor X." *Int J Cancer* **135**(9): 2054-2064.
- Qin, Y., et al. (2014). "The tumor susceptibility gene TMEM127 is mutated in renal cell carcinomas and modulates endolysosomal function." *Hum Mol Genet* **23**(9): 2428-2439.
- Qin, Y., et al. (2010). "Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma." *Nat Genet* **42**(3): 229-233.
- Remacha, L., et al. (2017). "Targeted Exome Sequencing of Krebs Cycle Genes Reveals Candidate Cancer-Predisposing Mutations in Pheochromocytomas and Paragangliomas." *Clin Cancer Res* **23**(20): 6315-6324.
- Remacha, L., et al. (2019). "Recurrent Germline DLST Mutations in Individuals with Multiple Pheochromocytomas and Paragangliomas." *Am J Hum Genet* **104**(4): 651-664.
- Renkema, G. H., et al. (2015). "SDHA mutations causing a multisystem mitochondrial disease: novel mutations and genetic overlap with hereditary tumors." *Eur J Hum Genet* **23**(2): 202-209.
- Richards, F. M., et al. (1993). "Mapping the Von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene: identification of germline deletions by pulsed field gel electrophoresis." *Hum Mol Genet* **2**(7): 879-882.
- Ricketts, C. J., et al. (2010). "Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD." *Hum Mutat* **31**(1): 41-51.
- Rijken, J. A., et al. (2016). "Low penetrance of paraganglioma and pheochromocytoma in an extended kindred with a germline SDHB exon 3 deletion." *Clin Genet* **89**(1): 128-132.
- Saie, C., et al. (2021). "Screening of a Large Cohort of Asymptomatic SDHx Mutation Carriers in Routine Practice." *J Clin Endocrinol Metab* **106**(3): e1301-e1315.
- Sanchez-Heras, A. B., et al. (2020). "Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer Syndrome in Spain: Clinical and Genetic Characterization." *Cancers (Basel)* **12**(11).
- Schiavi, F., et al. (2005). "Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene." *JAMA* **294**(16): 2057-2063.
- Schiavi, F., et al. (2012). "The endemic paraganglioma syndrome type 1: origin, spread, and clinical expression." *J Clin Endocrinol Metab* **97**(4): E637-641.
- Schiavi, F., et al. (2010). "Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB?" *Hum Mutat* **31**(6): 761-762.
- Schovanek, J., et al. (2014). "The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-

- related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study." BMC Cancer **14**: 523.
- Stenstrom, G. and K. Svardsudd (1986). "Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry Data." Acta Med Scand **220**(3): 225-232.
- Stolk, R. F., et al. (2013). "Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines?" J Clin Endocrinol Metab **98**(3): 1100-1106.
- Sutton, M. G., et al. (1981). "Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series." Mayo Clin Proc **56**(6): 354-360.
- Taschner, P. E., et al. (2001). "Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene." Genes Chromosomes Cancer **31**(3): 274-281.
- Timmers, H. J., et al. (2008). "Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma." Endocr Relat Cancer **15**(4): 1127-1133.
- Toledo, S. P., et al. (2015). "Penetrance and clinical features of pheochromocytoma in a six-generation family carrying a germline TMEM127 mutation." J Clin Endocrinol Metab **100**(2): E308-318.
- Tufton, N., et al. (2019). "An analysis of surveillance screening for SDHB-related disease in childhood and adolescence." Endocr Connect **8**(3): 162-172.
- Tufton, N., et al. (2016). "Outcomes of annual surveillance imaging in an adult and paediatric cohort of succinate dehydrogenase B mutation carriers." Clin Endocrinol (Oxf) **86**(2): 286-296.
- Turkova, H., et al. (2016). "Characteristics and Outcomes of Metastatic Sdhb and Sporadic Pheochromocytoma/Paraganglioma: An National Institutes of Health Study." Endocr Pract **22**(3): 302-314.
- van der Tuin, K., et al. (2018). "Clinical Aspects of SDHA-Related Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Nationwide Study." J Clin Endocrinol Metab **103**(2): 438-445.
- van Duinen, N., et al. (2013). "Plasma levels of free metanephrines and 3-methoxytyramine indicate a higher number of biochemically active HNPGL than 24-h urinary excretion rates of catecholamines and metabolites." Eur J Endocrinol **169**(3): 377-382.
- van Hulsteijn, L. T., et al. (2012). "Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis." J Med Genet **49**(12): 768-776.
- van Hulsteijn, L. T., et al. (2015). "No evidence for increased mortality in SDHD variant carriers compared with the general population." Eur J Hum Genet **23**(12): 1713-1716.
- van Hulsteijn, L. T., et al. (2014). "Phenotype of SDHB mutation carriers in the Netherlands." Fam Cancer **13**(4): 651-657.
- van Nederveen, F. H., et al. (2009). "An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis." Lancet Oncol **10**(8): 764-771.
- Wang, K., et al. (2021). "Study of stability and interference for catecholamines and metanephrines, 3-methoxytyramine: key point of an accurate diagnosis for pheochromocytoma and paraganglioma." Scand J Clin Lab Invest **81**(7): 564-572.
- Welander, J., et al. (2014). "Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma." J Clin Endocrinol Metab **99**(7): E1352-1360.
- Welander, J., et al. (2013). "Germline SDHA mutation detected by next-generation sequencing in a young index patient with large paraganglioma." J Clin Endocrinol Metab **98**(8): E1379-1380.

- Welander, J., et al. (2011). "Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas." *Endocr Relat Cancer* **18**(6): R253-276.
- Willemsen, J. J., et al. (2003). "Stability of plasma free metanephrines during collection and storage as assessed by an optimized HPLC method with electrochemical detection." *Clin Chem* **49**(11): 1951-1953.
- Williams, S. T., et al. (2021). "SDHC pheochromocytoma and paraganglioma: A UK-wide case series." *Clin Endocrinol (Oxf)*.
- Wong, M. Y., et al. (2019). "Clinical Practice Guidance: Surveillance for pheochromocytoma and paraganglioma in paediatric succinate dehydrogenase gene mutation carriers." *Clin Endocrinol (Oxf)* **90**(4): 499-505.
- Xu, W., et al. (1992). "Loss of NF1 alleles in pheochromocytomas from patients with type I neurofibromatosis." *Genes Chromosomes Cancer* **4**(4): 337-342.
- Zhuang, Z., et al. (2012). "Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia." *N Engl J Med* **367**(10): 922-930.

BILAGA

6.1 Underlag till riktlinjerna 2017

Föreliggande arbete initierades i syfte att ta fram riktlinjer för genetisk utredning av individer med paragangliom/feokromocytom, anlagstestning samt uppföljning av friska individer som bär på patogena SDHx-varianter som medför en förhöjd risk för utveckling av feokromocytom/paragangliom (FEO/PGL). Utredning och behandling av diagnosticerade FEO/PGL omfattas inte.

Som utgångspunkt för arbetet formulerade arbetsgruppen en rad frågor:

1. Vilka hereditära anlag i vilka gener kan orsaka FEO/PGL?
 - 1.1. Vad har de för fenotyp?
 - 1.1.1. Finns det skillnader i fenotyp beroende på genetiskt anlag?
 - 1.1.2. Ålder för insjuknande?
 - 1.1.3. Hormonproduktion?
 - 1.1.4. Lokalisation?
 - 1.1.5. Associerade sjukdomar?
 - 1.1.6. Metastasrisk?
 - 1.2. Vad har de för penetrans?
 - 1.2.1. Finns det kända endogena faktorer som påverkar penetrans?
 - 1.2.2. Finns det kända exogena faktorer som påverkar penetrans?
2. Frågor kring genetisk testning
 - 2.1. Finns evidens för att tidig upptäckt av ett FEO/PGL ger mindre morbiditet eller förlängd överlevnad?
 - 2.1.1. Vilka är konsekvenserna av att ha ett icke diagnosticerat FEO/PGL?
 - 2.1.1.1. Risk för sjuklighet?
 - 2.1.1.2. Risk för förtida död?
 - 2.1.2. Vilka är konsekvenserna av att ha en icke-diagnosticerad variant som predisponerar för hereditärt FEO/PGL?
 - 2.1.2.1. Risk för sjuklighet?
 - 2.1.2.2. Risk för förtida död?
 - 2.2. Testning av patienter
 - 2.2.1. Vilka patienter skall erbjudas testning?

- 2.2.2. Hur skall testning gå till?
- 2.2.3. Vilka gener?
- 2.2.4. Vilka metoder?
- 2.2.5. Sekventiell testning?
- 2.2.6. Betydelse av histopatologisk analys?
- 2.3. Testning av anhöriga
 - 2.3.1. Vilka anhöriga skall erbjudas testning?
 - 2.3.2. Hur skall testning gå till?
 - 2.3.3. Vilka gener?
 - 2.3.4. Vilka metoder?

3. Frågor kring uppföljning av kända genbärare

- 3.1. Vilket är syftet med uppföljning?
- 3.2. Vem skall erbjudas uppföljning?
- 3.3. Hur skall uppföljning gå till?
 - 3.3.1. Vilken roll har biokemisk testning?
 - 3.3.1.1. Bästa metod? Beroende på genotyp?
 - 3.3.1.2. Intervall?
 - 3.3.1.3. Start vid vilken ålder?
 - 3.3.1.4. Slut vid vilken ålder?
 - 3.3.2. Vilken roll har radiologiska undersökningar?
 - 3.3.2.1. Bästa metod? Beroende på genotyp?
 - 3.3.2.1.1. Sensitivitet/specificitet för MR/DT/funktionell avbildning (MIBG-scint/PET, olika tracers)
 - 3.3.2.2. Intervall?
 - 3.3.2.3. Start vid vilken ålder?
 - 3.3.2.4. Slut vid vilken ålder?
- 3.4. Vilka stödfunktioner bör erbjudas friska genbärare?
 - 3.4.1. Kontaktvägar?
 - 3.4.2. Information/Rådgivning?
 - 3.4.3. Psykosocialt stöd?

4. Hur skall kontrollprogrammet bäst utvärderas?