



Verslag van **LOTGENOTENBIJEENKOMST VOOR PATIËNTEN met Paragangliomen, ook genaamd Glomustumoren**

DATUM: 10 NOVEMBER 2012

IN SAMENWERKING MET RABBOUD UNIVERSITEIT NIJMEGEN

Opening

Voorzitter Willie van Delft heet de ruim 60 aanwezigen welkom en in het bijzonder onze gasten. Zij legt uit dat de bijeenkomst niet in het ziekenhuis kon plaatsvinden vanwege een calamiteiten oefening.

Zij geeft het woord over aan Prof. Marres.

Prof. Marres doet een korte introductie van het programma. Hij vertelt in het kort wat er afgelopen woensdag is besproken tijdens het symposium. De ziekenhuizen Leiden, Rotterdam en Nijmegen zijn bijeen geweest. Ze willen afspraken gaan maken over een uniforme aanpak en beleid bij het ontdekken en behandelen van paragangliomen. Dit is nu een eerste bijeenkomst geweest. Er zal een tweede volgen ter voorbereiding op een landelijke bijeenkomst. Wille zal bij het onderdeel ledenvergadering ook het e.e.a. toelichten.

Daarna geeft Prof. Marres het woord aan Dr. D. Kunst (schedelbasis chirurg).

Dr. D. Kunst (afdeling KNO-Heelkunde):

Dr. Kunst vertelt voornamelijk over de hoofd-hals paragangliomen (ook bekend als glomus tumor, chemodectoma, non-chromaffine paraganglioma). Kenmerkend is dat ze zeer zeldzaam zijn en meestal goedaardig. Ze ontstaan vanuit de paraganglia (= een opeenhoping van gespecialiseerde cellen, gelokaliseerd op vaten en zenuwen in het gehele lichaam). Sympathetische paraganglia zijn hormonaal actief en komen voor van schedelbasis tot in kleine bekken. Para- sympathetische paraganglia zijn meestal niet hormonaal actief, bevinden zich in het hoofd-hals gebied. Het zijn chemoreceptoren: dit zijn gespecialiseerde zenuwcellen die ontworpen zijn om te reageren op chemische prikkels.

Op de bijnier zitten 90% van de paraganglioma. De overige 10% zit in de buik (85%), borstholte (12%) en hoofd-hals gebied (3%). De tumoren in het hoofd-hals gebied kunnen weer verder verdeeld worden in de glomus caroticum (60-80%), glomus jugulotympanicum (25-50%), glomus vagale (5%). Strottenhoofd, neusholte en oogkas zijn zeldzame locaties voor deze tumoren.

Kenmerken van de hoofd-hals paraganglioma: zeldzame tumoren, langzaam groeiend, goedaardig (zelden kwaadaardig 3%), meestal geen hormonale activiteit, erfelijkheid komt voor 9,5 – 50%.

De glomus caroticum tumor komt het meest voor, is langzaam groeiend, zwelling zit aan zijkant hals, klopt op het ritme van de hartslag, 10% kans op zenuwuitval. De groei van de tumor wordt in 3 typen verdeeld. Type 1: in de "vork" van de halsslagader; type 2: halsslagader wordt gedeeltelijk omhult; type 3: halsslagader is volledig omhult inclusief de zenuw naar de tong.

De glomus vagale tumor laat een zwelling in de hals zien en in de keelholte, geeft kloppende bijgeluiden in het oor, kan heesheid veroorzaken, bij 36% is er reeds uitval van de zenuw bij het ontdekken van de tumor.

De glomus jugulotympanicum tumor geeft kloppende bijgeluiden in het oor (tinnitus), geeft in 60% gehoorverlies, uitval van lagere hersenzenuwen (slikstoornis, heesheid, verslikken, uitval tong, uitval schouderfunctie, soms uitval aangezichtszenuw. De classificatie van deze tumor is als volgt: A,B,C,D (in verschillende stadia).

Bij een chirurgische ingreep (men is daar terughoudend in) is er eerst sprake van onderzoek d.m.v. otoscopie, CT, MRI, arteriografie. Er zijn mogelijkheden om tijdelijk de gehoorachterwand tijdens de operatie te verwijderen en later weer terug te plaatsen.

Vragen: Hoe moet men omgaan met medicatie? Een verwijzing naar de endocrinoloog is op zijn plaats, omdat ieder individu zijn eigen problematiek heeft. Bij een operatie kan speciale medicatie nodig zijn.

Tegenwoordig kan ook met een bloedtest de hormonen gemeten worden i.p.v. d urinetest.

Kan een tumor met bestralen kwaadaardig worden? Hier is weinig over bekend. Het risico lijkt beperkt.

In Nijmegen werken ze met een multidisciplinair team en een bijniercentrum.

Dr. Kets (Klinisch geneticus):

Paragangliomen (PGL) zijn zeldzame, langzaam groeiende, vaatrijke tumoren die dicht tegen zenuwen en bloedvaten aanliggen.

Het zijn tumoren van de paraganglia, orgaantjes bij de zenuwbanen: glomustumoren in het hoofdhalsgebied, feochromocytoom van bijniermerg, borstholte of buikholte.

Klachten bij glomustumoren zijn: slechthorendheid, heesheid, (kloppen) oorsuizen, slikklachten, duizeligheid of aangezichtsverlamming.

Klachten bij feochromocytomen zijn: aanvalsgewijze hartkloppingen, hoofdpijn, zweetaanvallen, angsten, gewichtsverlies.

Aanwijzingen voor erfelijke vorm: Bij meer familieleden een paraganglioom, meerdere paragangliomen bij 1 persoon, jonge leeftijd. Het familieverhaal is belangrijk. Erfelijkheid wordt vastgelegd in chromosomen (23 paren: 1 van vader en 1 van moeder). Dit bepaalt het DNA.

De genetische oorzaak van paragangliomen ligt in het SDH gen. Daarvan kennen we diverse soorten: SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2. De mutaties in de genen verstoren een complex (II) van ademhalingsketen die zich bevindt in orgaantjes belangrijk voor energie: de mitochondria. Als de zuurstof registratie in paraganglion-cellen niet goed verloopt, wordt groei gestimuleerd.

De genetische oorzaak van feochromocytomen ligt in het SDHD en SDHB gen.

De mutatie in het SDHD gen komt in Nederland het meest voor. In Europa is dat 27,5 %. Het SDHB gen komt 37,7% voor.

Indien mutatie (verandering) in één van de genen is gevonden dan volgt er een controlebeleid.

Informatie over overerving: dominante overerving: kans op paragangliomen/feochromocytomen bij sommige genen alleen indien je aanleg van vader erft. SDHD, SDHAF2 en MAX-gerelateerde aandoening erft alleen over via de vaderlijke lijn.

Familieonderzoek: met een familiebrief worden de familieleden geïnformeerd. De familieleden kunnen een DNA-test ondergaan. Conclusie: wel/niet drager. Degenen die drager zijn, krijgen controles. Deze controles houden in: regelmatig onderzoek van KNO-arts (jaarlijks), regelmatig onderzoek endocrinoloog (1 keer per 2 jaar) en regelmatig scans (1 keer per 3 jaar).

De vraag blijft: Wil ik het wel weten? Hoe ga ik om met een verhoogde kans op paragangliomen? Hoe ga ik er mee om als ik weet dat ik een paraganglioom heb (40% heeft geen verschijnselen)? Hoe voel ik mij t.o.v. mijn kinderen of andere familieleden? Het zegt niets over de levensverwachting. Welke invloed heeft het op de kwaliteit van leven? Wat zijn de psychosociale aspecten (zijn studies over gedaan).

Nadelen van erfelijkheidsonderzoek: Omgaan met hogere kans op of aanwezigheid van paraganglioom/feochromocytoom; maatschappelijke gevolgen: bij afsluiten levensverzekeringen en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen geldt een "vragengrens".

Voordelen van erfelijkheidsonderzoek: Screening bij dragers: indien feochromocytoom wordt ontdekt kan operatie plaats vinden; vroeg ontdekking bij kleine kans op kanker; bij paraganglioom grootte vervolgen en eventueel ingrijpen; duidelijkheid: opluchting indien genmutatie niet aanwezig is.

Samenvatting:

- Er kunnen 10 genen onderzocht worden bij paragangliomen/feochromocytomen
- Controlebeleid afhankelijk van uitslag genetisch onderzoek
- Indien genmutatie in de familie bekend is, is familieonderzoek mogelijk

Het blijft een persoonlijke afweging of je onderzoek laat doen of niet. Er is geen verschil in erfelijkheidsonderzoek bij paragangliomen of feochromocytomen.

Dr. Marres en Dr. Kunst:

Chirurgische aspecten bij tumoren in het hals gebied en schedelbasis.

In de hals kennen we 2 tumoren, glomus caroticum en glomus vagale. De glomus vagale wordt zelden chirurgisch behandeld. Bij de glomus caroticum gebeurt dat vaker.

Het huidige beleid is "wait en scan zolang het ken". In zuid Europa wordt vaker geopereerd.

De nadelen van een operatie zijn: kans op zenuwuitval, uitval van stemband en uitval van tongzenuw. Bij tumoren groter dan 4-5 cm is het risico op zenuwuitval groter en de zenuw is ook kwetsbaarder tijdens de operatie.

In de vork van de halsslagader ontstaat de tumor. Aanvankelijk zijn er weinig klachten. De zwelling kan uiteindelijk druk geven op de stembanden, slikklachten, hoesten, snurken. Door de tumor

wordt de vork van de halsslagader uit elkaar gedrukt. Zodra de tumor over de slagader heen groeit is er meer risico tijdens de operatie.

In Nederland wordt een operatie uitgevoerd met een zo klein mogelijke incisie. In Zuid Europa gebeurt dat veel groffer.

De eerste vraag is altijd of er behandeling/operatie nodig is. Het is een spannende operatie vanwege kans op bloeding van de slagader. Een operatie wordt altijd uitgevoerd in overleg met de patiënt.

Indien iemand < 40 jaar is en de verwachting is dat de tumor nog gaat groeien, wordt er toch vaak besloten tot een operatie ter voorkoming van verdere klachten. Ook als de tumor < 4 cm is het een afweging om te opereren.

Er is weinig bekend over de groei van de tumoren. Door het maken van scans kan de groei per individu gevolgd worden.

Er wordt gebruik gemaakt van CT scan en MRI voor risico inschatting.

De behandeling bij de classificatie A t/m D is veelal als volgt:

A: met beperkte ingreep kan tumor in zijn geheel verwijderd worden. De risico van de operatie is zeer beperkt.

B: tumor ligt al tegen de afvoerend ader aan. Het bot is nog wel intact. Het risico is beperkt. Veelal wordt de tumor operatief verwijderd. De gehoorgang wordt dan tijdelijk verwijderd en later met een titaniumplaatje weer teruggeplaatst. Zo blijft het gehoor bespaard.

C+D: Tumor is groter en zit op afvoerende ader, het bot is aangetast en mogelijk de zenuw. Er is 30% kans op extra zenuwuitval. Veelal wordt afwachtend beleid toegepast. Een discussie is of wel een groot gedeelte van de tumor verwijderd moet/kan worden.

Dr. Kaanders (radiotherapeut):

Dr. Kaanders geeft aan dat het ook in de radiotherapie beleid is om zo lang als mogelijk niets te doen.

Radiotherapie maakt meestal een grote indruk op mensen vanwege de indrukwekkende apparaten. Bestraling wordt gemeten in Gray: hoeveelheid energie die in weefsel wordt afgegeven in joule per kilogram.

De werking is als volgt: de cellen worden gedood en de groei wordt gestopt. Tevens treedt er verklitting op in de bloedvaten van de tumoren.

Er moet goed rekening gehouden worden met het omliggende weefsel. Van belang is een goede dosis te bepalen op de tumor en zo min mogelijk op het omliggende gezonde weefsel (is ook minder gevoelig voor bestraling).

Doel van de bestraling is het stoppen van de groei, afname van de tumoromvang, verdere toename klachten voorkomen, klachten verminderen.

Voor bestraling van het hoofd-hals gebied wordt een masker gemaakt die elke behandeling op exact dezelfde plaats bevestigd wordt. Het bestralingsapparaat kan om de patiënt heen draaien.

Er wordt een bestralingsplan gemaakt aan de hand van de tumor en het gezonde weefsel. Zo wordt de bundelrichting van de bestraling vast gesteld.

Een nieuwe ontwikkeling is de intensiteits gemoduleerde radiotherapie: intensiteit van de bundel wordt aangepast en steeds preciezer gericht.

Er zijn wel bijwerkingen, maar deze worden wel minder. Er kan sprake zijn van ontstekingsreactie van het slijmvlies, huidreactie, (tijdelijk) haaruitval, droge mond / keel (kan permanent worden), slijmvorming, smaakverandering.

De bijwerkingen op de langere termijn zijn: bindweefselvorming, chronische middenoor ontsteking, droge mond / keel, caries, vaatsclerose, gehoorverlies. Zeldzame bijwerkingen zijn zenuwbeschadiging, beschadiging kaakbot en ontwikkeling van kwaadaardige tumoren.

Resultaten van de behandeling zijn:

- Tumorgroei gestopt → 90%
- Stabiel → 60-70%
- Afname volume → 30-40%
- Klachten verminderd → 60%
- Onveranderd → 40%

De litetium therapie is nog in een experimentele fase. Het is een behandeling met inspuiten van isotopen. De meeste patiënten komen hiervoor niet in aanmerking.

Bij een feochromocytoom wordt meestal geopereerd en niet bestraald.

Casus:

Aan de hand van een voorbeeld patiënt wordt een casus doorgesproken. Het betreft een man van 37 jaar die in 2007 voor het eerst zich meldde met een zwelling in de hals. Uit de CT en MRI blijkt dat er beiderzijds een glomus caroticum zit en beiderzijds een jugulotympanicum tumor.

Onderzoek laat een zwelling in de hals zien van 2,5 -3 cm en de tumor is achter het trommelvlies aan beide zijden zichtbaar.

Wat is het plan van aanpak?

Er wordt een genetisch onderzoek gedaan. De endocrinoloog wordt ingeschakeld. Er wordt een MRI van het hoofd-hals gebied gedaan, een CT of MRI-scan van borts/buikholte en CT-scan van de schedelbasis. De ontwikkelingen worden gevolgd.

Het genetisch onderzoek laat een SDHD-mutatie zien. De endocrinoloog vindt geen afwijkingen. Ook niet in de borst/buikholte. De tumoren in het hoofd-hals gebied worden geclassificeerd in jugulotympanicum tumor: rechts C3,Di1 en links C2,De1. De beiderzijds glomus caroticum tumor is een Shamblyntype II.

De glomus caroticum tumor wordt beiderzijds geopereerd.

Wat te doen met de jugulotympanicum tumoren (geen groei geconstateerd)? Afwachtend beleid? Radiotherapie? Operatie?

Er wordt besloten af te wachten.

Daarna wordt een groei gezien in de tumor aan de rechterkant.

Wat te doen?

Er wordt besloten radiotherapie in te zetten.

Na MRI geen groei meer waar genomen en geen terugkeer van de tumoren in de hals.

De tendens verschuift naar minder opereren. De mogelijkheden van bestralen zijn verbeterd en worden daarom meer toegepast. Er zijn in Nederland 21 bestralingscentra. In Tilburg is de gamma bestraling en in Rotterdam de cybernife.

Er wordt wel gebruik gemaakt van second opinion, vooral op chirurgisch gebied. Die worden vaak in het buitenland gedaan (Rome, Hamburg).

In Nederland zijn 3 centra gespecialiseerd in de behandeling van paragangliomen: Rotterdam, Leiden en Nijmegen. Zij hebben ook multidisciplinaire teams.

Lunchpauze

Resultaten slaaponderzoek door Leonie van Hulsteijn:

Leonie van Hulsteijn is arts-onderzoeker in LUMC. Er is een onderzoek gedaan naar de slaap- en ademhalingsregulatie bij glomus caroticum tumoren.

Zij legt uit dat in de vork van de halsslagader het glomus caroticum bevindt. Dit glomus caroticum meet de zuurstofspanning, koolstofspanning en zuurgraad in het bloed. Indien de spanning te laag wordt, scheiden de glomuscellen stoffjes uit waardoor de ademhaling versterkt gaat worden. Als deze glomuscellen gaan woekeren komt hier een tumor.

Er is een eerder slaaponderzoek geweest met mensen met een tweezijdig glomus caroticum.

Hieruit blijkt dat bij mensen waarbij de glomus caroticum is verwijderd de ademhaling minder versterkt wordt. Dit leidt tot slaapgerelateerde klachten.

De vraag is nu of het verwijderen van de glomus caroticum beiderzijds leidt tot slaap-apneu (korte periodes van ademhalingsstilstand (> 10 sec.) tijdens de slaap, door onvoldoende regulatie vanuit ademhalingscentrum hersenstam)? Komt dit door veranderde functie van de glomus caroticum?

Zuurstof tekort bij slaap-apneu kan leiden tot hoge bloeddruk, hart- en vaatziekten.

Dit onderzoek is uitgevoerd bij 8 mensen met eenzijdige glomus caroticum, 8 mensen met tweezijdige glomus caroticum en 9 mensen die geopereerd zijn. Daarnaast zijn de resultaten vergeleken met een groep controlepersonen met overeenkomstige geslacht, leeftijd en BMI.

Door middel van vragenlijsten over slaap en kwaliteit van leven is het onderzoek bij deze groepen uitgevoerd en met elkaar vergeleken.

Resultaat is dat uit het onderzoek blijkt dat in alle drie de groepen geen verschillen optreden met de controlepersonen. Wel is duidelijk geworden dat mensen met een één- of dubbelzijdig glomus caroticum na verwijdering meer klachten hebben van moeheid dan de algemene bevolking. De vraag blijft dus waar deze moeheid vandaan komt.

Er wordt nu onderzoek uitgevoerd naar voorkomen van dopamine in de glomus caroticum.

Eventueel kan daar volgend jaar weer verslag van gedaan worden.