



Verslag van de lotgenotenbijeenkomst van de Nederlandse Vereniging voor patiënten met Paragangliomen

DATUM: zaterdag 24 april 2021

LOCATIE: Online via Teams

DEELNEMERS: ca. 30 (leden, gasten en sprekers)

Inleiding

De Covid19/corona pandemie waar we in 2020 mee te maken hebben gekregen heeft overall veel dingen op z'n kop gezet. Hierdoor konden we in 2020 onze jaarlijkse lotgenotendag niet organiseren. Wel hebben we een eerste online algemene vergadering (ALV) georganiseerd.

Helaas werd duidelijk dat we in het voorjaar van 2021 ook nog niet fysiek bij elkaar zouden kunnen komen. Daarom is er besloten om na de online ALV ook online twee gasten uit te nodigen om een presentatie te geven.

Presentatie: Paragangliomen en erfelijkheid

Dr. Karin van der Tuin, klinisch geneticus in opleiding in het LUMC

Dr. Van der Tuin begint haar presentatie met twee quotes van René Descartes: "Ik denk, dus ik ben" en "Ik twijfel, dus ik denk, dus ik ben"

Zij roept zowel patiënten als wetenschappers op om vooral veel lastige vragen te blijven stellen en te twijfelen aan aannames.

Voordat zij begint vraagt ze ons eerst om samen (online) een Mindmap te maken. De vraag is: Waar denk je aan bij paragangliomen en erfelijkheid? Het resultaat zien jullie in onderstaande afbeelding:



Dr. Van der Tuin is blij met onze input. Veel van de genoemde punten zullen terugkomen in de presentatie. Wat wij belangrijk vinden is ook voor de artsen en wetenschappers belangrijk.

Door middel van haar presentatie gingen we samen op zoek naar antwoorden op drie vragen:

- Waarom heb ik een paraganglioom?
- Kunnen familieleden het ook krijgen?
- Is het krijgen van een paraganglioom te voorkomen?

Waarom heb ik een paraganglioom?

Tumoren, dus ook paragangliomen, ontstaan door veranderingen in het DNA van een cel. Vaak is dat een opstapeling van veranderingen die er voor zorgen dat een gezonde cel een tumorcel wordt. Hierdoor gaat de cel zich anders gedragen dan waar hij voor bedoeld was. Een tumor doordat er een ongecontroleerde celdeling plaats vindt. In het proces van celdeling en afbraak is heel complex en daar spelen vele erfelijke factoren een rol bij. Die erfelijke factoren zorgen er voor dat de balans verstoord wordt en er tumoren kunnen ontstaan.

Het grootste deel van de DNA veranderingen ontstaan gedurende het leven. Bij celdeling moet het complete DNA (6 miljard letters) gekopieerd worden naar twee nieuwe cellen. Gelukkig heeft ons lichaam wel een soort spellingscontrole maar toch sluipt er wel eens wat foutjes in. Bij de volgende celdeling of wat delingen later kan er dan soms weer wat fout gaan. De opstapeling van dit soort foutjes kan zorgen voor tumoren. Aan dit proces kunnen we niets veranderen maar wel kunnen we zeggen dat de kans op foutjes met de leeftijd toeneemt. Dit komt omdat het aantal celdelingen met de leeftijd toeneemt en dus de kans op foutjes en tumor ontwikkeling.

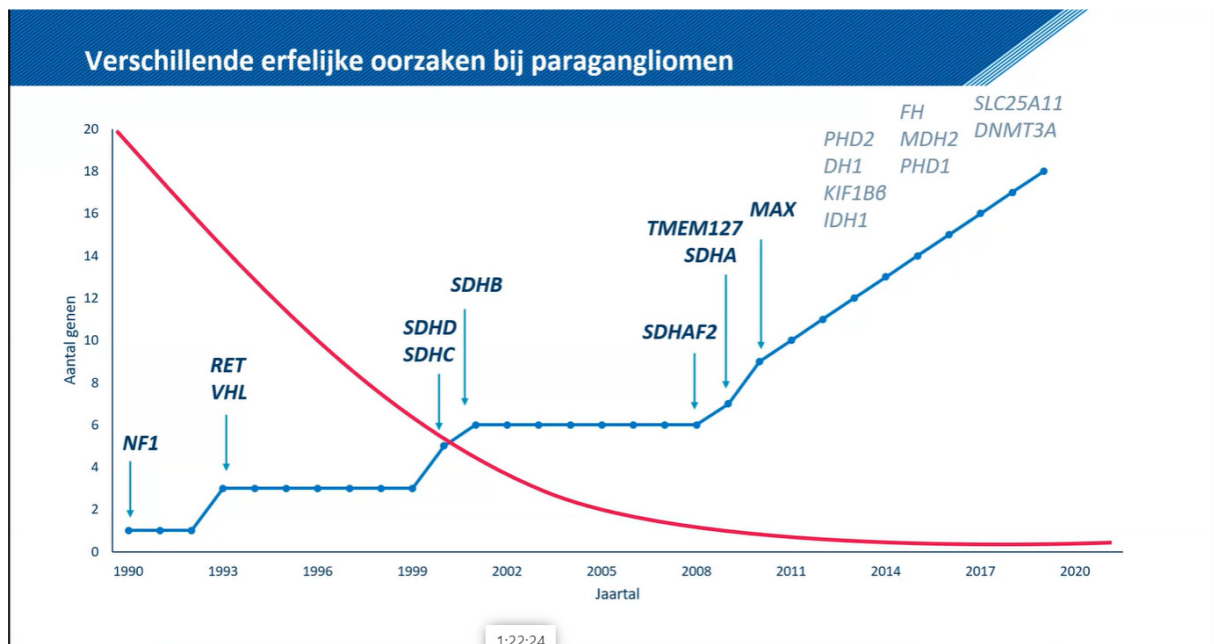
Daarnaast kunnen deze veranderingen in de DNA code ook veroorzaakt worden door omgevingsfactoren. Het dan om schade aan onze cellen die direct van buitenaf komen. Je kunt denken aan zonlicht en huidkanker, roken en longkanker en overmatig alcoholgebruik. Die externe factoren gecombineerd met de genoemde delingsfouten verhogen het risico op tumoren.

Als je zo'n DNA verandering bij je geboorte van een van je ouders hebt gekregen dan zit die verandering in al je cellen. Dat maakt de kans dat er verder in je leven een verandering bovenop komt vele malen groter dan bij mensen die eerste verandering niet hebben. Aan de andere kant betekent dat niet automatisch dat iedereen die zo'n eerste mutatie in alle cellen heeft zitten ook tumoren krijgt. Daarvoor zijn die volgende veranderingen ook nodig.

Erfelijkheid, omgevingsfactoren en replicatie fouten spelen allemaal een rol. Bij de ene tumorsoort speelt erfelijkheid de grootste rol, bij de andere spelen omgevingsfactoren of replicatiefouten een grotere rol. Bij paragangliomen speelt de erfelijkheid een grote rol. Een van de vragen die bij paragangliomen speelt is: bij hoeveel % van de patiënten met een of meerdere paragangliomen is er nu sprake van erfelijke aanleg? Dit is bij zo'n 30 tot 40% van de patiënten. Ook is bekend dat als je een paraganglioom op jonge leeftijd krijgt de kans op een erfelijke factor groter is. Ook meerdere paragangliomen op verschillende locaties is een duidelijk teken dat er sprake kan zijn van een erfelijke factor en natuurlijk als er al meerdere familieleden bekend zijn met een paraganglioom.

Als je paragangliomen vergelijkt met alle andere tumoren die bekend zijn, dan zie je overduidelijk dat er bij paragangliomen veel vaker sprake is van een erfelijke factor. Daarom krijgt eigenlijk iedereen met een paraganglioom erfelijkheidsonderzoek aangeboden. Toch zijn er ook veel mensen bij wie er geen bekende erfelijke factor wordt aangetoond. Zijn er misschien nog andere genen die we nog niet kennen?

In volgend overzicht staan de meeste bekende genen die bij paragangliomen voorkomen en het jaar waarin deze ontdekt zijn:



De eerste drie horen bij andere aandoeningen. NF1 staat voor neurofibromatose type 1, RET bij MEN (Multiple Endocriene Neoplasie) en VHL bij Von Hippel-Lindau. Bij alle drie mutaties komen, naast andere type tumoren, bijna alleen feochromocytomen voor. Paragangliomen in het borst-, buik- en bekkengebied en hoofd- en halsparagangliomen zelden.

In 2000 is het SDH complex ontdekt en dit complex is belangrijk bij de energievoorziening van onze cellen. Als eerste werd de SDHD mutatie ontdekt en later dat zelfde jaar SDHC en iets later de SDHB mutatie. Jaren later volgde de ontdekking van de SDHAF2 en SDHA mutaties. Deze 5 SDH. mutaties worden samen de SDHx-mutaties genoemd. Hierna volgden de TMEM127 en MAX mutaties.

Met deze mutaties samen kunnen we al zo'n 40% van alle paragangliomen terugvoeren naar erfelijke aandoeningen. De afgelopen jaren zijn er wel nieuwe mutaties ontdekt maar die komen wereldwijd maar bij een of twee families voor. Procentueel gezien zorgen die dus niet voor grote veranderingen. Men is wel nog steeds op zoek naar erfelijke eigenschappen die een rol kunnen spelen.

Je kunt het menselijk een beetje vergelijken met een saai boek want er komen maar vier letters in voor, de A, C, G en T. Door de volgorde van die letters kun je woorden en zinnen vormen. Alle zinnen bij elkaar kunnen weer voor erfelijke eigenschappen zorgen. Er zijn zo'n 20.000 erfelijke eigenschappen die allen hun eigen functie hebben. In de mens is ongeveer 99,9% van het DNA hetzelfde.

Toch zien we in ieder mens nog zo'n 4 miljoen verschillende afwijkingen ten opzichte van wat we zouden verwachten. Als je dan op zoek bent naar eventuele mogelijke erfelijke eigenschappen bij paragangliomen dan is dat dus een behoorlijke zoektocht.

Erfelijkheidsonderzoek

Iedere patiënt bij wie een paraganglioom wordt ontdekt krijgt erfelijkheidsonderzoek aangeboden. Op de afdeling Klinische Genetica wordt dan met die patiënt besproken wat de voordelen en nadelen van dat onderzoek zijn. Dit gaat dan over controles en behandeling maar ook de psychologische kant wordt niet vergeten. (redactie: Veel

mensen zijn bang voor de risico's van zo'n onderzoek en het afsluiten van verzekeringen. Verzekeringsmaatschappijen mogen echter niet alles gewoon maar vragen, daar zijn grenzen aan. Meer staat hierover op onze website: <https://paragangliomen.nl/informatie-over-paragangliomen/erfelijkheid/erfelijkheid-en-verzekeringen/>)

Als er al een genetische mutatie in de familie bekend is dan wordt gericht naar die mutatie onderzoek gedaan. De uitslag volgt na ongeveer 4 weken. Is er nog geen mutatie bekend dan wordt er uitgebreider onderzoek ingesteld. De uitslag komt dan na ongeveer 3 maanden.

De uitslag kan drieledig zijn:

- Geen bekende mutatie gevonden
- Wel een bekende mutatie gevonden
- Een mutatie gevonden waarvan niet duidelijk is wat die betekent (een "variant of unknown significance" of VUS). De mutatie is bekend maar ze weten nog niet zo goed hoe belangrijk die is.

Als er in een nieuwe familie een erfelijke mutatie gevonden wordt krijgen andere familieleden erfelijkheidsonderzoek aangeboden. In principe is dat vanaf 18 jaar maar bij SDHB is dat al vanaf 10-15 jaar, dit in verband met de hogere kans op tumoren op jongere leeftijd.

Kunnen familieleden het ook krijgen?

Zo'n 30 tot 40 % van de patiënten met een paraganglioom heeft (met de kennis van nu) een erfelijke aanleg. Daarom wordt bij de diagnose paraganglioom ook erfelijkheidsonderzoek aangeboden als er niet een erfelijke factor bekend is. Als er sprake blijkt van een erfelijke aanleg kan aanvullend familieonderzoek plaatsvinden om te zien of er andere familieleden zijn met dezelfde erfelijke aanleg.

Karin geeft aan te verwachten dat de belangrijkste erfelijke afwijkingen, waarbij een paraganglioom kan ontstaan, wel ontdekt zijn. Er kunnen natuurlijk nog nieuwe genetische afwijkingen gevonden worden, maar die komen dan hooguit bij enkele families op de wereld voor.

Als de diagnose paraganglioom wordt gesteld, dan wordt verwezen naar een Klinisch Genetisch Centrum. Daar gaan ze dan uitzoeken of er een erfelijke mutatie is en zo ja welke. Vinden ze een erfelijke mutatie dan wordt er bij familieleden gericht gezocht naar die mutatie. Dit doen ze vanaf een leeftijd van 18 jaar met uitzondering van de SDHB-mutatie. Omdat de SDHB-mutatie een verhoogd risico op uitzaaiingen (kanker) heeft is dat de leeftijd van 10 à 15 jaar. Vinden ze geen erfelijke aanleg dan is familieonderzoek niet nodig.

Als een familielid ook die erfelijke mutatie heeft, dan is er een kans dat dit familielid ook een of meerdere tumoren krijgt maar dat hoeft niet. Daarom krijgt dat familielid daarna ook regelmatige controles.

Paragangliomen erven autosomaal dominant over. Dat betekent dat een eerstegraads familielid 50% kans heeft om die erfelijke aanleg ook te hebben. Bij SDHD, SDAF2 en MAX is er nog iets bijzonders aan de hand: als je de mutatie erft van je moeder dan krijg je zelf geen tumoren. Wel kun je dan zelf die mutatie weer doorgeven aan jouw kinderen.

Het risico op tumorvorming verschilt per erfelijke mutatie. Bij SDHA krijgen minder dan 10% van de mensen een of meerdere tumor(en). Bij SDHB is dat bij 20 tot 40% van de mensen; als er een tumor gevonden wordt in het borst-buik-bekken gebied dan is er een, weliswaar kleine, kans op kwaadaardige ontaarding. Bij SDHD is er dus alleen kans

op het krijgen van een of meerdere tumoren bij overerving via de vader; die kans is 80%. Het gaat dan met name om hoofd-halsparagangliomen met een kans op vorming van meerdere tumoren in de loop van het leven.

Er vindt op dit moment onderzoek plaats naar het risico op tumorvorming per persoon. Wie ontwikkelt wel tumorvorming en wie niet bij welke erfelijke factor? Spelen factoren op gen-niveau een rol? Waarom is het risico verschillend bij personen uit dezelfde familie? Speelt de leeftijd of de tumorlocatie een rol? Vooral nog kan deze vraag nog niet worden beantwoord.

Er is wereldwijd geen eenduidigheid over de frequentie van controles die, bij dragers van een erfelijke aanleg, nodig is om tumoren in een vroeg stadium te ontdekken. In Nederland zitten we aan de veilige kant, zodat er in ieder geval vaak genoeg gecontroleerd wordt om tumoren op tijd te ontdekken.

Na de voordracht konden er vragen worden gesteld.

Is het krijgen van een paraganglioom te voorkomen?

Ja dat is mogelijk, dat gebeurt door embryo-selectie, zoals die in Nederland in Maastricht kan worden uitgevoerd. Hiermee kan geregeld worden dat er geen kind wordt geboren met de erfelijke mutatie die de vader of moeder heeft. Dat gebeurt niet zo maar, het is een (ook geestelijk) belastende procedure. Daarnaast moet het gaan om een mutatie die mogelijk tot ernstig lichamelijk lijden leidt. Een commissie beoordeelt de aanvragen. Er zijn wel aanvragen gedaan: een ouderpaar met een SDHB- en een paar met een SDHD mutatie. Het is onbekend of dit daadwerkelijk ook is gebeurd of dat die ouders er van hebben afgezien.

Verder kwam ter sprake kwam dat er via het ziekenhuis ook mogelijkheden zijn tot psychische begeleiding. Hier moet dan wel een duidelijke indicatie zijn die te maken heeft met erfelijkheid of de tumor(en).

Prof. Dr. Henri Timmers, internist-endocrinoloog in het Radboud UMC

Het onderwerp is: paragangliomen in het borst-, buik- en bekkengebied.

Prof. Timmers gaf eerst een algemeen overzicht van alle locaties waar een paraganglioom kan voorkomen: in het hoofd- en halsgebied, in het bijniermerg (feochromocytoom) en buiten de bijnier in het borst-, buik- en bekken gebied. Al deze tumoren hebben dezelfde embryonale oorsprong en dezelfde anatomische structuur.

Zijn presentatie gaat over feochromocytomen en paragangliomen in het borst-, buik- en bekkengebied. Die laatste worden ook wel extra-adrenale tumoren genoemd. Bekende plekken zijn: in de buurt van de wervelkolom, rondom de aorta, in de blaas, in het gebied tussen de longen (dat heet het mediastinum).

Paragangliomen in het borst-, buik- en bekkengebied hebben vaak een verhoogde productie van stresshormonen: adrenaline en noradrenaline. Bij hoofd- en halsparagangliomen is dat maar heel soms, daar komt vaker een verhoogde dopamine waarde voor.

75% Van de feochromocytomen produceren stresshormonen; 20% van de tumoren in het borst-, buik- en bekkengebied en maar 5% van de hoofd- en halsparagangliomen.

Als voorbeeld noemde Prof. Timmers een meisje van 15 jaar oud. Ze had sinds 2 jaar aanvallen van hoofdpijn, hartkloppingen, braken en zweten. Twee keer werd ze opgenomen omdat gedacht werd aan een epileptische aanval. Bij de laatste keer dat ze zo'n aanval kreeg had ze een sterk verhoogde bloeddruk en een sterk verhoogde hartslag. Ze bleek een paraganglioom te hebben met overproductie van stresshormonen. Hieruit blijkt weer dat het vaak (helaas) tijd kost voordat de juiste diagnose wordt gesteld.

Paragangliomen zijn zeldzaam en maar bij 0,2 tot 0,6% van de volwassenen met hoge bloeddruk wordt dit veroorzaakt door een paraganglioom. Bij kinderen gaat dit om 1,7% van de kinderen met hoge bloeddruk.

Er zijn ook paragangliomen die levenslang nooit ontdekt worden, dat weten we uit autopsie-onderzoek (onderzoek van het lichaam na overlijden). Daarbij blijkt dat bij 0,05 – 0,1 % van de mensen, gedurende het leven, een paraganglioom ontstaat.

Bij stresshormoon producerende tumoren kan een scala van klachten ontstaan. Niet alle klachten treden op bij iedereen. Hoofdpijn komt bijvoorbeeld voor bij 60 tot 90 % van de mensen. Ook komen hoge bloeddruk, gewichtsverlies, suikerziekte (diabetes type 2) en klachten als angst en paniek voor.

Van alle paragangliomen ontstaat 10% al op kinderleeftijd. Meestal rond de leeftijd van 10 tot 13 jaar. Dit komt 2x zo vaak voor bij jongens als bij meisjes, waarom is nog een vraagteken. Bij kinderen treden vaker, dan bij volwassenen, symptomen op waarbij je niet meteen aan een paraganglioom denkt.

Het kan dus een tijd duren voordat de juiste diagnose wordt gesteld. De symptomen van een paraganglioom kunnen ook doen denken aan een groot aantal andere aandoeningen. Het is daarom moeilijk om snel de juiste diagnose te krijgen, ze zijn zeldzaam. Bij hoeftgetrappel denken artsen al snel aan paarden en vergeten de zebra's.

Als er al gedacht wordt aan de aanwezigheid van een stresshormoon producerende tumor dan vindt er eerst bloedonderzoek plaats. Onderzocht wordt of er afbraakproducten van die stresshormonen gevonden worden. Bloedafname vindt liefst plaats nadat iemand 30 minuten gelegen heeft om tot rust te komen. Dit zorgt er voor dat de stress uit het lichaam verdwijnt.

Als er zo'n verhoogde aanwezigheid gevonden wordt dan moet er gekeken worden of het om een paraganglioom gaat en waar die dan zit (er kunnen er ook gelijk meerdere gevonden worden). Dit gebeurt met beeldvormend onderzoek zoals een MRI- of CT-scan. Ook kan een nucleaire scan gemaakt worden. Via een infuus wordt dan een nucleair actieve stof toegediend, die stof hoopt zich dan op in het tumorweefsel. Voorbeelden hiervan zijn de MIBG-scan of een octreoïde-scan.

Een hormonaal actief paraganglioom in de bijnier of op een andere plek in het borst-, buik- en bekkengebied wordt, als het maar even mogelijk is, door een chirurg verwijderd. Als het kan via een kijkoperatie (dat heet een

laparoscopische operatie). Als er maar een tumor gevonden en die helemaal verwijderd kon worden verdwijnen meestal ook de symptomen.

Voor zo'n operatie is er voorbehandeling met medicijnen en extra zoutinname nodig. Dit is om te voorkomen dat er tijdens de operatie een (sterk) verhoogde bloeddruk ontstaat. Tot voor kort gebeurde dit altijd tijdens een ziekenhuisopname maar steeds vaker wordt hier al thuis mee begonnen. Wel is er dan dagelijks telefonisch contact met de endocrinoloog.

De operatie wordt uitgevoerd door de chirurg die gespecialiseerd is in operaties in het gebied waar de tumor zich bevindt. Bijvoorbeeld een algemeen chirurg, een uroloog of een thoraxchirurg. Er volgt altijd een periode van na bewaking op een intensive care afdeling.

Na een operatie vindt er onderzoek plaats op het verwijderde tumorweefsel, dit om de diagnose te bevestigen. Onder de microscoop zien een goedaardig en kwaadaardig paraganglioom er hetzelfde uit. Een paraganglioom is kwaadaardig als er uitzaaiingen worden gevonden in lymfeklieren, het skelet, de lever of in de longen.

Een deel van de patiënten met een paraganglioom heeft een erfelijke aanleg: zie het verslag van de presentatie van Dr. van der Tuin.

In zeldzame gevallen kan bij een SDHx (alle types SDH-) erfelijke afwijking, behalve een paraganglioom, ook een andere tumor ontstaan. Het gaat dan om nierkanker, een GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor), een tumor van de hypofyse of een neuro-endocrine tumor van de alvleesklier.

De conclusies zijn:

- Een paraganglioom in het borst-, buik- en bekkengebied kan stresshormonen produceren. Die kunnen klachten geven zoals hoofdpijn, hartkloppingen zweten en hoge bloeddruk. Dit komt minder vaak voor bij hoofd- en halstumoren.
- Stresshormoonproductie kan worden gemeten door bepaling van metanefrines in bloed en/of 24 uur urine.
- Bij chirurgische verwijdering van een hormonaal actief paraganglioom is een goede voorbereiding met blokkerende medicijnen van levensbelang.
- SDHx mutaties zijn de meest voorkomende erfelijke oorzaken van paragangliomen. Bij SDHB komt kwaadaardigheid het meeste voor.
- De endocrinoloog speelt een belangrijke rol in de multidisciplinaire diagnostiek en behandeling van paragangliomen.
- In geval van een erfelijke aanleg voor paragangliomen wordt een periodieke tumorscreening geadviseerd. Hiervoor is recent een internationaal multidisciplinair protocol opgesteld.

Naar aanleiding van vragen na de voordracht kwamen onder andere de volgende onderwerpen ter sprake:

Bij een bijniermergtumor wordt de gehele bijnier verwijderd. Soms komt een feochromocytoom 2-zijdig voor, vaker bij het MEN-syndroom. Dan worden niet beide bijniere verwijderd omdat een bijnier ook een bijnierschors heeft die je

nodig hebt. Dan wordt geprobeerd een stuk bijnierschors te sparen, wat niet altijd mogelijk is.

Als een paraganglioom chirurgisch verwijderd is, dan is meestal levenslange controle nodig op het mogelijk ontstaan van een nieuwe tumor.

Er werd nog ingegaan op behandelmogelijkheden als er uitzaaiingen worden gevonden. Onder andere werd ingegaan op de mogelijkheid van inwendige bestraling met nucleaire stoffen, die worden via een infuus in het bloed toegediend en in het tumorweefsel doen die dan hun werk.