

Tinnitus – úvodní příznak synchronního výskytu paragangliomu a renálního karcinomu u germinální mutace SDHB genu (PGL4 syndrom)

Martin Štěrba, Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

Tinnitus je popisován jako nepříjemný sluchový vjem bez externího zdroje zvuku, jedná se o příznak, nikoliv samostatnou diagnózu. Jedná se o relativně častý příznak a udává se, že až 10 % světové populace trpí chronickým tinnitem, v České republice je s tímto příznakem sledováno zhruba 700 000 pacientů. Mezi příčiny tinnitu řadíme mechanické poškození sluchového aparátu, infekce, neurologická, metabolická a psychiatrická onemocnění, hypertenzi a mnoho dalších. Právě hypertenze bývá zejména u dětí hlavně sekundární etiologie a je nutné pátrat po její příčině. Jednou z nich může být i sekreторicky aktivní tumor produkující katecholaminy, jakým je paragangliom nebo feochromocytom. U těchto vzácných typů nádorů je nutné molekulárně genetické vyšetření k vyloučení genetické predispozice, která by pro pacienta znamenala celoživotní sledování.

Klíčová slova: tinnitus, hypertenze, paragangliom (PGL), feochromocytom (PHEO), renální karcinom (RCC), SDHB gen, PGL4 syndrom.

Tinnitus – an initial symptom of synchronous occurrence of paraganglioma and renal cell carcinoma in a germline mutation of the SDHB gene (PGL4 syndrome)

Tinnitus is described as an unpleasant auditory sensation without an external source, it is a symptom, not a clinical diagnosis. It is a relatively common symptom and it is reported that up to 10% of the world's population suffers from chronic tinnitus, in the Czech Republic about 700,000 patients are complaining of tinnitus. The causes of tinnitus include mechanical damage to the hearing system, infections, neurological, metabolic and psychiatric diseases, hypertension and many others. Etiology of hypertension is especially in children mainly secondary and it is necessary to search for its underlying cause. One of them may be a secretory active tumour producing catecholamines such as paraganglioma or pheochromocytoma. In these rare types of tumours, molecular genetic testing is necessary to rule out a genetic predisposition syndrome that would require lifelong follow-up for the patient.

Key words: tinnitus, hypertension, paraganglioma (PGL), pheochromocytoma (PHEO), renal cell carcinoma (RCC), SDHB gene, PGL4 syndrome.

Úvod

Paragangliom (PGL) je typ nádoru vyrůstající z extraadrenálních paraganglií, vycházející z chromafinních buněk neurální lišty, které se vyskytují paraspinálně od báze lebni až po malou pánev. Pokud vychází z chromafinních buněk dřeně nadledviny hovoříme o feochromocytomu. PGL se mohou vyvinout kdekoli podél páteřního kanálu a mohou vyrůstat z ganglií jak sympatického, tak parasym-

tického nervového systému. PGL patří mezi nádory s nejvyšší mírou hereditární zátěže, odhaduje se, že téměř 30 % PGL vzniká na základě genetické predispozice. PGL a feochromocytom patří mezi vzácné typy nádorů, společná prevalence se odhaduje na 0,8 případů na 100 000 lidí (1, 2). Klinická symptomatologie PGL závisí od primární lokalizace a typu paraganglií, ze kterých vyrůstají. Většina PGL včetně adrenálního feochromocytomu

vyrůstá z buněk sympatického nervového systému a produkuje katecholaminy. Jejich produkce vede k hypertenzi, která může být příčinou iniciálních klinických příznaků včetně tinnitu (3, 4).

SDH deficientní renální karcinom (RCC) je specifická podjednotka renálního karcinomu poprvé popsána ve WHO klasifikaci z roku 2016. Jedná se o velmi vzácný typ karcinomu představující pouze do 0,2 % všech renálních



MUDr. Martin Štěrba
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno
Sterba.Martin@fnbrno.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):316-318
Článek přijat redakcí: 27. 8. 2023
Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2023

karcinomů v populaci s mediánem věku diagnózy kolem 40 let.

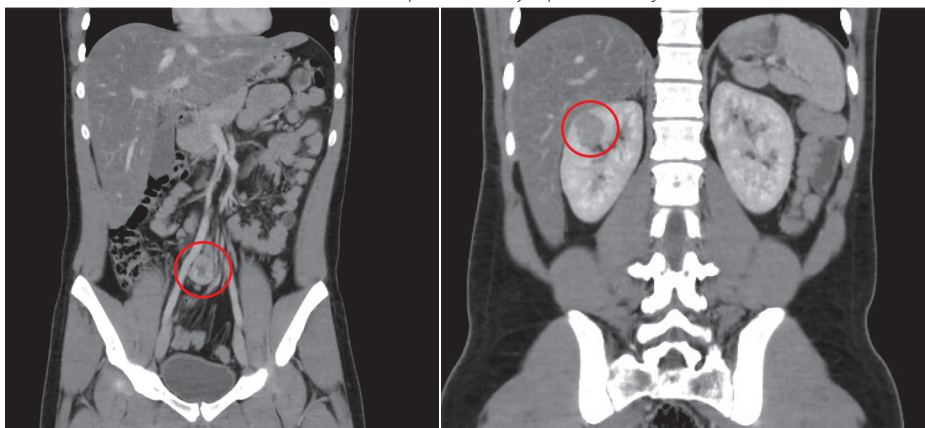
Obvykle je hodnocen jako méně agresivní forma RCC s nízkým rizikem metastáz, ale rizikem metachronního rozvoje. V dostupné anglosaské literatuře zatím nebyl publikován podobný případ synchronního výskytu dvou nádorů typických pro germinální mutaci SDHB u jedince pod 20 let věku (5).

Touto kazuistikou chceme poukázat, že i běžný symptom, jakým je tinnitus, může vést k diagnostice nádorové duplicity na podkladě genetické predispozice.

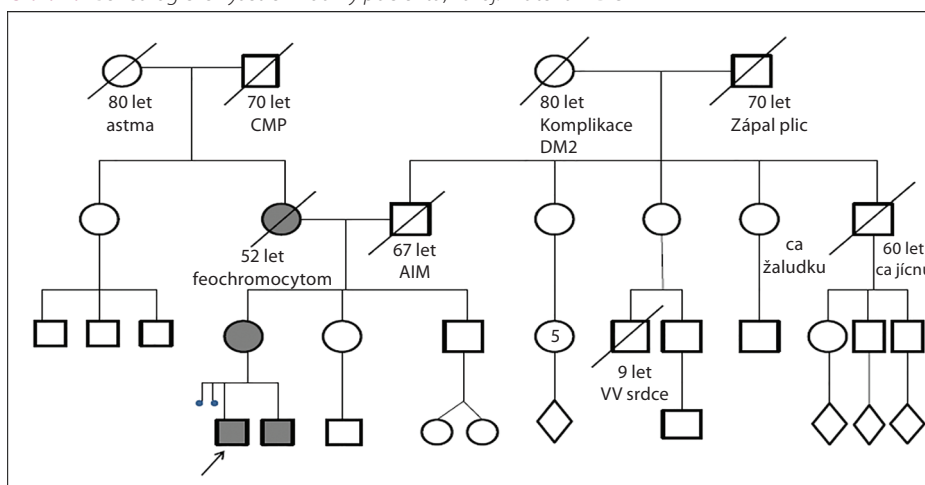
Kazuistika

Naše kazuistika popisuje 18letého mladého muže s anamnézou náhle vzniklého tinnitu obou uší bez předchozího úrazu či infekce. Předchozí anamnéza nebyla relevantní, v rodinné anamnéze stojí za zmínku hypertenze u otce a úmrtí babičky na údajný karcinom nadledviny. Pacient byl postupně vyšetřen na ORL k vyloučení lokální příčiny tinnitu, byla rovněž vyloučena neurologická příčina symptomů. V rámci došetřování byl opakovaně naměřen vyšší krevní tlak nad 99. percentil. Na UZ vyšetření břicha byla popsána kulovitá léze v horním pólu pravé ledviny, na doplněném CT vyšetření potvrzen tumor v horní třetině pravé ledviny a patologicky se sytící LU u bifurkace břišní aorty (Obr. 1). Na nízké dávce enalaprilu byl pacient předán do péče Kliniky dětské onkologie v Brně k doplnění stagingu při suspektní diagnóze renálního karcinomu s metastatickým postižením uzlin a k chirurgickému výkonu. V laboratoři byly naměřeny vysoké odpady katecholaminů v moči, ukazující na možnou příčinu hypertenze. Byla provedena chirurgická exstirpace patologické LU a biopsie tumoru pravé ledviny, z histologie patologické LU byl popsán paragangliom (extraadrenální feochromocytom), z ložiska na pravé ledvině dobře diferencovaný SDH deficientní renální karcinom. Pro současný výskyt 2 odlišných typů nádorů vysloveno podezření na syndromologickou příčinu. Následně byla provedena pravostranná nefrektomie se samplingem regionálních uzlin. Po operaci pacient absolvoval kontrolní 18FDG PET/MRI vyšetření, které potvrdilo dosažení 1. celkové remise, dále byl pacient pouze sledován

Obr. 1. Vstupní CT vyšetření břicha a malé pánve s nálezem paragangliomu pod bifurkací břišní aorty (vlevo) a renálního karcinomu v horní třetině pravé ledviny (vpravo), zdroj: materiál KDO



Obr. 2. Genealogické vyšetření rodiny pacienta, zdroj: Materiál KDO



bez nutnosti adjuvantní léčby. Klinicky zcela odezněl tinnitus, krevní tlak se postupně normalizoval. Doplněné celoxomové somatické a germinální vyšetření potvrdilo germinální mutaci v genu *SDHB* c.586T>G/p.C196G, která je popisována jako kauzální mutace u PGL a SDH defic. RCC a potvrzuje genetický syndrom, typ PGL4. Ostatní členové rodiny byli následně rovněž vyšetřeni (Obr. 2).

Genetické příčiny

Jak již bylo popsáno výše, téměř 40 % PGL vzniká na základě genetické predispozice. Většina hereditárních PGL je způsobena germinální mutací genů kódujících proteiny komplexu sukcinátdehydrogenázy (SDH), konkrétně geny *SDHA*, *SDHB*, *SDHC* a *SDHD*, dle dané mutace popisujeme SDH asociované genetické syndromy u feochromocytomu a PGL (Obr. 3), méně často pak geny *MAX* a *TMEM127*. Celkově bylo popsáno asi 20 genů, jejichž germinální mutace je asociována se vznikem PGL (6, 7).

Enzymový komplex SDH je důležitou součástí oxidační fosforylace a Krebsova cyklu, kdy přeměňuje sukcinát na fumarát, sukcinát tak funguje jako senzor oxidačního stresu a aktivuje buněčné metabolické pochody včetně buněčného růstu. Geny SDH plní roli tumor supresorových genů a jejich mutace vede ke ztrátě aktivity komplexu SDH. Hromadění nemetabolizovaného sukcinátu spouští hypoxické buněčné pochody i za normoxemie a vede k nekontrolovanému buněčnému růstu (8).

Hereditární PPGL je autozomálně dominantně dědičný s variabilní penetrací od 20 % do 77 %, u mutací v genech *SDHD* a *SDHAF2* je riziko rozvoje PPGL pouze v případech, že patogenní mutace je paternální (9).

Mezi další syndromy asociované s výskytem PGL a feochromocytomu jsou MEN2 (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie 2), NF1 (neurofibromatóza typu 1, nemoc von Rcklinghausen) a VHL (von Hippel-Lindau syndrom) (10).

Obr. 3. SDH asociované genetické syndromy u feochromocytomu a PPG, zdroj: Gill AJ (11)

Název syndromu	Gen	Dědičnost	Maternální imprinting	Frekvence	Penetrance	Převažující pohlaví	Typy nádorů a lokalizace
PGL1	SDHD	AD	Ano	Častý	Vysoká	Rovnoměrně	PGL hlavy a krku, břišní PGL, PHEO, SDH def. GIST
PGL2	SDHAF2	AD	Ano	Velmi vzácný	N/A	Rovnoměrně	PGL hlavy a krku
PGL3	SDHC	AD	Ne	Vzácný	Nízká	Rovnoměrně	PGL hlavy a krku, SDH def. RCC
PGL4	SDHB	AD	Ne	Běžný	Vysoká	Rovnoměrně	PGL hlavy a krku, břišní PGL, SDH def. RCC
PGL5	SDHA	AD	Ne	Vzácný	Velmi nízká	Rovnoměrně	SDH def. GIST

AD – autozomálně dědičné, N/A – neznámé, PGL – paragangliom, PHEO – feochromocytom, GIST – gastrointestinální tumor, RCC – renální karcinom, def. – deficientní

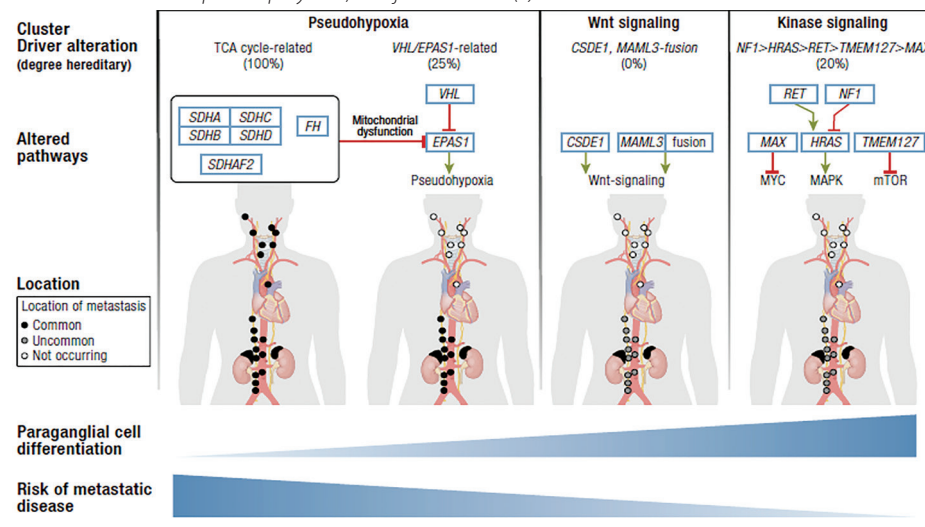
Zcela zásadní je korelace genotypu a fenotypu, určuje lokalizaci PPGL, schopnost produkovat hormony, klinické příznaky, riziko malignizace a celkovou prognózu (Obr. 4). Z toho důvodu by měli být všichni dětští pacienti s PGL molekulárně geneticky vyšetřeni. Konkrétně při podezření na hereditární paragangliom by měl panel obsahovat geny FH, NF1, RET, SDHB, SDHD, VHL, MEN1, SDHA, SDHAF2, SDHC, TMEM127 a MAX (11, 12).

Nositelé mutace v genu SDHB mají kromě PGL zvýšené riziko rozvoje gastrointestinálních stromálních nádorů, papilárního karcinomu štítné žlázy, neuroblastomu nebo právě renálního karcinomu.

Diagnostika

Klinická manifestace hereditárního PGL je velice variabilní, závisí od primární lokalizace a typu paraganglií, ze kterých vyrůstá. Většina z nich, včetně feochromocytomu, vyrůstá z buněk sympatického nervového systému a mají tak schopnost produkce katecholaminů, zejména adrenalinu a noradrenalinu. To vede k hypertenzi (trvalé či paroxysmální), která je příčinou iniciálních klinických příznaků – bolestí hlavy, závratí, tachykardie, palpitací, poruchy vidění nebo právě tinnitu. PGL vyrůstající z buněk parasympatického nervového systému se většíou manifestují příznaky lokálními – hmatná

Obr. 4. Molekulární podskupiny PGL, zdroj: Crona et al. (6)



rezistence, obstrukce dýchacích cest, kašel, dysfagické potíže, Hornerův syndrom (mióza, ptóza, enoftalmus) nebo poruchy hlavových nervů. Klinické příznaky se zhoršují při zvýšeném tonu sympatiky např. při fyzické aktivitě. Biologicky je většina PGL benigních, ale všechny mají maligní a metastatický potenciál, riziko je závislé na konkrétní genetické mutaci, např. mutace v genu SDHB je spojena s vysokým maligním potenciálem.

Incidence hereditárních PGL u dětí je velmi nízká, většina těchto nádorů vzniká v 2. a 3. dekádě, z celkového počtu PGL v populaci je asi 20 % diagnostikováno v dětském věku, avšak až 80 % z nich je hereditárních.

Je tedy potřeba na ně myslet při multifokálních či bilaterálních onemocněních, pozitivní rodinné anamnéze, či při současném výskytu dalšího odlišného typu nádoru.

Závěr

Fechochromocytom/PGL a nádory asociované s mutací SDH komplexu patří u dětí a dospívajících mezi vzácné typy nádorů. Genetické vyšetření je nutné u všech pacientů s tímto typem onemocnění bez ohledu na rodinnou anamnézu, a to nejen z pohledu diagnostického, ale i terapeutického a prognostického. Všichni pacienti s potvrzenou mutací (tzv. syndromoví pacienti) vyžadují celoživotní sledování (13).

LITERATURA

- Costa MHS, Ortiga-Carvalho TM, Violante AD, et al. Pheochromocytomas and Paragangliomas: Clinical and Genetic Approaches. *Front Endocrinol.* 2015;6:126.
- Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos J, et al. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. *Cancers.* 2022;14(4):917.
- Sedláčková E. Neuroendokrinní nádory v kazuistikách. Praha: Current Media, s.r.o.; 2019.
- Bholah R, Bunchman TE. Review of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Pediatr.* 2017;5:155.
- Kuroda N, Yorita K, Nagasaki M, et al. Review of succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Pol J Pathol Off J Pol Soc Pathol.* 2016;67(1):3-7.

- Crona J, Taieb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev.* 2017;38(6):489-515.
- Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med.* 2019;285(2):187-204.
- Kantorovich V, Pacak K. New insights on the pathogenesis of paraganglioma and pheochromocytoma. *F1000Research.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1500.
- Bajčiová V, et al. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Praha: Current Media, s.r.o.; 2020.
- Liu P, Li M, Guan X, et al. Clinical Syndromes and Genetic Screening Strategies of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Kidney Cancer VHL.* 2018;5(4):14-22.

- Gill AJ. Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia. *Histopathology.* 2018;72(1):106-116.
- Babic B, Patel D, Aufforth R, et al. Pediatric patients with pheochromocytoma and paraganglioma should have routine preoperative genetic testing for common susceptibility genes in addition to imaging to detect extra-adrenal and metastatic tumors. *Surgery.* 2017;161(1):220-227.
- Rednam SP, Erez A, Druker H, et al. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2017;23(12):e68-75.