

**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

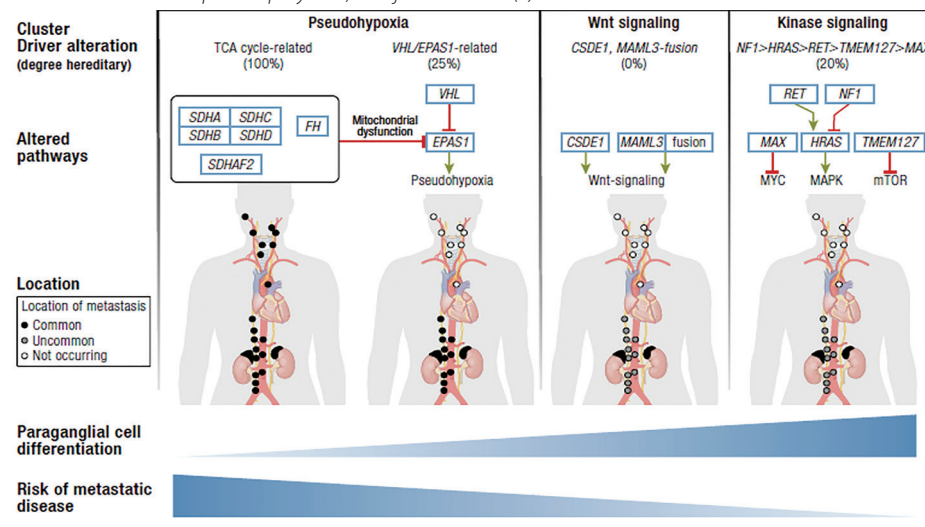
Zcela zásadní je korelace genotypu a fenotypu, určuje lokalizaci PPGL, schopnost produkovat hormony, klinické příznaky, riziko malignizace a celkovou prognózu (Obr. 4). Z toho důvodu by měli být všichni dětští pacienti s PGL molekulárně geneticky vyšetřeni. Konkrétně při podezření na hereditární paragangliom 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.