

# La prise en charge des paragangliomes en Hollande : la signification de la génétique pour la clinique

## Management of Paragangliomas in the Netherlands: The Importance of Genetics in Clinical Decision Making

Erik F Hensen

*Département d'otorhinolaryngologie - Leiden University Medical Center - Rapenburg 70, 23 MEZ - Leiden, Pays-Bas.*

*Département d'otorhinolaryngologie - VU University Medical Center - 1D-116, PO Box 7057, 100 MB - Amsterdam, Pays-Bas.*

### Résumé

Depuis l'année 2000, nous avons appris beaucoup sur la génétique des paragangliomes cervicaux et de la base du crâne. Avant, notre connaissance se limitait sur le fait que les paragangliomes peuvent, rarement, faire partie de la maladie de Von Hippel Lindau, Neurofibromatose de type 1, et Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (maladies associées avec les gènes VHL, NF1, et RET respectivement). Depuis lors, on a appris qu'il y a 19 gènes différents associés avec les paragangliomes. Les plus connus sont les gènes de la succinate déshydrogénase (SDH) : SDHD, SDHB, SDHC, SDHA et SDHAF2.

Aujourd'hui, on estime que les formes héréditaires représentent 30-40% des paragangliomes dans le monde entier, et la plupart sont associées avec un gène de la SDH, surtout SDHD ou SDHB. Cependant, il y a des différences régionales. En Hollande, on trouve que 60-80 % des patients avec un paragangliome de la base du crâne ont une prédisposition génétique, même si les antécédents familiaux sont absents. En plus, la majorité des paragangliomes surgit par un très petit nombre des mutations fondatrices en Hollande, surtout dans SDHD.

Parce que le risque de développement des tumeurs multiples, des tumeurs associés (comme phéochromocytomes), ou des métastases, ainsi que le risque de la transmission de la maladie aux enfants dépend de la forme héréditaire, la détermination génétique est considérée comme un aspect essentiel du diagnostic des paragangliomes. Les décisions cliniques sont prises dans un contexte multidisciplinaire, dans les centres spécialisés, en considérant plusieurs facteurs comme la taille de la tumeur, la croissance tumorale, la localisation et la sécrétion des catécholamines, mais aussi l'âge du patient, le comorbidité et bien sûr la prédisposition génétique, pour arriver à un traitement individualisé.

### Mots clés

- ◆ Paragangliomes
- ◆ Génétique

### Abstract

Since the year 2000, our insights into the genetics of head and neck paragangliomas has dramatically increased. Before, our knowledge was limited to the VHL, RET and NF1 genes causing the VHL, MEN type 2 and NF1 tumor syndromes, of which paragangliomas can, on rare occasions, be a part. To date, 19 different genes have been identified that are all associated with paraganglioma formation. The best known are the genes encoding subunits of the succinate dehydrogenase complex (SDH): SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC and SDHD. Today, it is estimated that 30-40% of the paragangliomas are hereditary, most frequently associated with SDHB and SDHD. There are important regional differences however. In the Netherlands, it is estimated that 60-80% of head and neck paraganglioma patients have a genetic predisposition, and that even the majority of paraganglioma patients with a negative family history carry a germ line mutations in an SDH-associated gene, mostly founder mutations in SDHD. Because the penetrance (i.e. the risk of acquiring a paraganglioma upon inheritance of a predisposing gene mutation), the mode of inheritance, as well as the risk of multiple tumors, metastases, and associated tumors depend on the causative gene involved, genetic counseling and testing are considered an essential aspect of the diagnostic work up of paraganglioma patients. In a multidisciplinary process, tumor factors (such as size, localization, growth rate and catecholamine secretion), patients factors (such as age, neurological deficits and comorbidity) but certainly also the genetic predisposition are weighed in order to achieve individualized treatment strategies.

### Keywords

- ◆ Paragangliomas
- ◆ Genetics

Les paragangliomes sont des tumeurs neuroendocrines rares qui émergent du système paraganglionnaire sympathique ou parasymphatique. Bien que quelques-uns soient malins, avec formation de métastases, la plupart sont des tumeurs bénignes et expansives, caractérisées par un taux de croissance lente. Peu de ces tumeurs sont capables de produire des catécholamines, notamment l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine (1).

Les sites de prédilection des paragangliomes se trouvent dans la région de la tête et du cou. La plupart se développent dans le bulbe carotidien, mais aussi souvent à la base du crâne, où ils peuvent être localisées sur le nerve vagale et/ou le foramen jugulaire. Les paragangliomes peuvent se développer aussi dans le thorax, para-aortale ou para-trachéale.

Les paragangliomes de la tête et du cou peuvent être associés avec le phéochromocytome, qu'on peut envisager comme une paragangliome médullo-surrénalien. En outre, ils peuvent se produire ailleurs dans l'abdomen comme un paragangliome extra-surrénalien, survenant de l'organe de Zuckerkandl, ou du tronc sympathique (1).

### Correspondance

*Erik F Hensen, ENT Surgeon/Otologist*

*VU University Medical Center Amsterdam, the Netherlands, Section Ear and Hearing - PO Box 7057 - 1007 MB Amsterdam.*

*E-mail : e.hensen@vumc.nl*

## L'histoire de la génétique des paragangliomes

Il est établi que les patients atteints de paragangliomes peuvent avoir des antécédents familiaux et qu'on peut même parler de véritables syndromes héréditaires de paragangliome. Pendant longtemps les gènes en cause n'étaient pas connus.

En 1990 il a été découvert que les paragangliomes pouvaient être intégrés dans le syndrome des tumeurs héréditaires de la neurofibromatose de type 1 (NF1), et plus tard aussi dans le syndrome de néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2) et dans la maladie de Von Hippel-Lindau (VHL). Cependant, les cas de paragangliome dans le cadre de ces syndromes sont rares (1,2).

Depuis l'année 2000, notre connaissance de la génétique a explosé après la découverte des gènes responsables de véritables syndromes de PGL héréditaires : PGL1, PGL2, PGL3 et PGL4.

En 2000 il a été découvert que le PGL4 est la conséquence d'une mutation du gène SDHB, un gène codant une sous-unité du complexe de la succinate déshydrogénase. Le syndrome PGL1 est causé par les mutations du gène SDHD ; PGL2 par les mutations du gène SDHAF2 et le syndrome PGL3 par les mutations du gène SDHC1. Plus tard il a été constaté que le gène SDHA était également impliqué dans la formation des paragangliomes, et responsable du PGL5. La compréhension de la génétique des paragangliomes ne s'arrête pas là. On a maintenant identifié 19 gènes différentes, qui peuvent chacun être impliqués dans le développement des paragangliomes (RET, VHL, NF1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, KIF1B, EGLN1, EGLN2, IDH1, BAP1, EPAS1, FH, MDH2, ATRX) (1,2). La plupart des paragangliomes génétiquement déterminés sont dus à une mutation germinale des gènes de la succinate déshydrogénase, surtout SDHB et SDHD. En Hollande, c'est certainement le cas des patients ayant des antécédents familiaux mais aussi chez les patients hollandais avec une histoire familiale négative, dont la plupart a une variante héréditaire liée à SDH (1,3).

## Conséquence de la génétique pour la clinique

Même si les mutations de chacun de ces gènes provoquent un paragangliome ayant les mêmes caractéristiques histopathologiques, le tableau clinique du syndrome varie selon le gène causal. Le profil de risque sera différent selon le gène causal.

Le risque de développer une tumeur en cas de mutation génétique sur un de ces gènes, ou « pénétrance », est fonction de l'âge. La pénétrance diffère beaucoup selon le gène en cause.

En cas de mutation pathologique en SDHD, le risque de contracter une tumeur est très élevé : le risque à l'âge de 50 ans est à environ 60 %, le risque à vie sur le développement d'une ou plusieurs paragangliomes est estimé à 88-100 % (1,3). Cela vaut également pour les mutations de SDHAF2. Des recherches récentes ont montré que la pénétrance de la mutation SDHB est beaucoup plus faible : 9-13 % à 50 ans, et un risque à vie d'environ 20-30 %. Cette faible pénétrance est aussi la règle pour SDHA et SDHC. Dans le cas de ces gènes, le risque de contracter une tumeur est tellement faible, qu'il n'est souvent pas présent un patient individuel, ainsi que pour sa famille (5,6).

La présentation phénotypique aussi dépend du gène causal. Ça vaut par exemple pour le site de prédilection de la tumeur, le risque du multicentricité, le risque de phéochromocytome et le risque de malignité (1).

La transmission des gènes liée à SDH est autosomique dominante, mais les gènes SDHD et SDHAF2 ne s'expriment que si la mutation est d'origine paternelle. La maladie ne se manifeste jamais ou presque jamais quand elle est héritée par lignée maternelle. Les syndromes associés avec SDHD et SDHAF2 peuvent apparemment « sauter » des générations, alors que le gène du risque est en effet passé. Ce phénomène peut conduire à mimer une maladie sporadique même si la pénétrance est fort en cas de SDHD et SDHAF2 (1,7).

En bref, les formes héréditaires différentes portent des risques différents pour les patients et leur famille.

## Le bilan génétique

Aux Pays Bas, on offre un conseil génétique aux tous les patients avec un paragangliome de la tête ou du cou, dont l'histoire génétique n'est pas claire. Un test ADN sera proposé et réalisé après consentement.

Bien que beaucoup aient été écrit sur les paramètres cliniques qui pourraient guider le diagnostic génétique, nous offrons le même diagnostic moléculaire à tous les patients avec un paragangliome. Avec l'avènement des nouvelles méthodes de diagnostic génétique, il n'est plus rentable de tester de manière ciblée gène par gène. On teste les plus fréquemment mutés simultanément : SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, VHL et RET.

## Stratégies de la prise en charge des paragangliomes de la base du crâne

Si un paragangliome a été diagnostiqué, il y a grossièrement quatre stratégies de traitement possible. L'excision chirurgicale, la radiothérapie, le traitement ciblé, ou une politique de surveillance. Chacune de ces stratégies a ses propres avantages et inconvénients qui doivent être pesés les uns contre les autres. Le choix d'une stratégie particulière est déterminé par beaucoup des facteurs différents, comme le site et la taille du paragangliome, le taux de croissance, la symptomatologie, la sécrétion des catécholamines, mais aussi l'âge du patient, ses comorbidités, et bien sûr sa prédisposition génétique. Les décisions cliniques sont individualisées et prises dans des centres spécialisés, dans un contexte multidisciplinaire. Le patient lui-même a, une voix de plus en plus importante dans la prise de décisions.

Le principal avantage de la chirurgie est qu'elle permet l'excision de la tumeur en totalité et ainsi d'éradiquer la source de catécholamines ou de métastases. Les principaux inconvénients sont que l'excision radicale n'est pas toujours possible, et qu'il y a des risques évidents à respecter, comme le déficit d'un nerf crânien et une hémorragie sévère. La chirurgie est préférée dans les cas suivants : paragangliome limité à l'oreille moyenne (Fisch type A et B) ; petits glomus vagues d'évolution progressives ; glomus jugulotympanique avec des symptômes sévères et les tumeurs mortelles. Dans ces deux derniers cas on choisit maintenant de plus en plus de résections partielles, parfois suivies de radiothérapie. En outre, la chirurgie est considérée plus tôt chez des variantes génétiques avec un phénotype plus sévère, en particulier SDHB.

La radiothérapie a comme principal avantage l'absence de risque chirurgical. Le contrôle tumoral est bon à environ 90-95% des cas. Les inconvénients sont les effets à long terme de l'irradiation de la base du crâne, comme l'ostéoradionécrose, et l'induction possible d'une tumeur maligne. En outre, la tumeur n'est pas éliminée, elle reste en place. Les plaintes provoquées par l'effet de masse tumorale ne sont donc pas résolues. La radiothérapie est considérée quand il existe une croissance évidente et une augmentation des symptômes, et lorsque la chirurgie n'est pas une option, ou porte une forte probabilité de morbidité.

La troisième thérapeutique est le traitement ciblé. Plusieurs agents pharmaceutiques sont maintenant disponibles, en particulier le sunitinib, le temozolomide et analogues de somatostatine, pour l'instant surtout dans le cadre d'essais cliniques. Le choix d'un agent particulier est largement déterminé par le gène causal. Les avantages sont l'action systémique des médicaments et ainsi l'action simultanée sur les multiples tumeurs ou métastases. Les principaux inconvénients sont les effets secondaires, et l'efficacité variable. Actuellement les traitements ciblés sont principalement utilisés dans le traitement des paragangliomes métastatiques.

La quatrième stratégie est la politique de surveillance, où la croissance de la tumeur est surveillée par l'imagerie sans qu'il n'y ait de prise en charge thérapeutique. Les avantages de cette stratégie sont qu'elle ne présente pas les risques de la chirurgie, de la radiothérapie ou du traitement ciblé, dans laquelle le remède est parfois pire que le mal. Evidemment l'inconvénient est que la tumeur reste en place, avec le risque de croissance. La justification de cette stratégie repose sur le fait que le cours naturel de la plupart des tumeurs est bénin, et dans de nombreux cas, les tumeurs ne se développent pas ou très peu pendant des années. Aux Pays-Bas la politique d'expectative est effectuée chez de nombreux patients, surtout chez les patients asymptomatiques, les personnes âgées, les patients avec des tumeurs multiples et bilatérales, et les variantes génétiques qui sont caractérisées par un phénotype bénin, comme SDHAF2 et SDHD.

## Conclusion

Les paragangliomes de la base du crâne sont souvent causés par une mutation génétique héréditaire. La plupart des paragangliomes génétiquement déterminés sont associés avec un gène lié à la succinate déshydrogénase. Ces variantes génétiques différentes provoquent des profils de risque et des tableaux cliniques différents. Par conséquent, la connaissance du gène causal est indispensable pour bien conseiller le patient, et sera de plus en plus importante pour sélectionner la stratégie thérapeutique optimale.

## Références

1. Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HP, Maier W, van Nederveen FH et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head Neck*. 2014;36:907-16. doi: 10.1002/hed.23436.
2. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AK. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:190-208. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.01.022.
3. Hensen EF, Siemers MD, Jansen JC, Corssmit EP, Romijn JA et al. Mutations in SDHD are the major determinants of the clinical characteristics of Dutch head and neck paraganglioma patients. *Clin Endocrinol*. 2011;75:650-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04097.
4. Hensen EF, Jansen JC, Siemers MD, Oosterwijk JC, Vriends AH et al. The Dutch founder mutation SDHD.D92Y shows a reduced penetrance for the development of paragangliomas in a large multigenerational family. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:62-6. doi: 10.1038/ejhg.2009.112.
5. Schiavi F, Milne RL, Anda E, Blay P, Castellano M et al. Are we overestimating the penetrance of mutations in SDHB? *Hum Mutat*. 2010;31:761-2. doi: 10.1002/humu.21269.
6. Rijken JA, Niemeijer ND, Corssmit EP, Jonker MA, Leemans CR et al. Low penetrance of paraganglioma and pheochromocytoma in an extended kindred with a germline SDHB exon 3 deletion. *Clin Genet*. 2016;89:128-32. doi: 10.1111/cge.12591.
7. Hensen EF, Jordanova ES, van Minderhout IJ, Hogendoorn PC, Taschner PE et al. Somatic loss of maternal chromosome 11 causes parent-of-origin-dependent inheritance in SDHD-linked paraganglioma and pheochromocytoma families. *Oncogene*. 2004;23:4076-83.