

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Oji V, Tadini G, Akiyama M et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the first ichthyosis consensus conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.
- Diaz LZ, Browning JC, Smidt AC et al. Complications of ichthyosis beyond the skin. *Dermatol Ther* 2013;26:39-45.
- Williams ML, Elias PM. Enlightened therapy of the disorder of cornification. *Clin Dermatol* 2003;21:269-73.
- Kent L, Emerton J, Bhadravathi V et al. X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. *J Med Genet* 2008;45:519-24.
- Fischer J. Autosomal recessive congenital ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1319-21.
- Israeli S, Khamaysi Z, Fuchs-Telem D et al. A mutation in LIPN, encoding epidermal lipase N, causes a late-onset form of autosomal-recessive congenital ichthyosis. *Am J Hum Genet* 2011;88:482-7.
- Vahlquist A, Bygum A, Gånemo A et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol* 2010;130:438-43.
- Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K et al. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J Clin Invest* 2005;115:1777-84.
- Bygum A, Virtanen M, Brandrup F et al. Generalized and naevoid epidermolytic ichthyosis in Denmark: clinical and mutational findings. *Acta Derm Venereol* 2013;93:309-13.
- Bygum A, Betz RC, Kragballe K et al. KID syndrome: report of a Scandinavian patient with connexin-26 gene mutation. *Acta Derm Venereol* 2005;85:152-5.
- Hansen LK, Wulff K, Brandrup F. Trikotiodystrofi. *Ugeskr Læger* 1993;155:1949-52.
- Schmuth M, Martin V, Janecke AR et al. Inherited ichthyoses/generalized Mendelian disorders of cornification. *Eur J Hum Genet* 2013;21:123-33.
- Hernández-Martin A, Aranegui B, Martín-Santiago A et al. A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:544-9.
- Vahlquist A, Gånemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol* 2008;88:4-14.
- Oji V, Traupe H. Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:351-64.
- Ramirez ME, Youseef WF, Romero RG et al. Acute percutaneous lactic acid poisoning in a child. *Ped Dermatol* 2006;23:282-5.
- Siegfried EC. Neonatal skin and skin care. *Dermatol Clin* 1998;16:437-46.
- Yamamura S, Kinoshita Y, Kitamura N et al. Neonatal salicylate poisoning during the treatment of a collodion baby. *Clin Pediatr* 2002;41:451-2.
- Traupe H, Burgdorf WHC. Treatment of ichthyosis: there is always something you can do! In memoriam: Wolfgang Küster. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:542-7.
- Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ et al. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinisation. *Br J Dermatol* 1996;134:1023-9.
- Prasad SC, Bygum A. Successful treatment with alitretinoin of dissecting cellulitis of the scalp in keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Acta Derm Venereol* 2013;93:473-4.
- Gånemo A, Sommerlund M, Vahlquist A. Oral alitretinoin in congenital ichthyosis: a pilot study shows variable effects and a risk of central hypothyroidism. *Acta Derm Venereol* 2012;92:256-7.
- van Wauwe J, Vannynen G, Coene MC et al. Liarozole, an inhibitor of retinoic acid metabolism, exerts retinoid-mimetic effects in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:773-9.
- Natsuga K, Akiyama M, Shimizu H. Malignant skin tumours in patients with inherited ichthyosis. *Br J Dermatol* 2011;165:263-8.
- Leachman SA, Hickerson RP, Schwartz ME et al. First-in-human mutation-targeted siRNA phase Ib trial of an inherited skin disorder. *Mol Ther* 2010;18:442-6.
- Khavari PA, Rollman O, Vahlquist A. Cutaneous gene transfer for skin and systemic diseases. *J Intern Med* 2002;252:1-10.
- Aufenvenne K, Larcher F, Hausser I et al. Topical enzyme-replacement therapy restores transglutaminase 1 activity and corrects architecture of transglutaminase-1-deficient skin grafts. *Am J Hum Genet* 2013;93:620-30.
- Jensen TG, Jensen UB, Jensen PK et al. Correction of steroid sulfatase deficiency by gene transfer into basal cells of tissue-cultured epidermis from patients with recessive X-linked ichthyosis. *Exp Cell Res* 1993;209:392-7.
- Choate KA, Medalie DA, Morgan JR et al. Corrective gene transfer in the human skin disorder lamellar ichthyosis. *Nat Med* 1996;2:1263-7.
- Gånemo A, Sjöden PO, Johansson E et al. Health-related quality of life among patients with ichthyosis. *Eur J Dermatol* 2004;14:61-6.

Hoved-/halsparagangliomer

Sigine Bergliot Nielsen¹, Lone Sunde² & Troels Bundgaard¹



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

1) Øre-næse-hals-afdeling H, Aarhus Universitetshospital
2) Klinisk Genetisk Afdeling og Institut for Biomedicin, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V12130724

Paragangliomer er højt vaskulariserede tumorer, som udvikles fra neuroendokrine celler [1]. Paragangliomer i hoved-/halsregionen (HHPGL) er hovedsageligt deriveteret fra celler i de parasympatiske ganglier og er oftest benigne [1, 2]. I denne artikel gennemgås klinik og ny viden om genetik ved HHPGL. Påvisning af en disponerende mutation kan have betydning for diagnose, prognose og behandling af patienten og for kontrol af patientens slægtninge.

FOREKOMST

Paragangliomer udgør mindre end 0,6% af alle tumorer i hoved-/halsregionen og er sjældne. En samlet incidens for paragangliomer og fæokromocytomer er estimeret til 1/300.000 pr. år [3-8]. HHPGL opstår i alle aldersgrupper, men symptomdebut sker oftest i 30-60-årsalderen. Kvinde:mand-ratioen er 3-4:1 [6].

LOKALISATION OG UDBREDELSE

HHPGL navngives efter lokalisation. Glomus caroticum-tumorer udgår fra autonome ganglier ved carotidbifurkaturen, glomus jugulare-tumorer fra celler ved bulbous venae jugularis, glomus tympanicum-tumorer fra celler i plexus tympanicus og vagusparagangliomer typisk fra det inferiore vagusganglion. Omkring 80% af HHPGL er glomus caroticum-tumorer eller glomus jugulare-tumorer [4, 5]. Ca. en tredjedel af alle glomus jugulare-tumorer breder sig til det intrakraniale rum [4, 9-11].

KLINIK

Symptomerne er varierende og skyldes ofte kompression og infiltration af omkringliggende strukturer [3]. Mange HHPGL forbliver udiagnosticeret i årevis [12, 13]. Ofte ses symptomer som pulsatil tinnitus, kranie-



TABEL 1

Oversigt over gener, som i muteret form disponerer for hoved-/halsparagangliomer.

Muteret gen	Syndrom	Arvegang	Hyppeghed af mutation blandt patienter med HHPGL	Reference
<i>SDHD</i>	PGL1	Autosomal dominant Penetransen af mutation nedarvet fra moderen er lav	15,7%	[1, 2, 6, 17, 18, 20]
<i>SDHAF2</i>	PGL2	Autosomal dominant Penetransen af mutation nedarvet fra moderen er måske lav	Beskrevet i 2 familier	[16, 17, 21, 22]
<i>SDHC</i>	PGL3	Autosomal dominant	4,3%	[2, 6, 17, 18]
<i>SDHB</i>	PGL4	Autosomal dominant	10,5%	[18, 20]
<i>SDHA</i>	PGL5	Autosomal dominant	Beskrevet hos 2 patienter	[17]
<i>RET</i>	MEN2	Autosomal dominant	Beskrevet hos 3 patienter	[6, 17]
<i>NF1</i>	Neurofibromatose type 1	Autosomal dominant	Beskrevet hos 1 patient	[6]
<i>VHL</i>	von Hippel-Lindaus sygdom	Autosomal dominant	Mindst 16 kendte tilfælde	[6, 17]
<i>TMEM127</i>	–	Autosomal dominant	Enkelte tilfælde beskrevet	[4, 19]
<i>MAX</i>	–	Autosomal dominant Penetransen af mutation nedarvet fra moderen er måske lav	Enkelte tilfælde beskrevet	[23]

HHPGL = hoved-/halsparagangliom; MEN = multipel endokrin neoplas; PGL = paragangliom.

nerveudfald, dysfagi, Horners syndrom og konduktivt høretab. Typiske objektive fund er en svulst på halsen eller en blålig, pulserende svulst bag trommehinden [4, 9-11]. I modsætning til ved fæokromocytomer og de fleste sympatiske ekstraadrenale paragangliomer ses der kun øget koncentration af katekolaminer i plasma og urin i 1-5% af HHPGL-tilfældene [2-4, 6, 14].

DISPONERENDE FAKTORER

Arvelig mutation i et af flere mulige gener og kronisk hypoksi er de eneste kendte disponerende faktorer [15]. Mutationer i generne, der koder for *subunits* i eller kofaktorer til det mitokondrielle II-succinatdehydrogenase (SDH)-enzymkompleks forekommer hyppigt hos patienter med HHPGL [4], og det ser ud til, at mutationerne disponerer for en pseudohypoksis tilstand, som fører til øget angiogenese [16]. Enzymkomplekset spiller en central rolle i Krebs' cyklus [17]. Ved arvelig disposition forekommer HHPGL tidligere og er hyppigere multifokale, recidiverende og maligne [11]. SDH-mutationer disponerer også for andre tumorer, herunder fæokromocytom, renalcellecarcinom og gastrointestinale stromale tumorer [17]. I denne artikel fokuseres der på HHPGL, men det må understreges, at et udredningsprogram for patienter med paragangliomer og/eller SDH-mutation altid bør inkludere endokrinologisk udredning for associerede sygdomme.

NYERE GENETISK VIDEN

Arvelige mutationer i generne *SDHD*, *SDHC* og *SDHB*, som koder for henholdsvis *subunit* D, C og B i SDH-

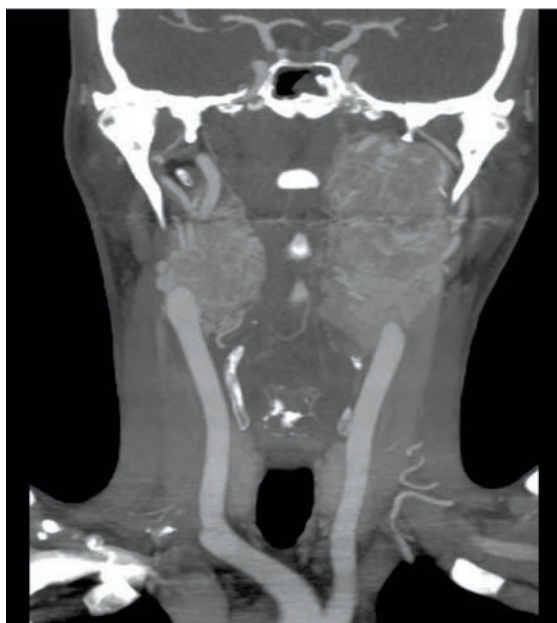
enzymkomplekset, er stærkt associeret til HHPGL [4, 17, 18]. Mutationer i generne for neurofibromatose type 1 (*NF1*), multipel endokrin neoplas type 2 (*RET*), von Hippel-Lindaus sygdom (*VHL*), generne, der koder for *subunit* A og *assembly factor 2* i SDH-enzymkomplekset (*SDHA* og *SDHAF2*), genet *TMEM127* og genet *MAX* er sat i forbindelse med paragangliomer, men mutation i disse er kun fundet hos få patienter med HHPGL [4, 17-19]. I Tabel 1 gives et overblik over de forskellige gener, hvori der ses mutation hos patienter med HHPGL, og de syndromer, der er associeret til mutation i disse gener [6, 18].

DE TRE HYPPIGST MUTEREDE SUCCINATDEHYDROGENASE-GENER: SDHB, SDHC OG SDHD

Patogen mutation i *SDHD* medfører en autosomal dominant disposition for paragangliom modificeret med en *parent-of-origin*-effekt (*imprinting*), idet sygdommen næsten udelukkende opstår, når mutationen stammer fra faderen [8, 15, 17]. Arvelige patogene mutationer i *SDHB*- og *SDHC*-generne nedarves efter dominant autosomal arvegang uden *parent-of-origin*-effekt [17]. *Neumann et al* fandt i et studie med 598 patienter en samlet prævalens af mutationer i de tre hyppigst muterede gener på 30,6%, fordelt som angivet i Tabel 1 [18]. Andelen af HHPGL-tilfælde, der kan tilskrives en arvelig disposition, anslås af *Drovdlic et al* til at være omkring 35% [24]. Størstedelen (87,8%) af de familiære tilfælde af HHPGL er associeret med mutation i *SDHD*, *SDHB* eller *SDHC* [6].

Der er nedsat og aldersafhængig penetrans ved arvelig disposition til paragangliom [3, 25].

Billede fra CT; patient med bilaterale glomus caroticum-tumorer.



Penetransestimater bør anskues med forsigtighed, idet fravær af paragangliom i familieanamnesen kan skyldes både, at den syge er nymutant, og at paragangliom ikke er opdaget hos slægtninge. I et studie af *Ricketts et al* fandt man, at livstidsrisikoen for HHPGL var signifikant større hos bærere af mutation i *SDHD* end hos bærere af mutation i *SDHB* med en estimeret penetrans ved 60 år på omkring henholdsvis 71% og 29% [26]. Andelen af bærere af *SDHC*-mutation med positiv familieanamnese er lavere end den tilsvarende andel af bærere af *SDHB*- og *SDHD*-mutation [18], hvilket tyder på en lavere penetrans for mutationer i dette gen [17].

Hos patienter med mutation i *SDHB*, *SDHC* eller *SDHD* udvikles paragangliom i en signifikant yngre alder end patienter med HHPGL med sporadisk paragangliom [6]. Andelen af bærere af *SDHB*- eller *SDHD*-mutation, der får en tumor i ung alder, er relativt høj. Dette tyder resultaterne i et studie af *Burnichon et al* på; de fandt, at 21 ud af 242 bærere af *SDHB*- eller *SDHD*-mutation fik diagnosticeret paragangliom før 18-årsalderen [27].

Multiple primære tumorer observeres hyppigere hos bærere af *SDHD*-mutation end hos bærere af *SDHB*- eller *SDHC*-mutation [15].

PROGNOSE

Tidlig diagnostik og behandling er afgørende for prognosen [12]. Paragangliomer er langsomtvoksende tumorer, den mediane vækst er 1 mm pr. år. Den mediane tumorfordoblingstid for HHPGL er estimeret til at være 4,2 år [7].

Malignitet giver ringere prognose. Der findes in-

gen histopatologiske eller histokemiske kriterier, hvormed man kan fastslå malignitet i HHPGL, og malignitet er defineret ved tilstedeværelsen af metastaser til nonneuroendokrint væv [6, 7, 14]. Malignitet ses hyppigst ved vagusparagangliomer (16-19%), sjældnere ved glomus caroticum-tumorer (6%) og jugulotympaniske paragangliomer (2-4%) [28]. Metastasering sker oftest til cervikale lymfeknuder, og fjernmetastaser er sjældne, men findes hyppigst i knogler, lever og lunger [6, 7, 13]. Femårsoverlevelsen blandt patienter med maligne HHPGL er i et studie estimeret til 59,5% [28].

van Hulsteijn et al fandt ved en metaanalyse en prævalens af maligne paragangliomer på 23% (95% konfidens-interval (KI): 16-33) og 3% (95% KI: 1-10) for henholdsvis *SDHB*- og *SDHD*-mutationsbærere med paragangliom [1].

DIAGNOSTISKE SKANNINGSMODALITETER

MR-skanning og MR-angiografi er centrale skanningsmodaliteter, som i den initiale diagnostik og opfølgningen af paragangliomer giver brugbare informationer om lokalisation, størrelse, vaskularitet samt relationer til store kar, kraniebasis og dura [6, 8]. Ved jugulotympaniske tumorer er CT velegnet til undersøgelse for indvækst i os temporale [6]. Molekylær billeddannelse med PET eller SPECT, udført som helkropsskanning, kan benyttes som supplement til MR-skanning/CT til påvisning af eventuelle multiple eller metastatiske paragangliomer [8, 17, 29]. Mutationsstatus har også betydning, idet valg af sporstof (^{18}F -FDG-PET vs. ^{18}F -DOPA-PET) ifølge European Association of Nuclear Medicines nyeste guideline for funktionel billeddannelse af fæokromocytomer og paragangliomer afhænger af, om der er kendt *SDHB*-mutation. Hvis patienten bærer en mutation i *SDHB*, anbefales ^{18}F -FDG-PET som supplerende eller primær undersøgelse for at detektere en eventuel torakal eller abdominal udbredelse. Ved fravær af *SDHB*-mutation, eller når mutationsstatus er ukendt, anbefales ^{18}F -DOPA PET [13].

BEHANDLING

Kirurgisk resektion, embolisering samt konventionel og stereotaktisk strålebehandling er i dag anerkendte behandlingsmuligheder [5]. *Wait-and-scan*-strategi kan anvendes hos ældre patienter med komorbiditeter eller ved små tumorer [5, 6]. Valg af behandling afhænger af tumortype, og ofte vælges kombinationsbehandling. Komplet kirurgisk resektion er den eneste kurative behandling og er ved glomus jugulare-tumorer og glomus caroticum-tumorer ofte den foretrukne behandling trods en relativt stor risiko for postoperativ kranienervedysfunktion [1, 4]. Strålete-

rapi anses for at være palliativ behandling, men anerkendes i stigende grad som en effektiv behandlingsmetode med god lokal tumorkontrol [6, 8, 30].

GENETISK UDREDNING OG RÅDGIVNING

Arvelig disposition til HHPGL bør have in mente hos alle patienter med paragangliom, men især hos patienter med malignt HHPGL, vagusparagangliom, positiv familieanamnese, tidligere fæokromocytom, multiple HHPGL, eller såfremt tumorfund sker i en ung alder (< 45 år) [8, 18]. Det anbefales, at alle patienter med paragangliom udredes for arvelig disposition [6, 8, 17]. I Danmark foregår dette ved, at patienter med paragangliom henvises til en af landets klinisk genetiske afdelinger, hvor man varetager den genetiske udredning.

Udredningsarbejdet inkluderer anamnese, relevante kliniske og parakliniske undersøgelser (i det omfang disse ikke allerede er gennemført, f.eks. på en endokrinologisk afdeling), optegning af et stamtræ og mutationsscreening af patienten og/eller en afficeret slægtning. Ved mutationsscreening søger man efter en arvelig patogen mutation. I dag benyttes oftest massesekventering, hvorved man undersøger flere gener samtidigt. Resultatet sammenholdes altid med anamnese og familieanamnese.

I familier, hvor man finder en patogen mutation, tilbydes de enkelte ikkeafficerede familiemedlemmer prædiktiv testning for mutationen. På baggrund af resultatet kan man give en mere nøjagtig vurdering af de raske familiemedlemmers risiko for at få paragangliom eller en anden tumor. En sådan prædiktiv testning foretages kun forudgået af genetisk rådgivning.

ETISKE OVERVEJELSER

Massesekventering med undersøgelse af flere gener kan tilvejebringe store mængder af information, der ikke umiddelbart er relevant for det aktuelle problem. Det er derfor vigtigt, at man inden udredningen påbegyndes, orienterer og rådgiver patienten om processens omfang og eventuelle konsekvenser. Patienten skal også orienteres om, at man samtidigt med at få oplysninger om egen risiko indirekte vil få oplysninger om slægtnings risiko. Derfor råder den kliniske genetiker personer, der gennemgår genetisk udredning, til at de informerer deres slægtninge tidligt i forløbet. Dette giver slægtningene mulighed for at tilkendegive, om de ønsker at kende resultaterne af familieudredningen. Med i de etiske overvejelser må man endvidere have de sociale og psykiske virkninger, som forløbet kan have for patienter med SDH-mutation.

En vigtig overvejelse vedrørende prædiktiv genetestning af slægtninge er, hvor tidligt man finder



FAKTABOKS

Paragangliomer er tumorer, der er relateret til det autonome nervesystem.

Arvelige mutationer i et af de tre succinatdehydrogenase (SDH)-gener: *SDHD*, *SDHB* og *SDHC*, som koder for henholdsvis *subunit D*, *B* og *C* i det mitokondrielle SDH-enzymkompleks kan påvises hos omkring 30% af alle patienter med paragangliom i hoved-/halsregionen, men arvelig risiko for paragangliom kan også ses ved mutation i andre gener.

Alle patienter med paragangliom og deres slægtninge bør tilbydes genetisk udredning og rådgivning.

Alle patienter med paragangliom, bærere af en risikogivende mutation og andre slægtninge med væsentligt øget risiko bør tilbydes et livslangt kontrolforløb.

indikation for at genteste og klinisk tumorscreene slægtninge for paragangliom. Enkelte tilfælde af paragangliomer er fundet hos børn under ti år [8, 20]. Hos de yngste finder man oftest mutation i *SDHB*, men mutation i *SDHD* forekommer også [15, 20]. *Myssiorek et al* anbefaler, at man starter kontrolundersøgelserne af børn med *SDHB*- eller *SDHD*-mutation allerede i tiårsalderen [7].

KONKLUSION

HHPGL er oftest benigne tumorer, men de kan have alvorlige følger relateret til kranienervedefekter og tumors masseeffekt. Nogle få procent er maligne og kan metastasere. Mutationer i gener, der disponerer for HHPGL, disponerer også for andre typer tumorer.

Funktionel billeddiagnostik vil i mange tilfælde være relevant ved et primært fund af HHPGL for at afklare, om der findes metastaser eller multiple tumorer. Algoritmen for valg af skanningsmodalitet bør udvikles fremover, og SDH-mutationsstatus kan være afgørende for valget.

Vi mener, at det er rimeligt at antage, at tidligere behandling kan resultere i reduktion af behandlingskomplikationer, morbiditet og mortalitet. I forhold til dette er genetisk udredning essentiel.

Vi foreslår, at man tilbyder alle patienter med paragangliom genetisk udredning og rådgivning, og at man tilbyder livslangt kontrolforløb, inklusive regelmæssig MR-skanning. Slægtninge med væsentligt øget risiko bør tilbydes det samme. Risikovurderingen foretages i samarbejde med en klinisk genetiker.

Dansk epidemiologisk forskning på området tilrådes. Der bør udfærdiges nationale kliniske retningslinjer for genetisk udredning af patienter med paragangliom og deres slægtninge.

KORRESPONDANCE: Signe Bergliot Nielsen, Katrinebergvej 61, 1. tv., 8200 Aarhus N. E-mail: signe_nielsen_86@yahoo.dk

ANTAGET: 10. april 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ et al. Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *J Med Genet* 2012;49:768-76.
- Jimenez C, Cote G, Arnold A et al. Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2851-8.
- Kirmani SYW. Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. I: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, red. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, Seattle, 1993-2013.
- Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics (Sao Paulo)* 2012;67(suppl 1):19-28.
- Destito D, Bucolo S, Florio A et al. Management of head and neck paragangliomas: a series of 9 cases and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2012;91:366-75.
- Boedeker CC. Paragangliomas and paraganglioma syndromes. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2011;10:doc03.
- Lee JH, Barich F, Karnell LH et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002;94:730-7.
- Myssiorek D, Ferlito A, Silver CE et al. Screening for familial paragangliomas. *Oral Oncol* 2008;44:532-7.
- Fayad JN, Keles B, Brackmann DE. Jugular foramen tumors: clinical characteristics and treatment outcomes. *Otol Neurotol* 2010;31:299-305.
- Al-Mefty O, Teixeira A. Complex tumors of the glomus jugulare: criteria, treatment, and outcome. *J Neurosurg* 2002;97:1356-66.
- Suarez C, Rodrigo JP, Bodeker CC et al. Jugular and vagal paragangliomas: systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck* 2013;35:1195-204.
- Miederer M, Fottner C, Rossmann H et al. High incidence of extraadrenal paraganglioma in families with SDHx syndromes detected by functional imaging with [(18)F]fluorodihydroxyphenylalanine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:889-96.
- Taieb D, Timmers HJ, Hindie E et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1977-95.
- Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010;39:775-83.
- Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med* 2009;266:19-42.
- Burnichon N, Brière J, Libé R et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010;19:3011-20.
- Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HP et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head Neck* 2014;36:907-16.
- Neumann HP, Eric Z, Boedeker CC et al. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res* 2009;69:3650-6.
- Neumann HP, Sullivan M, Winter A et al. Germline mutations of the TMEM127 gene in patients with paraganglioma of head and neck and extraadrenal abdominal sites. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1279-82.
- Burnichon N, Abermil N, Buffet A et al. The genetics of paragangliomas. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129:315-8.
- Bayley JP, Kunst HP, Cascon A et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol* 2010;11:366-72.
- Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M et al. SDHS, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009;325:1139-42.
- Burnichon N, Cascon A, Schiavi F et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2012;18:2828-37.
- Drovdlic CM, Myers EN, Peters JA et al. Proportion of heritable paraganglioma cases and associated clinical characteristics. *Laryngoscope* 2001;111:1822-7.
- Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:827-36.
- Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E et al. Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat* 2010;31:41-51.
- Burnichon N, Rohmer V, Amar L et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2817-27.
- Lee JH, Barich F, Karnell LH et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002;94:730-7.
- King KS, Chen CC, Alexopoulos DK et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2779-85.
- Suarez C, Rodrigo JP, Mendenhall WM et al. Carotid body paragangliomas: a systematic study on management with surgery and radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:23-34.