

Mutaciones en la succinato deshidrogenasa como causa de paraganglioma/feocromocitoma en la edad pediátrica

Succinate dehydrogenase gene mutation as a cause of paraganglioma/pheochromocytoma in children

Rumyana Rosenova Ivanova, Carmen De Mingo Alemany, Francisca Moreno Maciá, Sara León Cariñena, María Ángeles Maciá Escriche

Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

Resumen

Los Paragangliomas/Feocromocitomas (PG/FC) son tumores neuroendocrinos de localización adrenal, ganglios simpáticos y parasimpáticos. Pueden ser esporádicos o asociarse a síndromes hereditarios familiares. La presentación familiar asociada a mutación en las subunidades de la succinato deshidrogenasa (SDH), incluye 5 síndromes de paraganglioma familiar (PGL 1-5). Presentamos el caso de una paciente de 10 años afecta de FC suprarrenal izquierdo, en cuyo estudio extendido hemos detectado que es portadora de una mutación en la subunidad B de la SDH, siendo la paciente el caso índice en la familia. Posteriormente hemos revisado otros 6 casos portadores de mutaciones en la SDH, que no han sido el caso índice en la familia, siendo diagnosticados de ser portadores a través de estudios familiares. En el seguimiento de estos 6 niños, 2 han desarrollado tumores neuroendocrinos (PG /FC) hasta la actualidad. La identificación precoz de portadores de mutaciones en el complejo SDH-mitocondrial en pacientes afectados de PG/FC y sus familiares, es un procedimiento clave para orientar su manejo y tratamiento precoz.

Correspondencia:

Rumyana Rosenova Ivanova
Endocrinología Pediátrica
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Av. Primado Reig 143, 12A, 46020, Valencia
Tel: 658242264
E-mail: ruminova.ri@gmail.com
E-mail: rumi-99@hotmail.com

Palabras clave: Succinato deshidrogenasa (SDH), paraganglioma (PG), feocromocitoma (FC), catecolaminas, metanefrinas

Abstract

Paragangliomas/Pheochromocytomas (PGL/PCC) are neuroendocrine tumors located in the sympathetic and parasympathetic ganglia and adrenal glands. They can be either sporadic or associated with hereditary syndromes. The hereditary forms associated with mutations in genes for succinate dehydrogenase (SDH) subunits include 5 syndromes of familial paraganglioma (PGL 1-5). We present the case of a 10-year-old patient affected by left adrenal PCC, in whom we found that she was carrier of a mutation in the gene for the B subunit of SDH, the patient being the index case in the family. Subsequently we have reviewed 6 other cases of carriers of mutations in the SDH gene, who have not been the index case in the family and were diagnosed as carriers through family screening. In the follow-up of these 6 children, 2 have developed neuroendocrine tumors (PGL/PCC) to date. Early detection of carriers of mutations in the SDH-mitochondrial complex genes in patients and family members of patients affected by PGL/PCC, is key for their management and early treatment.

Key Words: Succinate dehydrogenase (SDH), paraganglioma (PGL), pheochromocytoma (PCC), catecholamines, metanephries

Introducción

El complejo SDH-mitocondrial está implicado tanto como enzima en el ciclo de Krebs, como en la transferencia de electrones y metabolismo oxidativo de la cadena respiratoria¹. Las distintas subunidades de la SDH (A, B, C, D) son codificadas por 4 genes^{2,3,4,5,6} (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*), y un quinto gen⁷ (*SDHAF2* o *SDH5*) que codifica la proteína necesaria para la flavinación de la subunidad A, son conocidos como *SDHx*⁸ y relacionados con la supresión tumoral. La presentación familiar de mutaciones en SDH incluye 5 síndromes de paraganglioma familiar (PGL1-5) de transmisión autosómica dominante y penetrancia variable^{9,10}. La clínica depende de la localización, si son secretores y el grado de malignidad^{11,12,13} que, a su vez, depende de la presencia o no de metástasis, dado que la anatomía patológica de los feocromocitomas benignos y malignos es similar. Es fundamental conocer la existencia de antecedentes familiares¹⁴, la localización y la presentación clínica.

Caso clínico

Presentamos una paciente mujer de 10 años de edad sin antecedentes personales de interés. Como único antecedente familiar refirió neoplasia maligna de pulmón en el abuelo materno. La paciente consultó en urgencias por clínica de fiebre hasta 39°C, de pocas horas de evolución, asociado a dolor abdominal, episodio presincope con mareo no rotatorio, visión borrosa y alucinaciones visuales. Tres días antes había acudido para valoración en atención primaria por dolor abdominal y, tras no haberse encontrado hallazgos exploratorios de alarma, había sido dada de alta a domicilio. En la exploración inicial realizada en urgencias se detectó hipertensión arterial (HTA) por lo que se decidió ingreso para estudio. Los valores iniciales de tensión arterial (TA) fueron oscilando entre 135-137/83-85 mmHg, aunque se constataron durante el ingreso valores de hasta 150/90 mmHg. Se realizó un estudio inicial con analítica completa con hemograma, bioquímica y hemostasia, en la que únicamente destacó VSG (velocidad de sedimentación globular) de 34 mm, y una gran masa en la ecografía abdominal (91x 81x 77 mm) de localización suprarrenal izquierda, homogénea, con vasos en su interior. Tras los hallazgos, la paciente fue trasladada para ingreso en oncología pediátrica del hospital terciario de referencia para completar estudio e iniciar tratamiento.

Se completó el estudio con RM abdominal que confirmó la presencia de una masa suprarrenal izquierda (Figura 1), con amplio centro necrótico y captación de contraste periférico. En la mlBG se objetivó un depósito de actividad anormal de gran tamaño

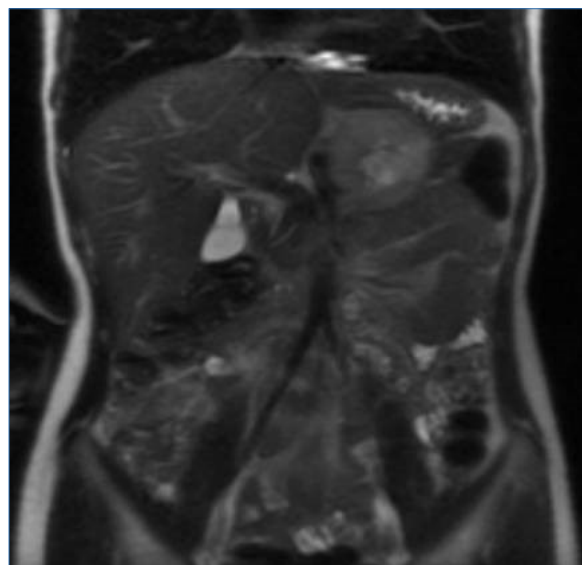


Figura 1. RM abdominal. Gran lesión tumoral de 80x56x75mm de diámetro anteroposterior, transversal y craneocaudal, respectivamente, en localización suprarrenal izquierda. Lesión muy heterogénea con importante vascularización macroscópica en la que predomina el componente sólido periférico con zona necrótica central. Desplaza y comprime las estructuras adyacentes, sin signos de infiltración de las mismas. No hay lesiones hepáticas ni ganglios patológicos.

con aspecto de “rosquilla” en el área suprarrenal izquierda (Figura 2), una gran hepatomegalia, no afectación ganglionar, ósea ni de médula ósea. La ecografía tiroidea fue normal. Las catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas se detectaron elevadas (Normetanefrina 3.743,6 mcg/ 24h y 3 metoxitiramina 19.774,4 mcg/24h). Se realizó estudio con MAPA (Monitorización ambulatoria de la tensión arterial) en la que se objetivó hipertensión arterial sistólica y diastólica tanto diurna como nocturna. El estudio cardiológico mostró hipertrofia ventricular izquierda secundaria a la HTA. Se solicitó estudio genético dirigido al estudio de feocromocitoma (*SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *VHL*, *RET*, *NF1*). En el rastreo de mutaciones realizado en el gen *SDHB* según los métodos de secuenciación y de MLPA se detectó la variante c.6433CG del intrón 6 del gen *SDHB*, considerada como variante de efecto desconocido y cuya repercusión clínica, de momento, no está establecida.

El segundo día de ingreso se inició tratamiento con fenoxibenzamina a dosis de 0,2 mg/kg/día con aumento progresivo de la dosis hasta 0,9 mg/kg/día. Se asoció tratamiento con propranolol 14 días después a dosis de 0,5 mg/kg/día, obteniendo un adecuado control de la TA. Se realizó exéresis tumoral completa a los 29 días tras el diagnóstico y, en el momento de la cirugía, no se apreciaron signos de

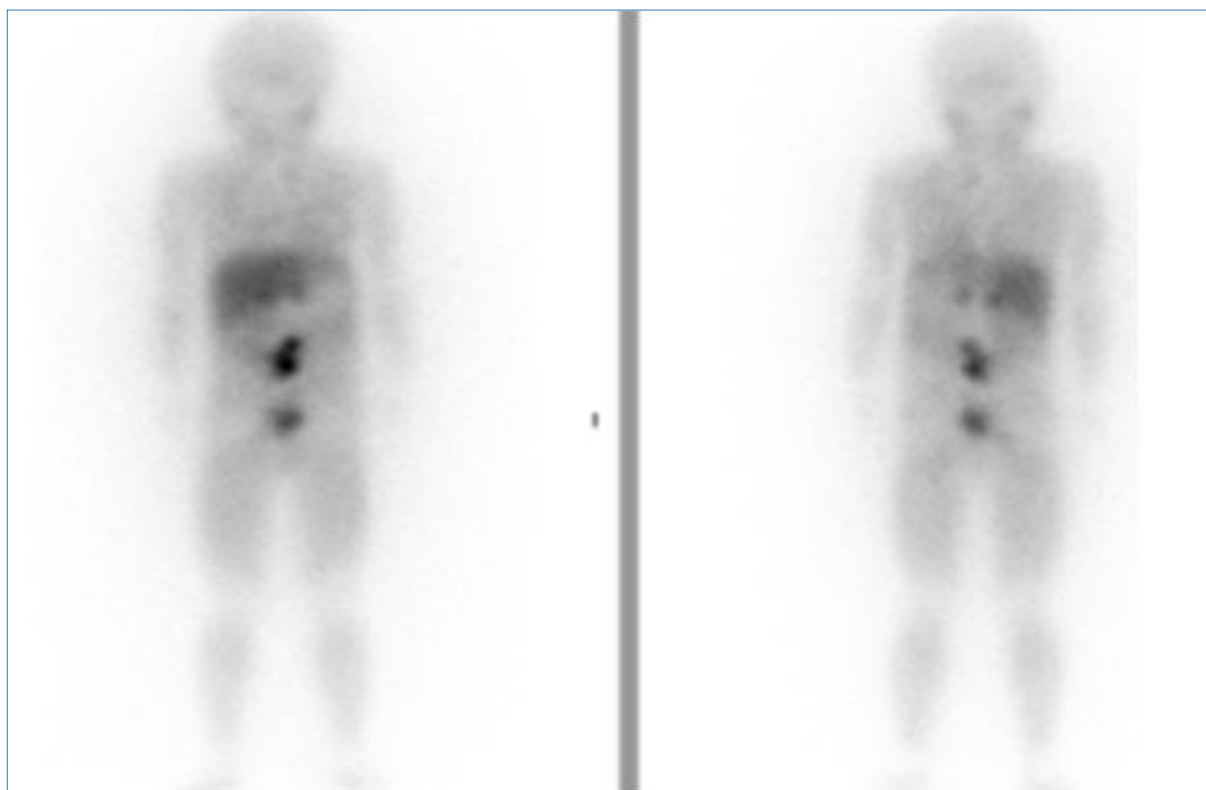


Figura 2. mIBG. Se objetiva depósito de actividad anormal de gran tamaño en hipocondrio izquierdo, tratándose de tumor cromafín. Gran hepatomegalia. No afectación ganglionar, ósea ni de médula ósea.

metástasis. No se presentaron complicaciones durante la intervención ni postoperatorias. Tras la resección tumoral, las cifras de TA se normalizaron y no precisó tratamiento antihipertensivo. El filtrado glomerular se mantuvo normal en todo momento.

En la anatomía patológica se informó de tumoración encapsulada constituida por células tumorales dispuestas en nidos bien delimitados, separados entre sí por un estroma fino fibrovascular; las células presentaron núcleos redondos u ovalados, pleomórficos y unos nucléolos prominentes, citoplasmas amplios, eosinófilos y granulares. Inmunohistoquímicamente eran células reactivas a cromogranina, sinaptofisina y enolasa, negativas a CEA (antígeno carcinoembrionario). Con la técnica de pS100 se observó la presencia de células sustentaculares. No presentó infiltración vascular ni capsular.

Durante su seguimiento en los 3 años posteriores a la cirugía, la paciente permaneció asintomática, con TA normal. La RM cervico-tóraco-abdominal fue normal y las catecolaminas y metanefrinas en orina se mantuvieron normales en controles seriados. La gran hepatomegalia descrita en mIBG no se confirmó en estudios con RM abdominales durante el seguimiento posterior.

En controles cardiológicos posteriores se objetivó la resolución de la hipertrofia ventricular izquierda.

Posteriormente se revisó la evolución de otros 6 casos de niños en nuestro hospital, que no fueron familiares de la paciente. Dichos pacientes fueron diagnosticados de ser portadores de mutación en la SDH a través del estudio de familiares afectados. Fueron pacientes diagnosticados con edad comprendida entre 4 y 11 años. Dos de ellos desarrollaron enfermedad, un PG retroperitoneal y un FC suprarrenal izquierdo, ambos fueron intervenidos. Ambos tuvieron captación positiva en la mIBG. Los datos clínicos de estos 6 casos se reflejan en la Tabla 1.

Discusión y conclusiones

Presentamos el caso de una paciente afecta de feocromocitoma sin antecedentes familiares que fue el caso índice en la familia. Por el patrón de catecolaminas y metanefrinas secretado se pensó que probablemente fuera debido a una mutación en las subunidades B o D de la SDH¹⁵. Por su tamaño y agresividad en la presentación se sospechó que posiblemente se trataba de un feocromocitoma maligno. La anatomía patológica de los feocromocitomas benignos y malignos es similar, sólo la presencia de metástasis indica su malignidad^{16,17,18}.

El estudio bioquímico adecuado es muy importante para el diagnóstico y manejo de los FC/PG. La de-

Tabla 1. Casos positivos para mutación en la SDH entre los años 2014-2017

	Paciente	Gen	Tumor	Caso índice en la familia de cada paciente	Síntoma inicial	Catecolaminas/ Metanefrinas en orina de 24h
1	V 4 años	SDHB	No tumor	Hermano 15 años con FC SR derecho productor de catecolaminas, debut con IAM. Clínica previa de sudoración y cefaleas	Asintomático	Negativas
2*	V 10 años	SDHB	No tumor	Abuelo materno PG cervical	Asintomático	Negativas
3*	M 8 años	SDHB	No tumor	Abuelo materno PG cervical	Asintomático	Negativas
4*	M 14 años	SDHB	FC SR izquierdo	Abuelo materno PG cervical	Cefalea e HTA	Negativas
5	M 9 años	SDHD	No tumor	Padre debut a los 40 años FC y glomus yugular	Asintomático	Negativas
6	V 11 años	SDHB	PG retroperitoneal	Tía abuela paterna PG abdominal	Alteración de la motilidad esofágica, caquexia	Negativas

*Los pacientes 2,3 4 son hermanos. Los pacientes restantes reflejados en la tabla, no tienen relación familiar entre sí, ni con la paciente del caso clínico. M (mujer), V (varón), FC (feocromocitoma), PG (paraganglioma), SR (suprarrenal), IAM (infarto agudo de miocardio), SDH (succinato deshidrogenasa).

terminación del perfil bioquímico (adrenérgico para pacientes con secreción predominante de adrenalina/metanefrina, noradrenérgico para pacientes con secreción predominante de noradrenalina/normetanefrina y dopaminérgico para pacientes con predominio de dopamina/methoxitiramina) puede ser una guía importante para la orientación del estudio genético en ausencia de historia familiar, además de ser marcadores bioquímicos de respuesta al tratamiento y para el seguimiento posterior. Así, las mutaciones en la SDH, en caso de ser secretores, son de perfil más frecuentemente noradrenérgico y/o dopaminérgico¹⁵.

Las mutaciones en SDH son causa rara de PG/FC en la infancia. Su estudio es fundamental en todos los pacientes con PG/FC. El diagnóstico molecular de los niños con PG/FC, sobre todo si existe historia familiar¹⁰, es esencial para la evaluación, diagnóstico y manejo de los pacientes, ya que la predisposición genética es clara.

Aunque existen marcadores histológicos, ninguno es indicativo de malignidad, siendo la única prueba concluyente de malignidad la presencia de metástasis a distancia, pudiendo aparecer años después de la ablación tumoral^{16,17,18}.

El conocimiento de la presencia de mutaciones¹⁹ que predisponen a feocromocitoma maligno obligaría a un tratamiento intensivo y a un seguimiento clínico muy estrecho de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses potencial alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

- Gottlieb I, Tomlinson P. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(11): 857-66.
- Burnichon N, Brière JJ, Libé R, Vescovo L, Riviere J, Tissier F et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 2010; 19(15):3011-20.
- Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, Van Gessel B, Oudijk L et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(9):E1472-6.
- Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 2000; 26(3):268-70.
- Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E et al. Gene Mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to fami-

- lial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 2001; 69(1):49-54.
6. Astuti D, Hart-Holden N, Latif F, Laloo F, Black GC, Lim C et al. Genetic analysis of complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and pheochromocytoma susceptibility. *Clin Endocrinol* 2003; 59(6):728-33.
7. Hao HX, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley JP, Kunst H et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 2009; 325(5944):1139-42.
8. Timmers HJ, Gimenez-Roqueplo AP, Mannelli M, Pacak K. Clinical aspects of SDHx-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(2):391-400.
9. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):827-36.
10. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(6):253-76.
11. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366(9486):665-75.
12. Plouin PF, Doulet P, Tuaye A, Ducrocq MB, Menard J. Screening for pheochromocytoma: In which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma. *Nouv Presse Med* 1981; 10(11):869-72.
13. Papaspyrou K, Mawes T, Rossmann H, Fottner C, Schneider-Raetzke B, Bartsch O et al. Head and neck paragangliomas: report of 175 patients (1989-2010). *Head Neck* 2012; 34(5):632-7.
14. Young WF Jr, Abboud AL. Editorial: paraganglioma—all in the family. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3):790-2.
15. Martucci, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management and Treatment. *Curr Probl Cancer* 2014; 38(1):7-41.
16. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(8):1272-84.
17. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: features. *Hum Pathol* 1990; 21(11):1168-80.
18. Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract* 2015; 21(4):406-12.
19. Maignan A, Guerin C, Julliard V, Paladino NC, Kim E, Roche P et al. Implications of SDHB genetic testing in patients with sporadic pheochromocytoma. *Langerbecks Arch Surg* 2017; 402(5):787-98.