

EDITORIAL

Portadores asintomáticos de mutaciones en los genes de la Succinato Deshidrogenasa (SDHx). Al encuentro del consenso para su estudio inicial y seguimiento

Asymptomatic carriers of mutations in succinate dehydrogenase (SDHx) genes. In search of consensus for follow-up

Elena Navarro González^{a,*}, Ana Romero Lluch^a y Anna Casterás Román^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. Coordinadora del grupo MEN del área de Neuroendocrinología de la SEEN

Recibido el 17 de enero de 2022; aceptado el 31 de enero de 2022

Las mutaciones en los genes de la succinato deshidrogenasa (SDHx) que codifican las subunidades de la enzima succinato deshidrogenasa (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) se asociaron por primera vez con la predisposición a desarrollar feocromocitoma/paraganglioma (Feo/PGL) en el año 2000 habiéndose descrito en la última década otras mutaciones como SDHAF2¹. Con el mayor acceso a las pruebas genéticas, las estimaciones actuales sugieren que el 40-50% de los casos de Feo/PGL son hereditarios y la mitad de éstos son debidos a mutaciones en SDHx¹. Estas mutaciones pueden asociarse con el desarrollo de otros tumores como carcinomas renales, tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y adenomas hipofisarios. Por ello las guías actuales para el manejo de Feo/PGL recomiendan realización de estudio genético a todos los pacientes con este diagnóstico^{2,3}. Dado que la herencia en las mutaciones de SDHx es, en la mayoría de ellas, de patrón autosómico dominante, la recomendación de cribado genético se extiende a todos los familiares en primer grado del caso índice^{2,3}.

El cribado de los familiares nos permite identificar a portadores de anomalías genéticas, la mayoría de ellos asintomáticos. Con la identificación precoz se consigue un potencial beneficio clínico, pues se diagnosticarían tumores más pequeños, con menor afectación metastásica y, por tanto, con menor morbilidad y mejor supervivencia. Para conseguir este beneficio es preciso disponer de protocolos que permitan la detección precoz de tumores en este grupo de portadores. El manejo de estos portadores asintomáticos es un desafío clínico, ya que las variantes patogénicas de SDHx determinan un diferente tipo de herencia, una diferente penetrancia del tumor, diferentes localizaciones tumorales únicas o múltiples con distribución variable desde base de cráneo hasta suelo pélvico, diferente capacidad funcional y actividad secretora, y también diferente riesgo de malignidad⁴. Por otra parte, a la hora de plantear un adecuado protocolo de screening hay que considerar las implicaciones psicológicas y de calidad de vida derivadas de someter a una persona sana a visitas médicas, exploraciones radiológicas y analíticas de forma repetida, sin olvidar las consecuencias iatrogénicas por las radiaciones o los falsos positivos de los estudios de imagen y el consumo de recursos sanitarios.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.navarro.sspa@juntadeandalucia.es (E. Navarro. González).

El mayor conocimiento y comprensión de la base genética de la enfermedad y la experiencia clínica acumulada en la última década ha permitido conocer mejor las características de cada una de las mutaciones^{5,6}, por lo que en la actualidad está definido que la estrategia de vigilancia clínica ha de adaptarse a la mutación específica del gen SDHx^{4,7} y también ha habido avances en las técnicas de diagnóstico por imagen para la localización de los tumores. Por ello, en los últimos años varios grupos han recomendado distintos protocolos de cribado periódico, que incluyen evaluación clínica, tests bioquímicos y diferentes combinaciones de estudios de imagen⁷⁻¹¹. A pesar de ello continúan existiendo controversias en el manejo de estos pacientes, como son la edad de comienzo de las exploraciones, el tipo de estudio de imagen a realizar, la frecuencia o periodicidad de las exploraciones, la duración del seguimiento y la finalización de éste.

Recientemente se ha publicado un consenso internacional para el cribado inicial y seguimiento de los portadores asintomáticos de mutaciones en SDHx¹², que se ha basado fundamentalmente en opiniones de expertos obtenidas mediante un cuestionario Delphi, ya que dada la escasa frecuencia de estos tumores y el corto periodo de tiempo en el que hemos adquirido conocimiento sobre ellos, la práctica de los diferentes protocolos existentes no está basada en evidencias sólidas. En este cuestionario respondido por 29 expertos de diferentes especialidades de 12 países de 4 continentes, se acuerdan varias de las cuestiones controvertidas, como la edad de inicio del despistaje, las exploraciones a realizar en el estudio inicial y en el seguimiento y la finalización de este.

En este documento se propone que la edad de comienzo del despistaje de tumor se realice entre los 6-10 años en el caso de portadores asintomáticos de mutación en SDHB, dado el mayor riesgo de malignidad que confiere esta mutación, mientras que en las mutaciones en SDHA, SDHC y SDHD el despistaje se realice entre los 10-15 años. Con respecto a los métodos de cribado iniciales recomiendan el mismo tipo de despistaje para todas las mutaciones: una adecuada evaluación clínica mediante un cuestionario estandarizado, medición de presión arterial, una determinación de metanefrinas y normetanefrinas y estudios de imagen. Los estudios de imagen recomendados como primera línea tanto en niños (< 18 años) como en adultos son la RNM de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis y en los adultos el PET-CT (sin especificar trazador a utilizar) con menor grado de acuerdo. Tras un estudio inicial negativo proponen un seguimiento que incluye evaluación clínica y medición de metanefrinas y normetanefrinas anualmente en los adultos y cada dos años en los niños y RNM de cuerpo completo cada 2-3 años. En caso de estudios negativos recomiendan seguir el mismo protocolo hasta los 70 años, espaciando posteriormente las exploraciones cada 5 años hasta los 80 que finalizaría el seguimiento.

Destacando la importancia que este consenso tiene para unificar la práctica clínica en el manejo de estos pacientes, los propios autores indican que este documento sirve como base y puede adaptarse a distintas situaciones. En este sentido desde el grupo de MEN, feocromocitoma y paraganglioma del área de Endocrinología de la SEEN y tras una revisión de la bibliografía y con datos propios de seguimiento (datos no publicados)¹³ se ha realizado un protocolo para la evaluación de los portadores de mutaciones en SDHx,

que añade algunas consideraciones al consenso publicado. En primer lugar, dada la evidencia sobre realizar diferente seguimiento según la mutación presente, se plantea un seguimiento diferencial específico para cada mutación. En segundo lugar se incorpora a los tests bioquímicos la medición de 3-metoxitiramina, que está patológicamente elevada en un alto porcentaje de PGL asociados a mutaciones en SDHB y SDHD y que confiere valor pronóstico¹⁴. Con respecto a la edad de inicio, en el caso de mutaciones en SDHC y en SDHD se propone comenzar la evaluación clínica al menos 5 años antes de la edad más precoz de presentación en la familia o a los 10 años, y los estudios de imagen mediante RNM a los 15 años. En las mutaciones en SDHB, dada su mayor agresividad, proponemos adelantar el inicio de la evaluación clínica y bioquímica a los 5 años y la morfológica a los 10 años. Con respecto a los estudios funcionales, a diferencia del consenso internacional, proponemos PET/TC como cribado inicial solo para la mutación SDHB, utilizando como trazador 68Ga- DOTA- SSAs o 18F-FDG en su defecto, tal y como proponen las directrices de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear¹⁵ y otros autores^{4,16}. Por otra parte ya se ha demostrado que la RNM de cuerpo completo de secuencia rápida sin contraste requiere menos tiempo de exploración que la RNM de cabeza, cuello, tórax, abdomen y pelvis y obtiene los mismos resultados, por lo que es la preferentemente recomendada^{17,18}.

En los próximos años con la disponibilidad de datos más concluyentes procedentes de estudios prospectivos, muchos de ellos como resultado de la aplicación de estos protocolos de seguimiento nos permitirá su evaluación y actualización periódica.

Bibliografía

1. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a molecular classification *Endocr Rev.* 2017;38:489-515.
2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915-42.
3. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JVM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1-10.
4. Nölting S, Bechmann N, Taïeb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma *Endocr Rev.* 2021;20:1-41.
5. Greenberg SE, Jacobs MF, Wachtel H, Anson A, Buchmann L, Cohen DL, et al. Tumor detection rates in screening of individuals with SDHx-related hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome *Genet Med.* 2020;22:2101-7.
6. Martins R, Cunha N, Simoes H, Matos MJ, Silva J, Torres I, et al. Surveillance of succinate dehydrogenase gene mutation carriers: Insights for a nationwide cohort *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92:545-53.
7. Tufton N, Sahdev A, Drake WM, Akker SA. Can subunit specific phenotypes guide surveillance imaging decisions in asymptomatic SDH mutation carriers? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90:31-46.
8. Muth A, Crona J, Gimm O, Elmgren A, Filipsson K, Stenmark-Askmal S, et al. Genetic testing and Surveillance guidelines in hereditary Pheochromocytoma and paraganglioma *J Intern Med.* 2019;285:187-204.

9. Neumann HP, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma *N Engl J Med*. 2019;381:552–65.
10. MacFarlane J, Seong KC, Bisambar C, Madhu B, Allison K, Marker A, et al. A review of the tumour spectrum of germline succinate dehydrogenase gene mutations: Beyond phaeochromocytoma and paraganglioma *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93:528–38.
11. Sey R, Neumann HPH, Maher ER. Genetic stratification of inherited and sporadic phaeochromocytoma and paraganglioma: implications for precision medicine *Hum Mol Genet*. 2020;29:R128–37.
12. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin JB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:435–44.
13. Romero-Lluch AR, Tous MC, Fernández JI, Cuenca JI, Dueñas S, García FJ, Navarro E. Resultados de un protocolo multicéntrico de seguimiento de portadores no índices de mutaciones en succinato deshidrogenasa (SDH) B Y C Comunicación oral 60 Congreso Nacional Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66(Espec Cong 2):9–10.
14. Rao D, Peitzsch M, Prejbsz A, Hanus K, Fassnacht M, Beuschlein F, et al. Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of Pheochromocytoma and paraganglioma *Eur J Endocrinol*. 2017;177:103–13.
15. Taïeb D, Hicks RJ, Hindie E, Guillet BA, Avrams A, Ghedini P, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2112–37.
16. Ryder S, Love AJ, Duncan EL, Pattison DA. PET detectives: Molecular imaging for phaeochromocytomas and paragangliomas in the genomics era *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95:13–28.
17. Daniel E, Jones R, Bull M, Newell-Price J. Rapid-sequence MRI for long-term surveillance for paraganglioma and phaeochromocytoma in patients with succinate dehydrogenase mutations *Eur J Endocrinol*. 2016;175:561–70.
18. Gravel G, Niccoli P, Rohmer V, Moulin G, Borson-Chazot F, Rousset P, et al. The value of a rapid contrast-enhanced angio MRI protocol in the detection of head and paragangliomas in SDHx mutations carriers: a retrospective study on behalf of the PGL-EVA investigators. *Eur Radiol*. 2016;26:1696–704.