



Caso Clínico

## Síndrome de Paragangliomas Familiares Tipo 1: Quando o Rastreo Genético Determina a Referenciação



Ana Coelho Gomes<sup>a</sup>, Maria Raquel Carvalho<sup>a</sup>, Catarina Machado<sup>b</sup>, Maria João Bugalho<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal,

<sup>b</sup> Medical Genetics Service, Pediatrics Department, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido/Received: 2017-12-29

Aceite/Accepted: 2018-06-16

Online: 2018-08-31

*Palavras-chave:*

Mutação

Neoplasias da Cabeça e Pescoço

Paraganglioma

Síndromes Neoplásicas Hereditárias

Succinato Desidrogenase

*Keywords:*

Head and Neck Neoplasms

Mutation

Neoplastic Syndromes, Hereditary

Paraganglioma

Succinate Dehydrogenase

### R E S U M O

**Introdução:** A síndrome de paragangliomas familiares tipo 1 é caracterizada por paragangliomas causados por mutações germinais no gene *SDHD*.

**Caso Clínico:** Mulher de 46 anos, assintomática, referenciada à Consulta Externa de Endocrinologia por ser portadora de mutação IVS3 c.315-2A>C no gene *SDHD*. O caso índice havia sido a sua irmã que apresentava paragangliomas cervicais múltiplos, aparentemente, secretores.

A ressonância magnética cervical revelou duas lesões sugestivas de paragangliomas e o octreoscan duas zonas de hiperfixação com topografia coincidente com as lesões documentadas pela ressonância magnética. O tumor cervical esquerdo de maiores dimensões foi excisado e a histologia confirmou o diagnóstico de paraganglioma.

**Discussão:** Descrevemos este caso clínico por: 1) ilustrar uma nova realidade que é a dos “doentes” detetados por rastreio genético; 2) por se associar a uma mutação splice-site, provavelmente uma mutação splice-acceptor (IVS3 c.315-2A>C), que se considera implicar um maior risco de feocromocitomas ou de paragangliomas simpáticos.

## Familial Paraganglioma Syndrome Type 1: When Genetic Screening Determines Reference

### A B S T R A C T

**Introduction:** The paraganglioma syndrome type 1 (PGL1) is characterized by paragangliomas, caused by germline mutations in the *SDHD* gene.

**Case Report:** 46 year-old woman, asymptomatic, referred to the Endocrinology outpatient department for being a carrier of the IVS3 c.315-2A>C mutation in the *SDHD* gene. The index case was her sister, who had apparently secretory multiple neck paragangliomas.

Neck magnetic resonance imaging revealed two masses suggestive of paragangliomas and the octreoscan identified two hot spot lesions, coincident to the masses described in the magnetic resonance imaging. The larger left neck mass was surgically removed and the histology confirmed the PGL diagnosis.

**Discussion:** We report this case due to: 1) the new reality that it highlights – the one of the “patients” detected by genetic screening; 2) the type of mutation co-segregating with the disease – a splice-site mutation, probably a splice-acceptor mutation (IVS3 c.315-2A>C), which carries an increased risk of pheochromocytomas or sympathetic paragangliomas.

\* Author Correspondente / Corresponding Author.

Correio eletrónico: [anarcgomes@gmail.com](mailto:anarcgomes@gmail.com) (Ana Coelho Gomes)

Rua Cândido Capilé, 7, 2800-043 Almada

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.0XXX>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Os paragangliomas (PGLs) são tumores neuroendócrinos que derivam do sistema nervoso autonómico simpático ou parassimpático. Os primeiros são geralmente secretores de catecolaminas e têm uma distribuição ubiqüitária, os segundos são geralmente não funcionantes e a localização é maioritariamente cervical. Apresentam uma incidência de cerca de 1/300 000, são normalmente benignos, possuem um crescimento lento e cerca de 90% localizam-se nos paragânglios suprarrenais. Quando presentes nesta última localização, são designados por feocromocitomas. Relativamente aos tumores extra-suprarrenal, 85% localizam-se no abdómen, 12% no tórax e 3% na cabeça e pescoço.<sup>1-4</sup> Os PGLs da cabeça e pescoço são tumores raros que representam menos de 0,5% dos tumores da cabeça e pescoço; os do corpo carotídeo são os mais comuns seguidos pelos do *foramen* jugular e PGLs vagais.

Uma percentagem significativa dos PGLs cervicais são assintomáticos e a sua única manifestação é a presença de um tumor cervical. Menos vezes, pode haver compromisso dos pares cranianos VII, IX, X, XI e/ou XII e nesses casos estarem presentes déficits destes pares cranianos.<sup>3,4</sup> Embora os PGLs sintetizem e armazenem catecolaminas, apenas cerca de 1% dos PGLs da cabeça e pescoço são funcionantes, ao contrário do que sucede com a maioria dos PGLs do tórax, abdómen e pélvis, quase sempre secretores e associados a hipertensão arterial (HTA).<sup>3-5</sup>

A excisão cirúrgica tem sido considerada a terapêutica de eleição para os PGLs cervicais. Contudo, dada a evidência crescente de que a radioterapia (quer fracionada convencional, quer *gamma knife*) previne o crescimento tumoral pelo menos ao nível do osso temporal e de que o crescimento tumoral mesmo sem intervenção pode ser quase negligenciável durante vários anos, a radioterapia e a vigilância médica têm sido preferidas em algumas partes do mundo.<sup>3,6,7</sup>

A existência de PGLs familiares foi descrita pela primeira vez em 1933 por Chase.<sup>8</sup> Atualmente, mutações da linha germinal em genes de suscetibilidade são encontradas em cerca de 35% de todos os doentes com PGLs,<sup>9,10</sup> sendo as mutações nos genes que codificam as subunidades (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*) da succinato desidrogenase (*SDHx*) as mais frequentes, seguidas por mutações nos genes von Hippel-Lindau (4% a 10%), *RET* (1% a 5%) e *NFI* (1% a 5%)<sup>11</sup> e mais raramente por mutações noutros

genes.<sup>12</sup>

Num estudo nacional,<sup>13</sup> as mutações no gene *SDHD*, em doentes com PGLs cervicais, corresponderam a mais de 50% das mutações identificadas nos genes *SDHx*.

A enzima *SDH* catalisa a oxidação da succinato em fumarato no ciclo de Krebs na dependência de 4 subunidades e um co-fator (*SDHAF2*) que responde pela flavinação da subunidade A.<sup>14</sup> Um mecanismo possível para a génese tumoral mediada pelas variantes patogénicas é a geração de um ambiente pseudo-hipóxico intracelular, resultante de elevações celulares na concentração de succinato celular e/ou da produção aumentada de espécies reativas de oxigénio.<sup>15</sup>

São cinco as síndromes de PGLs familiares: tipo 1 (mutações *SDHD*), tipo 2 (mutações *SDHAF2*), tipo 3 (mutações *SDHC*), tipo 4 (mutações *SDHB*) e tipo 5 (mutações *SDHA*). Os PGLs da cabeça e pescoço são comuns em doentes com mutações *SDHD*. As mutações *SDHB* associam-se a risco aumentado de desenvolver PGLs malignos bem como de desenvolver outras neoplasias tais como neoplasias renais, tumores do estroma gastrointestinal (GIST) ou, raramente, neoplasias hipofisárias.

O quadro clínico das síndromes de PGLs familiares é variável,<sup>11</sup> dependendo da sua origem. Quando derivam do simpático, as manifestações resultam do excesso de catecolaminas incluindo a tríade clássica (cefaleias, hiperhidrose e taquicardia); quando derivam do parassimpático os sintomas são decorrentes de eventual efeito de massa.<sup>16</sup>

**Caso Clínico**

Utente assintomática de 46 anos, caucasiana, escriturária, referenciada à consulta externa de Endocrinologia na sequência de rastreio genético, em contexto de história familiar de PGLs, e identificação de mutação IVS3 c.315-2A>C no gene *SDHD*.

O caso índice (Fig. 1), em 2008, foi a irmã, a quem foi diagnosticado, aos 48 anos, PGLs cervicais multifocais, aparentemente secretores (Tabela 1), sem evidência de PGLs extra-cervicais em exames funcionais (octreoscan e MIBG). Os PGLs foram considerados irressecáveis e submetidos a *gamma knife* sem eficácia em termos dimensionais e/ou de secreção. A doente viria a abandonar a consulta tendo falecido, institucionalizada, de causa desconhecida. Para além dos PGLs era conhecida doença de Graves e

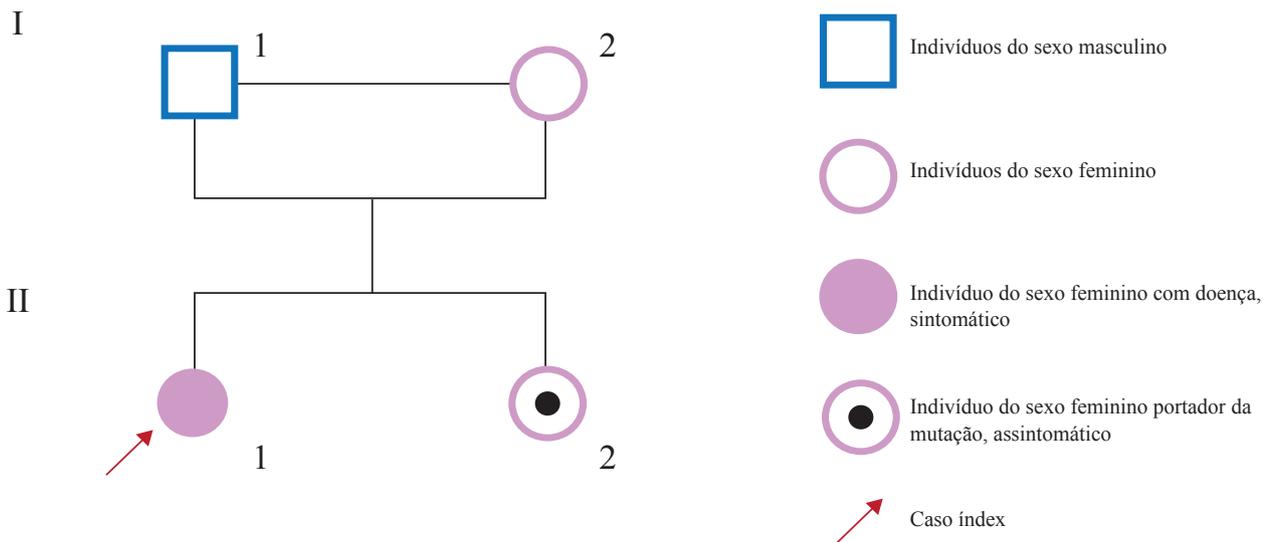


Figura 1. Pedigree. Os algarismos romanos identificam as duas gerações. Os algarismos árabes identificam os indivíduos dentro de cada geração, organizados da esquerda para a direita, da maior para a menor idade. Não foi possível realizar rastreio genético aos indivíduos II 1 e II 2.

Tabela 1. Metanefrinas e normetanefrinas plasmáticas e urinárias iniciais

	Plasma		Urina	
	Metanefrinas (pg/mL) – VR: < 90	Normetanefrinas (pg/mL) – VR: < 90	Metanefrinas (µg/24 h) – VR: 74-297	Normetanefrinas (µg/24 h) – VR: 105-354
II 1	-	-	208,9	3557,4
II 2	48	70	193,8	490,7

hepatite crônica de natureza autoimune.

Não havia história pessoal de hipertensão arterial (mantida e/ou paroxismos), cefaleias, sudorese ou palpitações nem de medicação com fármacos anti-hipertensores. Referia asma brônquica e síndrome depressiva e encontrava-se medicada com lansoprazol, cloxazolam e amitriptilina.

No exame objetivo realçava-se fenótipo inespecífico, tensão arterial de 120/70 mmHg e exame cervical sem alterações, nomeadamente sem massas palpáveis.

A avaliação laboratorial revelou normetanefrinas urinárias fracionadas discretamente acima do limite superior de normalidade. As normetanefrinas plasmáticas livres e as metanefrinas plasmáticas livres e urinárias encontravam-se dentro dos valores de referência (Tabela 1).

Sem evidência clínica e/ou laboratorial de outras endocrinopatias.

A tomografia computadorizada cervical, torácica, abdominal e pélvica sem contraste revelou uma imagem nodular de 28x23x25 mm no espaço vascular cervical alto esquerdo de etiologia indeterminada.

A ressonância magnética (RM) cervical (Fig. 2) identificou:

1) Lesão nodular no espaço carotídeo esquerdo de 28x25x23 mm sugestiva de PGL, com contornos regulares, epicentro na região de bifurcação carotídea e alargando o ângulo entre as artérias carótidas interna e externa, quase isointensa em T1, hiperintensa em T2 e com evidente realce após injeção de gadolínio, com esboço de ténues áreas de vazío de sinal. O contacto com o contorno da artéria carótida interna parece ligeiramente superior a 180° (tipo II);

2) Lesão de características semelhantes com cerca de 13x10x10 mm em topografia homónima contralateral, sugestiva de pequeno PGL adicional.

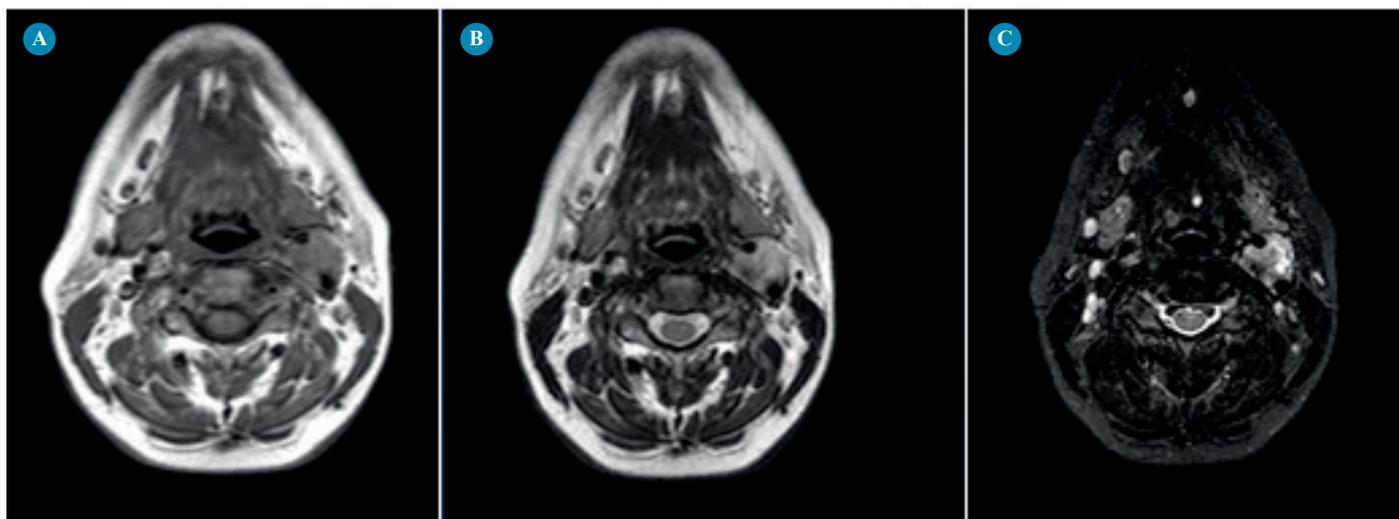


Figura 2. Ressonância magnética cervical; A - T1; B – T2; C - STIR

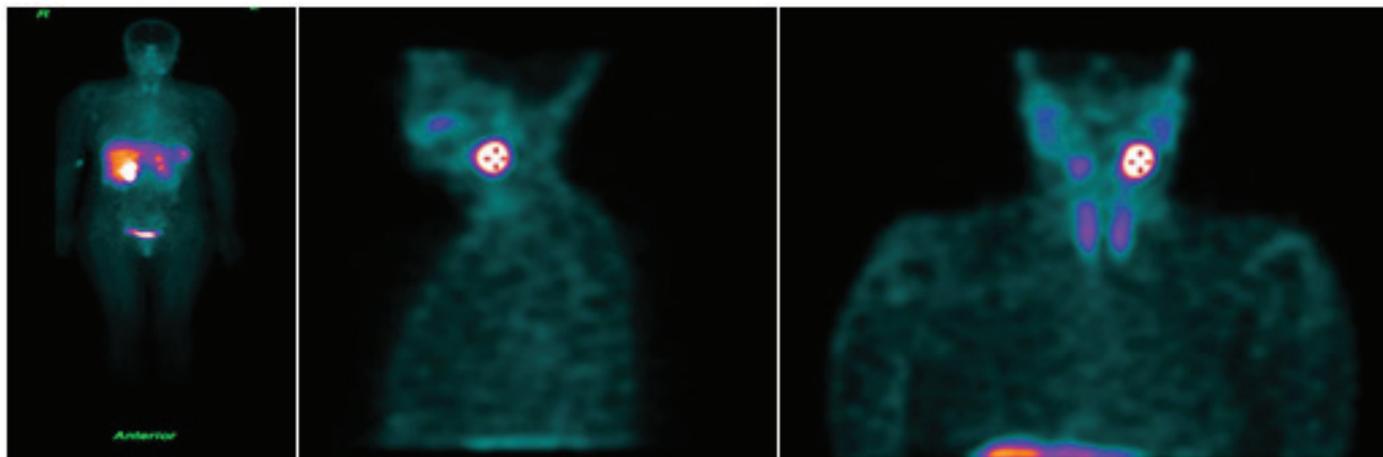


Figura 3. <sup>99m</sup>Tc-Octreoscan

O octreoscan (Fig. 3) revelou hiperfixação persistente ao nível da zona maxilar esquerda com 30 mm e menos marcada na zona maxilar direita com 15 mm, sugestivas de PGLs. Sem outras zonas de hiperfixação com significado patológico.

A monitorização ambulatória da pressão arterial de 24 horas revelou perfil normotensivo e fenómeno *dipper* mantido.

A doente foi submetida a cirurgia para excisão de tumor cervical esquerdo e a histologia confirmou o diagnóstico de PGL, que apresentava um índice mitótico baixo (< 1 mitose/10 campos de grande ampliação), ausência de invasão vascular e parecia coincidir, focalmente, com a superfície externa.

Dois anos depois da cirurgia, apresenta-se clínica e laboratorialmente bem (metanefrinas e normetanefrinas plasmáticas livres e urinárias fracionadas normais). A RM cervical não evidencia recidiva do paraganglioma esquerdo excisado nem evolução da lesão no espaço carotídeo direito, que permanece com dimensões (13x10x10 mm) e características sobreponíveis.

## Discussão

A síndrome de paragangliomas familiares tipo 1 (PGL1) caracteriza-se pela presença de PGLs na base do crânio e pescoço e menos comumente PGLs torácicos, abdominais ou pélvicos e/ou de feocromocitomas.<sup>11,17-20</sup> Associa-se a mutações germinais no gene *SDHD*. A penetrância clínica na PGL1 é muito elevada, sendo que aos 40 anos, cerca de 75% dos portadores vão ter doença.<sup>21</sup> A nível nacional foi reportada uma elevada frequência da variante *c.411delT [p.Leu139PhefsX29]* no gene *SDHD* mas não foi demonstrado que se trate de mutação fundadora.<sup>13</sup> Já em relação ao gene *SDHB* foi descrita uma mutação fundadora em famílias do norte do país.<sup>22</sup>

A doença multifocal desenvolve-se em cerca de 56% dos doentes com PGL1, sendo, contudo, a malignidade rara.<sup>12,19-21,23</sup> Está descrito que 8% dos doentes com PGL1 desenvolvem neoplasias renais e foram descritos adenomas hipofisários.<sup>12,24,25</sup>

Mais de 130 mutações no ADN foram identificadas na PGL1, mutações estas que estão uniformemente distribuídas por quatro exões. As mutações que condicionam uma proteína truncada (variantes *splice-site* ou *nonsense*) são particularmente comuns no gene *SDHD* e encontram-se associadas a um risco maior de desenvolvimento de feocromocitomas ou PGLs simpáticos, ao contrário das mutações *missense*, que não alteram a estabilidade da proteína.<sup>12,23</sup> Na família descrita a mutação identificada – IVS3 c.315-2A>C – é uma mutação *splice-site* (provavelmente *splice-acceptor*), pelo que poderá acarretar um maior risco de desenvolvimento de feocromocitoma e de PGL simpáticos.

Os PGLs cervicais raramente são secretores e só devem ser assumidos com tal, depois de excluídos fatores que possam condicionar falsos positivos nas análises, bem como depois de excluir a presença de PGLs torácicos e/ou abdominais incluindo feocromocitomas. No caso índice (II1), não havia história de ingestão de fármacos potencialmente responsáveis pelas alterações laboratoriais e a não identificação de PGLs extra cervicais pelos exames funcionais, torna pouco provável, embora não permita excluir definitivamente, esta hipótese. No caso identificado por rastreio (II2) os valores de metanefrinas discretamente acima dos valores de normalidade poderiam associar-se aos fármacos em curso, concretamente a amitriptilina, no entanto os valores normalizaram após resseção do PGL dominante.

As indicações para realização de teste genético nos doentes com PGLs sem história familiar permanece controversa.<sup>12,25</sup> A decisão deve ponderar não só as eventuais implicações positivas

que esse diagnóstico traria para o doente (diagnóstico precoce de doença metácrona e/ou neoplasias associadas) e para a sua família, mas também o facto da penetrância clínica ser variável com a idade (penetrância das mutações *SDHD* de 40% aos 30 anos, 73% aos 40 anos e 86% aos 50 anos) e a necessidade de seguimento a longo-prazo sem que haja ainda um protocolo claramente definido.<sup>21</sup>

São vários os fatores a considerar, nomeadamente a idade ao diagnóstico, localização do tumor, evidência de doença maligna, características sindrômicas e/ou doença multifocal, padrão das catecolaminas circulantes e imunohistoquímica do tumor.<sup>12</sup>

Os doentes com PGL1 devem manter uma vigilância clínica e laboratorial ao longo da vida. Por essa razão, a escolha dos exames de imagem deverá minimizar a exposição a radiações. A RM, desde a região cervical até à região pélvica, a cada 2 - 3 anos, tem sido proposta para a vigilância dos doentes e portadores assintomáticos.<sup>15</sup> A doente apresentada tem mantido a vigilância recomendada e até à data não surgiram novos tumores, mantendo-se apenas a lesão cervical direita, que se tem apresentado estável do ponto de vista dimensional e sem evidência de secreção.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

## Referências

- Moore MG, Netterville JL, Mendenhall WM, Isaacson B, Nussenbaum B. Head and neck paragangliomas: an update on evaluation and management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154: 597-605. doi: 10.1177/0194599815627667
- Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification,

- pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001; 34:845-62.
3. Obholzer RJ, Hornigold R, Connor S, Glason MJ. Classification and management of cervical paragangliomas. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011; 93:596-602.
  4. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet.* 2002; 39:617-22. doi: 10.1308/147870811X13137608455172.
  5. Zak FG, Lawson W. The paraganglionic chemoreceptor system: physiology, pathology and clinical medicine. New York: Springer; 1982.
  6. Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: a 35-year experience. *Head Neck.* 2008; 30:1431-8. doi: 10.1002/hed.20885.
  7. Martin Navarro A, Maitz A, Grills IS. Successful treatment of glomus jugulare tumors with gamma knife radiosurgery: clinical and physical aspects of management and review of the literature. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12:55-62. doi: 10.1007/s12094-010-0467-y.
  8. Chase WH. Familial and bilateral tumours of the carotid body. *J Pathol Bacteriol.* 1933; 36:471-6.
  9. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2110-6. doi: 10.1210/jc.2004-1398
  10. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, Herman P, Lebouilleux S, Darrouzet V, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2817-27.
  11. Benn DE, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. 15 years of paraganglioma: Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22:91-103. doi: 10.1210/jc.2008-2504.
  12. Martins R, Bugalho MJ. Paragangliomas/pheochromocytomas: clinically oriented genetic testing. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:794187. doi: 10.1155/2014/794187.
  13. Domingues R, Montalvão P, Magalhães M, Santos R, Duarte L, Bugalho MJ. Identification of three new variants of SDHx genes in a cohort of Portuguese with extra-adrenal paragangliomas. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:975-80. doi: 10.3275/8237.
  14. Bardella C, Pollard PJ, Tomlinson I. SDH mutations in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1807:1432-43. doi: 10.1016/j.bbabo.2011.07.003
  15. Pollard PJ, Brière JJ, Alam NA, Barwell J, Barclay E, Wortham NC, et al. Accumulation of Krebs cycle intermediates and over-expression of HIF alpha in tumours which result from germline FH and SDH mutations. *Hum Mol Genet.* 2005; 14:2231-9. doi: 10.1093/hmg/ddi227
  16. Amar L, Eisenhofer G. Diagnosing pheochromocytoma/paraganglioma in a patient presenting with cervical illness: biochemistry versus imaging. *Clin Endocrinol.* 201;83:298-302. doi: 10.1111/cen.12745.
  17. Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Brocker-Vriends AH, et al. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. *Genes Chromosomes Cancer.* 2001; 31:274-81. doi: 10.1002/gcc.1144
  18. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA.* 2004; 292:943-51. doi: 10.1001/jama.292.8.943
  19. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA.* 2005; 294:2057-63. doi: 10.1001/jama.294.16.2057
  20. 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; 91:827-36. doi: 10.1210/jc.2005-1862
  21. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, 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. doi: 10.1002/humu.21136.
  22. Martins RG, Nunes JB. A founder SDHB mutation in Portuguese paragangliomas patients. *Endocr Relat Cancer.* 2013; 20:L23-6. doi: 10.1530/ERC-12-0399.
  23. Xekouki P, Stratakis CA. Succinate dehydrogenase (SDHx) mutation in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or krebs cycle defects? *Endocr Relat Cancer.* 2012; 19:C33-C40. doi: 10.1530/ERC-12-0118.
  24. Evenepoel L, Papatomas TG, Krol N, Korpershoek E, de Krijger RR, Persu A, et al. Toward an improved definition of the genetic and tumor spectrum associated with SDH germ-line mutations. *Genet Med.* 2015; 17:610-20. doi: 10.1038/gim.2014.162
  25. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:1915-42. doi: 10.1210/jc.2014-1498.