



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

Manifestaciones clínicas del síndrome de
paraganglioma hereditario asociado a *SDHAF2*

Manifestacións clínicas da síndrome de
paraganglioma hereditaria asociada a *SDHAF2*

Clinical manifestations of hereditary
paraganglioma syndrome associated with
SDHAF2

Autora: Noelia Otero Mato
Tutor: Miguel Ángel Martínez Olmos
Cotutoras: Antía Fernández Pombo
Gemma Rodríguez Carnero

Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina. Área de Medicina.

Junio 2022

Miguel Ángel Martínez Olmos. Doctor en Medicina y Cirugía, jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y profesor asociado en el Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina, Área de conocimiento de medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

Antía Fernández Pombo. Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativa Especialista de Área de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y colaboradora docente del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina. Área de conocimiento de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

Gemma Rodríguez Carnero. Doctora en Medicina y Cirugía, Facultativa Especialista de Área de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago y colaboradora docente del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina. Área de conocimiento de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

HACEN CONSTAR que la memoria del trabajo Fin de Grado-Máster, titulado “*Manifestaciones clínicas del síndrome de paraganglioma hereditario asociado a SDHAF2*”, presentado por Noelia Otero Mato, ha sido realizado en el área de conocimiento de Medicina, Servicio de Endocrinología y Nutrición del Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina bajo su dirección y cumple los requisitos legales para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para aspirar a la titulación de Grado-Máster en Medicina.

Lo que firmamos a efectos oportunos en Santiago de Compostela a 30 de mayo de 2022

Firmado por MIGUEL
ANGEL MARTINEZ OLMOS
- ***3711** el día
03/06/2022 con un
certificado emitido
por AC CAMERFIRMA

Firmado por
ANTIA FERNANDEZ
POMBO -
***7290** el
día 02/06/2022
con un

Firmado por MARIA
GEMMA RODRIGUEZ
CARNERO -
***1308** el día
03/06/2022 con un
certificado

Miguel Á. Martínez Olmos

Antía Fernández Pombo

Gemma Rodríguez Carnero

A mi abuelo, por creer en mí.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mis cotutoras, las Dras. *Antía Fernández Pombo* y *Gemma Rodríguez Carnero*, la oportunidad de trabajar con ellas en este proyecto tan enriquecedor, además del apoyo transmitido en todo momento en la realización del mismo.

Al Dr. *José Manuel Cabezas Agrícola*, promotor y coordinador del presente estudio, por permitirme usar la documentación necesaria de todos sus pacientes, y poder llevarlo a cabo con éxito.

A mi tutor, el Prof. *Miguel Ángel Martínez Olmos* por acceder satisfactoriamente a dirigir este estudio.

Al Prof. *José Manuel Cameselle Teijeiro*, del departamento de Anatomía Patológica, por su ayuda con el estudio histopatológico e inmunohistoquímico en el presente trabajo.

A las Dras. *Zulema Nogareda Seoane* y *Virginia Pubul Núñez*, del departamento de Medicina Nuclear, por su ayuda con los estudios a través de la tomografía por emisión de positrones en los pacientes seleccionados.

A la Dra. *Lourdes Loidi*, del Departamento de Medicina Genómica, por su inestimable colaboración con el estudio molecular.

A los pacientes, verdaderos protagonistas de este trabajo, a quienes, con estos novedosos hallazgos, pretendemos ayudar.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	7
RESUMO	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
1. Definición y epidemiología.....	10
2. Manifestaciones clínicas	10
3. Diagnóstico.....	11
3.1. Diagnóstico bioquímico.....	11
3.2 Diagnóstico por imagen	12
3.3 Diagnóstico molecular.....	14
3.3.1 Síndrome de paraganglioma hereditario asociado a <i>SDHAF2</i>	17
3.4 Características histopatológicas y estudio inmunohistoquímico	17
4. Tratamiento	18
HIPÓTESIS.....	19
OBJETIVOS.....	19
SUJETOS Y MÉTODOS	20
1. Población a estudio	20
2. Estudio hormonal.....	21
3. Estudio molecular	21
4. Estudio de imagen con PET con ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC y ¹⁸ F-DOPA	22
4.1 PET con ¹⁸ F-DOPA.....	22
4.2 PET con ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC.....	22
5. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico.....	22
6. Análisis estadístico	23
RESULTADOS	23
1. Datos demográficos y tipo de herencia.....	23
2. Características de los paragangliomas/feocromocitomas.....	24
3. Manifestaciones clínicas en el seguimiento y tratamiento	26
4. Evaluación con PET con ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC y ¹⁸ F-DOPA de pacientes seleccionados.....	27
5. Características histopatológicas y estudio inmunohistoquímico de pacientes seleccionados.....	31
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES	39

BIBLIOGRAFÍA.....	40
ANEXO 1: ÁRBOLES GENEALÓGICOS.....	47
ANEXO 2: COMITÉ DE ETICA.....	50

RESUMEN

Introducción: Las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el manejo del síndrome de paraganglioma hereditario asociado a *SDHAF2* se basan en lo descrito en la literatura en relación a dos familias con la variante p.Gly78Arg en este gen. Hasta la fecha, entre otras características, se pensaba que los paragangliomas (PGLs) tenían lugar exclusivamente a nivel de cabeza y cuello, sin observarse enfermedad metastásica.

Objetivo: Describir el perfil clínico del síndrome de paraganglioma hereditario asociado a *SDHAF2*.

Sujetos y Métodos: Se evaluaron a 64 pacientes tras la detección de 7 casos índice con la misma variante patógena (p.Gly78Arg) en el gen *SDHAF2*. Se recogieron los datos clínicos de los 46 pacientes portadores de dicha variante, a los que además del estudio molecular, se les realizó estudio hormonal y prueba de imagen anatómica. En casos seleccionados, se llevó a cabo PET con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC y ¹⁸F-DOPA. Las piezas quirúrgicas fueron evaluadas.

Resultados: Un total de 27 pacientes desarrollaron la enfermedad, con una edad media de 37 años al diagnóstico. Todos los pacientes manifestaron PGLs a nivel de cabeza y cuello (96,3% bifurcación carotídea), con alta frecuencia de multifocalidad. Cuatro pacientes manifestaron asimismo PGLs mediastínicos y dos feocromocitomas. Todos los PGLs extraadrenales fueron no funcionantes, a excepción de un caso con hipersecreción de 3-metoxitiramina. A lo largo del seguimiento, dos pacientes manifestaron enfermedad a distancia (metástasis óseas y pulmonares). El tratamiento con cirugía ocurrió en un 85,1% de los casos y un 58,3% manifestaron algún tipo de complicación. El PET con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC fue superior al PET con ¹⁸F-DOPA en la identificación de PGLs extraadrenales y afectación metastásica. En cuanto al análisis inmunohistoquímico de pacientes seleccionados, en ningún caso se observó positividad para SDHB.

Conclusiones: Se han observado variaciones fenotípicas en el síndrome de paraganglioma asociado a *SDHAF2*, no descritas con anterioridad, que contribuirán a modificar el manejo de esta enfermedad.

Palabras clave: paraganglioma, feocromocitoma, *SDHAF2*, hereditario.

RESUMO

Introdución: As recomendacións das guías de práctica clínica para o manexo da síndrome de paraganglioma hereditaria asociada a *SDHAF2* baséanse no descrito na literatura en relación a dúas familias coa variante p.Gly78Arg neste xene. Ata a data, entre outras características, pensábase que os paragangliomas (PGLs) se producían exclusivamente na cabeza e pescozo, sen observarse enfermidade metastásica.

Obxectivo: describir o perfil clínico da síndrome de paraganglioma hereditaria asociada a *SDHAF2*.

Suxeitos e métodos: Avaliáronse a 64 pacientes tras a detección de 7 casos índice coa mesma variante patóxena (p.Gly78Arg) no xene *SDHAF2*. Recolléronse os datos clínicos dos 46 pacientes portadores desta variante que, ademais do estudo molecular, foron sometidos a un estudo hormonal e proba de imaxe anatómica. En casos seleccionados, levouse a cabo PET con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC e ¹⁸F-DOPA. As mostras cirúrxicas foron avaliadas.

Resultados: Un total de 27 pacientes manifestaron a enfermidade, cunha idade media de 37 anos no momento do diagnóstico. Todos os pacientes mostraron PGLs a nivel de cabeza e pescozo (96,3% de bifurcación carotídea), cunha alta frecuencia de multifocalidade. Catro pacientes tamén manifestaron PGLs mediastínicos e dous feocromocitomas. Todos os PGLs extraadrenais foron non funcionantes, excepto un caso con hipersecreción de 3-metoxitiramina. Ao longo do seguimento, dous pacientes manifestaron enfermidade a distancia (metástases óseas e pulmonares). O tratamento cirúrxico tivo lugar no 85,1% dos casos e o 58,3% relatou algún tipo de complicación. O PET con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC foi superior ao PET con ¹⁸F-DOPA na identificación de PGLs extraadrenais e afectación metastásica. En canto á análise inmunohistoquímica de pacientes seleccionados, en ningún caso se observou positividade para SDHB.

Conclusións: Observáronse variacións fenotípicas na síndrome de paraganglioma asociada a *SDHAF2*, non descritas previamente, que contribuirán a modificar o manexo desta enfermidade.

Palabras chave: Observáronse variacións fenotípicas na síndrome de paraganglioma asociada a *SDHAF2*, non descritas previamente, que contribuirán a modificar o manexo desta enfermidade.

ABSTRACT

Introduction: The recommendations of the clinical practice guidelines regarding the management of hereditary paraganglioma syndrome associated with *SDHAF2* are based on what is described in the literature in relation to two carrier families of the p.Gly78Arg variant in this gene. To date, among other characteristics, paragangliomas (PGLs) have been thought to occur exclusively in the head and neck, with no metastatic disease observed.

Objective: To describe the clinical profile of *SDHAF2*-associated hereditary paraganglioma syndrome.

Subjects and Methods: A total of 64 patients were evaluated after the detection of 7 index cases with the same pathogenic variant (p.Gly78Arg) in the *SDHAF2* gene. The clinical data of the 46 patients carrying this variant were collected. In addition to the molecular study, these patients underwent a hormonal study, as well as anatomical imaging. In selected cases, PET with ⁶⁸Ga-DOTA-TOC and ¹⁸F-DOPA were also carried out. The surgical specimens were evaluated.

Results: A total of 27 patients developed the disease, with a mean age of 37 years at diagnosis. All patients manifested PGLs in the head and neck (96.3% carotid bifurcation), with a high frequency of multifocality. Four patients also manifested mediastinal PGLs and two pheochromocytomas. All extraadrenal PGLs were non-functioning, with the exception of one case with hypersecretion of 3-methoxytyramine. Throughout the follow-up, two patients manifested distant disease (bone and lung metastases). Surgical treatment occurred in 85.1% of cases and 58.3% reported some type of complication. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET was superior to ¹⁸F-DOPA PET in identifying extraadrenal PGLs and metastatic involvement. Regarding the immunohistochemical analysis of selected patients, no positivity for SDHB was observed.

Conclusions: Certain phenotypic variations have been observed in the paraganglioma syndrome associated with *SDHAF2*, which have not previously been described and which will contribute to modifying the management of this disease.

Keywords: paraganglioma, pheochromocytoma, *SDHAF2*, hereditary

INTRODUCCIÓN

1. Definición y epidemiología

Los paragangliomas (PGLs) y feocromocitomas (FEOs) son tumores poco frecuentes derivados de células cromafines que, embriológicamente, provienen de la cresta neural. Dado que no se puede diferenciar a ambos tipos de tumores según los hallazgos histológicos, para distinguirlos se tiene en cuenta su ubicación anatómica, de tal forma que los FEOs son tumores de localización adrenal, mientras que los PGLs son tumores de localización extraadrenal que pueden surgir de los ganglios simpáticos en tórax, abdomen (la mayoría) y pelvis, o de ganglios parasimpáticos de cabeza y cuello (concretamente cuerpo carotideo -los más frecuentes-, yugulo-timpánicos, nervio vago y laringe. Se les conoce también como quemodectomas o tumores glómicos, aunque se desaconseja el uso de esta terminología) (Lloyd RV et al., et al. WHO 2017).

Estos tumores alcanzan una incidencia anual conjunta de 2-8 casos por millón de habitantes (Berends AMA et al. 2018). Los FEOs se observan en el 0,2-0,6% de los pacientes con hipertensión arterial (HTA) y representan en torno al 5% de los incidentalomas suprarrenales (Kasperlik-Zaluska AA et al. 2006). Además, mientras que en un 80-85% de los casos se localizan en la médula suprarrenal, en un 15-20% de los casos se trata de tumores extraadrenales (Tevosian SG et al. 2019).

Aunque pueden aparecer a cualquier edad, lo más común es que se diagnostiquen en la cuarta o quinta década de la vida, sin encontrarse diferencias en la prevalencia entre hombres y mujeres (aunque se ha observado una mayor incidencia en mujeres en PGLs a nivel vagal y yugulotimpánico) (Lack EE et al. 1977). No obstante, en los síndromes hereditarios generalmente se manifiestan a edades más tempranas que en el caso de enfermedad esporádica (Guerrero MA et al. 2009). En este sentido, los avances en medicina molecular han llevado al reconocimiento de que al menos un 30-40% de los PGLs y FEOs surgen en el contexto de una enfermedad hereditaria (Favier J et al. 2015; Fishbein L et al. 2013).

En cuanto a la incidencia de enfermedad metastásica, dependerá de la causa genética subyacente o de la ubicación anatómica del tumor y su tamaño. Además, a día de hoy, todos los PGLs/FEOs se consideran potencialmente metastásicos en la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para este tipo de tumores (Waguespack SG et al. 2010). De todas formas, mientras que los PGLs de cabeza y cuello no suelen metastatizar (3-5%), hasta el 50% de los PGLs abdominales y mediastínicos y el 10% de los FEOs sí lo hacen. Sin embargo, el único criterio universalmente aceptado asociado a un alto riesgo de enfermedad a distancia, variando del 20 al 70% en diferentes cohortes de pacientes, es la presencia de variantes en el complejo succinato deshidrogenasa tipo B (*SDHB*) (Jochmanova I et al. 2020; Lenders JW et al. 2014; Amar L et al. 2007; Hescot S et al. 2019).

2. Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de los pacientes con PGLs/FEOs es muy variable. De esta forma, pueden diagnosticarse de manera incidental tras el hallazgo casual de una masa adrenal o

extraadrenal, o bien en el contexto de sintomatología sugerente de hipersecreción de catecolaminas.

Además, mientras que los PGLs de cabeza y cuello son de predominio parasimpático y, por lo tanto, no secretores de catecolaminas, aquellos que derivan de los ganglios simpáticos paravertebrales en el tórax, abdomen y pelvis, así como los FEOs, suelen producir catecolaminas (Curras Freixes et al. 2015). Estos últimos, al ser en la mayoría de los casos tumores secretores, suelen ocasionar síntomas como cefalea, palpitaciones o sudoración (Lenders JW et al. 2005). Por el contrario, los PGLs de cabeza y cuello tienen un crecimiento lento y se suelen presentar como masas indoloras, en algunos casos acompañadas de pérdida de audición o acúfenos (Erikson D et al. 2001).

El signo más frecuente asociado a PGLs/FEOs es la presencia de HTA, en el 90% de los casos, y la tríada clásica se define como la presencia de paroxismos de cefalea, palpitaciones y diaforesis (presente en 17-24%). No obstante, se pueden asociar otros síntomas o signos tales como ansiedad, temblor, taquicardia, dolor torácico, variaciones en el peso, etc. (Tabla 1) (Fishbein L et al. 2016). Asimismo, el exceso de catecolaminas puede conducir a la aparición de alteraciones cardíacas como miocardiopatía hipertrófica/dilatada, miocarditis, síndrome de TakoTsubo, angina o infarto agudo de miocardio.

Tabla 1. Resumen de síntomas y signos asociados a la presencia de paragangliomas/feocromocitomas.

Síntomas y signos asociados a PGLs/FEOs	
- Cefalea	- Ansiedad
- Sudoración	- Temblor
- Palpitaciones	- Variaciones en el peso
- Taquicardia	- Intolerancia hidrogenocarbonada
- Síncope	- Asintomático
- HTA	

PGLs/FEOs: paragangliomas/feocromocitomas; HTA: hipertensión arterial.

3. Diagnóstico

3.1. Diagnóstico bioquímico

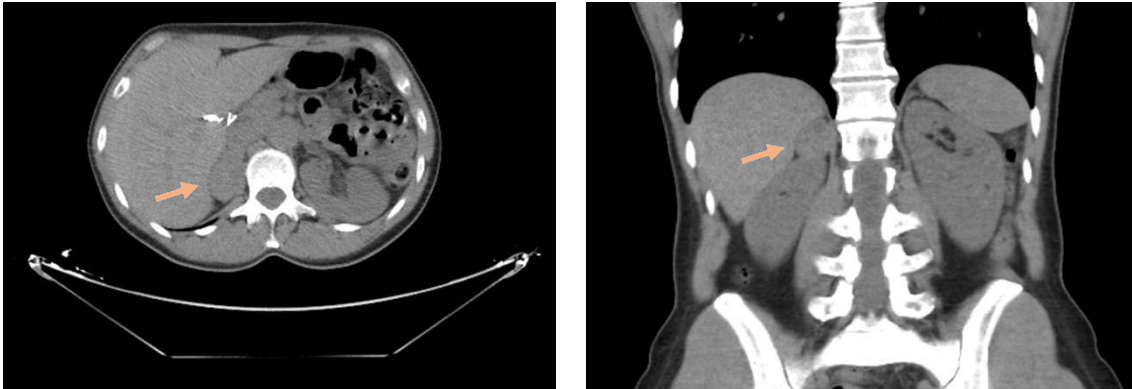
Como se ha mencionado previamente, habitualmente, los PGLs simpáticos tienden a ser funcionantes y sintomáticos, mientras que los PGLs parasimpáticos de cabeza y cuello suelen ser no funcionantes y presentarse con efecto masa local. Estos últimos suelen asociarse a variantes patógenas en los genes *SDHB*, *SDHD* y *SDHC*, aunque también se ha descrito de forma puntual en PGLs de esta localización con variantes en *RET*, *VHL*, *NFI*, *SDHA*, *FH* y *TMEM127* (Gupta G et al. 2017; Eisenhofer G et al. 2011; Eisenhofer G et al. 2011b; Eisenhofer G et al. 2014).

Por ello, la demostración bioquímica de funcionalidad o producción excesiva de catecolaminas o sus metabolitos es esencial en el diagnóstico inicial de estos tumores. Para ello, se dispone de la medición de catecolaminas/metanefrinas en orina de 24 horas o su medición en plasma (Neumann HPH et al. 2019).

3.2 Diagnóstico por imagen

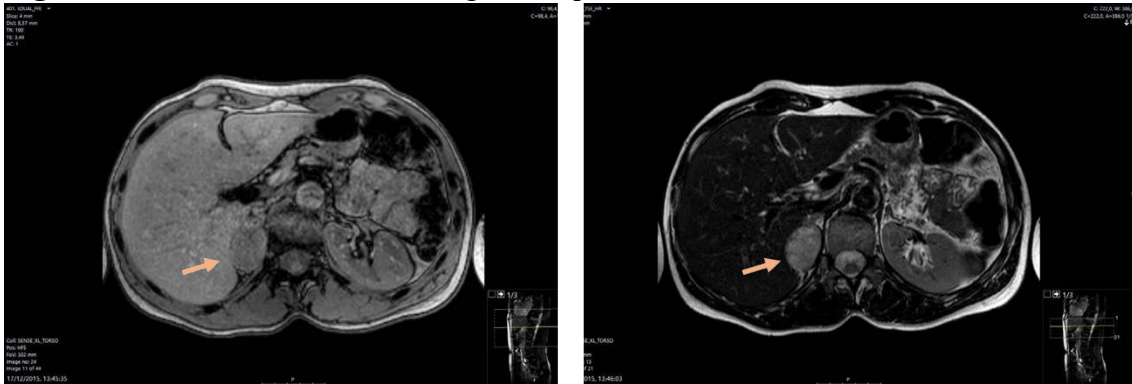
Una vez confirmada la hipersecreción bioquímica, los estudios de imagen ayudan a localizar el tumor. Además, en aquellos pacientes con tumores silentes a nivel bioquímico y clínico, las pruebas de imagen representan el medio principal para el diagnóstico. De elección se optará por la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) (Figuras 1 y 2), siendo la sensibilidad de esta última del 90-95% para la detección de PGLs localizados en la base del cráneo y cuello (Lenders JW et al. 2014).

Figura 1. Estudio de tomografía computarizada que muestra un feocromocitoma derecho.



Se observa una masa adrenal derecha de 4,4 cm, con un valor de atenuación aproximado de 35-45 Unidades Hounsfield, correspondiéndose a un feocromocitoma.

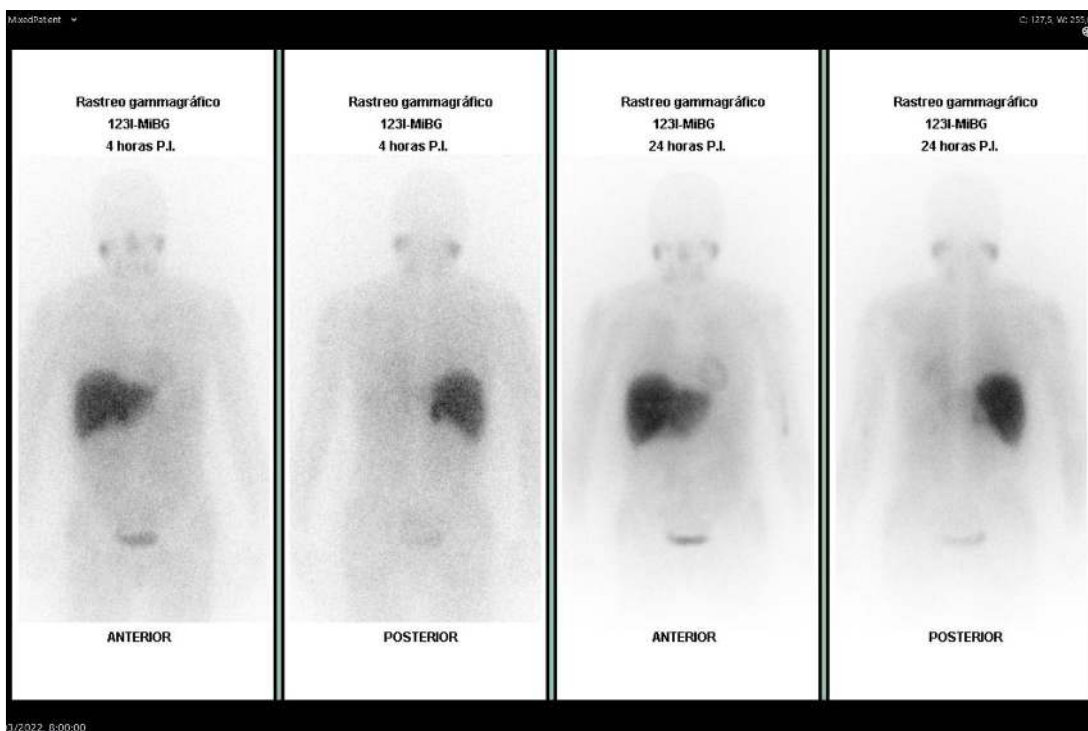
Figura 2. Estudio de resonancia magnética que muestra un feocromocitoma derecho.



Se observa la misma masa adrenal derecha objetivada en la imagen anterior, con áreas hiperintensas en T2, con una cuantificación DIXON del 1%, lo que indica ausencia de grasa y concordante con feocromocitoma.

Además, las células de los PGLs/FEOs expresan diferentes transportadores en su superficie que permiten obtener imágenes a través diferentes radiotrazadores con distintos mecanismos de acción: transportadores de norepinefrina ($^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ -Metaiodobencilguanidina [MIBG]) (Figura 3), transportadores de glucosa (^{18}F -FDG), transportadores de aminoácidos (^{18}F -DOPA) o receptores de superficie de membrana ($^{111}\text{In}/^{99\text{m}}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$), lo que proporciona una información funcional diferente. La imagen funcional más sensible para cada tumor dependerá de los perfiles clínicos y bioquímicos, de la localización del tumor primario, así como del genotipo (Taieb D et al. 2019; Mercado-Asis LB et al. 2018).

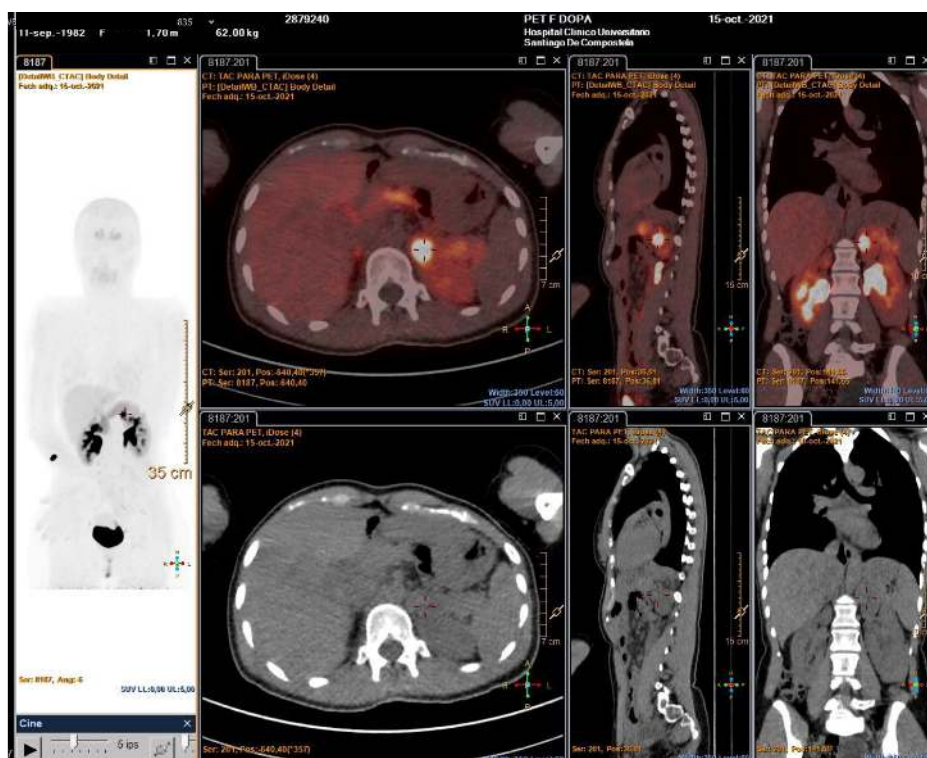
Figura 3. Rastreo corporal con ^{123}I - Metaiodobencilguanidina a las 4 y 24 horas de la inyección del trazador.



Rastreo corporal con ^{123}I -MIBG a las 4 y a las 24 horas de la inyección del trazador. Se observa una captación intensa del trazador en la teórica localización de la suprarrenal derecha. Esta captación resulta sugestiva de presencia de tejido cromafín y es compatible con la presencia de un feocromocitoma en esta localización.

La tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{68}Ga Galium ^{68}Ga -DOTA-TOC mostró una tasa de detección del 98,6 % en pacientes con PGLs y variantes en *SDHB*. Además, en PGLs de cabeza y cuello, esta se considera la imagen funcional de elección. Por el contrario, en los PGLs/FEOs con variantes en *FH*, *RET*, *MAX*, *VHL* o *NFI*, el PET con ^{18}F -DOPA (Figura 4) es la imagen funcional de elección y, si no está disponible, se recomienda el ^{123}I -MIBG-SPECT/CT. Por otra parte, generalmente, en pacientes con enfermedad metastásica existen mejores resultados con el uso del PET/TC con ^{18}F -FDG. En estos casos, el ^{123}I -MIBG y los estudios con análogos de somatostatina (como el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC) se reservarían para pacientes con enfermedad metastásica en los que se considera el tratamiento con ^{131}I -MIBG y/o ^{177}Lu -DOTATATE como una opción terapéutica (Lenders JW et al. 2014; Pappachan JM et al. 2014; Kan Y et al. 2018).

Figura 4. Feocromocitoma izquierdo en paciente con variante en el gen *RET*, visualizado a través de PET con ^{18}F -DOPA.



Imágenes obtenidas 60 minutos post-inyección intravenosa de ^{18}F -DOPA. Se observa un intenso depósito patológico del radiofármaco en la glándula suprarrenal izquierda. No se identifican otros depósitos significativos que sean sugestivos de patología con expresión de transportador de aminoácidos y almacenamiento de precursores de catecolaminas.

3.3 Diagnóstico molecular

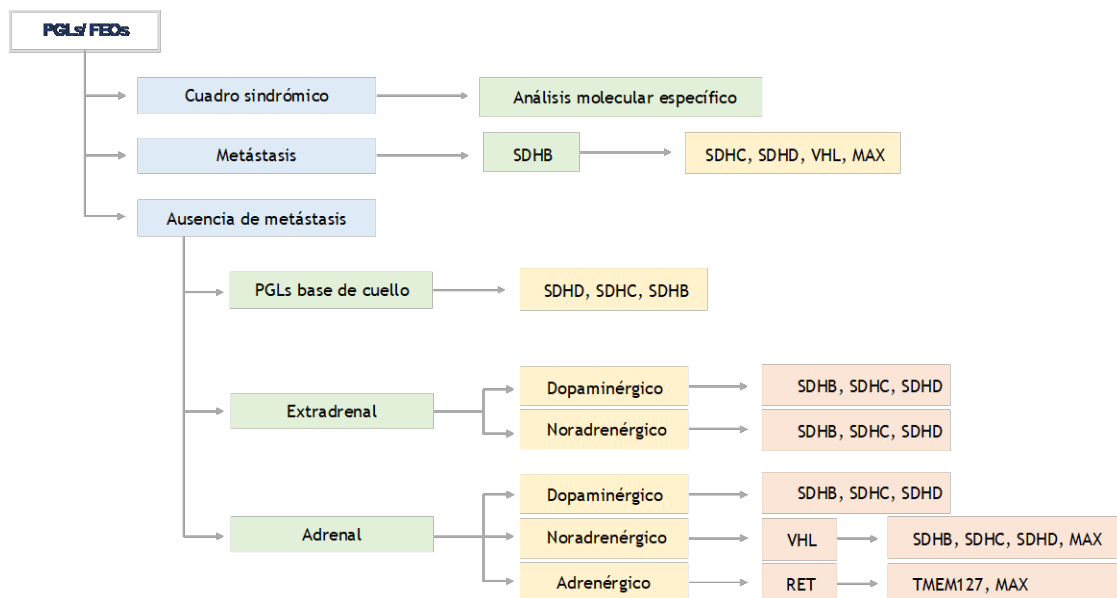
Los avances en medicina molecular han llevado al reconocimiento de que al menos un 30-40% de los PGLs y FEOs surgen en el contexto de una enfermedad hereditaria. Se considera que FEOs y PGLs tienen la tasa más elevada de heredabilidad de todos los tumores. Por ello, se recomienda realizar el estudio genético a todos los pacientes con esta enfermedad, dado su impacto en el manejo y pronóstico. No obstante, las guías de práctica clínica de la *Endocrine Society* y la *European Society of Endocrinology*, dado el alto coste económico que suponen estos estudios, rechazan la realización indiscriminada en todos los casos y, de esta forma, consideran indicada la determinación en los siguientes casos (Plouin PF et al. 2016; Taïeb D et al. 2019):

- Sospecha de uno de los síndromes clínicos (NF1, MEN2, VHL, carcinoma renal asociado a mutaciones de *SDHB*, la triada de Carney y el síndrome de Carney-Stratakis).
- Historia familiar.
- Metástasis.
- Edad menor de 45 años.
- Multifocalidad o bilateralidad.
- Localización extraadrenal.

Además, las guías de la *Endocrine Society* también establecen un algoritmo para la secuenciación de los test genéticos, priorizando su determinación en función del síndrome

clínico, la presencia de metástasis, la localización del tumor y el perfil bioquímico encontrado (Lenders JWM et al. 2014) (Figura 5).

Figura 5. Algoritmo para el diagnóstico molecular en pacientes con paraganglioma/feocromocitoma propuesto por la *Endocrine Society*.



Adaptado de la guía de práctica clínica de la *Endocrine Society*. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):1915-42.

Hasta el momento actual se han descrito más de 20 genes de susceptibilidad para el desarrollo de PGLs/FEOs, entre los que se encuentran *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*, *VHL*, *RET*, *NF1*, *MAX*, *TMEM127*, *HIF2*, *PHD2/EGLN1*, *EPAS1*, *KIF1*, *IDH1*, *FH* (Plouin PF et al. 2016; Lenders JWM et al. 2014; Mariani-Costantini R et al. 2019; Eisenhofer G et al. 2014; Mozley PD et al. 1994).

En ocasiones, las variantes patógenas en estos genes se asocian a síndromes familiares: Neoplasia Endocrina Multiple tipo 2 (MEN 2; causado por variantes en el gen *RET*), síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL; causado por variantes en el gen *VHL*) y Neurofibromatosis tipo 1 (NF1; causada por variantes en el gen *NF1*).

Además, datos recientes obtenidos de *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) han dividido a los PGLs/FEOs en tres grupos clínicamente relevantes según su perfil de transcripción (Taïeb D et al. 2019):

a) Grupo de pseudohipoxia (Clúster 1): se divide en al menos dos subgrupos: el primero está formado por variantes en línea germinal relacionadas con el ciclo del ácido tricarbóxico, principalmente en las subunidades de succinato deshidrogenasa (*SDHx*) y *FH*. El segundo subgrupo incluye variantes somáticas y en línea germinal relacionadas con el supresor de tumores de *VHL* y *EPAS1*.

b) Grupo de señalización de cinasa (Clúster 2): consta de mutaciones somáticas o de línea germinal en *RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX* y *RAS*.

c) Grupo de señalización de Wnt (Clúster 3): incluye variantes somáticas recientemente reconocidas en *CSDE1*, así como *MAML3*.

En el caso de los PGLs, Los genes más frecuentemente afectados son aquellos que codifican las distintas subunidades de la enzima succinato deshidrogenasa, SDHx (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SCHD* y *SDHAF2*), cuyas variantes patógenas en línea germinal son causa fundamental del síndrome de paraganglioma hereditario (Tabla 2). Esta enzima es una flavoproteína ligada a la membrana interna mitocondrial, formada por cuatro subunidades: dos catalíticas (*SDHA* y *SDHB*) y dos de anclaje (*SDHC* y *SDHD*). Por otra parte, *SDHAF2* es responsable de la flavinación de la subunidad *SDHA*, que es esencial para el ensamblaje del complejo. SDH interviene en el ciclo de Krebs y en la cadena de transporte de electrones y su función es oxidar succinato a fumarato y transferir electrones a la cadena respiratoria. La inactivación de estos genes ocasiona la disfunción de la enzima y el acúmulo de succinato, lo que genera la sobreexpresión de proteínas que actúan sobre factores de angiogénesis relacionados con hipoxia, favoreciendo el crecimiento endotelial y el metabolismo anaeróbico. Asimismo, el succinato actúa como un oncometabolito favoreciendo la hipermetilación del ADN, fundamentalmente en el caso del subtipo *SDHB*, lo que podría explicar el fenotipo más agresivo de estos tumores (Lussey-Lepoutre C et al. 2017).

Tabla 2. Clasificación clínica y molecular de los distintos subtipos de síndrome de paraganglioma familiar.

Gen	Proteína	Función	Herencia	Manifestaciones clínicas	Metástasis
<i>SDHA</i>	Succinato deshidrogenasa subunidad A	Subunidad catalítica	AD	PGLs/FEOs Tumores estromales gastrointestinales	1-9%
<i>SDHB</i>	Succinato deshidrogenasa subunidad B	Subunidad catalítica	AD	PGLs/FEOs Carcinoma de células renales Tumores estromales gastrointestinales Adenomas pituitarios (raro)	25-50%
<i>SDHC</i>	Succinato deshidrogenasa subunidad C	Subunidad de anclaje	AD	PGLs/FEOs (raro) Carcinoma de células renales (raro) Tumores estromales gastrointestinales Adenomas pituitarios (raro)	No conocido
<i>SDHD</i>	Succinato deshidrogenasa subunidad D	Subunidad de anclaje	AD (impronta materna)	PGLs/FEOs Carcinoma de células renales Tumores estromales gastrointestinales Adenomas pituitarios (raro)	1-9%
<i>SDHAF2</i>	Succinato deshidrogenasa cofactor A	Cofactor del complejo II para la flavinación de <i>SDHA</i>	AD (impronta materna)	PGLs de cabeza y cuello y multifocales FEOs (raro)	No conocido

AD: autosómica dominante. Tabla de elaboración propia, adaptada de Pheochromocytoma and PGL: Genetics, Diagnosis, and Treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Feb;30(1):135-50.

3.3.1 Síndrome de paraganglioma hereditario asociado a *SDHAF2*

El gen *SDHAF2* se localiza en el locus 11q12.2 y colabora en la sujeción del dinucleótido de flavina-adenina para formar la flavoproteína activa. Las alteraciones en este gen condicionan la pérdida de la flavinación de SDHA y, consecuentemente, la actividad del complejo SDH (Hao HX et al. 2009).

La primera variante patógena identificada en *SDHAF2* (c.232G> A en el exón 2, p.Gly78Arg), se describió en 1982 (van Baars F, et al. Hum Genet, 1982) en una gran familia holandesa con PGLs a nivel de cabeza y cuello cuyos miembros presentaban una variante sin sentido en dicho gen (p.Gly78Arg). Además, se localizó otra familia en Países Bajos con la misma variante (Hao HX et al. 2009). Posteriormente, se identificó una familia española también afectada por PGLs a nivel de cabeza y cuello a una edad temprana, revelando la misma variante p.Gly78Arg en *SDHAF2*, sin evidencia de un origen genético común con la familia holandesa según el análisis de haplotipos (Bayley JP et al. 2010). Además, también se ha descrito el caso de un único paciente en Estados Unidos, así como un individuo italiano y otro procedente de Suiza, que portaban la misma variante que las familias holandesas y española (Wolf KI et al. 2019; Piccini V et al. 2012; Roose LM et al. 2020).

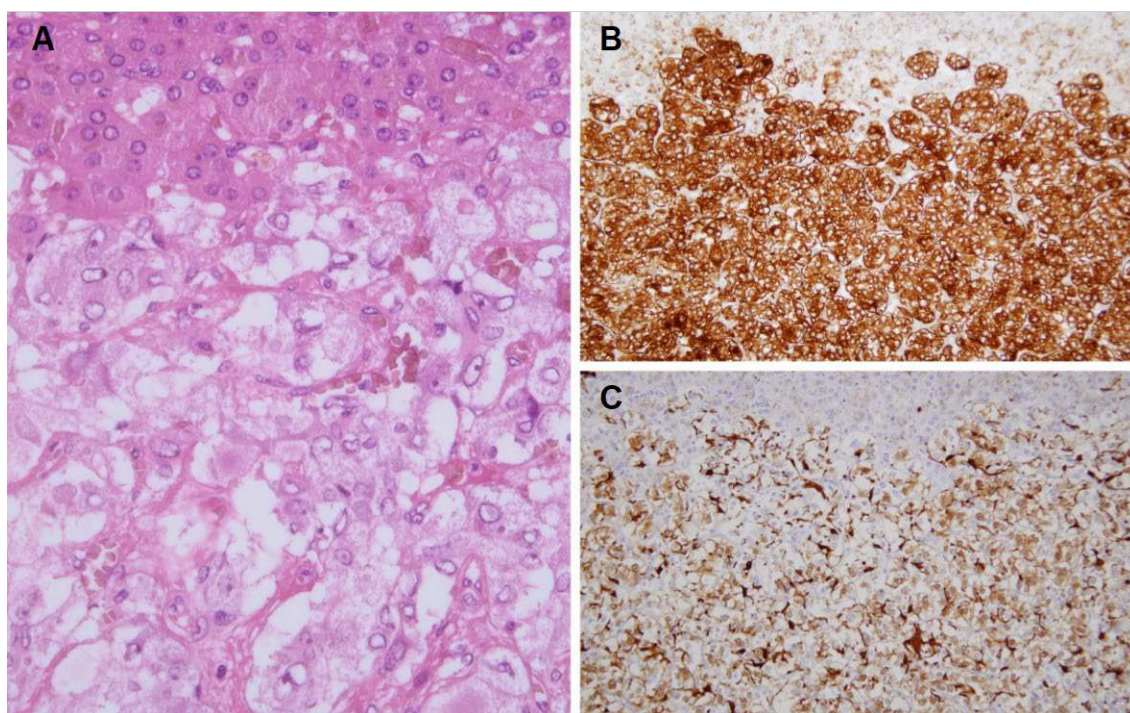
Hasta la fecha, esta variante patógena en *SDHAF2*, descrita en las distintas familias anteriores, se ha asociado exclusivamente a PGLs de cabeza y cuello, con un comportamiento biológico de benignidad, altos niveles de multifocalidad, a una edad de inicio temprana y con impronta materna (es decir, con herencia paterna).

3.4 Características histopatológicas y estudio inmunohistoquímico

El rasgo característico de los PGLs/FEOs es la proliferación de células cromafines poligonales distribuidas en nidos (*zellballen*, en alemán), rodeadas de una fina red capilar y células sustentaculares, fácilmente identificables mediante la tinción inmunohistoquímica de S-100. La cromogranina A y la sinaptofisina, pero no las citoqueratinas, se expresan en las células tumorales (Figura 6). La tirosina hidroxilasa también se expresa en los PGLs/FEOs simpáticos, pero no en los PGLs parasimpáticos. Asimismo, se recomienda el estudio de Ki-67 (MIB-1) para estimar el índice de proliferación celular (Lloyd RV et al. 2017).

Por otra parte, el estudio inmunohistoquímico de SDHB en el tejido tumoral es útil para simplificar el estudio genético. De esta forma, si la tinción es negativa para SDHB, sugiere la presencia de variantes patogénicas en los genes *SDHx* con una alta sensibilidad y especificidad. Posteriormente, se puede especificar más el análisis con la determinación inmunohistoquímica de SDHA y SDHD, ya que, resultados negativos y positivos respectivamente, orientarían a la presencia de variantes patogénicas en *SDHx* (Ricketts CJ et al. 2010).

Figura 6. Histología y estudio inmunohistoquímico de un feocromocitoma.



Las imágenes se corresponden a un feocromocitoma de 6,5 cm, sin invasión vascular ni invasión capsular, con un índice mitótico de 1 mitosis/10 campos de gran aumento y un índice de proliferación medido con Ki-67 <2%. Fig. 6A: cápsula adrenal separada de las células distribuidas en nidos (zellballen) características del feocromocitoma. Fig. 6B: tinción positiva para Cromogranina A. Fig. 6C: las células sustentaculares que rodean los nidos de células poligonales del feocromocitoma se tiñen con S100.

4. Tratamiento

La estrategia terapéutica para los PGLs/FEOs debe ser discutida por un equipo multidisciplinar de expertos, teniendo en cuenta las características del paciente (edad, estado funcional, comorbilidades...) y las características del tumor (localización, presencia de enfermedad a distancia, perfil de secreción hormonal, tasa de crecimiento tumoral, resultados de las pruebas de imagen funcional y perfil genético). La resección quirúrgica es el pilar del tratamiento para la mayoría de los PGLs/FEOs localizados, precisando de un adecuado bloqueo de catecolaminas perioperatorio y monitorización cardiovascular en el caso de tumores funcionantes.

En el caso de los PGLs/FEOs metastásicos, en la actualidad no existe un tratamiento curativo, por lo que los objetivos del tratamiento radicarán en retrasar la progresión del tumor, manteniendo la calidad de vida del paciente. El tratamiento médico de los PGLs/FEOs secretores es obligatorio para prevenir eventos que amenacen la vida del paciente. Las opciones de tratamiento incluyen estrategias de observación y seguimiento en el caso de tumores indolentes, radioterapia o radiocirugía, quimioterapia, MIBG, inhibidores de la tirosina quinasa antiangiogénicos y la terapia con radionúclidos (PRRT) (García-Carbonero R et al. 2021).

HIPÓTESIS

En la actualidad, las recomendaciones de las guías de práctica clínica en cuanto al diagnóstico y manejo del síndrome de paraganglioma hereditario asociado a *SDHAF2* se basan exclusivamente en lo descrito en la literatura en relación a una familia holandesa y a una familia procedente del sureste de España, cuyos miembros presentaron la misma variante patógena (p.Gly78Arg). Así pues, con este estudio se pretende evaluar las principales características clínicas y moleculares del síndrome de paraganglioma hereditario asociado al gen *SDHAF2* a través de siete familias de pacientes portadores de la misma variante, en un esfuerzo por contribuir a aumentar el conocimiento de este síndrome infrecuente.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Describir el perfil clínico del síndrome de paraganglioma hereditario asociado a *SDHAF2*.

Objetivos secundarios

- Comparar la precisión del PET/TC con ¹⁸F-DOPA y con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC en la detección de PGLs/FEOs y de la enfermedad a distancia, así como caracterizar los patrones de captación.
- Analizar e identificar a través de técnicas de inmunohistoquímica posibles marcadores antigénicos en estos tumores.

SUJETOS Y MÉTODOS

1. Población a estudio

En este estudio retrospectivo, se evaluaron en las consultas de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, entre marzo de 2001 y noviembre de 2021, a un total de 64 pacientes pertenecientes a siete familias (Anexo 1), a partir de siete casos índice con la misma variante patógena NM_017841.2:c.232G>A (p.Gly78Arg) en el gen *SDHAF2* relacionada con el síndrome de paraganglioma hereditario. De esta forma, tras la detección en cascada a partir de estos casos índice, se objetivaron a un total de 46 portadores de dicha variante (Figura 7).

Los pacientes a estudio debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

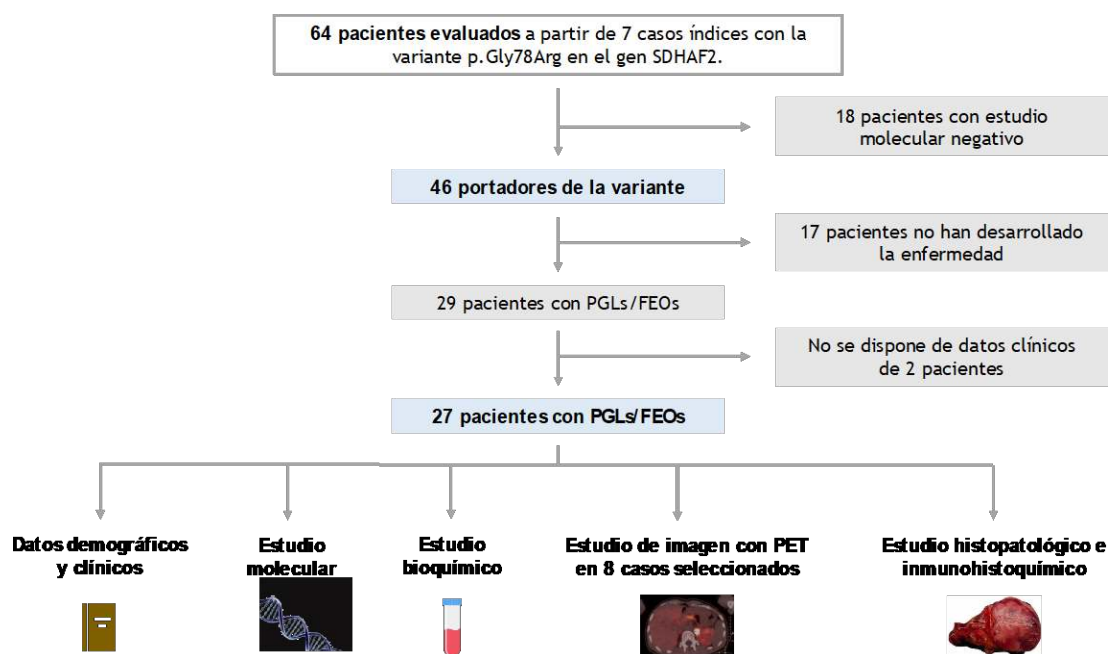
Criterios de inclusión

- Pacientes con variantes patógenas en el gen *SDHAF2* asociadas a PGLs/FEOs independientemente de la presencia o ausencia de enfermedad al diagnóstico.
- Obtención del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con PGLs/FEOs con otras variantes patógenas en genes distintos al *SDHAF2*.
- Pacientes con PGLs/FEOs esporádicos.
- Negativa del paciente a ser incluido en el estudio.

Figura 7. Algoritmo secuencial en la evaluación de los pacientes a estudio.



Así pues, a todos los pacientes portadores de la variante p.Gly78Arg incluidos en el estudio, además del análisis molecular, se les realizó el estudio hormonal con catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas, así como prueba de imagen con TC o RM. En casos seleccionados, se llevó a cabo asimismo la evaluación de las lesiones a

través de PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC y ^{18}F -DOPA. Los datos clínicos y demográficos de los pacientes fueron obtenidos de la historia clínica electrónica de cada paciente. La decisión de tratamiento en cada uno de los casos tuvo lugar tras la evaluación exhaustiva por parte de un comité multidisciplinar formado por tres endocrinólogos, tres cirujanos expertos (dos cirujanos generales y un cirujano vascular), un oncólogo, un radiólogo, un médico nuclear, un anatomopatólogo y un farmacéutico. Las piezas quirúrgicas obtenidas fueron evaluadas tal y como se detalla en el apartado 5 (estudio histopatológico e inmunohistoquímico) (Figura 7).

Todos los procedimientos realizados en este estudio se llevaron a cabo de acuerdo con los estándares éticos del Panel de Revisión Ética de la Red Gallega de Comités de Ética de la Investigación (código de registro 2022/025) (Anexo 2) de acuerdo con la declaración de Helsinki de 2013 y sus modificaciones posteriores o estándares éticos comparables. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio y para la publicación de sus datos clínicos, funcionales y genéticos.

2. Estudio hormonal

Se llevó a cabo en todos los pacientes el estudio de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas (adrenalina, noradrenalina, metanefrina, normetanefrina, dopamina, así como su metabolito 3-metoxitiramina), mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas, a través de métodos estandarizados con procedimientos apropiados de control de calidad y garantía de calidad según el protocolo del laboratorio. Para verificar la adecuada y completa recogida de orina, se midieron asimismo los niveles de creatinina en orina. A la hora de determinar el fenotipo bioquímico, se consideró como lesión funcionante a aquella con una determinación de catecolaminas o metanefrinas en orina de 24 horas 2 veces superior al límite superior de la normalidad (Lenders JW, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2014).

3. Estudio molecular

La búsqueda de variantes se realizó mediante secuenciación NGS (Illumina NextSeq 500) de toda la región codificante y de las regiones intrónicas flanqueantes de los genes *EGLN1*, *EPAS1*, *FH*, *KIF1B*, *MAX*, *MEN1*, *NF1*, *RET*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *TMEM127*, *VHL*. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante las herramientas informáticas: fastp v0.20.1, bwa 0.7.17-r1188, GATK v3.8-0, GATK v4.1.8.0, Pindel 0.2.5b9, Picard 2.23.1, mosdepth 0.2.9, bedtools v2.29.2, samtools 1.10, ExomeDepth 1.1.15, ANNOVAR 2020Jun7. La interpretación y clasificación de variantes se realizó según las recomendaciones del American College of Medical Genetics and Genomics (Richards S, et al. Genet Med, 2015). La región codificante de los genes analizados presenta una cobertura de análisis del 100%, excepto NF1, cuya cobertura es superior al 95%. El cálculo de la cobertura de análisis se realizó sobre la región diana, exones y regiones intrónicas flanqueantes hasta 10bp con profundidad de lectura de al menos 30X. La profundidad de lectura media de los genes es de 277X.

4. Estudio de imagen con PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC y ^{18}F -DOPA

Se estudiaron a 8 pacientes seleccionados a los que se les realizó un PET/TC (Philips Vereos) con ^{18}F -DOPA y con ^{68}Ga -DOTA-TOC. Dichas técnicas de imagen se realizaron en un plazo máximo de 6 meses. Durante este período no se llevó a cabo ningún tipo de terapia o intervención.

4.1 PET con ^{18}F -DOPA

Se ha realizado el estudio del transporte intracelular y de la decarboxilación del aminoácido dihidroxifenilalanina mediante PET, tras la inyección vía intravenosa de una actividad de entre 2 y 4 MBq/kg de ^{18}F -DOPA. Se han obtenido imágenes tardías de la región cervical, torácica, abdominal y pélvica a los 60 minutos post inyección, con adquisición en modo 3D y corrección de atenuación mediante imagen de TC de baja dosis sin contraste. La cuantificación de las lesiones se ha realizado mediante la medición del valor máximo de captación estándar (SUV_{max}), que se expresa en g/ml. Para evitar la interacción con los aminoácidos de los alimentos, el radiofármaco se administró con un ayuno mínimo de 4 horas, sin limitar la ingesta de agua.

4.2 PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC

Se ha realizado el estudio de receptores de somatostatina mediante PET tras la inyección por vía intravenosa de una actividad de entre 100-200 MBq de ^{68}Ga -DOTA-TOC, obteniéndose imágenes de la región cervical, torácica, abdominal, y pélvica, con adquisición en modo 3D y corrección de atenuación mediante TC de baja dosis sin contraste. La cuantificación de las lesiones se ha realizado mediante la medición del SUV_{max} , que se expresa en g/ml.

5. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico

Las piezas quirúrgicas se fijaron en formalina neutra tamponada al 10 % con fosfato y las áreas de tejido seleccionadas fueron incluidas en bloques de parafina según los procedimientos de rutina. De cada bloque tisular se realizaron secciones de 3 μm de espesor que se tiñeron con hematoxilina y eosina. De bloques de parafina representativos también se realizaron secciones adicionales de 4 μm de espesor para los estudios inmunohistoquímicos. En los estudios inmunohistoquímicos se utilizó un polímero de dextrano marcado conjugado con peroxidasa (EnVision FLEX/HRP; Dako; Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA) con 3,3'-diaminobencidina como cromógeno en el Autostainer Link 48 (Dako; Agilent Technologies, Inc.) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Los anticuerpos primarios se usaron de la siguiente manera: anti-cromogranina A (clon Dak-A3, dilución 1:100, pH 9; fabricante Dako); sinaptofisina (clon DAK-SYNAP, listo para usar, pH 9, Dako); S100 (policlonal, listo para usar, pH 9; Dako); y Ki-67 (clon MIB1, listo para usar, pH 6; Dako). Los anticuerpos primarios se sustituyeron por muestras de suero de ratón y conejo no inmunes como muestras de control negativo.

6. Análisis estadístico

Los datos se expresaron como n (%) y media \pm desviación estándar. Se utilizó el test U de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre el SUV_{max} medio de las lesiones concordantes con el PET con $[^{68}Ga]Ga$ -DOTA-TOC y ^{18}F -DOPA. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0 (Chicago, IL, EE. UU.).

RESULTADOS

Se evaluaron a un total de 64 pacientes, pertenecientes a siete familias, de los cuales se objetivó la misma variante patógena p.Gly78Arg en el gen *SDHAF2* en 46 (71,9%) casos. De estos 46 pacientes con estudio molecular positivo, 29 (45,3%) desarrollaron la enfermedad y 17 (26,6%) son portadores o todavía no han desarrollado la enfermedad debido a su corta edad (Figura 7). Los árboles genealógicos de cada una de las familias se pueden observar en el Anexo 1.

1. Datos demográficos y tipo de herencia

De los 29 pacientes afectados, no se dispone de datos de dos de ellos. Así pues, la Tabla 3 muestra las características demográficas de los 27 pacientes afectados de los que se dispone de historia clínica. De ellos, 16 (59,2%) eran mujeres, con una edad media de $47,4 \pm 17,2$ años. La edad media al diagnóstico, refiriéndose a la edad de aparición de los primeros PGLs según la técnica de imagen seleccionada (TC/RM), fue de $37,0 \pm 17,2$ años. Los pacientes 1, 5, 7, 9, 13, 23 y 24 fueron los casos índice, a partir de los cuales se estableció el diagnóstico en cascada del resto de familiares. En cuanto a la herencia en los pacientes afectados, fue de origen paterno en todos los casos conocidos.

Tabla 3. Datos demográficos de los pacientes con la variante p.Gly78Arg en *SDHAF2* afectados de paraganglioma/feocromocitoma.

Paciente	Pedigrí	Sexo	Edad actual (años)	Edad al diagnóstico* (años)	Caso índice	Herencia (materna/paterna)
1	1	H	32	26	Sí	Paterna
2	1	M	41	21	No	Paterna
3	1	M	33	26	No	Paterna
4	1	H	69	58	No	ND
5	1	M	32	30	Sí	Paterna
6	2	M	63	58	No	ND
7	2	M	78	57	Sí	ND
8	2	M	63	56	No	ND
9	3	H	37	28	Sí	Paterna
10	3	M	35	27	No	Paterna
11	3	M	40	31	No	Paterna
12	4	M	46	44	No	Paterna
13	4	M	42	29	Sí	Paterna
14	4	H	78	65	No	ND
15	4	M	39	26	No	Paterna
16	4	M	39	26	No	Paterna
17	4	H	54	28	No	Paterna
18	4	M	22	12	No	Paterna
19	4	H	27	15	No	Paterna

20	5	H	80	78	No	ND
21	5	M	57	27	No	Paterna
22	5	M	54	38	No	Paterna
23	5	H	43	40	Sí	Paterna
24	6	H	59	57	Sí	ND
25	7	H	49	31	No	Paterna
26	7	M	14	14	No	Paterna
27	7	H	55	52	No	Paterna

*Edad a la aparición de los primeros paragangliomas según técnica de imagen (TC/RM). H: hombre; M: mujer; ND: no disponible.

2. Características de los paragangliomas/feocromocitomas

En cuanto a las características de los tumores (Tabla 4), todos los pacientes afectados manifestaron PGLs a nivel de cabeza y cuello, y cuatro pacientes manifestaron asimismo PGLs mediastínicos (el paciente 4 a nivel retrocardíaco, el paciente 24 en la región paraaórtica y a nivel epicárdico, el paciente 25 a nivel paratraqueal, y el paciente 26 en la región paraaórtica). Además, en dos casos se objetivó la presencia de FEO izquierdo y bilateral (pacientes 22 y 24, respectivamente). En cuanto a los PGLs de cabeza y cuello, la localización más frecuente fue la bifurcación carotídea, en 26 (96,3%) casos, seguida por la región yugulotimpánica, en 7 (25,9%) casos, y el glomus vagal, en 4 (14,8%).

De los 27 pacientes afectados, 8 (29,6%) referían sensación de tumoración a nivel cervical al diagnóstico y 4 (14,8%) síntomas otológicos como acúfenos, vértigo, hipoacusia o tinnitus. En 7 (25,9%) casos no se reportaron síntomas/signos, por lo que el diagnóstico por imagen de PGL tuvo lugar gracias al estudio en cascada a raíz de un primer caso índice portador de la variante patógena en *SDHAF2*. Con respecto a los FEOs, uno de los pacientes consultó en el contexto de una crisis hipertensiva, cefalea pulsátil y dolor abdominal, y el otro en el contexto de cefalea pulsátil y palpitaciones.

Por otra parte, se observó la presencia de multifocalidad en 23 (85,2%) de los 27 pacientes evaluados, todos ellos de manera bilateral. El tamaño medio mayor de los PGLs evaluados a través de técnica de imagen (TC/RM) fue de $4,2 \pm 2,7$ cm. En cuanto a la funcionalidad bioquímica de los tumores, los dos casos con FEO presentaron un patrón hormonal concordante con una mayor hipersecreción de normetanefrina. Por otra parte, todos los PGLs extraadrenales se consideraron no funcionantes, a excepción del paciente 27, en el que se observó una secreción aumentada de 3-metoxitiramina.

Tabla 4. Características de los paragangliomas/feocromocitomas de los pacientes con la variante p.Gly78Arg en *SDHAF2*.

Paciente	Localización	Multifocalidad	Tamaño (cm)*	Fenotipo bioquímico	Clínica al diagnóstico
1	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	3,2	No funcionante	Tumoración
2	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Región yugulotimpánica	Sí (bilateral)	5,0	No funcionante	Asintomático
3	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	No	4,0	No funcionante	Tumoración
4	Extraadrenal: - Mediastínico retrocardíaco	No	14,3	No funcionante	Disnea, palpitaciones
5	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	No	0,5	No funcionante	Asintomático
6	Extraadrenal:	Sí (bilateral)	3,8	No funcionante	Asintomático

	- Bifurcación carotídea - Glomus vagal				
7	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Región yugulotimpánica	Sí (bilateral)	8,0	No funcionante	Tumoración
8	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Glomus vagal - Mediastínico	Sí (bilateral)	5,0	No funcionante	Tumoración
9	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	8,4	No funcionante	Tumoración
10	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	4,3	No funcionante	Tumoración
11	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Región yugulotimpánica	Sí (bilateral)	1,6	No funcionante	Acúfenos, vértigo
12	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Región yugulotimpánica	Sí (bilateral)	4,2	No funcionante	Hipoacusia, tinnitus, acúfenos
13	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	4,5	No funcionante	Tumoración
14	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	4,0	No funcionante	Hipoacusia
15	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Región yugulotimpánica - Paratraqueal	Sí (bilateral)	4,0	No funcionante	ND
16	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	1,8	No funcionante	ND
17	Extraadrenal: - Región carotídea - Región yugulotimpánica - Glomus vagal	Sí (bilateral)	3,9	No funcionante	ND
18	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	No	2,0	No funcionante	Asintomático
19	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	3,5	No funcionante	Asintomático
20	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	2,0	No funcionante	Asintomático
21	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Región yugulotimpánica	Sí (bilateral)	5,0	No funcionante	ND
22	Adrenal bilateral Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	3,5	Normetanefrina > metanefrina (adrenal)	Cefalea pulsátil, palpitaciones
23	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	3,9	No funcionante	Acúfenos
24	Adrenal izquierda Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Mediastínico paraaórtico y epicárdico - Mesentérico	Sí (bilateral)	4,0	Normetanefrina > metanefrina (adrenal)	Crisis hipertensiva, cefalea pulsátil, dolor abdominal
25	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Glomus vagal - Mediastínico paratraqueal	Sí (bilateral)	2,0	No funcionante	ND
26	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea - Mediastínico paraaórtico	Sí (bilateral)	1,0	No funcionante	Asintomático
27	Extraadrenal: - Bifurcación carotídea	Sí (bilateral)	5,3	Metoxitiramina	Tumoración

[†]Se corresponde al tamaño mayor del tumor, en su diámetro mayor. ND: no disponible.

3. Manifestaciones clínicas en el seguimiento y tratamiento

A lo largo del seguimiento (Tabla 5), dos pacientes manifestaron enfermedad a distancia. Así pues, en el paciente 4 se objetivó enfermedad metastásica a nivel ganglionar paracardiaco, así como a nivel óseo (columna vertebral dorsal y lumbar, hueso iliaco derecho y región acetabular izquierda). En el paciente 17 se objetivó enfermedad metastásica a nivel ganglionar cervical (área II), a nivel pulmonar y óseo (hemisacro derecho, vértebras C1, C3, D3 y L5, escápula izquierda, 9° y 12° arcos costales derechos). En cuanto al desarrollo de otros tumores, la paciente 6 desarrolló un carcinoma de endometrio, la paciente 11 un endometrioma ovárico, la paciente 16 carcinoma de cérvix, y el paciente 20 un carcinoma epidermoide de esófago. Los pacientes 9 y 12 fueron diagnosticados asimismo de lipomas a nivel cervical y axilar, respectivamente.

Con respecto al tratamiento (Tabla 5), la cirugía del tumor tuvo o va a tener lugar en 23 (85,1%) casos. Además, se optó por radiocirugía en 4 (14,8%) pacientes y por radioterapia en 8 (29,6%). En el paciente 4 con enfermedad a distancia, se optó asimismo por terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa (sunitinib), y el paciente 17 está pendiente de recibir PRRT. En dos casos (pacientes 20 y 26 se optó por retrasar el tratamiento y mantener el seguimiento de las lesiones en el contexto del mal pronóstico de su enfermedad concomitante y su corta edad, respectivamente). En cuanto a las complicaciones derivadas del tratamiento, tuvieron lugar en 14 (58,3%) pacientes que recibieron algún tipo de terapia. La complicación más recurrente fue la parálisis de cuerda vocal, en 6 (25,0%) casos. El resto de complicaciones objetivadas tras el tratamiento se pueden observar en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos en el seguimiento y tratamiento de los pacientes con la variante p.Gly78Arg en *SDHAF2* afectados de paraganglioma/feocromocitoma.

Paciente	Metástasis	Otros tumores	Tratamiento	Complicaciones	Exitus
1	No	No	Cirugía	No	No
2	No	No	Cirugía Radiocirugía	Parálisis facial transitoria	No
3	No	No	Cirugía	Parálisis cuerda vocal y hemilengua derecha	No
4	Infiltración ganglionar paracardiaca Metástasis óseas	No	Cirugía Embolización Radioterapia Sunitinib	Taquicardia paroxística supraventricular	Si
5	No	No	Pendiente cirugía	-	No
6	No	Carcinoma de endometrio	Cirugía Radioterapia	Disgeusia	No
7	No	No	Cirugía Radioterapia	No	No
8	No	No	Cirugía Radiocirugía	Parálisis facial y del XII par craneal	No
9	No	Lipomas cervicales	Cirugía Radiocirugía	Ictus isquémico	No
10	No	No	Cirugía	No	No
11	No	Endometrioma ovárico	Cirugía	Parálisis facial	No
12	No	Lipoma axilar	Radiocirugía	Parálisis cuerda vocal	No
13	No	No	Cirugía Radioterapia	Parálisis cuerda vocal	No
14	No	No	Radioterapia	No	No
15	No	No	Cirugía	No	No

16	No	Carcinoma de cérvix	Cirugía	No	No
17	Infiltración ganglionar cervical, área II Metástasis óseas y pulmonares	No	Cirugía Radioterapia Pendiente PRRT	Parálisis cuerda vocal	No
18	No	No	Cirugía	No	No
19	No	No	Cirugía Radioterapia	No	No
20	No	Carcinoma epidermoide de esófago	Ninguno	-	No
21	No	No	Cirugía Radioterapia	Parálisis de X y XII pares craneales. Parálisis de cuerda vocal y atrofia de hemilengua derecha	No
22	No	No	Cirugía	Parálisis recurrencial y disfonía, parálisis de hemilengua y hemilaringe izquierdas, neuralgia del IX par craneal, paresia del XII par craneal, insuficiencia adrenal	No
23	No	No	Cirugía	No	No
24	No	No	Cirugía	No	No
25	No	No	Cirugía	Parálisis cuerda vocal, disfonía	No
26	No	No	Ninguno	-	No
27	No	No	Cirugía	Parálisis del VI par craneal, disfonía	No

PRRT: terapia de radionúclidos con receptor de péptidos.

4. Evaluación con PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC y ^{18}F -DOPA de pacientes seleccionados

En 8 de los pacientes con PGLs/FEOs evaluados se llevó a cabo tanto PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC como con ^{18}F -DOPA para su comparación. Todas las lesiones identificadas a través de TC/RM fueron detectadas por el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC, mientras que solamente 25 de las 41 lesiones fueron detectadas por el PET con ^{18}F -DOPA. Así pues, a la hora de comparar ambas técnicas de imagen funcional, mientras que el PET con ^{18}F -DOPA detectó un total de 25 lesiones, el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC detectó 50 lesiones. Por lo tanto, la tasa de detección global del PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC fue del 100%, y la del PET con ^{18}F -DOPA del 61,0%. Además, el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC objetivó un total de 9 lesiones no detectadas a través del TC/RM (Tabla 6).

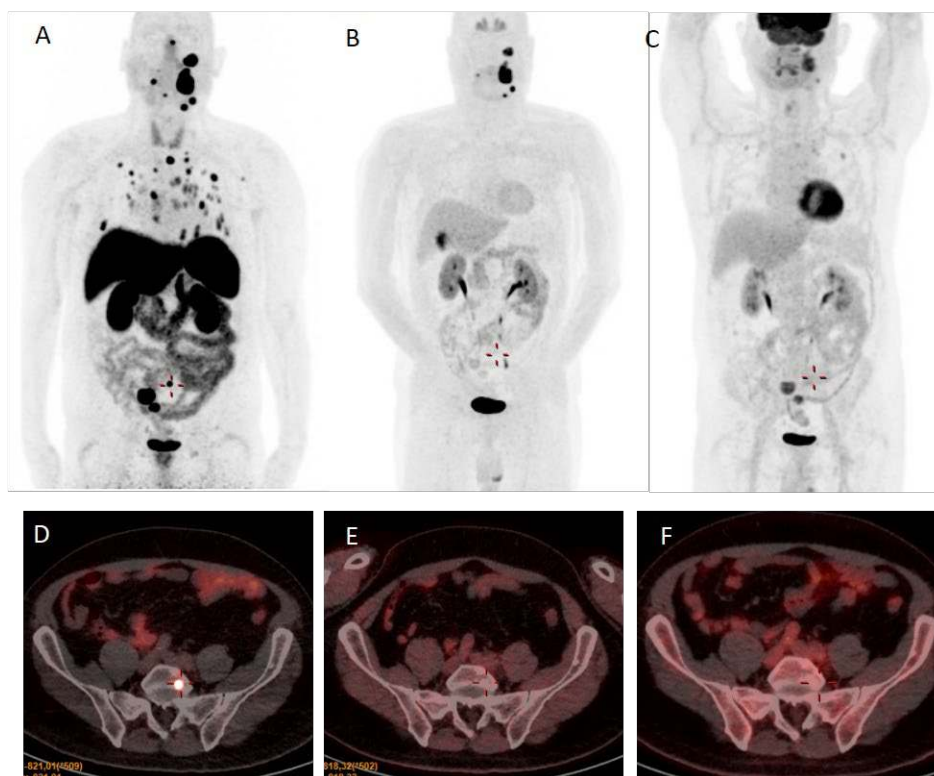
Tabla 6. Número de lesiones detectadas en función de la modalidad de imagen.

Paciente	Número de lesiones ¹⁸ F-DOPA (n)	Número de lesiones ⁶⁸ Ga-DOTATOC (n)	Número de lesiones TC/RM (n)
8	1	1	1
15	2	3	1
17	8	27	23
19	2	2	2
22	3	4	3
24	7	7	5
25	2	3	3
26	0	3	3
Total	25	50	41

TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

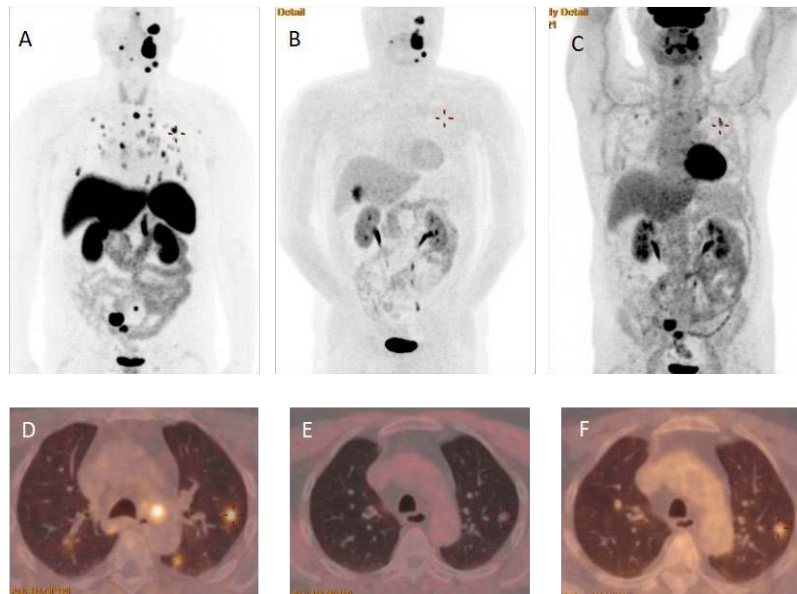
Asimismo, a diferencia del PET con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, el PET con ¹⁸F-DOPA falló a la hora de detectar las lesiones metastásicas óseas y pulmonares del paciente 17 (Figuras 8 y 9), así como a la hora de detectar el PGL a nivel mediastínico en el paciente 26 (Figura 10). En los otros dos pacientes con afectación mediastínica (pacientes 24 y 25) ambas técnicas de imagen permitieron la identificación de la lesión (Figuras 11 y 12).

Figura 8. Imágenes comparativas de PET con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ¹⁸F-DOPA y ¹⁸F-FDG en el paciente 17 con metástasis óseas.



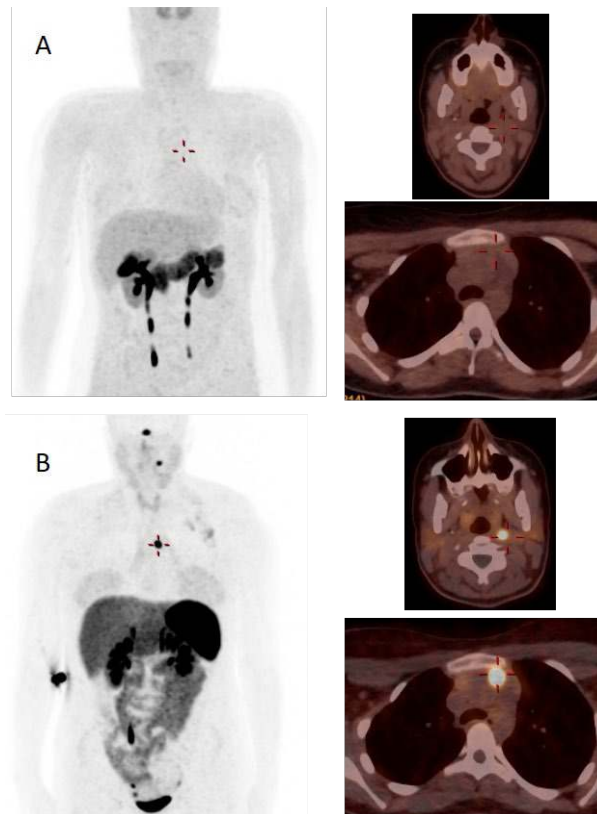
Se observa la metástasis ósea a nivel de L5 a través del PET con ⁶⁸Ga-DOTA-TOC (Fig. 8A y 8D), mientras que la captación está ausente en el PET con ¹⁸F-DOPA (Fig. 8B y 8E) y en el PET ¹⁸F-FDG (Fig. 8C y 8F).

Figura 9. Imágenes comparativas de PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{18}F -DOPA y ^{18}F -FDG en el paciente 17 con metástasis pulmonares.



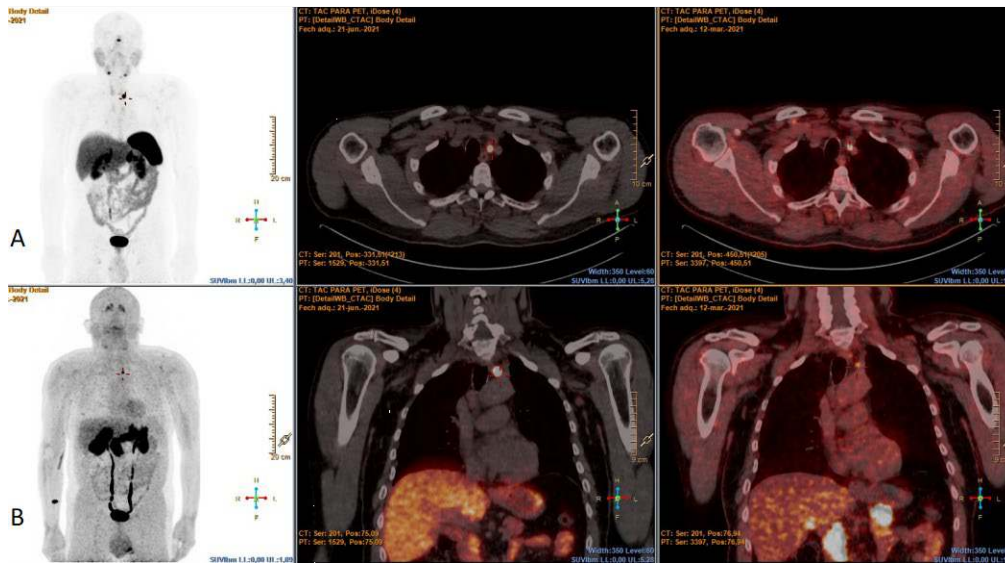
Se observan las metástasis pulmonares a través del PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC (Fig. 9A y 9D), mientras que la captación está ausente en el PET con ^{18}F -DOPA (Fig. 9B y 9E) y presenta un hipermetabolismo moderado en el PET ^{18}F -FDG (Fig. 9C y 9F).

Figura 10. Imágenes comparativas de PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC y ^{18}F -DOPA en el paciente 26 con paraganglioma a nivel mediastínico.



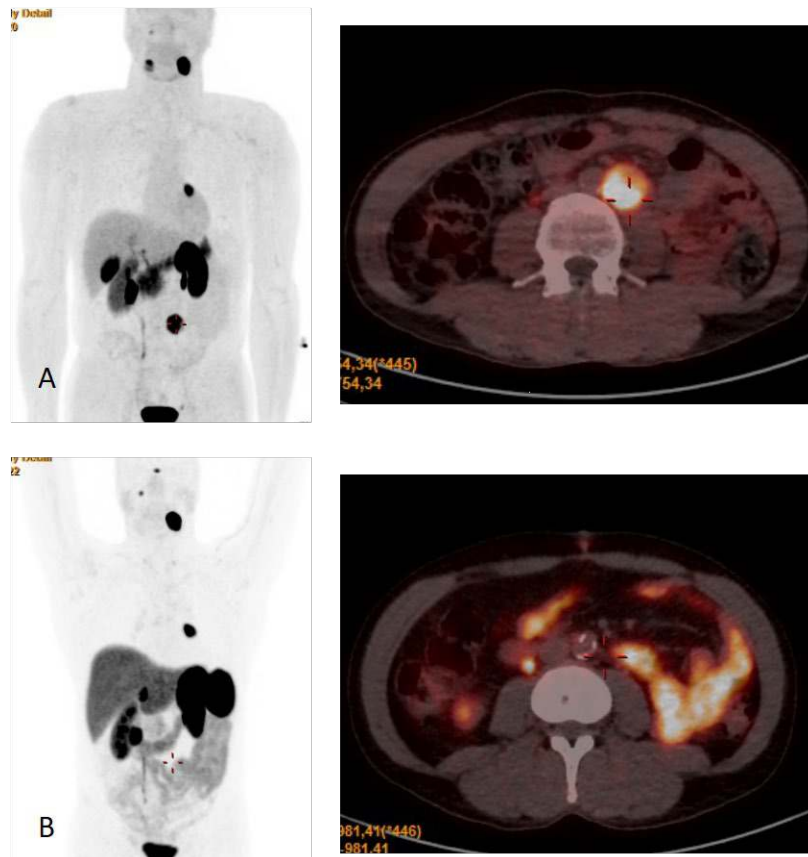
Mientras que el PET con ^{18}F -DOPA es negativo (Fig. 10A), en el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC se observa una captación a nivel cervical y mediastínico (Fig. 10B).

Figura 11. Imágenes comparativas de PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC y ^{18}F -DOPA en el paciente 25 con paraganglioma a nivel mediastínico.



En esta paciente, con ambas técnicas de imagen (PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC - Fig. 11A - y PET con ^{18}F -DOPA - Fig. 11B -) se observa una captación a nivel mediastínico.

Figura 12. Imágenes comparativas de PET con ^{18}F -DOPA y ^{68}Ga -DOTA-TOC antes y después de la cirugía de feocromocitoma en el paciente 24 con afectación mediastínica.



En la Fig. 12A (PET con ^{18}F -DOPA) se observa una captación correspondiente a un feocromocitoma, además de paragangliomas a nivel cervical y mediastínico. La Fig. 12B representa la imagen del PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC tras la exéresis del feocromocitoma, con persistencia de los paragangliomas cervicales y mediastínico.

Por otra parte, se evaluaron los datos de SUV_{max} de las lesiones tumorales con mayor captación tanto a través de PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC como con ^{18}F -DOPA (Tabla 7). De esta forma, el SUV_{max} medio de dichas lesiones fue de $87,6 \pm 60,3$ g/ml para el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC y de $19,0 \pm 16,2$ g/ml para el PET con ^{18}F -DOPA ($p < 0,0001$).

Tabla 7. Análisis del SUV_{max} medio de las lesiones con mayor captación en el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC y en el PET con ^{18}F -DOPA.

Paciente	$SUV_{max}^{18}F$ -DOPA (g/ml)	$SUV_{max}^{68}Ga$ -DOTA-TOC (g/ml)	P valor
8	26,8	114,6	-
15	10	48,4	-
17	30,1	162,2	-
19	4,5	27	-
22	46,11	164,83	-
24	28,9	123,8	-
25	5,6	35,9	-
26	0	24,3	-
Total	$19,0 \pm 16,2$	$87,6 \pm 60,3$	<0,0001

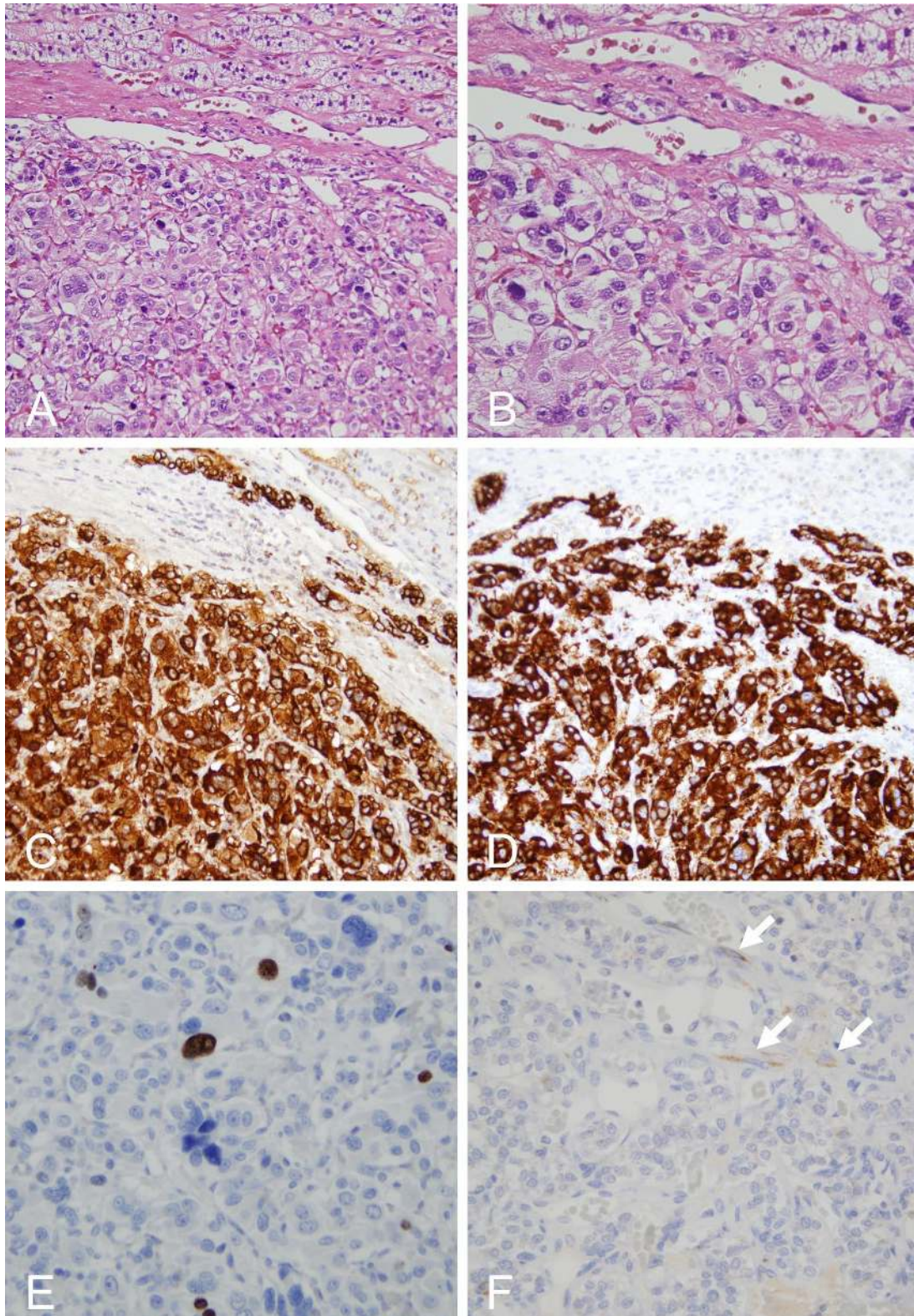
SUV_{max} : valor máximo de captación estándar.

5. Características histopatológicas y estudio inmunohistoquímico de pacientes seleccionados

A continuación, se presentan los resultados del estudio histopatológico e inmunohistoquímico de los 5 pacientes con PGLs/FEOs que presentaban características diferenciales, como la afectación mediastínica, enfermedad a distancia o simplemente la presencia de FEO, y cuyo tratamiento fue la cirugía.

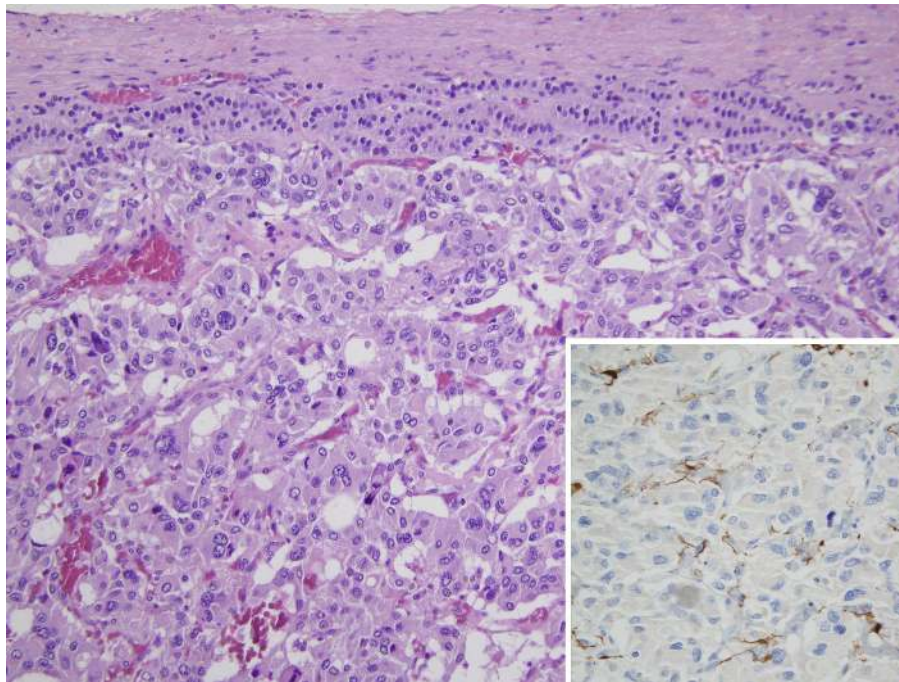
La disposición de las células de los PGLs/FEOs en islotes (patrón "zellballen"), delimitados por células sustentaculares positivas para S100, fue evidente en el estudio histopatológico. Además, las células de los PGLs/FEOs fueron fuertemente positivas para cromogranina A y sinaptofisina. En ningún caso se observó positividad para la SDHB en las células de los PGLs/FEOs y sí en las células endoteliales que las rodean. En el estudio inmunohistoquímico de la proliferación, el índice Ki-67 fue bajo (< 3%) en todos los casos evaluados (las Figuras 13-16 constituyen imágenes representativas de algunos de los casos).

Figura 13. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico del feocromocitoma del paciente 22.



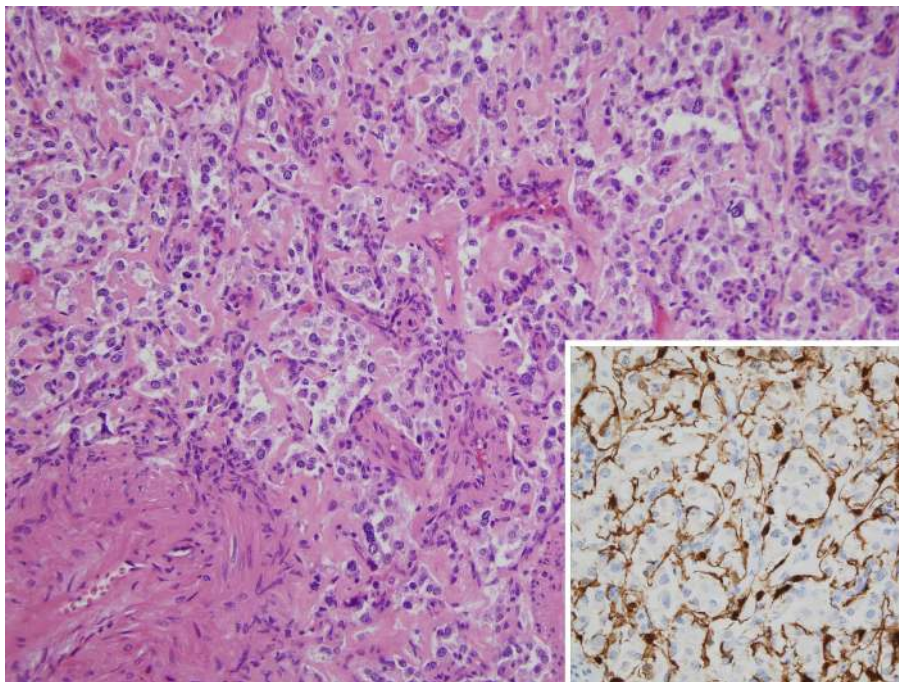
Feocromocitoma (12A y 12B). El tumor comprime la corteza suprarrenal (porción superior de la foto). Las células del feocromocitoma son fuertemente positivas para cromogranina A (12C) y sinaptofisina (12D). El estudio inmunohistoquímico de la proliferación mostró un bajo índice de Ki-67 (12E). Solo se evidenció positividad para la SDHB en las células endoteliales (flechas, control interno positivo), mientras que las células del feocromocitoma fueron negativas (12F). Aumentos originales: 12A-D, 200X; 12E y 12F, 400X.

Figura 14. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico del feocromocitoma del paciente 24.



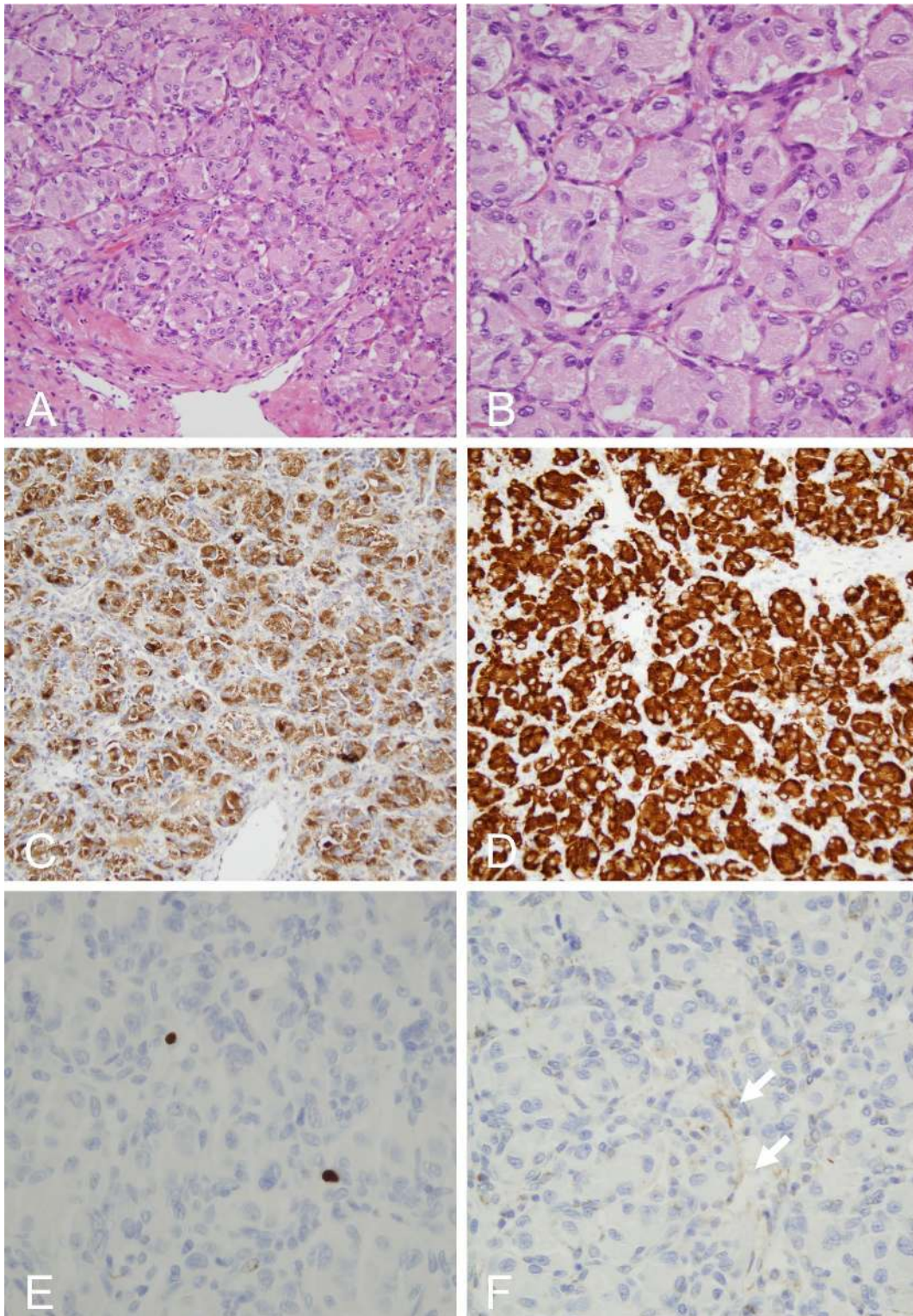
Feocromocitoma. Bajo una corteza suprarrenal adelgazada se observan las células del feocromocitoma dispuestas en islotes o trabéculas (patrón "zellballen") delimitados por células sustentaculares positivas para S100 (recuadro). Aumentos originales: 200X; recuadro, 400X.

Figura 15. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico del paraganglioma mediastínico del paciente 24.



Paraganglioma. La disposición de las células del paraganglioma en islotes (patrón "zellballen") delimitados por células sustentaculares positivas para S100 es evidente en el recuadro. El tumor está muy bien vascularizado. Aumentos originales: 200X; recuadro, 400X.

Figura 16. Estudio histopatológico e inmunohistoquímico del paraganglioma carotídeo del paciente 24.



Paraganglioma (15A). El paraganglioma está muy bien vascularizado y sus células se disponen en un patrón "zellballen", que es más evidente a mayor aumento (15B). Las células del paraganglioma son fuertemente positivas para cromogranina A (15C) y sinaptofisina (15D). El índice de Ki-67 es bajo (E). Solo se evidenció positividad para la SDHB en las células endoteliales (flechas, control interno positivo), mientras que las células del paraganglioma fueron negativas (15F). Aumentos originales: 15A-D, 200X; 15E y 15F, 400X.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se han evaluado las manifestaciones clínicas y moleculares del síndrome de paraganglioma hereditario asociado al gen *SDHAF2* a través de 46 pacientes portadores de la misma variante patógena p.Gly78Arg, en un esfuerzo por contribuir a aumentar el conocimiento de este síndrome infrecuente. De esta forma, la caracterización fenotípica de las familias estudiadas excluye la asociación exclusiva de la variante p.Gly78Arg en *SDHAF2* con PGLs de cabeza y cuello, observándose asimismo afectación mediastínica, además de la presencia de FEOs. Dichos tumores aparecen a edades tempranas, presentando alto nivel de multifocalidad y siendo la mayoría no funcionantes. Asimismo, en este trabajo se ha observado la presencia de enfermedad a distancia en dos casos, y el patrón de herencia es autosómico dominante, con impronta materna. El PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC es superior al PET con ^{18}F -DOPA a la hora de identificar PGLs extraadrenales y afectación metastásica, y la negatividad para SDHB en el estudio inmunohistoquímico en las células de los PGLs/FEOs y su presencia en las células endoteliales que las rodean es una característica de los tumores asociados a este gen.

Hasta la fecha, las manifestaciones conocidas de este síndrome infrecuente y las recomendaciones al respecto de las guías de práctica clínica (Lenders JWM et al. 2014; Plouin PF et al. 2016) se han basado exclusivamente en lo descrito en la literatura en relación a una familia holandesa y una familia procedente del sureste de España, además de tres casos clínicos individuales procedentes de Estados Unidos, Suiza e Italia (Kunst HP et al. 2011; van Baars F et al. 1982; Hao HX et al. 2009; Bayley JP et al. 2010; Wolf KI et al. 2019; Piccini V et al. 2012; Roose LM et al. 2020), todos ellos con la misma variante de pérdida de función reportada en este estudio. La rareza de las variantes en *SDHAF2* es desconcertante en vista del importante papel de las otras subunidades de la SDH, y podría estar relacionada con limitaciones específicas de la proteína o con interacciones particulares con la *SDHA*. En el análisis de haplotipos realizado en la familia holandesa y la familia del sureste de España, no se observó evidencia de parentesco (Bayley JP et al. 2010), indicando que la variante p.Gly78Arg es probablemente una variante recurrente, más que una variante fundadora, y la identificación de la misma en distintas familias no relacionadas sugiere que este residuo es de especial importancia para la función de *SDHAF2*, aunque esta hipótesis todavía no ha sido estudiada. Aunque en el presente estudio no se ha realizado un análisis de haplotipos entre las siete familias analizadas, existe una alta sospecha de que haya un antepasado común entre ellas.

Además, de manera similar al síndrome de paraganglioma hereditario asociado a *SDHD* y a diferencia de los demás síndromes asociados a SDH (Letouzé E et al. 2013), en este estudio, al igual que en estudios previos (Hao HX et al. 2009; Bayley JP et al. 2010), se confirma que la variante descrita en el gen *SDHAF2* muestra un patrón de herencia autosómica dominante con impronta materna, por lo que el desarrollo de la enfermedad tumoral sucederá prácticamente de forma exclusiva cuando las variantes se heredan por vía paterna, o lo que es lo mismo, los pacientes que heredan la variante de su madre, no desarrollarán PGLs/FEOs.

Por otra parte, los pacientes con síndrome de paraganglioma hereditario tienden a desarrollar la enfermedad a una edad más temprana que aquellos con PGLs esporádicos. Así pues, la edad media al inicio de la sintomatología/detección de los PGLs en la

literatura ronda los 33-37 años de edad (Kunst HPM et al. 2011), lo que concuerda con el presente estudio. A lo largo de los años, el cribado en cascada y los avances en las técnicas de imagen han llevado a la detección más temprana de estos tumores en pacientes asintomáticos, reduciendo por tanto la edad al diagnóstico.

En cuanto al fenotipo de los pacientes, hasta el momento actual, solamente se había descrito la presencia de PGLs de cabeza y cuello, por lo general a nivel de la región carotídea (van Baars F et al. 1982; Hao HX et al. 2009; Bayley JP et al. 2010; Wolf KI et al. 2019; Piccini V et al. 2012; Roose LM et al. 2020). No obstante, a pesar de que la localización más frecuente de los tumores también fue la bifurcación carotídea (96,3% de los casos), en este estudio se demuestra por primera vez para este gen, asimismo, la presencia de PGLs a nivel mediastínico en cuatro de los 27 pacientes evaluados.

Además, todos los síndromes de paraganglioma familiar asociados a SDHx se han asociado también con tumores a nivel suprarrenal, con mayor o menor frecuencia. De hecho, mientras que los genes *SDHC* y *SDHD*, que codifican subunidades transmembrana, se relacionan con menor frecuencia a la aparición de FEOs, el único gen que codifica la subunidad catalítica (*SDHB*), conduce más típicamente a la presencia de FEOs (Bayley JP et al. 2010). Sin embargo, las variantes en *SDHAF2*, que codifican una proteína asociada a la subunidad catalítica, parece que se asocian a un fenotipo más relacionado con la codificación de subunidades transmembrana. Así pues, hasta la fecha, se han descrito en la literatura únicamente tres pacientes con FEO unilateral (Casey R et al. 2014), que se unen a los dos pacientes descritos en nuestro estudio, uno de ellos con FEO bilateral. De hecho, la multifocalidad es una característica de las lesiones relacionadas con este gen, presente en un 85,2% de nuestros pacientes, y en un 50% y un 91% en las dos cohortes holandesas, pertenecientes a la misma familia (Van Baars F et al. 1982; Henricus PM Kunst et al. 2011).

En cuanto a la funcionalidad de estos tumores, como ya es sabido, el fenotipo secretor es diferente en función del genotipo (Eisenhofer G et al. 2011; Neumann HP et al. 2002). En el caso de los genes pertenecientes a la familia de SDHx, las lesiones se caracterizan por un bajo contenido de catecolaminas, a veces con un fenotipo dopaminérgico (Buffet A et al. 2020). En el caso concreto de los PGLs en *SDHAF2*, definidos previamente como tumores de cabeza y cuello parasimpáticos, se han considerado como no secretores (Buffet A et al. 2020). En efecto, exceptuando los dos pacientes con FEO, quienes presentaron un patrón hormonal concordante con una mayor secreción de normetanefrina, la práctica totalidad de los pacientes evaluados en el presente estudio, presentaron PGLs no funcionantes. No obstante, en un único caso con PGLs a nivel de la bifurcación carotídea se objetivó la secreción de 3-metoxitiramina, lo que subyace la necesidad de completar el estudio analítico con este metabolito de la dopamina, pudiendo alterar la decisión última de tratamiento. En este sentido, se han descrito niveles de dopamina o 3-metoxitiramina en aproximadamente un 65% de los pacientes con variantes en SDHx, aunque hasta la fecha, nunca para el gen *SDHAF2* (Van der Horst-Schrivers AN et al. 2010; Eisenhofer G et al. 2011).

Por otra parte, se sabe que al menos el 50%-60% de todos los pacientes con PGLs/FEOs metastásicos portan variantes englobadas dentro del Clúster 1. De esta forma, en general, el riesgo de enfermedad a distancia más alto está descrito para el gen *SDHB* (35-75 %), seguido de los genes *SDHA* (30-66%) y *HIF2A/EPAS1* (>30 %) (Crona J et al. 2019; Letouzé E et al. 2013; Bechmann N et al. 2020; Srirangalingam U et al. 2008; Lee H et

al. 2020; Zhuang Z et al. 2012). Además, también parece haber un mayor riesgo de metástasis en pacientes con variantes en el gen *FH* (Eisenhofer G et al. 1999), mientras que se ha demostrado un riesgo intermedio (15%-29%) para los portadores de las variantes en *SDHD* (Bechmann N et al. 2020; Lee H et al. 2020) y un riesgo intermedio-bajo para los portadores de variantes en *SDHC* (Lee H et al. 2020) y *VHL* (5%-8%) (Bechmann N et al. 2020; Rednam SP et al. 2017; Eisenhofer G et al. 1999; Nielsen SM et al. 2016). No obstante, los PGLs de cabeza y cuello parecen estar asociados con un comportamiento menos agresivo y una mayor supervivencia en comparación con PGLs de otras ubicaciones (Hescot S et al. 2019). En los estudios previos centrados en *SDHAF2*, no se describe la presencia de enfermedad a distancia en los pacientes afectados (Hao HX et al. 2009; Bayley JP et al. 2010), por lo que, a día de hoy, la incidencia de metástasis asociadas a PGLs/FEOs en *SDHAF2* es desconocida. Así pues, por primera vez, en el estudio actual, presentamos dos casos con enfermedad metastásica a nivel ganglionar, óseo y pulmonar (uno de ellos con PGLs exclusivamente en cabeza y cuello, y el otro con PGL mediastínico), lo que plantea la necesidad de una revisión de las técnicas de imagen a llevar a cabo en el estudio de extensión de extensión de estos pacientes.

En general, el TC, aunque tiene una especificidad limitada (Brink I et al. 2005), tiene una alta sensibilidad (alrededor del 100%) para la detección de FEOs. Sin embargo, es menos sensible para la detección de tumores extraadrenales asociados a variantes en el grupo SDHx, y aun así presenta una mejor resolución espacial y menos artefactos de movimiento en comparación con la RM a la hora de evaluar los PGLs de cabeza y cuello (Buitenwerf E et al. 2019; Buitenwerf E et al. 2018). La mayor sensibilidad y especificidad para la detección de PGLs/FEOs metastásicos y multifocales relacionados con el Clúster 1 se obtiene mediante imágenes moleculares (Lenders JWM et al. 2020; Taïeb D et al. 2019), por lo que se recomienda este tipo de imagen para la detección inicial de pacientes portadores de la mutación SDHx, así como para la estadificación de la enfermedad metastásica/multifocal (Nölting S et al. 2022). En el estudio comparativo realizado en el presente trabajo, se observa cómo el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC es superior al PET con ^{18}F -DOPA a la hora de identificar PGLs extraadrenales. Además, el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC detectó más metástasis óseas y pulmonares que el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC y el PET con ^{18}F -FDG, lo que indica, al igual que en estudios previos (Brink I et al. 2005; Kroiss A et al. 2013) que el ^{68}Ga -DOTA-TOC puede ser más sensible. Además, a diferencia del PET con ^{18}F -DOPA, brinda información valiosa sobre el estado de los receptores de somatostatina de las células tumorales para planificar la posible PRRT, particularmente útil en pacientes con tumores inoperables quirúrgicamente o enfermedad metastásica (Kroiss A et al. 2011; Kroiss A et al. 2013). Por otra parte, tanto para los PGLs extraadrenales como para las lesiones metastásicas, el SUV_{max} medio de la lesión más hipercaptante fue superior para el PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC fue mayor que para el PET con ^{18}F -DOPA. Estas diferencias han sido previamente reportadas en otros estudios (Timmers HJ et al. 2009; Treglia G et al. 2012; Putzer D et al. 2010), en los que se argumenta la posibilidad de que este fenómeno se deba a la desdiferenciación y a la pérdida de transportadores de norepinefrina de este tipo de tumores y lesiones metastásicas.

En cuanto a la histología de estos tumores, tal y como se ha visto en el presente trabajo y a lo largo de la literatura, los PGLs/FEOs a menudo muestran un patrón de crecimiento anidado (el llamado *zellballen*) formado por células con abundante citoplasma basófilo. Las células tumorales suelen estar rodeadas por una red arborescente de vasos sanguíneos delgados y células de soporte ("células sustentaculares"), que son reconocibles solo si se

aplican tinciones inmunohistoquímicas, como por ejemplo S100 (Lloyd RV et al. 2017). Además, dichas células son fuertemente positivas para los marcadores neuroendocrinos clásicos (cromogranina A, sinaptofisina) (Lloyd RV et al. 2017; Mamilla D et al. 2020; Asa SL et al. 2018). Por otra parte, el estudio inmunohistoquímico de SDHB en el tejido tumoral es útil también para sospechar la presencia de un síndrome genético, ya que si la tinción es negativa para SDHB sugiere la presencia de variantes en los genes SDHx (van Nederveen FH et al. 2009; Gill AK et al. 2010; Blank A et al. 2010; Castelblanco E et al. 2013). De hecho, en este trabajo se confirma la relación entre la afectación de *SDHAF2* y la negatividad para SDHB en el estudio inmunohistoquímico en las células de los PGLs/FEOs y su presencia en las células endoteliales que las rodean.

Las guías de práctica clínica de la *Endocrine Society* y la *European Society of Endocrinology*, dado el alto coste económico que suponen los estudios moleculares, establecen un algoritmo para la secuenciación de los test genéticos, priorizando su determinación en función del síndrome clínico, la presencia de metástasis, la localización del tumor y el perfil bioquímico encontrado (Lenders JWM et al. 2014). No obstante, las variaciones fenotípicas previamente descritas en este estudio, en comparación con lo publicado en la literatura para los PGLs/FEOs asociados al gen *SDHAF2*, ilustran las limitaciones y el peligro de confiar en el fenotipo para predecir el genotipo, fortaleciendo el argumento a favor de la detección universal para avanzar en el conocimiento de la base genética de estos síndromes infrecuentes y en la comprensión de las diferentes correlaciones fenotipo-genotipo. Dicha detección universal se ve facilitada por el advenimiento de la secuenciación del genoma completo y su creciente accesibilidad a la práctica clínica diaria, mediante NGS, que permite la secuenciación de todos los genes sugestivos de PGLs/FEOs de forma simultánea (Rattenberry E et al. 2013).

Las limitaciones de este estudio radican fundamentalmente en su pequeño tamaño muestral, principalmente a la hora de establecer la comparativa en las técnicas de imagen molecular. Además, tal y como se puede observar en el Anexo 1 (árboles genealógicos), es preciso continuar con el estudio genético de los familiares restantes de cada una de las familias para aumentar la disponibilidad de datos y su consistencia. No obstante, cabe destacar que esta serie es la más numerosa de las publicadas hasta la fecha.

CONCLUSIONES

1. Se excluye la asociación exclusiva de la variante p.Gly78Arg en *SDHAF2* con PGLs de cabeza y cuello, observándose asimismo afectación extracervical (mediastínica, suprarrenal).
2. Los tumores aparecen a edades tempranas, en pacientes asintomáticos o que consultan por la propia tumoración, con alto nivel de multifocalidad, y siendo la mayoría no funcionantes.
3. Se ha observado por primera vez la presencia de enfermedad a distancia asociada a este gen.
4. Además del patrón de herencia autosómica dominante de estos síndromes, se confirma la impronta materna asociada a *SDHAF2*.
5. El PET con ^{68}Ga -DOTA-TOC es superior al PET con ^{18}F -DOPA a la hora de identificar PGLs extraadrenales y afectación metastásica.
6. La negatividad para SDHB en el estudio inmunohistoquímico en las células de los PGLs/FEOs y su presencia en las células endoteliales que las rodean puede servir de ayuda a la hora de confirmar el origen genético de la enfermedad. El índice de proliferación según Ki-67 es bajo.
7. Las variaciones fenotípicas descritas fortalecen el argumento a favor de la detección universal para avanzar en el conocimiento de la base genética de estos síndromes infrecuentes y en la comprensión de las diferentes correlaciones fenotipo-genotipo.

BIBLIOGRAFÍA

- Amar, L., Baudin, E., Burnichon, N., Peyrard, S., Silvera, S., Bertherat, J., et al. (2007). Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(10), 3822–3828. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0709>.
- Asa, S. L., Ezzat, S., & Mete, O. (2018). The Diagnosis and Clinical Significance of Paragangliomas in Unusual Locations. *Journal of clinical medicine*, 7(9), 280. <https://doi.org/10.3390/jcm7090280>.
- Bayley, J. P., Kunst, H. P., Cascon, A., Sampietro, M. L., Gaal, J., Korpershoek, E., et al. (2010). SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *The Lancet. Oncology*, 11(4), 366–372. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70007-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70007-3).
- Bechmann, N., Moskopp, M. L., Ullrich, M., Calsina, B., Wallace, P. W., Richter, S., et al. (2020). HIF2 α supports pro-metastatic behavior in pheochromocytomas/paragangliomas. *Endocrine-related cancer*, 27(11), 625–640. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0205>.
- Berends, A., Buitenwerf, E., de Krijger, R. R., Veeger, N., van der Horst-Schrivers, A., Links, T. P., et al. (2018). Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *European journal of internal medicine*, 51, 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.015>.
- Blank, A., Schmitt, A. M., Korpershoek, E., van Nederveen, F., Rudolph, T., Weber, N., et al. (2010). SDHB loss predicts malignancy in pheochromocytomas/sympathetic paragangliomas, but not through hypoxia signalling. *Endocrine-related cancer*, 17(4), 919–928. <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0316>.
- Brink, I., Hoegerle, S., Klisch, J., & Bley, T. A. (2005). Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Familial cancer*, 4(1), 61–68. <https://doi.org/10.1007/s10689-004-2155-y>.
- Buffet, A., Burnichon, N., Favier, J., & Gimenez-Roqueplo, A. P. (2020). An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 34(2), 101416. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101416>.
- Buitenwerf, E., Korteweg, T., Visser, A., Haag, C., Feelders, R. A., Timmers, H., et al. (2018). Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *European journal of endocrinology*, 178(5), 431–437. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0006>.
- Buitenwerf, E., Berends, A., van Asselt, A., Korteweg, T., Greuter, M., Veeger, N., et al. (2019). Diagnostic Accuracy of Computed Tomography to Exclude Pheochromocytoma: A Systematic Review, Meta-analysis, and Cost Analysis. *Mayo Clinic proceedings*, 94(10), 2040–2052. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.030>.
- Casey, R., Garrahy, A., Tuthill, A., O'Halloran, D., Joyce, C., Casey, M. B., et al. (2014). Universal genetic screening uncovers a novel presentation of an SDHAF2 mutation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(7), E1392–E1396. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4536>.
- Castelblanco, E., Santacana, M., Valls, J., de Cubas, A., Cascón, A., Robledo, M., et al. (2013). Usefulness of negative and weak-diffuse pattern of SDHB

- immunostaining in assessment of SDH mutations in paragangliomas and pheochromocytomas. *Endocrine pathology*, 24(4), 199–205. <https://doi.org/10.1007/s12022-013-9269-4>.
- Crona, J., Lamarca, A., Ghosal, S., Welin, S., Skogseid, B., & Pacak, K. (2019). Genotype-phenotype correlations in pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Endocrine-related cancer*, 26(5), 539–550. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0024>.
 - Currás-Freixes, M., Inglada-Pérez, L., Mancikova, V., Montero-Conde, C., Letón, R., Comino-Méndez, I., et al. (2015). Recommendations for somatic and germline genetic testing of single pheochromocytoma and paraganglioma based on findings from a series of 329 patients. *Journal of medical genetics*, 52(10), 647–656. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103218>.
 - Eisenhofer, G., Lenders, J. W., Timmers, H., Mannelli, M., Grebe, S. K., Hofbauer, L. C., et al. (2011). Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clinical chemistry*, 57(3), 411–420. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.153320>.
 - Eisenhofer, G., Pacak, K., Huynh, T. T., Qin, N., Bratslavsky, G., Linehan, W. M., et al. (2010). Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in pheochromocytoma. *Endocrine-related cancer*, 18(1), 97–111. <https://doi.org/10.1677/ERC-10-0211>.
 - Eisenhofer, G., & Peitzsch, M. (2014). Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clinical chemistry*, 60(12), 1486–1499. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.224832>
 - Eisenhofer, G., Lenders, J. W., Linehan, W. M., Walther, M. M., Goldstein, D. S., & Keiser, H. R. (1999). Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *The New England journal of medicine*, 340(24), 1872–1879. <https://doi.org/10.1056/NEJM199906173402404>.
 - Favier, J., Amar, L., & Gimenez-Roqueplo, A. P. (2015). Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(2), 101–111. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.188>.
 - Fishbein L. (2016). Pheochromocytoma and Paraganglioma: Genetics, Diagnosis, and Treatment. *Hematology/oncology clinics of North America*, 30(1), 135–150. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.006>.
 - Fishbein, L., Merrill, S., Fraker, D. L., Cohen, D. L., & Nathanson, K. L. (2013). Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. *Annals of surgical oncology*, 20(5), 1444–1450. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2942-5>.
 - Garcia-Carbonero, R., Matute Teresa, F., Mercader-Cidoncha, E., Mitjavila-Casanovas, M., Robledo, M., Tena, I., et al. (2021). Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clinical & translational oncology*, 23(10), 1995–2019. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02622-9>.
 - Gill, A. J., Benn, D. E., Chou, A., Clarkson, A., Muljono, A., Meyer-Rochow, G. Y., et al. (2010). Immunohistochemistry for SDHB triages genetic testing of SDHB, SDHC, and SDHD in paraganglioma-pheochromocytoma syndromes. *Human pathology*, 41(6), 805–814. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.12.005>.

- Guerrero, M. A., Schreinemakers, J. M., Vriens, M. R., Suh, I., Hwang, J., Shen, W. T., et al. (2009). Clinical spectrum of pheochromocytoma. *Journal of the American College of Surgeons*, 209(6), 727–732. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.022>.
- Gupta, G., Pacak, K., & AACE Adrenal Scientific Committee (2017). PRECISION MEDICINE: AN UPDATE ON GENOTYPE/BIOCHEMICAL PHENOTYPE RELATIONSHIPS IN PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA PATIENTS. *Endocrine practice*, 23(6), 690–704. <https://doi.org/10.4158/EP161718.RA>.
- Hao, H. X., Khalimonchuk, O., Schraders, M., Dephore, N., Bayley, J. P., Kunst, H., et al. (2009). SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science*, 325(5944), 1139–1142. <https://doi.org/10.1126/science.1175689>.
- Hescot, S., Curras-Freixes, M., Deutschbein, T., van Berkel, A., Vezzosi, D., Amar, L., et al., ... European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T) (2019). Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104(6), 2367–2374. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01968>.
- Jochmanova, I., Abcede, A., Guerrero, R., Malong, C., Wesley, R., Huynh, T., et al. (2020). Clinical characteristics and outcomes of SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 146(4), 1051–1063. <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03138-5>.
- Juhlin C. C. (2021). Challenges in Paragangliomas and Pheochromocytomas: from Histology to Molecular Immunohistochemistry. *Endocrine pathology*, 32(2), 228–244. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09675-0>.
- Kan, Y., Zhang, S., Wang, W., Liu, J., Yang, J., & Wang, Z. (2018). 68Ga-somatostatin receptor analogs and 18F-FDG PET/CT in the localization of metastatic pheochromocytomas and paragangliomas with germline mutations: a meta-analysis. *Acta radiologica*, 59(12), 1466–1474. <https://doi.org/10.1177/0284185118764206>.
- Kasperlik-Zaluska, A. A., Roslonowska, E., Slowinska-Srzednicka, J., Otto, M., Cichocki, A., Cwikla, J., et al. (2006). 1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1073, 38–46. <https://doi.org/10.1196/annals.1353.004>.
- Kroiss, A., Putzer, D., Frech, A., Decristoforo, C., Uprimny, C., Gasser, R. W., et al. (2013). A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40(12), 1800–1808. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2548-y>.
- Kroiss, A., Putzer, D., Decristoforo, C., Uprimny, C., Warwitz, B., Nilica, B., et al. (2013). 68Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40(4), 514–523. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2309-3>.
- Kroiss, A., Putzer, D., Uprimny, C., Decristoforo, C., Gabriel, M., Santner, W., et al. (2011). Functional imaging in phaeochromocytoma and neuroblastoma with 68Ga-DOTA-Tyr 3-octreotide positron emission tomography and 123I-

- metaiodobenzylguanidine. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 38(5), 865–873. <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1720-x>.
- Kunst, H. P., Rutten, M. H., de Mönnink, J. P., Hoefsloot, L. H., Timmers, H. J., Marres, et al. (2011). SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clinical cancer research*, 17(2), 247–254. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0420>.
 - Lack, E. E., Cubilla, A. L., Woodruff, J. M., & Farr, H. W. (1977). Paragangliomas of the head and neck region: a clinical study of 69 patients. *Cancer*, 39(2), 397–409. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197702\)39:2<397::aid-cnrcr2820390205>3.0.co;2-c](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197702)39:2<397::aid-cnrcr2820390205>3.0.co;2-c).
 - Lee, H., Jeong, S., Yu, Y., Kang, J., Sun, H., Rhee, J. K., et al. (2020). Risk of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in SDHx mutation carriers: a systematic review and updated meta-analysis. *Journal of medical genetics*, 57(4), 217–225. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106324>.
 - Lenders, J., Kerstens, M. N., Amar, L., Prejbisz, A., Robledo, M., Taieb, D., et al. (2020). Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*, 38(8), 1443–1456. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002438>.
 - Lenders, J. W., Duh, Q. Y., Eisenhofer, G., Gimenez-Roqueplo, A. P., Grebe, S. K., Murad, M. H., et al, & Endocrine Society (2014). Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(6), 1915–1942. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>.
 - Lenders, J. W., Eisenhofer, G., Mannelli, M., & Pacak, K. (2005). Pheochromocytoma. *Lancet (London, England)*, 366(9486), 665–675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5).
 - Letouzé, E., Martinelli, C., Lorient, C., Burnichon, N., Abernill, N., Ottolenghi, C., et al. (2013). SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma. *Cancer cell*, 23(6), 739–752. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.04.018>.
 - Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, International Agency for Research on Cancer (2017) WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th edition. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
 - Lussey-Lepoutre, C., Buffet, A., Gimenez-Roqueplo, A. P., & Favier, J. (2017). Mitochondrial Deficiencies in the Predisposition to Paraganglioma. *Metabolites*, 7(2), 17. <https://doi.org/10.3390/metabo7020017>.
 - Mamilla, D., Manukyan, I., Fetsch, P. A., Pacak, K., & Miettinen, M. (2020). Immunohistochemical distinction of paragangliomas from epithelial neuroendocrine tumors-gangliocytic duodenal and cauda equina paragangliomas align with epithelial neuroendocrine tumors. *Human pathology*, 103, 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.010>.
 - Mariani-Costantini R, editor. Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 [Acceso el 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543227/>
 - Mercado-Asis, L. B., Wolf, K. I., Jochmanova, I., & Taïeb, D. (2018). PHEOCHROMOCYTOMA: A GENETIC AND DIAGNOSTIC UPDATE. *Endocrine practice*, 24(1), 78–90. <https://doi.org/10.4158/EP-2017-0057>.

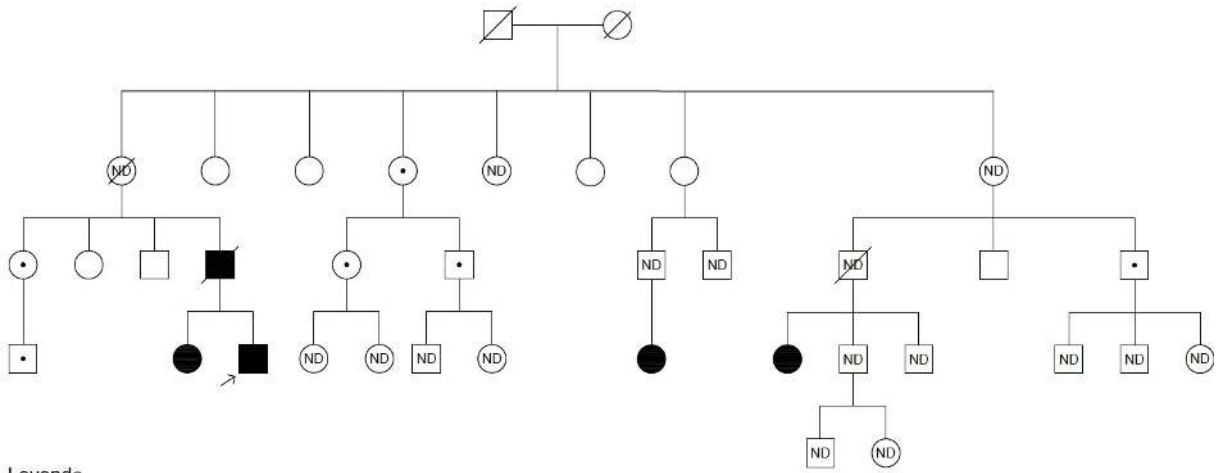
- Mozley, P. D., Kim, C. K., Mohsin, J., Jatlow, A., Gosfield, E., 3rd, & Alavi, A. (1994). The efficacy of iodine-123-MIBG as a screening test for pheochromocytoma. *Journal of nuclear medicine*, 35(7), 1138–1144.
- Neumann, H. P., Bausch, B., McWhinney, S. R., Bender, B. U., Gimm, O., Franke, G., et al., ... Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group (2002). Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *The New England journal of medicine*, 346(19), 1459–1466. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020152>.
- Neumann, H., Young, W. F., Jr, & Eng, C. (2019). Pheochromocytoma and Paraganglioma. *The New England journal of medicine*, 381(6), 552–565. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1806651>.
- Nielsen, S. M., Rhodes, L., Blanco, I., Chung, W. K., Eng, C., Maher, E. R., et al. (2016). Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *Journal of clinical oncology*, 34(18), 2172–2181. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6140>.
- Nölting, S., Bechmann, N., Taieb, D., Beuschlein, F., Fassnacht, M., Kroiss, M., et al. (2022). Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrine reviews*, 43(2), 199–239. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab019>.
- Pappachan, J. M., Raskauskiene, D., Sriraman, R., Edavalath, M., & Hanna, F. W. (2014). Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Current hypertension reports*, 16(7), 442. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0442-z>.
- Paragangliomas: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and histology - UpToDate [Internet]. 2019 [Acceso el 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/paragangliomas-epidemiology-clinical-presentation-diagnosis-and-histology/print>
- Piccini, V., Rapizzi, E., Bacca, A., Di Trapani, G., Pulli, R., Giachè, V., et al. (2012). Head and neck paragangliomas: genetic spectrum and clinical variability in 79 consecutive patients. *Endocrine-related cancer*, 19(2), 149–155. <https://doi.org/10.1530/ERC-11-0369>.
- Plouin, P. F., Amar, L., Dekkers, O. M., Fassnacht, M., Gimenez-Roqueplo, A. P., Lenders, J. W., et al., & Guideline Working Group (2016). European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *European journal of endocrinology*, 174(5), G1–G10. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>.
- Putzer, D., Gabriel, M., Kendler, D., Henninger, B., Knoflach, M., Kroiss, A., et al. (2010). Comparison of (68)Ga-DOTA-Tyr(3)-octreotide and (18)F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in neuroendocrine tumor patients. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 54(1), 68–75.
- Rattenberry, E., Vialard, L., Yeung, A., Bair, H., McKay, K., Jafri, M., et al. (2013). A comprehensive next generation sequencing-based genetic testing strategy to improve diagnosis of inherited pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(7), E1248–E1256. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1319>.
- Rednam, S. P., Erez, A., Druker, H., Janeway, K. A., Kamihara, J., Kohlmann, W. K., et al. (2017). Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and

- Surveillance Recommendations in Childhood. *Clinical cancer research*, 23(12), e68–e75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0547>.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., et al., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
 - Ricketts, C. J., Forman, J. R., Rattenberry, E., Bradshaw, N., Laloo, F., Izatt, L., et al. (2010). Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Human mutation*, 31(1), 41–51. <https://doi.org/10.1002/humu.21136>.
 - Roose, L. M., Rupp, N. J., Rösli, C., Valcheva, N., Weber, A., Beuschlein, F., et al. (2020). Tinnitus With Unexpected Spanish Roots: Head and Neck Paragangliomas Caused by SDHAF2 Mutation. *Journal of the Endocrine Society*, 4(3), bvaa016. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa016>.
 - RV L, RY O, G K, J R. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs [Internet]. 4th ed. Lyon. France: International Agency for Research on Cancer; 2017 [Acceso el 23 de mayo de 2022]. 183-90 p. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>
 - Srirangalingam, U., Walker, L., Khoo, B., MacDonald, F., Gardner, D., Wilkin, T. J., et al. (2008). Clinical manifestations of familial paraganglioma and pheochromocytomas in succinate dehydrogenase B (SDH-B) gene mutation carriers. *Clinical endocrinology*, 69(4), 587–596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03274.x>.
 - Taïeb, D., Hicks, R. J., Hindié, E., Guillet, B. A., Avram, A., Ghedini, P., et al. (2019). European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(10), 2112–2137. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>.
 - Taïeb, D., Jha, A., Treglia, G., & Pacak, K. (2019). Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocrine-related cancer*, 26(11), R627–R652. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0165>.
 - Tevosian, S. G., & Ghayee, H. K. (2019). Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(4), 727–750. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.006>.
 - Timmers, H. J., Chen, C. C., Carrasquillo, J. A., Whatley, M., Ling, A., Havekes, B., et al. (2009). Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(12), 4757–4767. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1248>.
 - Treglia, G., Cocciolillo, F., de Waure, C., Di Nardo, F., Gualano, M. R., Castaldi, P., et al. (2012). Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 39(7), 1144–1153. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2087-y>.

- van Baars, F., Cremers, C., van den Broek, P., Geerts, S., & Veldman, J. (1982). Genetic aspects of nonchromaffin paraganglioma. *Human genetics*, 60(4), 305–309. <https://doi.org/10.1007/BF00569208>.
- Van Der Horst-Schrivers, A. N., Osinga, T. E., Kema, I. P., Van Der Laan, B. F., & Dullaart, R. P. (2010). Dopamine excess in patients with head and neck paragangliomas. *Anticancer research*, 30(12), 5153–5158.
- van Nederveen, F. H., Gaal, J., Favier, J., Korpershoek, E., Oldenburg, R. A., de Bruyn, E. M., et al. (2009). An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *The Lancet. Oncology*, 10(8), 764–771. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70164-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70164-0).
- Waguespack, S. G., Rich, T., Grubbs, E., Ying, A. K., Perrier, N. D., Ayala-Ramirez, M., et al. (2010). A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(5), 2023–2037. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2830>.
- Wolf, K. I., Jacobs, M. F., Mehra, R., Begani, P., Davenport, M. S., Marentette, L. J., et al. (2019). A Family With a Carotid Body Paraganglioma and Thyroid Neoplasias With a New SDHAF2 Germline Variant. *Journal of the Endocrine Society*, 3(11), 2151–2157. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00353>.
- Zhuang, Z., Yang, C., Lorenzo, F., Merino, M., Fojo, T., Kebebew, E., et al. (2012). Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia. *The New England journal of medicine*, 367(10), 922–930. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205119>.

ANEXO 1: ÁRBOLES GENEALÓGICOS

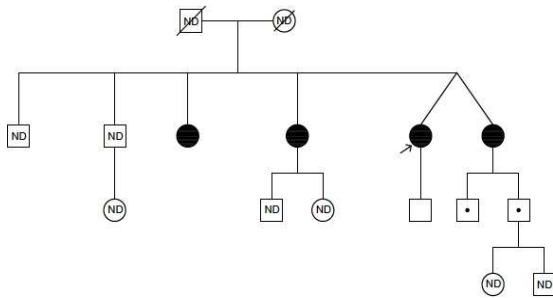
Familia 1



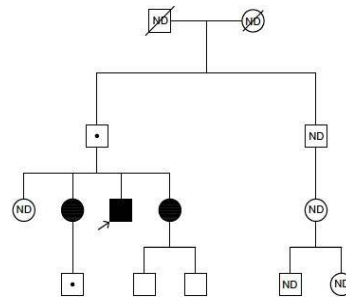
Leyenda

- ◻ ◯ Portador
- ◼ ● Afectado
- ◻ ◯ Caso índice
- ◻ ◯ No disponible
- ◻ ◯ Ausencia de enfermedad

Familia 2



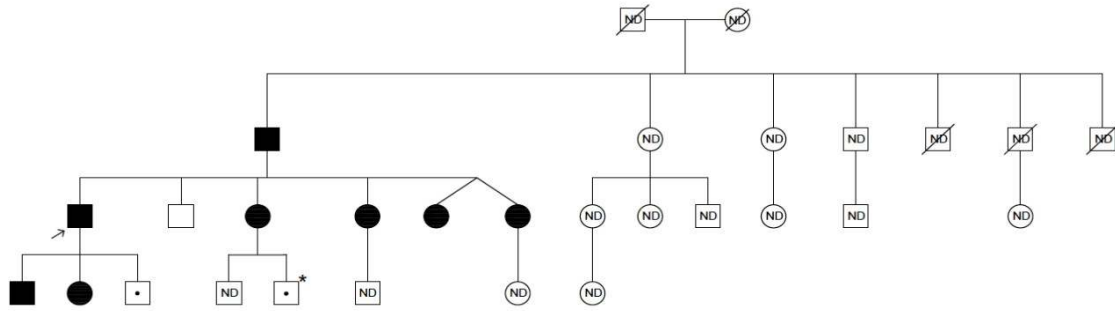
Familia 3



Leyenda

- ◻ ◯ Portador
- ◼ ● Afectado
- ◻ ◯ Caso índice
- ◻ ◯ No disponible
- ◻ ◯ Ausencia de enfermedad

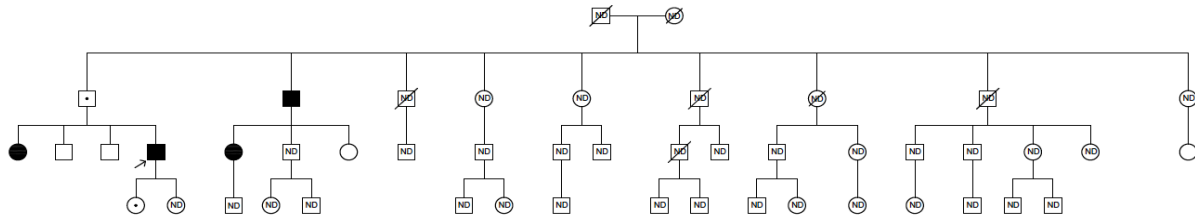
Familia 4



Leyenda

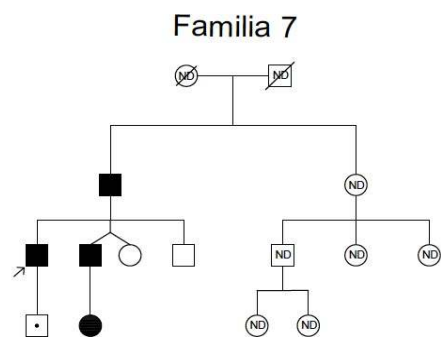
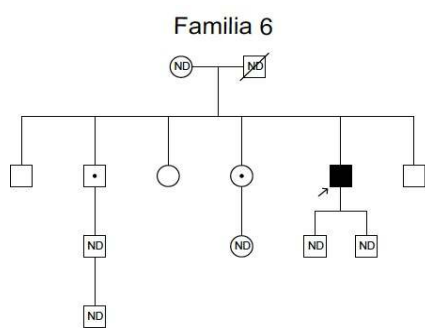
- Portador
- Afectado
- ↗○ Caso índice
- ⊗ No disponible
- Ausencia de enfermedad

Familia 5



Leyenda

- Portador
- Afectado
- ↗○ Caso índice
- ⊗ No disponible
- Ausencia de enfermedad



- Leyenda**
- ◻ ◻ Portador
 - ◻ ● Afectado
 - ◻ ◻ Caso índice
 - ◻ ◻ No disponible
 - ◻ ◻ Ausencia de enfermedad

ANEXO 2: COMITÉ DE ETICA



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 19 de enero de 2022 el estudio:

Título: Manifestaciones clínicas del síndrome de paraganglioma hereditario asociado a SDHAF2

Versión: V1

Promotor/a: Antía Fernández Pombo

Investigador/a: Antía Fernández Pombo, Jose Manuel Cabezas Agrícola

Código de Registro: 2022/025

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (04/02/2022 10:38)
<https://sede.xunta.gal/cve?idcve=SAOC-Q4G4-BOAH-OF4O-TKNT-13DD-61FS-4164-3967-4877-12>



NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en galego como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.



Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vicepresidenta

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.

Vicesecretaria

Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.

Vocales

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Beatriz Bernardes Ferrán. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria

Francisco Campos Pérez. Licenciado en Biología.

Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.

Eva Marcos Doldán. Analista-programadora.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica.

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

