

Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma tipo 5 asociado a mutación en el complejo de la succinato deshidrogenasa tipo A (SDHA), a propósito de un caso

Myriam Vanessa Rueda-Galvis¹, Valentina Agredo-Delgado¹, Alejandro Román-González²

¹ Médica internista. Fellow Endocrinología Clínica y Metabolismo. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médico internista endocrinólogo. Hospital San Vicente Fundación – Medellín. Profesor de Endocrinología Clínica y Metabolismo. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Células PC12;
Feocromocitoma;
Paraganglioma;
Sistemas Neurosecretores;
Succinato Deshidrogenasa

Recibido: febrero 2 de 2022

Aceptado: junio 5 de 2022

Correspondencia:

Alejandro Román González;
alejandro.roman@udea.edu.co

Cómo citar: Rueda-Galvis MV, Agredo-Delgado V, Román-González A. Síndrome de feocromocitoma paraganglioma tipo 5 asociado a mutación en el complejo de la succinato deshidrogenasa tipo A (SDHA), a propósito de un caso. *Iatreia* [Internet]. 2023 Ene-Mar;36(1):128-136. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.187>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Los feocromocitomas y paragangliomas son neoplasias neuroendocrinas infrecuentes que pueden producir catecolaminas. Tienen una incidencia menor a un caso por millón de habitantes. Son histológicamente benignas y muestran mínimas diferencias respecto a sus contrapartes malignas. Asimismo, son dos de las neoplasias humanas con mayor carga genética. La mutación más común es en la vía del complejo de la succinato deshidrogenasa (SDH) y, de esta, una de las que menos se reportan son las variantes de la SDH subunidad A (SDHA). Se describe el caso de un paciente con feocromocitoma y paraganglioma asociados a una mutación en SDHA y se señala su comportamiento y buena respuesta clínica al manejo quirúrgico y vigilancia activa.

Pheochromocytoma-paraganglioma type 5 syndrome associated with mutation in the succinate dehydrogenase type A complex (SDHA), a case report

Myriam Vanessa Rueda-Galvis¹, Valentina Agredo-Delgado¹ , Alejandro Román-González² 

¹ Internist. Fellow Endocrinología Clínica y Metabolismo. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Internist endocrinologist. Hospital San Vicente Fundación – Medellín. Clinical endocrinology and metabolism professor. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Pheochromocytoma;
PC12 cells;
Paraganglioma;
Succinate Dehydrogenase;
Neurosecretory Systems

Received: February 2, 2022

Accepted: June 5, 2022

Correspondence:

Alejandro Román González;
alejandro.roman@udea.edu.co

How to cite: Rueda-Galvis MV, Agredo-Delgado V, Román-González A. Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma tipo 5 asociado a mutación en el complejo de la succinato deshidrogenasa tipo A (SDHA), a propósito de un caso. *Iatreia* [Internet]. 2023 Jan-Mar;36(1):128-136. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.187>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Pheochromocytomas and paragangliomas are rare neuroendocrine neoplasms that can produce catecholamines, with an incidence of less than one case per million inhabitants. They are histologically benign and minimally different from their malignant counterparts. The most common mutation is in the succinate dehydrogenase (SDH) complex pathway, and one of the least reported is the SDH subunit A (SDHA) mutation. A case of a patient with pheochromocytoma and paraganglioma, associated with mutation in SDHA, its behavior and good clinical response to surgical management and active surveillance is described.

Introducción

Los feocromocitomas (PCC) y paragangliomas (PGL) son tumores neuroendocrinos raros, productores de catecolaminas. Su incidencia anual combinada es de 0,6 casos por 100.000 personas al año, con una edad habitual de aparición entre los 30 y 50 años (1-3). Son las neoplasias humanas con la mayor carga genética (4,5): hasta el 35 % de los pacientes albergan mutaciones de la línea germinal en uno de más de 20 genes (6), la mayoría con un comportamiento de herencia autosómica dominante (1). Asimismo, el 40 % de los casos están relacionados con un síndrome hereditario, como el von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1, síndromes de PCC/PGL por variantes en la succinato deshidrogenasa (SDH) subunidad B o D y neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (1,7,8).

Todos los tumores tienen un riesgo potencial de metástasis y malignidad, y el descubrimiento de nuevos genes permite predecir su comportamiento (8); a la fecha no se ha logrado una descripción genética completa de estas mutaciones.

La evaluación del genoma del cáncer incluyó estudios en feocromocitoma. Aproximadamente entre el 15 % y el 40 % de las personas con feocromocitoma portan la mutación en la SDH (8), y se detectó el SDHB como el gen más comúnmente mutado en este tipo de tumores por línea germinal (9 %). Sin embargo, solo se han descrito recientemente mutaciones de la subunidad A (SDHA), con una frecuencia notablemente más baja (9,10) y con un riesgo de metástasis al parecer mayor (11,12). Hasta la fecha no existe evidencia diferente a recomendaciones de expertos respecto a su pronóstico y tratamiento, debido a la poca información disponible. Se aconseja realizar al menos un seguimiento estricto durante 10 años de los pacientes que portan estas neoplasias.

Describimos a continuación el caso clínico de un paciente con PCC/PGL asociado a una mutación en SDHA y su evolución posterior al tratamiento quirúrgico.

Presentación de caso clínico

Paciente masculino de 33 años procedente de Medellín, Colombia, con antecedente de consumo de licor, sin antecedentes familiares o personales conocidos.

Durante las pruebas de tamización ambulatoria para identificar hígado graso se hizo una ecografía abdominal que documentó la presencia de una esteatosis hepática leve y una masa suprarrenal izquierda de 32 mm. Se realizó entonces una caracterización por tomografía del abdomen contrastada, con hallazgo de una lesión adrenal izquierda de 38 mm con lavado absoluto >60 % sugestiva de feocromocitoma y asociada a una adenopatía paraaórtica. Se decidió complementar el estudio con pruebas bioquímicas, con reportes de medición de metanefrinas libres en plasma de 101,8 pg/mL (0-90 pg/mL) y normetanefrinas libres en plasma de 165,6 pg/mL (0-180 pg/mL). Las metanefrinas fraccionadas en orina, renina, aldosterona, cortisoluria, cromogranina A, glicemia, función renal, hepática y tiroidea estaban en rangos de normalidad.

Posteriormente se realizó una gammagrafía con I131-meta yodo bencil guanidina (131I-MIBG) que reportó una imagen compatible con feocromocitoma suprarrenal izquierdo asociado a adenopatía paraaórtica izquierda.

Al momento de confirmar el diagnóstico el paciente se encontraba asintomático y normotenso. Se decidió, previo al protocolo de prehidratación, alfa y beta bloqueo secuencial, realizar una adrenalectomía izquierda, con exploración ganglionar retroperitoneal laparoscópica. Se obtuvo el hallazgo quirúrgico de un tumor suprarrenal izquierdo de 4 cm, bien delimitado y sin compromiso extraglandular. Se encontraron adenomegalias pequeñas en retroperitoneo sin una lesión dominante. El procedimiento se llevó a cabo sin complicaciones, con evolución posoperatoria excelente; se egresó sin necesidad de tratamiento farmacológico y con un plan de seguimiento ambulatorio.

Se recibió posteriormente el reporte histológico de la lesión obtenida en cirugía, el cual describió células grandes de citoplasma granular amplio, núcleos centrales hiper cromáticos con leve pleomorfismo -algunos atípicos y sin necrosis-, hasta ocho mitosis por campo de gran aumento, una lesión encapsulada sin invasión de tejidos adyacentes y ganglios linfáticos sin metástasis (Figura 1). La inmunohistoquímica fue negativa para citoqueratina e inhibina, la S-100 fue negativa en células neoplásicas y positiva en células sustentaculares. La cromogranina y sinaptofisina fue positiva fuerte y difusa en células neoplásicas. El Ki67 fue del 3 %.

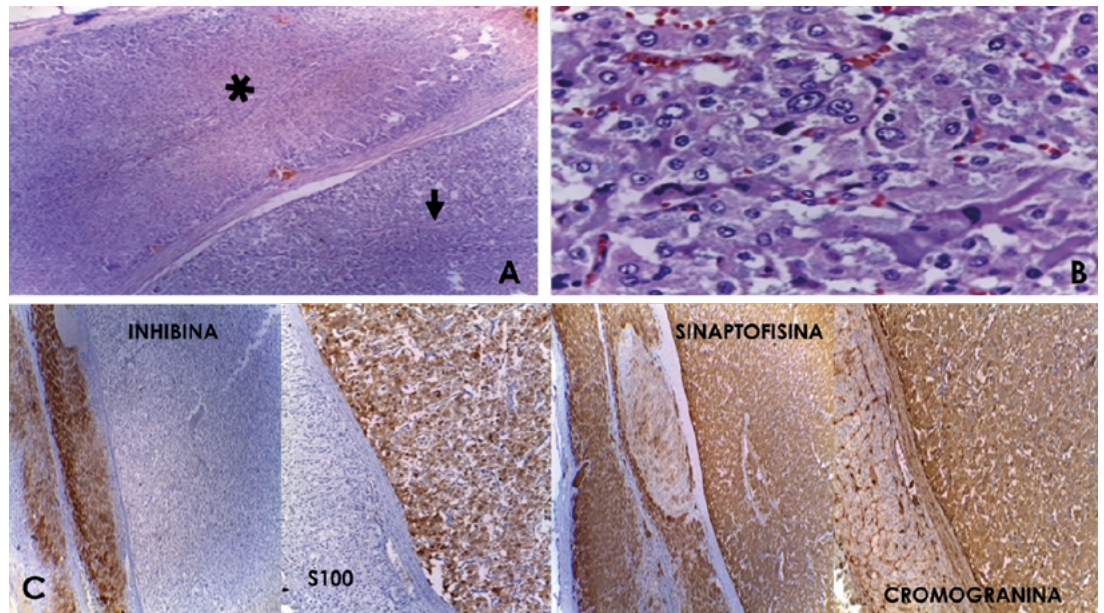


Figura 1. Histopatología e inmunohistoquímica del tumor adrenal

A. Tinción con hematoxilina y eosina: lesión tumoral (flecha) bien delimitada por una cápsula fibrosa (asterisco) sin evidencia de invasión de tejidos adyacentes. B. Tinción con hematoxilina y eosina: células grandes de citoplasma granular amplio y núcleos centrales hiper cromáticos con leve pleomorfismo. C. Inmunohistoquímica: inhibina y S-100 negativas en células neoplásicas. Sinaptofisina y cromogranina positiva fuerte y difusa de células neoplásicas. Fuente: creación propia

Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de un feocromocitoma sin metástasis ganglionar. Al confirmarlo se solicitó un estudio genético que reportó una mutación para la SDHA que constituyó un síndrome de PCC/PGL tipo 5 por una variante en SDHA. Los estudios genéticos en familiares documentaron esta misma mutación en un hermano que no tiene ninguna manifestación clínica o imagenológica.

En el seguimiento bioquímico del paciente las metanefrinas y normetanefrinas han sido normales (Tabla 1). Su control con resonancia magnética nuclear de abdomen contrastado reportó un nódulo paraaórtico izquierdo hiperintenso, de 12 mm, el cual en la gammagrafía ¹³¹I-MIBG fue descrito como una lesión nodular sólida hipercaptante sugestiva de viabilidad tumoral de tipo paraganglioma, sin metástasis, la cual ha permanecido estable al seguimiento con imágenes durante 5 años (criterios RECIST 1.1) (13) (Tabla 1). En junta multidisciplinaria se decidió hacer observación activa del paciente y de la lesión nodular, dada la estabilidad de esta.

Tabla 1. Seguimiento paraclínico e imagenológico

	Septiembre de 2015	Mayo de 2017	Noviembre de 2018	Enero de 2020
Metanefrinas libres en plasma pg/mL	101,8 (0-90)	~*	15,7 (<90)	<25 (Hasta 57)
Normetanefrinas libres en plasma pg/mL	165,6 (0-180)	~	~	149 (Hasta 148)
Metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas µg/24 horas	~	73 (44-251)	~	~
Normetanefrinas fracciona- das en orina de 24 horas µg/24 horas	~	402 (100-419)	~	~
RMN de abdomen simple y contrastada	~	Nódulo sólido bien de- finido, hipervascular, re- troperitoneal paraaórtico izquierdo de 11x12 mm a la altura del hilio renal.	Nódulo retroperitoneal de 12 mm paraaórtico izquierdo hipervascular. Hígado graso.	Imagen nodular paraaórtica izquierda, hiperintensa de 12 mm. Hígado graso.

~: No reportado

Fuente: creación propia

Hasta la fecha de la redacción de este manuscrito el paciente ha tenido una enfermedad estable, sin evidencia de elevación en metanefrinas, sin crecimiento del tumor según las imágenes y sin síntomas.

Discusión

Las neoplasias tipo PCC/PGL son tumores neuroendocrinos raros derivados de las células cromafines de la médula suprarrenal o del sistema parasimpático. Se estima una incidencia de un caso por millón de habitantes (menos del 1 % de las neoplasias endocrinas) (4). La mayoría son de carácter benigno, histológicamente indistinguibles de las malignas; la presencia de metástasis es determinante para definir la malignidad (6,14).

El 50 % de estos tumores son descubiertos de manera incidental, mientras que en otros casos existen manifestaciones como hipertensión, diaforesis, palpitaciones y cefalea, que son secundarias al exceso de catecolaminas. Habitualmente se asocian a una disminución de la expectativa de vida, dada la presencia de recurrencias, metástasis o compromiso cardiovascular. La morbilidad y mortalidad están dadas por la hiperproducción de hormonas con manifestaciones cardiovasculares. A la fecha solo el manejo quirúrgico puede curar a quienes la padecen.

Los feocromocitomas y paragangliomas se consideran las neoplasias humanas con mayor grado de herencia; se han identificado mutaciones germinales hasta en el 40 % de los casos y somáticas en el 46 % (5). Los genes habitualmente implicados son NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, SDHAF2, SDHA, TMEM127 y MAX. Las mutaciones de la vía de la succinato deshidrogenasa son las más comunes en los PGL (hasta el 15 %), y hasta el 40 % en los casos familiares (5).

Las mutaciones pueden ocurrir en cualquiera de sus subunidades (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) o en su cofactor SDHAF2. La SDHB es la más comúnmente comprometida, seguido por la mutación de SDHD; las demás mutaciones son más infrecuentes y la SDHA es la menos reportada en grupos familiares (15) (Tabla 2).

Tabla 2. Síndromes de paraganglioma y feocromocitoma hereditarios

Tipo de síndrome	Mutación genética asociada	Porcentaje de heredabilidad	Características clínicas	Riesgo de malignidad
Tipo 1	SDHD Transmisión paterna	30 % -40 %-50 % en base del cráneo y cuello -15 % en tórax, abdomen y pelvis	-Paragangliomas multifocales en cabeza y cuello no funcionales -Paragangliomas suprarrenales y pelvis funcionales (norepinefrina /dopamina)	<5 %
Tipo 2	SDHAF2 (A veces denominado SDH 5) Transmisión paterna	No conocido	-Poco común -Paragangliomas en cabeza y cuello -No funcionales	Bajo riesgo
Tipo 3	SDHC Transmisión autosómica dominante	4 %-8 %	-Poco común -Paragangliomas en cabeza y cuello -No funcionales	Bajo riesgo
Tipo 4	SDHB Transmisión autosómica dominante	22 %-38 % -12 %-20 % en base del cráneo y cuello -24 %-44 % en tórax, abdomen y pelvis	-Paragangliomas abdominales, no en suprarrenales -Asociado a feocromocitomas -Funcionales (norepinefrina /dopamina)	34 %-97 %
Tipo 5	SDHA Transmisión autosómica dominante	0,6 %-3 %	-Asociado a paragangliomas o feocromocitomas únicos -Funcionales (mixtos)	Bajo riesgo
Relacionado con TMEM127	TMEM127	No conocido	-Mayor edad de presentación (~42 años) -Asociado a feocromocitomas -Asociado a paragangliomas en cabeza, cuello y abdomen	<5 %
Relacionado con MAX	MAX	No conocido	-50 %-70 % asociados a feocromocitomas bilaterales	~25 %

Fuente: creación propia

Las mutaciones de la SDH se agrupan dentro de un complejo perteneciente al denominado clúster 1, en el cual están los genes que alteran la subunidad catalítica del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial. Esta se encarga de la transferencia de electrones a la ubiquinona, vía final de generación celular de energía encargada de la reducción del oxígeno (11,12).

La disrupción descrita genera un aumento de la glicólisis con acumulación de metabolitos succinato, fumarato y 2-hidroxiglutarato, lo que favorece la hipermetilación del ADN, con posterior inactivación de supresores de genes como el EGL-9 prolin hidroxilasa-1 y -2 (PHD1/2). Esta última es la encargada de hidroxilar el factor inducible de hipoxia alfa (HIF- α). En su ausencia el HIF- α se acumula, lo que promueve así la angiogénesis, invasión tumoral y metástasis (16) (Figura 2).

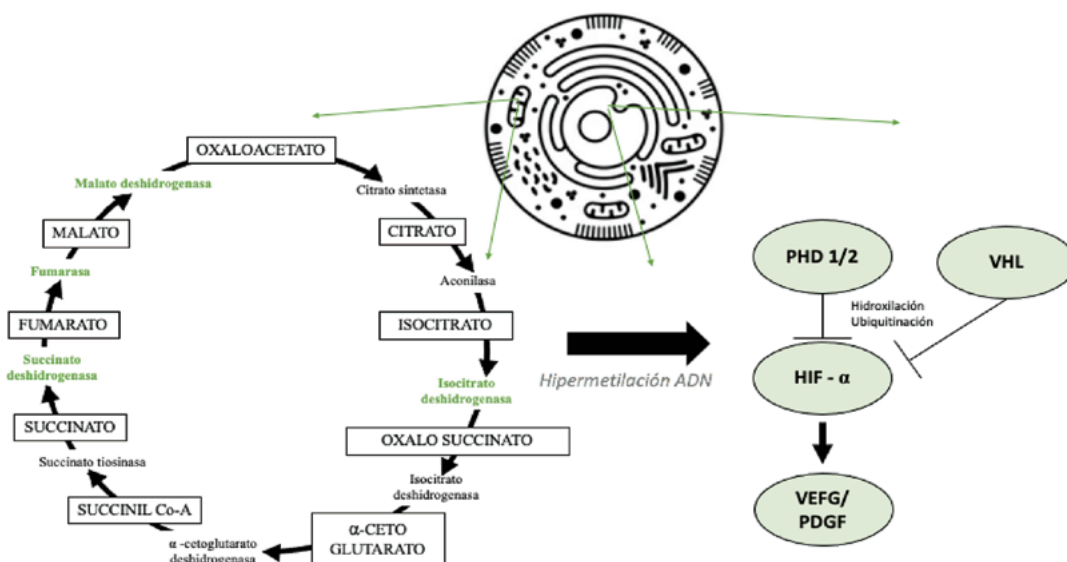


Figura 2. Alteraciones asociadas en el ciclo del ácido tricarboxílico

Existe una mutación de diversos genes en el ciclo del ácido tricarboxílico (SDH, Fumarato hidratasa/fumarasa, malato deshidrogenasa 2 e isocitrato deshidrogenasa), la cual genera una alteración en el ciclo y la fosforilación oxidativa. Esto lleva al acúmulo de succinato, fumarato, hidroxiglutarato. Estos actúan como oncometabolitos que favorecen la hipermetilación del ADN e inactivación de genes supresores tumorales. El PHD 1/2 es inactivado, lo que resulta en una menor inactivación de HIF-1- α y ubiquitinación/degradación que lleva a su estabilización y promueve la angiogénesis vía VEGF/PDGF, invasión tumoral y metástasis. HIF (factor inducible de hipoxia), PHD (Egl-9 prolil hidroxilasa 1 y 2), VHL (von Hippel Lindau). Fuente: creación propia

Desde el 2010 se reportó la susceptibilidad genética en PCC/PGL asociada a la SDHA. La información sobre esta mutación es escasa, dada la infrecuencia de su presentación (3 % de los PCC/PGL). Inclusive algunos paneles genéticos suelen no incluirla dentro del tamizaje, por lo que está infradiagnosticada (16). Aunque existen pocos datos respecto a su penetrancia, se estima que es baja (13 %), a diferencia de la SDHD y SDHB en las que es mayor y que se presentan con tumores múltiples en cuello o retroperitoneales, respectivamente (18).

Más de la mitad de los pacientes presentan la mutación patogénica sin el sentido de la línea germinal c.91C > T (p. Arg31*) como la variante más frecuente (19). Esta tiene tasas de penetrancia bajas, y ocurre habitualmente de manera esporádica (20) en personas sin historia familiar, como el caso de nuestro paciente.

Los tumores asociados a la mutación de SDHA habitualmente tienen un compromiso paraganglionar, por lo que se recomienda realizar imágenes de tórax y de la base del cráneo. Suele presentarse como un fenómeno PCC/PGL con potencial metastásico (aunque menor que en aquellos de carácter hereditario). Puede asociarse a tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma de células renales y, con menor frecuencia, a adenomas pituitarios (17,20).

Van der Tuin *et al.* reportaron 30 casos de pacientes con la mutación germinal de la SDHA, la cual se presenta con un patrón de herencia autosómica dominante (1); suele ser heredada de un padre no afectado y tiene una edad de presentación más temprana (43 años) respecto a los que no la tenían (p < 0,002) (20).

Los tumores primarios PCC/PGL, portadores de la mutación en SDHA, tienden a recurrir más temprano, incluso después de una resección completa (mediana de 12 meses), además de presentar una tendencia metastásica (20). Comparado con las mutaciones clásicas reportadas, los detalles en cuanto a la vigilancia clínica no son claros, debido a la baja prevalencia de la enfermedad. Se recomienda hacer mediciones de metanefrinas e imágenes cada año como mínimo (17).

Estos tumores parecen tener un fenotipo único noradrenérgico o dopaminérgico como aquellos con mutaciones clásicas; las mediciones plasmáticas o urinarias son útiles en su seguimiento. Asimismo, se infiere que la MIBG es inferior a la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET/CT-FDG) para definir la localización y en la vigilancia secuencial, ya que suelen tener menor avidéz por la MIBG, lo que aporta un pronóstico desfavorable (19).

En cuanto a su tratamiento, parece no diferir respecto al de los pacientes portadores de otro tipo de mutaciones. Sin embargo, dado que se comporta con un perfil de alto riesgo, la sugerencia es hacer un seguimiento de al menos 10 años en los casos de PCC y de por vida en los de PGL (21).

Es fundamental y necesaria la asesoría genética de los pacientes con PCC/PGL y la realización de pruebas genéticas. Existen pocas recomendaciones respecto al tamizaje en cascada, ya que no se conoce claramente su comportamiento y su penetrancia es baja (10 % al 13 % a los 70 años) (17). Sin embargo, dado que hay un vacío en el conocimiento de estos tumores, deben ofrecerse estudios en cascada a familiares de primer grado, con el fin de facilitar la detección y dar un tratamiento precoz (11,17,21). Se recomienda que, en portadores de este tipo de mutaciones, si no desarrollan ningún tumor relacionado con deficiencia de SDH, se realice un tamizaje al menos cada cinco años y se suspenda hasta los 80 años (18).

Conclusiones

El PCC/PGL es un síndrome de baja incidencia y con alta carga genética. Es necesaria la realización de pruebas genéticas para la detección de mutaciones específicas que puedan influir en su comportamiento.

Las mutaciones del complejo de la SDH son frecuentes, no así para la SDHA, sobre la cual, a la fecha, aún existe incertidumbre respecto a su adecuado asesoramiento, seguimiento y vigilancia. Por el momento debe ser tratada como un alelo de alto riesgo al que se recomienda realizar un seguimiento activo al menos durante 10 años.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Referencias

1. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Ago;381(6):552-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1806651>
2. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger NJGM, van der Horst-Schrivers ANA, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018;51:68-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.015>
3. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet* [Internet]. 2002;39(9):617-22. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.39.9.617>
4. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(6):1915-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>

5. Benn DE, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1–5. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2015;22(4):T91-103. <https://doi.org/10.1530/ERC-15-0268>
6. Toledo R, Jimenez C. Recent advances in the management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma: focus on tyrosine kinase and hypoxia-inducible factor inhibitors. *F1000Research* [Internet]. 2018;7:1148. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13995.1>
7. Gomez AM, Soares DC, Costa AAB, Pereira DP, Achatz MI, Formiga MN. Pheochromocytoma and paraganglioma: implications of germline mutation investigation for treatment, screening, and surveillance. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;63(4):369-375. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000145>
8. Liu Z, Ma J, Jimenez C, Zhang M. Pheochromocytoma: A Clinicopathologic and Molecular Study of 390 Cases From a Single Center. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2021;45(9):1155-65. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001768>
9. Welander J, Garvin S, Bohnmark R, Isaksson L, Wiseman RW, Soderkvist P, et al. Germline *SDHA* Mutation Detected by Next-Generation Sequencing in a Young Index Patient With Large Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;98(8):E1379-80. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1963>
10. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, van Gessel B, Oudijk L, et al. *SDHA* Immunohistochemistry Detects Germline *SDHA* Gene Mutations in Apparently Sporadic Paragangliomas and Pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;96(9):E1472-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1043>
11. Tufton N, Ghelani R, Srirangalingam U, Kumar AV, Drake WM, Iacovazzo D, et al. *SDHA* mutated paragangliomas may be at high risk of metastasis. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2017;24(7):L43-9. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0030>
12. Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2014;14(2):108-19. <https://doi.org/10.1038/nrc3648>
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
14. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* [Internet]. 2013;42(4):557-77. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31828e34a4>
15. Kunst HPM, Rutten MH, de Monnik JP, Hoefsloot LH, Timmers HJLM, Marres HAM, et al. *SDHAF2* (*PGL2-SDH5*) and Hereditary Head and Neck Paraganglioma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011;17(2):247-54. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0420>
16. Nolting, Ullrich, Pietzsch, Ziegler, Eisenhofer, Grossman, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers* [Internet]. 2019;11(10):1505. <https://doi.org/10.3390/cancers11101505>
17. Bausch B, Schiavi F, Ni Y, Welander J, Patocs A, Ngeow J, et al. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes *SDHA*, *TMEM127*, *MAX*, and *SDHAF2* for Gene-Informed Prevention. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017;3(9):1204. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0223>
18. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJB, Baudin E, et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic *SDHx* mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(7):435-44. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>
19. Jha A, de Luna K, Balili CA, Millo C, Paraiso CA, Ling A, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Characteristics of *SDHA*-Related Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Oncol* [Internet]. 2019;9:53. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00053>
20. van der Tuin K, Mensenkamp AR, Tops CMJ, Corssmit EPM, Dinjens WN, van de Horst-Schrivers AN, et al. Clinical Aspects of *SDHA*-Related Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Nationwide Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;103(2):438-45. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01762>
21. Jimenez C. Treatment for Patients With Malignant Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Perspective From the Hallmarks of Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018;9:277. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00277>