



GETTHI

Grupo Español de Oncología Transversal
y Tumores Huérfanos e Infrecuentes

VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome Hereditario a la diana terapéutica

4 de noviembre de 2021 - *Formato virtual*

Tumores secretores de catecolaminas

María del Castillo Tous Romero

Endocrinología y nutrición

HV Macarena



VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome hereditario a la diana terapéutica

No conflicto de intereses en la elaboración de esta ponencia.



VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome hereditario a la diana terapéutica

Esquema

- Generalidades.
- Presentación clínica.
- Perfil bioquímico
- Genética.
- Patogenia.
- Tratamiento.
- Nuestros datos.



VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome hereditario a la diana terapéutica

Generalidades:

- Tumores neuroendocrinos originados en tejido cromafín.
- Feocromocitoma /Paraganglioma
- Incidencia: 2-8 casos / millón habitantes /año.
- 50 % localizados en médula adrenal // 37 % PG de cabeza y cuello.
- 4-5 década de la vida , hombre = mujer
- Son tumores potencialmente metastásicos. Se han descrito varios SCORE de riesgo : PASS (Feo) y GAPP (Feo y Para)
- Pronóstico es heterogéneo. Supervivencia a los 5 años 62 %. Supervivencia media de 6.7 años.

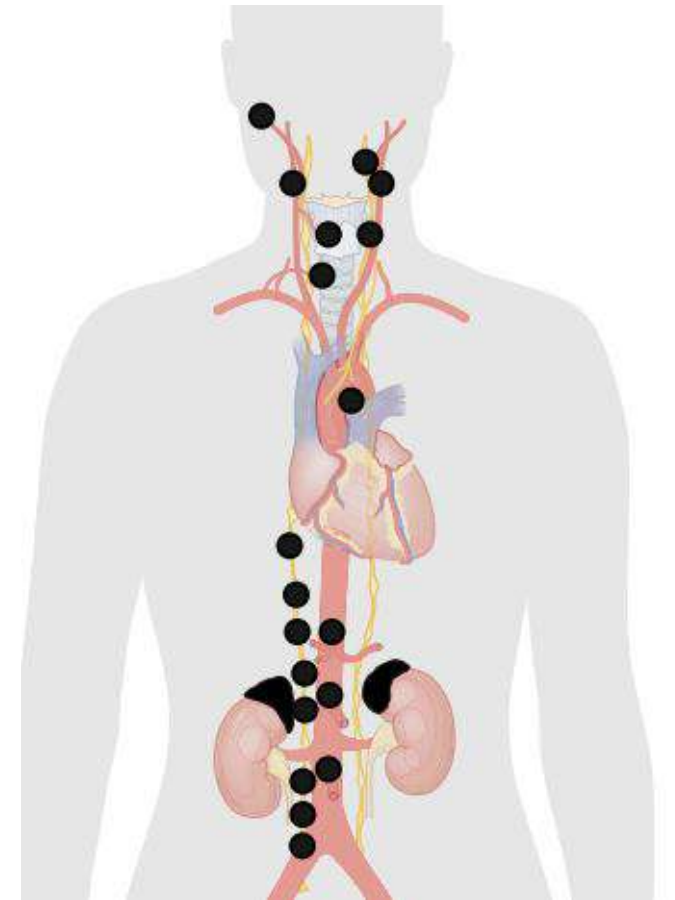
Presentación clínica:

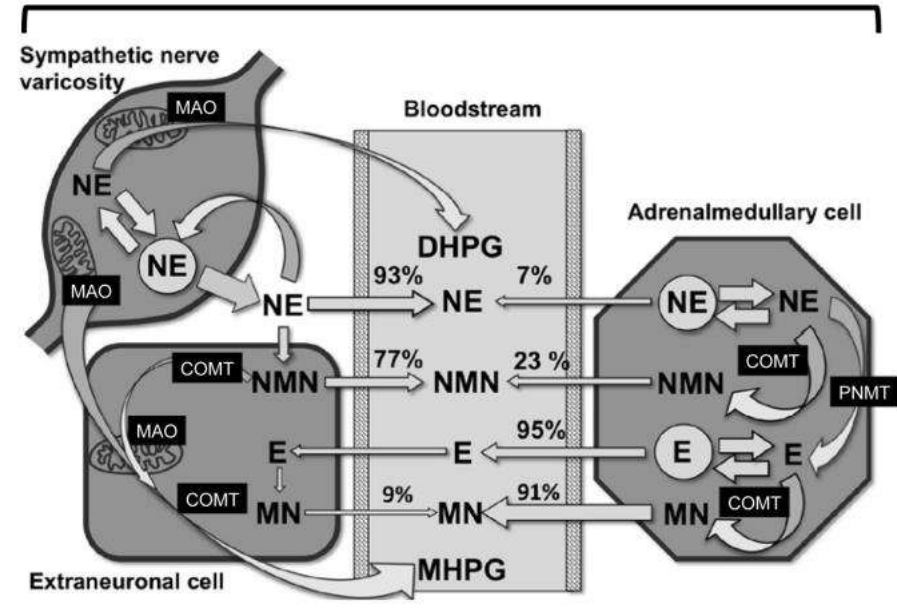
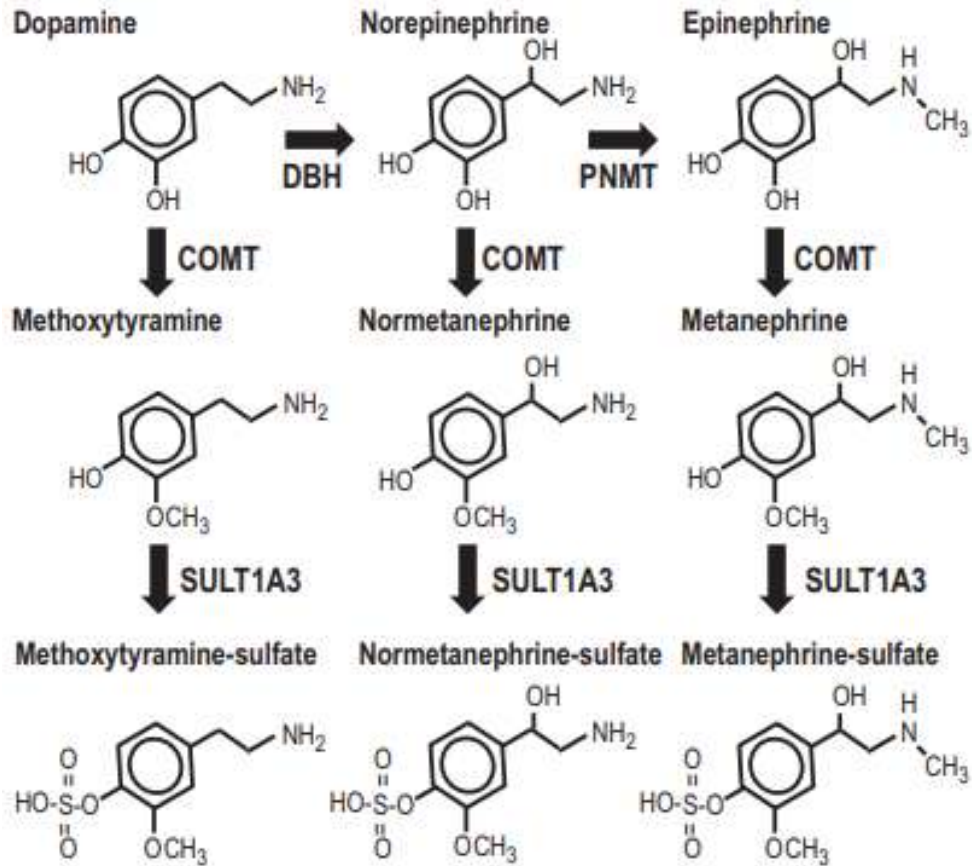
Clínica típica + Catecolaminas elevadas

Incidentaloma

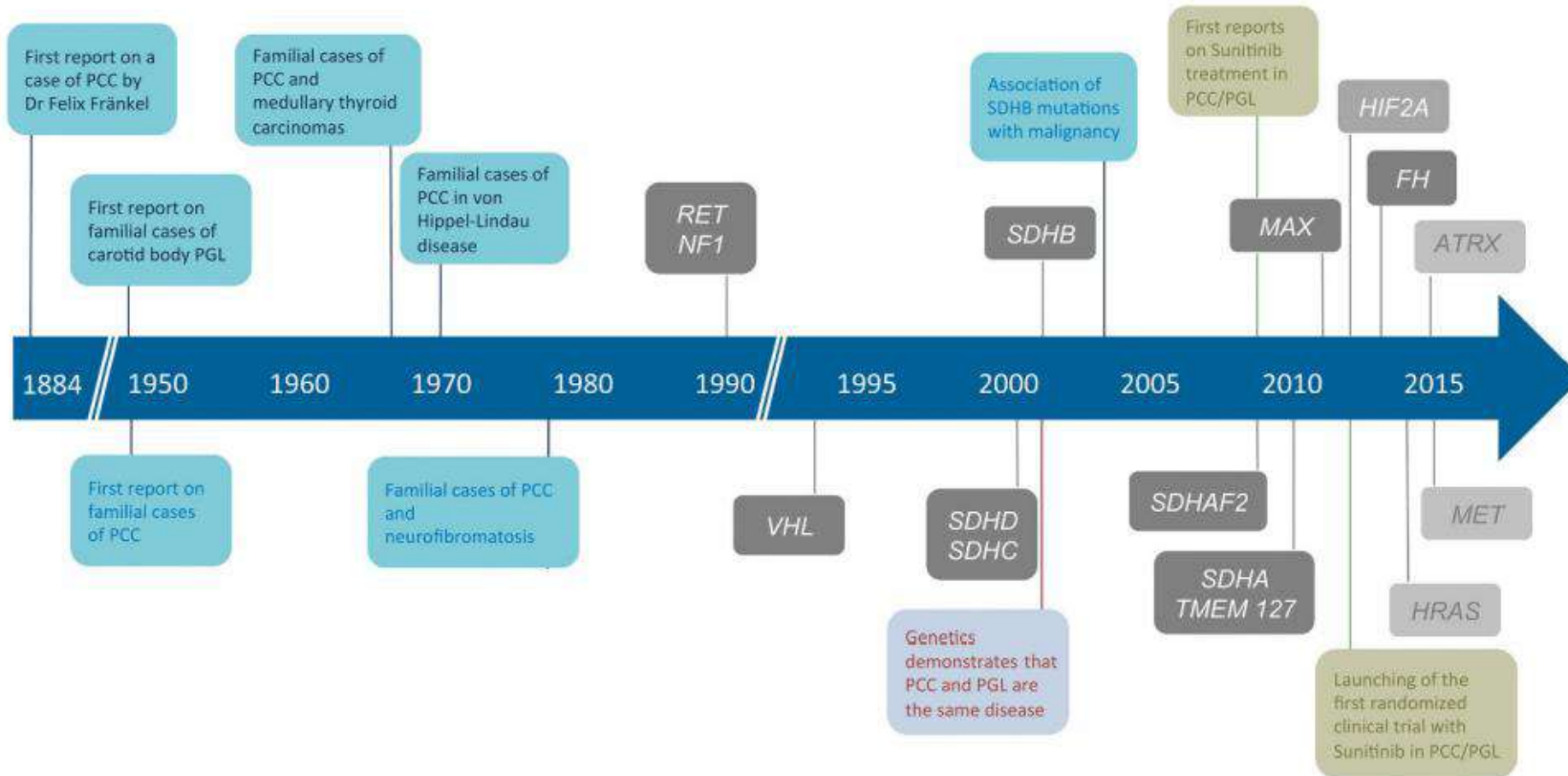
Cribado de tumores en pacientes portadores de mutación genética asociada.

Masa tumoral





Genética:





VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome hereditario a la diana terapéutica

Gene	Mutation frequency	Age at diagnostics	Main localisation	Multiple PPGL	Malignant PPGL	Secreting phenotype
<i>NF1</i>	3%	40-50 yrs	PCC	20-40%	Rare	Norad+Adre
<i>VHL</i>	7%	20-30 yrs	PCC/APGL	40-60%	Rare	Norad
<i>RET</i>	6%	30-40 yrs	PCC	66%	Rare	Norad+Adre
<i>EPAS1</i>	1%	20-30 yrs	PCC/TAPPGL	50%	Rare	Norad, EPO
<i>EGLN1</i>	2 patients	NA	APGL	NA	Rare	Norad
<i>SDHA</i>	<5%	35-40 yrs	CPGL>APGL	<5%	Rare	Norad, Dopa, NS
<i>SDHB</i>	10%	30-40 yrs	APGL>CPGL	20%	40%	Norad, Dopa, NS
<i>SDHC</i>	1%	35-40 yrs	CPGL	30%	Rare	Norad, Dopa, NS
<i>SDHD</i>	9%	30-40 yrs	CPGL	66%	Rare	Norad, Dopa, NS
<i>SDHAF2</i>	< 1%	30-40 yrs	CPGL	75%	Rare	NS
<i>FH</i>	1%	30-40 yrs	APGL	40%	60%	Norad, Dopa, NS
<i>TMEM127</i>	1-2%	35-40 yrs	PCC	15-66%	Rare	Norad+Adre
<i>MAX</i>	1%	35-40 yrs	PCC	50%	Rare	Norad
<i>MDH2</i>	5 patients	30-40 yrs	PCC/APGL	40%	40%	Norad, NS
<i>GOT2</i>	1 patient	NA	APGL	1 pts	1 pts	Norad
<i>SLC25A11</i>	8 patients	50-60 yrs	APGL	No	70%	Norad, NS
<i>DLST</i>	4 patients	20-30 yrs	TAPPGL	4 pts	rare	Norad
<i>H3F3A</i>	2 patients	20-30 yrs	APGL/PCC	½ pts	½ pts	NA
<i>DNMT3A</i>	2 patients	20-30 yrs	CTPGL	½ pts	rare	Norad
<i>MET</i>	1 family	NA	PCC	NA	NA	NA

A. Buffet et al. An overview of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 34 (2020) 101416

Fases de evolución genética

“Síndromes clásicos”

- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
- Von Hippel-Lindau (VHL)
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (RET)

2000s

- Gen SDHx (SDHB, SDHC, SDHC, SDHA y SDHAF2)

Feocromocitoma familiar y nuevas formas sindrómicas

- TNEM127, MAX, FH.
- Síndrome asociado a policitemia (EPAS y ECLN1)

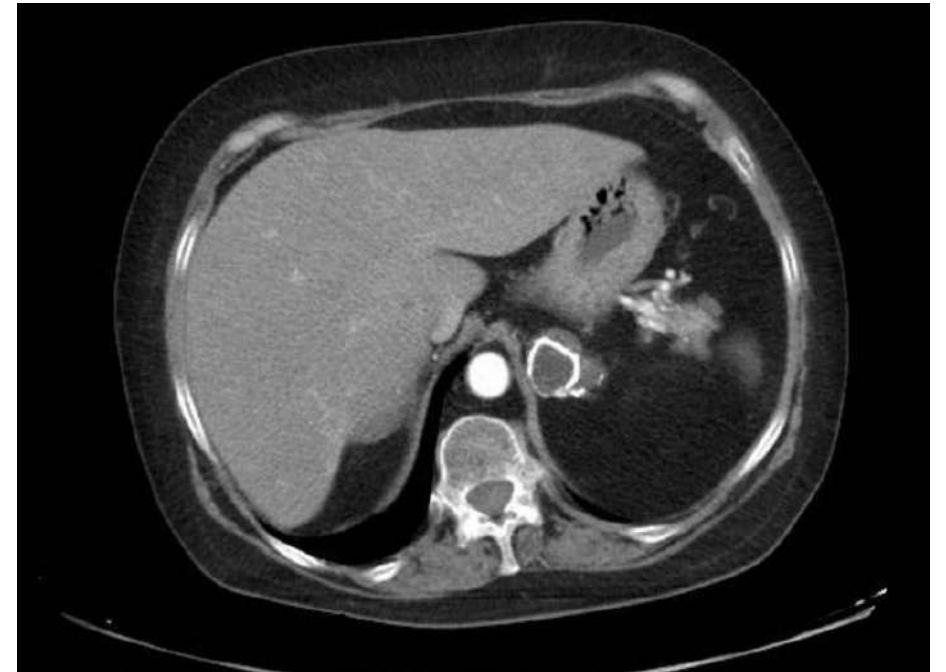
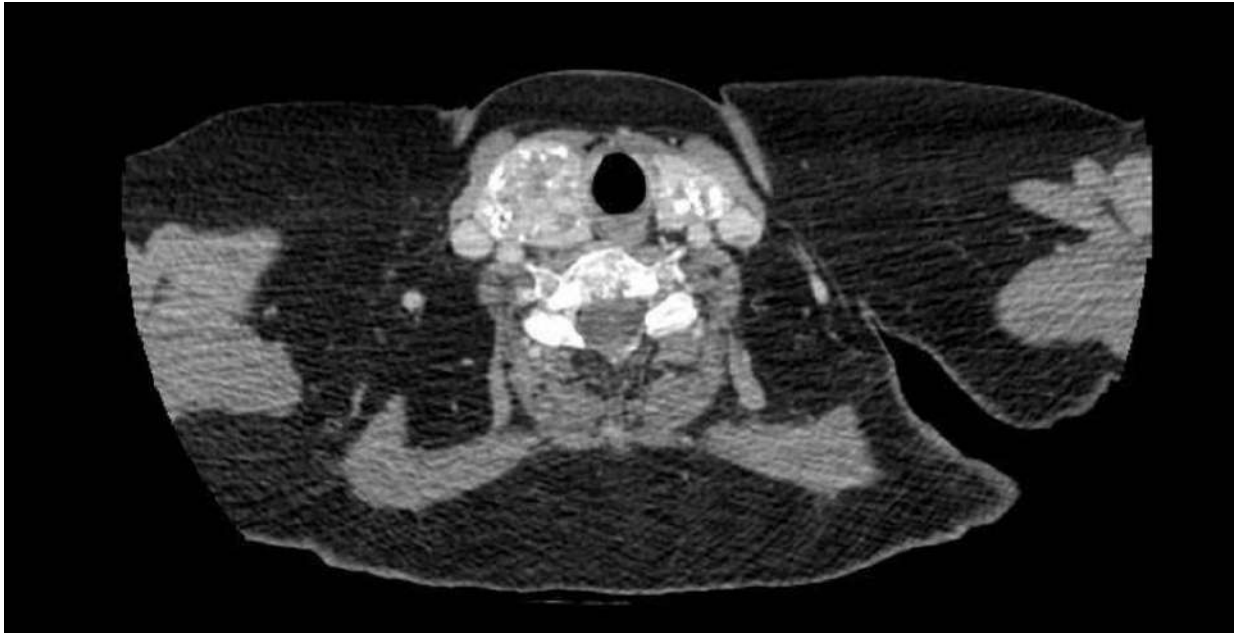
Nuevos genes

- MDH2, GOT2, SLC25A11, DLST, MET, MERTK, H3F3a, DNMT3A, KIF1B

Fases de evolución genética

“Síndromes clásicos”

- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
- Von Hippel-Lindau (VHL)
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (RET)





HORMONAS (otras muestras)				
Adrenalina, excrecion (orina 24h)	27.49 µg/24h	[1.7 - 22.4]	▲	07/04/2021 13:...
Noradrenalina, excrecion (orina 24h)	81.2 µg/24h	[12.5 - 85.5]		07/04/2021 13:...
Dopamina, excrecion (orina 24h)	555 µg/24h	[0 - 498]	▲	07/04/2021 13:...
Metanefrina, excrecion (orina 24h)	920.7 µg/24h	[64 - 302]	▲	07/04/2021 13:...
Normetanefrina, excrecion (orina 24h)	743 µg/24h	[162 - 527]	▲	07/04/2021 13:...
Metoxitiramina, excrecion (orina 24h)	213 µg/24h	[100 - 300]		07/04/2021 12:...
Acido homovanilico, excrecion (orina 24h)	5.77 mg/24h	[0 - 10]		08/04/2021 14:...
Acido vanilmandelico, excrecion (orina 24h)	8.71 mg/24h	[2 - 9]		08/04/2021 14:...
5-Hidroxiindolacetico, excrecion (orina 24h)	5.80 mg/24h	[0 - 10]		08/04/2021 14:...
BIOQUÍMICA General (orina)				

Von Hippel-Lindau

- Gen VHL. AD . Penetrancia casi completa a los 65 %.
- Clínica:
 - Carcinomas renales de células claras a los 60 años (70 %)
 - **PPGL (24 %)**
 - Hemangioblastoma retina y/o SNC (80 y 75 %)
 - Tumores NE (5-17 %), Tumores saco endolinfático., Cistoadenomas
- 2 fenotipos: Según riesgo PPGL: Tipo 1: ↓. Tipo 2: ↑
- PPGL antes de los 20 años, feocromocitomas.
- Con frecuencia bilateral 40-60 % (sincrónico o metacrónico)

Fases de evolución genética

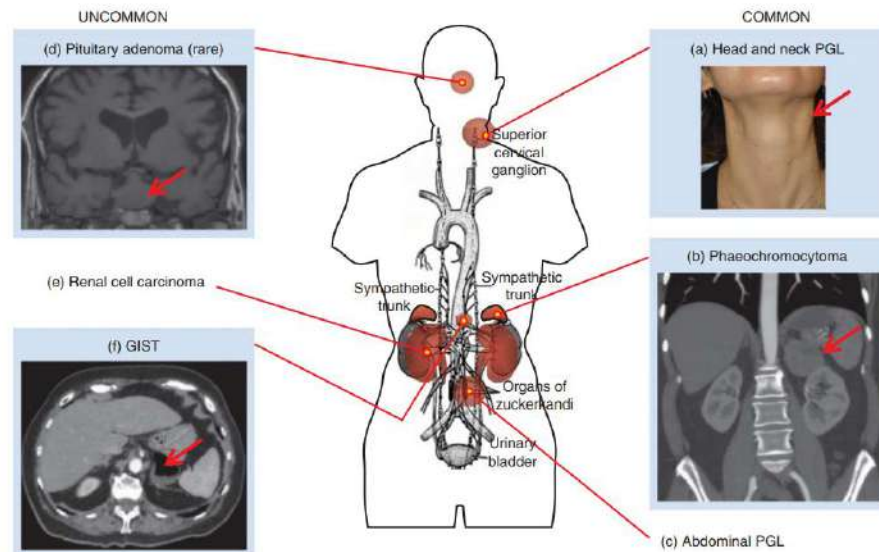
“Síndromes clásicos”

- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
- Von Hippel-Lindau (VHL)
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (RET)

2000s

- Gen SDHx (SDHB, SDHC, SDHD, SDHA y SDHAF2)

Syndrome	Gene	PC	TAPGL	HNPGL	Multifocal	Malignant	RCC	Other
PGL1	<i>SDHD</i> ^a	~ 10–25%	20–25%	85%	55–60%	~ 4%	~ 8%	GIST and PA
PGL2	<i>SDHAF2</i> ^a	0	0	100%	0	0	0	–
PGL3	<i>SDHC</i>	0	Rare	? ^b	15–20%	0%	Rare	GIST
PGL4	<i>SDHB</i>	20–25%	50%	20–30%	20–25%	~ 30%	~ 14%	GIST and PA
PGL5	<i>SDHA</i>	Rare	Rare	Rare	Rare	Rare	0	GIST and PA



Fases de evolución genética

“Síndromes clásicos”

- Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
- Von Hippel-Lindau (VHL)
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (RET)

2000s

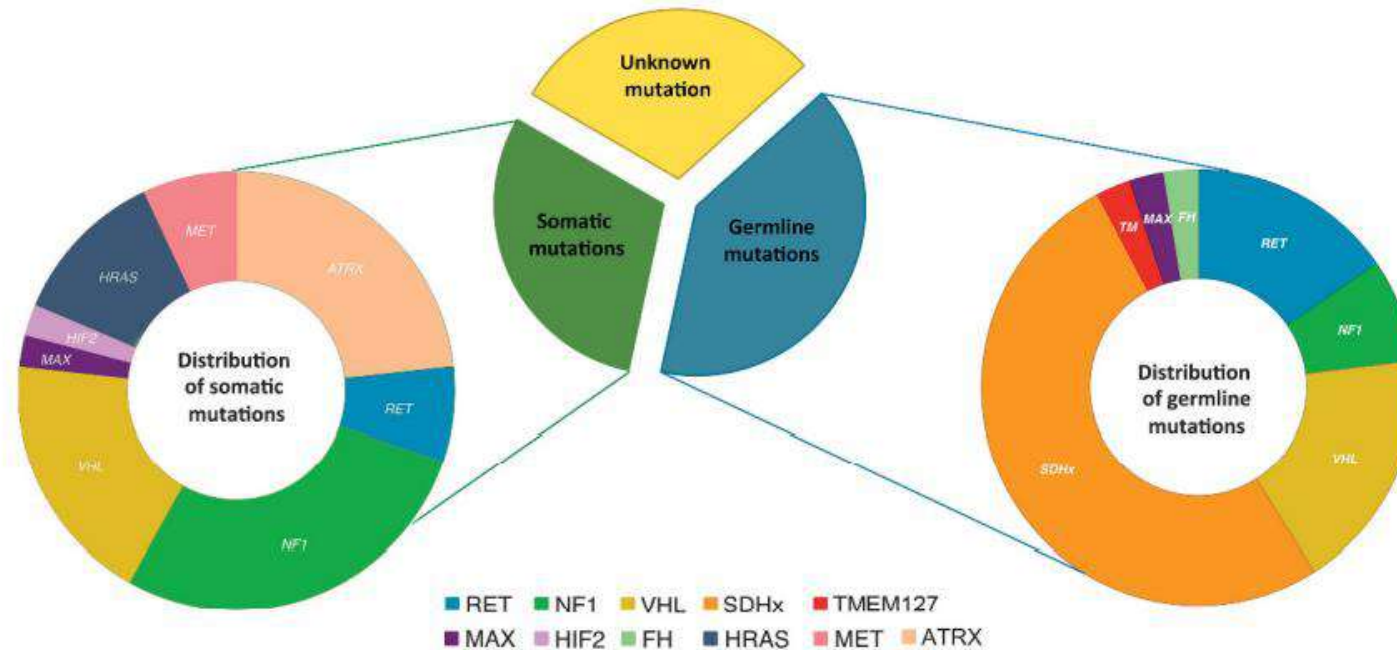
- Gen SDHx (SDHB, SDHC, SDHC, SDHA y SDHAF2)

Feocromocitoma familiar y nuevas formas sindrómicas

- TNEM127, MAX, FH.
- Síndrome asociado a policitemia (EPAS y ECLN1)

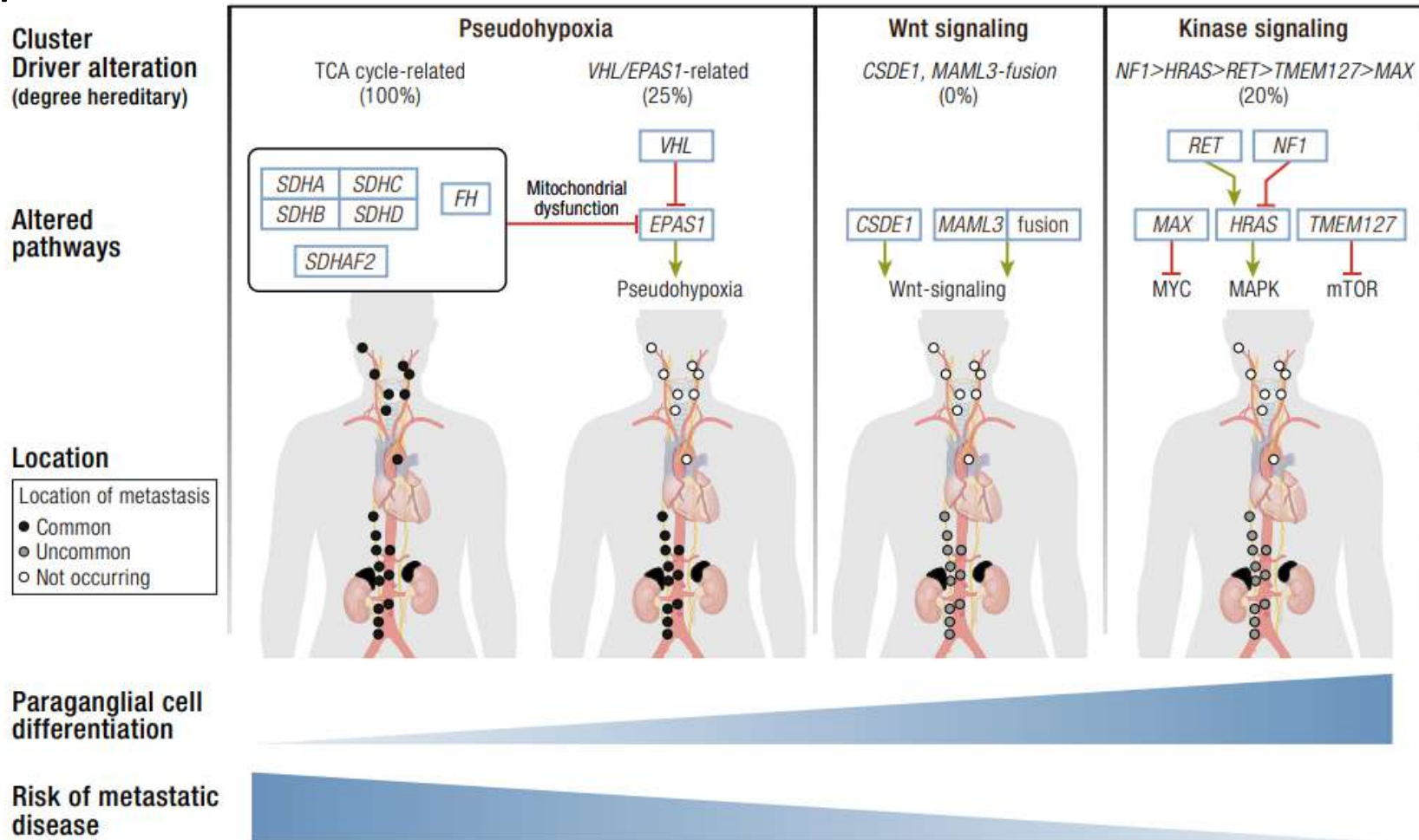
Nuevos genes

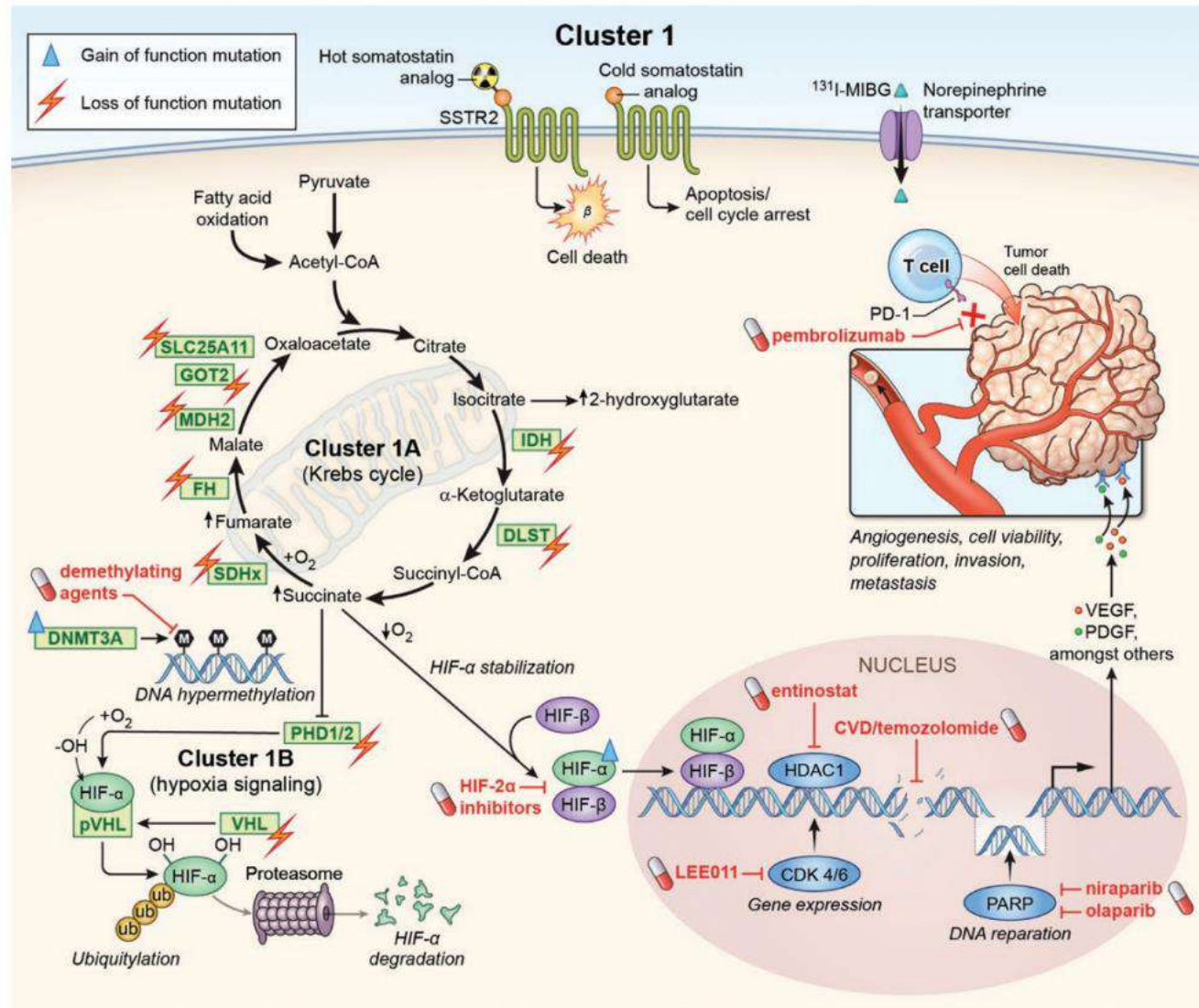
- MDH2, GOT2, SLC25A11, DLST, MET, MERTK, H3F3a, DNMT3A, KIF1B



40 % mutación germinal + 30 % mutación somática
 =
70 % relacionado con una mutación

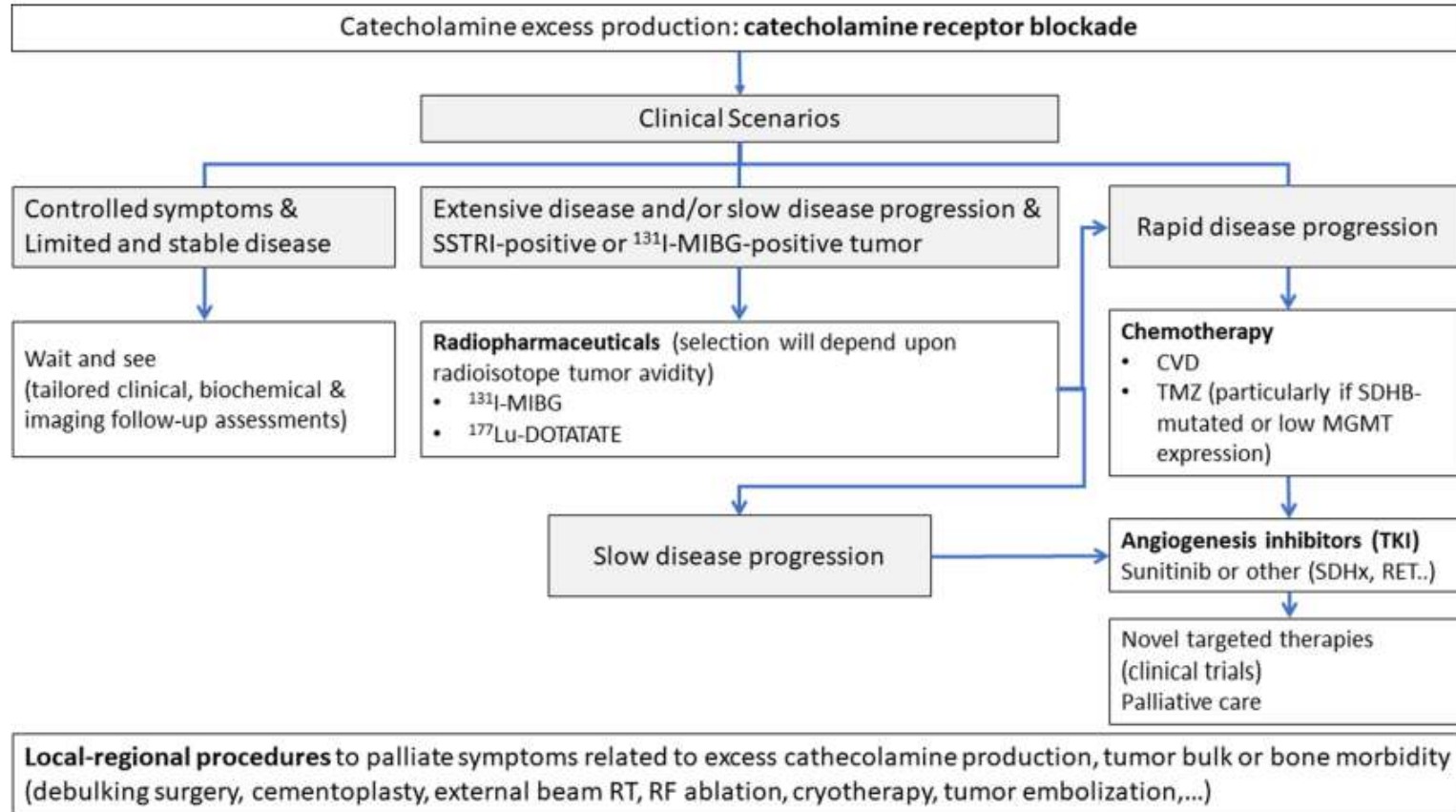
Patogenia





Nölting et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrine Reviews*, 2021, Vol. XX, No. XX, 1–41

Tratamiento



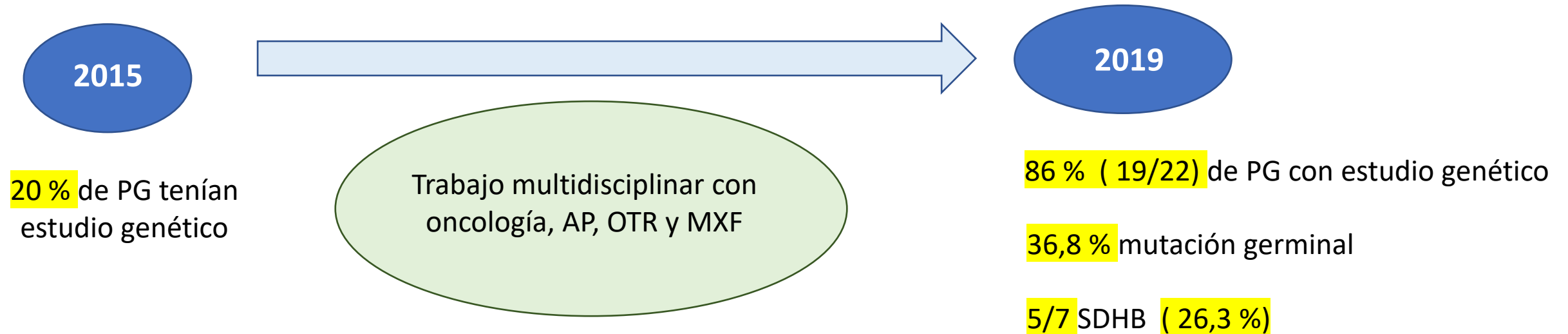


VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome hereditario a la diana terapéutica

Nuestros datos

Estudio genético de pacientes con paraganglioma



Domínguez Rabadán, R; Tous Romero, M et al.

Estudio de mutaciones germinales en pacientes con paraganglioma atendidos en hospital virgen Macarena desde 2015.

Comunicación SAEDYN 2020. Publicado en Actualidad Medica: 2020 número 811.

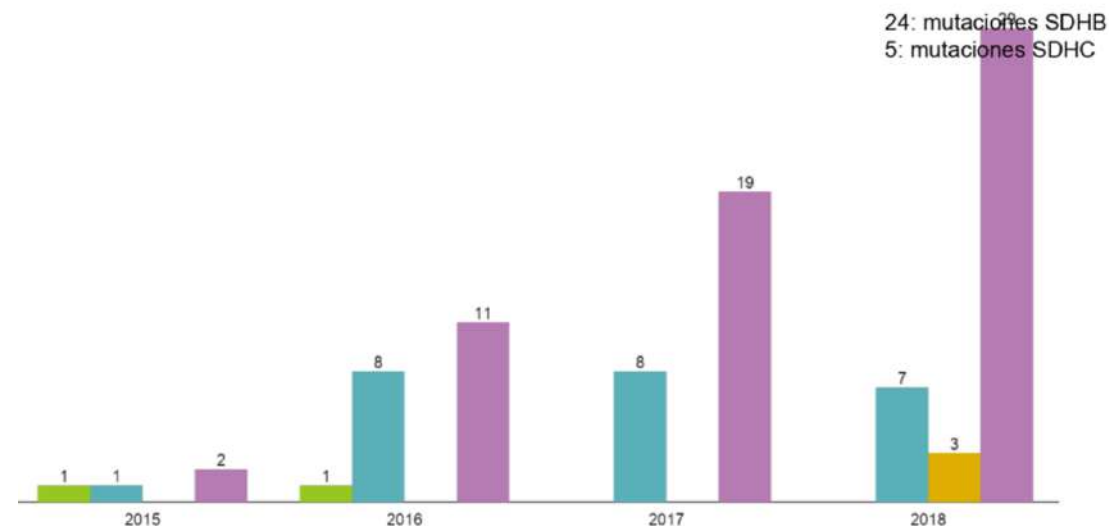
Pacientes en seguimiento con mutaciones asociadas a SDHx

PORTADORES DE MUTACIONES EN SDHX, UN NUEVO RETO CLÍNICO-ASISTENCIAL EN LAS CONSULTAS DE ENDOCRINOLOGÍA.

María Sevillano-Jiménez, Rocío Domínguez-Rabadán, María Castillo Tous-Romero, Tomás Martín Hernández, Ángel Rollón, Juan José Reina-Zoilo, M Cinta Calvo-Morón, Ana Vallejo-Benítez, Tomás F Herrero-Salado, María Asunción Martínez-Brocca.

Asistencia a consulta

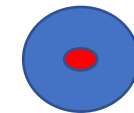
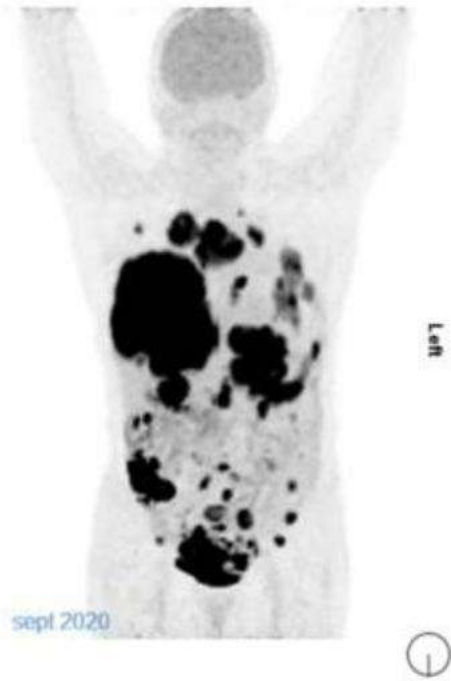
■ CI ■ CRIBADO ■ PG SIN ESTUDIO ■ TOTAL



SAEDYN, 2019

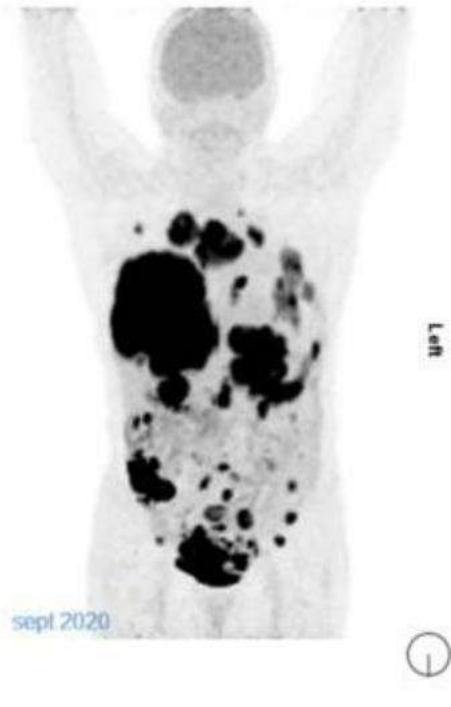
2 → 29 pacientes
pacientes en 3 años

(c.1-?_72+?del)

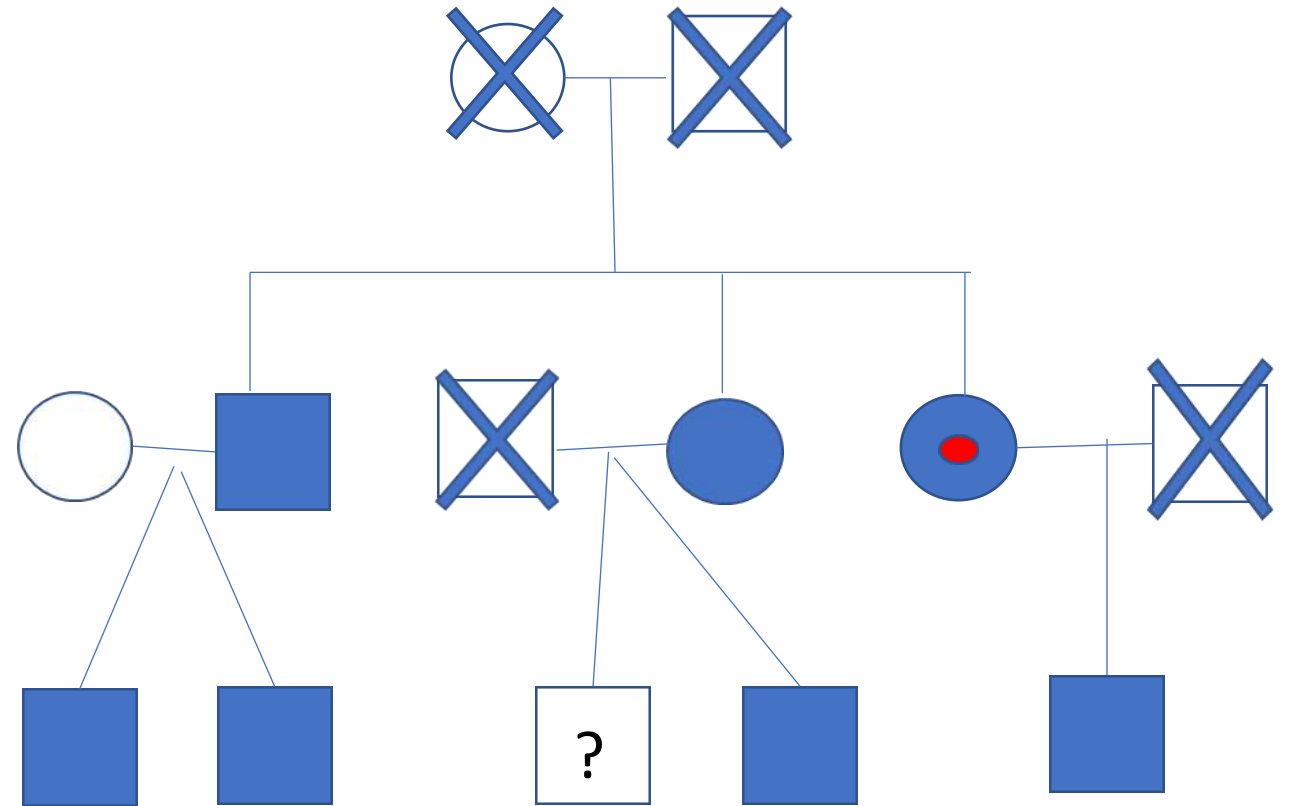




Left

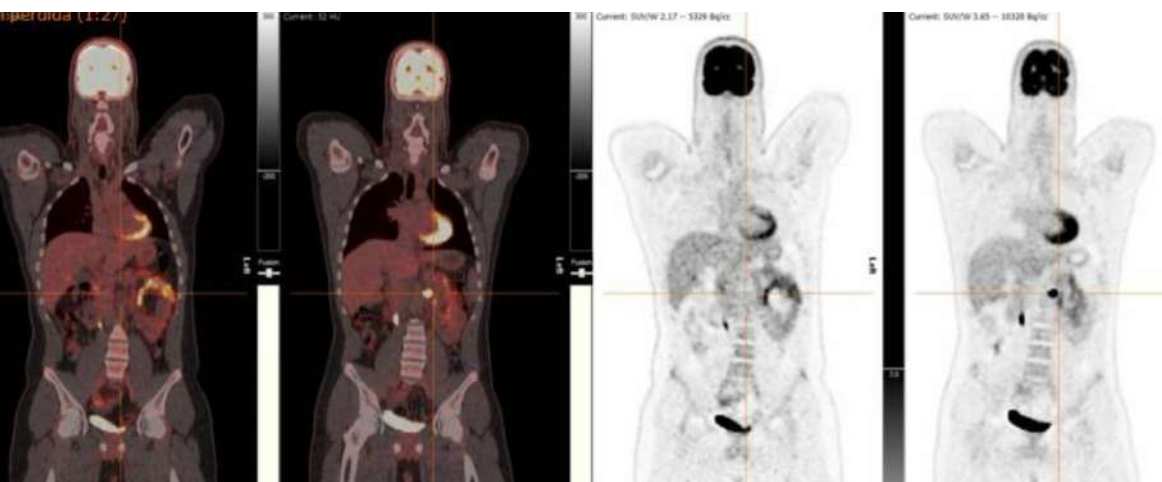
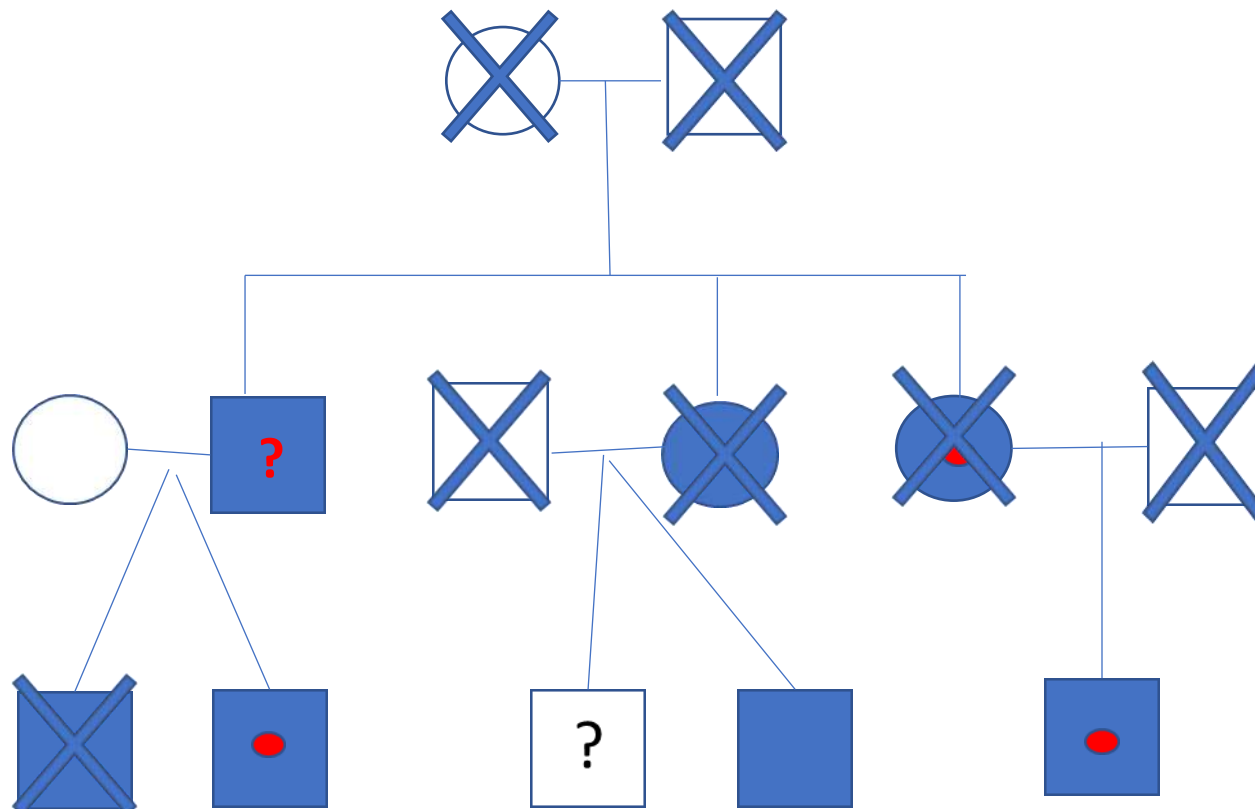


Left





- CATECOLAMINAS EN ORINA DE 24H (PREOPERATORIAS):
 Adrenalina 15.6 mcg/24h (1.7 - 22.4)
 Noradrenalina 1625.0 mcg/24h (12.1 - 85.5)
 Dopamina 589.0 mcg/24h (< 498.0)
 Acido Vanil-mandélico 33.5 mg/24h (1.8 - 6.7)
 Acido Homovanílico 5.8 mg/24h (< 6.2)
 Acido 5-Hidroxi-indolacético 5.1 mg/24h (0.7 - 8.2)
 Metanefrina 178.0 mcg/24h (64.0 - 302.0)
 Nor-Metanefrina 5786.0 mcg/24h (162.0 - 527.0)
 3-metoxitiramina 415.0 mcg/24h (103.0 - 434.0)



SDHB

- Se ha encontrado 36 % de los PG metastásicos.
- 60 % de PG abdominal, 40 % cervical y 20 % múltiples tumores.
- Edad media: 30 años.
- 50 % de los pacientes con PG con SDHB tiene enfermedad metastásica
- ↓ Penetrancia en las últimas series: 50 % a los 50 años → 22 % a los 60 años.
- Factor de mal pronóstico ¿?

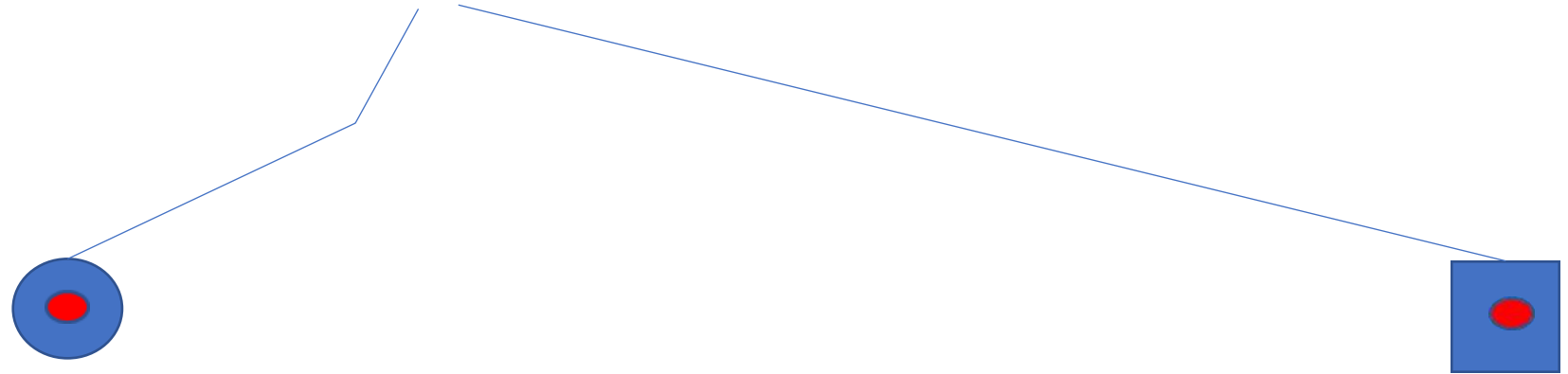
Hescot S, et al. . Prognosis of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma (MAPP-Prono Study): A European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. J Clin Endocrinol Metab, June 2019, 104(6):2367–2374



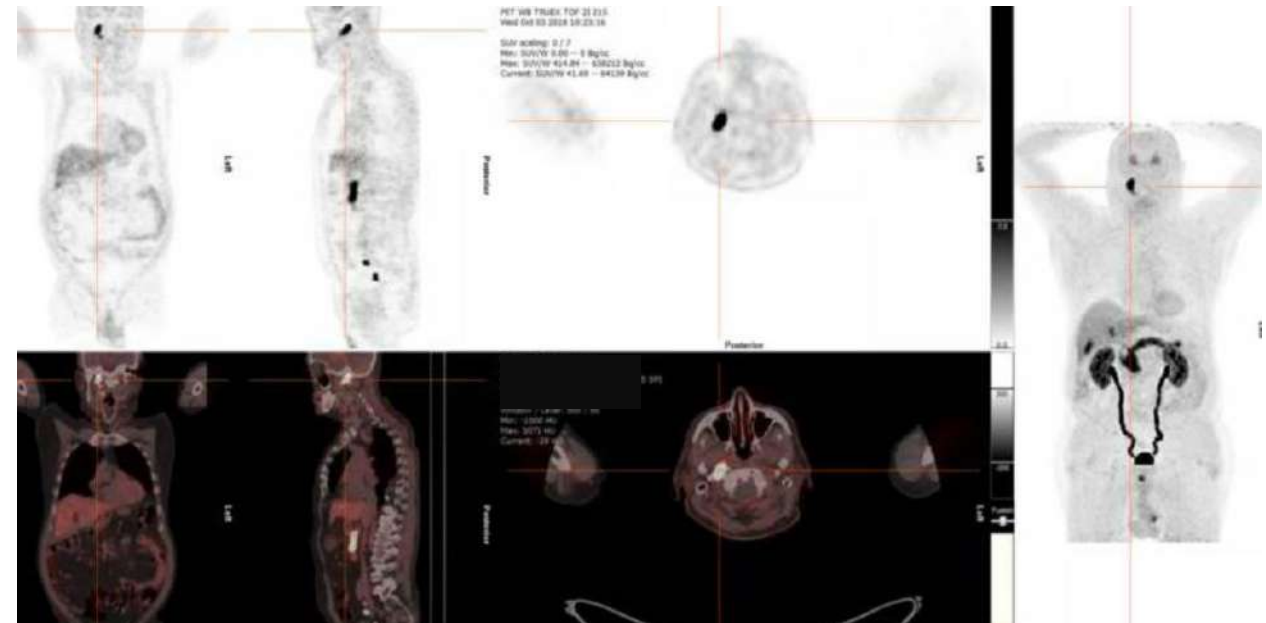
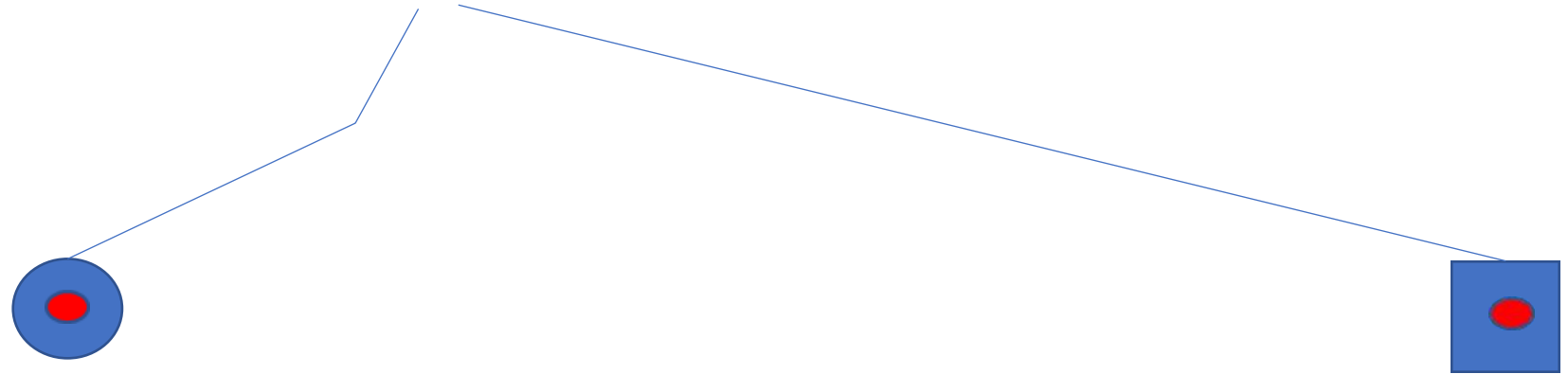
VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome hereditario a la diana terapéutica

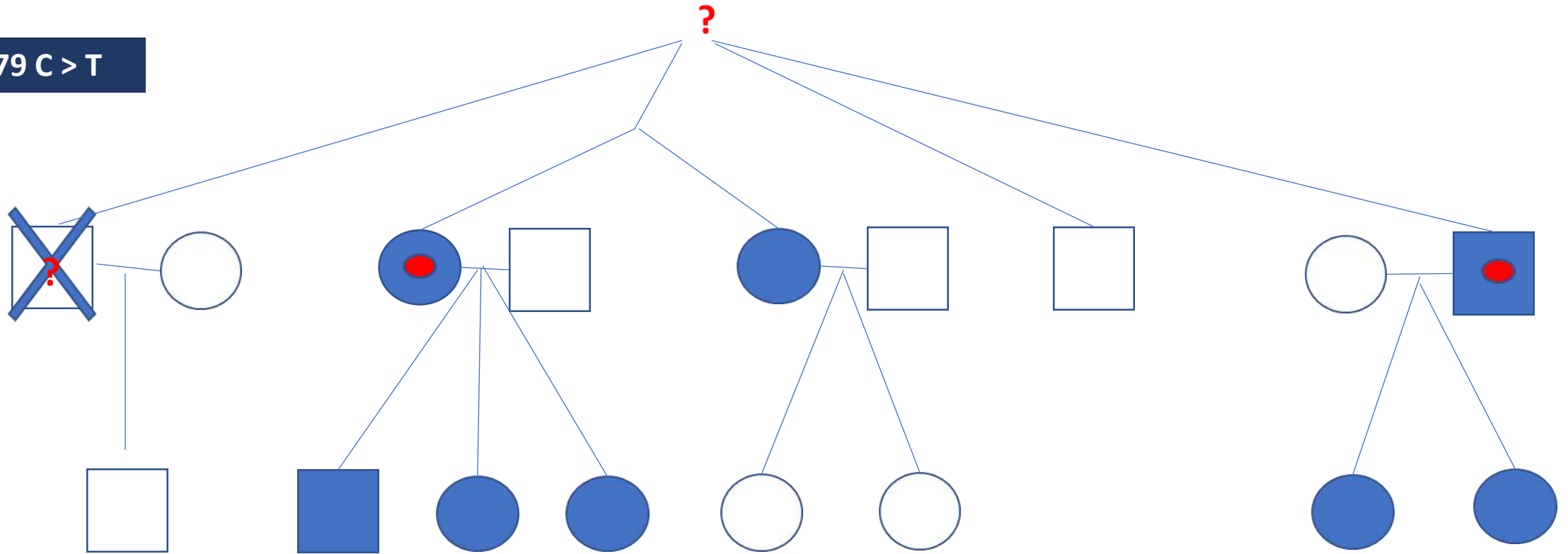
C79 C>T



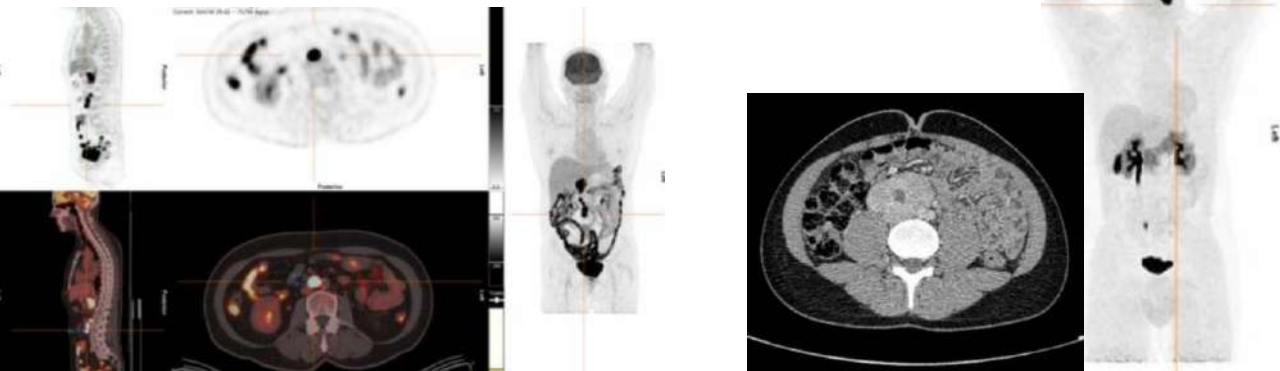
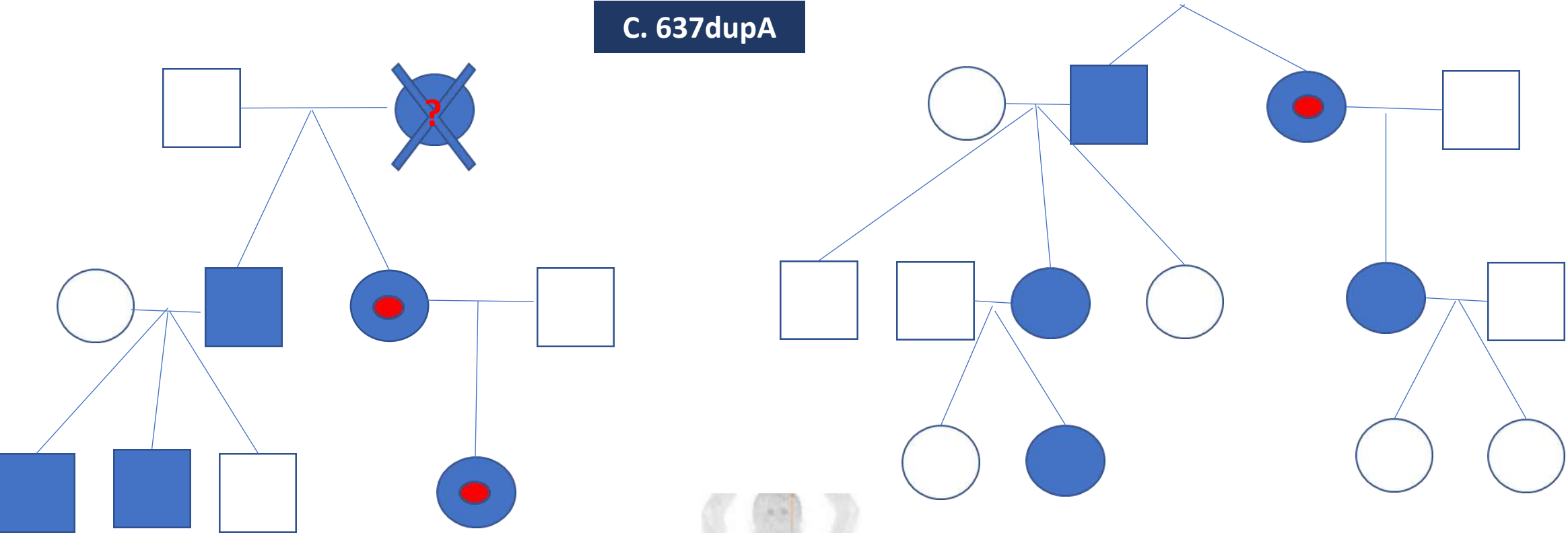
C79 C>T



C79 C>T



C. 637dupA



Resultados SDHB (n=50)

Sexo



- **Edad al diagnóstico:** 46,5 ± 17,7 años [Rango de 11 a 75]
- **Tiempo de seguimiento:** 25,9 ± 16,7 meses [Rango de 4 a 58]

Mutación familia	Nº miembros
c.79C>T (p.Arg27*)	12
c.637dupA, p.(Met213Asnfs*9)	10
c.761C>T (p.Pro254Leu)	10
c.1-?_72+?del	5
c.293G>A, p.(Cys98Tyr)	4
c.136C>T (p.Arg46*)	2
c.166_170del (p.Pro56Tyrfs*5)	2
c.725G>A (p.Arg242His)	2
c.343C>T p.(Arg115*)	1
<u>Delección</u> exón 1 SDHB (1p36)	1
c.583_585delAGC	1
11 familias	Total= 50

10 pacientes con hallazgos en relación al síndrome (20%)

Localización	<ul style="list-style-type: none"> • 5 PGL abdominales • 3 PGL cervicales • 1 PGL torácico • 1 Feocromocitoma • 1 hiperplasia medular
Funcionalidad: n (%)	6 (60%) 1 abdominal y 1 torácico catecolaminas normales
Edad de presentación (años) mediana [rango]	35.2 [11-72]
Tamaño (cm) mediana [rango]	4.5 [1.1 - 10]

SEEN, 2019

Resultados screening SDHB

Penetrancia en portadores SDHB no índices: **22 %**

Penetrancia por edad

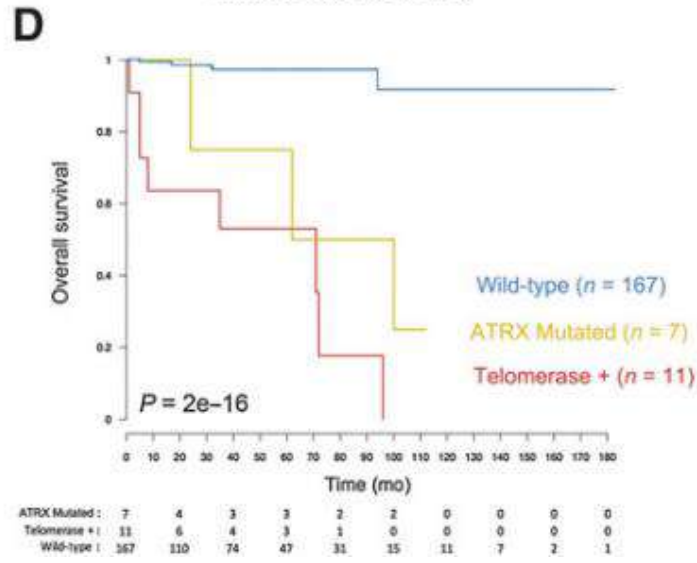
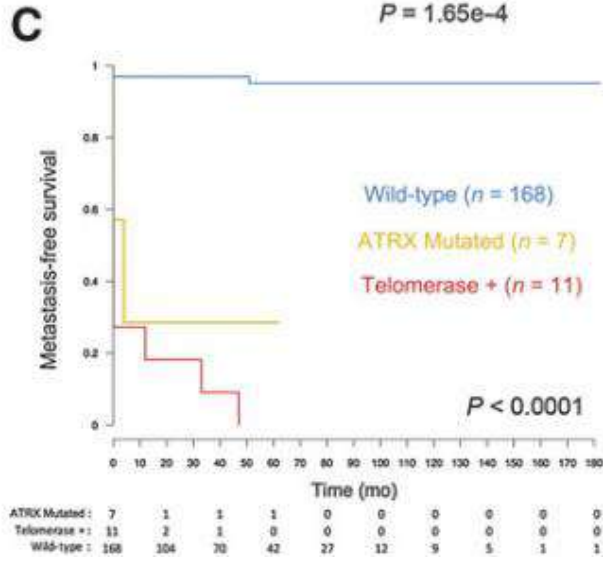
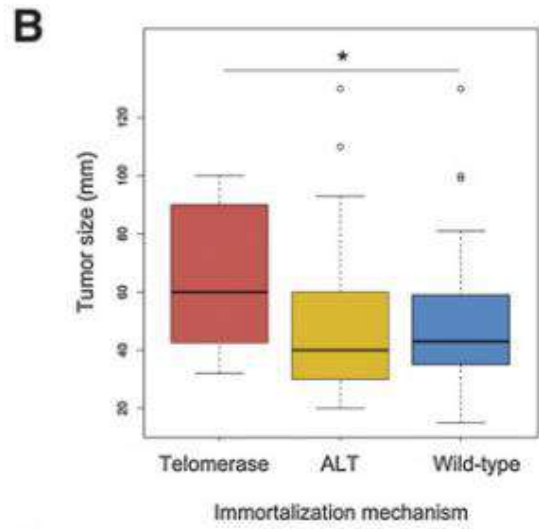
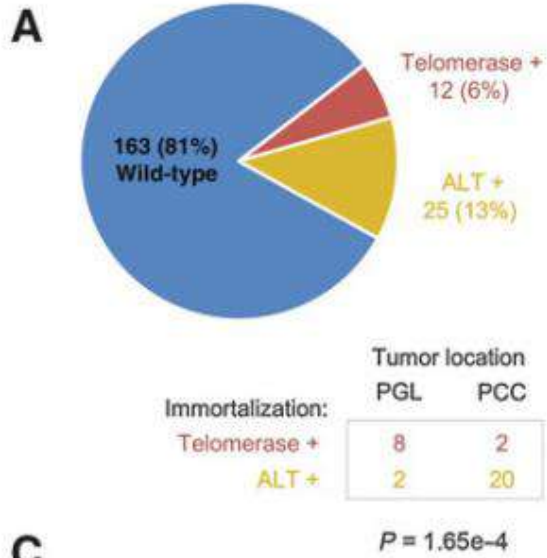
- 6 % a los 20 años
- 14 % a los 40 años
- 18 % a los 60 años
- 22 % a los 80 años

SEEN 16-18 octubre BILBAO 2019

Resultados de un protocolo multicéntrico de seguimiento de portadores no índices de mutaciones en SDH B y C

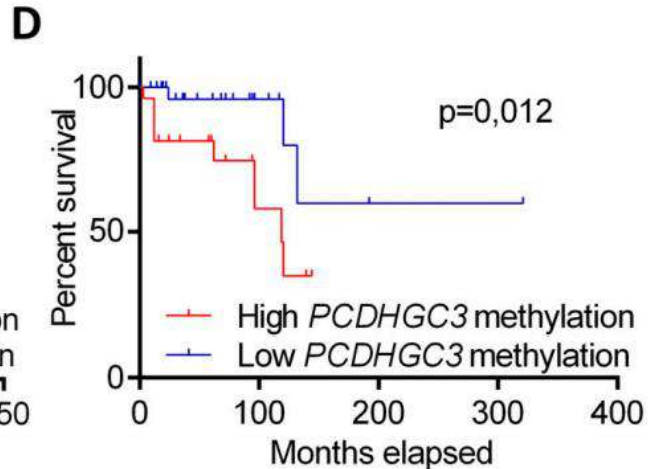
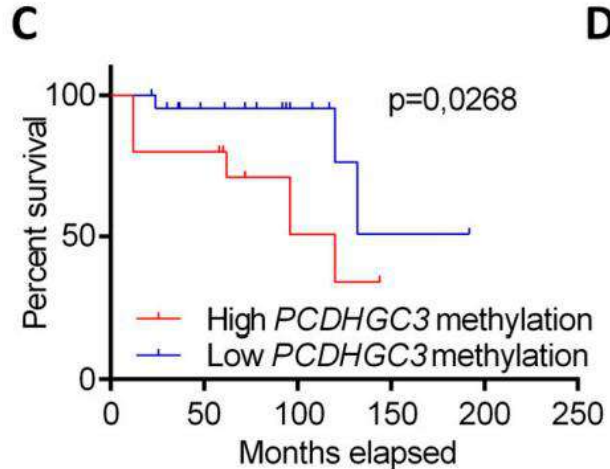
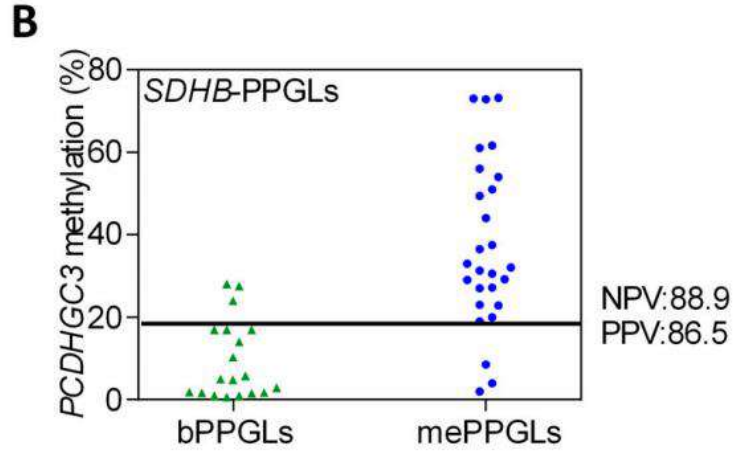
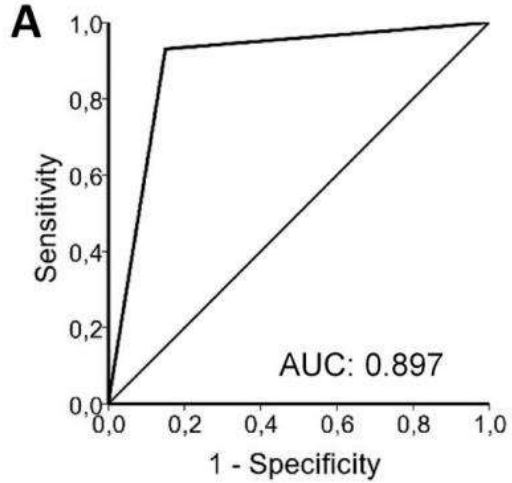
Ana Romero Lluch, María Tous Romero, Ignacio Fernández Peña, Ignacio Cuenca Cuenca, Suset Dueñas Disotuar, F. Javier García Gómez, Elena Navarro González

UGC Endocrinología y Nutrición. UGC Medicina Nuclear. H.U.V del Rocío, Macarena y Valme



F
F
r
v
C
e
a
E
t
r
(
e
(
v
F
f

Sylvie Job S. et al.
Telomerase Activation and ATRX Mutations Are Independent Risk Factors for Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma.
Clin Cancer Res; 25(2) January 15, 2019



Bernardo-Castiñeira C. et al . Epigenetic Dereglulation of Protocadherin *PCDHGC3* in Pheochromocytomas/Paragangliomas Associated With *SDHB* Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2019, 104(11):5673–5692



VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome hereditario a la diana terapéutica

Ideas para llevar a casa:

- Los feocromocitomas/ paragangliomas son los tumores con mayor predisposición genética.
- El conocimiento del estatus genético es clave por un diagnóstico preciso, seguimiento y pronóstico. El fenotipo está relacionado con genotipo aunque presentan gran heterogeneidad clínica.
- El aumento de conocimiento de la genética de estos tumores y la accesibilidad al estudio genético, ha permitido el diagnóstico de paraganglioma en portadores asintomáticos con formas precoces aunque con los datos actuales, y una penetrancia menor de lo descrito anteriormente, la mayoría de portadores probablemente no se beneficiarían del programa de cribado de tumores asociados al síndrome de feocromocitoma-paraganglioma hereditario.
- Es necesario mayor conocimiento de los factores que modulan la penetrancia y agresividad de estos tumores para evitar programas de cribado en pacientes que nunca desarrollarán un tumor o si lo hacen, tendrán un comportamiento benigno.



VII SIMPOSIO GETTHI

Sesión 1: Del síndrome hereditario a la diana terapéutica

¡Muchas Gracias!



#HUVMacarenatecuida



@DoctoraTous
@endo_mac