



Protocolo de estudio y despistaje de Paraganglioma/Feocromocitoma en pacientes portadores de mutaciones en SDHB, SDHC y SDHD

Autoras: Ana Romero Lluch¹, Elena Navarro González¹ y Anna Casteràs Román²
Grupo de trabajo MEN del área de conocimiento de Neuroendocrinología de la SEEN.

¹Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)

²Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona). Coordinadora del grupo MEN.

Agradecimientos

A los Doctores Suset Dueñas Disotuar, María C. Tous Romero, Ignacio Fernández Peña (Endocrinología), Ignacio Cuenca Cuenca, F. Javier García Gómez (Medicina Nuclear), Cristina Asensio y Pilar Piñero (Radiología) de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme por haber participado en el consenso, implantación y evaluación del protocolo inicial de seguimiento de los portadores SDHx en la provincia de Sevilla.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES DE PARAGANGLIOMA FAMILIAR TIPO 1-5 (PENETRANCIA EN LA LITERATURA)	4
PENETRANCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES	5
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DISPONIBLES	7
PROTOCOLO EN PACIENTES CON MUTACIÓN EN SDHB (SCREENING DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS).	11
PROTOCOLO EN PACIENTES CON MUTACIÓN EN SDHC (SCREENING DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS).....	13
PROTOCOLO EN PACIENTES CON MUTACIÓN EN SDHD (SCREENING DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS).	15
RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON MUTACIONES SDHB, C Y D QUE YA HAN DESARROLLADO MANIFESTACIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	18

INTRODUCCIÓN

Las mutaciones en los genes de Succinato Deshidrogenasa (SDH) son responsables del desarrollo de los principales Síndromes de Paraganglioma (PGL) y Feocromocitoma (FEO) familiar. Los genes del complejo SDH se consideran genes supresores tumorales, y las mutaciones en ellos predisponen al desarrollo de PGL, FEO y más raramente otros tumores (renales, hipofisarios, gastrointestinales...). Se trata de síndromes relativamente poco conocidos dada su baja prevalencia en la población, por lo que en la actualidad los protocolos de estudio y seguimiento de los pacientes con estas mutaciones no están bien establecidos. Resulta esencial disponer de protocolos individualizados para cada tipo de mutación, cuyas manifestaciones son diferentes, con el objetivo de detectar la enfermedad precozmente sin someter al paciente a exploraciones excesivas o innecesarias, minimizando así las complicaciones y la ansiedad de la persona.

Desde el grupo MEN hemos trabajado en la elaboración de un protocolo nacional que pueda guiar a los clínicos en el seguimiento de los portadores de las mutaciones más frecuentes en SDH (SDHB, C y D). Para ello se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura, y además de considerar protocolos propuestos por otros autores, se ha integrado la experiencia de los miembros del grupo, con una casuística importante de pacientes SDHx en seguimiento actualmente. La integración de todos estos datos ha dado fruto al protocolo que presentamos a continuación. Cabe mencionar que en la propuesta se tiene en cuenta la variabilidad de pruebas complementarias disponibles en cada centro, por lo que se da la opción adaptarlo según los recursos presentes en cada área sanitaria.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES DE PARAGANGLIOMA FAMILIAR TIPO 1-5 (PENETRANCIA EN LA LITERATURA)

Síndrome	Mutación	Prevalencia en pacientes con PGL-FEO	FEO	PGL T-A	PGL C-C	Multifocalidad	Malignidad	Carcinoma Renal	Otras manifestaciones	Penetrancia (en portadores no índices)
PGL 1	SDHD* (11q23)	5-9%	10-25%	20-25%	80%	Aprox 60%	8%	8%	- GIST - AH - Ca. Tiroides?	Si herencia paterna: 18% a los 30 años. 50% a los 50 años. 80% a los 70 años (Global 53%)
PGL 2	SDHAF2* (11q12.2)	<1% (muy raro)	ND	ND	100%	74-91%	ND	ND	ND	En portadores alelo paterno: 50% (33 años) y 100 % (50 años)- 1 familia
PGL 3	SDHC (1q23.3)	2%	3-22%	T (12%); A (5%)	Localización más frecuente (77%)	15-36%	Raro (4-5.5%)	Muy raro	-GIST	25% a los 60 años (no bien conocida, posiblemente menor)
PGL 4	SDHB (1p36.13-35)	8-10%	12-25%	50%	20-30%	20-25%	17-33%	14%	- GIST (2%) - AH (raro) - Ca. Papilar de Tiroides?	En general descrita < 30-35% (media 22%)
PGL 5	SDHA (3q29 y 5p15.33) Raro	<1%	13%	17%	70%	Raro (<10%)	Raro aunque descrita hasta 9.6%	ND	- GIST - AH	Baja (10% a los 70 años)

*Herencia Autosómica Dominante (AD) con Imprinting materno (la enfermedad sólo aparece si se hereda la mutación por la rama paterna). Resto Herencia AD. Abreviaturas: ND: No descrito; T-A: Tóraco-Abdominal; C-C: Cabeza y Cuello; SDH: Succinato Deshidrogenasa; GIST: Tumores del estroma Gastrointestinal; AH: Adenoma hipofisario

Protocolo de estudio y screening de PGL/Feocromocitoma en pacientes portadores de mutaciones en SDHB, C y D

PENETRANCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

TABLE 2 Estimated risk of PPGL and HNPGL for *SDHB* and *SDHD* carriers by age 5, 10, 16 and 18 y, respectively, in data from Andrews et al⁶⁵

SDHx subunit gene	Penetrance at age 5 y		Penetrance at age 10 y		Penetrance at age 16 y		Penetrance at age 18 y	
	PPGL	HNPGL	PPGL	HNPGL	PPGL	HNPGL	PPGL	HNPGL
<i>SDHB</i> n = 598	0.17% [95% CI 0.0-0.51]	0%	1.7% [95% CI 0.67-2.8]	0%	7.6% [95% CI 5.4-9.8]	0.38% [95% CI 0.0-0.90]	10.2% [95% CI 7.6-12.7]	0.58% [95% CI 0.0-1.2]
<i>SDHD</i> n = 137	0%	0%	0.28% [95% CI 0.0-0.82]	0%	3.1% [95% CI 0.062-6.0]	1.6% [95% CI 0.0-3.7]	7.0% [95% CI 2.5-11.3]	3.2% [95% CI 0.063-6.1]
<i>SDHB</i> ^a n = 371	0%	0%	0.28% [95% CI 0.0-0.82]	0%	1.2% [95% CI 0.023-2.4]	0%	2.2% [95% CI 0.56-3.7]	0.32% [95% CI 0.0-0.94]
<i>SDHD</i> ^a n = 67	0%	0%	0%	0%	0%	0%	6.4% [95% CI 0.13-12.3]	1.7% [95% CI 0.0-4.9]

NB. No confidence intervals are given before the first noncensored event (if no children in the cohort have experienced tumours by the age specified).

HNPGL, head and neck paraganglioma; PPGL, pheochromocytoma and paraganglioma.

^aNonproband gene carriers only (proband excluded from analysis).

Extraído de: Wong MY et al. Clinical Practice Guidance: Surveillance for pheochromocytoma and paraganglioma in paediatric succinate dehydrogenase gene mutation carriers. Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Apr;90(4):499-505.

Protocolo de estudio y screening de PGL/Feocromocitoma en pacientes portadores de mutaciones en SDHB, C y D

TABLE 3 Youngest age at diagnosis for SDH-related tumours categorized by SDH-subunit mutation and site of tumour formation, in published cohorts

Site of disease	SDHB	SDHD	SDHC	SDHA	SDHAF2
Phaeochromocytoma	9	5	46	15	NS
Abdominal PGL	6	13	12	12	NR
HNPGL	9	12	13	33	20
Thoracic PGL	10	12	17	34	NS
Pelvic/Bladder PGL	16	43	NR	41	NR
RCC	15	45	20	54	NR
GIST	16	7	13	31	NR
Adrenal neuroblastoma	5				
Metastatic disease	9	13	34	23	NR

NR, none reported; NS, not stated; PGL, paraganglioma; SDH, succinate dehydrogenase; RCC, renal cell carcinoma, GIST, gastrointestinal stromal tumour

Extraído de: Tufton N et al. Can subunit-specific phenotypes guide surveillance imaging decisions in asymptomatic SDH mutation carriers? Clin Endocrinol (Oxf). 2019 Jan;90(1):31-46.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DISPONIBLES

1. EXÁMEN CLÍNICO:

La entrevista clínica y exploración física resultan esenciales para detectar posibles síntomas de producción adrenérgica/noradrenérgica (HTA, hipotensión, palpitaciones, hipersudoración...) o síntomas compresivos por el tamaño tumoral (hipoacusia, cefalea, acúfenos, sensación de masa...). En cualquier caso, gran parte de los PGL-FEO, especialmente si su tamaño es pequeño, van a ser asintomáticos, por lo que no sirve aisladamente como cribado, aunque puede darnos una orientación diagnóstica.

2. BIOQUÍMICO:

A. Determinación de metanefrinas, normetanefrinas y 3-Metoxitiramina (3-MT) en orina de 24 horas o plasma:

- Habitualmente los PGL de cabeza y cuello (parasimpáticos) NO son productores Sólo un 5-10% del total son productores. En caso de estar estos metabolitos elevados en un PGL de cabeza y cuello, nos podrían indicar la presencia sincrónica de un PGL simpático o un feocromocitoma.
- PGL abdomino-pélvicos: lo habitual es elevación de normetanefrinas (raro metanefrinas).
- PGL asociados a SDHB y SDHD: productores de normetanefrinas ± Dopamina.
- En caso de FEO se suelen elevar las metanefrinas.
- La 3-MT es un metabolito de la dopamina. Su determinación es de especial utilidad en pacientes portadores de mutaciones en SDH. En determinadas series han constatado una elevación de metoxitiramina en el 72% de los PGL asociados a SDHB y en el 67% de los PGL asociados a SDHD. Confiere valor pronóstico (la producción dopaminérgica se asocia a peor pronóstico) y su valor correlaciona bien con el volumen tumoral.
- Si la determinación se hace en plasma, se debe hacer tras 30 minutos de reposo en decúbito supino, tras una noche de ayuno.
- Tanto para la determinación en plasma como en orina de 24h se requieren unas normas. En general hay que tener en cuenta que varios fármacos pueden alterar el valor de los metabolitos de las catecolaminas, al igual que ciertos alimentos, por lo que se recomienda facilitar al paciente dichas normas previo a la determinación.

- Por sí solas también resultan insuficientes como prueba de cribado (suelen ser negativas en PGL parasimpáticos y en tumores indiferenciados).

B. Determinación de Cromogranina A (CgA): se trata de un marcador general de Tumores Neuroendocrinos. Su principal desventaja es que es muy inespecífico. Por tanto, su utilidad es limitada para predecir la presencia de PGL-FEO en pacientes con mutaciones en SDH (como prueba de screening). Un estudio reciente refleja que sí puede ser útil como valor predictivo negativo en pacientes SDHB, cuando muestra un valor normal. También puede tener utilidad en el seguimiento postquirúrgico de pacientes con PGL-FEO, cuyas catecolaminas eran negativas prequirúrgicamente, pero que si tenían elevación de la CgA (recomendable solicitar preoperatoriamente en pacientes con catecolaminas negativas).

3. PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN Y DE ESTUDIO PREOPERATORIO:

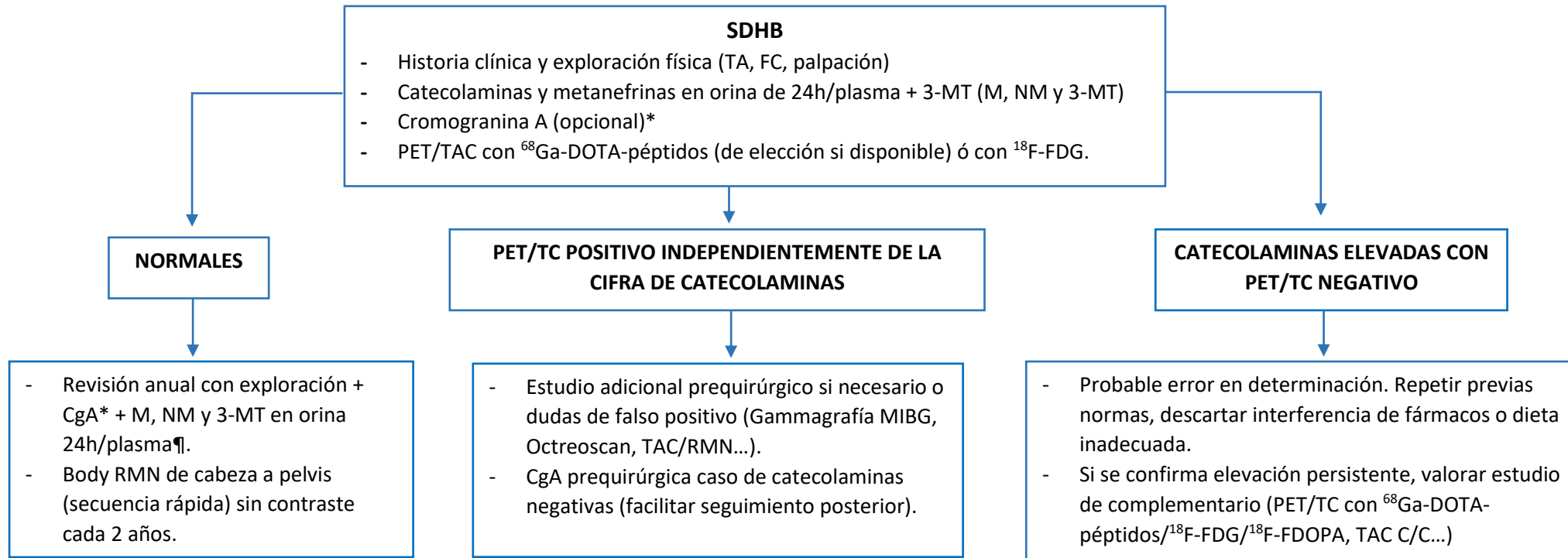
- Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN):
 - Ampliamente utilizadas como prueba de evaluación inicial.
 - RMN: mayor sensibilidad en tumores de cabeza y cuello, siendo complementaria la TC sólo si queremos definir invasión ósea. Ventaja de la RMN: ausencia de radiación, en pacientes que requerirán screening de por vida por ser SDHx positivos. Dado que los tumores pueden aparecer desde la base craneal hasta la pelvis, se recomienda emplear para screening en portadores asintomáticos body RMN de secuencia rápida sin contraste (pues la RMN convencional de cuerpo entero implicaría un tiempo en el equipo demasiado elevado para la tolerabilidad e incompatible con la asistencia clínica). Ya existen estudios que demuestran su efectividad en programas de seguimiento de pacientes con mutaciones en SDH. La RMN con difusión (DWI-MR) ha demostrado alta sensibilidad para detectar lesiones pequeñas en estudios preliminares de pacientes portadores SDH.
 - TC: mejor resolución espacial en tórax, abdomen y pelvis. Recomendable una vez conocemos la existencia de lesiones, para mejor identificación y ver relación con estructuras vecinas.
- Ecografía doppler: útil en el diagnóstico y seguimiento de los PGL del glomus carotídeo.

- Angiografía: útil para definir la anatomía vascular de cara a la planificación preoperatoria, no como prueba de diagnóstico inicial.
- MIBG- I ¹²³ (Gammagrafía con Metayodobenzilguanidina):
 - Gran especificidad, pero baja sensibilidad (especialmente en los PGL de cabeza y cuello), por lo que no es una buena prueba de screening inicial. El 50% de los PGL malignos muestran un descenso en la captación de MIBG- I ¹²³
 - Utilidad: estudio preoperatorio en pacientes con Feocromocitomas >6 cm o sospecha de PGL/Feocromocitoma metastásico, pues de ser positiva tendría implicaciones terapéuticas (futuro tratamiento con I ¹³¹). Puede dar el diagnóstico en caso de TAC/RMN negativas.
- Gammagrafía de receptores de somatostatina (Octreoscan): mayor sensibilidad que la MIBG.
 - Estudio 2013 (Referencia 11): Sensibilidad de estudio anatómico (TAC o RM) + Octreoscan = 91.7% en SDH D,C y B + (casos índices y portadores no índices, 238 pacientes).
 - Su positividad puede tener implicaciones terapéuticas en caso de enfermedad metastásica (utilización de DOTA péptidos marcados con Lutecio, Indio o Itrio).
- PET ó PET/TC :
 - PET- ¹⁸F-FDG: mayor sensibilidad que RMN/TAC/MIBG para detección de enfermedad metastásica. De especial indicación en pacientes con PGL asociado a SDHB, por alta tasa de metástasis a distancia (hasta 33%), siendo el estudio de extensión obligado si ya se ha desarrollado un PGL-FEO. A pesar de que la mayoría de los PGL-FEO son benignos y de lento crecimiento, la mayoría de tumores son ávidos a la ¹⁸F-FDG.
 - PET- ¹⁸F-FDOPA: alta capacidad para detectar lesiones pequeñas. Prueba de elevada sensibilidad (>90%) en el estudio de PGL esporádicos y asociados a mutaciones en la SDH, especialmente si la localización es en cabeza y cuello (80% en abdominales).
 - PET- ⁶⁸Ga-DOTA-péptidos: aunque existen escasos estudios publicados en el seno de pacientes con mutaciones en SDHx, se trata posiblemente de la exploración más sensible para el estudio de TNE. Un estudio reciente (26) demostró un incremento significativo de la rentabilidad diagnóstica de esta explotación vs la RMN o el TAC (mayor sensibilidad y especificidad). Existen estudios que demuestran un ligero incremento de la sensibilidad respecto al PET con ¹⁸F-FDG (29,34,36,37) para la detección de PGL-FEO. El problema principal es la escasa disponibilidad del radiofármaco en la mayoría de los centros hospitalarios.

Imaging modality	Primary (non-metastatic)		Adrenal PHEO	Extra-adrenal PGL	Head/neck PGL	SDHx carriers	Metastatic	SDHB metastatic	Non-SDHB metastatic	Bone metastases
	Sensitivity	Specificity								
CT/MRI	66-100%	40-90%	---	---	80-92%	85.7-87.5%	45-100%	78-96%	71%	37.8-96%
FDA PET	77-88%	90%	---	---	40-46%	---	76-97%	76-88%	76%	79-100%
FDG PET	58-88%	90%	---	---	69-80%	---	74-91.4%	74-100%	62-67.3%	76-93.7%
FDOPA PET	67-93%	95-100%	93.9%	47.1-90%	96.5-100%	---	45-100%	20-45%	93%	---
MIBG	52-87%	75-100%	85-87%	58-67%	18-50%	42.70%	38-92.4%	44-80%	59-66%	20.75-76%
Octreoscan	25-54%	75%	---	---	64-100%	69.50%	68.5-88.9%	59-81%	---	---
⁶⁸ Ga-DOTA peptides	80-100%	85.7%	---	---	100%	60%	91.70%	---	---	100%

Sensibilidad y Especificidad de las diferentes pruebas. Extraído de: Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management, and Treatment. Curr Probl Cancer. 2014 ; 38(1): 7-41

PROTOCOLO EN PACIENTES CON MUTACIÓN EN SDHB (SCREENING DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS).



M: Metanefrina; NM: Normetanefrina; 3-MT: 3-Metoxitiramina; CgA: Cromogranina A; RMN: Resonancia Magnética nuclear; VR: Valores de Referencia C/C: con contraste.

*Determinación de CgA inicial a criterio clínico. Sí recomendada caso de identificarse una o más lesiones si las catecolaminas son negativas

¶ Si en screening anual hay elevación de catecolaminas o sospecha clínica de PGL/FEO, solicitar estudio preferiblemente con PET/TC con ⁶⁸Ga-DOTA-péptidos/ ¹⁸F-FDG según disponibilidad.

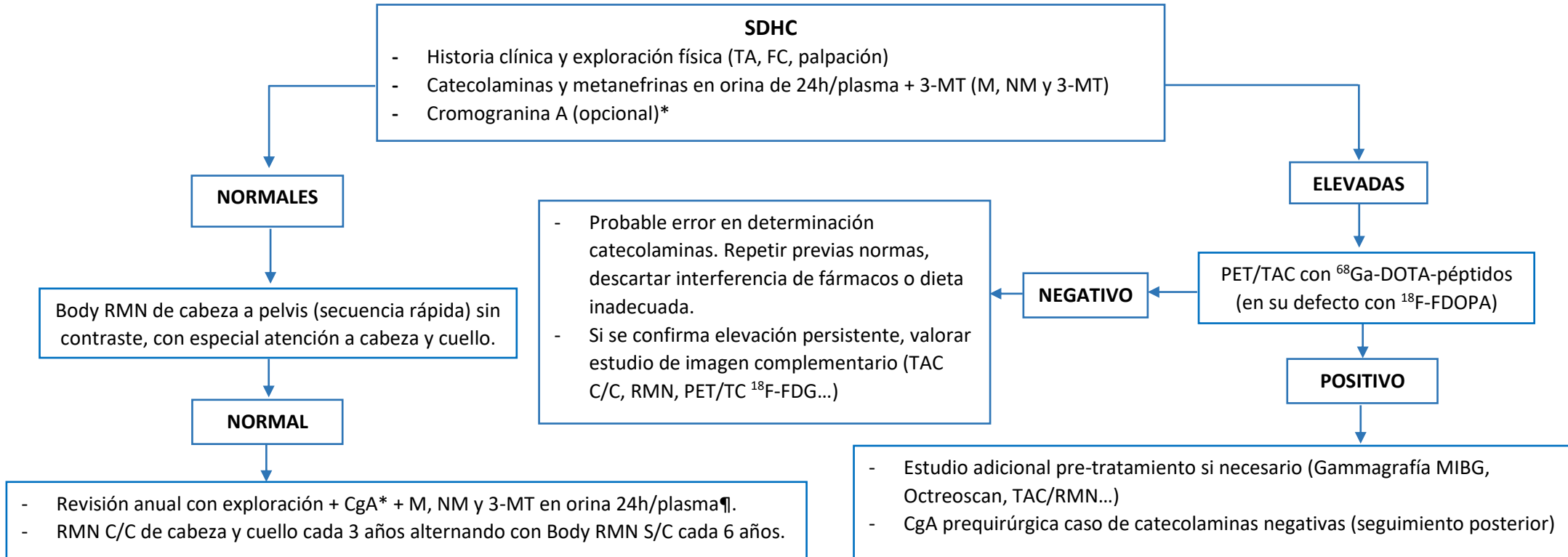
- **Edad de inicio:**

- En mayores de 15 años, se aplica el protocolo reflejado.
- En niños: Comenzar a los 5 años, solo con exploración física + screening bioquímico (catecolaminas ± CgA) anual. A partir de los 10 años se recomienda añadir estudio morfológico preferiblemente con Body-RMN (evitar radiación) cada 2-3 años.

- **Justificación del protocolo:**

- El PET/TC con ^{18}F -FDG se considera la prueba más sensible de la que dispone en la mayoría de los centros para el diagnóstico de FEO-PGL asociados a SDHB, asociando como ventaja adicional su alta capacidad para detectar lesiones metastásicas/adenopatías patológicas. Por ello, dado que la mutación SDHB se considera agresiva en cuanto a posibilidad de malignidad creemos justificado un primer screening con esta prueba al conocer el estado de portador de la mutación (mayor sensibilidad que RMN). Una vez descartada enfermedad inicial, se recomienda cribado con Body RMN cada 2 años, en consonancia con otros protocolos y para evitar radiación en pacientes que requieren screening de por vida.
- En caso de disponibilidad de PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos, a la vista de los estudios publicados, sería la prueba ideal de screening inicial.
- Consideramos que el cribado se debe aplicar a todos los portadores de la mutación SDHB, independientemente de su relación con el caso índice. Algunos protocolos defienden la realización del screening solo en familiares de primer grado, pero en varias series publicadas y teniendo en cuenta datos propios, puede existir enfermedad relevante en familiares de segundo grado sin estar afectado el primer grado. A pesar de la penetrancia baja de la enfermedad (aproximadamente 20% en últimos estudios respecto al 70% descrito en las primeras series), la agresividad de la mutación hace necesario el cribado periódico.
- Proponemos realización de catecolaminas urinarias por ser las más usadas en nuestro medio, con sensibilidad similar a las plasmáticas y sin necesidad de reposo en decúbito supino 30 min para su determinación (difícil en práctica clínica). No obstante, en condiciones de adecuada realización, pueden sustituirse.

PROTOCOLO EN PACIENTES CON MUTACIÓN EN SDHC (SCREENING DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS).



M: Metanefrina; NM: Normetanefrina; 3-MT: 3-Metoxitiramina; CgA: Cromogranina A; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; VR: Valores de Referencia C/C: con contraste. S/C: sin contraste.

*Determinación de CgA opcional a criterio clínico. Sí recomendada caso de identificarse una o más lesiones si las catecolaminas son negativas

¶ Si en screening anual hay elevación de catecolaminas o sospecha clínica de PGL/FEO, solicitar estudio de imagen preferiblemente con PET/TAC con ⁶⁸Ga-DOTA-péptidos (ó ¹⁸F-FDOPA)

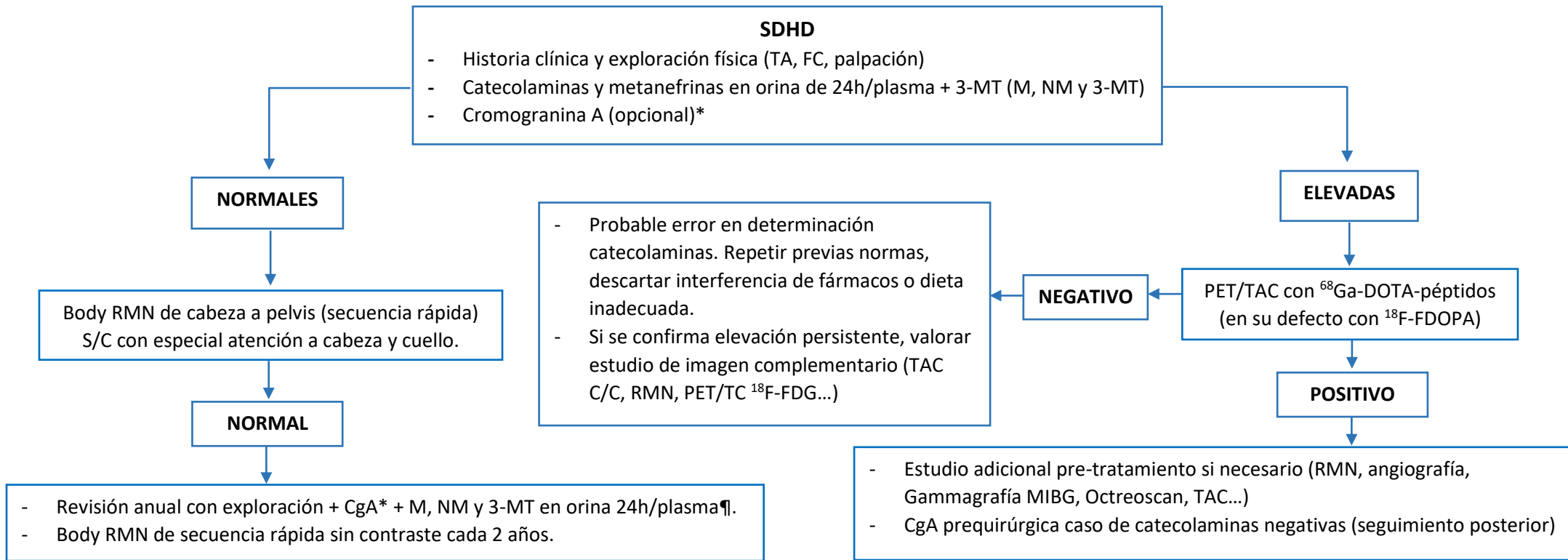
- **Edad de inicio:**

- En niños: Las manifestaciones antes de los 10 años de edad son extremadamente raras. Se recomienda comenzar el screening al menos 5 años antes de la edad de presentación más precoz en la familia o a partir de los 10 años con exploración física anual + screening bioquímico (catecolaminas en orina de 24h/plasma \pm CgA).
- En mayores de 15 años, se aplica el protocolo reflejado.

- **Justificación del protocolo:**

- La baja penetrancia de enfermedad en portadores SDHC documentada tanto en nuestra serie como en otras, así como el carácter más “benigno” de esta mutación justifica un protocolo mucho menos agresivo. Aunque la manifestación más frecuente es el desarrollo de PGL de cabeza y cuello, otras series han descrito feocromocitomas (hasta en el 22% de afectos), PGL abdominopélvicos (11%) y torácicos (4.7%), lo cual justifica un screening corporal al inicio y con cierta periodicidad.
- Consideramos que el cribado se debe aplicar a todos los portadores de la mutación SDHC, independientemente de su relación con el caso índice. Algunos protocolos defienden la realización del screening solo en familiares de primer grado, pero con muy bajo nivel de evidencia. Actualmente no existen suficientes datos para recomendarlo solamente en este grupo, en el futuro (con más evidencia) podremos precisar mejor este aspecto.
- Proponemos realización de catecolaminas urinarias por ser las más usadas en nuestro medio, con sensibilidad similar a las plasmáticas y sin necesidad de reposo en decúbito supino 30 min para su determinación (interferencia con práctica clínica). No obstante, en condiciones de adecuada realización, pueden sustituirse.
- En caso de catecolaminas positivas el PET/TC con ^{18}F -FDOPA (a falta de ^{68}Ga -DOTA-péptidos) se ha mostrado más sensible y específico que la RMN en la detección de PGL de cabeza y cuello de pequeño tamaño, así como toraco-abdominales, por lo que consideramos esta la prueba de elección si el cribado bioquímico es positivo.

PROTOCOLO EN PACIENTES CON MUTACIÓN EN SDHD (SCREENING DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS).



M: Metanefrina; NM: Normetanefrina; 3-MT: 3-Metoxitiramina; CgA: Cromogranina A; RMN: Resonancia Magnética nuclear; VR: Valores de Referencia; C/C: con contraste; S/C: sin contraste.

*Determinación de CgA opcional a criterio clínico. Sí recomendada caso de identificarse una o más lesiones si las catecolaminas son negativas

¶ Si en screening anual hay elevación de catecolaminas o sospecha clínica de PGL/FEO, solicitar estudio de imagen preferiblemente con PET/TC con ^{68}Ga -DOTA-péptidos (ó ^{18}F -FDOPA).

- **¿A quién realizar el cribado?:**

- En portadores SDHD cuando la mutación sea heredada del padre.
- Si la mutación es heredada de la madre, al ser la herencia AD con imprinting materno, teóricamente no es probable la presencia de enfermedad. No obstante, algún protocolo recomienda realizar un primer screening bioquímico y de imagen, sin necesidad de continuar si este es negativo. En base a la literatura, consideramos razonable un primer cribado si la herencia es materna con historia clínica, exploración física y estudio de catecolaminas, sin necesidad de realizar cribado adicional si no hay sospecha de enfermedad.

- **Edad de inicio**

- En niños: Las manifestaciones antes de los 10 años de edad son extremadamente raras. Se recomienda comenzar el screening al menos 5 años antes de la edad de presentación más precoz en la familia o a partir de los 10 años con exploración física anual + screening bioquímico (catecolaminas en orina de 24h/plasma \pm CgA).
- En mayores de 15 años, se aplica el protocolo reflejado.

- **Justificación del protocolo**

- Consideramos que el cribado se debe aplicar a todos los portadores de la mutación SDHD, independientemente de su relación con el caso índice, siempre que la herencia de la mutación venga de la rama paterna.
- Proponemos realización de catecolaminas urinarias por ser las más usadas en nuestro medio, con sensibilidad similar a las plasmáticas y sin necesidad de reposo en decúbito supino 30 min para su determinación (interferencia con práctica clínica). No obstante, en condiciones de adecuada realización, pueden sustituirse.
- En caso de catecolaminas positivas, el PET/TC con ^{18}F -FDOPA (a falta de ^{68}Ga -DOTA-péptidos) se ha mostrado más sensible y específico que la RMN en la detección de PGL de cabeza y cuello de pequeño tamaño, así como toraco-abdominales, por lo que consideramos esta la prueba de elección si el cribado bioquímico es positivo.

RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES CON MUTACIONES SDHB, C Y D QUE YA HAN DESARROLLADO MANIFESTACIONES

1. Estudio preoperatorio:

- SDHB: Si no realizado (caso índice o FEO-PGL detectado incidentalmente), se recomienda prequirúrgicamente estudio de extensión con ^{68}Ga -DOTA-péptidos ó ^{18}F -FDG PET/TC (1/3 asocian enfermedad metastásica).
- SDHC y D: Aunque las metástasis son infrecuentes en esta mutación, plantear la realización de PET-TC con ^{18}F -FDG ó con ^{68}Ga -DOTA-péptidos para descartar enfermedad a distancia en caso de tumores grandes, múltiples, especialmente si hay elevación de la 3-MT.
- Valorar la realización de gammagrafía con MIBG y Octreoscan si en un futuro el paciente puede requerir tratamiento con MIBG- ^{131}I o Lu 177 -DOTATATE, respectivamente (ver presencia o no de receptores).
- Caso de catecolaminas negativas, se recomienda solicitar CgA, pues facilita el seguimiento posterior.

2. Seguimiento postquirúrgico:

- Determinación de metanefrinas, normetanefrinas y 3-Metoxitiramina en orina de 24 horas:
 - Realizar primera determinación a las 4-6 semanas de la intervención (en pacientes con catecolaminas negativas preoperatoriamente, pero con CgA positiva, solicitar CgA). Si normalidad, ir espaciando las determinaciones (inicialmente cada 6 meses y anualmente a partir de los 5 años).
 - En caso de ser positivas pero en descenso, realizar nueva determinación en 4-6 semanas. Si continúan elevadas valorar persistencia mediante estudio morfológico/funcional.
- Estudios de imagen:
 - Se recomienda estudio de imagen a los 3-6 meses de la cirugía para comprobar curación/persistencia, especialmente si persiste elevación de catecolaminas o estas eran normales prequirúrgicamente.
 - En caso de curación (resección completa): seguimiento cada 6-12 meses con principalmente con RMN (TAC si preciso) durante los primeros 5 años, posteriormente seguimiento con RMN corporal cada 12-36 meses. Para los PGL carotídeos, la ecografía cervical puede ser una buena prueba de seguimiento (a alternar con la RMN).
 - En caso de persistir lesión, probablemente requiera estudio morfológico anual (comprobar estabilidad/crecimiento).

BIBLIOGRAFÍA

1. Benn DE, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ . 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Aug;22(4):T91-103.
2. Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HP, Maier W, van Nederveen FH, Suárez C et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head Neck*. 2014 Jun;36(6):907-16
3. Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo A.P. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat. Rev. Endocrinol*. 11, 101–111 (2015)
4. Else T, Marvin M.L, Everett J.N, Gruber S.B, Arts H.A, et al. The Clinical Phenotype of *SDHC*-Associated Hereditary Paraganglioma Syndrome (PGL3). *J Clin Endocrinol Metab*, August 2014, 99(8):E1482–E1486.
5. Capatina C, Ntali G, Karavitaki N, Grossman A.B. The management of head-and-neck paragangliomas. *Endocrine-Related Cancer*. 2013. 20. R 291-R305.
6. Lenders J.W.M, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe S.K.G et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1915-1942. 2014.
7. Taïeb D, Kaliski A, Boedeker C.C, Martucci V, Fojo T et al. Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocrine Reviews* 35: 795-819. 2014.
8. Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-Related Cancer* (2011) 18 R253–R276
9. UpToDate Sept 2015. Paragangliomas: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and histology.

10. Castinetti F, Kroiss A, Kumar R, Pacak K, Taieb D. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Imaging and imaging - based treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Aug; 22(4):T135-45.
11. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, Halimi P et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):E162-73.
12. Bacca A, Chiacchio S, Zampa V, Carrara D, Duce V, Congregati C, Simi P et al. Role of 18F-DOPA PET/CT in diagnosis and follow-up of adrenal and extra-adrenal paragangliomas. *Clin Nucl Med*. 2014 Jan; 39(1):14-20.
13. Jasperson KW, Kohlmann W, Gammon A, Slack H, Buchmann L, Hunt J et al. Role of rapid sequence whole-body MRI screening in SDH-associated hereditary paraganglioma families. *Fam Cancer*. 2014 Jun;13(2):257-65.
14. Lepoutre-Lussey C, Caramella C, Bidault F, Déandreis D, Berdelou A, Al Ghuzlan A et al. Screening in asymptomatic SDHx mutation carriers: added value of ¹⁸F-FDG PET/CT at initial diagnosis and 1-year follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 May;42(6):868-76.
15. Eisenhofer G, Lenders J, Timmers H, Mannelli M, Grebe S.K., Hofbauer L.C et al. Measurements of Plasma Methoxytyramine, Normetanephrine and Metanephrine as Discriminators of Different Hereditary forms of Pheochromocytoma. *Clin Chem*. 2011 March ; 57(3): 411–420.
16. Martucci V.L, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management, and Treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014 ; 38(1): 7–41
17. Muth A, Crona J, Gimm O, Elmgren A, Filipsson K, Stenmark Askmalm M et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med*. 2019 Feb;285(2):187-204.
18. Daniel E, Jones R, Bull M, Newell-Price J. Rapid-sequence MRI for long-term surveillance for paraganglioma and phaeochromocytoma in patients with succinate dehydrogenase mutations. *Eur J Endocrinol*. 2016 Dec;175(6):561-570.

19. Tufton N, Shapiro L, Srirangalingam U, Richards P, Sahdev A, Kumar AV et al. Outcomes of annual surveillance imaging in an adult and paediatric cohort of succinate dehydrogenase B mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Feb;86(2):286-296.
20. Romero Lluch A, Tous Romero M, Fernández Peña I, Cuenca Cuenca I, Dueñas Disotuar S, García Gómez F.J, Navarro González E. Resultados de un protocolo multicéntrico de seguimiento de portadores no índices de mutaciones en SDH B y C. 60 Congreso SEEN. Bilbao 16-18 Octubre 2019. Comunicación oral.
21. Tufton N, Sahdev A, Drake WM, Akker SA. Can subunit-specific phenotypes guide surveillance imaging decisions in asymptomatic SDH mutation carriers? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jan;90(1):31-46.
22. Thompson MJ, Parameswaran V, Burgess JR. Clinical utility of chromogranin A for the surveillance of succinate dehydrogenase B- and succinate dehydrogenase D-related paraganglioma. *Ann Clin Biochem*. 2019 Jan;56(1):163-169.
23. Cavenagh T, Patel J, Nakhla N, Elstob A, Ingram M, Barber B et al. Succinate dehydrogenase mutations: paraganglioma imaging and at-risk population screening. *Clin Radiol*. 2019 Mar;74(3):169-177.
24. Wong MY, Andrews KA, Challis BG, Park SM, Acerini CL, Maher ER et al. Clinical Practice Guidance: Surveillance for pheochromocytoma and paraganglioma in paediatric succinate dehydrogenase gene mutation carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Apr;90(4):499-505.
25. Tufton N, White G, Drake WM, Sahdev A, Akker SA. Diffusion-weighted imaging (DWI) highlights SDHB-related tumours: A pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jul;91(1):104-109.
26. Kong G, Schenberg T, Yates CJ, Trainer A, Sachithanandan N, Iravani A et al. The Role of 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT in Follow-Up of SDH-Associated Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;104(11):5091-5099.
27. Withey SJ, Perrio S, Christodoulou D, Izatt L, Carroll P, Velusamy A et al. Imaging Features of Succinate Dehydrogenase-deficient Pheochromocytoma-Paraganglioma Syndromes. *Radiographics*. 2019 Sep-Oct;39(5):1393-1410.

28. Tufton N, Sahdev A, Akker SA. Radiological Surveillance Screening in Asymptomatic Succinate Dehydrogenase Mutation Carriers. *J Endocr Soc.* 2017 Jun 6;1(7):897-907.
29. Jha A, Ling A, Millo C, Gupta G, Viana B, Lin FI et al. Superiority of ⁶⁸Ga-DOTATATE over ¹⁸F-FDG and anatomic imaging in the detection of succinate dehydrogenase mutation (SDHx)-related pheochromocytoma and paraganglioma in the pediatric population. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 May;45(5):787-797.
30. Kornaczewski ER, Pointon OP, Burgess JR. Utility of FDG-PET imaging in screening for succinate dehydrogenase B and D mutation-related lesions. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Aug;85(2):172-9.
31. Andrews KA, Ascher DB, Pires DEV, Barnes DR, Vialard L, Casey RT et al. Tumour risks and genotype-phenotype correlations associated with germline variants in succinate dehydrogenase subunit genes *SDHB*, *SDHC* and *SDHD*. *J Med Genet.* 2018 Jun;55(6):384-394.
32. Benn DE, Zhu Y, Andrews KA, Wilding M, Duncan EL, Dwight T et al. Bayesian approach to determining penetrance of pathogenic SDH variants. *J Med Genet.* 2018 Nov;55(11):729-734.
33. Niemeijer ND, Rijken JA, Eijkelenkamp K, van der Horst-Schrivers ANA, Kerstens MN, Tops CMJ et al. The phenotype of *SDHB* germline mutation carriers: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2017 Aug;177(2):115-125.
34. Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, Kong G, Akhurst TJ, Hicks RJ, Hofman MS. (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging.* 2016 Aug 17;16(1):22.
35. Taïeb D, Hicks RJ, Pacak K. Radiopharmaceuticals in paraganglioma imaging: too many members on board? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Mar;43(3):391-3.
36. Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, Adams KT et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the Localization of Head and Neck Paragangliomas Compared with Other Functional Imaging Modalities and CT/MRI. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57(2):186-91.

37. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, Lin FI et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Sep;43(10):1784-91.
38. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016 May;174(5):G1-G10.
39. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):552-565.
40. 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: 435–444.
41. Romero Lluch A, Tous Romero M, Casteràs Román A, Paja Fano M, González Boillos M, Sánchez Sobrino P, Portillo Ortega P, Lamas Oliveira C, Navarro E, Valdés Gallego N. Penetrancia de feocromocitomas y paragangliomas en 118 portadores de variantes patogénicas de SDHB del registro de Neoplasia Endocrina Múltiple, Feocromocitomas y Paragangliomas. 62 Congreso SEEN. Sevilla 13-15 Octubre 2021. Comunicación oral.