

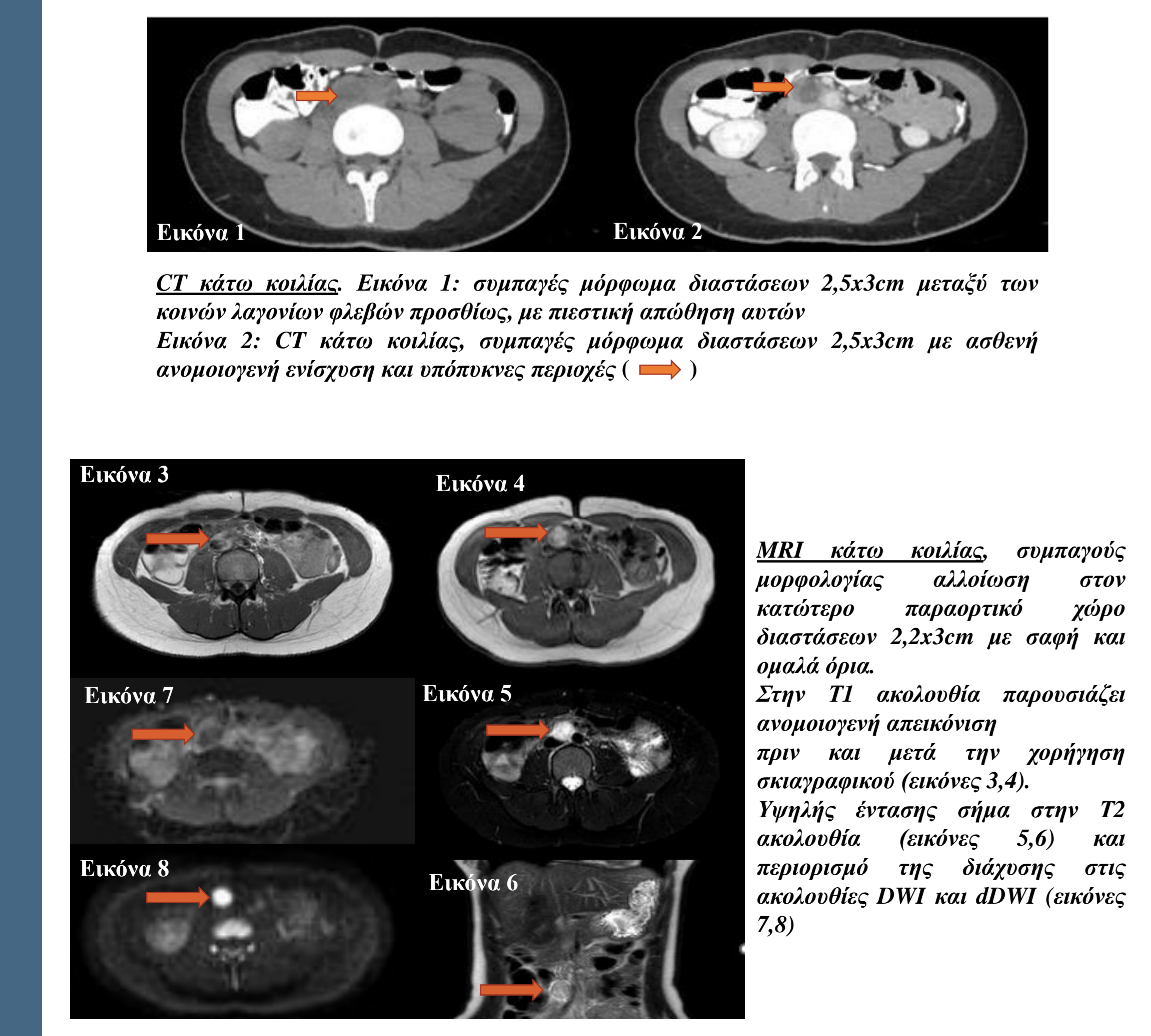
CR15.ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ SDHB ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΑΡΑΓΑΓΓΛΙΩΜΑ ΠΟΥ ΕΚΔΗΛΩΘΗΚΕ ΜΕ ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ

Χριστίνα Λυμνιάτη¹, Αμαλία Σερτεδάκη², Γιώργος Κυριακόπουλος³, Χριστίνα Κανακά – Gantenbein², Χαράλαμπος Τσεντίδης¹

¹Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού, Γ.Ν. Νίκαιας Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων», Πειραιάς, ²Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, ENDO-ERN Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης Σπάνιων Ενδοκρινολογικών Νοσημάτων Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», Α΄ Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Αθήνα, ³Παθολογοανατομικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:
 Τα παραγαγγλιώματα είναι σπάνια νευροενδοκρινή νεοπλασμάτα, που προέρχονται από τα χρωμαφινικά κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας. Εξορμούνται, από τα εξω-επινεφριδικά παραγάγγλια και διακρίνονται σε συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά. Κατατάσσονται σε τρία διαφορετικά μοριακά συμπλέγματα (clusters) ανάλογα με τις υποκείμενες γονιδιακές μεταλλάξεις σε οποιοδήποτε από τουλάχιστον 20 αναγνωρισμένα γονίδια: 1. Σύμπλοκο ψεύδο-ύποξιας, 2. Σύμπλοκο σηματοδότησης κινασών, 3. Σύμπλοκο σηματοδότησης Wnt. Οι μισές περιπτώσεις αυτών προκαλούνται από μεταλλάξεις των γονιδίων της ηλεκτρικής αφυδρογονάσης (SDHx) του συμπλόκου 1 (cluster 1: Pseudohydroxic Krebs Cycle-Related Genes and Pseudohydroxy VHL/EPAS1-Related Genes) και το 10% αυτών αφορά σε μεταλλάξεις του γονιδίου SDHB. Τα παραγαγγλιώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως δυνητικά μεταστατικές νόσοι, οπότε όλοι οι ασθενείς θεωρείται ότι διατρέχουν δια βίου τον κίνδυνο μεταστάσεων. Μεταξύ άλλων, καθοριστικός παράγοντας για την καλύτερη κλινική διαχείριση των ασθενών με παραγαγγλιώματα είναι η υποκείμενη μετάλλαξη. Επομένως, επιλογή συγκεκριμένων βιοδεικτών και μεθόδων απεικόνισης κατά τη διαγνωστική προσέγγιση, τη σταδιοποίηση, την παρακολούθηση καθώς και το θεραπευτικό πλάνο, επηρεάζονται από αυτή. Περιγράφουμε την περίπτωση ασθενούς με παραγαγγλιώματα που εκδηλώθηκε με κοιλιακό άλγος και παθολογικό παραλλαγή στο γονίδιο SDHB.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ:
 Έφηβη 17 ετών, εμφάνισε αιφνίδιο, κοιλιακό άλγος, με εντόπιση περιομφαλικά και αντανάκλαση στον δεξιό λαγόνιο βόθρο. Τόσο η αξονική (CT) όσο και μαγνητική τομογραφία (MRI) ανέδειξαν μάζα 2x3cm στον κατώτερο παραορτικό χώρο με χαρακτηριστές πιθανότατα λεμφαδενικής διόγκωσης (Εικόνες 1-8).



CT κάτω κοιλίας: Εικόνα 1: συμπαγές μάρμαρο διαστάσεων 2,5x3cm μεταξύ των κοινών λαγόνιων φλεβών προσπίθιο, με πιεστική απόθεση αυτών
 Εικόνα 2: CT κάτω κοιλίας, συμπαγές μάρμαρο διαστάσεων 2,5x3cm με ασθενή ανομοιογενή ενίσχυση και υπότοκνες περιοχές (→)
MRI κάτω κοιλίας, συμπαγούς μορφολογίας αλλοίωση στον κατώτερο παραορτικό χώρο διαστάσεων 2,2x3cm με σαφή και ομαλά όρια. Στην T1 ακολουθία παρουσιάζει ανομοιογενή απεικόνιση πριν και μετά την χορήγηση σκιαγραφικού (εικόνες 3,4). Υψηλής έντασης σήμα στην T2 ακολουθία (εικόνες 5,6) και περιορισμό της διάχυσης στις ακολουθίες DWI και dDWI (εικόνες 7,8)

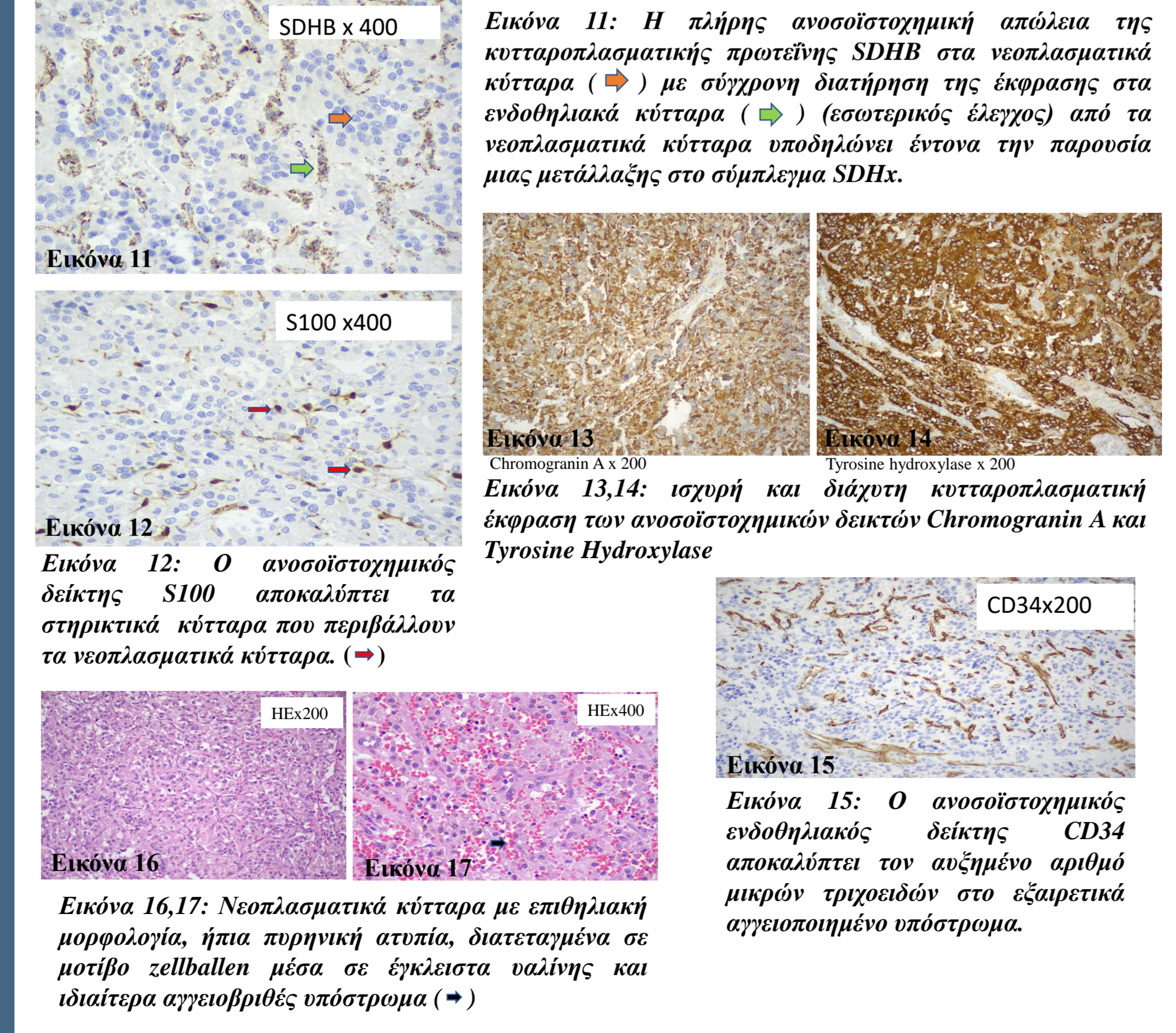
Από τον τυπικό εργαστηριακό έλεγχο δεν προέκυψαν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα και υπό γενική αναισθησία η ασθενής υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαίρεση (μέση λαπαροτομία) της μάζας (εικόνες 9, 10).

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης ήταν αιμοδυναμικά σταθερή, εκτός από ένα επεισόδιο υπερτασικής αιχμής (170/110mmHg), που αντιμετωπίστηκε με αύξηση της αναισθησίας. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν απολύτως ικανοποιητική.

Η βιοψία ωστόσο ανέδειξε χαμηλής διαφοροποίησης παραγαγγλιώματα, με αθροιστικό score κατά GAPP 7. Η ασθενής προσήλθε στο τμήμα μας για περαιτέρω έλεγχο και παρακολούθηση. Από την κλινική εξέταση δεν διαπιστώθηκαν συμπτώματα υπερέκκρισης κατεχολαμινών, όπως επίσης δεν ανέφερε κάτι αξιοσημείωτο το προηγούμενο διάστημα, εκτός από περιστασιακές κεφαλαλγίες που είχε αποδώσει σε εντατικό πρόγραμμα μελέτης. Ο εργαστηριακός έλεγχος για κατεχολαμίνες και νεοπλασματικούς δείκτες ήταν εντός φυσιολογικών ορίων (πίνακας 1).

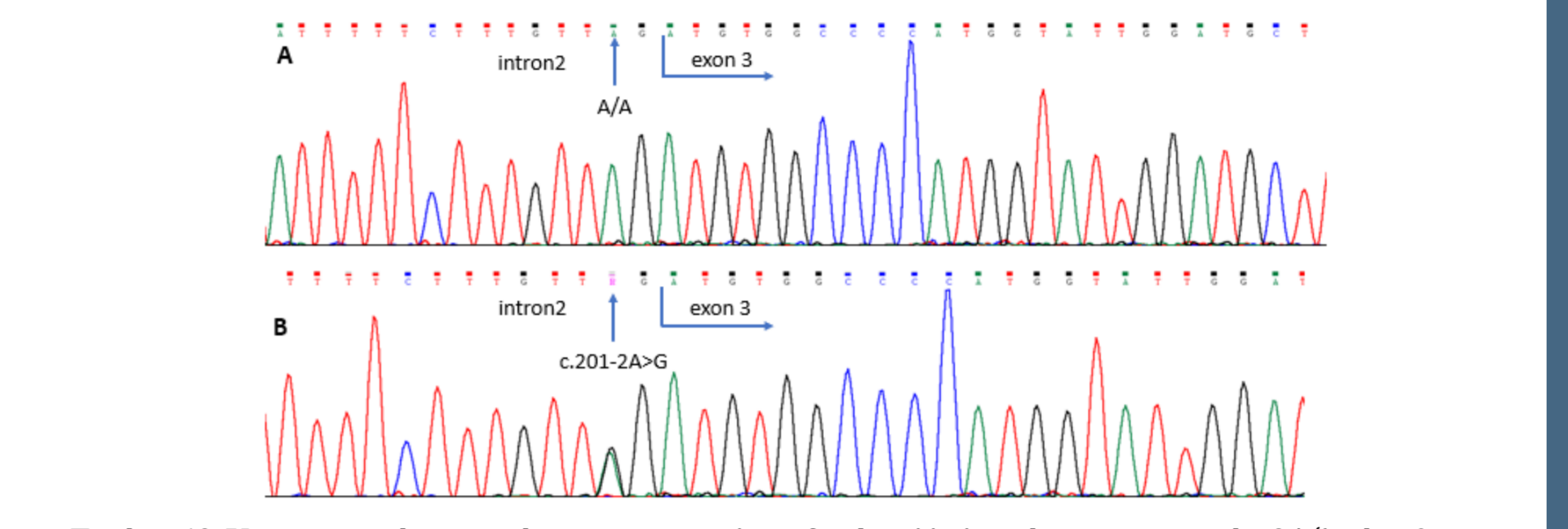
Πιν. 1	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΟΝ. ΜΕΤΡΗΣΗΣ	Φ.Τ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
	Ελεύθερη 3-μεθοξυ-τυραμίνη πλάσματος	ng/L	<17,4	12,8
	Ελεύθερη μετανεφρίνη πλάσματος	ng/L	<88	56,7
	Ελεύθερη νορμετανεφρίνη πλάσματος	ng/L	<100	98
	Νοπαμίνη πλάσματος	pg/ml	<135	89
	Αδρεναλίνη ούρων 24ώρου	mcg/24h	1,7-22,4	1,7
	Νοραδρεναλίνη ούρων 24ώρου	mcg/24h	12,1-85,5	21,25
	Μετανεφρίνη ούρων 24ώρου	mcg/24h	52-341	62,9
	Νορμετανεφρίνη ούρων 24ώρου	mcg/24h	88-444	104,55
	Ντοπαμίνη ούρων 24h	mcg/24h	65-400	271,15
	Χρωμογρανίνη A	nmol/L	<3	2,4
	NSE	mcg/L	<20	20

Ο έλεγχος ανοσοϊστοχημείας προς ανάδειξη δυσλειτουργίας σχετικών υποκείμενων μοριακών μονοπατιών (Cluster I, Cluster II, Cluster III), ανέδειξε πλήρη απουσία της χρώσης για την SDHB υπομονάδα, ευρήματα που συνηγορούν υπέρ πιθανής υποκείμενης μετάλλαξης στα γονίδια SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2 του συμπλόκου SDH (εικόνες 11- 17).



Εικόνα 11: Η πλήρης ανοσοϊστοχημική απώλεια της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης SDHB στα νεοπλασματικά κύτταρα (→) με σύγχρονη διατήρηση της έκφρασης στα ενδοθηλιακά κύτταρα (→) (εσωτερικός έλεγχος) από τα νεοπλασματικά κύτταρα υποδηλώνει έντονα την παρουσία μιας μετάλλαξης στο σύμπλεγμα SDHx.
Εικόνα 12: Ο ανοσοϊστοχημικός δείκτης S100 αποκαλύπτει τα στηρικτικά κύτταρα που περιβάλλουν τα νεοπλασματικά κύτταρα. (→)
Εικόνα 13,14: Ισχυρή και διάχυτη κυτταροπλασματική έκφραση των ανοσοϊστοχημικών δεικτών Chromogranin A και Tyrosine Hydroxylase
Εικόνα 15: Ο ανοσοϊστοχημικός ενδοθηλιακός δείκτης CD34 αποκαλύπτει τον αυξημένο αριθμό μικρών τριχοειδών στο εξαιρετικά αγγειοποιημένο υπόστρωμα.
Εικόνα 16,17: Νεοπλασματικά κύτταρα με επιθηλιακή μορφολογία, ήπια πορφυική ατυπία, διατεταγμένα σε μοτίβο Zellballen μέσα σε εγκλειστα ναλίνης και ιδιαίτερα αγγειοβριθές υπόστρωμα. (→)

Στη συνέχεια διενεργήθηκε Exome Sequencing με την μεθοδολογία αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS), η οποία ανέδειξε την παρουσία της μητρικής προέλευσης ετερόζυγης παραλλαγής c.201-2A>G στο γονίδιο SDHB (NM_003000.3). Αυτή η παραλλαγή επηρεάζει τη θέση ματίσματος του ιντρονίου 2 / εξονίου 3 και ταξινομήθηκε ως Παθολόγος σύμφωνα με τα κριτήρια ACMG και τις συστάσεις ταξινόμησης των παραλλαγών SDHB. (Εικόνα 18)



Εικόνα 18:Χρωματογράφημα μέρους της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας του ιντρονίου2/εξονίου 3 του γονιδίου SDHB (NM_003000). Το βέλος υποδεικνύει την θέση της παθολόγου παραλλαγής στη θέση ματίσματος: A: φυσιολογική αλληλουχία B: ετεροζυγοτία A/G, c.201-2A>G.

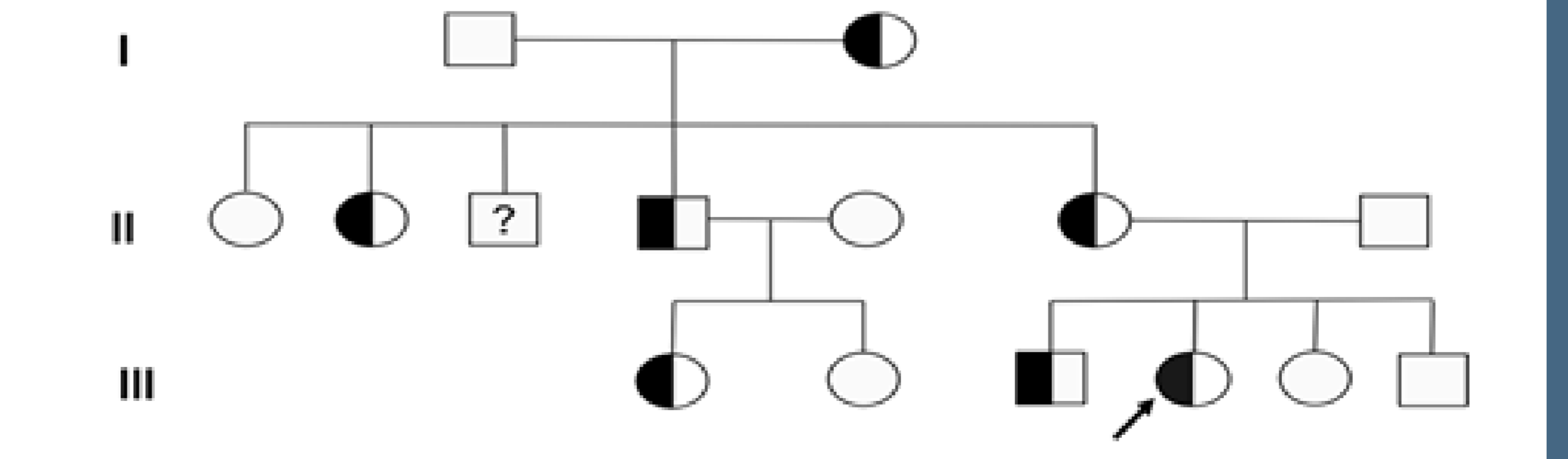
Η ασθενής 2 μήνες μετά την διάγνωση, υποβλήθηκε σε απεικονιστικό έλεγχο με ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία (PET-CT) με γάλλιο-68 εδοτρεοτιδή (68Ga-DOTOTOC), χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Ένα έτος μετά τη διάγνωση, είναι ελεύθερη νόσου, χωρίς κλινική συμπτωματολογία υπερέκκρισης κατεχολαμινών και με απεικονιστικό και εργαστηριακό έλεγχο χωρίς σημεία υποτροπής ή μετάστασης (πίνακας 2).

Πιν.2	ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΟΝ. ΜΕΤΡΗΣΗΣ	Φ.Τ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
	Ελεύθερη 3-μεθοξυτυραμίνη πλάσματος	ng/L	<17,4	<5
	Ελεύθερη μετανεφρίνη πλάσματος	ng/L	<88	29
	Ελεύθερη νορμετανεφρίνη πλάσματος	ng/L	<100	70,8
	Χρωμογρανίνη A	nmol/L	<3	2,1
	NSE	mcg/L	<20	13

Παρόλα αυτά, έχει ενημερωθεί ότι επειδή ανήκει σε μια κατηγορία ασθενών αυξημένου κινδύνου υποτροπής ή εμφάνισης μεταστάσεων, θα πρέπει να βρίσκεται υπό παρακολούθηση εφ' όρου ζωής, βάση των σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών.

Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωρισθεί 6 συγγενείς της ασθενούς, φορείς της μετάλλαξης, χωρίς κλινική και εργαστηριακή συμπτωματολογία και χωρίς παθολογικό απεικονιστικό έλεγχο, γεγονός που υποδηλώνει χαμηλή διεισδυτικότητα της εν λόγω παραλλαγής (Εικόνα 19).



Εικόνα 19 Γενεαλογικό διάγραμμα της οικογένειας με την παθολόγο παραλλαγή του γονιδίου SDHB c.201-2A>G. Τετράγωνα: άρρενες, Κόκκοι: θήλεα, Βέλος: ασθενής (index case), Ασπρόμαυρα σύμβολα: ετεροζυγότες, ? : δεν ελέγχθηκε

Ωστόσο, έχουν δοθεί κατά περίπτωση στον καθένα ξεχωριστά σχετικές οδηγίες ελέγχου και παρακολούθησης, σύμφωνα με τις συστάσεις που αφορούν στους ασυμπτωματικούς φορείς μεταλλάξεων SDHx.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:

Η συχνότητα κληρονομικής εμφάνισης των παραγαγγλιωμάτων, είναι η υψηλότερη μεταξύ όλων των τύπων νεοπλασμάτων. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων του συμπλόκου της ηλεκτρικής αφυδρογονάσης (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2) είναι οι πιο συχνές και κατατάσσονται στο μοριακό σύμπλεγμα I (cluster I) που σχετίζεται με την ψεύδο-ύποξια και τον κύκλο του Krebs.

Ο γονιδιακός έλεγχος σε ασθενείς με παραγαγγλιώματα, παρέχει πληροφορίες για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση, ενώ διαμορφώνει το πρόγραμμα παρακολούθησης για τον κίνδυνο υποτροπής και μεταστάσεων μετά την αρχική θεραπεία

Το κληρονομικό σύνδρομο παραγαγγλιωμάτων τύπου 4 (PGL4), προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου SDHB, και ευθύνεται για το 10% των περιπτώσεων όλων των παραγαγγλιωμάτων.

Η παραλλαγή c.201-2A>G στο εν λόγω περιστατικό εμφανίζεται για πρώτη φορά σύμφωνα με τη διεθνή ανοιχτή βάση δεδομένων μεταλλάξεων των γονιδίων SDHB, LOVD (Leiden). Open source Variation Database

Στα παιδιά και τους εφήβους η πιο συχνή θέση εμφάνισης είναι η κοιλιακή χώρα περίπου στο 80% και ακολουθούν η περιοχή της λεκάνης, του θώρακα και τέλος η κεφαλή και ο τράχηλος.

Ο βιοχημικός φαινότυπος που συνδέεται με την κλινική εικόνα, περιλαμβάνει κατά κανόνα την έκκριση νοραδρεναλίνης, ντοπαμίνης και των μεταβολιτών τους (νορμετανεφρίνη, 3-μεθόξυ-τυραμίνη).

Η έκκριση μόνο ντοπαμίνης, σχετίζεται με επιθετικότερη συμπεριφορά και ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων, διότι οι όγκοι στερούνται του ενζύμου της β- υδροξυλάσης και έχουν «σιωπηλό» κλινικό φαινότυπο.

Στο περιστατικό μας δεν διενεργήθηκε ο συγκεκριμένος εργαστηριακός έλεγχος προ εγχειρητικά.

Ωστόσο τόσο λόγο του μικρού σχετικά μεγέθους της μάζας (<5cm) όσο και της θετικής ανοσοϊστοχημικής χρώσης για την β-υδροξυλάση, πιθανολογούμε ότι επρόκειτο για ένα νοραδρενεργικό παραγαγγλιώματα με χαμηλή συνθετική ικανότητα, στο βαθμό που προκαλούσε μόνο περιστασιακά και άτυπα συμπτώματα.

Στη ασθενή μας διενεργήθηκε σπινθηρογράφημα με γάλλιο-68 εδοτρεοτιδή (68Ga-DOTOTOC) μετεγχειρητικά, προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα υποτροπής ή της ύπαρξης μεταστάσεων, το οποίο αποτελεί απεικονιστική μέθοδος εκλογής για μεταλλάξεις του συμπλόκου της ψεύδο-ύποξιας.

Στα παιδιά και τους εφήβους με παραγαγγλιώματα και μετάλλαξη στο γονίδιο SDHB, η πιθανότητα να εμφανίσουν μεταστάσεις τα πρώτα 5 χρόνια από την αρχική διάγνωση είναι πολύ αυξημένος, με μεγαλύτερο ποσοστό αυτές να εμφανιστούν στα οστά.

Η παρουσία μετάλλαξης SDHB, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου υποτροπής ή μετάστασης και συνιστάται η δια βίου παρακολούθηση.

Για τους ασυμπτωματικούς φορείς ο έλεγχος θα πρέπει να ξεκινάει από την ηλικία των 5-6 ετών, ενώ μετά την ηλικία των 50 το πλάνο εξατομικεύεται κατά περίπτωση.

Όλα αυτά βασίζονται στην πεποίθηση ότι η έγκαιρη αναγνώριση νέας εμφάνισης παραγαγγλιώματος αυξάνει την πιθανότητα επιτυχημένης θεραπείας και συμβάλλει στη βελτίωση της επιβίωσης.