

Caso clínico

Autores:

Carina M. Teixeira¹, Miguel Barbosa¹, Maria João Ribeiro¹, Elisabete Rodrigues², Catarina Fernandes¹

Afiliação:

1. Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar Universitário do São João, Porto, Portugal
2. Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário do São João, Porto, Portugal

ORCID:

Carina M. Teixeira - 0000-0001-5035-9079
Miguel Barbosa - 0000-0002-1968-9237
Maria João Ribeiro - 0000-0002-5513-0457
Elisabete Rodrigues - 0000-0002-4820-2934
Catarina Fernandes - 0000-0002-0729-3200

Autor para correspondência:

Carina M. Teixeira
Alameda Prof. Hernâni Monteiro,
4200-319 Porto, Portugal
carinateixeira13@gmail.com

Recebido/Received: 2023-01-27

Aceite/Accepted: 2024-05-21

Published/Publicado: 2024-06-26

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Paraganglioma – Fatores preditores de maior agressividade

Paraganglioma – Predictors factors of major aggressivity

Resumo

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros cuja clínica e apresentação dependem do perfil secretor, tamanho e localização. Cerca de 40% dos paragangliomas estão associados a síndromes genéticas, sendo a mutação do complexo enzimático succinato desidrogenase (SDH) a mais frequente. A presença de mutação no *SDHB* está associada a pior prognóstico com risco aumentado de metastização. Apresentamos um caso clínico de um homem de 45 anos, com mutação germinativa no gene *SDHB*, submetido inicialmente a exérese de paraganglioma com 10 cm que recidivou com doença disseminada. Realizou diversos tratamentos sistêmicos com resposta parcial, mas acabou por falecer no contexto da doença oncológica. A propósito deste caso, revemos alguns fatores preditores de mau prognóstico.

Palavras-chave: Paraganglioma; Mutação da succinato desidrogenase; Doença metastática; Prognóstico.

Abstract

Paragangliomas are rare neuroendocrine tumors whose clinic and presentation depend on secretory profile, size, and location. About 40% of paragangliomas are associated with genetic syndromes with the succinate dehydrogenase enzyme complex (SDH) mutation being the most frequent. Mutation in SDHB is associated with a worse prognosis and increased risk of metastatic disease. We present a clinical case of a 45-year-old man, with a germline mutation in the SDHB gene, who initially underwent excision of a paraganglioma with 10 cm that recurred with disseminated disease. He underwent several systemic treatments with some response but unfortunately died in the context of oncologic disease. Regarding this case, we review some predictors of poor prognosis.

Key-words: Paraganglioma; Succinate dehydrogenase mutation; Metastatic disease; Prognosis.

Introdução

Os paragangliomas são tumores neuroendócrinos raros com origem nas células cromafins da medula adrenal. Podem ser funcionantes ou não, dependendo se a sua origem é no sistema nervoso simpático ou parassimpático, respectivamente.^{1,2}

No que respeita à localização, os paragangliomas funcionantes encontram-se predominantemente abaixo do diafragma e clinicamente apresentam-se

com sintomas associados ao excesso de catecolaminas. Os não funcionantes, por outro lado, são normalmente diagnosticados de forma incidental ou devido a sintomas associados ao efeito de massa que provocam.¹

Cerca de 40% dos paragangliomas estão relacionados com síndromes hereditárias como a neoplasia endócrina múltipla tipo 2A e tipo 2B, neurofibromatose tipo 1, síndrome Von Hippel-Lindau e mutações no complexo enzimático succinato desidrogenase (SDH). Neste sentido, está indicada a realização de estudo genético a todos os doentes com diagnóstico de paraganglioma.^{1,2,3} Das mutações referidas, as mutações nos genes *SDH* são as mais frequentemente identificadas, correspondendo, aproximadamente, a 25% dos casos de síndrome hereditária.² Estão descritas mutações em 5 genes *SDH* implicados na carcinogénese dos paragangliomas - *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHF2*.^{2,4,5} A mutação *SDHB* é a segunda mais prevalente, após a *SDHD*, e a que apresenta maior risco de malignidade.^{2,4}

Para além das alterações genéticas, outros fatores preditores de prognóstico têm sido estudados para identificar quais os doentes com maior risco de metastização.

Caso clínico

Homem, de 45 anos, fumador (20 unidades maço/ano), com hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2 e doença pulmonar obstrutiva crónica (GOLD B), foi encaminhado para a consulta de Cirurgia Geral por suspeita de feocromocitoma. Clinicamente, apresentava hipertensão arterial de difícil controlo, taquicardia e episódios frequentes de hipersudorese e palpitações. Foi submetido, em abril de 2017, a adrenalectomia direita. Na cirurgia, foi identificada massa, muito vascularizada, com cerca de 10 cm, adjacente à suprarrenal direita e aderente à veia cava inferior (VCI), artéria e veia renais direitas. O resultado anátomo-patológico revelou: neoplasia de padrão sólido, com áreas alveolares, em “ninhos”, com crescimento predominantemente expansivo com invasão da cápsula, sem invasão do tecido adiposo periglandular; as células são poligonais, com citoplasma granular; presença de necrose tumoral; margens de exérese de difícil avaliação devido à presença de laceração; estudo imuno-histoquímico: cromogranina- positivo e sinaptofisina- positivo; conclusão: paraganglioma. Na vigilância após cirurgia, não havia evidência de doença residual ou à distância, em cintigrafia com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123 (¹²³I-MIBG), apesar de elevação da normetanefrina na urina de 24 horas (721 µg/24h). De referir que o doente apresentava história familiar de paraganglioma diagnosticado em duas primas de 1º e 2º grau, em idade jovem e portadoras de mutação patogénica no gene *SDHB* (c.591delC-p.Ser198Alafs*22). Esta mutação foi igualmente identificada no doente. Este manteve vigilância durante, aproximadamente, dois anos e, em agosto de 2019, foi identificada recidiva local e metastização à distância com

evidência de múltiplos focos ósseos e ganglionares com hiper-captação intensa do radiofármaco em cintigrafia com ¹²³I-MIBG (**Figura 1**), também evidentes em tomografia computadorizada (TC) cervico-toraco-abdomino-pélvica. Na urina de 24h,

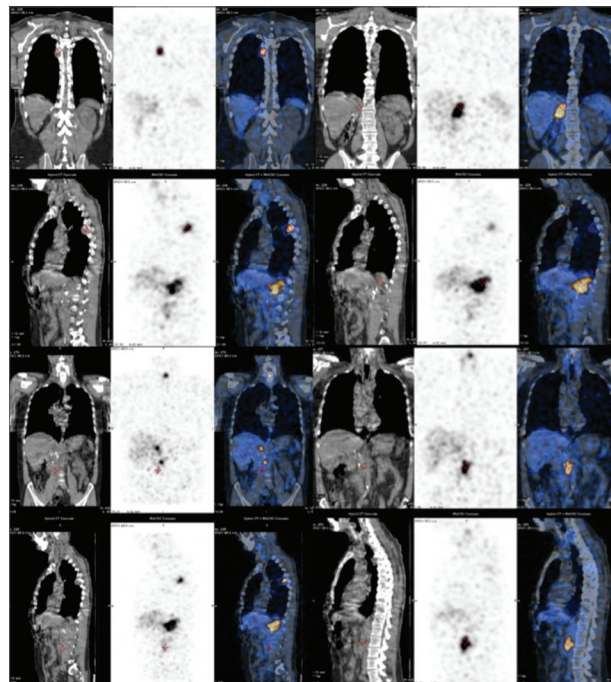


Figura 1. Imagens de cintigrafia com ¹²³I-MIBG - evidência de múltiplos focos de hiper-captação intensa do radiofármaco.

verificou-se elevação da norepinefrina (403 µg/24h) e normetanefrina (16412 µg/24h). Neste contexto, realizou tratamento com ¹³¹I-MIBG - 7400 MBq (200 mCi) e 6956 MBq (188 mCi). Não apresentou resposta clínica ou imagiológica favorável, sendo inclusivamente identificada progressão. Era evidente metastização pulmonar e hepática de novo e crescimento da massa na loca cirúrgica, agora com invasão do lobo direito hepático, músculo psoas e veia cava inferior. Clinicamente, apresentava queixas algícas intensas localizadas à região lombar, sem défices neurológicos, compatíveis com crescimento de lesão metastática em L3. Foi proposto para tratamento sistémico com ciclofosfamida (750 mg/m²), vincristina (1,4 mg/m²) e dacarbazina (600 mg/m²) (esquema CVD) a cada 28 dias, que iniciou em agosto de 2020. Ao fim de três ciclos de quimioterapia, havia resposta imagiológica parcial com franca diminuição das dimensões de todas as lesões (**Figura 2**) e desaparecimento dos nódulos hepáticos previamente existentes. Paralelamente, o doente apresentava melhoria clínica, nomeadamente, com diminuição da necessidade de medicação analgésica. Completou 13 ciclos de CVD, em dezembro de 2021. Em janeiro de 2022, foi evidente nova progressão da doença, em particular na PET DOTA NOC. Foi proposto para tratamento com análogos de somatostatina marcados com radionuclídeos (*peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT), mas este tratamento foi recusado, atendendo ao grande volume de



Figura 2. Imagens de TC antes (à direita) e após início de quimioterapia (à esquerda) segundo esquema CVD. Resposta imagiológica parcial de massa paravertebral ao nível de D5-D6 e de lesão heterogênea na loca cirúrgica.

doença e boa resposta prévia à quimioterapia. Iniciou temozolomida (150 mg/m², D10-D14) e capecitabina (750 mg/m², D1-D14) a cada 28 dias e realizou radioterapia, com intuito antiálgico, ao segmento L2-S1 (20 Gy a 4 Gy/dia em 5 frações). Dada ausência de resposta a esta terapêutica, realizou-se um painel molecular alargado do tumor - *Next Generation Sequencing* (NGS) - para caracterização do perfil genómico da neoplasia. Foi identificada alteração no gene *NF-1* passível de tratamento com trametinib, que iniciou em junho de 2022. O doente acabou por falecer em agosto de 2022 na sequência da sua doença oncológica avançada.

Discussão

A grande maioria dos paragangliomas são benignos e com evolução indolente. Contudo, cerca de 30% apresentam ou irão desenvolver doença disseminada.³ Os principais locais de metastização são os gânglios linfáticos, osso, fígado e pulmões.^{3,5} Atualmente, ainda não foram identificadas características histológicas ou marcadores moleculares que permitam diferenciar a agressividade dos paragangliomas e o seu potencial de metastização.³ Sabe-se, no entanto, que a mutação *SDHB* está associada a tumores com comportamento mais agressivo e com taxas de metastização mais elevadas (50%-97%)^{3,6,7,8}, como se pode comprovar no caso clínico apresentado.

Para além da mutação *SDHB*, outros fatores têm sido descritos como preditores de pior prognóstico, nomeadamente, o tamanho do tumor primário. Estudos sugerem que o tamanho é fator de risco independente para desenvolvimento de doença metastática, sendo que tumores com 5-6 cm ou mais apresentam risco aumentado de metastização.^{3,6} O diagnóstico em idades mais avançadas, a localização extra-adrenal do tumor primário e alguns critérios histopatológicos, como a presença de necrose e elevada taxa de mitoses, também parecem ser fatores indicadores de maior agressividade.⁶

O tratamento destes tumores deve ser alvo de discussão multidisciplinar devido à sua raridade e complexidade. O tratamento de eleição, sempre que possível, é cirúrgico com remoção completa do tumor primário e das lesões secundárias. Terapêuticas ablativas locais, como a radioterapia e a radioembolização, são opções terapêuticas a ter em conta no tratamento de lesões localizadas, quando a cirurgia não é exequível.^{5,6,7}

Aproximadamente 60% dos feocromocitomas/paragangliomas apresentam captação de MIBG na cintigrafia com I-MIBG. Nos casos de tumores MIBG-positivos irrecutíveis, sintomáticos e com doença progressiva, não abordável por terapêuticas locais, ou em caso de grande volume de doença e poucas metástases ósseas, sugere-se terapêutica com ¹³¹I-MIBG *versus* quimioterapia como primeira linha. Os feocromocitomas/paragangliomas também expressam recetores de somatostatina numa frequência similar a outros tumores neuroendócrinos^{9,10,11,12} podendo beneficiar de terapêutica com análogos de somatostatina radio-marcados (com p.ex. o 17Lu-DOTATATE), embora com evidência baseada apenas em pequenas séries de casos.^{13,14,15,16}

A quimioterapia está indicada na doença disseminada com rápida progressão, em particular nos casos de predomínio de metastização óssea, na qual o tratamento com ¹³¹I-MIBG se mostrou menos eficaz.^{5,17,18} O esquema com ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina (CVD) é o esquema mais rotineiramente usado.^{1,5,7} Existem estudos que sugerem também a resposta de alguns tumores à temozolomida, principalmente os que apresentam mutação *SDHB*.^{7,8,19}

Em suma, os paragangliomas apresentam um espectro de agressividade muito variável, sendo muito imprevisível a sua evolução. Os autores destacam, neste caso, o tamanho da lesão primária (10 cm) e a mutação germinativa *SDHB* como os fatores de mau prognóstico identificados. Por fim, apesar do desfecho deste caso, os autores salientam o papel importante da oncologia de precisão. Na abordagem destes tumores raros, com poucas alternativas terapêuticas na doença avançada e com percurso agressivo, a personalização dos tratamentos, tendo por base alvos moleculares, poderá vir a ter um papel importante.

Prémios e apresentações prévias

Prémio de melhor poster na categoria Endócrinos – Apresentado no 19º Congresso Nacional de Oncologia, realizado nos dias 16, 17 e 18 de novembro de 2022 na Alfândega do Porto.

Declaração de Contribuição / Contributorship Statement

CM – elaboração do manuscrito.

MB, MJR, ER e CF – revisão e correção do manuscrito.

CM – drafting the manuscript.

MB, MJR, ER and CF – review and correction of the manuscript.

Responsabilidades Éticas / Ethical Disclosures

Conflitos de interesse: os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Confidencialidade dos Dados: os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados do doente.

Fontes de financiamento: Não existem fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de pessoas e animais: Os autores asseguram o artigo caso clínico que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais.

Proveniência e Revisão por pares: não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Data Confidentiality: The authors declare that they have followed their institution's protocols regarding the publication of patient data.

Sources of funding: There were no external sources of funding for this article.

Protection of People and Animals: The authors ensure that the clinical case article they submit for publication complies with ethical and legal principles.

Provenance and Peer Review: Non-commissioned; external peer-review.

References

- Angelousi A, Kassi E, Zografos G, Kaltsas G. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest*. 2015 Sep; 45(9):986-97. doi: 10.1111/eci.12495.
- 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. doi: 10.1016/j.crad.2018.11.004.
- Strauss D, Correa A, Gong Y, Karachristos A, Kutikov A. Management of SHDB positive patient with metastatic bilateral giant retroperitoneal paragangliomas. *Urol Case Rep*. 2021 Nov 26; 40:101950. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101950.
- Rich T, Jackson M, Roman-Gonzalez A, Shah K, Cote G, Jimenez C. Metastatic sympathetic paraganglioma in a patient with loss of the SDHC gene. *Fam Cancer*. 2015 Dec;14(4):615-9. doi: 10.1007/s10689-015-9821-0.
- Palha A, Cortez Luísa. Paragangliomas: Diagnóstico, Tratamento e Seguimento. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;12(2):215-222.
- Turkova H, Prodanov T, Maly M, Martucci V, Adams K, Widimsky J, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: an national institutes of health study. *Endocr Pract*. 2016 Mar;22(3):302-14. doi: 10.4158/EP15725.OR
- Garcia-Carbonero R, Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol*. 2021 Oct;23(10):1995-2019. doi: 10.1007/s12094-021-02622-9
- Hadoux J, Favier J, Scoazec J, Leboulleux S, Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer*. 2014 Dec 1;135(11):2711-20. doi: 10.1002/ijc.28913
- Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk M, Sowa-Staszczak A, Gilis-Januszewska A, Wierzchowski W, Pach D, Budzyński A, et al. [Somatostatin receptors expression (SSTR1-SSTR5) in pheochromocytomas]. *Przegl Lek*. 2008;65(9):405-7.
- Saveanu A, Muresan M, Micco C, Taieb D, Germanetti A, Sebag F, et al. Expression of somatostatin receptors, dopamine D1 receptors, noradrenaline transporters, and vesicular monoamine transporters in 52 pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Mar 21; 18:287.
- Helder W, Hofland L. Somatostatin receptors in pheochromocytoma. *Front Horm Res*. 2004;31:145-54. doi: 10.1159/000074662.
- Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Höllt V, Schulz S, Steinke R, Lehnert H, et al. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5150-7. doi: 10.1210/jc.2003-030262.
- Cecchin D, Schiavi F, Fanti S, Favero M, Manara R, Fassina A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in a case of multiple spinal canal and cranial paragangliomas. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):e171-4. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7131.
- Essen M, Krenning E, Kooij P, Bakker W, Feelders A, Herder W, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med*. 2006 Oct;47(10):1599-606.
- Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, et al. 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4 Suppl):1084-92. doi: 10.1002/cncr.24796.
- Förster F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Dec;52(4):334-40.
- Loh K, Fitzgerald P, Matthay K, Yeo K, Prince P. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest*. 1997 Dec;20(11):648-58. doi: 10.1007/BF03348026.
- Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):775-83. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0.
- Nozières C, Walter T, Joly M, Scoazec J, Borson-Chazot F, et al. A SDHB malignant paraganglioma with dramatic response to temozolomide-capecitabine. *Eur J Endocrinol*. 2012 Jun;166(6):1107-11. doi: 10.1530/EJE-11-1098.