

VARIABILITÀ FENOTIPICA DI PRESENTAZIONE DELLA SUCCINATO DEIDROGENASI DI TIPO B: DESCRIZIONE DI UNA FAMIGLIA

Roso Margherita^{1,2}, Renda Riccardo^{1,3}, Musolino Antonio^{1,2}, Palmieri Serena³, Contarino Andrea^{3,4}, Persani Luca^{1,2}, Mantovani Giovanna^{1,3}, Morelli Valentina².

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli studi di Milano, Milano, Italia

²Dipartimento di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia

³SC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

⁴Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli studi di Milano, Milano, Italia

INTRODUZIONE

Le varianti patogenetiche del gene della subunità B della succinato-deidrogenasi (*SDHB*) sono caratterizzate da ereditarietà autosomica dominante, a penetranza incompleta (20-30% a 65 anni), e sono state associate allo sviluppo di feocromocitomi e paragangliomi (PPGL). Generalmente si tratta di paragangliomi (PGL) addominali extra-surrenali e toracici, meno frequentemente feocromocitomi (FEO) e PGL del distretto testa-collo, prevalentemente a fenotipo noradrenergico o dopaminergico e comportamento biologico aggressivo (elevato rischio di metastatizzazione). L'età alla diagnosi di PPGL è compresa tra i 3 e i 75 anni, con una età media di 31.7 anni. Oltre ai PPGL, le varianti patogenetiche di *SDHB* sono state associate anche a tumori ipofisari, carcinomi renali e tumori stromali gastrointestinali (GIST).

PRESENTAZIONE DEL CASO

Riportiamo la storia clinica di una famiglia portatrice di una variante patogenetica del gene *SDHB* (Fig.1).

(II-2) Il probando all'età di 27 anni era stato sottoposto ad asportazione chirurgica incompleta di **PGL timpano-giugulare destro a fenotipo dopaminergico**. All'imaging total body di stadiazione si riscontravano due voluminose neoformazioni al rene sinistro, asportate mediante nefrectomia con diagnosi istologica di **carcinoma a cellule renali bifocale**.

A questo punto, su indicazione dell'endocrinologo, veniva eseguita analisi molecolare mediante NGS che ha documentato la presenza in **eterozigosi della variante c.744C>G p.(Asn248Lys) del gene SDHB**, classificata come verosimilmente patogenetica (classe 4) e successivamente riscontrata in 3 su 5 familiari.

Il probando e i familiari portatori della variante sono quindi stati sottoposti a screening periodico per PPGL, e altre neoplasie associate, mediante dosaggio delle metanefrine urinarie frazionate e della cromogranina A plasmatica (CgA) e imaging di collo, torace e addome mediante risonanza magnetica (RM) o tomografia computerizzata (TC).

(I-2) La madre del probando all'età di 81 anni **NON** ha manifestato PPGL né altre patologie associate a *SDHB*.

(I-3) La zia materna del probando (gemella omozigote della madre) all'età di 79 anni aveva già avuto un riscontro di incidentaloma surrenalico destro, con caratteristiche radiologiche non tipiche per adenoma. A seguito dei valori elevati delle normetanefrine urinarie e della captazione surrenalica alla PET con 68Ga-DOTA-SSA, era stata sottoposta a surrenectomia destra con diagnosi istologica di **FEO** (Fig.2). L'analisi molecolare su sangue ha confermato la presenza della variante familiare di *SDHB*.

Fig.2

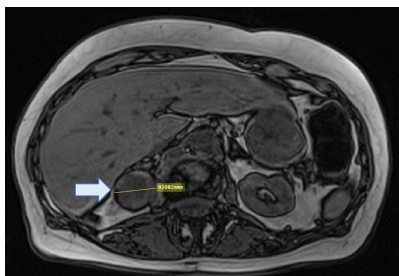
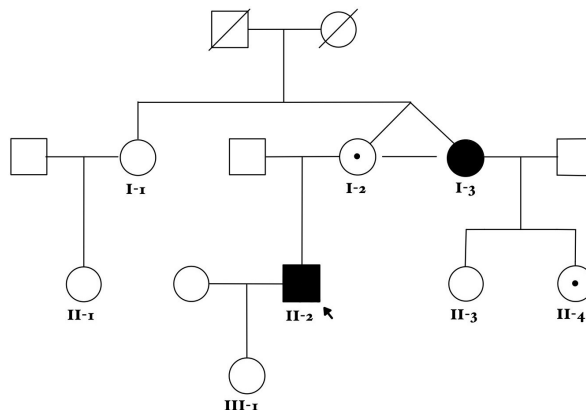


Fig.1



(II-4) La cugina di primo grado del probando e figlia di I-3 non presenta attualmente manifestazioni riferibili a PPGL né ad altre patologie associate alla variante; tuttavia, all'età di 41 anni era stata sottoposta ad asportazione di **tumore neuroendocrino (NET) appendicolare** (pT4N1), secernente CgA.

CONCLUSIONI

La storia della famiglia qui descritta evidenzia l'espressività estremamente variabile delle varianti patogenetiche del gene *SDHB*, con penetranza e manifestazioni cliniche differenti anche tra gemelli omozigoti. Inoltre, l'insorgenza di malattia in età avanzata sottolinea la necessità di una sorveglianza prolungata nel tempo nei portatori. Infine, ulteriori studi su casistiche più ampie sono necessari per chiarire se anche i NET possono rientrare tra i tumori *SDH*-relati, come già suggerito dalla letteratura.