

Από την ανακριβή διάγνωση μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς στην αποκάλυψη θυρεοειδικού παραγαγγλιώματος και οικογένειας με σύνδρομο παραγαγγλιώματος τύπου-1 από μη περιγραφείσα παραλλαγή του *SDHD*

¹Κατερίνα Σαλτίκη, ²Εμμανουέλα Λιναρδάκη, ²Τζαγκαράκη Ευμορφία,
³Χρήστος Χριστοφορίδης, ⁴Σοφία Τσελένη-Μπαλαφούτα, ⁵Παρασκευή Γιαντζή,
⁶Γρηγόρης Ευφραιμίδης και ²Κωνσταντίνος Στρατάκης

¹Ενδοκρινολογική Μονάδα, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα

²Μονάδα Διαγνωστικής Γενετικής και Ιατρικής Ακριβείας (ΔΙΓΕΝΙΑ), ΙΤΕ-IMBB, Ηράκλειο, Κρήτη

³Χειρουργική Κλινική Ενδοκρινών Αδένων, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα

⁴Παθολογική Ανατομική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα

⁵Ενδοκρινολόγος ΓΕΣΥ Πάφος, Κύπρος

⁶Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

Σε συνεργασία με το ΕΔΙΜΟ Ελληνικό Δίκτυο Μοριακής Ογκολογίας

"This work was funded by the EU NextGenEU through the General Secretariat for Research and Innovation of the Hellenic Ministry of Development as part of the project "SUB3.

Applied Research for Precision Medicine through a Non-Profit Organization (NPO) under Private Law—'Hellenic Precision Medicine Network' (HPMN)" (MIS 5184864)"

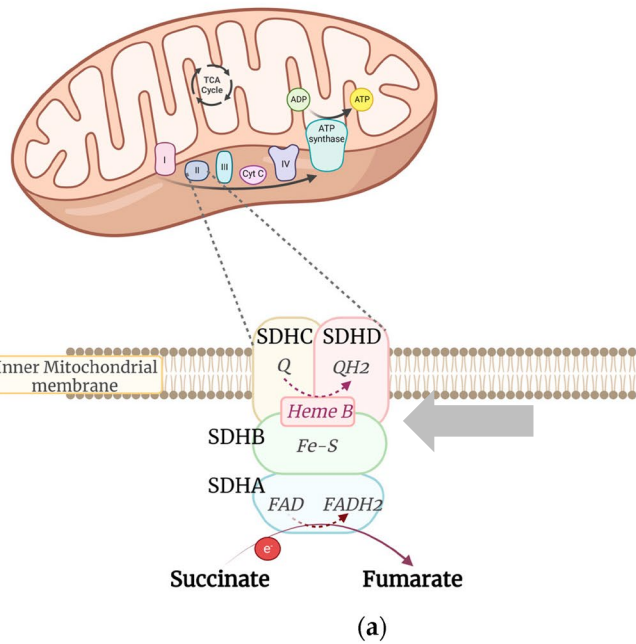
Εισαγωγή

Παραγαγγλιώματα (PGL):

- Νευροενδοκρινή νεοπλάσματα
- 50% παρουσιάζουν παραλλαγές γονιδίων της ηλεκτρικής αφυδρογονάσης (succinate-dehydrogenase-subunit, SDHx).
- Παραγαγγλιώματα κεφαλής-τραχήλου (HNPGGL): συχνά παραλλαγές της SDHD

Ενδοθυρεοειδικό παραγαγγλίωμα:

- Εξαιρετικά σπάνιος όγκος (~80 περιστατικά στην διεθνή βιβλιογραφία)
- 0.5% των παραγαγγλιωμάτων
- <0.1% των θυρεοειδικών νεοπλασμάτων
- Ακόμη σπανιότερα «μιμείται» μυελοειδές καρκίνωμα (ΜΚΘ)

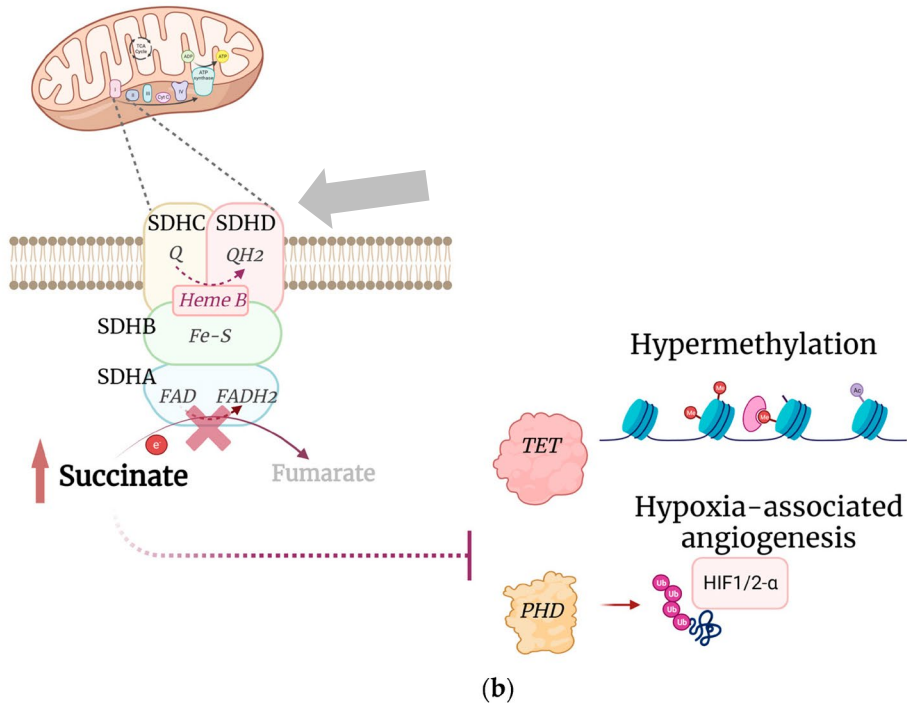


Ενζυμο Σουκινική Αφυδρογονάση:

- Ετεροτετραμερής πρωτεΐνη: 4 υπομονάδες (A, B, C D) (στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη)
- Ρόλο στον κυτταρικό ενεργειακό μεταβολισμό (κύκλος Krebs) και την αναπνευστική αλυσίδα

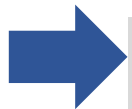
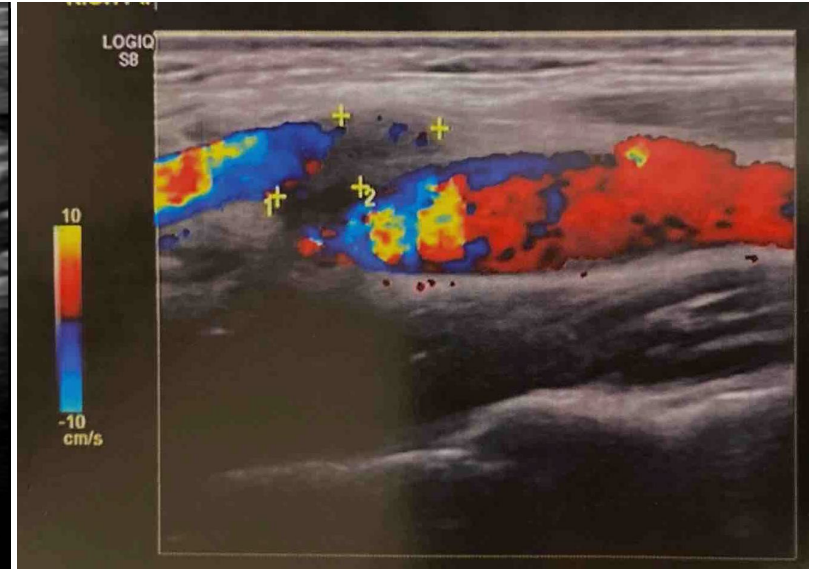
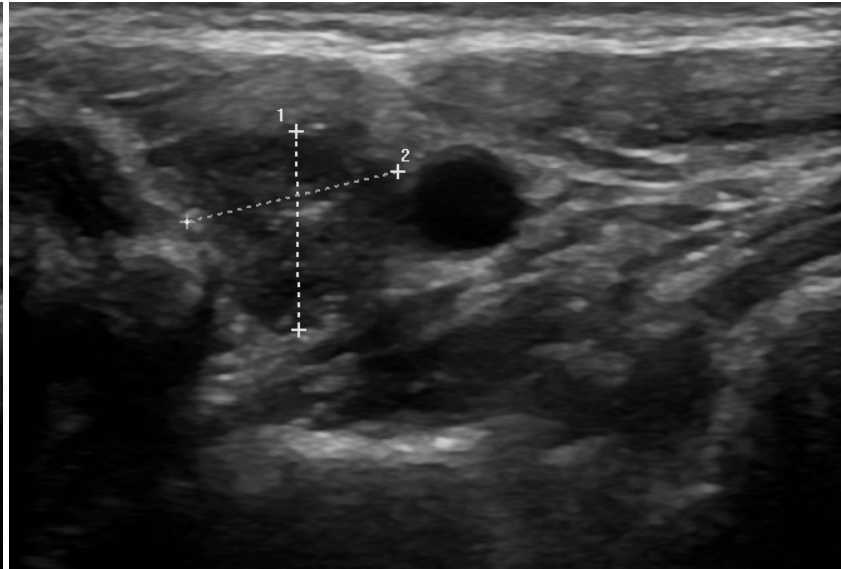
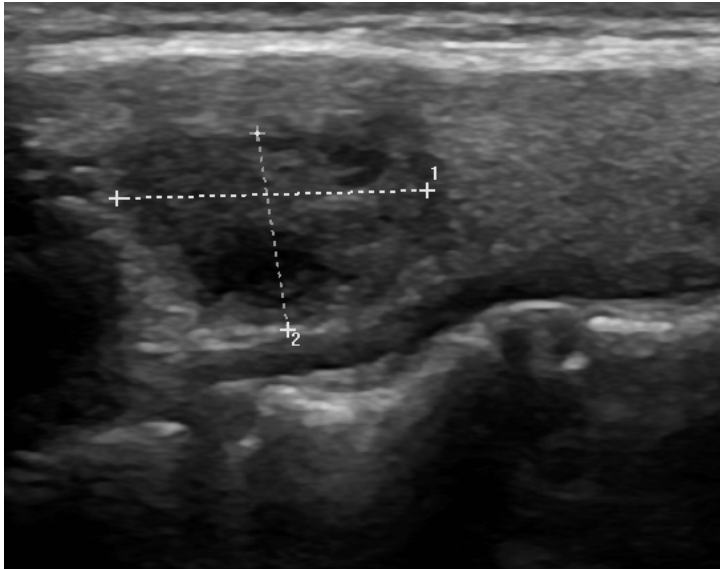
Γονίδιο *SDHD* στο χρωμόσωμα 11 (11q23.1):
4 εξόνια & 3 ιντρόνια (ζεύγη βάσεων ~33.193)

SDHx: Loss-of function mutations →
παραγαγγλιώματα, φαιοχρωμοκυτώματα



Παρουσίαση περιστατικού

- Γυναίκα 36 ετών
- Κυπριακής καταγωγής
- Θυρεοειδικός όζος 2εκ, TR4, FNA BETHESDA III
- Ασυμπτωματική
- Καλσιτονίνη 1.1 pg/ml, TSH 1.8 mU/L



Ολική θυρεοειδεκτομή λόγω οικογενειακού ιστορικού θηλώδους καρκινώματος

Ιστολογική όζου

- Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς
- Διήθηση - χωρίς διάσπαση της θυρεοειδικής κάψας
- Εμβολα σε αγγεία και λεμφαγγεία
- Θέσεις υπερπλασίας C-κυττάρων

Ανοσοϊστοχημική μελέτη

- ΑΡΝΗΤΙΚΗ για καλσιτονίνη, θυρεοσφαιρίνη, GATA3, TTF1, παραθορμόνη
- ΘΕΤΙΚΗ για συναπτοφυσίνη, χρωμογρανίνη

- 1η Ανασκόπηση (Κύπρο):
επιβεβαίωση ΜΚΘ

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:

Επτά κύβοι παραφίνης με την ένδειξη 8868-1/24 έως 8868-7/24.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ:

Ιστολογικός τύπος: Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς αδένα

Μέγεθος όγκου: 2 εκ. (από την μακροσκοπική εξέταση των ιδιωτών)

Ειδική ιστοχημική χρώση Congo red: Εστιακή παρουσία αμυλοειδούς

Επέκταση όγκου: Διηθεί την θυρεοειδική κάψα χωρίς να την διασπά.

Χειρουργικά όρια εκτομής: Παρατηρούνται εστιακά θετικά χειρουργικά όρια (τομή A5).

Λεμφαγγειακά έμβολα: Ναι (τομή A6)

Αγγειακά έμβολα: Ναι (τομή A6)

Περινευρική διήθηση: Δεν αναγνωρίζεται

Ανοσοϊστοχημεία στα νεοπλασματικά κύτταρα: Chromogranin(+), Synaptophysin(+), Calcitonin(-), TGB(-), TTF1(-), PTH(-), GATA3(-).

Επιπλέον ευρήματα: Στο λοιπό θυρεοειδικό παρέγχυμα αναγνωρίζονται εστίες παραθυλακικής υπερπλασίας. Εντοπίστηκε μικρός λεμφαδενίσκος στον ισθμό, ο οποίος εμφανίζει μη ειδικές αντιδραστικές αλλοιώσεις.

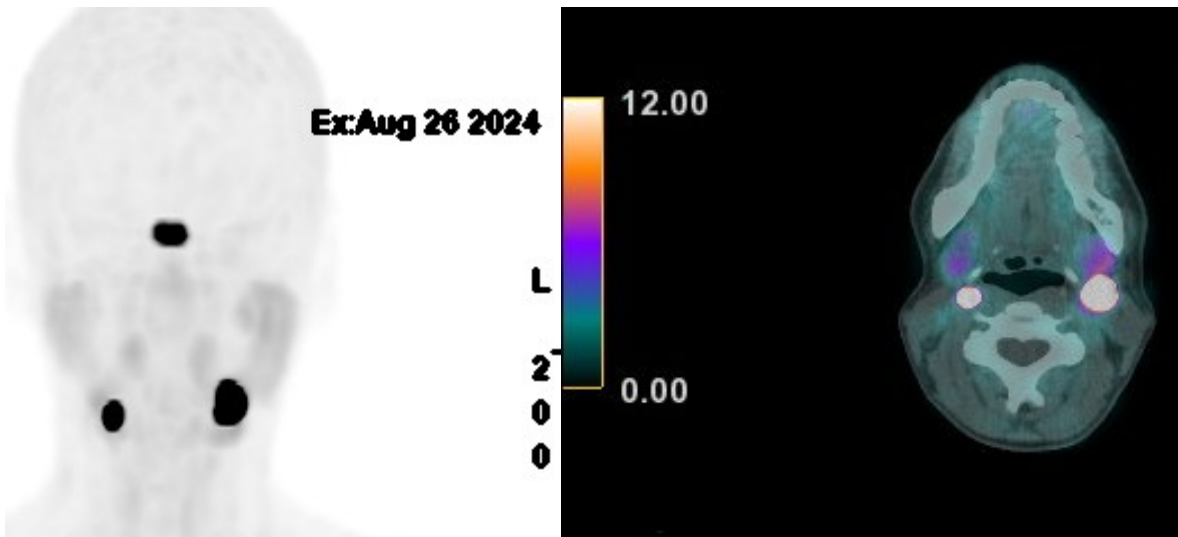
ICD-O coding: 8345/3 Medullary thyroid carcinoma

Μετεγχειρητική απεικόνιση

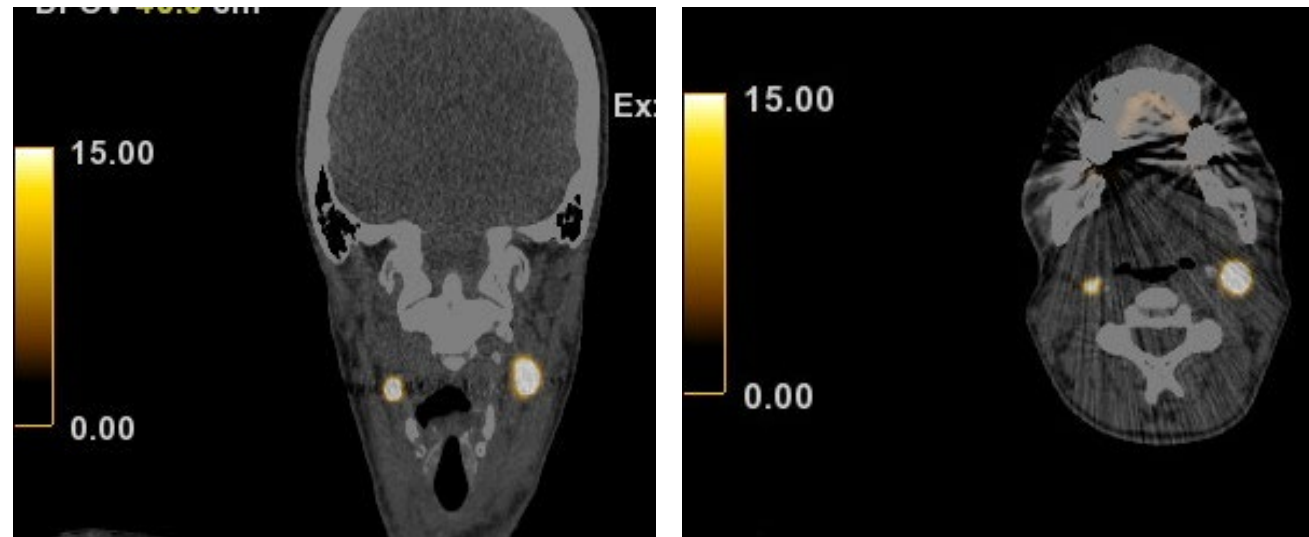
18F-DOPA και 18F-SiFAlin-TATE PET/CT

- Δύο αμφοτερόπλευρες αυχενικές μάζες στο επίπεδο II με αυξημένη πρόσληψη DOPA & αυξημένη έκφραση του υποδοχέα σωματοστατίνης (SSTR)
- Δύο πνευμονικά μικροοζίδια στον δεξιό πνεύμονα χωρίς πρόσληψη DOPA ή έκφραση SSTR

18F SiFAlin-TATE



PET 18F DOPA



- Συνεστήθη αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός πλαγίων διαμερισμάτων
- Παραταύτα, η ασθενής παραπέμφθηκε για περαιτέρω εκτίμηση «μη-εκκριτικού μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς με λεμφαδενικές μεταστάσεις τραχήλου» και πιθανές πνευμονικές εντοπίσεις

Περαιτέρω διερεύνηση

1. Βιοχημικός έλεγχος: ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ

Procalcitonin 0.0, CEA 1.7, Καλσιτονίνη 0.8, NSE 7.2, CgA 1.9

2. Λεπτομερής διερεύνηση του οικογενειακού ιστορικού:

- Μητέρα: Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς

- Πατέρας & αδελφός:

Χειρουργηθέντα παραγαγγλιώματα καρωτιδικού σωματίου

Ποτέ μοριακός έλεγχος!

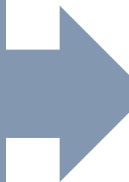
3. US τραχήλου

- Όγκοι καρωτιδικού σωματίου άμφω (δδ παθολογικοί LN)

4. Νέα ανασκόπηση ιστολογικής:

- Θυρεοειδικό παραγαγγλίωμα

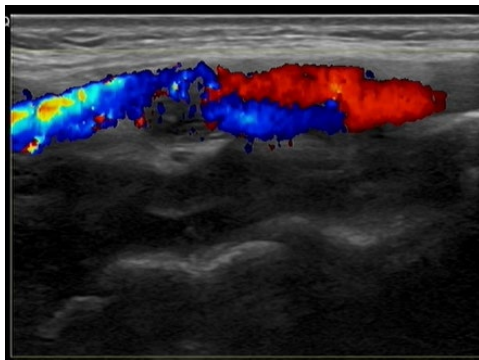
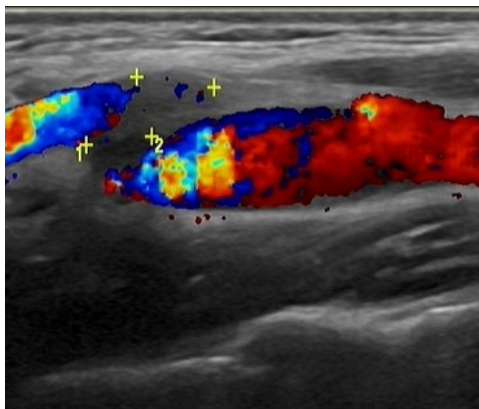
- Θετική-χρώση για S-100 στα στηρικτικά κύτταρα



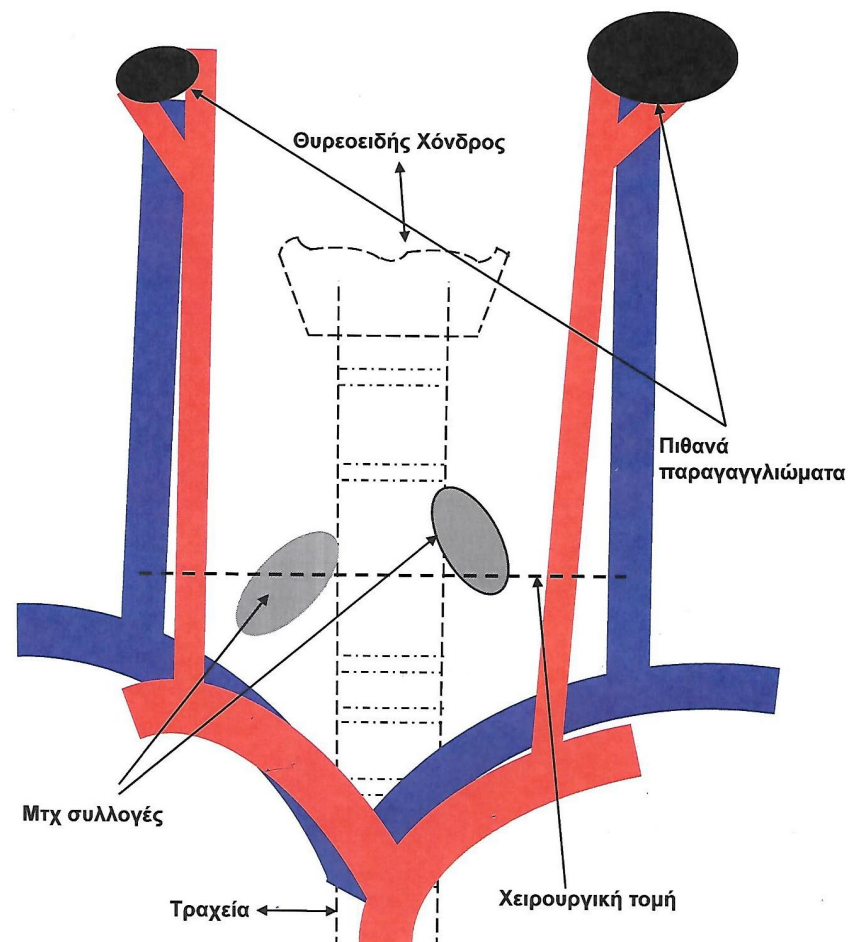
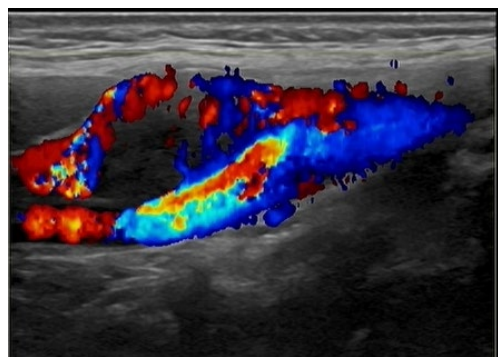
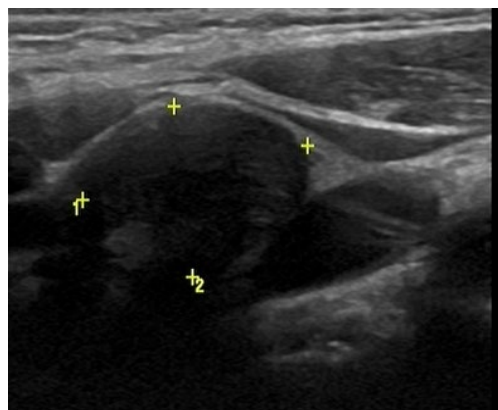
Διάγνωση:
ενδοθυρεοειδικό
παραγαγγλίωμα

Υπερηχογράφημα τραχήλου: Υποηχογενή μορφώματα με αυξημένη αγγείωση στον καρωτιδικό διχασμό αμφω

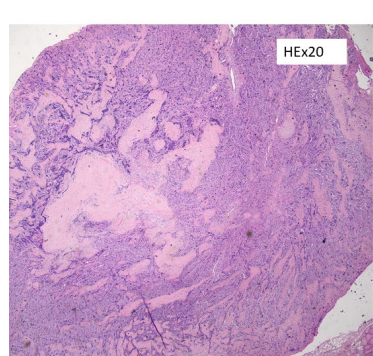
Δε 10.1 χιλ



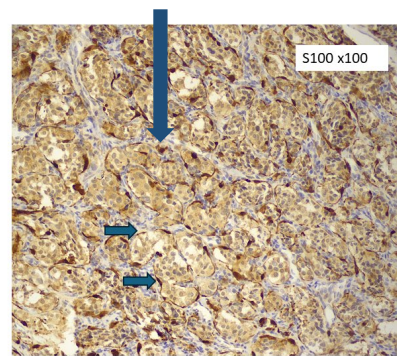
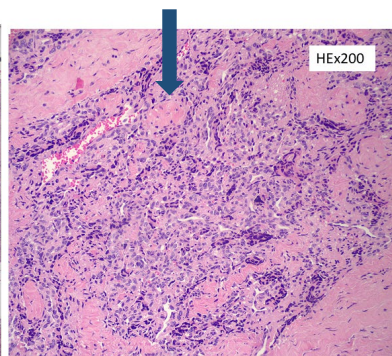
Αρ 19.8 χιλ



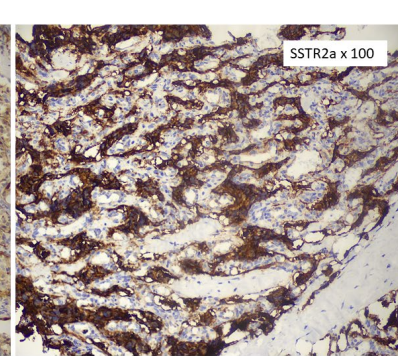
Ανασκόπηση ιστολογικής



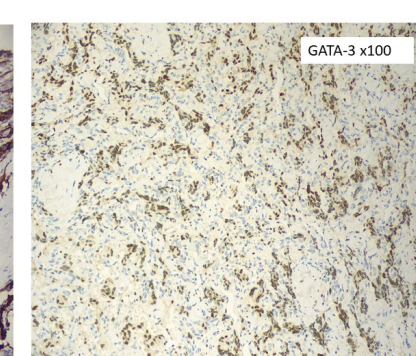
Chromaffin cells arranged in "zellballen" growth pattern in hyalinized stroma



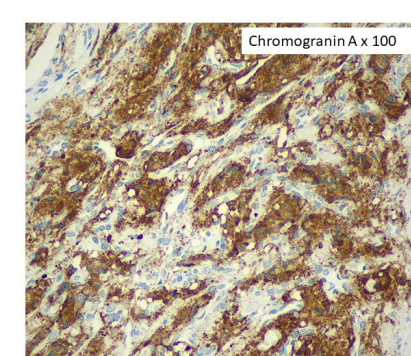
Strong S100 expression in the sustentacular cells at the periphery of the zellballen (→)



Strong membranous & cytoplasmic expression of SSTR2a



The neoplastic cells exhibit strong nuclear expression of GATA-3 and strong cytoplasmic expression of Chromogranin A



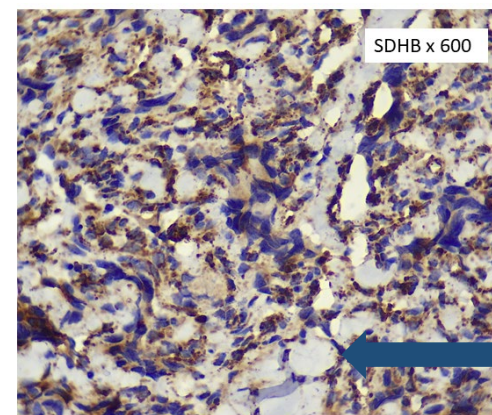
Ιστολογικά ο περιγραφόμενος όγκος του αριστερού λοβού του θυρεοειδούς (μ.δ.2 εκ) εμφανίζει νεοπλασματικά κύτταρα σε φωλεές η και δοκίδες και αρκετά παχεία ινώδη διαφράγματα. Τα κύτταρα είναι κυρίως πολυγωνικά ηωσινόφιλα εως διαυγή με υποστρόγγυλους εως επιμηκυμένους πυρήνες με μέτρια ανισοκαρύωση και μικρή πολυμορφία , με σποραδικούς υπερμεγέθεις πυρήνες. Εστιακά υπόστροφες αλλοιώσεις. Δεν παρατηρούνται μιτώσεις , νεκρώσεις η αγγειακές διηθήσεις . Το περιφερικό όριο είναι μάλλον περίγραπτο εως μέτρια διηθητικό φαίνεται δε να φθάνει εστιακά στο εγχειρητικό όριο. Το γύρω θυρεοειδικό παρέγχυμα δεν εμφανίζει ουσιώδεις αλλοιώσεις.

Ανοσοϊστοχημικά τα κύτταρα είναι αρνητικά για TTF1 , Tg , καλσιτονίνη , παραθορμόνη, GATA 3, AE1| AE3 , θετικά δε για S-100 κυρίως στα στηρικτικά κύτταρα γύρω από τις φωλεές (με τις αποφυάδες τους) αλλά με ηπια θετικότητα και στα κυρίως κυτταρικά στοιχεία Ki 67 εως 2%.

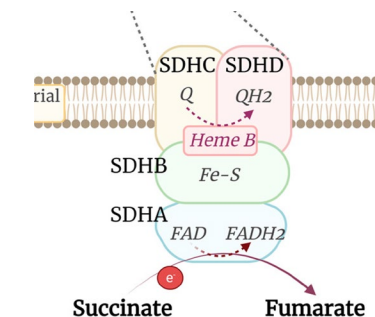
Συμπέρασμα

Με βάση τα μορφοφαινοτυπικά και ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα η αλλοίωση κατατάσσεται ως θυρεοειδικό παρααγγλίωμα .

Σημειώνεται η σπανιότητα του όγκου , συνιστάται περαιτέρω γονιδιακή διερεύνηση.



Loss of the granular cytoplasmic expression of SDHB in the chromaffin cells with synchronous retention of SDHB expression in the vascular substrate



Γ. Κυριακόπουλος
Παθολογοαναμικό
τμήμα Ευαγγελισμός

Μοριακός έλεγχος για γαμετικές μεταλλάξεις (σε περιφερικό αίμα)

Στην Ασθενή & στον Πατέρα της:

Ιδια ετερόζυγη παραλλαγή c.314+4A>G στο γονίδιο *SDHD*

Αποτέλεσμα:

Δεν ανιχνεύθηκαν κλινικά σημαντικές παραλλαγές στα εξώνια ή στις επιλεγμένες περιοχές των συγκεκριμένων γονιδίων που αναγράφονται στο Κατάλογο Εξεταζόμενων Γονιδίων.

Ανιχνεύθηκαν τα παρακάτω ευρήματα Αβέβαιης Κλινικής Σημασίας (VUS).

Πίνακας Α: Ευρήματα Αβέβαιης Κλινικής Σημασίας (VUS)

Γονίδιο	Θέση GRCh37 (hg19)	Εξόνιο	Επίπτωση	Μετάγραφο	Παραλλαγή DNA	Παραλλαγή Πρωτεΐνης	Ζυγω- τία	Τρόπος κληρον- όμησης	Κατάταξη ¹
<i>SDHD</i>	chr11:111959739	-	Splice donor region	NM_003002.4	c.314+4A>G	p.?	het	AD	VUS

Ερμηνεία μοριακού αποτελέσματος

Ιντρονιακή παραλλαγή *SDHD* c.314+4A>G μίας βάσης (Non-canonical splicing)

Δεν έχει περιγραφεί ως σήμερα στον γενικό πληθυσμό

- Δεν αναφέρεται στην πληθυσμιακή βάση δεδομένων genomAD
- Αναφέρεται στη βάση δεδομένων ClinVar ως Uncertain Significance

ClinVar Accession: VCV000660758.8

Κατάταξη ως παραλλαγή αβέβαιης-κλινικής-σημασίας (VUS)

ACMG Guidelines, 2015

Είναι η πρώτη αναφορά για ιντρονική παραλλαγή σε θυρεοειδικό PGL

Βιβλιογραφία: Θυρεοειδικό Παραγαγγλίωμα με germline παραλλαγή SDHD

Άλλες 3 περιπτώσεις παραλλαγής SDHD: σε εξόνιο

Case	Age (years)	Sex	Germline pathogenic variant	Nucleotide variation and predicted effect on protein	Reference
1	36	Female	SDHA	c.394T > C (p.Trp132Arg)	von Dobschuetz (1)
2	37	Female	SDHA	c.1799G > A (p.Arg600Gln)	von Dobschuetz (1)
3	27	Male	SDHB	c.530G > A (p.Arg177His)	von Dobschuetz (1)
4	32	Male	SDHB	c.201-1339_239delinsAluYb8 p.?	von Dobschuetz (1)
5	32	Female	SDHB	392delC	Zantour (6)
6	42	Male	SDHD	p.P181L	Sangtian (4)
7	49	Female	SDHD	unknown	Raymond (5)
8	59	Female	SDHD	c.242C > T (p.Pro81Leu)	Tarasova (this case report)

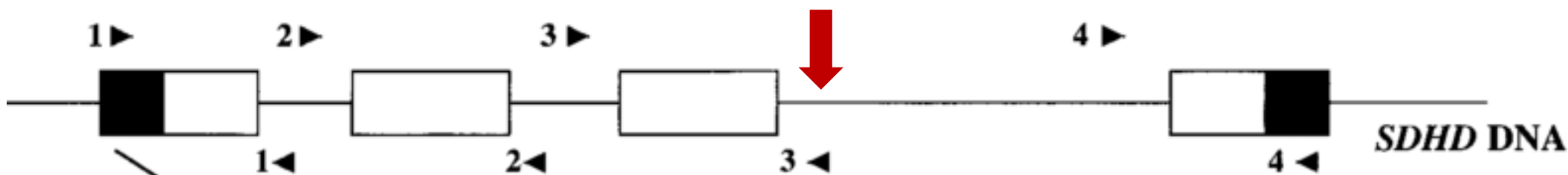
Ιντρονιακές παραλλαγές SDHD

SDHD c.314: Θέσεις με περιγραφείσες παραλλαγές:

- SDHD c.314+1
- SDHD c.314+2
- SDHD c.314+3
- SDHD c.314+4
- SDHD c.314+5

Γονίδιο
SDHD

Παραλλαγή *SDHD* c.314+4A>G: **4 θέσεις μετά το εξόνιο 3**
→ Υποκατάσταση της αδενίνης (A) με γουανίνη (G)



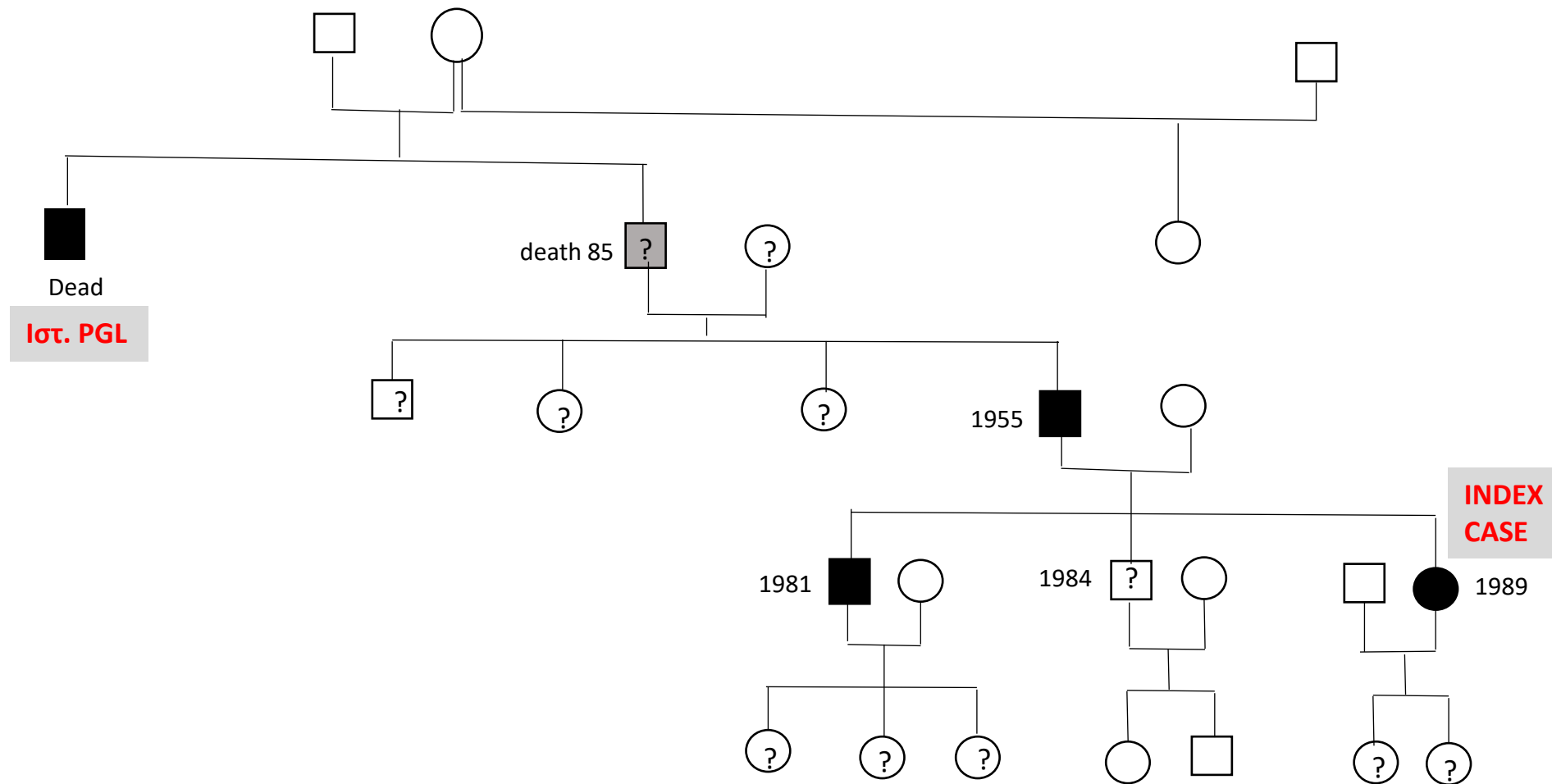
Η +4 θέση βρίσκεται μέσα στην ρυθμιστική περιοχή του ματίσματος RNA. Πιθανά επηρεάζει το σημείο ματίσματος δότη στο ιντρόνιο 3 του *SDHD* επιδρώντας στο φυσιολογικό μάτισμα RNA (SpliceAI Δ score 0.81)

Βιβλιογραφία: Ιντρονιακές παραλλαγές SDHD θέσης 314 που αναφέρονται στο ClinVar και η κλινική σημασία τους

SDHD θέση	Βάση	Ταξινόμηση	N	Κλινικό σύνδρομο	ref
SDHD:c.314+1	G>C	Pathogenic	VCV0017280 82.2	Bilateral relapsing jugulo-tympanic paraganglioma	Persu A et al. J. Hypertens., 2008
SDHD:c.314+1	G>T	Pathogenic	VCV0004808 08.15	Hereditary cancer-predisposing syndrome & Carney-Stratakis syndrome, Cowden syndrome 3, PGLs + sensorineural hearing loss, Pheochromocytoma	
SDHD:c.314+1	G>A	Pathogenic	VCV0004384 36.10	Hereditary PPGL & Hereditary cancer-predisposing syndrome & Carney-Stratakis syndrome, Cowden syndrome 3, Paragangliomas Pheochromocytoma.	Benn et al, JCEM 2006
SDHD: c.314+2	C>T	Uncertain	VCV0013747 92.5	Carney-Stratakis syndrome, Cowden syndrome3, Paragangliomas with sensorineural hearing loss, Pheochromocytoma	
SDHD:c.314+3	A>T	Pathogenic	VCV0024977 74.1	Carotid paraganglioma case	<i>Gu et al, AnnLabMed, 2022</i>
SDHD:c.314+3	A>C	Conflicting pathogenicity	VCV0004864 45.12	Hereditary cancer-predisposing syndrome / Carney-Stratakis syndrome, Cowden syndrome 3, Paragangliomas with sensorineural hearing loss, Pheochromocytoma / Hereditary pheochromocytoma-paraganglioma	
SDHD:c.314+4	A>T	Likely Pathogenic	VCV0034387 99.1	Hereditary cancer-predisposing syndrome	
SDHD:c.314+4	A/G	Unknown	-	-	Η δική μας περίπτωση
SDHD:c.314+5	G>A	Conflicting pathogenicity	VCV0005681 31.7	Carney-Stratakis syndrome, Cowden syndrome 3, Paragangliomas with sensorineural hearing loss, Pheochromocytoma	

Περιστατικό συνέχεια

1. Γενεαλογικό δένδρο



Περιστατικό συνέχεια

2. Γενετική Συμβουλευτική

- Επικρατούν τρόπος κληρονομικότητας του γονιδίου SDHD

Maternal imprinting

- Κληρονομείται από τον πατέρα
- <5% από την μητέρα

3. Follow-up:

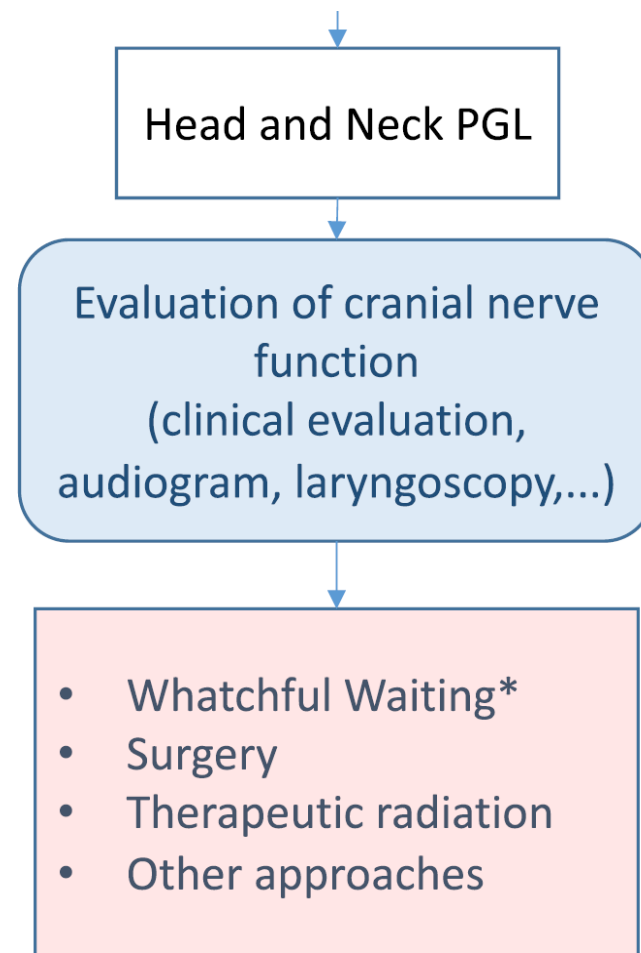
Τα 3 μέλη της οικογένειας έχουν υπολειμματική δομική νόσο, ασυμπτωματικοί

4. Περαιτέρω αντιμετώπιση

Ενεργός παρακολούθηση

Κλινική εκτίμηση, βιοχημικοί δείκτες, απεικόνιση

Μελλοντικοί χειρισμοί (?): Χειρ, εμβολισμός, ακτινοβολία ...



Lussey-Lepoutre et al, Best Pract Research Cl End Met, 2025

Συμπεράσματα

- ✓ Πρόκειται για την **4η αναφορά θυρεοειδικού παραγαγγλιώματος με παθογόνο παραλλαγή SDHD** και η **1η αναφορά για ιντρονιακή παραλλαγή**
- ✓ Η αβέβαιης-κλινικής-σημασίας γενετική παραλλαγή που ανευρέθηκε χρήζει περαιτέρω μελέτης προκειμένου να ταξινομηθεί ως παθογόνα
- ✓ Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί η σημασία και των ιντρονιακών παραλλαγών στο γονίδιο *SDHD*
- ✓ Τονίζεται η σημασία της **προσεκτικής λήψης του κληρονομικού ιστορικού** για την ανίχνευση κληρονομούμενων ασθενειών σε φαινομενικά σποραδικές περιπτώσεις.
- ✓ Ο **γενετικός έλεγχος** και η **συνεργασία ειδικοτήτων** είναι απαραίτητα για την έγκαιρη αναγνώριση και ορθή αντιμετώπιση των ασθενών και των οικογενειών και την αποφυγή άσκοπων θεραπευτικών παρεμβάσεων.