

Life Raft Group (LRG) sugiere fuertemente pruebas mutacionales para todos los pacientes con diagnóstico de GIST lo antes posible. Los datos han demostrado que los pacientes pueden tener múltiples tumores con múltiples mutaciones. Conocer su(s) mutación(es) le brinda a los médicos más información con la cual pueden recetar con conocimiento un plan de tratamiento efectivo.



## ¿Necesito ver a un especialista en GIST con deficiencia de SDH?

¡Sí! Dado que los GIST con deficiencia de SDH son de los tipos más raros de GIST y hay una población de casos tan pequeña en el mundo, sugerimos fuertemente un especialista en GIST con deficiencia de SDH. Además, los tratamientos convencionales contra GIST con medicamentos pueden ser ineficaces con su mutación y, por lo tanto, un especialista con más información y experiencia con las mutaciones SDH puede guiarlo con más conocimiento hacia otras combinaciones de medicamentos o ensayos clínicos.

**¿Qué es SDH?** SDH (succinato deshidrogenasa) es un complejo que produce supresores tumorales, una proteína que evita que las células crezcan y se dividan sin control. La SDH se localiza en la membrana mitocondrial interna y consta de cuatro proteínas de subunidad (SDHA, SDHB, SDHC y SDHD, denominadas colectivamente SDHx). Los cuatro componentes, A, B, C y D forman el complejo SDH y aceleran la conversión de succinato a fumerato, que desempeña un papel fundamental en el ciclo de Krebs, un ciclo de energía que impulsa cada célula. Si un componente es defectuoso, el complejo no puede funcionar.

## ¿Qué es la deficiencia de SDH?

La deficiencia de SDH es una mutación (pérdida de función) en uno de los genes que codifican las subunidades SDH. Cualquier mutación en las SDHx produce una deficiencia de SDH. Los GIST deficientes en SDH son una clase única de GIST definida por la tinción inmunohistoquímica negativa para el succinato deshidrogenasa B (SDHB).

## ¿En qué se diferencia el GIST “regular” (GIST mutante KIT/PDGRFA) del GIST deficiente en SDH?

En las formas más comunes de GIST, una mutación se expresa en el gen KIT / PDGRFA (que proporciona instrucciones para formar un miembro de una familia de proteínas llamada quinasas tirosinas receptores) y las manchas son positivas para CD117. En el GIST deficiente en SDH hay diferencias claves relacionadas con las mutaciones que causan el cáncer, que afectan específicamente a los genes supresores de tumores, por lo que hay una ausencia de mutaciones KIT y PDGRFA.

## ¿Qué tan comunes son las mutaciones SDHx?

Los pacientes con GIST con deficiencia de SDH representan aproximadamente el 5-7% de los aproximadamente 4,000-6,000 diagnósticos de GIST por año en los Estados Unidos.<sup>1</sup>

## ¿Dónde ocurre típicamente SDHx en el cuerpo?

Los GIST deficientes en SDH se encuentran casi exclusivamente en el estómago. Las metástasis pueden ocurrir en el hígado y los ganglios linfáticos.<sup>2</sup>

## ¿Cuáles son los síntomas de GIST deficiente en SDH?

Los síntomas de GIST pueden incluir dolor abdominal, náuseas y vómitos, obstrucción intestinal, sensación de saciedad después de comer pequeñas cantidades, pérdida de apetito, dificultad para tragar, hinchazón en el abdomen, pérdida de peso. Para diagnosticar GIST deficiente en SDH, un patólogo debe realizar un panel inmunohistoquímico en el tejido tumoral. El uso de IHC para analizar la pérdida de SDHB es confiable para detectar estos tumores. Si aún no se han realizado las pruebas, se puede sospechar un GIST deficiente en SDH si los tratamientos farmacológicos convencionales no funcionan. Las pruebas de mutaciones deben realizarse en todos los casos nuevos de GIST.

## ¿Qué es una epimutación de SDH?

Las epimutaciones ocurren en el cuerpo cuando se agregan o eliminan grupos químicos llamados grupos metilo del ADN o cuando se realizan cambios en proteínas llamadas histonas que se unen al ADN en los cromosomas. Estos cambios pueden ocurrir con la edad y la exposición a factores ambientales como la dieta, el ejercicio, las drogas y los productos químicos. La epimutación SDHC (hipermetilación del promotor, que controla la expresión génica) se ha encontrado principalmente en tumores de niños y no parece ser heredable a diferencia de otras mutaciones del gen SDHx.<sup>3</sup> También parece afectar principalmente a las mujeres y puede presentarse con metástasis en el hígado o ganglios linfáticos.

### ¿Hay problemas relacionados con la deficiencia de SDH?

Los pacientes que dan positivo para mutaciones SDHx pueden estar en riesgo de la tríada de Carney o síndrome de Carney-Stratakis.

### Síndrome de Carney-Stratakis (CSS)

El CSS es un síndrome hereditario (autosómico dominante) que afecta predominantemente a pacientes jóvenes y femeninas. Los pacientes con esta mutación de la línea germinal (que ocurre en cualquiera de las subunidades SDH) están predispuestos a GIST y paraganglioma (PGL).

### Tríada de Carney (CT)

La hipermetilación de la región promotora del gen SDHC es la firma molecular de CT, que es una condición sindrómica que puede incluir GIST, PGL y condroma pulmonar. Esta epimutación SDHC se ha encontrado principalmente en pacientes más jóvenes y, en general, no parece ser heredable, a diferencia de otras mutaciones del gen SDHx.

### ¿Necesito pruebas genéticas si ya me he hecho pruebas mutacionales?

Sí, se recomiendan pruebas genéticas para pacientes con GIST con deficiencia de SDH. Se ha encontrado que más del 80% de los GIST mutados con SDHx tienen una mutación en la línea germinal. Si hay una mutación en la línea germinal, los familiares de primer grado también deben ser examinados.

### ¿Se puede curar SDHx? ¿Cuáles tratamientos funcionan? ¿Va a volver?

Debido a la rareza de GIST deficientes en SDH, las opciones de tratamiento son actualmente muy limitadas. El GIST deficiente en SDH es típicamente indolente (de crecimiento lento) a pesar de una alta tasa de recurrencia local y tiene una tendencia a hacer metástasis. La cirugía suele ser el primer método de tratamiento. Ha habido cierto éxito con sunitinib y regorafenib y hay ensayos clínicos en curso. Su especialista en GIST con deficiencia de SDH puede ayudarlo a encontrar opciones de tratamiento y ensayos clínicos que sean apropiados para su tipo de GIST. Se recomiendan encarecidamente escaneos y pruebas postoperatorios regulares.

### Recursos:

#### Especialistas en GIST con deficiencia de SDH:

<https://liferaftgroup.org/sdh-deficient-gist-specialists/>

#### Recursos educativos de GIST:

<https://liferaftgroup.org/powerd/>

#### Kit de herramientas de recursos para pacientes:

<https://liferaftgroup.org/patient-resource-toolkit/>

#### Únete al LRG:

<https://liferaftgroup.org/life-raft-group-membership-application-form/>

### Referencias:

1. SDH-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), MyPART - My Pediatric and Adult Rare Tumor Network, National Cancer Institute of the NIH, February 27, 2019. <https://www.cancer.gov/nci/pediatric-adult-rare-tumor/rare-tumors/rare-digestive-system-tumors/sdh-deficient-gastrointestinal-stromal-tumor-gist>.
2. L. Mei, et al., Gastrointestinal Stromal Tumors: The GIST of Precision Medicine, *Trends in Cancer*, (2017) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413424/>
3. A key molecular defect in a childhood gastrointestinal tumor may have important diagnostic implications, NCI New Note, National Cancer Institute of the NIH, December 24, 2014. <https://www.cancer.gov/news-events/press-releases/2014/SDHCepimutantGIST>.
4. Treatment Responses in SDH-deficient GIST, Patient-reported Treatment Responses in Known/likely SDH-deficient GISTs: An Analysis of The Life Raft Group Observational Registry, LRG Science, July 2019. <https://liferaftgroup.org/2019/08/treatment-responses-in-sdh-deficient-gist-2/>