

Universidad de Salamanca

Departamento de Cirugía



**“ESTUDIO GENÉTICO DE LOS
PARAGANGLIOMAS CÉRVICO-CEFÁLICOS”**

Autor: Pablo Santos Gorjón

Directores: Prof. Dr. D. F. J. Lozano Sánchez.

Prof. Dr. D. R. González Sarmiento.

Tesis doctoral (que opta al grado de Doctor por la
Universidad de Salamanca)

Salamanca, Marzo de 2010



Universidad de Salamanca

Departamento de Cirugía

Secretaría

Prof. Dr. D. Clemente Muriel Villoria, Director del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.

Informa:

Que el trabajo realizado por D. Pablo Santos Gorjón, titulado “Estudio Genético de los paragangliomas cérvico-cefálicos”, reúne las condiciones necesarias para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por esta Universidad.

Y para que así conste y obre a los efectos oportunos expide el presente certificado en Salamanca a 25 de Febrero de 2010.

Fdo: Prof. Dr. D. Clemente Muriel Villoria



Universidad de Salamanca

Departamento de Cirugía

Secretaría

Los Dres. D. Francisco Lozano Sánchez, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca y Jefe de Sección del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario de Salamanca y Dr. Rogelio González Sarmiento, Catedrático de Medicina de la Universidad de Salamanca;

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación titulado “Estudio Genético de los Paragangliomas Cérvico-Cefálicos”, ha sido realizado por D. Pablo Santos Gorjón bajo su dirección en el Departamento de Cirugía, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para que pueda optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca.

Fdo: Dr. Francisco Lozano Sánchez

Fdo: Dr. Rogelio González Sarmiento

A Cristina y a mis queridos padres y hermanos

AGRADECIMIENTOS

Considero de justicia agradecer a todos los que directa o indirectamente hayan contribuido a que este proyecto llegara a su fin; a saber:

- A los directores de esta tesis, los Drs. Francisco Lozano Sánchez y Rogelio González Sarmiento. Ellos han diseñado las estrategias de esta tesis doctoral y han seguido de cerca cada paso de este trabajo, aportando siempre nuevas ideas. Sin ellos no hubiera podido llevarse a cabo este proyecto. Mi más sincera gratitud por el tiempo que me han dedicado, aportando nuevas vías, acotando perfectamente el terreno objeto de la tesis y dedicando pacientemente muchas horas a la corrección de las distintas partes de la tesis. Así mismo me gustaría agradecer al laboratorio de Medicina Molecular y en particular a Mercedes Muñoz su inestimable colaboración y disponibilidad de las investigaciones y trabajos sobre los paragangliomas.

- Al impulsor y promotor de esta tesis, el Dr. D. Ángel Muñoz Herrera por su paciencia, perseverancia, generosidad y tutela sin las cuales no hubiera podido iniciar este proyecto y que me estimula día a día con su ilusión y capacidad de sacrificio para continuar trabajando y mejorando. Él ha sido el que durante años ha ido siguiendo y tratando a todos los pacientes con tanta tenacidad y dedicación, y ha ido obteniendo los numerosos datos valorados en esta tesis.

- Mis agradecimientos para el Dr. Juan Luis Gómez González, tutor de los residentes de ORL de Salamanca, por su dedicación a todos los que hemos pasado por esta escuela. Así mismo es de justicia reconocer la labor formativa durante estos años de otros integrantes de la familia de ORL de Salamanca, como son los Drs. Pedro Blanco, Santiago Santacruz, Fernando Benito, Fernando Franco, Ángel Batuecas y María Gil. Gracias a estos grandes profesionales de la ORL y mejores personas. De ellos he aprendido algunos de los valores más importantes en el ámbito de la medicina y sobre todo en la relación entre compañeros.

- Gracias también a todos los demás integrantes del Servicio de ORL y PCF del Hospital Universitario de Salamanca, residentes, personal de enfermería y axiliar de enfermería y al personal administrativo y demás colaboradores. Con ellos he compartido una parte importante de los últimos años, recibiendo siempre su apoyo incondicional durante mi formación como especialista.

- Quiero agradecer de forma muy especial a mi mujer, Cristina su comprensión por todo el tiempo que le he robado. Como persona ha sido capaz de darme un punto de vista de un profano en la materia, pero ha sido de inestimable ayuda su punto de vista de colega de la medicina. Sin su apoyo no hubiera podido concluir esta ni otras etapas de mi vida profesional.

- A mis padres, Julia y Melchor que han sacrificado parte de sus vidas para que pudieramos estudiar cada uno de mis hermanos lo que hemos deseado, y han impulsado con todas sus fuerzas cualquier proyecto relacionado con mi formación académica y profesional. Gracias por su saber estar en la sombra y por su ayuda en la toma de decisiones sin presiones, y porque la principal herencia que me han dejado es “hacer las cosas de corazón” y “tratar al paciente como persona, antes que como enfermo”.

- Por último gracias a mis hermanos, Marcos y Ana que siempre han aportado su granito de arena para facilitarme la vida, aunque a veces haya abusado de ellos como hermano mayor. Gracias por vuestra comprensión.

- A todos los que de una u otra manera han colaborado en alguna de las múltiples tareas relacionadas con la tesis doctoral. Enumerarlos sería interminable, pero cada uno de ellos sabe el sitio que le corresponde y les debo mi gratitud.

ÍNDICE

I. PREÁMBULO.....	Pág. 17
II. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 21
1. TERMINOLOGÍA.....	Pág 23
1.1. Sistema Neuroendocrino Difuso (SNED)	
1.1.1. Células que configuran el SNED	
A) Características morfológicas	
B) Características histoquímicas	
C) Características funcionales	
1.2. Definición de paraganglio	
1.2.1. Embriogénesis	
1.2.2. Anatomía	
1.2.3. Distribución de los paraganglios	
A) Paraganglios cérvico-cefálicos	
B) Paraganglios metaméricos	
1.2.4. Fisiología	
1.3. Paragangliomas	
1.3.1. Clasificación de los paragangliomas	
A) Clasificación según su foco de crecimiento	
B) Clasificación de los tumores del cuerpo carotídeo	
B.1. Clasificación de la clínica Mayo	
B. 2. Clasificación de Shamblin	
C) Clasificación de los paragangliomas yúgulo-timpánicos de Fisch	
D) Clasificación de los paragangliomas del nervio vago	
1.4. Evolución de los paragangliomas	
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	Pág. 55
2.1. Frecuencia	
2.2. Localización	
2.3. Edad	
2.4. Sexo	
2.5. Herencia	

3. TIPOS DE PARAGANGLIOMAS.....Pág. 54

3.1. Etiología

3.2. Morfología

3.3. Clínica

3.4. Tratamiento

4. GENETICA Y PARAGANGLIOMAS.....Pág. 59

4.1. Síndromes familiares y paragangliomas

4.2. Paragangliomas hereditarios y genes SDH

4.3. Paragangliomas esporádicos

III. HIPÓTESIS.....Pág.71

IV. OBJETIVOS.....Pág. 75

V. MATERIAL Y MÉTODOS.....Pág. 79

1. Serie clínica de paragangliomas cérvico-cefálicos

2. Serie de estudio genético de paragangliomas cérvico-cefálicos

3. Descripción del estudio genético realizado

3.1. Obtención de las muestras

VI. RESULTADOS.....Pág. 89

1. RESULTADOS CLÍNICOS.....Pág. 91

1.1. Características demográficas y clínico-patológicas

1.2. Paragangliomas carotídeos

A) Incidencia

B) Edad y sexo

C) Número

D) Localización

E) Evolución

F) Clínica

1.3. Paragangliomas yugulares

A) Incidencia

B) Edad y sexo

C) Número

D) Localización

E) Evolución

F) Clínica

1.4. Paragangliomas vagales

A) Incidencia

B) Edad y sexo

C) Número

D) Localización

E) Evolución

F) Clínica

2. ESTUDIO GENÉTICO.....Pág. 111

VII. DISCUSIÓN.....Pág 117

1. ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS.....Pág. 119

2. ESTUDIO GENÉTICO.....Pág. 131

2.1. Estudio de las mutaciones en los genes SDHB, SDHC, SDHD

2.2. Algoritmo diagnóstico

VII. CONCLUSIONES.....Pág. 139

BIBLIOGRAFÍA.....Pág. 143

ANEXO: ACRÓNIMOS.....Pág 165

I. PREÁMBULO

El objeto de esta tesis titulada “Estudio genético de los paragangliomas cérvicocefálicos”, es destacar que el estudio genético en este tipo de tumores, es importante en el momento actual y en el devenir en el futuro del abordaje integral y multidisciplinar de esta patología. Son tumores de una relativa rareza (incidencia entre 1/30.000 y 1/100.000), sobre los que no hay grandes series publicadas. La mayoría de los pacientes tienen tumores esporádicos, de origen idiopático, que son la mayoría de los pacientes que recabamos en la clínica diaria. También existen formas familiares hereditarias, que se han subestimado debido a que el modo exacto de transmisión genética se ha conocido recientemente (herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta). El conocimiento de este tipo de tumores está en plena evolución y desarrollo en todos los ámbitos. Incluso hoy en día la función de los paraganglios es aún motivo de discusión. Son tumores que encuadramos actualmente dentro de los tumores del Sistema Neuroendocrino Difuso (SNED), pero sobre los que ha habido históricamente gran confusión terminológica. El estudio genético no está establecido habitualmente en los pacientes diagnosticados de estos tumores y sólo unos pocos centros tienen la capacidad de llevarlo a cabo.

Las nuevas técnicas de biología molecular permiten la identificación de los miembros de riesgo en la familia, y estamos en condiciones de realizar seguimiento clínico de algunos familiares directos de ciertos pacientes para vigilar si desarrollan o no la enfermedad.

II. INTRODUCCIÓN

1. TERMINOLOGÍA

1.1. Sistema Neuroendocrino Difuso (SNED)

A lo largo de la historia el SNED ha recibido diversas nomenclaturas: Sistema Paraneuronal (Fujita, 1976), Sistema APUD (Amine Precursor Uptake and Descarboxilation) (Pearse 1984), Sistema Endocrino Like, Sistema Cromafín, Sistema de células claras... Ninguno de estos términos era completamente satisfactorio y se han abandonado estas denominaciones. El más empleado durante décadas ha sido el término de Sistema APUD. Uno de los grandes fallos del concepto de Sistema APUD reside en la hipótesis de que todas las células neuroendocrinas provienen de la diferenciación de una misma capa embrionaria, la cresta neural de origen ectodérmico. (Saint-André y cols, 2000). Además el Sistema APUD se basa en consideraciones funcionales exclusivamente: capacidad de determinadas células para captar en la circulación sanguínea los precursores de aminas y decarboxilarlos. Pearse describió el SNED como una versión actualizada del antiguo sistema APUD. Es un concepto funcional y anatómico, por lo que debe ser tomado como sistema de referencia. Se considera actualmente el SNED como un conjunto de células que forman órganos anatómicamente visibles o están contenidas en otros órganos. Su principal característica es que contienen gránulos neurosecretorios, que pueden contener aminas biógenas o enzimas capaces de captar y decarboxilar precursores aminados. Antes se pensaba que cada tipo celular liberaba una sola hormona, pero hoy sabemos que un mismo péptido u hormona puede ser segregado por distintos tipos de células. Así, hay neuronas del SNED en el intestino que segregan hormonas tipo

encefalinas, idénticas a las hormonas hipotalámicas, y esas mismas hormonas son segregadas en el epitelio olfatorio por otro tipo de paraneuronas. En los gránulos neurosecretores hay una serie de elementos que intervienen en el empaquetado o en la organización morfológica, por ejemplo Sinaptofisina, Cromogranina y HNK-1; Por tanto, para el estudio de laboratorio podemos detectar tanto la hormona como estos marcadores inmunohistoquímicos. La segunda característica es que producen aminas ó péptidos con actividad hormonal, neurotransmisora o ambas. Por último, otra característica esencial del SNED es que los productos de sus células se liberan por exocitosis en respuesta a estímulos externos.

Cuando en este sistema se producen alteraciones tumorales tienen características clínicas y biológicas comunes (Myssiorek y cols, 2001). Los tumores que se pueden producir en este sistema van desde los paragangliomas a feocromocitomas, adenomas paratiroides, carcinoma medular de tiroides, neuroblastomas e incluso melanomas. La inclusión de los paragangliomas entre los tumores que se producen en este sistema se basa en que sus células sintetizan neurotransmisores y péptidos con actividad hormonal, que se depositan en las vesículas intracelulares (vesículas sinápticas, gránulos neurosecretores). Además sus células tienen funciones receptoras y secretoras, por producir una sustancia activa en respuesta a un estímulo específico. Por tanto, cumplen las tres características comunes que define el SNED.

1.1.1. Células que configuran el SNED

El SNED, engloba una serie de células de origen embrionario diverso que secretan neurotransmisores y neurohormonas, y ejercen una función de control sobre otros tipos celulares por medio de las aminor y péptidos producidos (neurotransmisores, hormonas, acción paracrina local). Además las células del SNED tienen receptores de membrana similares (Patiño 1989). Al SNED pertenecerían, las células C del tiroides, adrenomedulares y células de Merkel (De la Hoz, 1993). También serían parte de este sistema las células endocrinas de la hipófisis, gastroenteropancreáticas, y carcinoides (Caplin, 1996). Por último se incluyeron las de Schwann y las células principales de los paraganglios (Galland, 1998).

Hay varias células dispersas por el organismo, que configuran el SNED: Adenohipófisis, paratiroides y tiroides, médula suprarrenal y paraganglios. Además otros pequeños grupos de células (hasta 40 tipos diferentes) formarían parte de este sistema, y se localizarían en los islotes de Langerhans pancreáticos, miocardiocitos auriculares, células yuxtglomerulares productoras de renina, células de Merckel y células del epitelio respiratorio (células pulmonares de Kulchitsky), epitelio uretral y digestivo, células endocrinas de las glándulas parótida, pineal ó hipófisis, mastocitos, melanocitos, células de Merkel de la piel, pinealocitos y células fotorreceptoras de la retina... (Böck, 1982). En la región cérvico-facial las células del SNED se distribuyen a través del oído medio, el orificio yugular, el nervio vago y el cuerpo carotídeo. Típicamente aparecen asociados a

vasos arteriales y a los pares craneales relacionados con los arcos branquiales.

A) Características morfológicas

Las células del SNED son muy heterogéneas en la forma: redondas, ovoides, aplanadas, cúbicas o triangulares. Las células suelen ser eosinófilas, con un núcleo central de cromatina laxa, y es difícil ver los gránulos con microscopio óptico a no ser que hagamos una tinción específica. Se observa en ocasiones un fino punteado purpúreo.

B) Características histoquímicas

El marcado de las células con sustancias específicas de los tejidos neuroendocrinos permite definir sus características. Estas tinciones suelen ser argénticas, aprovechando la característica argirófila de estas células. Algunas son también argentafines (reducen la plata) o cromafines (reducen el cromo). En muchas de estas células se da el fenómeno de cromafinidad (los gránulos se tiñen de amarillo cuando utilizamos dicromato potásico ó ácido crómico), debido a la oxidación de la serotonina o la adrenalina. Algunas de ellas presentan gránulos autofluorescentes si se tiñen con aldehído y formaldehído.

Las características histoquímicas varían según los dos tipos de células: Células principales o células sustentaculares. Las células principales expresan marcadores neuroendocrinos: enolasa neuronal específica, cromogranina A, sinaptofisina y serotonina. Pueden mostrar expresión de

otras hormonas como gastrina, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo o somatostatina. Es muy rara la expresión de citoqueratinas de bajo peso molecular y no expresan el antígeno carcinoembrionario, calcitonina ni marcadores musculares o proteína glial fibrilar ácida (Bockhorn y cols, 2005). Existen casos de positividad de células principales para proteína S-100.

Las células sustentaculares son positivas para la proteína S-100 (nuclear, citoplasmática o ambas) y la proteína glial fibrilar ácida, pero negativas para marcadores neuroendocrinos.

C) Características funcionales

- Las células del SNED tienen múltiples funciones: Síntesis de neurotransmisores, síntesis de péptidos con actividad hormonal, depósito de estas sustancias en las vesículas intracelulares (vesículas sinápticas, gránulos neurosecretorios). Además tienen función receptora y secretora, por producir una sustancia activa en respuesta a un estímulo específico. Así mismo, ejercen una función de control sobre otros tipos celulares por medio de las aminas y péptidos producidos (neurotransmisores, hormonas, acción paracrina local).

1.2. Definición de paraganglio

Los paraganglios son grupos de células derivadas de la cresta neural, que están fuera de la glándula suprarrenal y distribuidas ampliamente dentro del sistema nervioso autónomo. (Dyson, 1995). Los paraganglios se subdividen en estructuras cromafines o no cromafines en función de la presencia o no de la llamada reacción cromafín, descrita por Khon en 1903. Esta reacción refleja la oxidación de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) al reaccionar con las sales de cromo.



Figura 1: Khon fue el primer autor que utilizó el término “paraganglio” y describió la reacción cromafín.

A los paraganglios cromafines se les relacionó con el sistema simpático y con la síntesis y almacenamiento de catecolaminas. A los no cromafines en cambio, se les relacionó con el sistema parasimpático, y por tanto se les implica en el metabolismo de la acetilcolina (Walza, 1943).

La aparición de técnicas más sensibles que la reacción cromafín permitió a Böck en 1982 demostrar que todos los paraganglios producían catecolaminas y, en algunos casos indolaminas, además de otros múltiples marcadores neuroendocrinos.

Un paraganglio, según Böck tendría que cumplir estas características histoquímicas y morfológicas: 1. Poseer organelas subcelulares capaces de almacenar o bien catecolaminas o bien indolaminas, sin necesidad de iones de cromo. 2. Presentar precipitados de catecolaminas o indolaminas obtenidas mediante fijación con glutaraldehído. 3. Poder observar catecolaminas o indolaminas con microscopia de fluorescencia de alta sensibilidad. 4. Poder determinar mediante inmunohistoquímica enzimas involucradas en la síntesis de las aminas biógenas.

1.2.1. Embriogénesis

Todas las células de los paragangliomas, derivan de células neuroepitelioides de la cresta neural. La cresta neural es una invaginación de una porción de la hoja ectodérmica que se forma en el vigésimo día del desarrollo embrionario. Los dos bordes de esta cresta se fusionan para formar el tubo neural, preámbulo del desarrollo de los tejidos nerviosos. La cresta neural troncal da origen a los paraganglios metaméricos y la cresta neural cefálica a los paraganglios cérvico-faciales.

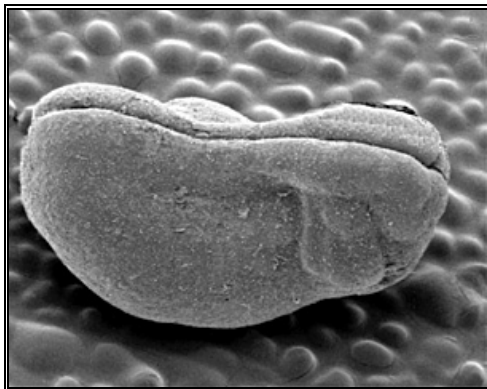


Figura 2: Ultramicrofotografía: Cresta neural ó células ectodérmicas entre tubo neural o ectodermo en plena formación. Obtenida del manual práctico de embriología de la Universidad de Oviedo. <www.uniovi.es>

A nivel toracoabdominal, las futuras células paraganglionares siguen la metamerización torácica y abdominal y permanecen estrechamente relacionadas con los elementos del sistema nervioso simpático distribuyéndose en la línea media a lo largo de la columna dorso lumbar.

Las células paraganglionares cefálicas están asociadas con el desarrollo de los arcos branquiales, localizándose finalmente a lo largo de la cresta neural rombo encefálica posterior o glosofaringeovagal. Esto explica la localización predominante de los paragangliomas a lo largo de los pares craneales IX y X (Terracol y cols, 1956).



Figura 3: Formación de células paraganglionares cefálicas en torno a la estela de Terracol y Guerrier. Si se secciona la prominencia frontonasal por la línea demarcada se puede observar la relación entre el corazón (en rojo), los arcos aórticos (en lila) con los arcos branquiales (en verde), los cuales rodean la faringe (en azul) y contienen los vasos conocidos como arcos aórticos. (tomada de <www.virtual.unal.edu.co/.../cap3/3-3cabeza.html>

1.2.1. Anatomía

Los paraganglios son conglomerados de células neuroendocrinas dispersas por todo el organismo. En la región cervicocefálica, los paraganglios se localizan en la proximidad de ramas nerviosas de pares craneales, de ramas arteriales, o incluso grandes vasos, y guardan relación con el desarrollo embrionario de los arcos branquiales, por lo que reciben también el nombre de *paraganglios branquioméricos*.

El paraganglio fué descrito inicialmente por anatomistas e histólogos. En 1743, Von Haller descubrió el cuerpo carotídeo y lo denominó *ganglio minutum*. Luego, bajo la influencia de Mayer, en 1833 se denominó ganglio intercaroticum (Von Haller, 1943). El término paraganglio fue empleado por primera vez por el histólogo Kohn en 1900, (Reviasado en Bock y cols, 1982).

La denominación *paraganglio intercaroticum*, se convertirá en el paraganglio carotídeo contemporáneo, denominado *carotid body* por los autores anglosajones. Por razones anatómicas, las células paraganglionares timpanoyugulares, fueron descritas más tardíamente. Valentín, en 1840, fue el primero en señalar la presencia de este conglomerado de células ricamente vascularizadas alrededor del nervio timpánico del glossofaríngeo o de Jacobson y lo denominó “*gangliolum tympanicum*”. Krause, en 1878 interpreta su rica vascularización como un signo indirecto de tejido glandular, denominando a estos corpúsculos “glándula timpánica”.

(Revisado en Bock y cols, 1982). En 1941 Guild describió la presencia de un tejido vascularizado en el golfo de la vena yugular interna y en el promontorio del oído medio y los agrupó bajo el término de “glomó yugular”. (Revisado en Bock y cols, 1982). En 1945 se estableció la correlación con los denominados actualmente paragangliomas, gracias a Rosenwasser, quien publicó un caso de “glomó carotídeo” en un oído medio. (Revisado en Rossenwasser, 1968). En 1909, Aschoff y Goodhart describieron por primera vez las células paraganglionares vagales. (Revisado en Bock y cols, 1982).

1.2.3. Distribución de los paraganglios

Los paraganglios se subdividen en parasimpáticos y simpáticos, aunque morfológicamente son iguales (Tischler, 1997). Los paraganglios simpáticos, como los de la médula adrenal, se encuentran en dos regiones; Las cadenas linfáticas paravertebrales y prevertebrales y tejido conectivo adyacente a las estructuras pélvicas. Se describen como células fluorescentes de pequeña intensidad (células SIF- small intensely fluorescent), células intraganglionares cromafines ó células que contienen pequeños gránulos (small granule containing, SGC). El término SIF fue propuesto en 1963 por Eränkö y Härkönen, (Eränkö y cols, 1963) quienes a través de la fluorescencia inducida por el formaldehído describen células intensamente fluorescentes aisladas o bien en pequeños grupos dentro de los ganglios simpáticos cervicales superiores. El término de SGC que acuñaron Matthews y Raciman en 1969, procede de la gran abundancia de vesículas

electrodensas que estas células tienen cuando se las observa a microscopía electrónica.

Los paraganglios simpáticos están localizados a nivel de las fibras del plexo hipogástrico inferior, en relación con los órganos urogenitales, especialmente la vejiga urinaria y a lo largo del plexo sacro. No tienen normalmente nombre propio, excepto la médula adrenal y el órgano de Zuckerlandl y su número y localizaciones son variables. El órgano de Zuckerlandl, descrito por este autor en 1901 es el único paraganglio simpático extraadrenal visible microscópicamente, localizado a nivel de la arteria mesentérica inferior.

Los paraganglios parasimpáticos se localizan a lo largo de las ramas craneales y torácicas de los nervios glossofaríngeo y vago. Se han clasificado como paraganglios “branquiméricos”, para hacer ver que proceden del arco branquial o faríngeo correspondiente (Glennner y Crimbley, 1974). El principal paraganglio asociados al nervio glossofaríngeo es el paraganglio timpánico, que está en oído medio y en el cuerpo carotídeo y deriva del tercer arco faríngeo (Guiad, 1953; Glennner y Crimley, 1974 y Zak y Lawson, 1983). Los del nervio vago incluyen el paraganglio yugular, situado en el suelo del oído medio (Zak y Lawson, 1983); los paraganglios laríngeos superiores e inferiores, que derivan respectivamente del cuarto y sexto arco faríngeo (Dahlqvist, 1986); los paraganglios subclavios que derivan del cuarto arco y los paraganglios aórtico-pulmonares que derivan del cuarto y sexto arco faríngeos (Glennner y Crimley, 1974).

También se han descrito paraganglios “intravagales” localizados dentro o adyacentes al tronco principal del vago o cerca de sus ganglios nodoso y yugular (Grillo y cols, 1974). Estos ganglios vagales son los únicos ganglios sensitivos conocidos que contienen células neuroendocrinas comparables a las células SIF descritas en los ganglios simpáticos.

Los ganglios vagales no están incluidos en los paraganglios “branquioméricos” a pesar de tener características histológicas, ultraestructurales o citoimmunohistoquímicas iguales. Su origen, no guarda relación con el del componente nervioso ni arterial asociado a cada uno de los arcos branquiales (Glenner y Crimley, 1974).

A excepción del cuerpo carotídeo, el cual siempre está situado en la bifurcación carotídea, el resto de los paraganglios parasimpáticos son muy variables en cuanto a número y localización (Zak y Lawson, 1983).

A) Paraganglios cérvico-cefálicos

Los paraganglios cérvico-cefálicos, están en relación con los grandes ejes vasculares, desde el cayado de la aorta hasta base craneal. Su migración sigue las ramas nerviosas del glossofaríngeo (IX PC) y Vago (X PC). Pueden, por tanto, encontrarse paraganglios de forma difusa por la cabeza, el cuello y el mediastino superior. El cuerpo carotídeo es la única entidad anatómica individualizable en estado fisiológico. Los otros paraganglios son estructuras microscópicas asociadas al sistema nervioso autónomo.

a) Paraganglios intercarotídeos

También denominados glomo carotídeo, cuerpo carotídeo, ganglio intercarotídeo o ganglio minutum. Suelen tener 3-5 mm (son los más voluminosos en estado fisiológico). Constituyen, con el seno carotídeo, un complejo funcional regulador de las constantes hemodinámicas, de tal manera que su ablación bilateral puede causar labilidad de la tensión arterial. Se localizan simétricamente en la parte posterior de la bifurcación carotídea, en el origen de la arteria carótida externa. Su vascularización es considerable con respecto a su pequeño tamaño, pues equivale a tres veces el gasto cerebral o a cuatro veces el gasto arterial tiroideo (Netterville y cols, 1995).

Están irrigados por las arterias intercarotídeas, ramas de la carótida común, o más frecuentemente de la carótida externa.

Su inervación proviene esencialmente del nervio glossofaríngeo a través del nervio de Hering, que nace del tronco del IX par, 1,5 cm después de su emergencia por el agujero rasgado posterior. En su trayecto recibe filetes nerviosos del vago y de la cadena simpática. El nervio de Hering se distribuye en el paraganglio carotídeo y el seno carotídeo.

b) Paraganglios vagales

Se denomina también ganglio nodoso, paraganglioma yugular del vago, glomo vagal o corpúsculo vagal. Son conglomerados celulares dispersos (1-6 en cada lado de paraganglios) y miden entre 0,3-0,6 mm. Se encuentran a lo largo de la trayectoria del vago, y lógicamente reciben su inervación de este

nervio. Sin embargo, su localización más frecuente es la bifurcación carotídea y el ganglio plexiforme.

Pueden definirse dos categorías, según su posición con respecto a la estructura del nervio. (Lacchar y cols, 1984; Plenaf y cols, 1988).

1.- Paraganglio intravagal, en el interior del perineuro.

2.- Paraganglio para o yuxtavagal, por fuera del perineuro.

c) Paraganglios laríngeos

Hay tres grupos, aunque uno es inconstante; Los dos constantes son el paraganglio laríngeo superior e inferior, y pueden o no estar acompañados del paraganglioma laríngeo que está sobre la membrana cricoidea. (Bock y cols, 1982 y El Silimy y cols, 1992).

Los paraganglios laríngeos superiores están en el tercio anterior de la banda ventricular. Los paraganglios inferiores están en la articulación cricotiroidea o entre el cartílago cricoides y el primer anillo traqueal.

Su inervación proviene de los nervios laríngeos superiores e inferiores y su vascularización de las arterias del mismo nombre.

d) Paraganglios subclaviculares y mediastínicos superiores

Aunque no están anatómicamente localizados en la región de cabeza y cuello, tienen el mismo origen embriológico que el resto.

Paraganglios subclaviculares: Localizados a la izquierda, por dentro de la arteria subclavia y a la derecha en la bifurcación del tronco arterial braquiocefálico. Están inervados por el Neumogástrico.

e) Paraganglios aortopulmonares y coronarios

Consta de tres grupos entre la cara inferior del cayado de la aorta y el origen de la arteria coronaria izquierda. Su inervación es vagal y su vascularización proviene de una arteriola proveniente del arco aórtico y de la coronaria izquierda.

f) Paraganglios yugulares

Siguen el trayecto de los pares craneales IX y X y de ellos proviene su inervación. Su vascularización depende de la arteria faríngea ascendente, a través de sus ramas timpánicas inferior y neuromeningea. Su extensión tumoral se realiza por proximidad, invadiendo las estructuras anatómicas adyacentes.

B) Paraganglios metaméricos

Son el foco de feocromocitomas suprarrenales, retroperitoneales o ectópicos. Se encuentran en plexos simpáticos periviscerales y periarteriales y en la médula suprarrenal. Se describen esencialmente dos grupos; los retroperitoneales y los viscerales (Bock y cols, 1982).

a) Paraganglios retroperitoneales

También denominados aortosimpáticos. Se distribuyen a lo largo de la columna vertebral, en el espacio retroperitoneal y acompañan el trayecto de la aorta toracoabdominal y de sus colaterales después del cayado aórtico.

Son satélites de las cadenas ganglionares simpáticas. El órgano de Zuckerkland es el de mayor tamaño en estado fisiológico, aunque tiende a involucionar con la edad. La unidad paraganglionar retroperitoneal más funcional es la médula suprarrenal, que en patología tumoral origina el feocromocitoma (Bock y cols, 1982).

b) Paraganglios viscerales

Están en el interior o próximos a órganos de la cavidad torácica, abdominal o pélvica: en las paredes miocárdicas, los tejidos peribronquiales, el íleo hepático, el tubo digestivo, plexos prostáticos, uterovaginales y vesiculouretrales. Pueden también localizarse en el trayecto de los vasos mesentéricos.

1.2.4. Fisiología

Como conjuntos de células neuroendocrinas los paraganglios contienen vesículas neurosecretoras que son aminas biogénicas u hormonas, que liberan al torrente sanguíneo ante determinados estímulos. Aunque la función de los paraganglios no es del todo conocida, se cree que la mayoría actúan como quimiorreceptores. Sin embargo, los paraganglios extraadrenales no suelen tener actividad hormonal importante (Glenner y Gimbley, 1974), en contraposición a los tejidos paragangliónicos adrenales, que esencialmente tienen esa función.

Los paraganglios constan de dos tipos de células funcionalmente diferenciables: Las células principales y las sustentaculares, (Glennner, 1974; Back, 1977) que recuerdan en su función a las células de Schwan. Las células principales poseen gránulos secretorios que contienen catecolaminas y proteínas ricas en triptófano que son liberadas ante determinados estímulos. Esto hace que sean incluidos en el SNED, como hemos comentado ya anteriormente. Las células principales o tipo I son inmunorreactivas para la enolasa neurona específica, a la cromogranina A y al sinaptofisín, lo que demuestra que son funcionalmente las más importantes. En cambio, las sustentaculares o tipo II son positivas para S-100 y a la proteína fibrilar ácida glial. Las células principales suelen estar rodeadas por un capilar con endotelio fenestrado y una membrana basal. Entre las células neuroendocrinas y los capilares se extienden las células sustentaculares y se dice que se comportan como células de Schwann porque rodean consus procesos las células neuroendocrinas y las terminaciones nerviosas de los axones aferentes y eferentes autonómicos.

Como otros órganos endocrinos, los paraganglios disfrutan de una rica vascularización, lo cual facilita la secreción de productos granulares al torrente circulatorio. Según la localización anatómica hemos clasificado a los paraganglios en braquiméricos, intravagales, aórtico-simpáticos y visceroautónomos. Dentro de los branquiméricos quizá el grupo de paraganglios del que se conoce mejor el funcionamiento son los intercarotídeos, que funcionan como quimiorreceptores muy sensibles a las

variaciones de presión arterial de O_2 , CO_2 y pH, aunque su mecanismo preciso de acción no se conoce. En respuesta a hipoxia, hipercapnia y acidosis inducen un aumento de la frecuencia respiratoria, a través de sus aferencias glossofaríngeas en este caso. En el caso de los paraganglios vagales la aferencia es el nervio vagal exclusivamente al igual que los coronarios o los larínegos; en el caso de los yugulares es mixta, vagal y glossofaríngea.

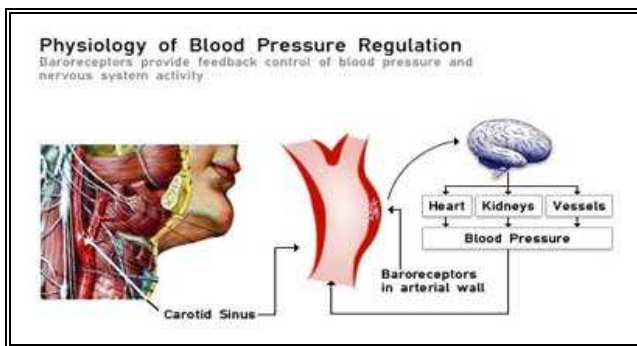


Figura 4: Efecto que ejerce el seno carotídeo en la regulación de la tensión arterial, gracias a sus barorreceptores parietales. Imagen tomada de <www.medgad.com>

El paraganglio carotídeo y el seno carotídeo funcionan como un verdadero complejo regulador, uno de la función ventilatoria y otro de la función hemodinámica. (Netterville y cols, 1995).

Cuando De Castro seccionó en 1928 el nervio glossofaríngeo y observó la degeneración neural, comprobó que este nervio era el mayor responsable del componente nervioso del cuerpo carotídeo, lo cual originó un nuevo concepto de que este corpúsculo era una glándula secretora, controlada por inervación parasimpática.

La función barorreceptora mediada por el seno carotídeo fue descrita por Hering en 1927, quien observó un mecanismo de retroalimentación

negativo sobre la presión sanguínea asociado con la estimulación de la región del seno.

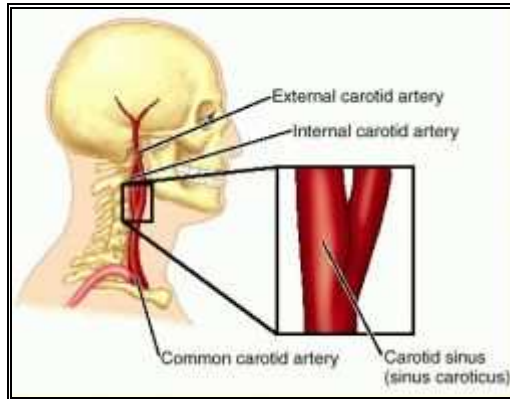


Figura 5: Figura que muestra la localización del seno carotídeo. Tomada de medical-dictionary. <www.thefreedictionary.com>

Hoy sabemos que el seno carotídeo está formado por dos tipos de barorreceptores que son funcionalmente diferentes: Receptores tipo I, que tienen tendencia a amortiguar los cambios de presión arterial agudos; tienen bajo rendimiento en reposo, y su rendimiento se incrementa drásticamente cuando un umbral específico de la presión arterial es alcanzado. Receptores tipo II, que funcionan a niveles bajos de presión arterial casi continuamente.

Estas señales son transmitidas a lo largo del nervio de Hering al glosofaríngeo y, a través de este, al área medular del tallo cerebral. Señales secundarias excitan el centro vagal de la médula, inhibiendo el centro vasoconstrictor (Neterville, 1995).

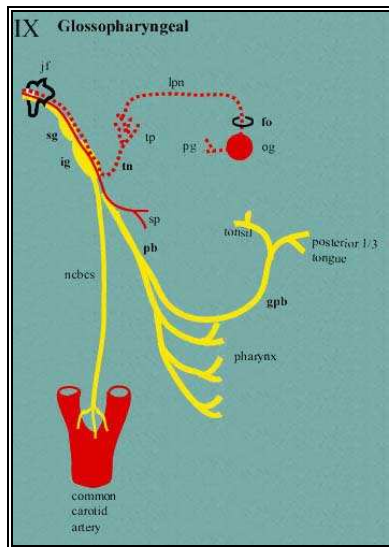


Figura 6: Figura que ilustra la inervación del seno carotídeo. Tomada de <mywebpages.comcast.net>

La respuesta parasimpática resultante del estímulo de los paraganglios en general, es mediada por dos rutas:

1. Vasodilatación venosa y arteriolar a lo largo del sistema circulatorio periférico
2. Disminución de la frecuencia cardíaca y contractilidad cardíaca. Por tanto, el efecto neto de la estimulación de los barorreceptores es una disminución en la presión sanguínea sistémica (Heath, 1991).

Los barorreceptores también regulan la presión sanguínea durante los cambios de posición del cuerpo. Cuando se pasa de la posición supina o sentada a la de pie, la presión de la sangre en la cabeza, cuello y extremidades superiores desciende. Los barorreceptores responden inmediatamente a estos cambios, con una disminución en las descargas neurales en el nervio del seno, lo cual reduce los efectos parasimpáticos

sobre la frecuencia cardíaca y la vasodilatación periférica. Se produce entonces una fuerte descarga simpática con vasoconstricción periférica y de esta manera se mantiene una adecuada presión sanguínea.

1.3. Paragangliomas

Los paragangliomas son tumores benignos de baja incidencia (1/30.000-100.000) y de origen neuroendocrino, englobados en el SNED (Baysal y cols, 1997). Los paragangliomas cérvico-cefálicos son tumores que proceden de los cuerpos paraganglómicos de dicha localización, e incluyen los desarrollados a partir de paraganglios yugulares, carotídeos, vagales, orbitarios, subclavios, laríngeos y nasoparanasales (Pelletery y cols, 2004). Se han utilizado muchos términos para denominar estos tumores a lo largo de la historia. La comprensión acerca de la naturaleza de esta lesión ha evolucionado con el tiempo. El autor que acuñó el término de paraganglioma fue Masson en 1914. La primera descripción consideró este tipo de tumor como una lesión vascular (Marchan, 1891). Después se consideró que la tumoración era un hamartoma (Oberndorfer, 1905). Otros autores lo describieron como una forma de hiperplasia exagerada del tejido quimiorreceptor (Saldaña y cols, 1973). Finalmente, fue aceptada la tesis de que era una verdadera neoplasia dotada de características clínicas, biológicas, genéticas y epidemiológicas particulares (Parry y cols, 1982). Algunos términos antiguos tenían en cuenta consideraciones histopatológicas y anatómicas: glomus, quemodectomas, glomocitomas, tumor del cuerpo

timpánico, tumores no cromafínicos, etc. El término glomo se aplicó inicialmente a los paragangliomas, pues la presentación histológica recordaba a los complejos arteriovenosos o glumus complex. Actualmente, sólo debe emplearse para designar pequeños tumores descritos por Masson, que se desarrollan en la pulpa de los dedos a partir de glomos neuromioarteriales. (Arkwright y cols, 1996). El origen de muchos de estos términos fue publicado en una revisión que realizó en 1993 Gulya. Este autor cita a Mulligan como el creador de la palabra quemodectoma en un estudio en animales, porque el tumor del cuerpo carotídeo fue considerado como un quimiorreceptor. Los cuerpos carotídeos y aórticos son los únicos paraganglios conocidos de la cabeza y cuello que se comportan como quemorreceptores. Por consiguiente, quemodectoma es un término inapropiado para describir todos los paragangliomas de cabeza y el cuello.

1.3.1. Clasificación de los paragangliomas

A) Clasificación según su foco de crecimiento

El primer intento de sistematización de los tumores derivados de los tejidos paragangliónicos fue realizado por Glenner y Glimley en 1974, que clasificaban el tejido paragangliónico en adrenal y extraadrenal. (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del tejido paraganglionar de Glenner y Glimley (Glenner y cols, 1974).

A.-Adrenal: feocromocitomas	B.- Extraadrenal: “paragangliomas”. - PG braquimérico (Ver figura a continuación): Aórtico-pulmonar, coronario, intercarotídeo, yugulotimpánico, laríngeo, orbitario, pulmonar, subclavio. - PG Intravagal. - PG Aórtico-simpáticos. - PG Visceroautónomos.
-----------------------------	--

La familia de paraganglios branquioméricos o cervicofaciales incluye a los paraganglios yugulares, intercarotídeos, subclavios, laríngeos, coronarios, aórtico-pulmonares y pulmonares (Figura 7). La mayor diferencia entre los paraganglios branquioméricos y los intravagales es que estos últimos no están asociados a vasos arteriales. Los paraganglios intraorbitarios no suelen incluirse entre los branquioméricos porque su origen embrionario aún no ha podido ser confirmado, aunque probablemente guarden relación con la primera rama del nervio trigémino, pertenezcan a la misma familia y pudieran derivar de la cresta neural craneal.

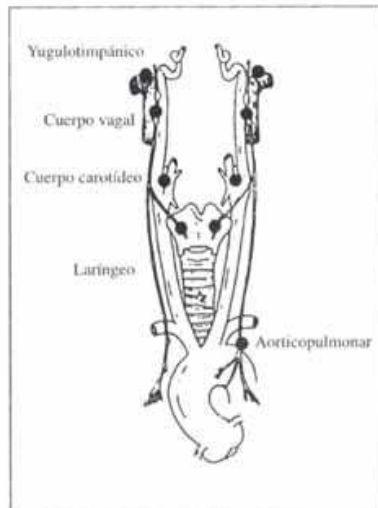


FIGURA 1. Distribución de los paragangliomas braquiméricos.

Figura 7: Distribución de paragangliomas. Según su distribución anatómica, su inervación y su estructura, pueden ser agrupados en familias. Se diferencia paraganglios braquiméricos (relacionados con arcos y hendiduras branquiales), intravagales, aórtico-simpáticos y autonómicos-viscerales. Los paragangliomas cervicocefálicos pertenecen principalmente a las 2 primeras de estas familias.

A los tumores adrenales se les considera funcionales, porque secretan catecolaminas (tejido cromafín, tinción Henle positivo). Por el contrario, los paragangliomas generalmente no tienen actividad hormonal. Según esta nomenclatura, los tumores originados en estos últimos tejidos deben denominarse “paragangliomas”, acompañados del nombre anatómico del lugar de donde surgen:

1.- Si se encuentran a lo largo del nervio de Jacobson (rama del IX), en la mucosa de la caja timpánica, se los denomina paragangliomas timpánicos.

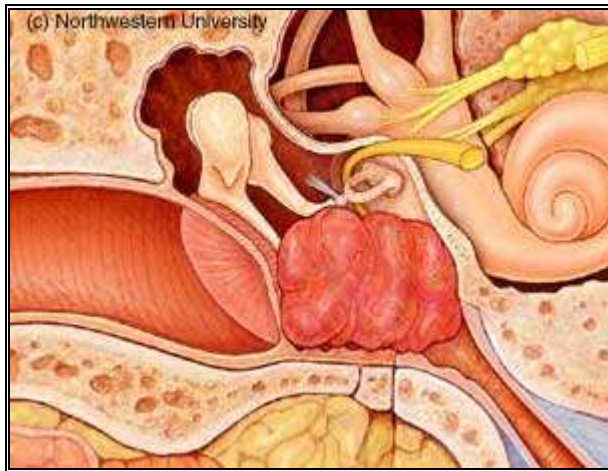


Figura 8: Esquema de tumoración de localización hipotimpánica y su proyección desde oído medio correspondientes a un glomus timpánico. Tomada de <american-hearing.org>.

2.-Si se desarrollan a nivel de la fosa yugular, se los denomina paraganglioma yugular.

3.- Paragangliomas carotídeos: Suelen desarrollarse en la bifurcación carotídea, normalmente en su cara posterior.

4.- Paragangliomas vagales, originados en el ganglio vagal superior, en la rama auricular del nervio vago o en el ganglio vagal inferior (ganglio nodoso) serían tumores del glomo yugular, glomo timpánico ó del glomo intravagal.

5.- Otros: También se han descrito paragangliomas subclaviculares y asientan con más frecuencia en el lado izquierdo en la arteria subclavia y en la derecha entre la subclavia y la carótida primitiva.

Los paragangliomas laríngeos suelen formarse a lo largo del nervio laríngeo superior.

También se describen paragangliomas nasofaríngeos, en fosas nasales y orbitarios ó incluso laríngeos ó esfenoidales.

B) Clasificación de los tumores del cuerpo carotídeo

B.1. Clasificación de la clínica Mayo

Esta clasificación, desarrollada por Zanaret y cols, en 2000, establece tres grados evolutivos de paragangliomas carotídeos. Es una clasificación eminentemente quirúrgica y clínica en la que se relaciona el tamaño tumoral con la resección necesaria para la extirpación del tumor (Figura 9; tabla 2).

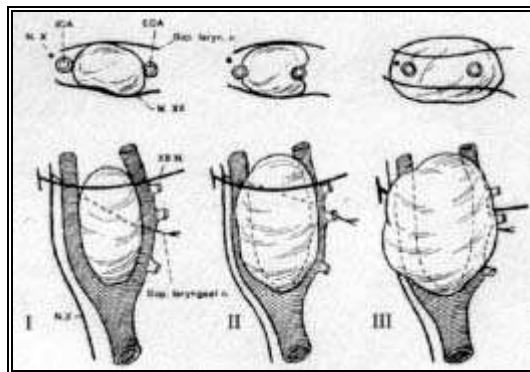


Figura 9: Representación de la clasificación de la clínica Mayo.

Tabla 2: Clasificación de Zanaret y cols, 2000.

Estadio I:	Pequeños, fácilmente extirpables.
Estadio II:	Envuelven la arteria carótida interna. Resecables mediante disección de la subadventicia.
Estadio III:	Envuelven el eje carotídeo. Precisan resección carotídea IIIa: No contactan con la base del cráneo. IIIb: Contactan con la base de cráneo. No dejan ningún segmento accesible de carótida para una anastomosis.

B. 2. Clasificación de Shamblin:

Es una clasificación desarrollada por Shamblin (Shamblin y cols, 1971), que se basa en el tamaño tumoral (Figura 10).

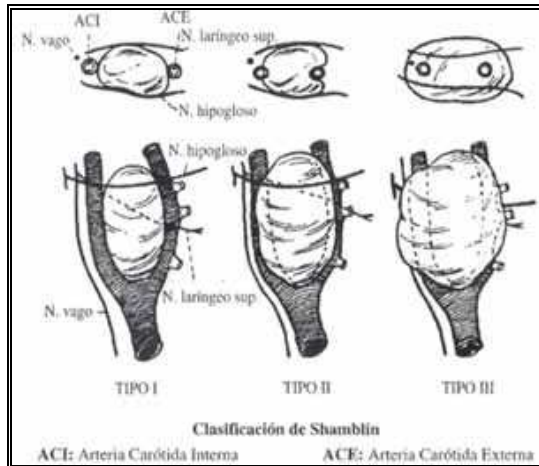


Figura 10: Clasificación de paragangliomas carotídeos de Shamblin. Tomado de www.encolombia.com.

El tamaño del tumor es muy importante de cara a la expresión de síntomas y para la previsión terapéutica (Tabla 3). En el grupo I se incluyen los tumores de pequeño tamaño que pueden ser disecados fácilmente de la bifurcación carotídea; en el grupo II están los tumores de tamaño medio que comprimen la carótida interna y la externa pero que pueden ser separados de los vasos mediante cuidadosa disección subadventicial; el grupo III reúne a los tumores de gran tamaño que engloban ampliamente las carótidas, para su exéresis completa se requiere la parcial o total resección de estas arterias.

Tabla 3: Clasificación de Shamblin modificada. (Chen y cols, 2007).

Estado I	Tumor menor de 2 cm, desplazando arterias carótidas sin comprometer su pared
Estado II	Tumor de 2 a 5 cm, adherido a las paredes arteriales o rodeando carótidas, sin placas o estenosis arterial hemodinámicamente significativas.
Estado III	Tumor mayor de 5 cm, con extensión a base de cráneo, infiltración de la pared arterial o de estructuras vecinas y/o presencia de placas o estenosis arterial hemodinámicamente significativas.

C) Clasificación de los paragangliomas yúgulo-timpánicos de Fisch

Tabla 4: Clasificación Fisch modificada (Tomada de Larson y cols, 1995).

A	Tumor limitado a promontorio
B	Tumor confinado a oído medio, hipotímpano y mastoides
C	Tumor que erosiona bulbo yugular y foramen carotídeo; compromiso infralaberíntico. C1. Erosión del foramen carotídeo sin invadirlo. C2. Compromiso de la porción vertical del canal carotídeo entre el orificio y la porción vertical. C3. Extensión hacia la porción horizontal sin alcanzar el foramen lacerum. C4. Puede extenderse a través del foramen lacerum en dirección al seno cavernoso.
D	Invasión intracraneal. D1 Invasión intracraneal <2 cm. Extradural D2 Invasión intracraneal >2 cm. Intradural.

Clasificación de Fisch ampliada (Fisch y cols, 1992):

1. Tipo I: Paragancliomas timpánicos: (oído medio)

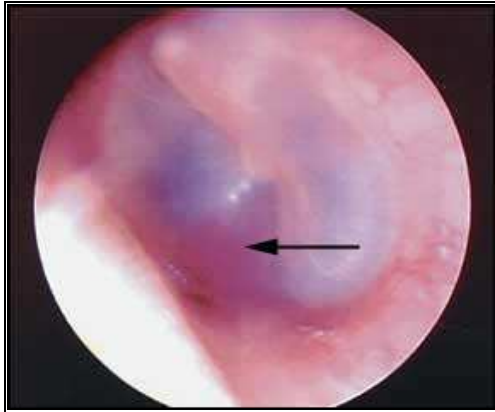


Figura 11: Otoscopia izquierda de una paciente de 44 años que presentaba hipoacusia de características transmisivas y acúfeno pulsátil. La flecha muestra una coloración rojo violácea que después se comprobó que correspondía a tumoración glómbia yugulotimpánica. Tomada de www.aafp.org.

Ia. Localizados en el oído medio: Se diagnostica mediante RMN con contraste o una angiografía digital. El tratamiento será quirúrgico limitado al oído medio.

Ib. Tumores localizados en oído medio y mastoides. Tumores grandes y sumamente vascularizados, localizados en la profundidad del hueso temporal y en el oído. Pueden extender a golfo de la yugular e invadir la vena yugular.

Ic. Tumores localizados en oído medio, mastoides y cerebro.

2. Tipo II: Paraganglioma yugular.

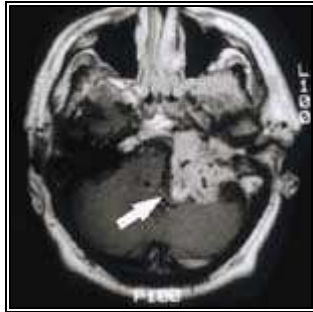


Figura 12: Glomus yugular en corte axial de RMN con gadolínico.

Ila. Paraganglioma yugular limitado al golfo yugular.

Ilb. Paraganglioma yugular limitado a golfo yugular, mastoides y oído medio. Se presenta cuando el techo del golfo ha sido lesionado

Ilc. Paraganglioma yugular localizado en golfo de la yugular, oído medio, mastoides y cerebro.

D) Clasificación de los paragangliomas del nervio vago

Tabla 5: Estadios según la extensión a base de cráneo (Netterville y Glasscock, 1995)

A	Localizado en la región cervical.
B	Tumor en contacto con la base del cráneo y el agujero rasgado posterior, responsable del desplazamiento anterior o de englobamiento de la arteria carótida interna.
C	Tumor que penetra en el agujero rasgado posterior con frecuente extensión intracraneal.

1.4. Evolución de los paragangliomas

Los paragangliomas son tumores de crecimiento lento (<2 cm en 5 años) (Jansen y cols, 2000) cuyo comportamiento viene determinado por sus características celulares, su localización y si son o no secretores. Los síntomas dependen del sitio de origen y de su estadio. (Somasundar y cols, 2000). Sólo los tumores muy desarrollados llegan a ocasionar síntomas neurológicos ligados a la compresión: disfagia, disfonía, lateralización de la lengua. (Patetsios y cols, 2002). Es raro que aparezcan síntomas asociados a la producción de catecolaminas (sólo el 3% aproximadamente de los casos): hipertensión fluctuante, enrojecimiento, palpitaciones, apnea del sueño. (Pellitery y cols, 2004, Myers y cols 1993, Kyriakos y cols, 1987, Meterski y cols, 1995).

Los factores con mayor significación pronóstica son parámetros macroscópicos tales como la encapsulación y la reseccabilidad quirúrgica total. El pronóstico variará principalmente según su origen, forma simple o familiar, malignidad, funcionalidad, y diagnóstico precoz. (Gerber y cols, 2000).

Ningún detalle histológico permite predecir con exactitud la evolución futura de cada paraganglioma, (Lack y cols, 1980) aunque algunos autores señalan una correlación entre la escasez de células sustentaculares, S100 positivas y una conducta tumoral más agresiva. (Unger y cols, 1991).

El curso clínico de los paragangliomas se caracteriza por dos modos de desarrollo:

Normalmente se produce un crecimiento local regional con grado variable de agresividad y complicaciones más o menos importantes por compresión y desplazamiento de estructuras vecinas. Por otro lado, se puede producir una diseminación metastásica distante. Existen pocos casos recogidos en la literatura de malignidad y metástasis. Los hallazgos clínicos son el criterio más fiable para malignidad y por tanto, el seguimiento clínico a largo plazo es esencial (Righini y cols, 2003). Las formas malignas son más frecuentes en caso de paragangliomas funcionales, más particularmente en caso de secreción de dopamina.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1. Frecuencia

Los tumores derivados del sistema paraganglionar son poco frecuentes (incidencia entre 1/30.000 y 1/100.000). Alrededor del 90 % de las neoplasias de este tipo se encuentran en la glándula suprarrenal, el mayor acúmulo de este tejido, denominándose feocromocitomas, mientras que el 10 % restante se originan en sitios extrasuprarrenales. Dentro de los extrasuprarrenales, denominados paragangliomas, alrededor del 85 % surgen en el abdomen, el 12 % en el tórax, representando los cervicocefálicos el 3 % de ellos y el 0,3 % de los tumores del sistema paraganglionar (Glennier y cols, 1974 y Lack y cols, 1997). Se estima que 1 de cada 30 000 tumores es un paraganglioma (Mariman y cols, 1995), aunque Baysal ha calculado que los paragangliomas cervicocefálicos tienen una baja incidencia, entre 1/30.000 y 1/100.000 (Baysal y cols, 1997). Otros autores, indican que esta cantidad se subestima, ya que en la mayoría de las publicaciones sólo se reseñan los casos quirúrgicos y además muchos de los casos considerados antes como paragangliomas actualmente son englobados dentro de otros tumores neuroendocrinos (Barnes y cols, 1991).

2.2. Localización

Los paragangliomas más comunes son los del cuerpo carotídeo, seguidos por los paragangliomas yugulares, timpánicos y vagales. Otros

sitios menos frecuentes son la laringe, la cavidad nasal, la órbita o la traquea. Son bilaterales en aproximadamente el 10% de los enfermos.

Los paragangliomas del hueso temporal representan en torno al 18 a 36% de los paragangliomas cérvico-cefálicos (van Baars y cols, 1981). Se considera que son los tumores más frecuentes del hueso temporal después del neurinoma del acústico. Los paragangliomas vagales representan en torno al 12 % de los paragangliomas de cabeza y cuello. Los paragangliomas laríngeos son raros, habiéndose comunicado en torno a 80 casos. Se distribuyen el 82 % en la supraglotis, el 15 % en la subglotis y el 1 % en la glotis (Papacharalampous y cols, 2007). Los paragangliomas nasosinuales son excepcionalmente raros, habiéndose publicado sólo unos 30 casos en la bibliografía (Myssiorek y cols, 2001).

2.3. Edad

Son más frecuentes entre el quinto y el sexto decenios de la vida. Estos tumores son raros en la edad pediátrica, estimándose que los paragangliomas cérvico-craneales representan alrededor del 10 % del total de los tumores derivados del sistema paraganglionar y entorno al 17 % de los de localización extrasuprarrenal en este grupo de edad (Pham y cols, 2006).

2.4. Sexo

Aparecen con mayor frecuencia en el sexo femenino. En la localización temporal y carotídea se presentan entre 5 y 9 veces más frecuentemente en

mujeres que en hombres (Brown y cols, 1985), y disminuye la preponderancia en el caso de los vagales; ratio de 2.7:1 (Lozano y cols, 2008) mientras que en otras localizaciones suelen describirse proporciones de 3:1 (Papacharalampous y cols, 2007).

2.5. Herencia

Estos tumores pueden presentarse de forma esporádica o agrupados en formas familiares hereditarias. Se estima que la incidencia de estas últimas varía desde un 10 % (Grufferman y cols, 1980) a un 50 % (van der Mey y cols, 1989). Esta variabilidad se explica por la utilización de criterios diferentes, mientras que unos autores sólo consideran la existencia de antecedentes familiares conocidos, otros integran los resultados de los estudios genéticos. Considerando como criterios tanto los antecedentes familiares como las formas bilaterales o multicéntricas, se puede considerar que el 35 % de los pacientes que presentan un paraganglioma cérvico-cefálico tienen una predisposición hereditaria clínicamente reconocible.

3. TIPOS DE PARAGANGLIOMAS

3.1. Etiología

Podemos clasificar los paragangliomas en tres grandes grupos etiológicos: Esporádicos, hereditarios y asociados a síndromes genéticos. Diversos estudios, han intentado relacionar la aparición de estos tumores con una hipoxia tisular más o menos mantenida, ya sea por altitud elevada o por situaciones patológicas de baja oxigenación tisular, como EPOC o cardiopatías y enfermedades respiratorias con bajos niveles de oxigenación de la hemoglobina (Johnson, 1994; Netterville y cols, 1995; Alvarez y cols, 2000; Luna-Ortiz y cols, 2005; Myers y cols, 1993 y Baysal y cols, 2002; Rodríguez Cuevas y cols 1986). Otros autores han descrito que son hasta 20 veces más frecuentes los paragangliomas carotídeos en poblaciones andinas que viven a gran altitud que en pacientes que viven a pocos metros sobre el nivel del mar (Wayllace y cols, 1996). A principios de los años 70 se estableció que las poblaciones que viven en grandes altitudes (Perú: 2100-4300 metros, Colorado: 1500-3000 metros y Ciudad de México: 2200 metros) presentaban 10 veces más paragangliomas carotídeos que aquellas que viven a nivel del mar (Saldaña y cols, 1973 y Morfit y cols, 1967 y Krause-Senties y cols, 1971). Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que los tumores producidos en personas nacidas en grandes altitudes, son lesiones hiperplásicas más que verdaderas neoplasias. (Kay y cols, 1977). Por otra parte, las lesiones relacionadas con la hipoxia crónica son más comunes en mujeres. (Arias-Stella, 1969; Krause-Senties 1971;

Saldaña y cols, 1973; de Bolivia Ríos-Dalenz y Wayllace, 1977 ; Aramayo y cols, 1989; Pacheco-Ojeda y cols 1982 ; Rodríguez Cuevas y cols 1986).

En el caso de los paragangliomas hereditarios se han asociado con mutaciones endógenas del complejo SDH. Cuando se inactiva el complejo SDH actúa de forma parecida a la estimulación crónica por hipoxia de las células paraganglionares. Las mutaciones de los genes SDHD y SDHB provoca un aumento de niveles de mediadores moleculares de hipoxia (HIF) y genes que promueven la angiogénesis (VEGF). Por ello, se aumenta la proliferación celular y la hiperplasia (Martin y cols, 2007). Estos genes contribuyen al 70% de los casos familiares y quizá hasta un 8% en los aparentemente esporádicos (Baysal y cols, 2003 y Mc Whinney y cols, 2004).

Los paragangliomas en el contexto de síndromes familiares, se presentan principalmente en neoplasias endocrinas múltiples tipo 2A y 2B (Karatas y cols, 2007), Síndrome de Carney, von Hippel-Lindau o Neurofibromatosis tipo I (Baysal y cols, 2001).

3.2. Morfología

A pesar de que la mayoría de los paragangliomas suelen presentarse como un tumor solitario, se observa multicentralidad en alrededor del 10 % de los paragangliomas esporádicos y en el 30 a 40 % de los paragangliomas familiares (Grufferman y cols, 1980; van der Mey y cols, 1989; Drovdic y cols, 2001 y Pellitteri y cols, 2004). Estos tumores pueden limitarse a la

región craneo-cervical o acompañarse de paragangliomas torácicos o abdominales, ya sean feocromocitomas o extrasuprarenales.

3.3. Clínica

Los paragangliomas son tumores benignos que suelen ser asintomáticos. Es raro que aparezcan síntomas asociados a la producción de catecolaminas (sólo el 3% aproximadamente de los casos): hipertensión fluctuante, enrojecimiento, palpitaciones, apnea del sueño (Pellitery y cols, 2004, Myers y cols, 1993 y Meterski y cols, 1995). Gerber describe que en menos del 10% de los casos, se produce compromiso linfático o diseminación a distancia. Los paragangliomas se extienden por los lugares de menor resistencia, puede por tanto invadir estructuras vasculares, nerviosa, y oseas (Gerber y cols, 2000). Aunque existe controversia en la literatura respecto a los criterios de malignidad, para la mayoría de los autores ésta viene definida por la detección de tejido de paraganglioma en localizaciones no asociadas normalmente con el sistema paraganglionar (Batsakis y cols, 1979 y Jackson y cols, 1993; Kaylie y cols, 2007). Así, se estima que los paragangliomas carotídeos originan metástasis en alrededor de un 6% de los casos, (Parry y cols, 1982) los yugulares en entorno a un 5% (Manolidis y cols, 1999), siendo los vagales los que originan metástasis en lugares habitualmente no asociados al sistema paraganglionar con más frecuencia, estimándose entre un 10 a un 19% según diferentes series (Kahn y cols, 1976, Walsh y cols, 1997 y Boedeker y cols, 2005). La malignización de los

paragangliomas es más frecuente en las formas esporádicas que en las familiares (Grufferman y cols, 1980).

Cuando son lesiones multifocales se ha descrito principalmente en los paragangliomas carotídeos seguido de los vagales, también debe buscarse de forma sistemática ante una lesión timpánica o yugular, aunque sean lesiones subclínicas. Por otro lado, la aparición de estas afecciones multicéntricas puede ser sincrónica o metacrónica, lo que justifica un seguimiento prolongado y estar alerta a la posible sintomatología a largo plazo de todos los enfermos.

3.4. Tratamiento

El tratamiento curativo, tanto de los paragangliomas benignos como de los malignos, es la extirpación quirúrgica. La primera exéresis de un paraganglioma, a pesar de terminar en muerte para la paciente fue en 1880, por Riegner (Morfin y cols, 1965). Por tratarse de tumores benignos de lento crecimiento, aproximadamente 1 mm de media por año, su tratamiento sigue siendo controvertido. En pacientes sin sintomatología o de edad avanzada parece lógica la abstención terapéutica. En pacientes más jóvenes, en los que, por su localización, puede dar lugar a una morbilidad en fases avanzadas de su evolución o casos sintomáticos, la cirugía es el tratamiento de elección. La indicación quirúrgica debe ser seleccionada cuidadosamente en cada paciente, habida cuenta la morbilidad potencial derivada de la lesión

de estructuras vasculares y nerviosas. Previamente a la cirugía se debe haber realizado un buen estudio de la situación tumoral, la resecabilidad y la relación con estructuras vecinas, sobre todo valorando aquéllas que pueden estar englobadas dentro del tumor y que pueden, por tanto, ser sacrificadas en la cirugía, prestando especial atención a los grandes vasos cervicales.

4. GENETICA Y PARAGANGLIOMAS

Los estudios llevados a cabo en los últimos años sobre los patrones de herencia y las características clínicas de feocromocitomas y paragangliomas han puesto de manifiesto que pueden aparecer, bien en síndromes hereditarios caracterizados por la presencia de otros tumores, como son la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2), la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) y la neurofibromatosis de tipo I (NF1), o en síndromes en los que la manifestación principal es el paraganglioma, como son los síndromes PGL1, PGL2, PGL3 y PGL4.

Tabla 6: Genes y paraganglioma

SÍNDROME	GEN	LOCALIZACIÓN	PROTEÍNA
MEN1	MEN1	11q13	Menin
MEN2	RET	10q11	Ret
Von Hippel Lindau	VHL	3p26	VHL
Neurofibromatosis 1	NF1	17q11	Neurofibromina
PGL1	SDHD	11q23	Subunidad D de SDH
PGL2	?	11q13	?
PGL3	SDHC	1q21	Subunidad C de SDH
PGL4	SDHB	1p36	Subunidad B de SDH

4.1. Síndromes familiares y paragangliomas

El síndrome MEN1 es un síndrome que se hereda con un patrón autosómico dominante, caracterizado por hiperparatiroidismo, tumores de páncreas y adenomas de hipófisis, causados por mutaciones en el gen

supresor de tumores MEN1, que codifica la proteína Menin (Piecha y cols, 2008).

Es más frecuente la asociación de feocromocitoma que paraganglioma, y sólo un 10% de los MEN 1 lo asocian. El síndrome MEN2 también se hereda con un patrón autonómico dominante; aparece en 1 de cada 300.000 nacimientos y se divide en 3 tipos clínicos: MEN2A, MEN2B y carcinoma medular de tiroides familiar. Es más común el MEN2A. Este síndrome está producido fundamentalmente por mutaciones germinales en el protooncogén RET (Koch y cols, 2005), que producen una activación que conduce a una proliferación celular anormal (Pakac y cols, 2001; Mahers y cols 2002). Del total de casos diagnosticados de MEN2, aproximadamente la mitad desarrolla feocromocitomas. La mayoría, a su vez, se asocian a mutaciones en el codón 634 del gen RET en los casos de MEN2A y en el codón 918 del gen RET en los casos de MEN2B (Machens y cols, 2005).

La enfermedad de VHL es un trastorno autosómico dominante que se desarrolla en 1 de cada 36.000 nacidos y tiene como características más significativas alteraciones en la retina, hemangioblastomas y carcinoma renal. Se caracteriza por una expresión variable de la proteína VHL debida a mutaciones en el gen supresor de tumores VHL. Esta proteína interviene en gran número de procesos celulares, como son el control del ciclo celular y la estabilidad del ARN mensajero (ARNm) (Pausse y cols, 1998). El 15% de los pacientes con VHL presenta feocromocitomas, aunque depende en gran medida del tipo clínico que se padezca. Las mutaciones en el gen *VHL* se

pueden dividirse en dos grandes grupos: mutaciones germinales que dan como producto proteínas truncadas, en las que la aparición de FCC sólo representa un 5%, y mutaciones de cambio de base en las que a la mayoría se las considera mutaciones de novo y suelen incrementar la aparición de tumores de tipo FCC hasta 10 veces (Maher y cols, 2002).

La NF1 está causada por mutaciones en el gen supresor de tumores NF1. Su frecuencia de aparición es de 1 entre 3.500 nacidos y cursa con aparición de múltiples tumores en nervios periféricos, cambios de pigmentación en la piel, anomalías esqueléticas e incapacidades mentales. La proteína que codifica el gen NF1, la neurofibromina, participa en procesos tumorales regulando la actividad de la proteína Ras que, a su vez, participa en el control del crecimiento y la diferenciación celular (Korf y cols, 2000). En este caso, la aparición de feocromocitomas resulta muy baja: afecta a menos del 2% de los pacientes diagnosticados de NF1.

4.2. Paragangliomas hereditarios y genes SDH

De los cuatro síndromes PGL, desconocemos el gen causante del síndrome PGL2, aunque se sabe que está localizado en la región 11q13 (Maryman y cols, 1993). El resto, PGL1, PGL3 y PGL4 muestran una asociación muy fuerte con mutaciones germinales en los genes de las subunidades del complejo enzimático succinato deshidrogenasa (SDH). El complejo enzimático SDH está localizado en la membrana mitocondrial, formando parte de la cadena transportadora de electrones (complejo II) y participa en el ciclo de Krebs (Baysal y cols, 2001). Este complejo presenta

una estructura heterotetramérica compuesta por 4 subunidades denominadas A, B, C y D. Las subunidades A y B, una flavoproteína y una ferrosulfoproteína, forman el núcleo hidrofílico donde se llevan a cabo las reacciones catalíticas, mientras que las subunidades hidrofóbicas C y D intervienen en el anclaje a la membrana mitocondrial interna y a las otras 2 subunidades (Rustin y cols, 2002) (Figura 13).

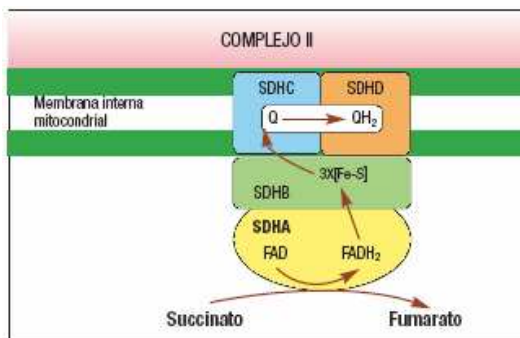


Figura 13: Estructura del complejo SDH con sus 4 subunidades. A y B, en verde y azul, respectivamente, forman parte del núcleo catalítico y se colocan hacia la parte exterior de la membrana mitocondrial interna (estroma). C y D, en rosa y amarillo, son las subunidades de anclaje del complejo a dicha membrana.

Todas las subunidades del complejo enzimático SDH se encuentran codificadas en 4 loci:

– La subunidad A, la más voluminosa de todas, con un peso molecular de 70 kDa, es codificada por el gen SDHA, que se encuentra localizado en el locus 2q21; Yackosvskaya, 2003).

Aunque forma una parte importante del complejo SDH, las alteraciones en este gen no se han relacionado con la aparición de paragangliomas, aunque se las relaciona con el síndrome de Leigh, un trastorno neurodegenerativo de la infancia, y con diferentes neuromusculopatías (Bourgeon y cols, 2005; Baysal y cols 2000).

- La subunidad B tiene un peso molecular de 30 kD y está codificada por el gen SDHB, localizado en 1p36, formado 8 exones y 7 intrones que ocupan 35 kb (Astuti y cols, 2001). Las mutaciones en este gen se han asociado con el síndrome PGL4.
- La subunidad C, con un peso molecular de 12 kD, está codificada por el gen SDHC, formado por 6 exones y 5 intrones que ocupan 50 kb en el cromosoma 1q21 (Shcefler y cols, 1998; Yackosvskaya, 2003). Las mutaciones en este gen se han asociado con el síndrome PGL3.
- Finalmente, la subunidad D, de 15 kD, es codificada por el gen SDHD, localizado en el cromosoma 11q23, y está formado por 4 exones que ocupan 10 kb (Baysal y cols, 2000). Las mutaciones en este gen se asocian con el síndrome PGL1.

La conservación a nivel evolutivo de las subunidades del complejo SDH es muy alta, tanto en estructura proteica como genética, pero no ha ocurrido lo mismo en otros complejos de la cadena respiratoria de electrones, donde se han añadido nuevas subunidades o no se han conservado las originariamente existentes (Rustin y cols, 2002). Este hecho da una idea de su importante papel que desempeña no sólo en los diferentes procesos celulares, sino también como proteína implicada en el control de la aparición de cáncer. El complejo enzimático SDH facilita la unión de la proteína intermediaria coenzima Q a la membrana mitocondrial a través del complejo de las subunidades C y D; además, interviene en la oxidación del compuesto succinato para formar fumarato gracias a su actividad deshidrogenasa y

transfiere los electrones procedentes de esta reacción al coenzima Q, donde entran en la cadena transportadora de electrones en el complejo II. Estos electrones son transportados gracias a la reducción de la molécula FAD^+ a $FADH_2$ (Figura 14).

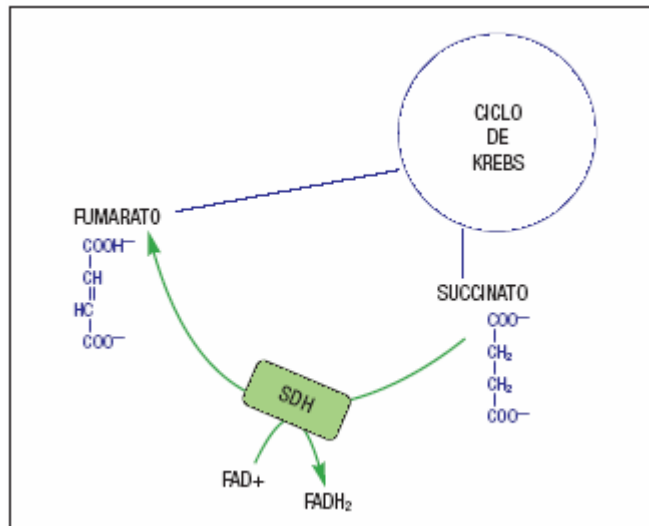


Figura 14: Reacción catalizada por SDH en el ciclo de Krebs.

Esta molécula, junto con $NADH_2$, desempeña un importante papel en los distintos procesos celulares gracias a la formación de ATP (Tzagoloff 1982; Ackrell y cols, 1992). Tanto el ciclo de Krebs como la cadena transportadora de electrones tienen como función catabolizar compuestos ricos en carbono hasta la formación de CO_2 y H_2O , con la subsiguiente obtención de moléculas energéticas utilizables en procesos celulares diversos y la producción de diferentes intermediarios metabólicos importantes en otras rutas sintéticas. Estas reacciones se llevan a cabo en presencia de O_2 , que acaba siendo la molécula aceptora final de los electrones para formar H_2O . Este flujo de electrones hacia la molécula de oxígeno es posible gracias a la

proteína intermediaria coenzima Q22. Por esta razón, se considera que el complejo SDH actúa como un sensor celular de oxígeno. La relación entre el metabolismo mitocondrial y el desarrollo de tumores se ha asociado tanto al complejo SDH como a la fumarato hidratasa (FH), enzima que cataliza la conversión de fumarato a malato en la reacción siguiente a la catalizada por el complejo SDH en el ciclo de Krebs. Mientras mutaciones en los genes de las subunidades B, C y D del complejo SDH inducen el desarrollo de paragangliomas o feocromocitomas, las mutaciones de la FH se asocian a carcinomas de células renales, leiomioma o leiomiocoma (Gottlieb y cols, 2005). Por otra parte, la ausencia de función de cualquiera de estas enzimas se asocia al desarrollo de deficiencias mentales asociadas a hipotonía, atrofía y epilepsia, consecuencia de errores en el ciclo de Krebs. Esto hace suponer que tanto los genes de la SDH como de la FH podrían actuar como genes constitutivos y como genes supresores de tumores (Bourgeon y cols, 1994). La causa de que mutaciones en los genes SDH y FH produzcan tumores todavía no se ha aclarado definitivamente; se han postulado varias teorías para dilucidar los mecanismos implicados en el desarrollo de los diferentes tumores:

1. Sería posible que los sustratos de estas enzimas actuaran como señales de estrés que indujesen división celular en condiciones normales. Mutaciones germinales heterocigotas de estos genes disminuirían la capacidad de las enzimas y acumularían los intermediarios succinato o fumarato, que

actuarían como señales de división producidas de forma constante (Baysal y cols, 2003).

2. También se ha sugerido que mutaciones en estos genes podrían favorecer la evasión de la apoptosis. La mitocondria es un importante orgánulo para el inicio de la apoptosis, liberando proteínas tóxicas que participan en la activación de la cascada de las caspasas. En este sentido, las mutaciones en el complejo SDH podrían inhibir la apoptosis, inhibiendo esta activación (Baysal y cols, 2003). Se sabe que mutaciones en el gen *SDHC* en *C. elegans* produce una pérdida de actividad de la proteína que induce apoptosis por la vía dependiente de proteínas ced (Seeno-Matsuda y cols, 2003). En células con una deficiencia clara de la actividad del complejo SDH, la cantidad de succinato aumenta debido a la baja tasa de conversión a fumarato; este succinato acumulado inhibiría la molécula PHD3 (EglN 3) a través de diversos intermediarios, lo que bloquearía la apoptosis (Lee y cols, 2005).

3. Los genes SDH podrían estar implicados en la tumorigénesis a través de su función sensora de oxígeno. En este sentido, se sabe que esta función sensora está alterada en los paragangliomas (Jiménez-Roqueplo y cols, 2001). En la actividad fisiológica de la cadena transportadora de electrones se producen radicales superóxido (ROS) a consecuencia de la reducción de oxígeno para la formación de moléculas de H₂O. En *C. elegans* se ha observado que mutaciones homocigotas de la subunidad SDHC inducen una superproducción de ROS, lo que sugiere que SDH tiene una función crucial para la regulación de sus valores (Ishii y cols, 1998). En este sentido, los

metabolitos de ROS están relacionados con daño directo sobre el ADN y, por consiguiente, producen un aumento del envejecimiento y la carcinogénesis (Slane y cols, 2006). Asimismo, la pérdida de SDHB, SDHC y SDHD podría inducir una activación constitutiva de rutas estimuladoras hipóxicas y favorecer el desarrollo de tumores de tipo paraganglioma. En estos casos, el aumento de succinato producido por su escasa conversión en la siguiente reacción del ciclo de Krebs produciría una señal hipóxica continuada que incrementaría la expresión de genes causantes de la hipoxia, tales como el factor inducible por la hipoxia (HIF) (Shelak y cols, 2005; Dahia y cols, 2005). HIF es un factor hipóxico cuya estabilización favorece su acumulación nuclear, activando la transcripción de genes relacionados con la angiogénesis, como es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que explicaría la elevada vascularización de estos tumores. Este factor también está regulado por la proteína VHL, que favorece su degradación por medio de ubiquitina. La actividad elevada de HIF en paragangliomas se asocia a una resistencia elevada y un mal pronóstico (King y cols, 2006). Las mutaciones en los genes SDHB y SDHD son las principales causantes de la aparición de paragangliomas, y contribuyen al 70% de los casos familiares y quizá hasta a un 8% en los aparentemente esporádicos (Baysal y cols, 2002; McWhinney y cols, 2004). La frecuencia de mutaciones en SDHC es muy variable; se determina una baja frecuencia o incluso no se encuentra mutación alguna (Niemann y cols, 2002; Astuti y cols, 2003).

Las mutaciones en la región N-terminal del gen SDHD se han asociado con feocromocitomas de localización extraadrenal (Douwes-Decker y cols, 2003). Por otra parte, en los últimos tiempos, con la aplicación de técnicas como MLPA, se ha puesto de manifiesto la existencia de grandes deleciones en los genes SDH, (Cascón, 2006) y se ha sugerido que este tipo de alteración puede llegar a representar hasta el 12% de las alteraciones en el gen SDHB. Este tipo de alteración sólo se ha descrito, hasta el momento, en pacientes portadores de paraganglioma esporádico (Baysal y cols, 2004).

Actualmente, existe una base de datos que pretende ser una herramienta útil para el estudio clínico, tanto de feocromocitomas como de paragangliomas (Bayley y cols, 2005). Esa base se fundamenta en la Leiden Open (source) Variation Database (LOVD) e incluye, desde el año 2005, 120 variantes de las secuencias germinales de los genes, de las cuales 98 se cree que son patogénicas y 22 corresponderían a variantes no funcionales o polimorfismos (http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/). Las mutaciones de cambio de aminoácido (*missense*) son relativamente frecuentes en el gen *SDHB*, agrupándose en torno al sitio catalítico de la subunidad, mientras que las mutaciones truncantes son más frecuentes en el gen *SDHD*, y afectan en este caso a los tres dominios transmembrana. El gen *SDHC*, como ya se ha apuntado antes, muestra un menor número de mutaciones registradas que los anteriores genes. Aunque cada vez se describe un mayor número de mutaciones en estos genes en pacientes con paraganglioma esporádico y hereditario, no se ha encontrado una correlación con el fenotipo de los

pacientes (Neumann y cols, 2002). De hecho, inicialmente no se encontraron mutaciones en el gen SDHD en pacientes con feocromocitomas (Heutinke P y cols, 1992), mientras que las mutaciones en SDHB parecían ser recurrentes tanto en pacientes con feocromocitoma como con paraganglioma; posteriormente, también se han descrito mutaciones en el gen SDHD en pacientes con feocromocitoma (Pawlu y cols, 2005). Hasta la fecha, muchos estudios poblacionales han intentado determinar diferentes características clínicas de los pacientes diagnosticados tanto de paraganglioma como de feocromocitoma, y se ha observado que los individuos portadores de mutaciones en el gen SDHD desarrollan tumores de forma más frecuente (Neumann y cols, 2004), mientras que la aparición de mutaciones en SDHB se asocia a la aparición de paragangliomas o feocromocitomas más agresivos y malignos (Jiménez-Roqueplo y cols, 2003). Otra característica significativa de las mutaciones germinales en el gen SDHD es que solamente desarrollan fenotipo tumoral cuando el alelo se hereda por vía paterna. En este sentido, los alelos maternos también se heredan, pero la primera generación originaría portadores asintomáticos. Este hecho se debe a un efecto de transmisión autosómica dominante con impronta materna a la cual parece estar sujeta este gen (Baysal y cols, 2000 y Renald y cols, 2003). Lo que podría tener relevancia en el consejo genético de familias portadoras de estos síndromes. Con respecto a la incidencia de mutaciones germinales en el gen SDHC, como ya se indicó antes, es más baja que para los genes de las otras subunidades relacionadas con paragangliomas. Además, parece ser mucho

más baja todavía para pacientes de feocromocitomas, llegando a obviarse su estudio en muchos casos y considerándose causantes de la aparición de la enfermedad de forma muy minoritaria a pesar de su importancia en el funcionamiento del complejo SDH2.

4.3. Paragangliomas esporádicos

Son tumores en los que no existe ninguna asociación sindrómica ni ningún componente hereditario. Se ha comprobado que presentan menos agresividad y menor tendencia a la multicentricidad que los hereditarios (Grufferman y cols, 1980, van der Mey y cols, 1989 y Drovdic y cols, 2001 y Pellitteri y cols, 2004). Así mismo, suelen aparecer a edades más tardías que los hereditarios (Jackson y cols, 1992). En muchos de ellos, tras un estudio genético, se llega a la conclusión que, en realidad, representarían casos de tumores familiares ocultos. De hecho, la mutación del gen SDH, aparece en el 17-41% de todos los paragangliomas (Mhartre y cols, 2004). Para los paragangliomas esporádicos, en los que se realiza un estudio genético, la alteración de SDH se sitúa en torno al 30% (Boedeker y cols, 2007). La mutación o delección en el gen VHL se produce en el 5% de los casos esporádicos (Badenhop y cols, 2004) y en otros casos con síndromes asociados a paragangliomas aún no ha sido bien determinada.

III. HIPÓTESIS

1.- Se pretende realizar un estudio descriptivo clínico de los pacientes portadores de paragangliomas de nuestra serie y compararlo con lo descrito previamente en la literatura.

2.- Así mismo pretendemos analizar las posibles alteraciones genéticas de los paragangliomas de nuestra serie. Aún hoy los paragangliomas son tumores que genéticamente siguen siendo complejos y muy heterogéneos. Se han identificado mutaciones en los genes VHL, RET, NF1 o en los genes del complejo SDH y, periódicamente, se siguen descubriendo genes implicados en su desarrollo. Describir las mutaciones asociadas a los paragangliomas cérvico cefálicos podría facilitar realizar un estudio más completo, que posibilitaría un diagnóstico precoz, mejor tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Con los medios técnicos y científicos de los que disponemos hoy en día, estamos capacitados para ofrecer a nuestros pacientes la realización del estudio genético a él y a sus familiares para tratar de hacer diagnósticos precoces y detectar la alteración genética y el riesgo de desarrollar la enfermedad antes de que esta se produzca.

3.- Se pueden clasificar muchos casos que antes se encuadraban en el contexto de enfermedad esporádica como casos de paragangliomas hereditarios, con las consecuencias que esto implica. Serían los casos conocidos como familiares ocultos.

IV. OBJETIVOS

El conocimiento del paraganglioma en las últimas dos décadas ha avanzado espectacularmente, y especialmente a nivel molecular. Dado al carácter incierto de la progresión clínica del paraganglioma, basado en los parámetros actuales, se hace necesaria la búsqueda de marcadores moleculares con valor pronóstico, que ayuden a diagnosticar antes los tumores, diagnosticarlos mejor y abrir camino a nuevas terapias que actúan directamente sobre las alteraciones moleculares del ciclo celular que origina el paraganglioma.

Con el fin de contribuir al conocimiento de la biología molecular y el comportamiento clínico del paraganglioma, nos propusimos los siguientes objetivos:

1.- Especificar la frecuencia de las mutaciones germinales (SDHB, SDHC, SDHD) en los pacientes que presentan paragangliomas de cabeza y cuello.

2.- Determinar las correlaciones entre las alteraciones moleculares o genéticas y los parámetros clínico-patológicos.

3.- Determinar la influencia de las alteraciones genéticas encontradas en el pronóstico de la enfermedad.

V. MATERIAL Y MÉTODO

1. Serie clínica de paragangliomas cérvico cefálicos

Se ha realizado un estudio retrospectivo a través de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados o remitidos con el diagnóstico de paraganglioma cérvico cefálico a nuestro hospital (Servicio de ORL, Unidad de Base de Cráneo de la Sección de Oncología y Cirugía de Cabeza y Cuello y Servicio de Angiología y Cirugía Vascular) entre los años 1983-2007.

Nuestra serie consta de 56 pacientes y 65 tumores: 29 pacientes con paragangliomas carotídeos, 27 yugulares, 8 vagales y 1 paciente con un paragangliomas de nervio hipogloso. En la serie se incluyen 36 mujeres y 20 varones, con una edad media de 60 años (59,91 años) y un rango entre 27 y 81 años (Tabla 7).

Tabla 7: Resumen de las características clínicas de los 56 pacientes de nuestra serie:

Características clínicas	Todos (N=65)	PG Carotídeos	PG Yúgulares	PG Vagales	PG Hipogloso
GÉNERO Hombre/Mujer	20/36	14/15	8/19	4/4	0/1
EDAD media al diagnóstico	59,91	51,72	58,66	55,0	58,0
ANTECEDENTES FAMILIARES de PG	8	4	2	2	0
PROVINCIA de procedencia Salamanca/Fuera	41/24	22/7	15/12	4/4	0/1
TUMORES ÚNICOS	45	21	23	2	0
TUMORES BILATERALES	2	2	0	0	0
TUMORES MÚLTIPLES	15	5	4	6	1
ESPORÁDICO/ FAMILIAR	47/9	25/4	25/2	6/2	1/0
BENIGNO/MALIGNO	50/6	25/4	25/2	4/4	0/1

Las comorbilidad de nuestros pacientes era alta. Muchos de ellos presentaban pluripatología. Encontramos que 23 pacientes tenían hábito tabáquico, otros 15 eran hipertensos mal controlados, siete presentaban algún tipo de dislipemias y cuatro pacientes presentaban diabetes mellitus. En cuanto a los síntomas de tumor funcionante, 15 pacientes sufrían

hipertensión arterial, dos pacientes sufrían taquicardias documentadas, y otra sufría palpitaciones que luego no se pudieron objetivar, y tres pacientes sufrían cefaleas de características tensionales difícilmente controlables (aunque en un caso se atribuía a una poliglobulia importante que sufría la paciente) (Tabla 8).

Tabla 8: Enfermedades concomitantes de los pacientes:

Enfermedad asociada	Carotídeos	Y-T	Vagales	Total
Hábito tabáquico	15	5	3	23
HTA	7	7	1	15
Dislipemias	5	1	1	7
DM	3	1	0	4
Taquicardias documentadas	2	0	0	2
Cefaleas	2	1	0	3
ACV agudos.	2	0	0	2
EPOC	2	1	0	3
Intervenida de otitis media crónica colesteatomatosa	1	1	0	2
Vaciamiento radical derecho (Metástasis C. Epidermoide)	1	0	0	1
Infarto agudo de miocardio	1	0	0	1
Nefrectomía	0	1	0	1
Alcoholismo	0	1	0	1
Síndrome ansioso depresivo	3	2	0	5
Esclerosis en placas	0	0	1	1

2. Serie de estudio genético de paragangliomas cérvico cefálicos

Como se ha comentado previamente, de nuestra serie de 56 paragangliomas, se realizó estudio genético en 18 pacientes. El resto de este estudio, hasta un total de 32 pacientes se ha completado con 14 pacientes derivados de otros centros para realizar los estudios genéticos en la Universidad de Salamanca (Unidad de Medicina Molecular Molecular y el Centro de Investigación del Cáncer).

Los pacientes fueron informados y accedieron a la realización del estudio genético y de sus familiares cercanos, en algunos casos. Dicho estudio ha sido realizado mediante análisis de muestras sanguínea obtenidas por venopunción en el Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Salamanca.

La serie consta por tanto de 32 pacientes que tienen estas características: 20 paragangliomas carótideos unilaterales, ocho paragangliomas yugulares unilaterales, dos paragangliomas vagales unilaterales y por último dos paragangliomas múltiples (Dos localizaciones - carótida y vago y el otro, de tres localizaciones (carótida bilateral y yugulo-timpánico).

Así mismo, en dos pacientes había historia familiar de paraganglioma (Estudio adicional de tres hijos de un paciente), mientras que en 30 pacientes los tumores fueron esporádicos.

3. Descripción del estudio genético realizado

3.1. Obtención de las muestras

En los centros de origen de los pacientes se informó adecuadamente al paciente y se le pidió consentimiento informado para realizar el estudio genético, mediante una extracción de sangre periférica y análisis de su genoma. Para la extracción de ADN genómico se extrajeron diez mL de sangre que se conservó en tubo EDTA mediante los métodos estándar. La extracción de sangre se realizó en el laboratorio del hospital de referencia de cada paciente y se envió una muestra a la Unidad de Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Allí se analizaron las mutaciones mediante amplificación por PCR (Polymerase Chain Reaction). Se amplifican: Los ocho exones de SDHB, los seis de SHCD, los cuatro de SDHD y los tres exones de VHL en todos los casos que no eran portadores de mutaciones en los genes SDH.

Para la amplificación mediante PCR, se emplearon los cebadores que se muestran en la tabla 9. Estos cebadores se diseñaron de manera que permiten analizar las secuencias codificantes y las regiones intrónicas que flanquean los exones. La reacción se realizó con un μ l de DNA genómico de cada paciente en un volumen final de 25 μ l. Tras un periodo de desnaturalización de cinco minutos a 95°C se realizaron 35 ciclos de 30'' a 95°C de desnaturalización, 30'' a la temperatura de anillamiento, y un minuto a 72°C para extender la reacción. Finalmente, se llevó a cabo una reacción de extensión durante diez minutos a 72°C.

Los fragmentos amplificados durante la PCR se analizaron en geles de MDE (formamida, etilenglicol, TBE1x, Temed y AMPS 25%), mediante la técnica de heteroduplex (conformation sensitive gel electrophoresis-CSGE). Para ello, los productos de PCR se desnaturalizaron a 95°C durante cinco minutos tras lo cual se disminuyó progresivamente la temperatura 1°C cada minuto hasta alcanzar 32°C para permitir el anillamiento de las dos cadenas. La migración electroforética se mantuvo durante 8 horas a 180 V. Los geles fueron teñidos con un kit de tinción de DNA (GE Health).

Los fragmentos que mostraron una migración anormal fueron reamplificados y secuenciados de nuevo.

Tabla 9: Cebadores empleados en la reacción de PCR.

Gen	Exon	Forward	Reverse	Anneling T ^a
SDHB	1	cccccttctgagaaggtcacg	ggctttcctcacttttcct	50°C
	2	ttgaatgcctgccttttctaa	Aaacagagccatcggatgat	56°C
	3	acatccaggtgtctccgatt	Agcccaacaggaatgaatg	55°C
	4	cagcaaggaggatccagaag	ccccattcaataaaaaca	49°C
	5	cagtgtccaagaatgggta	tgccagtctctctccagaat	55°C
	6	atgcactgaccccaaaggta	Cccagatttaccgaaagcaa	55°C
	7	agtgaattcccttctctctgc	tagggttctctctgccaat	55°C
	8	tgaaccagctgaggaaggag	Tgctgtattcatgaaaaaccaa	55°C
SHCD	1	gtcacatgacaccccaaa	ctcccagtcccactgaagtc	55°C
	2	gaaaatggtatcaaggacac	agtcccagctactcaggag	54°C
	3	gattacaggcctgagcaacc	ctggctccagaatccttct	55°C
	4	ttccttttaaaattgtctttgtgtg	Ttcaaaggaggcggagacta	54°C
	5	caggggtcccagtttatg	Agaaaatgtgcaaatcccga	55°C
	6	taaaggtgggcataagg	Agaacaaggggaaaactaga	55°C
SDHD	1	attgtgcctaagtgttcc	acatgagtcctcactcca	55°C
	2	Tcagtcctgttaaaggagaggt tc	Tagagcccagaagcagcag	55°C
	3	ttgggttactgtgtggcata	Cacagcaaacaaacgga gca	55°C
	4	gtcttctaattcactgtggttt	Ttcaaagtatgaagtcaa aaagtc	54°C

Resumen del método:

Consentimiento informado → Sangre periférica → DNA → Búsqueda de mutaciones en genes SDHB, SDHC y SDHD → Amplificación de 8 exones (SDHB), 6 (SDHC) y 4 (SDHD) mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) → Análisis mediante CSGE (Conformation Sensitive Gel Electrophoresis) → Secuenciación (migración anormal de las bandas).

Si no se encontraron mutaciones en el complejo SDH, se realiza una búsqueda de mutaciones VHL.

VI.- RESULTADOS

1.- RESULTADOS CLÍNICOS.

1.1. Características demográficas y clínico-patológicas:

Hemos estudiado 56 pacientes que presentaban un total de 65 paragangliomas. La localización de los paragangliomas, es la siguiente: (figura 16) 29 pacientes eran portadores de paragangliomas carotídeos, 27 yugulo-timpánicos, 8 vagales y 1 además de carotídeo presentaba un paragangliomas de nervio hipogloso.

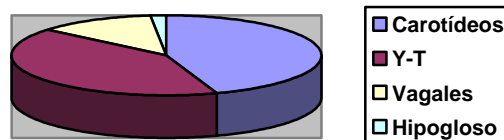


Figura 16: Distribución de los paragangliomas de la muestra.

Los paragangliomas fueron más frecuentes en mujeres que en varones. La proporción varón mujer fue de 1/1,8. Por localizaciones, como se puede apreciar en la tabla 10, la tendencia hacia el sexo femenino se acentúa entre los tumores yugulares (1/2,38 ya que hay 8 varones y 19 mujeres). En cambio, en el caso de los carotídeos el número es prácticamente igual, (15 mujeres frente a 14 varones). En el caso de los vagales, es exactamente el mismo (4:4). Tan sólo tenemos un caso de paraganglioma hipogloso que también resultó ser mujer.

Tabla 10. Resumen las características clínico-patológicas de los 56 pacientes de nuestra serie:

Características clínicas	Todos (N=65)	PG Carotídeos	PG Yugulares	PG Vagales	PG Hipogloso
GÉNERO H/M	20/36	14/15	8/19	4/4	0/1
EDAD media al diagnóstico	59,91	51,72	58,66	55,0	58,0
16-40a	16	8	4	4	0
40-55 ^a	8	6	1	0	1
ANTECEDENTES FAMILIARES de paragangliomas	8	4	2	2	0
PROVINCIA Salamanca/Fuera	41/24	22/7	6/12	4/4	0/1
TUMORES ÚNICOS	45	21	23	2	0
TUMORES BILATERALES	2	2	0	0	0
TUM. MÚLTIPLES	15	5	4	6	1
ESPORÁD/FAMILIAR	47/9	25/4	25/2	6/2	1/0
BENIGNO/MALIGNO	50/6	25/4	25/2	4/4	0/1

La edad media de los pacientes fue 60 años (59,91 años) con un rango entre 27 y 81 años. La tabla diez, refleja cómo entre los paragangliomas carotídeos la mitad de los paragangliomas se observaron en personas jóvenes (<55 años, y que incluso en un cuarto de los pacientes eran menores de 40 años). La mayoría eran tumores únicos y esporádicos.

En cuanto a los tumores yugulares, la tendencia es a ser tumores únicos, que se presentan en mujeres de mediana edad, y casi dos años de media más mayores que el resto de los paragangliomas de la serie. En efecto, en números absolutos la media de edad de los pacientes fue de 58,66 años, frente a los 51,72 de los carotídeos o a los 55,0 años de los vagales.

En cambio cuando analizamos esta tendencia por sexos, vemos que los pacientes varones desarrollan la enfermedad siempre antes que las mujeres en todos los tipos de tumores. Dentro de los yugulares, los timpánicos puros

son benignos y únicos en todos los casos y ninguno tiene mutación germinal asociada.

Los pacientes procedían la mayor parte de Salamanca (41/56 pacientes ó 73,21% del total) y al ser centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de estos tumores, también se han tratado pacientes de otros orígenes: (10/56 ó 17,86%) de la misma comunidad autónoma y de otras comunidades (5/56 ó 8,93%).

En esta serie se observan diferencias en cuanto a las incidencias de la enfermedad. Tenemos recogidos 2,07 pacientes con paraganglioma carotídeo al año o 0,48 tumores carotídeos al año. Algo menor es la incidencia de paragangliomas yugulo-timpánico, 0,78 pacientes al año o 1,23 tumores al año. En cuanto a los vagales, recogimos una incidencia de 0,44 pacientes al año o 2,25 tumores vagales al año.

En 46 de los 65 (82,14 %) pacientes se encontró una tumoración aislada. Por localizaciones, los pacientes que más frecuentemente encontramos con una única tumoración (85%) son los portadores de tumores yugulares. En total eran 23 pacientes de un total de 27 (85, 18%). A continuación por orden de frecuencia, encontraríamos que los tumores carotídeos tienen una presentación única en el 72,41% de los casos, 21 de 29 pacientes con tumores glómicos carotídeos tenían un solo tumor. Los pacientes con paragangliomas vagales, tenían la inmensa mayoría varios tumores y sólo encontramos un paciente de cada 4 de la serie con un solo tumor (25% ó 2 de los 8 totales).

Los tumores bilaterales puros, sólo se diagnosticaron en 2 pacientes que presentaron sendos tumores carotídeos y ningún otro paciente de las otras localizaciones tenían un tumor bilateral exclusivamente.

Los tumores múltiples eran muy frecuentes en pacientes diagnosticados de tumores vagales, puesto que el 75% de ellos tenía un tumor múltiple. Además solían tener tumores carotídeos asociados la mayoría de los múltiples: Cuatro de los pacientes con tumores múltiples tenían asociado un carotídeo, uno de ellos era un carotídeo bilateral y tres unilaterales. Se da la circunstancia que el paciente con tumor carotídeo bilateral, además tenía un paragangliomas yúgulo-timpánico bilateral además del vagal. Por tanto era portador de cinco tumores y como veremos más adelante además con comportamiento maligno.

Los tumores múltiples en la serie de paragangliomas carotídeos fueron frecuentes, puesto que cinco pacientes tenían varios tumores. Como se ha comentado tres de ellos tenían tumores vagales y otros dos se asociaban con yugulares. En cuanto a los yugulares podemos afirmar que en números absolutos son los que menos tumores múltiples tienen asociados: sólo cuatro pacientes tenían tumores múltiples; uno es el ya comentado asociado a carotídeo bilateral y vagal, y los otros tres pacientes asociaban en un caso otro carotídeo bilateral y en otro caso un carotídeo y un tumor vagal respectivamente.

El comportamiento maligno, que viene dado como hemos comentado previamente por la capacidad del tumor de metastatizar adenopatías

cervicales o metástasis a distancia, en nuestra serie se ha detectado en sólo 10,71% del total. La metástasis más frecuente es locorregional, en las cadenas ganglionares cervicales. Además se observaron en 2 pacientes otras metástasis: En una paciente portadora de un paragangliomas vagal agresivo se objetivaron metástasis pulmonares y en otro portador de un tumor yugular metástasis en base de cráneo e intracráneo. Destaca que los paragangliomas timpánicos puros tienen un comportamiento benigno en su totalidad, no así en los yugulares. Además, se manifestaron como tumores únicos la inmensa mayoría. En cambio los de localización yugular desarrollaron metástasis malignas en dos casos.

También cabe destacar el dato de que se produjo una paridad en el reparto por sexos de paragangliomas vagales, que la mitad de ellos se produjeron en personas jóvenes (< 40 años), así como la mitad tuvieron a la larga comportamiento maligno.

1.2. Paragangliomas carotídeos

Tabla 11: Características de la serie de paragangliomas carotídeos.

Nº de pacientes /Nº de PC	29/ 33 (47,14 %)	
PC unilaterales (Derechos /Izquierdos)	20 (12/9)	
PC unilateral + PG vagales	3	
PC bilaterales exclusivos	2	
PC bilaterales más otro paraganglioma	2	
PC bilaterales más otro PYT	2	
PC bilateral más otros PYT y PV	0	
Edad (media +/- ; intervalo)		
Serie	51,72	37-78 a
V	46,15	38-70 a
H	56,25	37-78 a
Sexo		
V	14	
H	15	
V:H	0,93:1	
Provincia de procedencia	Altitud *	
Salamanca	800	22
Zamora	647	4
Ávila	1127	1
Segovia	1225	1
Cartagena	485	0
Albacete	739	1
*Altitud media (m sobre nivel mar)		
Antecedentes familiares de Pg		
- Positivos	4	
- Negativos	25	

a) Incidencia

29 pacientes (51,78 % del total), presentaron 33 tumores carotídeos, como vemos reflejado en la tabla 11 tenemos recogidos 2,07 pacientes con paraganglioma carotídeo al año o 0,48 tumores carotídeos al año.

7 Pacientes (0,24%) provenían de otro centro hospitalario. La mayoría (85,71%) 6 de ellos, provenían de nuestra comunidad autónoma (Ávila 1, Segovia 1, Zamora 4) y uno de otras comunidades.

b) Edad y sexo

La edad media de presentación de tumor carotídeo fue de 51,72 años (37-78 años). Los varones portadores de tumores eran 10 años más jóvenes que las mujeres: 46,15 años (38-70 años) frente a las mujeres: 56,25 años (37-78).

En cuanto al sexo la distribución era similar: 14 varones frente a 15 mujeres (0,93:1).

c) Número

Dos pacientes eran portadores de paraganglioma bilateral y seis pacientes tenían paragangliomas múltiples. Apreciamos en la tabla anterior, que 8 eran tumores multicéntricos: Seis pacientes tenían dos paragangliomas, un paciente tenía tres paragangliomas, uno tenía cinco tumores.

d) Localización

Los paragangliomas carotídeos incluidos en el estudio tenían la misma distribución en el lado derecho que en el izquierdo.

e) Evolución

Cuatro casos de paragangliomas carotídeos presentaron una evolución maligna.

f) Clínica

La figura 17, representa cuál fue la clínica al diagnóstico de los paragangliomas carotídeos. Lo más frecuente fue el hallazgo de una tumoración palpable, desplazable en plano vertical pero no en el horizontal y no dolorosa (25 de los 29 pacientes) y otro tumor carotídeo fue hallado en el

rastreo de un paraganglioma múltiple y otro en el rastreo de un familiar afecto por paraganglioma.

SÍNTOMAS PG CAROTÍDEOS

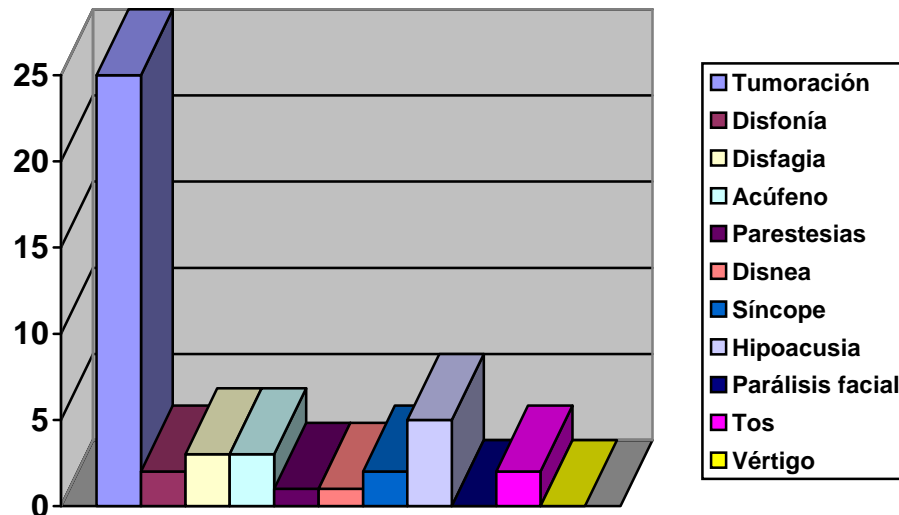


Figura 17: Síntomas más frecuentes en los Pg carotídeos.

La tabla 12, recoge otros síntomas al diagnóstico: disfonía en dos pacientes, acúfenos en tres pacientes, otalgia en un paciente, molestias cervicales en dos pacientes, disfagia en tres, parestesias cervicales en un paciente, disnea en un paciente, parestesias cervicales en dos pacientes, y cuadros sincopales en otros dos pacientes.

Tabla 12: Motivo del Diagnóstico.

Consulta por tumor laterocervical indoloro	22
Consulta por molestias laterocervicales y parestesias en miembro superior.	1
Consulta por presunta patología de senos paranasales	1
Hallazgo en estudios de imagen	
Tras estudio por ictus	2
Control por antecedente personal de PV	1
Control por antecedentes familiares de PC	1
Hallazgo operatorio por intervención por otitis media crónica	1

Cuatro pacientes tenían historia familiar de más paragangliomas. La tabla 13, muestra los estudios de imagen realizados a los pacientes.

Tabla 13: Diagnóstico por imagen

Método	Total	Operados	No operados
TAC	28	19	6
Arteriografía	9	14	5
RM	17	12	5
ARM	7	6	1
Gammagrafia	7	6	1
Eco-Doppler	3	3	0

1.3. Paragangliomas yugulares

Tabla 14 : Características de la serie de PG yugulares.

Nº de pacientes	27 (100)
Nº de PG yugulares	28
P y-t unilaterales (Derechos/Izquierdos)	27 (14/13)
PG y-t unilateral + PG vagal	1
PG y-t unilateral + PG Carot	2
PG y-t bilaterales exclusivos	0
PC bilaterales más otro paraganglioma	1 (PG C bil + PG Y-T bil + PG V)
Edad (media ; intervalo)	
Serie	58,66 a ; 27-81
V	54,14 a; 27-68
H	62, 83 a; 29-81
Sexo	
V	8
H	19
V:H	1: 2,37
Provincia de procedencia Altitud (m nivel mar) *	
Salamanca 800	15
Zamora 647	5
Ávila 1127	1
Segovia 1225	3
Cartagena 485	2
Albacete 739	1
Antecedentes familiares	
- Positivos	2
- Negativos	25

a) Incidencia

Hemos estudiado 27 Pacientes, y 28 tumores yugulares, lo que representa el 48,21 % de todos los pacientes de la serie y el 40% de tumores de nuestra serie. La incidencia de paragangliomas yugulo-timpánico es de 0,78 pacientes al año o 1,23 tumores al año.

11 pacientes provenían de otro centro hospitalario, 9 de esos provenían de nuestra comunidad autónoma, lo que supone el 81,81% y 2 de otras comunidades (18,18%).

b) Edad y sexo

La edad al diagnóstico fue de 58,66 años (27-81 años). Los pacientes varones portadores de paragangliomas yúgulo-timpánico eran 8 años más jóvenes que las mujeres; 54,14 años en varones (27-68 años) frente a 62, 83 años (29-81).

En cuanto al sexo hubo mayoría de tumores en mujeres; 8 varones frente a 19 mujeres. La proporción es de 1: 2,37

c) Número

Se manifestaron únicos casi todos los tumores timpánicos puros, sólo uno fue de localización bilateral timpánica. Los tumores yugulares más grandes, se asociaron a paraganglioma carotídeo en dos de ellos y otro vagal.

d) Localización

Tan sólo 1 paciente tenía otro tumor de localización temporal contralateral (3,57 % de los tumores yugulares). 11 (40,74%) pacientes tenían paragangliomas yugulares izquierdos, 16 (59, 26 %) pacientes tenían paragangliomas yugulares derechos. 4 eran tumores multicéntricos, estando asociados en dos casos a tumores carotídeos bilaterales y en otros dos casos a carotídeos y vagales unilaterales respectivamente.

La clasificación de Fish (en los 16 casos clasificados) el tumor fue: dos B2, siete C2, cuatro C3 y tres D1.

e) Evolución

También podemos destacar que los paragangliomas timpánicos puros eran benignos en su totalidad, y tras la intervención quirúrgica no se produjo

ninguna recidiva. En los paragangliomas más grandes de localización yugular o yúgulo-timpánica tenemos dos casos de malignidad, ya que se produjeron metástasis cervicales (0,33% de todos los malignos).

f) Clínica

Como se aprecia en la imagen 18, la clínica de acúfeno pulsátil clásica se encontró en 18 pacientes, apareció una tumoración rojo-vinosa retrotimpánica a la otoscopia en 20 pacientes, y se acompañó de hipoacusia en 14 pacientes, en un paciente de parálisis facial periférica, en dos pacientes por tos y sensación de molestia faríngea y en tres pacientes además aparecía clínica vertiginosa. La media de aparición del acúfeno hasta el diagnóstico fue de 6 años.

SÍNTOMAS PG YUGULARES

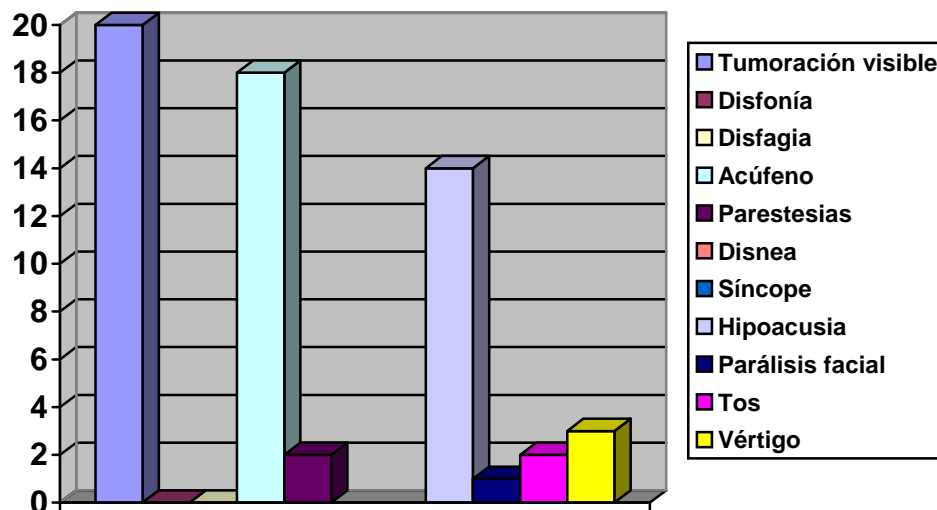


Figura 18: Síntomas de Paraganglioma Yugular.

Ningún tumor resultó ser funcionante.

En dos pacientes había historia familiar de más paragangliomas.

La primera prueba que se realizó en el diagnóstico fue mayoritariamente la exploración ORL, y se evidencia tumoración rojovinososa en 20 pacientes. Tan sólo está descrito la disminución del flujo con la compresión carotídea (maniobra de Queskentent) en seis de ellos. A continuación se realizó impedanciometría, que resultó ser plana en 18 pacientes y en 12 de ellos la curva impedanciométrica mostraba dientes de sierra, típicas de la transmisión de los latidos al tímpano durante la realización de la prueba. Las pruebas diagnósticas solicitadas fueron Videonistagmografía (VNG) en 18 pacientes, TAC en todos los pacientes, excepto en dos: uno que se diagnosticó en los años ochenta con radiografía simple y otro diagnosticado mediante RMN.

El estudio se completó con RMN en 22 pacientes, Arteriografía en nueve y a partir del año 1996 se realiza de manera rutinaria a todos los pacientes Pentetreótido con In 111. Tenemos además confirmación anatomopatológica en todos los tumores intervenidos quirúrgicamente y se realizaron pruebas de inmunohistoquímica a tres pacientes.

1.4) Paragangliomas vagales

Tabla 15: Características de la serie de PG vagales.

Nº de pacientes totales	56
Nº de P Vagales	8 (14,29%)
PV unilaterales	8
Derechos	2
Izquierdos	6
PG V + PG C	4
PG V + PG Y-T	2
PV bilaterales exclusivos	0
Sexo	
V	4
H	4
V:H	1:1
Provincia de procedencia Altitud *	
Salamanca 800	4
Zamora 647	2
Ávila 1127	0
Segovia 1225	0
Cartagena 485	0
Albacete 739	0
Madrid 646	1
Valladolid 698	1
*Altitud media (m sobre nivel mar)	
Antecedentes familiares de P	
- Positivos	2
- Negativos	6

a) Incidencia

Hemos estudiado ocho pacientes portadores de paraganglioma vagal, que representan el 11,43 % de todos los tumores de nuestra serie y el 14, 29 % de todos los pacientes. En cuanto a los vagales, recogimos una incidencia de 0,44 pacientes al año o 2,25 tumores vagales al año.

Cuatro de estos tumores (50%) fueron diagnosticados en Salamanca, y el otro 50% procedían de otro centro.

b) Edad y sexo

La edad de los pacientes es menor que en las otras localizaciones, estando en torno a los 45 años (45, 12 años – 76-29 años).

Hay una paridad en el reparto de la edad de los pacientes portadores de paragangliomas vagales (4 varones, 4 mujeres) 1:1.

c) Número

La mayoría (75%) son tumores múltiples (6 de los 8 pacientes). Sólo $\frac{1}{4}$ de los pacientes eran portadores de tumores únicos vagales. Además es curioso que entre los portadores de varios tumores suelen tener 2 tumores glómicos; En esta serie hay 1 paciente que tiene cinco tumores, y el resto solamente dos.

d) Localización

La mayoría de los tumores estaban localizados en el vago izquierdo, tres de cada cuatro (75% 6 en total) y tan sólo en el 25% era de localización derecha (dos pacientes).

e) Evolución

Cuatro tumores mostraron comportamiento maligno, dando metástasis cervicales en todos los casos y en un caso metástasis intracraneales y en la base de cráneo y en otro pulmonares además de las cervicales.

f) Clínica

Según se observa en la figura 19, la clínica de disfonía se encuentra en tres pacientes, y otros dos pacientes presentaban tos espasmódica. Una paciente refería cinco años antes de la aparición de disfonía y del diagnóstico del tumor tos espasmódica al colocarse los pendientes en el lóbulo de la oreja del hemicuerpo afecto, y otro paciente refería tos espasmódica al elongar el lado izquierdo y girar el cuello hacia el lado afecto por el tumor.

Otros síntomas al diagnóstico eran tumoración laterocervical de lento crecimiento en cuatro pacientes, disfagia en dos pacientes, otalgia en un paciente, hipoacusia en otra paciente, molestias cervicales tipo pulsátiles en dos pacientes, disnea en un paciente, parestesias cervicales en un paciente y parálisis facial periférica en otro paciente.

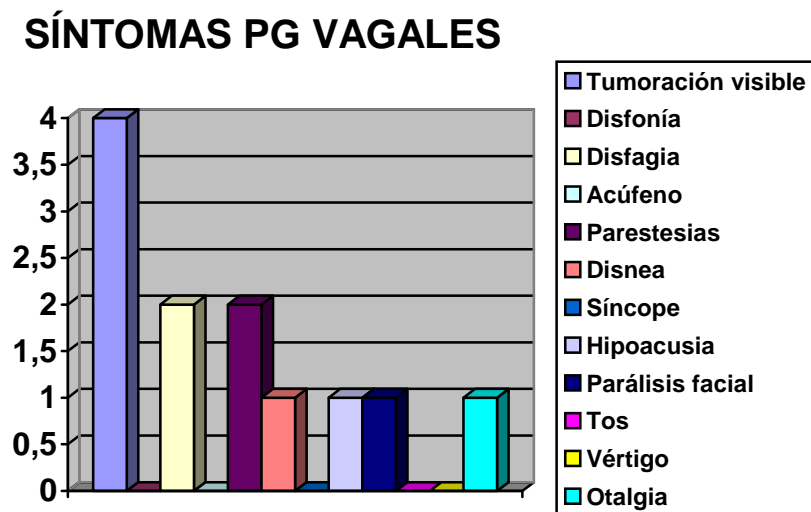


Figura 19: Síntomas de Pg vagales

En dos pacientes encontramos historia familiar de más paragangliomas.

La primera prueba que se realizó en el diagnóstico fue mayoritariamente el TAC: siete pacientes TAC. A continuación la batería diagnóstica comprende RMN (siete pacientes), Arteriografía en seis, cinco Pentetreótido In 111 (Se incorporó al algoritmo diagnóstico en 1996).

Ningún tumor fué funcionante.

El tamaño tumoral varió entre 7,1 cm y 5,0 cm estando la media en 5,95 cm.

2. ESTUDIO GENÉTICO

Hemos realizado estudio genético a 30 pacientes diagnosticados de paraganglioma, de los que 18 eran portadores de paragangliomas carótideos unilaterales, ocho pacientes tenían paragangliomas yugulares unilaterales, dos paragangliomas vagales unilaterales y dos paragangliomas múltiples; un paciente con dos paragangliomas, uno vagal y otro carotídeo y otro paciente con un paragangliomas yugular y un paraganglioma carotídeo bilateral.

La mayoría de estos pacientes presentaban paragangliomas esporádicos (28 casos) y sólo en dos se objetivó historia familiar de paraanglioma.

En 8 casos, (26,6%) se han encontrado mutaciones y en los dos casos familiares se encontró mutación. En algo más de 1/5 de los pacientes con formas esporádicas de la enfermedad encontraron mutaciones. En concreto, en 6 de los 28 pacientes con formas esporádicas, lo que supone el 21,4% del total.

Como se aprecia en la tabla 17, en cuatro casos estaba mutado el gen SDHC (13,3%); Otros dos casos, (6,6%), tienen una mutación SDHB; Dos pacientes (6,6 %) tienen una mutación en SDHD y por último, en uno de los casos en los que se ha encontrado una mutación en SDHB era maligno.

Tabla 17: Características de los pacientes y mutaciones.

Gen	Exon	DNA secuencia	Prot. Secuencia	Diagnostico
SDHB	5	c.472 delA	Stop codon	Carótida
SDHB	6	c.T574C	p.C192R	Múltiple (C+V)
SDHC	3	c.C148T	p.R50C	Vagal
SDHC	5	c.A377G	p.Y126C	Carótida
SDHC	1	c. A21 G	No	Múltiple (2C+YT)
SDHC	1	c. A21G	No	Yugulo timpanico
SDHD	3	c. C204T	No	Carótida
SDHD	3	c. C204T	No	Carótida

* Un hijo es portador asintomático de la misma mutación.

Las alteraciones genéticas con cambio proteico, encontradas en cuatro de estos pacientes han sido, como se recogen en la tabla 17: La mutación del gen SDHB (ex 5): c. 472 del A; no ha sido descrita hasta el momento. La mutación SDHB (ex 6): c. 574T>C; p. C192R. Fué descrita por Newmann en 2002; (Tomado de Timmers y cols, 2007). La mutación del gen SDHC (ex 3): c. 148C>T; p. R50C; no ha sido descrita hasta el momento. Como tampoco estaba descrita la mutación del gen SDHC (ex 5): c. 377A>G; p. Y126C.

Además, hemos encontrado en otros cuatro pacientes mutaciones puntuales que no modifican la proteína, por lo que habría que realizar estudios sobre RNA para determinar si modifican el procesamiento del RNA. Estas mutaciones fueron: En el gen SDHC (ex 1): en dos pacientes, c. 21A>G; p. R7R. Mutación no descrita hasta el momento. En el gen SDHD (ex 3): en dos pacientes, c. 204C>T; p. S68S. Esta mutación ya fue descrita como un polimorfismo.

Se ha estudiado también el gen VHL. Este estudio se realizó en todos los casos que no eran portadores de mutaciones en los genes SDH y no hemos encontrado ninguna mutación.

Tabla 18. Resumen del estudio genético (32 casos- tres hijos de un paciente)

Paciente	Nº de laboratorio	Alteración genética
1	13528	
2	13499	SDHB ex 6
3	13263	
4	13153	
5	13112	
6	13100	
7	13078	
8	13079	
9	13061	
10	13060	
11	13058	
12	13038	
13	12955	
14	12954	SDHC ex 1 (polimorfismo)
15	12877	SDHC ex 1 (polimorfismo)
16	13576	
17	13673	SDHC ex 3
18	13973	SDHC ex 5
19	13974	SDHD ex 3 (polimorfismo)
20	13975	
21	13976	
22	13977	
23	13978	SDHB ex 5
24	13979	SDHD ex 3 (polimorfismo)
25	14718	
26	14793	
27	15894	
28	17167	
29	13792	
30	17399	
31	17856	
32	18057	

Se han obtenido diferencias también según la localización primaria de los tumores. Registramos seis mutaciones entre los pacientes portadores de paraganglioma carotídeo (16,28% de los pacientes con paragangliomas carotídeos contenían mutación). Dos mutaciones SDHB:

a) Una mujer portadora de un tumor carotídeo único y que presenta la mutación en exón cinco (en c.472 delA que origina un codón de Stop). La paciente no tenía antecedentes familiares. Esta mutación no está descrita en la literatura.

b) Un paciente presentaba ya al diagnóstico un paraganglioma vagal izquierdo con masivo componente cervical y base de cráneo e intracráneo y después desarrolló otro tumor carotídeo derecho y una metástasis cervical derecha también. En este caso se trataba de una mutación en el exón seis, (T574C) que sí está descrita en la literatura; Además sí tenía antecedentes de paraganglioma en su familia.

Dos mutaciones SDHC sin descripción previa en la literatura:

a) Una alteración del exón 5 provocaba una mutación en c.A 377G, que originaba una secuencia proteica Y126C. La paciente presentaba un tumor unilateral carotídeo, no presentaba antecedentes familiares. No se había descrito previamente esta mutación.

b) Una mutación G102T, en el exon uno correspondiente a una alteración en c. A21G. La paciente presentaba tumores múltiples, carotídeo bilateral y yugulo-timpánico. Además presentó metástasis cervicales. No tenía antecedentes familiares. Esta mutación no estaba descrita previamente.

Y por último otras dos mutaciones en SDHD, ambas del exón tres (c 204T), en tumores únicos y sin antecedentes familiares, que sí estaban descritas en la literatura.

En cambio, en los tumores yugulares se produjeron en los dos casos que hemos mencionado sólo la mutación SDHC, ambas en el exón uno (c. A21G) que no estaba descrita en la literatura. En uno de estos casos se produjo malignización del tumor, no así en el otro. Ninguno poseía antecedentes familiares de mutaciones.

Por último, entre los pacientes con tumores vagales, se observaron dos mutaciones, una descrita previamente y otra no:

a) Una mutación SDHB del exón seis (c T574C, en la proteína C192R), en un paraganglioma maligno y múltiple, con antecedentes familiares de paraganglioma.

b) El otro caso de mutación en tumoración vagal no estaba descrito previamente. Se trata de un caso de mutación SDHC, del exón tres (c.C148T, en la proteína R50C). El tumor era único vagal, sin antecedentes familiares.

Tabla 19: Relación entre mutaciones SDHB, SDHC, SDHD y localización del Paraganglioma.

	PG Carotídeos 21 tumores	PG yugulares 9 tumores	PG vagales 3 tumores
Mutación SDHB 2 pacientes	2 19	0 9	1 2
Mutación SDHC 4 pacientes	2 19	2 7	1 2
Mutación SDHD 2 pacientes	2 19	0 9	0 3

Podríamos decir por tanto, que en números absolutos, donde más mutaciones se han registrado en nuestra serie es en pacientes con paragangliomas vagales: Dos mutaciones en un total de ocho pacientes (25%).

Tabla 20. Características de los pacientes.

Paciente	Nº paciente	Edad	Mutación
1	13499	35	SDHB ex 6
2	12954	37	SDHC ex 1 (polimorfismo)
3	12877	38	SDHC ex 1 (polimorfismo)
4	13673	37	SDHC ex 3
5	13973	42	SDHC ex 5
6	13974	49	SDHD ex 3 (polimorfismo)
7	13978	38	SDHB ex 5
8	13979	44	SDHD ex 3 (polimorfismo)

VII. DISCUSIÓN

1. ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

El paraganglioma es un tumor poco frecuente que supone el 0.012% de todos los tumores y el 0,6% de los tumores de cabeza y cuello. Su localización, en orden decreciente, sería: carotídeos, yugulares, timpánicos puros y vagales. (Gulya y cols, 2003).

Los paragangliomas del cuerpo carotídeo representan alrededor del 60 a 80% de los paragangliomas cérvico-cefálicos (van Baars y cols, 1981). Los yugulares, representan en torno al 18 a 36% (van Baars y cols, 1981). Los paragangliomas vagales en torno al 12 %, habiéndose recogido unos 332 casos entre las distintas series en los últimos 30 años. La serie que hemos estudiado incluye 65 pacientes y 70 tumores distribuidos de la siguiente manera: 29 pacientes con tumores carotídeos (33 tumores carotídeos, que representa el 47,14% de todos los tumores de la serie), 8 pacientes con tumores vagales (11,43%), 27 pacientes con tumores yugulares (28 tumores, que son el 40 % del total) y un paraganglioma hipogloso (1,43%).

46 pacientes (82,14% del total) presentaban tumores únicos, tres pacientes presentaban tumores bilaterales, dos con paraganglioma carotídeos bilaterales y uno con paraganglioma yúgulo-timpánico bilateral. En 10 casos los tumores eran múltiples (24 paragangliomas en total, que representa el 17,86% del total de tumores). En ocho pacientes se encontraron dos paragangliomas, un paciente tenía tres tumores y en un paciente a lo largo de su seguimiento se desarrollaron cinco tumores. En torno al 10% de los paragangliomas son multifocales siendo la combinación más común los

tumores del cuerpo carotídeo bilaterales, como describe Netterville (Netterville y cols, 1995). En esta serie el número de paragangliomas multifocales es mayor que las descritas en la literatura, representan un 17,86% del total.

En nuestra serie de paraganglioma carotídeos sin embargo la mayoría de los tumores eran únicos (46/56) y sólo en ocho (14,28 %) se diagnosticaron paragangliomas bilaterales. Esto coincide con los datos publicados en la literatura que sitúa esta tasa en torno al 12% (Tischler y cols, 2006). Es necesario conocer los focos anatómicos potenciales de los tumores ectópicos o multifocales, de los paragangliomas para tenerlos presentes en casos de paragangliomas múltiples.

Según Lack et al, el promedio de edad al momento del diagnóstico es de alrededor de 45 años. Nuestra media de edad es algo mayor: Se sitúa en el rango de 27-81 años, con una media de 51,72 años (Lack y cols, 1977). En nuestra serie no hemos encontrado ningún tumor glómico cérvico-cefálico en niños, siendo los pacientes más jóvenes de 27 años al diagnóstico y otros dos de 29 años. Estos tumores son raros en la edad pediátrica, estimándose que los paragangliomas cérvico-craneales representan alrededor del 10 % del total de los tumores derivados del sistema paraganglionar y entorno al 17 % de los de localización extrasuprarrenal en este grupo de edad (Pham y cols, 2005).

La media de edad es menor en varones, que en mujeres, (Tischler y cols, 2006) dato que corroboramos puesto que en todas las localizaciones la

media de edad de los varones es bastante inferior: En los carotídeos 46,15 frente a 56,25 años en las mujeres. En los yugulares, 58, 66 años frente a 54, 14 años, y en los vagales 39,28 años frente a 65,04 años.

Se han informado de la existencia de paragangliomas en todos los grupos de edad pero son más frecuentes en el quinto y el sexto decenios de la vida (Sevilla García y cols, 2007; Schiavi y cols, 2005).

En la serie de nuestro trabajo apreciamos también preponderancia por el sexo femenino: 36 mujeres y 20 varones, lo que representa una incidencia de 1,8 mujeres por cada varón afecto. Sin embargo varía según las distintas localizaciones: En los tumores carotídeos la incidencia es similar, 15 mujeres, frente a 14 varones. En los tumores yugulares se acentúa la tendencia hacia el sexo femenino, siendo casi el triple el número de tumores desarrollados por mujeres (19) frente a los varones (8). A pesar de que en algunas series de paragangliomas yugulares dan cifras de predominio de sexo es femenino entre 5 y 9 veces más frecuentemente, nosotros hemos hallado tan sólo 2,36 veces mayor frecuencia. (Brown y cols, 1985). En los vagales por el contrario, hemos encontrado idéntica cifra de varones que mujeres (4:4).

En cuanto a las características de los tumores, los paragangliomas yugulares suelen ser solitarios. En la serie que presentamos tan sólo 1 paciente tenía otro tumor de localización temporal contralateral (3,7 % de los tumores yugulares).

Tenemos que tener en cuenta sin embargo, que en las formas familiares yugulares, la incidencia de paragangliomas múltiples es del 50 %.

También coincidimos con las series consultadas (Brown y cols, 1985; Sevilla García y cols, 2007; Schiavi y cols, 2005; Lack y cols, 1977) en que los yugulares y los vagales tienen más tendencia a la multicentricidad. Los dos pacientes de la serie con tres y cinco tumores eran de localización vagal y de los pacientes con cinco localizaciones, cinco fueron diagnosticados en origen de tumoración vagal y otros dos de paragangliomas yugulares.

En más de un 90% de los casos de multicentricidad uno de los tumores es carotídeo, como bien hemos comprobado en nuestra serie: De los 10 pacientes con tumores múltiples, ocho tienen tumor carotídeo (80%).

Seis pacientes mostraron paragangliomas con un comportamiento agresivo y los consideramos malignos (10,71%). Los paragangliomas malignos no tienen claras características histológicas que los diferencien de los habituales, que son benignos. Los malignos producen metástasis locales, regionales o a distancia (Davidovic y cols, 2002 y Patetsios, 2002).

Este dato también concuerda con el porcentaje de aproximadamente el 10% de tumores malignos en la literatura. Cuando se llega al diagnóstico de malignidad en paragangliomas laterocervicales, en aproximadamente el 65% de los casos es por la presencia de tumoraciones cervicales metastásicas, en 25% por metástasis a distancia y en un 10% por ambas (Sniezek y cols, 2001).

En cuanto a la anatomía patológica la presencia de atipias, invasión capsular, actividad mitótica aumentada, invasión neural o vascular no guarda relación con el curso clínico de la enfermedad ni con la malignización (Saldaña y cols, 1983). Se considera el paraganglioma vagal, entre los de cabeza y cuello, el que mayor propensión de malignización presenta. En nuestra serie, hemos hallado cuatro tumores carotídeos malignos (13,79 % de todos los tumores carotídeos), dos yugulares (7,41 % de todos los yugulares) y cuatro vagales (50% del total). Por tanto la malignización se produce en 10,71% del total. La diseminación tumoral se produce tanto vía linfática como hematológica, siendo el pulmón, hueso, riñón y el cerebro los lugares más frecuentes de asiento de metástasis (Carlsen y cols, 2003 y Rinaldo y cols, 2004).

De los 59 casos de paragangliomas malignos de cabeza y cuello recogidos en la National Cancer Data Base entre 1985 y 1996, (Lee y cols, 2002) se recoge la localización de las metástasis en 51 de ellos, siendo el 68.6% confinadas a los ganglios linfáticos cervicales y el 31.4% a distancia.

En nuestra casuística de los seis pacientes, cuatro presentaron una metástasis cervical a lo largo de su seguimiento y otros dos la presentaban en el momento del diagnóstico. Un paciente desarrolló metástasis craneales y basicraneales además de las metástasis cervicales y en otro paciente además se produjo una metástasis a distancia en pulmón.

En la Nacional Cancer Bata Base (Lee y cols, 2002) se describe que la supervivencia relativa a cinco años es del 59.5%, siendo significativamente

inferior en los pacientes con metástasis a distancia, con un 11.8%, frente a un 76,8% en los de extensión regional. En nuestro estudio, aquellos que presentaron metástasis ganglionares cuatro permanecen aún con vida a los cinco años, mientras que un paciente ha fallecido por caquexia a una edad de 86 años y otro paciente falleció por un infarto agudo de miocardio.

Para evaluar el pronóstico de la enfermedad son importantes los criterios quirúrgicos y macroscópicos: adherencia, reseabilidad, invasión de tejido conjuntivo peritumoral. Los criterios biológicos y en especial marcadores de crecimiento tumoral, aún no han sido bien documentados.

El marcado de las células con sustancias específicas de los tejidos neuroendocrinos permite establecer el diagnóstico diferencial y definir las características de una forma poco diferenciada. Se utiliza habitualmente la enolasa neuronal específica (NSE), la cromogranina A, la sinaptofisina y las catecolaminas (que identifican a las células principales) y ACTH. La proteína S-100, la proteína fibrilar ácida identifican las células sustentaculares. (Gonzalo Nazar y cols, 2005).

La inmunohistoquímica permite acentuar las diferencias entre los dos tipos celulares: mientras las células granulares (tipo I) son inmunorreactivas para enolasa específica de neuronas, cromogranina A y sinaptofisina, las células sustentaculares (tipo II) se tiñen con S-100 y proteína ácida fibrilar glial. Por otro lado, la inmunohistoquímica es la que permite, en muchos casos, hacer el diagnóstico diferencial con carcinoide, melanoma, carcinoma de células renales, carcinoma tiroideo medular y hemangiopericitoma. Al

igual que el tejido paraganglionar normal, los paragangliomas poseen numerosos capilares. Se ha establecido que esta rica vascularización tumoral se asocia a una elevada expresión tisular de algunos factores angiogénicos (factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF, y factor de crecimiento de células endoteliales derivado de plaquetas, PD-ECGF) (Jyung y cols, 2000).

En nuestro centro el estudio de inmunohistoquímica no se realiza de forma protocolizado. Tan sólo tenemos inmunohistoquímica de 11 pacientes.

En la literatura reciente encontramos artículos dedicados a la inmunohistoquímica en paragangliomas. Unos para confirmar el diagnóstico en localizaciones atípicas (Nielsen y cols, 2000 y Hassan y cols, 2003); Otros para buscar índices pronósticos (Kumaki y cols, 2002); o secreción hormonal (Pavai y cols, 2001); o incluso determinar factores de proliferación celular de tipo angiogénico (Jyung y cols, 2000).

Algunos autores señalan correlación entre la escasez de células sustentaculares, S100 positivas, y una conducta tumoral más agresiva (Unger y cols, 1991).

Estos tumores pueden presentarse de forma esporádica o agrupados en formas familiares hereditarias. En la bibliografía se estima que la incidencia de estas últimas varía desde un 10-30 % (Grufferman y cols, 1989). Esta variabilidad tremenda se podría explicar por la utilización de criterios diferentes; mientras que unos autores sólo consideran la existencia de antecedentes familiares conocidos, otros como Drovdlíc integran los resultados de la investigación genética biológica (Drovdlíc y cols, 2001).

Hay que tener en cuenta formas familiares si existen varias localizaciones o una forma maligna. Las nuevas técnicas de biología molecular permiten la identificación de los miembros de riesgo en la familia. Probablemente las formas familiares hereditarias se han subestimado debido a que el modo exacto de transmisión genética se ha conocido recientemente (Van der Mey y cols, 1989).

El estudio genético que se ha realizado en nuestro trabajo, se basó en el análisis molecular de paragangliomas esporádicos, y nos permitieron definir dos casos de paragangliomas como “familiares ocultos”. Las mutaciones encontradas en los pacientes y en sus familiares estudiados podrían atribuirse a que en realidad eran formas hereditarias de la enfermedad. Si tenemos en cuenta los 32 pacientes totales del estudio, se han detectado ocho mutaciones, lo que supone el 25%. Esto refuerza la idea de que el estudio genético tiene que formar parte de la batería diagnóstica que debemos realizar a nuestros pacientes. Hemos de tener en cuenta que se ha realizado el estudio genético a aproximadamente un tercio de los pacientes de nuestra serie (32,14%), y que se ha empezado a hacer el estudio sólo en los últimos años.

Hemos encontrado una baja tasa de tumores funcionantes (2,86 %). En la literatura se fija la tasa de tumores funcionantes en torno al 2% también (Rinaldo y cols, 2004). Recordemos que los paragangliomas secretantes de catecolaminas son capaces de producir síntomas como arritmias, sudoración excesiva, dolores de cabeza, náuseas ó palidez.

Clásicamente se describe que los paragangliomas son más frecuentes entre los habitantes de regiones de gran altitud sobre el nivel de mar, o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o cardiopatías con bajo nivel de oxigenación de la hemoglobina. De todas formas, los pacientes incluidos en nuestro estudio proceden de lugares dispersos de la geografía española. La altitud varía mucho, puesto que tenemos pacientes de Segovia que está a 1225 metros sobre el nivel del mar, mientras que Cartagena está a 485 metros.

El diagnóstico se realizó mediante un protocolo estandarizado: TC de cortes finos (1 mm) usando un algoritmo óseo a todos los pacientes, y siempre se estudiará el lado contralateral para descartar tumores multicéntricos. La RMN se realizó en el 69% de los pacientes. Con ella se pretendía diagnosticar la extensión a partes blandas y detectar una oclusión carotídea o yugular. La arteriografía fue la norma también en paragangliomas yugulares o vagales para identificar el pedículo vascular que nutre el tumor para embolizarlo, disminuyendo considerablemente la hemorragia operatoria. En los carotídeos se realizó arteriografía y embolización prequirúrgica 24-48 horas antes de la intervención en el 6,4 %. Debemos descartar siempre con los estudios de imagen la existencia de tumores multicéntricos. Por ello siempre debemos tener en cuenta que la imagen debe ser valorada bilateralmente.

La clínica en estos tumores es a menudo bastante banal y variable según la localización del tumor (Sevilla García y cols, 2007). Debido a que el

comportamiento es en general benigno y que el crecimiento es lento (en torno a un milímetro al año), los síntomas iniciales pueden ser debidos a la compresión de estructuras vecinas. El síntoma de inicio en nuestra serie coincide con lo descrito en la literatura. Así, por ejemplo un paraganglioma carotídeo tiene como semiología característica una masa laterocervical en área II-III laterocervical pulsátil e indolora (95% de nuestros pacientes), o masa retrotimpánica rojo-vinosa en el 83 % de nuestros pacientes. Un paraganglioma vagal se presentará con disfonía (45% de nuestros pacientes). Los síntomas secundarios de nuestra serie fueron tos irritativa (3,4%), disfagia (29,3%), Odinofagia (10%), dolor cervical (16%), neuralgias (3%).

El comportamiento en general es distinto según su localización. Los paragangliomas vagales o yugulares tienen un comportamiento más agresivo, un crecimiento más rápido y en un mayor porcentaje se extienden a la base de cráneo (Lozano y cols, 2008).

El tratamiento de los tumores de nuestra serie fue quirúrgico en el 63,5% de los casos, siendo en la localización vagal del 75% (6/8), en la localización temporal del 55%, y en la carotídea del 70%. La media de seguimiento de los pacientes antes de la intervención fue de 11 meses, en los que se objetiva un crecimiento claro con las pruebas de imagen de la lesión. Sólo un pequeño porcentaje de casos recibió tratamiento quirúrgico de entrada debido al estadio avanzado al diagnóstico o requerimiento del paciente (En torno al 15% de los pacientes fueron intervenidos los dos primeros meses después del diagnóstico). Un seguimiento tan corto de media se podría explicar porque muchos

pacientes ya habían sido diagnosticados en su centro de origen y seguidos algún tiempo hasta que se decide la intervención quirúrgica.

En otro grupo de pacientes, por su patología de base, edad y estado general se decidió una actitud expectante y vigilancia periódica. En pacientes sin sintomatología o de edad avanzada parece lógica la abstención terapéutica. En pacientes más jóvenes, en los que, por su localización, puede dar lugar a una morbilidad en fases avanzadas de su evolución o casos sintomáticos, la cirugía en el tratamiento de elección.

El tratamiento curativo tanto de los paragangliomas benignos como de los malignizados es la extirpación quirúrgica. Creemos que los procedimientos como la radiocirugía, hoy en día sólo frenan el crecimiento tumoral en un porcentaje de los pacientes a los que se aplica. Además, dificulta la hipotética posterior exéresis quirúrgica. De todas maneras, todos los pacientes reciben información detallada de este procedimiento. En la serie que se presenta sólo eligieron 3 pacientes esta opción de entrada (9,37%). La indicación quirúrgica debe ser seleccionada cuidadosamente en cada paciente, habida cuenta la morbilidad potencial derivada de la lesión de estructuras vasculares y nerviosas. Las complicaciones de la cirugía suceden en el 12,85 % de los pacientes operados de nuestra serie. Un paciente requirió reintervención en el postoperatorio inmediato por una hemorragia importante, y se produjo una ruptura arterial carotídea que fue reparada intraquirófono, con una prótesis de teflón, afortunadamente sin consecuencias neurológicas severas. Varios pacientes sufrieron déficits

neurrológicos irrecuperables tras la sección de los pares craneales afectos por el tumor en la resección quirúrgica, lo más habitual fue la paresia facial en los tumores yugulares, la paresia cordal en los vagales y la paresia del glossofaríngeo en los carotídeos. Otro paciente sufrió una fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y una meningitis neumocócica. Tras ingreso en la UVI y permanecer intubado 10 días, se resolvió sin déficits neurrológicos. Sin embargo, la mayoría de las complicaciones fueron etiquetadas como “menores” y se resolvieron completamente. Se resumen en la tabla 21.

Tabla 21: Complicaciones y resolución.

Paciente	Localización	Complicación	Resolución
SGM	Carotídeo (Shamblim III)	Parálisis X derecha y XII	Parálisis transitoria. Resolución completa.
MHJ	Carotídeo (Shamblim III) + metástasis cervical	Hemorragia masiva posquirúrgica	Recuperación completa.
LCM	Múltiples: Carotídeo, Y-T, vagal	Paresia VII y IX PC	Recuperación parcial.
JCL	Carotídeo Shamblim II	Parestesias cubitales	Recuperación completa
JMCC	Vagal	Crisis hipertensiva Desgarro Yugular interna	Resolución con tratamiento.
JVF	Vagal y metástasis cervical	Fístula LCR Meningitis	Recuperación completa sin déficits neurrológicos.
MALL	Carotídeo Shamblim III	Ictus isquémico.	Recuperación completa.
MT LL LL	Carotídeo Shambim III	Rotura carotídea	Prótesis artificial. No déficit neurrológicos.
DMM	Múltiple: Carotídeo, vagal, Y-T	Parálisis IX, XI Y XII y X y VII Collet Sicard. Disfagia. Déficit motor en hombro.	No recuperación.

2. ASPECTOS GENÉTICOS

2.1. Estudio de las mutaciones en los genes SDHB, SDHC y SDHD y VHL.

Aunque cada vez se describen un mayor número de mutaciones en estos genes en pacientes con paraganglioma esporádico y hereditario, no se ha encontrado una correlación con el fenotipo de los pacientes (Neumann y cols, 2002). Recientemente, se identificaron mutaciones de la línea germinal de la familia de genes de la succinato deshidrogenasa (SDH). El oncogen RET también ha sido relacionado en la patogenia de paragangliomas y feocromocitomas. Dado que la prevalencia de estas anomalías en el feocromocitoma excede el 10%, el interrogante que se suscita es si la evaluación genética, la recomendación y tal vez las pruebas genéticas deberían considerarse en todos los pacientes con este tipo de tumores. Las mutaciones en los genes SDHB y SDHD son las principales responsables de la aparición de paragangliomas, contribuyendo al 70% de los casos familiares y quizá hasta un 8% en los aparentemente esporádicos (Baysal y cols, 2002).

Nuestra serie recoge tumores esporádicos y tras el estudio genético se podría plantear la enfermedad en esos pacientes como hereditaria, siendo como se ha comentado casos de “familiares ocultos”. De hecho, según la bibliografía consultada hasta un 40% de los pacientes con paragangliomas de cabeza y cuello serían realmente casos familiares ocultos. Así, de los 32 pacientes en que se realizó estudio genético, se obtuvieron mutaciones en el 25% de ellos. En todas las series, como en la nuestra, hay un porcentaje importante de

pacientes que presentan mutaciones SDH y que carecen de antecedentes familiares (Boedeker y cols, 2007). Esto se debe al fenómeno de imprinting genético o a la penetrancia incompleta de la enfermedad.

Además, muchas de estas mutaciones encontradas no estaban descritas previamente en la literatura. Se encontraron dos mutaciones en SDHB (una sí descrita en la literatura y la otra no) y dos mutaciones en SDHD (sí descritas). Se detectaron más mutaciones SDHC, que no habían sido descritas previamente.

La predisposición familiar para feocromocitoma y paraganglioma ha sido citada muchas veces en la literatura y se calcula que el 10% al 15% de los casos son debidos a causas hereditarias, aunque de acuerdo con algunas series más del 50% obedecen a un alelo de susceptibilidad subyacente. La variación de los resultados de los estudios podría deberse a las diferencias de la población estudiada, la duración del seguimiento de los pacientes y la generalización del cribaje a los familiares. La verdadera frecuencia de las mutaciones es aún desconocida. Siempre hay que sospechar formas familiares, pero con más motivo si existen varias localizaciones o una forma maligna. Suelen presentarse a edades más tempranas que los esporádicos. Además a veces aparecen más precozmente en generaciones sucesivas, lo que se ha denominado anticipación genética (Jackson y cols, 1992).

Las nuevas técnicas de biología molecular permiten la identificación de los miembros de riesgo en la familia, pues se conoce el gen implicado (PGL1, SDHD locus 11q13 y 11q22-23). El mecanismo por el que se

produce la mutación puede ser muy variable: cambio de un aminoácido por otro, deleciones o codones “stop” que codifiquen una proteína truncada. La herencia es autosómica dominante, pero debido a la penetrancia incompleta sólo si la madre tiene la mutación se produce la enfermedad. Los síntomas aparecen entre la 2ª-6ª década de la vida. Los tumores más frecuentemente implicados son feocromocitomas y paragangliomas carotídeos (bilaterales frecuentemente) (Bausch y cols, 2003). Probablemente las formas familiares hereditarias se han subestimado debido a que el modo exacto de transmisión genética se ha conocido recientemente (Van der Mey y cols, 1989).

Existe un grupo con tendencia familiar, que hay que tener en cuenta como hemos dicho cuando son de varias localizaciones o en su forma maligna. La tasa de malignidad se estima entre el 6% y el 12,5% de los pacientes (Myers y cols, 1993 y Kyriakos y cols, 1997).

De los nueve pacientes con tumores de múltiples localizaciones en sólo dos casos se detectaron mutaciones en SDHB y SDHC. Tan sólo fueron estudiados genéticamente cuatro de los 10 casos (pero la tasa de mutaciones sería del 50%).

En los malignos se realizó estudio genético en cuatro de los seis pacientes (66, 7%) y sólo uno resultó tener mutaciones germinales, lo que supone el 25% de ellos.

Las formas malignas son más frecuentes en los casos de paragangliomas funcionantes (Rinaldo y cols, 2004). En nuestra casuística no obtuvimos tumores funcionantes comprobados analíticamente, aunque

cinco pacientes si presentaban clínica clara de rubor, calor, taquicardias hipertensión, etc y uno más en el postoperatorio. Coincide este dato también con la literatura, que sitúa en el 3% aproximadamente de los casos los tumores con síntomas debidos a la producción de catecolaminas: hipertensión fluctuante, enrojecimiento, palpitaciones, apnea del sueño (Pellitery y cols, 2004).

Estudios citogenéticos han demostrado que las alteraciones más frecuentes en los paragangliomas se producen en los cromosomas 1, 3 y 11- donde se localizan los genes SDH y VHL (Cascón y cols, 2005). En nuestra serie, se encontraron tres mutaciones en el cromosoma 3 y dos en el cromosoma 1. Además se produjeron otras mutaciones: dos en el cromosoma 5 y otra en el 6.

Aunque cada vez se describen un mayor número de mutaciones en estos genes en pacientes con paraganglioma esporádico y hereditario, no se ha encontrado una correlación con el fenotipo de los pacientes (Neumann y cols, 2002).

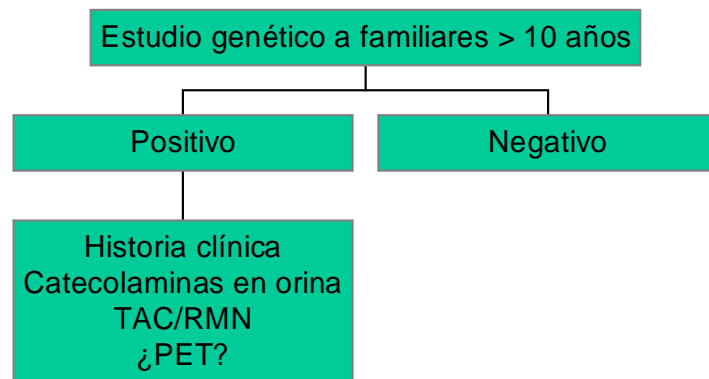
Dentro de los paragangliomas malignos, se encuentran más mutaciones SDHB, y en los paragangliomas vagales y en los funcionantes.

Según estos mismos autores la mutación SDHD se asocia con paragangliomas multicéntricos. Esta última cuestión tampoco encaja en nuestra casuística donde los dos pacientes con esta mutación son portadores de tumores únicos carotídeos.

2.2. Algoritmo diagnóstico

Como hemos visto, sería preciso realizar un estudio genético a todo familiar mayor de 18 años de un paciente en el que se ha detectado un feocromocitoma o un paraganglioma. Si el estudio genético es positivo habría que realizar una cuidadosa historia clínica, una exploración física y medir catecolaminas en orina y realizar un TAC/RMN. Así mismo está todavía en estudio el uso de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) en este tumor y aún no está aprobado su uso en nuestro ámbito.

Figura 20: Algoritmo diagnóstico para familiar mayor de 18 años de un paciente con paraganglioma.



Debemos tener en cuenta que los paragangliomas de región de cabeza y cuello y multifocales son más frecuentes si está presente la mutación SDHD. Por el contrario la mutación de SDHB tiene mayor tasa de malignidad (carcinoma renal, papilar de tiroides...). El PGL-1 (mutación SDHD) predispone a tener más paragangliomas multifocales.

Además en el síndrome 4 de paraganglioma, PGL-4 (mutación SDHB) encuentran más malignizaciones y neoplasias extraparaganglionares (carcinomas renales, tiroideos).

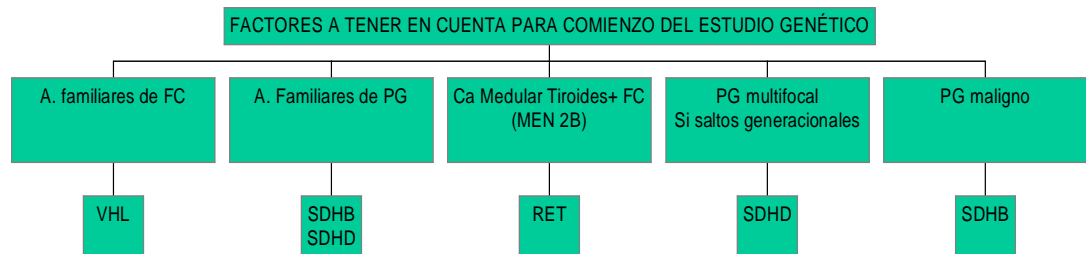


Figura 21: Esquema a tener en cuenta para el estudio genético.

Se recomienda un screening diagnóstico en los pacientes con PGL-1 y PGL-4 (Neuman HP y cols, 2004). El Screening puede ser realizado según algunos autores con TAC y RMN a partir de la mayoría de edad para los familiares de pacientes con paragangliomas familiares (Isik y cols, 2006) si hay antecedentes familiares de feocromocitomas, deberíamos empezar el estudio con el gen VHL. La presencia de antecedentes familiares de tumores extraadrenales indicaría un posible síndrome familiar: tendríamos que empezar el estudio por los genes SDHB y SDHD. La presencia de cancer medular de tiroides y un feocromocitoma podría sugerir un MEN 2B- deberíamos estudiar el oncogen RET.

En pacientes sin antecedentes familiares pero con un paraganglioma de cabeza y cuello o tumores multifocales debemos estudiar primero en gen SDHD.

Si se detecta un tumor extraadrenal maligno y no hay signos de enfermedad de VHL, estudiaremos el gen SDHB.

Si hay saltos de generaciones en paragangliomas familiares, debemos estudiar el SDHD, por presentar una herencia con imprinting materno.

Todas estas normas son básicas para mejorar la relación coste-efectividad.

VIII. CONCLUSIONES

De la interpretación de los resultados obtenidos y de su discusión se obtienen las siguientes conclusiones:

1. Tras el estudio genético realizado en nuestros pacientes, hemos encontrado:

- La siguiente distribución de las mutaciones: tres mutaciones en el cromosoma 3 (2 en SDHD y 1 en SDHC) y dos SDHC en el cromosoma 1, (que son mutaciones descritas en la literatura). Además encontramos otras mutaciones no descritas previamente: dos en el cromosoma 5 (Una en SDHB y otra en SDHC) y otra en el 6 (SDHB), lo que indica que podrían ser mutaciones fundadoras de nuestro país, que son mutaciones específicas recurrentes que se producen en determinadas poblaciones por la reproducción entre sí de los miembros de dicha población.

- Dos casos de paragangliomas, considerados en principio casos esporádicos que tras nuestro trabajo deben considerarse “familiares ocultos”. Por lo tanto, el estudio genético es relevante para conseguir una adecuada clasificación de los paragangliomas.

2. En cuanto a la comparación de los hallazgos clínico-patológicos con el estudio genético, hemos encontrado las siguientes correlaciones entre alteraciones genéticas y el fenotipo de los pacientes:

- De los pacientes con tumores de múltiples, se detectaron mutaciones en SDHB y SDHC en un 50% de ellos. Contrariamente a lo consultado en la literatura, la mutación SDHD no se asocia a la aparición de tumores multicéntricos (todos los pacientes con esta mutación eran portadores de tumores unilaterales).
- En paragangliomas malignos encontramos un 25% de mutaciones, y la mayoría son en SDHB y son paragangliomas de localización vagal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aarts M, Dannenberg H, deLeeuw RJ, van Nederveen FH, Verhofstad AA, Lenders JW, et al. Microarray-based CGH of sporadic and syndrome-related pheochromocytomas using a 0.1-0.2 Mb bacterial artificial chromosome array spanning chromosome arm 1p. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45: 83-93.
2. Ackrell B. A. C, Johnson M. K, Gunsalus R. P, Cecchini G. Structure and function of succinate dehydrogenase and fumarate reductase. In Muller F: *Chemistry and Biochemistry of flavoproteins*. CRC Press 1992: 229-97.
3. Antonitsis P, Saratzis N. Langenbecks Arch Surg. 2006 ; Management of cervical paragangliomas: Review of a 15-year experience. 391:396-402.
4. Alvarez C, Rodrigo JP, Suárez C. Aspectos clínicos y terapéuticos de los tumores de las partes blandas del cuello. En: *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J. Ed. *Proyectos Médicos* 2000: 3402-33.
5. Archer K, Hurwith J, Valgo J, Fernández B. Orbital noncromafin paraganglioma. A case report and review of the literature. *Ophthalmology* 1989; 96: 1659-66.
6. Arkwright S, Bachar M, Vilde F. Glomuss tumors. Clinical, histological and immunohistochemical stydi. A propos of 29 cases. *Arch Anat Cytol Pathol* 1996; 44:160-65.
7. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia P L., Douglas F, George E, et al. Gene mutations in the mitochondrial complex II subunit SDHB cause susceptibility to familiar paraganglioma and pheocromocitoma. *Am. J. Hum. Genet* 2001; 69: 49-54.

8. Au WY, Chan A, Wong K, Leung C, Liang R, Kwong Y. Multiple osseus metastases from an occult paraganglioma: a diagnostic pitfall. *Histopathology* 1998;33:287-8.
9. Badenhop RF, Jansen JC, Fagan PA, Lord RS, Wang ZG, Foster WJ, et al. The prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD mutations in patients with head and neck paraganglioma and association of mutations with clinical features. *J Med Genet* 2004; 41:99.
10. Barnes L. Paraganglioma of the larynx: A critical review of the literature. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1991; 53: 220-34.
11. Bayley J, van Minderhout I, Weiss M, Jansen J, Oomen P, Menko F, et al. Mutations analysis of SDHB and SDHC: novel germline mutations in sporadic head and neck paraganglioma and familial paraganglioma and/or pheochromocytoma. *BMC Med. Genet* 2006; 7: 1.
12. Baysal B, Farr J, Rubinstein W, Galus R, Johnson K, Aston C, et al. Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q23. *Am J Hum Genet* 1997; 60:121-32.
13. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, van der Mey A, Taschner PE, Rubinstein WS, Myers EN, Richard CW 3rd, Cornélisse CJ, Devilee P, Devlin B. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000 4; 287:848-51.
14. Baysal BE. Genetics of familial paragangliomas: past, present, and future. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001; 34:863-79.

15. Baysal BE. On the association of succinate dehydrogenase mutations with hereditary paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:453-9.
16. Baysal B. E, Ferret R. E, Willet-Brozick J. E, Lawrence E. C, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 2000; 287: 848-51.
17. Baysal B. E., Lawrence E. C., Ferrell R. E., Sequence variation in human succinate dehydrogenase genes: evidence for long-term balancing selection on SDHA. *BMC Biol.* 2007; 5: 12.
18. Baysal BE, Myers EN. Etiopathogenesis and clinical presentation of carotid body tumors. *Microsc Res Tech* 2002; 59:256-61.
19. Baysal B. E., Rubinstein W. S., Tachener P. E. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorder. *J. Mol. Med.* 2001; 79: 498-503.
20. Baysal B. E, Willet-Brozick J, Lawrence E. C, Drovdic C, Savul S, McLeod D, et al . Prevalence of SDHB, SDHC and SDHD in clinic patients with head and neck paragangliomas. *Med. Genet* 2002; 39: 178-83.
21. Bausch B, Munk R *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2003;10: 197–204.

22. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:126-9.

23. Bosq J, Caillaud JM, Micheau C, Luboinski B, Marandas P, Richard JM. Étude anatomo-pathologique des paragangliomes Cerviño-céphaliques. XVI congrès de la Société française de carcinologie faciale. In : Actualités de carcinologie cervico-faciale. Les chémodectomes cervicocéphaliques, Paris : Masson 1984 :3-16.

24. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-71.

25. Brown J. Glomus jugulare tumors revisited: a ten-year statistical follow-up of 231 cases. *Laryngoscope* 1985; 95: 284-88.

26. Brown SM, Myssiorek D. Lateral thyrotomy for excision of laryngeal paragangliomas. *Laryngoscope* 2006;116:157-9.

27. Bock P. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. VI/8. The paraganglioma. Berlin: Springer-Verlag, 1982

28. Carvalho B, Ouwerkerk E, Meijer GA, Ylstra B. High resolution microarray comparative genomic hybridisation analysis using spotted oligonucleotides. *J Clin Pathol*

2004; 57:644-6.

29. Carlsen CS, Godballe C, Krogdahl AS, Edal AL. Malignant vagal paraganglioma: report of a case treated with embolization and surgery. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30:443-6.

30. Cascón A, Ruiz-Llorente S, Rodríguez-Perales S, Honrado E, Martínez-Ramírez A, Letón R, Montero-Conde C, Benítez J, Dopazo J, Cigudosa JC, Robledo M. A novel candidate region linked to development of both pheochromocytoma and head/neck paraganglioma. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 42:260-8.

31. Cascón A., Montero C., Rúaiz S., Mercadillo F., Letón R., Rodríguez C., et al. Gross SDHB deletions in patients with paraganglioma detected by multiplex PCR. A possible hot spot?. *Genes Chrom. Cancer*. 2006; 45: 213-219.

32. Carlsen, C.S., Godballe, C., Krogdahl, A.S., Edal, AL. Malignant vagal paraganglioma: report of a case treated with embolization and surgery. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30: 443-6.

33. Chen ZC, Wang CP, Hsiao JK, Ko JY, Tseng HM, Yao YT. Angiomatous type of jugular foramen meningioma with neck extension: differential diagnosis from paraganglioma and schwannoma. *Head Neck* 2007; 29: 793-8.

34. Chu P, Chang K, Weiss L. Nasal glomus tumors: report of two cases with emphasis on immunohistochemical features and differential diagnosis. *Hum Pathol* 1999;:1259-61.

35. Dahia P. L., Roos K., Wright M., Hayashida C., Santagata S., Barontini M., et al. HIF alpha regulatory loop links hypoxia and mitochondria signals in pheochromocytomas. *PLoS. Genet* 2005; 1: 72-80.
36. Dannenberg H, Komminoth P, Dinjens WN, Speel EJ, de Krijger RR. Molecular genetic alterations in adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Pathol* 2003;14:329-50.
37. Davidovic LB, Djukic VB, Vasic DM, Sindjelic RP, Duvnjak SN. Diagnosis and treatment of carotid body paragangliomas: 21 years of experience at a clinical center of Serbia. *World J Surg Oncol* 2005; 12: 10-1.
38. De Glenner GG, Grimley PM. Clasificación de tejido paraganglionar: 1974. Armed Forces Institute of Pathology. 1-90
39. Douwes-Dekker P. B., Hogendoorn P. C., Kuipers-Dijkshoom N., Prins F. A., van Duinen S. G., Taschner P. E. M., van der Mey A. G. Cornelisse C. J. SDHD mutations in head and neck paraganglioma results in desestabilization of complex II in the mitochondrila respiratory chain with loss of enzymatic activity and abnormal mitochondril morphology. *J. Pathol* 2003; 201: 480-486.
40. Drovdljic CM, Myers EN, Peters JA, Baysal BE, Brackmann DE, Slattery WH 3rd, Rubinstein WS. Proportion of heritable paraganglioma cases and associated clinical characteristics. *Laryngoscope* 2001; 111: 1822-7.

41. Drucker A M, Houlden R L. A case of familial paraganglioma syndrome type 4 caused by a mutation in the SDHB gene. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism* 2006, 2: 702–6.
42. El Silimy O, Harvy L. A clínico-pathological classification of laryngeal paraganglioma. *J Laryngol Otol* 1992; 106:635-39.
43. Fernández-Ballester G. Serrano L. Prediction of protein interaction based on structure. *Methods Mol Biol* 2006; 340:207-34.
44. Ferlito A, Barnes M, Wenig BM. Identification, classification, treatment and prognosis of laryngeal paraganglioma; review of the literature and eight new cases, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 525–536.
45. Gerber B, Caversaccio M, Häusler R. Diagnosis and treatment of temporal paragangliomas: an analysis of 21 cases treated in Bern between 1992 and 1999. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 125:62-6.
46. Giménez-Roqueplo A.P., Favier J., Rustin P., Rieubland C., Crespin M., Nau V., et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheocromocytomas. *Cancer. Res* 2003; 63: 5615-21.
47. Gonzalo Nazar M, Luis Cabezas L, José Miguel Godoy S, Marcos Goycoolea V, José Miguel Selman R, Armando Ortiz O, Francisco Mena G, Álvaro Ibarra V. Paragangliomas de cabeza y cuello *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2005; 65: 203-214.

48. Gottlieb E., Tomlinson I. P. Mitochondrial tumor suppressors: a genetic and biochemical update. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 857-66.
49. Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptores). In: *Atlas of Tumor Pathology*. Whashington DC: Armed Forces Institute of Patology, 1974: 1-90.
50. Gras R, Chrestian MA, Dessi P, Zanaret M, Cannorni M. Systèmes APUD et neruoendocrinen diffus et pathologie cervicofaciale. *Encyl Méd Chi, Oto-rhino laringologie* 1993 ; 20: 955-9.
51. Greenblatt DY, Shenker Y, Chen H. The utility of metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in patients with pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:900-5.
52. Grufferman S, Gillman MW, Pasternak LR, Peterson C, YoungW. Familial carotid body tumors: case report and epidemiologic review. *Cancer* 1980; 46:2116–22
54. Hausmann ON, Kirsch E, Lyrer A, Keller U, Neurologische Klinik, Unieersitatskliniken Kantonsspital, Basel. Bilatrral glomus tumors with a blood pressure regulation disorder due to baroreceptor dysfunction. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997 28;122:253-8.
55. Hassan A. Paraganglioma of the vagina: report of a case including immunohistochemical and ultrastructural findings. *Inter. J. Gynecol. Pathol* 2003;22: 404-6.

56. Held E, Gal A, Derose P, Cohen C. Image cytometric nuclear DNA quantification of paragangliomas in tissue sections. Prognostic significance. *Anal Q Citol Histol* 1997;19: 501-6.
57. Horváth R, Abicht A, Holinski-Feder E, Laner A, Gempel K, Prokisch H, et al. Leigh síndrome caused by mutations in the flavoprotein subunit of succinate dehydrogenase (SDHA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:74-6.
58. Heutinke P, van der Mey A. G, Sandkuijl L A, van Gils A. P, Bardoel A, Breedveld G. J, et al. A gene subject to genomic imprinting and responsible for hereditary paraganglioma maps to chromosome 11q23-qter. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 7-10.
59. Ishii N, Fujii M, Hartman P. S, Tsuda M, Yasuda K, Senoo-Matsuda N, Yanese S, et al. A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome b causes oxidative stress and ageing in nematodes. *Nature* 1998; 394: 694-7.
60. Isik A C Ü, Erem C, Imamoglu M, Cinel A, Sari A, Maral G. Familial paraganglioma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2006, 26:23-31.
61. Jackson CG. Neurotologic skull base surgery for glomus tumors: Diagnosis for treatment planning and treatment options. *Laryngoscope* 1993; 17: 22-3.
62. Jyung RW, Leclair EE, Bernat RA et al. Expresión of angiogenic growth factors in paragangliomas. *Laryngoscope* 2000; 110: 161-7.
63. Karatas E, Sirikci A, Baglam T, Mumbuc S, Durucu C, Tutar E, Kanlikama M. Synchronous bilateral carotid body tumor and vagal paraganglioma: A case report and review of literature. *Auris Nasus Larynx* 2007; 10: 10-8.

64. King A., Selak M. A., Gottlieb E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene*. 2006; 25: 4675-82.

65. Koch C. A. Molecular pathogenesis of MEN2-associated tumors. *Fam Cancer* 2005; 4: 3-7.

66. Korf B. R. Malignancy in the neurofibromatosis type 1. *Oncologist* 2000; 5: 447-85.

67. Kumaki N. and cols.: Prediction of malignant behavior of pheochromocytomas and paragangliomas using immunohistochemical techniques. *Endocrine Pathology* 2002;13 ;149-56.

68. Kyriakos M. Pathology of selected soft tissue tumors of the head and neck. En: *Comprehensive Management of Head and Neck Tumors* 1987:1261-4.

69. Lacchar A, Hassoun J, Charpin C, Toga M. Les paragangliome de la tête et du cou (chémoadectomes)Aspects anatomo-pathologiques. XVI congrès de la Société française de carcinologie faciale. In : *Actualités de carcinologie cérvico-faciale. Les chémoadectomes cervico-céphaliques*. Paris. Masson, 1984:3-16.

70. Lack EE, Cubilla AL. Woodruff JM. Paraganglioma of the head and neck region: A clinical study of 69 patients. *Cancer* 1977; 39: 397-409.

71. Lack EE. Tumors of the adrenal and extra-adrenal paraganglioma. In: *Atlas of Tumor Pathology*, series 3, fasc 19. Whashington DC: Armed Forces Institute of Patology, 1997.

72. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM, Lieberman PH. Extra-adrenal paragangliomas of the retroperitoneum: A clinicopathologic study of 12 tumors. *Am J Surg Pathol* 1980;4:109-20.

73. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM. Paragangliomas of the head and neck region. A pathologic study of tumors from 71 patients. *Hum Pathol*. 1979;10:191-218.

74. Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, Hoffman HT; American College of Surgeons Commission on Cancer; American Cancer Society. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002; 94: 730-7.

75. Lee S., Nakamura E., Yang H., Wei W., Linggi M. S., Sajan M. P., et al. Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial pheochromocytoma genes: developmental culling and cancer. *Cancer Cell* 2005; 6: 33-43.

76. Liess BD, Horst JA, Zitsch RP 3rd. Sphenoid sinus paraganglioma: first reported case. *Am J Otolaryngol* 2007; 28:347-9.

77. Luna-Ortiz K, Rascón-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Granados García M, Herrera Gomez A. Carotid body tumors: review of a 20 year experience. *Oral Oncol* 2005;41:56-61.

77. Lozano F. S, Muñoz A. Tratamiento quirúrgico de los paragangliomas carotídeos. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2009; 60: 80-95.

78. Lozano F. S, Gómez J. L, Mondillo MC, González-Porras J.R, González-Sarmiento R, Muñoz A. Surgery of vagal paragangliomas: Six patients and review of literatura. Surg Oncol. 2008; 17: 281-7.

79. Ma RC, Lam CW, Chan WB, So WY, Tong SF, Chow CC, Cockram CS. A Chinese family with familial paraganglioma syndrome due to succinate dehydrogenase deficiency. Hong Kong Med J 2007;13:151-4.

80. Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen H. J, Thanh P. N, Lehnert H, Dralle H. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3999-4003

81. Magliulo G, Zardo F, Varacalli S, D'Amico R. Multiple paragangliomas of the head and neck. An Otorrinolaringol Ibero Am 2003; 30:31-8.

82. Maher E. R., Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytomas” Hum. Molec. Genet. 2002, 11: 2347-54.

83. Mhatre AN, Li Y, Feng L, Gasperin A, Lalwani AK. SDHB, SDHC, and SDHD mutation screen in sporadic and familial head and neck paragangliomas. Clin Genet 2004;66:461-6.

84. Manolidis S, Shohet JA, Jackson CG, Glasscock ME. Malignant glomus tumors. Laryngoscope 1999; 109: 30-4.

85. Mariman E. C, van Beersum S. E, Cremers C. W, van Baars F. M, Ropers H. H. Analysis of a second family with hereditary non cromaffin paraganglioma locates the underlying gene at the proximal region of chromosome 11q Hum. Genet 1993; 91:357-61.

86. Martin TP, Irvin RM, Maher ER. The genetics of paragangliomas: a review. *Clin Otolaryngol* 2007; 32:7-11.
87. Meterski ML, Castriotta RJ, Elnaggar A. Obstructive sleep apnea due to a carotid body paraganglioma. *Sleep* 1995;18:53-4.
88. Morfin E. Carotid-body tumors. *Arch Surg* 1965; 91:947-51.
89. Myers EN, Jonson JT. Neoplasm. En: *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Cummings CW, Fredrikson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE. Mosby Year Book. St Louis. 1993; 10:1590-7.
90. Myssiorek D, Halaas Y, Silver C. Laryngeal and sinonasal paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001; 34: 971-82.
91. Pacak K, Maston W, Eisenhofer G, McClellan W, Golstein D. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann. Int. Med* 2001; 134: 315-29.
92. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner CE, Farley D, van Heerden J, Lteif AN, Young WF Jr. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics* 2006; 118: 1109-17.
93. Pandey M, Chandramohan K, Sebastian P, Ramachandran K. An unusual bilateral cervical paraganglioma: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002 ;31: 334-6.

94. Papacharalampous GX, Korres S, Tzagaroulakis M, Segas I, Ferekidis E. Paraganglioma of the larynx: a case report. *Med Sci Monit* 2007; 13: 145-8.
95. Parry DM, LI FP, Strong LC., et al. Carotid Body tumors in human: genetics and epidemiology. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 573-7.
96. Patetsios P, Gable DR, Garret WV, Lamont JP, Kuhn JA, Shutze WP. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30- year experience. *Ann Vasc Surg* 2002; 16:331-8.
97. Pause A, Lee S, Lonigan K. M, Klauser R. D. Von Hippel-Lindau tumor suppressor is required for cell cycle exit upon serum withdrawal. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1998; 95: 993-5.
98. Pavai Z. and cols.: Immunohistochemical features of paragangliomas. *J. Cellular-Molecular Medicine* 2001; 5: 311-6.
99. Pawlu C., Bausch B., Neumann H. P. Mutations of the SDHB and SDHD genes. *Fam. Cancer* 2005, 4: 49-54.
100. Pearse AG. The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Annu* 1974; 27-41.
101. Peltier J, Fichten A, Lefranc M, Grunewald P, Thelu F, Toussaint P, Desenclos C, Le Gars D. Paraganglioma of the cavernous sinus. Case report. *Neurochirurgie* 2007; 17: 100.
102. Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Gary Jackson C, Bradley PJ, Devaney KO, et al. Paragangliomas of the head and neck. *Oral Oncol* 2004; 40:563-75.

103. Pessey JJ, Serrano E, Percodani J. Tumeur nervouses du cou. *Encycl Méd Chir Oto-rhino-laryngologie* 1994; 20-875.
104. Plenaf F, Leroux P, Floquet J, Floquet A. Intra and juxtavagal paraganglia: a topographical, histochemical, and ultrastructural study in the human. *Anat Rec* 1988; 221: 743-53.
105. Pialoux R. Les paragangliomes de la tête et du cou. À propos de 36 cas. Nancy, 1996 :1-285.
106. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 99-103.
107. Pigny P, Vincent A, Bauters CC, Bertrand M, de Montpreville VT, Crepin M, Porchet N, Caron P. Paraganglioma after maternal transmission of a succinate dehydrogenase gene mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 100-12.
108. Pham TH, Moir C. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *Pediatrics* 2006; 118: 1109-17.
109. Poznanovic S C, Kavanagh S. Tumor Control and Acute Toxicity after Stereotactic Radiosurgery for Glomus Jugulare Tumors. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2006;10:133-75.
110. Renald L., Godfraind C., Boon L. M., Vikkaula M. A novel mutation in the SDHD gene in a family with inherited paraganglioma-implications of genetic diagnosis for follow up and treatment. *Head Neck* 2003; 25: 480-6.

111. Righini Ch, Pecher M, Halmmi S, Magne JL, Reyt E. Malignant carotid paraganglioma. A case report. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2003;120 :103-8.

112. Rinaldo, A., Ferlito, A., Myssiorek, D., Devaney, K.O.: Which paragangliomas of the head and neck have a higher rate of malignancy? *Oral Oncology* 2004; 40: 458-60.

113. Rocha MP, Campagnolo AM. Nasal paraganglioma: a case report. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2005 ;71:237-40.

114. Ruben RJ. The history of the glomus tumors - nonchromaffin chemodectoma: a glimpse of biomedical Camelot. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 411-6.

115. Rubio V, Tamarit JM, Baviera N, Estrems P, López C, Estellés E, Dalmau J. Paraganglioma laríngeo, diagnóstico y tratamiento. A propósito de un caso. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58: 333-4.

116. Rustin P, Munnich A, Rotig A. Succinate dehydrogenase and human disease: new insights into a well-known enzyme. *Eur. Hum. Genet* 2002; 10, 289-91.

117. Saint- André JP, Valo I, Guyetant S. Definition et caractérisation des tumeurs neuro-endocrines. *Rev. Prat* 2002; 52:250-5.

118. Saldaña M, Salem L, Travezan R. High altitude hypoxia and chemodectomas. *Human Pathology* 1973; 4: 251-63.

119. Scheffler I.E. Molecular genetics of succinate: quinone oxidoreductase in eukaryotes. *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Bio* 1998; 60: 267-315.

120. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peçzkowska M, Gomez CF, Strassburg T. et al; European-American Paraganglioma Study Group. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005; 294:2057-63.

121. Senoo-Matsuda N, Hartman P, Akatsuka A, Yoshimura S, Ishii N. A complex II defect affects mitochondrial structure, leading to ced-3 and ced-4 dependent apoptosis and aging. *J. Biol. Chem* 2003; 278: 22031-6.

122. Selak M. A., Armour S. M., Mac Kenzie E. D., Boulahbel H., Watson D. G., Mansfield K. D., et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2005, 7: 77-85.

123. Sevilla García MA, Llorente Pendás JL. Rodrigo Tapia JP, García Rostán G, Suárez Fente V, Coca Pelaz A, Suárez Nieto C. Head and neck paragangliomas: revision of 89 cases in 73 patients. *Acta Otorrinolaringol Española* 2007; 58: 94-100.

124. Sharma MC, Epari S, Gaikwad S, Verma A, Sarkar C. Orbital paraganglioma: report of a rare case. *Can J Ophthalmol.* 2005; 40: 640-4.

125. Sharma MS, Gupta A, Kale SS, Agrawal D, Mahaptra AK, Sharma BS. Gamma knife radiosurgery for glomus jugulare tumores: Therapeutic advantages of minimalism in the skull base. *Neurol India* 2009;56: 57-61.

126. Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife surgery for glomus jugulare tumors: an intermediate report on efficacy and safety. *J Neurosurg.* 2005;102 :241-6.

127. Slane B, Aykin-Burns N, Smith B, Kalen A, Goswami P, Domann F, Spitz D. Mutations of succinate dehydrogenase subunit C results in increased O₂-, oxidative stress, and genomic instability. *Cancer Res* 2006; 66: 7615-20.

128. Sniezek, J.C., Nettekville, J.L., Sabri, A.N.: Vagal paragangliomas in Paragangliomas of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 925-39.

129. Somasundar P, Krouse R, Hostetter R, Vaughan R, Covey T. Paragangliomas-- a decade of clinical experience. *J Surg Oncol.* 2000; 74:286-90.

130. Takaya K, Yoshimasa T, Arai H, Tamura N, Miyamoto Y, Itoh H, Nakao K. Expression of the RET proto-oncogene in normal human tissues, pheochromocytomas, and other tumors of neural crest origin. *J Mol Med* 1996; 74: 617-21.

131. Terracol J, Guerrier Y, Guiber HL. Le glomus jugulaire. *Monographies ORL internationales.* Paris: Masson, 1956.

132. Tischler AS. Molecular and cellular biology of pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. *Endocr Pathol* 2006; 17:321-8.

133. Tzagoloff A. *Mitochondria.* New York, Plenum Press, 1982; 1-342.

134. Unger P, Hoffman K, Pertsemlidis D, Thung S, Wolfe D, Kaneko M. S-100 protein-positive sustentacular cells in malignant and locally aggressive adrenal pheochromocytomas. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:484-7.
135. van Baars FM, Cremers CW, van den Broek P, Veldman JE. Familial non-chromaffinic paragangliomas (glomus tumors). Clinical and genetic aspects. *Acta Otolaryngol.* 1981; 91: 589-93.
136. van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumors: Evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989; 2: 1291-1294.
137. Von Haller A. *Elementa physiologiae corporis humani*. Lausanne: Bosquet, 1743.
138. Van der Berg, R., Kuiper, A., et al.: Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer* 2000; 88: 2811-6.
139. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 1999; 162:1582-6.
140. Walther MM, Herring J, Choyke PL, Linehan WM. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with hereditary forms of pheochromocytoma. *J J Urol.* 1999; 162:1582-6.
141. Yankovskaya V., Horsefield R., Tornroth S., Luna-Chávez C., Miyoshi H., Leger C., Byrne B., Cecchini G., Iwata S. Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation. *Science* 2003; 299: 700-4.

142. Zanaret M, Guerrier B. Paragangliomes cervicaux. In : Rapport de la société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou. Pathologie vasculaire en ORL. Paris. Masson, 2000:253-75.

143. Zbuk K M, Patocs A, Shealy A, Sylvester H, Miesfeldt S, Eng C. Germline mutations in PTEN and SDHC in a woman with epithelial thyroid cancer and carotid paraganglioma. Nature Clinical Practice Oncology 2007, 4:608–712.

ANEXO: ACRÓNIMOS

ADN (DNA): Ácido dexosirribonucleico.

EDTA: Etilendiaminotetraacético.

FMTC: Carcinoma medular de tiroides familiar.

HIF: Factor inducible por hipoxia.

IMAO: Inhibidor de la aminooxidasas.

LCR: Líquido céfalorraquídeo.

MEN: (NEM): Neoplasia Endocrina Múltiple (síndrome).

mRNA: Ácido Ribonucleico mensajero.

NF: Neurofibromatosis.

RNA: Ácido Ribonucleico.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PD-EGF: Factor de crecimiento epidérmico, derivado de plaquetas.

RET: Oncogen (Rearranged during transfection).

RMN: Resonancia magnética nuclear.

SDH: Encima succinodeshidrogenasa.

SDHB: Subunidad B de la Succinodeshidrogenasa.

SDHC: Subunidad C de la Succinodeshidrogenasa.

SDHD: Subunidad D de la Succinodeshidrogenasa.

TC/TAC: Tomografía axial computerizada.

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

VHL: Von Hippel Lindau.

