

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

**PRESENCIA DE MUTACIÓN EN EL GEN *SDHD*, EN PACIENTES CON TUMOR
DEL CUERPO CAROTÍDEO, DENTRO DE LA POBLACIÓN MEXICANA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN ANTONIO FRAGA MOURET
“LA RAZA”**

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR**

**PRESENTA:
DRA. GABRIELA JIMENA MUÑOZ PAREDES**

ASESORES:

DR. ALFONSO COSSÍO ZAZUETA

DR. CARLOS YAM ONTIVEROS

DR. JESÙS ARENAS OSUNA

MEXICO DF

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades CMN La Raza

Dra. Ma. Elizabeth Enríquez Vega
Profesor Titular del Curso
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Gabriela Jimena Muñoz Paredes
Alumno
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Nº. Final de Registro: R-2014-3501-5

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

Título. Presencia de mutación en el gen *SDHD*, en pacientes con tumor del cuerpo carotideo, dentro de la población mexicana del HE CMN Antonio Fraga Mouret “La Raza”

Introducción. La mutación del gen *SDHD* se encuentra presente del 6-36% de los pacientes con TCC de novo y hasta el 80% en familiares. La mutación ***P81L*** se usa como método de screening para TCC en EU.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, tomo pacientes postoperados de resección de TCC de enero 2008 a junio 2013, operados en Angiología. De los cuales se escogió aleatoriamente 25 pacientes, se les tomo muestra sanguínea venosa, posteriormente sometida a PCR en tiempo real, buscando identificar la mutación *p81L* del gen *SDHD*. La información se analizo con estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y descripción.

Resultados: Siendo 92% mujeres. Con una edad promedio al diagnóstico de 55.5 años. Siendo 52% Shamblin tipo II. El lugar de residencia más frecuente fue el DF, el 8% contaban con antecedentes familiar, 20% con tumor contralateral y 16% presentaron un tumor en otra región. Se encontró la mutación *p81L* del gen *SDHD* (*11q23*) en 16% de los pacientes, de forma heterocigota.

Conclusiones: La mutación *p81L* del gen *SDHD* se encuentra presente en la población mexicana, en un grado más elevado a lo reportado al grupo de EU, lo que podría explicar la alta incidencia en nuestro medio, sin embargo aún falta mucho más por investigar.

Palabras clave: Tumor del cuerpo carotideo (TCC), gen *SDHD*, mutación *p81L*.

ABSTRACT

Title: Mutation presence in the *SDHD* gen, between carotid body tumor patients within the Mexican population of the Specialty Hospital, NMC Antonio Fraga Mouret “La Raza”

Introduction. *SDHD* gene mutations in novo patients with CBT occur from 6 to 36%, but in familial cases as high as 80%. The P81L mutation is used as a screening method for CBT in the U.S.

Material and Methods: Observational, descriptive, cross-sectional study, that included patients underwent surgery for resection of a CBT from January 2008 to June 2013. We choose randomly 25 patients, then we take a venous blood sample, that was subjected to real-time PCR, seeking to identify *p81L* mutation in the *SDHD* gene. The information was analyzed with descriptive statistics, using central tendency and description measures.

Results: There were 92% females. With an average age of 55.5 years. 52% were Shamblin type II. The most common place of residence is México city. Just 8% of the patients have family history, about 20% of the patients has a contralateral tumor and 16% has an other kind of tumor history. It was found in 16% of the patients a *p81L* mutation in the *SDHD* gene, being all heterozygous.

Conclusions: The *p81L* mutation in the *SDHD* gene was found in the Mexican population, in an even higher grade that in the American populations, that can explain the high incidence of this pathology in our country, but we need more studies about this subject.

Key words: Carotid body tumor (CBT), *SDHD* gene, *p81L* mutation.

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas son tumores procedentes de elementos neurales del ectodermo de la cresta neural. Se clasifican en cromafines y no cromafines; las células cromafines tienen la capacidad de producir catecolaminas, se encuentran desde la base del cráneo hasta el piso pélvico(1,4), estos son extremadamente raros, con una incidencia del 0.03%, de todos los tumores. En cabeza y cuello se pueden encontrar hasta en 20 lugares diferentes (1), sin embargo las más comunes se encuentran en la vena yugular, en el nervios timpánico o vago y en el cuerpo carotideo (1,7), con una incidencia global de 2 a 8 por cada millón, con una incidencia pico en la 3era y la 4ta década de la vida(4).

El cuerpo carotideo es un quimiorreceptor subadventicial situado en la bifurcación de la arteria carótida primitiva en su cara posteromedial y procede de los elementos neurales del ectodermo de la cresta neural. Los tumores derivadas de este tejido se denominan paragangliomas, quemodectomas o tumor del cuerpo carotideo y son tumores muy vascularizados(2). Se reporta que el 5% de los tumores del cuerpo carotideo pueden ser cromafines(2). Shamblyn describió los siguientes grupos anatómicos: grupo I tumores relativamente pequeños, mínimamente adheridos a vasos carotideos, su extirpación quirúrgica no resulta difícil, El grupo II son mayores, con mayor inserciones moderadas, estos tumores se pueden extirpar, pero muchos pacientes precisan una derivación intraluminal temporal en la carótida. El tipo III son neoplasias muy grandes que engloban a las arterias carótidas y suelen ameritar la resección arterial y colocación de injertos, otra opción terapéutica en los tumores del cuerpo carotideo de gran tamaño es la embolización previa al procedimiento, sin embargo esta también presenta complicaciones (10). La incidencia es baja a nivel mundial, tan baja que no se a reportado una incidencia específica, pero son los paragangliomas más comunes de cabeza y cuello, representando el 65%. La relación hombre-mujer reportada es de 1:1.9; sin embargo en México ha demostrado otro comportamiento, siendo mas frecuente en mujeres(2), siendo de 1:9, en nuestro centro**. La malignidad de estos tumores se encuentra en el 6% de los casos(7), asociada con tumores de 4-

**Información obtenida de censos del servicio de Angiología y Cirugía Vascular de enero del 2008 a junio del 2013

5 cm, aumento en la densidad vascular y marcadores tumorales como CD32 y VEGF (4) confirmándose ante la presencia de metástasis en tejido neuroectodermico como los nodos linfáticos(7), hueso, hígado y pulmón (4). Lamentablemente en nuestro país no existe una base de datos nacional para el reporte de este tipo de tumores, por lo que es impreciso obtener estadística real en nuestro medio, sin embargo tan solo en nuestro centro hospitalario se han llegado a reportar 461 casos en 17 años**, otros de los centros mexicanos con mayor número de reporte de casos son el Hospital de Oncología de CMN SXXI, con un reporte de 98 casos en 20 años(15), el Hospital de Especialidades de CMN SXXI con 92 casos en 25 años (8) y el Instituto Nacional de Cancerología con un reporte de 66 casos en 20 años (9). Dentro la comunidad latinoamericana el reporte más grande es el de Bolivia con un total de 333 pacientes en 35 años (14), seguido por Colombia con un reporte de 143 pacientes en 11 años (3).

En relación a los factores etiológicos, la hipoxia presentada en lugares en grandes altura por arriba de 1500mts es un factor de riesgo conocido; a alturas de 3000mts el tumor se vuelve más común, sin embargo esta relación no se ha encontrado en lugares de grandes alturas como al sur de los Apalaches, que se encuentra alturas de hasta 2100 metros. Los tumores pueden ser esporádicos o familiares. Reportes recientes han encontrado mutaciones genéticas hasta en un tercio de los pacientes que presentan paragangliomas, esta alta prevalencia es sobre todo al descubrimiento del rol de los genes *SDH*. Existen además tres genes bien identificados en enfermedades con predisposición para el cáncer: *VHL* de la enfermedad de von Hippel-Lindau, *NF1* de la Neurofibromatosis tipo I y el *RET* de la Neoplasia endocrina múltiple (4). Los genes más involucrados son el *SDHD* (*PGL1*), *SDHB*(*PGL4*) y *SDHC*(*PGL3*)(6,10).

Los genes *SHD* tienen participación en la fosforilación oxidativa, señalización y detección de oxígeno, que forman parte del complejo II mitocondrial (también conocido como oxidoreductasa succinato-ubiquinona), las primeras neoplasias atribuidas a la mutación de las enzimas mitocondriales son los tumores suprarrenales y los paragangliomas(11). El *SDHD* en el cromosoma 11q23 se ha reportado más frecuentemente asociado a la patogénesis de paragangliomas de

cabeza y cuello, mientras que el *SDHB* en el cromosoma 1p35-36 se ha asociado principalmente con malignidad y/o la presencia de paragangliomas extra adrenales (2,11). Los familiares tienen una incidencia variable en relación a la población estudiada, ya que en EU tan solo el 9% de los casos tienen un componente familiar, mientras que en Holanda llega hasta el 50%

El gen *SDHD* fue el primer gen estudiado y relacionado con la presencia de paragangliomas, se compone de 4 exones y codifica una proteína de 159 aminoácidos, su función es codificar la subunidad de anclaje para la unión de ubiquinona, para que los electrones se transfieren desde los grupos hierro-azufre dentro de la subunidad *SDHB*. Su mutación lleva a la aparición del Síndrome de paraganglioma 1 (4), se han descrito hasta 26 mutaciones diferentes en el gen *SDHD* relacionadas con la aparición de paragangliomas a nivel de cabeza y cuello (1), siendo la mutación más frecuente una delección en el cromosoma 11q, siendo esto más importante en las formas familiares en un 86% contra un 22% de los no familiares (5). La aparición familiar es de tipo autosómica dominante, teniendo mayor susceptibilidad al ser heredada del padre, por lo que se le considera como impronta materna (4,11), en los casos de paragangliomas, la mutación se encuentra en 3' (11). Los paragangliomas familiares en cabeza y cuello en Holanda se han visto en relación a la mutación en *L139P* y *D92Y* (12), sin embargo en EU se ha visto con mayor incidencia mutaciones en *P81L* y *R38X* (6,13), lo que ha hecho que la mutación ***P81L*** se use como método de screening para paragangliomas familiares de cabeza y cuello en los EU (1), donde la mutación en el gen *SDHD* se presenta en un 50% de los casos, siendo un 20% provocado por mutaciones en *SDHB*, no se ha observado mutaciones en el gen *SDHC*, dentro de EU. En ausencia de antecedentes familiares de paragangliomas en cabeza y cuello, se ha visto también un rol importante en las mutaciones del complejo II, así en Holanda hasta un 36% de los pacientes presentan la mutación, mientras que en EU se ha visto solo en un 8% de los pacientes (13), de estos un 5% del gen *SDHD* y un 3% del *SDHB* (1).

En México se realizó análisis en una familia de Guadalajara con historial familiar de paraganglioma carotideo, encontrando mutación del gen *SDHB*, c.689 G>A, p.

Arg230His en 3 miembros de la familia, sin embargo no existe más estudios en la población Mexicana (18).

Un gen es una parte muy pequeña de cualquier cromosoma, lo que obliga generalmente a realizar el aislamiento de un fragmento de DNA que contiene el gen determinado, el fragmento de DNA que contiene el gen de interés se identifica mediante una propiedad clave que lo distingue de otros fragmentos de DNA: su secuencia. Si se conoce al menos una parte de la secuencia del segmento de DNA que debe clonarse, el número de copias de este segmento de DNA puede ser amplificado enormemente por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (16),

La PCR fue desarrollada por Kary B. Mullis en 1987, la cual tiene como función amplificar un segmento de DNA usando DNA polimerasa y dos oligonucleótidos específicos (cada uno complementario a secuencias en las hebras opuestas del DNA diana). Se trata de un proceso cíclico en el que se desnaturalizan mediante calor ambas cadenas de DNA, posteriormente se alinean pequeños segmento de oligoneucleótidos, en una cadena de DNA y con la ayuda de la DNA polimerasa se sintetiza una nueva cadena, llevándose este proceso en diferentes ciclos, para amplificar la secuencia (Figura 1). La mayoría usan un fragmento de DNA o RNA marcada, referido como sonda, complementario del DNA buscado (17). La PCR tiene suficiente sensibilidad como para detectar y amplificar una sola molécula de DNA en casi cualquier tipo de muestra, como es sangre, LCR, orina, frotis bucal, etc., tiene uso en la arqueología, paleontología, medicina forense, epidemiología y para el diagnóstico prenatal de una amplia variedad de patologías (16), en este caso se utilizara para la detección de una mutación, proceso que es posible gracias a la introducción de la polimerasa *Thermus aquaticus* (*Taq*) en 1988, la cual permite un alineamiento y amplificación a mayor velocidad, con mayor especificidad y minimizando el riesgo de contaminación, por lo que se usara en este estudio (17).

**Información obtenida de censos del servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar de enero del 2008 a junio del 2013

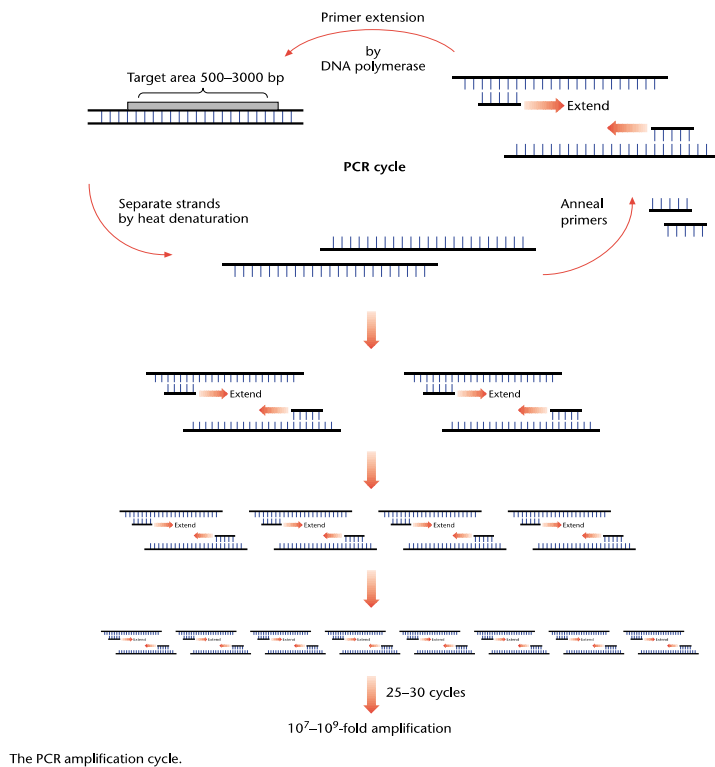


Figura 1. Tomado de Metzker M., Caskey T. *Polymerase Chain Reaction*. Encyclopedia of life sciences. Nature Publishing Group 2001

La desnaturalización se hace con una temperatura de 94-97° por 15 a 30 segundos, donde es necesaria la DNA polimerasa Taq. El alineamiento depende la concentración y el número de oligonucleótidos, típicamente se realiza con 55 a 68°C por 30-60 s. La amplificación se realiza entre 68 a 72°C tardando 60s. El número de ciclos típicamente va de 25 a 35 ciclos.

El objetivo del estudio es conocer si la mutaciones *p81L* en el gen *SDHD* (siendo la más frecuente en EU) se encuentra presente, en pacientes con Tumor del cuerpo carotideo, operados en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Especialidades CMN “La Raza”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en la UMAE “La Raza” dentro del servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” y el servicio de Genética del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”. Se realizó un estudio observacional, transversal, no comparativo durante el periodo comprendido de junio 2013 a enero del 2014. Se incluyeron pacientes independientes del género, mayores de 16 años, atendidos por el servicio de Angiología y Cirugía Vascular, postoperados de resección de Tumor del cuerpo carotideo entre enero del 2008 y junio del 2013, con confirmación histopatológica de haber presentado este tipo de tumor, quienes aceptaron la toma de muestra sanguínea mediante la firma de consentimiento informado. No se incluyeron a pacientes con diagnóstico de Síndrome de cáncer familiar y enfermedades hematomatosas.

Debido a que se desconoce la frecuencia alélica en la población mexicana en el gen a estudiar (gen SDHD), se estableció como primer abordaje un tamaño de muestra de 25 sujetos. Es necesario considerar que al tratarse de búsqueda de mutaciones ya reportadas en otras poblaciones y que afectan a dominios específicos de la proteína con un fenotipo patológico característico, y por ende no corresponde a polimorfismos, no es necesario considerar controles.

De la base de datos de las Cirugías realizadas en el HE CMN “La Raza”, se obtuvo los datos de aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía de resección de Tumor del cuerpo carotideo. Obteniendo un total de 144 pacientes, de los cuales se toman 25 de forma aleatorizada y se toma de los expedientes el número telefónico, invitándolos a participar en el estudio.

A estos 25 pacientes se les realiza un cuestionario y toma de una muestra de sangre venosa, siendo esta realizada en el cuarto clínico del noveno piso con todas las condiciones de asepsia y antisepsia; posteriormente procesadas en el laboratorio de Genética, donde se realizó PCR en tiempo real, mediante un sistema automatizado, buscando la mutación *p81L* en el gen SDHD. Dicho sistema genera una onda mediante la cual es posible conocer la secuencia silvestre (lo

que corresponde a un genotipo normal) y la secuencia en caso de mutación (lo que corresponde a genotipo patológico), ya sea en estado homocigoto o heterocigoto.

Posteriormente la información se analizó con estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y descripción. El registro de datos se realizó en software: Excel 2010 y se analizó con el paquete estadístico SPSS de IBM.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 25 pacientes, de los cuales 23 eran del género femenino (92%) y 2 del masculino (8%), con una relación 11.5:1 (*Grafica1*). La edad promedio era de 61 años (28-81 años), la edad promedio al momento del diagnóstico del tumor era de 55.44 años (*Tabla1*).

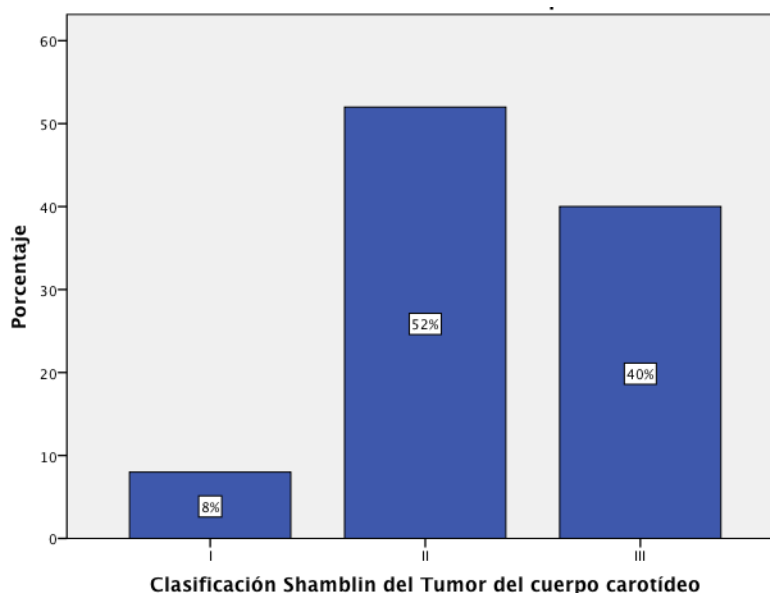


Grafica 1. Distribución por sexo de la población

Tabla1. Distribución por edad al momento de detección del TCC

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad al momento de detección del tumor	25	27	78	55,44	12,275
N válido (por lista)	25				

Según la clasificación de Shamblin el 8% de los Tumores del Cuerpo carotideo era tipo I, 52% tipo II y el 40% tipo III (Gráfica 2), de estos últimos, sólo en un caso se amerito de embolización del tumor, previo a su resección.



Gráfica 2. Distribución según clasificación Shamblin

El lugar de residencia más frecuente previa a la aparición del tumor fue DF con un promedio de estancia antes de la aparición del tumor de 43.3 años en 16 pacientes, seguido por el Estado de México (excluyendo a Toluca) de 38.9 años en 13 pacientes, Toluca de 26 años en 2 pacientes, Zacatecas de 22.5 años en 2 pacientes, Puebla 12.5 años en 2 pacientes, Guadalajara de 8 años en un paciente (Tabla 2).

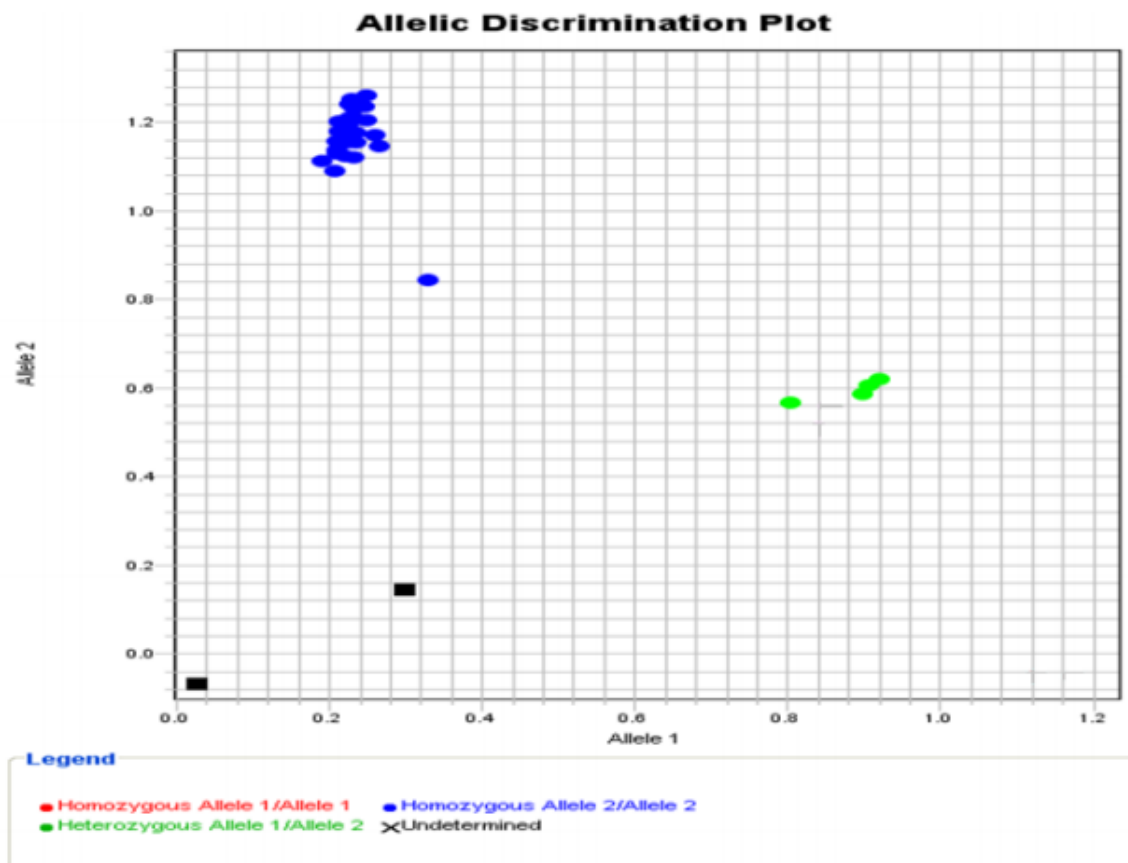
Tabla 2. RESIDENCIA DE PACIENTES CON TUMOR EL CUERPO CAROTIDEO EN RELACIÓN A LA ALTURA DE LA CIUDAD

POBLACIÓN	ALTURA	Nº DE PACIENTES	AÑOS VIVIDOS PROMEDIO
DISTRITO FEDERAL	2240 mts	16	43.3 años
ESTADO DE MEXICO	2200-2670mts	13	38.9 años
TOLUCA	2600 mts	2	26 años
ZACATECAS	2496 mts	2	22.5 años
PUEBLA	2147 mts	2	12.5 años
SAN LUIS POTOSI	1860 mts	1	20 años
GUADALAJARA	1570 mts	1	8 años

Sólo el 8% de los pacientes contaban con antecedentes familiar de Tumor del cuerpo carotideo, siendo en un caso el familiar con tumor el padre y en otro un hermano; el 92% restante presentaban la tumoración de novo.

El 20% de los pacientes presentaban el tumor del cuerpo carotideo de forma bilateral y el 16% presentaron un tumor en otra región, siendo todos benignos, en tiroides, mama, colón y ovario, en ningún caso se asocio a otro tipo de paraganglioma.

Se encontró la mutación *p81L* en el gen *SDHD* (11q23) el 16% de los pacientes, siendo la mutación en los 4 casos heterocigota, en 19 pacientes se encontrado estado homocigoto para la variante normal del gen y en 2 pacientes no fue posible determinar el genotipo con la secuencia utilizada para el análisis (Gráfica 3).



Alelo 1: corresponde a la mutación buscada lo que se traduce en L en la posición 81 de la proteína.

Alelo 2: corresponde a la variante normal P en la posición 81 de la proteína.

Gráfica 3. Relación de pacientes con mutación *p81L* en el gen *SDH*

DISCUSIÓN

La incidencia de los Tumores del cuerpo carotideo es baja a nivel mundial, tan baja que no se ha reportado una incidencia específica, pero son los paragangliomas más comunes de cabeza y cuello, representando el 65% de los casos. La relación hombre-mujer reportada es de 1:1.9; sin embargo en México ha demostrado otro comportamiento, siendo más frecuente en mujeres(2), en el caso de nuestro estudio se encontró una relación 1:11.5, parecido a lo reportado por nuestro servicio de 1:9. La malignidad de estos tumores se encuentra en el 6% de los casos(7), asociada con tumores de 4-5 cm(4), en nuestro estudio se encontró el 40% (10 pacientes), con este tamaño tumoral, sin embargo ninguno de estos se reportó maligno, de hecho ningún.

Se ha reportado una mayor incidencia en la tercera y cuarta década de la vida(4), mientras que en nuestra población la edad promedio de aparición se encuentra hasta en la 6ta década de la vida, encontrándose sólo en un caso en la 3ra década y el resto con aparición posterior a los 40 años.

Se ha determinado que la hipoxia presentada en lugares en grandes alturas por arriba de 1500mts sobre el nivel del mar es un factor de riesgo conocido; a alturas de 3000mts sobre el nivel del mar, el tumor se vuelve más frecuente(10), en el caso de nuestro estudio todos los pacientes han vivido en ciudades por arriba de los 1500mts durante toda su vida y la mayoría de los casos (64% de los pacientes) han vivido en algún momento de su vida en la Ciudad de México, que se encuentra a una altura de 2240 metros sobre el nivel del mar, por un promedio de 43.3 años con un rango de 3-78 años.

En muy pocos casos la tumoración se encuentra en etapas tempranas, operándose sólo en el 8% los tumores clasificados como Shamblin I, en el 52% se operaron con clase Shamblin II y en el 40% Shamblin III, las últimas dos clases con mayor riesgo transoperatorio, por lo que una de las pacientes ameritó embolización previa a la cirugía, lo que disminuye el riesgo de sangrado y lesiones transoperatorias. En la mayoría de estos pacientes la cirugía fue efectuada a los

12 meses del momento de su detección, sin embargo existe un rango de hasta 10 años.

De forma similar a lo que ocurre con otro tipo de tumores, los paragangliomas pueden ser esporádicos o familiares (4). El gen *SDHD* en el cromosoma 11q23 se ha reportado más frecuentemente asociado a la patogénesis de paragangliomas de cabeza y cuello(2,11), sin embargo nunca había sido estudiado en la población mexicana, habiendo sólo el antecedente del análisis genético de una familia de Guadalajara con historial familiar de paraganglioma carotideo, encontrando mutación del gen *SDHB*, c.689 G>A, p. Arg230His en 3 miembros de la familia (18).

Se han descrito hasta 26 mutaciones diferentes en el gen *SDHD* relacionadas con la aparición de paragangliomas a nivel de cabeza y cuello (1), dichas mutaciones han sido reportadas como mutaciones puntuales que generan en su mayoría mutaciones en sentido equivocado, como la que nosotros estudiamos, siendo esto más importante en las formas familiares en un 86% contra un 22% de los no familiares (5).

Entre las mutaciones más frecuentes se encuentra la *L139P*, *D92Y* (12), *P81L* y *R38X* (6,13), las primeras 2 en la población de Holanda y las últimas en la de Estados Unidos; sin embargo se decidió buscar la mutación ***P81L*** ya que esta se usa como método de screening para paragangliomas familiares de cabeza y cuello en los Norteamérica (1), siendo esta población más cercana a la nuestra, aunque no necesariamente representativa de variantes genéticas similares, por lo cual el hecho de realizar el presente estudio brinda conocimiento de un grupo étnico más en el estudio de este tipo de tumoraciones. En el caso de antecedentes familiares la mutación en el gen *SDHD* se presenta en un 50% de los casos y en ausencia de antecedentes familiares de paragangliomas en cabeza y cuello, se ha visto mutación en un 8% de los pacientes (13).

En nuestro estudio el 8% tenían antecedente familiar, con contralateralidad en un 20%, lo que concuerda con lo reportado previamente.

Ningún paciente presentaba paraganglioma en otra región, sin embargo el 16% presentó antecedente de tumoración de otra índole, ninguno de los cuales se encontró con la presencia de mutación *p81L*.

Se encontró mutación en el 16% del total de pacientes siendo la incidencia más elevada que la población de EU que reporta 8% de novo, siendo todos los pacientes heterocigotos para la mutación, sólo en el 4% el tumor era bilateral, lo que presentan 50% de probabilidades de heredar la mutación a sus hijos.

La presencia de mutación no elevó el riesgo de malignidad, de hecho ningún paciente presentó malignidad en el reporte histopatológico.

El hecho de encontrar una diferencia con lo reportado en otros países entre la presencia de la mutación P81L y su asociación con el desarrollo de paragangliomas en un grupo de población mexicana brinda conocimiento nuevo así como abre la oportunidad de nuevas investigaciones para conocer si de forma genómica existe alguna variabilidad específica de la población mexicana que facilite el desarrollo de los paragangliomas.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio sirven para identificar que si bien la hipoxia como resultado de la altura del lugar de residencia, es un factor de riesgo en nuestro medio, no es el único factor determinante para la aparición del tumor y que nuestra población es también susceptible a los cambios en el material genético asociados a la predisposición para su desarrollo. Es necesario considerar que a pesar de haber demostrado en nuestra población de estudio que la mutación P81L se encuentra en pacientes que han desarrollado paragangliomas resulta imperativo continuar con el estudio de otras variantes genéticas que se puedan ver involucradas en la fisiopatología de los paragangliomas, con lo cual en un futuro no solo podríamos determinar de forma presintomática la posibilidad de desarrollar la tumoración en nuestra población sino además poder realizar un abordaje temprano y certero en el manejo de los pacientes, aunado a un adecuado asesoramiento genético que nos permita realizar un acercamiento integral a familias afectadas y tener las herramientas científicas suficientes para desarrollar medidas preventivas y de tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet* 2002; 39:617-622.
2. Cronenwett J., Johnston W et.al. *Rutherford's Vascular Surgery*. Elsevier 7ed 2010; Chapter 29, 1517-1521.
3. Sánchez G., Espinel C., Camacho J. Paragangliomas de cuerpo carotídeo: Clasificación y manejo de 143 tumores. *Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2008; Vol 36, N°3.
4. Fishbein L., Nathanson K. Pheochromocytoma and paraganglioma understanding the complexities of genetic background. *Cancer Genetics* 2012; 201:1-11.
5. Sevilla M., Hermsen M., Weiss M., et. al. Chromosomal changes in sporadic and familial head and neck paragangliomas. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2009; 140: 724-729.
6. Mhatre A., Li Y., Feng L., et. al. SDHB, SDHC and SDHD mutation screen in sporadic and familial head and neck paragangliomas. *Clin Genet* 2004;66; 461-466.
7. Fruhmman J, et al., Paraganglioma of the Carotid Body: Treatment Strategy and SDH-gene Mutations, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (2013).
8. Martínez C., Sánchez B., Arriola H., et. al. Paragangliomas carotídeo, yugulares y aórticos. Experiencia de 25 años. *Angiología* 2005; 34; 110-113.
9. Luna K, Rascon M, Villavicencio V., et. al. Carotid body tumors: review of a 20-year experience. *Oral Oncology* (2005) 41, 56-61.
10. Knight T., Gonzalez J., Rary J. Current concepts for the surgical management of carotid body tumor. *The American journal of surgery* 191. 2006
11. Eng C., Kiuru M., Fernández M., et. al. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. *Nature reviews/Cancer*. 2003;3.

12. Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, et al. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;31:274–281
13. Matre A, Li Y, Feng L, et al. SDHB, SDHC, and SDHD mutation screen in sporadic and familial head and neck paragangliomas. *Clin Genet* 2004; 66: 461–466.
14. Balcazar, A., Lopez, C. & Soto, I. Tumor del cuerpo carotídeo de altura. Revisión de 35 años. Conceptos actuales, manejo de 333 tumores y nueva clasificación. *Technicas endovasculares* 2011; XIV; 3927-3939.
15. Torres F., Gómez F., Gúzman C., et. al. Carotid body tumor. Analysis of 96 cases. *Rev Invest Clin*. 1991; 43(2):119-23.
16. Nelson D., Cox M., et. I. Lehninger Principios de Bioquímica. Edit Omega 5ta ed. 2009, Capitulo 30 1659-1661
17. Metzker M., Caskey T. Polymerasa Chain Reaction. *Encyclopedia of life sciences*. Nature Publishing Group 2001.
18. Cerecer N., Figuera L., Bayley J., et. al. Análisis de los genes SDHB, SDHB, SDHC y SDHD del complejo SDH y sus mutaciones en una familia mexicana con paraganglioma carotídeo. *Rev Mex Angiol* 2010; 178.