

11201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**PARAGANGLIOMAS ADRENALES Y ESTRAADRENALES
ASOCIADOS A NEOPLASIA ENDOCRINA
MULTIPLE**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN ANATOMIA

P A T O L O G I C A

P R E S E N T A

DRA. LILIANA DEL ROCIO DE GRACIA DE GRACIA



ASESOR DE TESIS: DR. FERNANDO A. CANDANEDO GONZALEZ
CO-ASESOR DE TESIS: DR. EN CIENCIAS MAURICIO SALCEDO VARGAS
PROFESORES DEL CURSO:
DRA. MARIA DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
DR. HECTOR SANTIAGO PAYAN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

FIRMAS DE AUTORIZACION



DR. NIELS WACHER RODARTE

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MEDICO NACIONAL XXI



DRA. MA. DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

ASESOR DE TESIS:



DR. FERNANDO A. CANDANEDO GONZALEZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA - HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

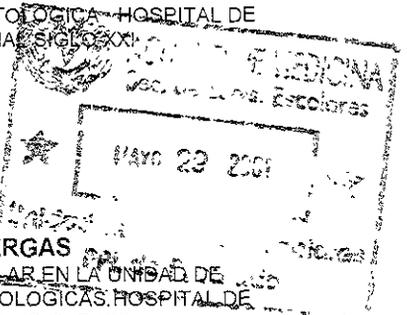
SECRETARIA DE SALUD
SECRETARIA DE INVESTIGACION CIENTIFICA
SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
SECRETARIA DE ECONOMIA Y FINANZAS
SECRETARIA DE ENERGIA Y MINAS
SECRETARIA DE FOMENTO ECONOMICO FEDERAL
SECRETARIA DE GOBIERNO INTERNO
SECRETARIA DE JUSTICIA FEDERAL
SECRETARIA DE MEDICINA PREVENIVA
SECRETARIA DE SEGURIDAD PUBLICA
SECRETARIA DE TRABAJO Y PREVISION SOCIAL
SECRETARIA DE TURISMO Y CULTURA

CO-ASESOR DE TESIS:



DR. MAURICIO SALCEDO VARGAS

JEFE DE LABORATORIO DE GENETICA MOLECULAR EN LA UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN ENFERMEDADES ONCOLOGICAS. HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



INDICE

	Página
Dedicatoria y agradecimientos	4
Introducción	5
Planteamiento del problema	9
Hipótesis	9
Objetivos	9
Material y métodos	10
Resultados	11
Discusión	20
Conclusiones	26

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

A Dios, y a mis abuelitas Enilda y Manuela por cuidarme siempre

A papá, mamá y Gina por confiar en mi y apoyarme día tras día, incondicionalmente.

A mis compañeros de especialidad por su amistad, cariño y hospitalidad, sin ustedes no me hubiese sentido como en casa.

Al Dr. Fernando Candanedo por su tenacidad y entusiasmo para abrir nuevos horizontes hacia la investigación.

A mis profesores, pero especialmente a la Dra Luz Ma Gómez y Dra. Isabel Alvarado por brindarme su amistad y trasmitirme sus conocimientos.

Al personal de histotecnología del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Oncología del CMN siglo XXI, que colaboró para la realización de éste trabajo.

INTRODUCCION

Los paragangliomas son tumores raros del paraganglio, los cuales fueron descritos por Rosenwasser en 1945. Estos, se originan en el sistema cromafín que deriva de la cresta neural, se encuentran dispersos por todo el cuerpo, su distribución es centrípeta y simétrica con extensión desde la base del cráneo hasta el piso de la pelvis. ^(1,2) Estos tumores pueden dividirse en dos grupos: los que se originan en cabeza y cuello los cuales tienen un cercano alineamiento con el sistema nervioso parasimpático y los del paraganglio del sistema neuroendócrino simpatoadrenal. Su localización en la médula suprarrenal se conoce como feocromocitoma, cuya incidencia oscila entre 0.005% a 0.1% según hallazgos encontrados en estudios de autopsia. El promedio anual en los Estados Unidos es de 8 casos por un millón de personas, aunque algunos autores refieren una incidencia de 1 en 2 millones de personas. ⁽³⁾ En México según el registro histopatológico de neoplasias de 1993 a 1997, los paragangliomas representaron menos de 0.1% de todas las neoplasias junto con los tumores glómicos, entre las edades de 15 a 64 años. ⁽⁴⁾

En la literatura se emplean los términos de feocromocitoma y paraganglioma como sinónimos, sin embargo, esto pudiera prestarse a confusión, por ésta razón, en nuestro trabajo se decidió emplear el término de paraganglioma adrenal y extra-adrenal.

Noventa por ciento de los paragangliomas son adrenales y 10% son de localización extra-adrenal: 71% de éstos tumores se encuentran en la región para-aórtica (cuerpo carotídeo, pulmón y mediastino), 12% son intratorácicos

y 1.2% son cervicales. Existen otros sitios anatómicos como son: laringe, oído medio, región yugulo-timpánica, nariz, región intra y paraselar, SNC, tiroides ⁽⁵⁾, intracardiaco, órgano de Zuckerkandl ⁽⁶⁾, duodeno, páncreas ⁽³⁾, vesícula biliar, mesoapéndice, retroperitoneo, vejiga ^(7,8), útero ⁽⁹⁾, vulva, cordón espermático ⁽¹⁰⁾ y próstata ⁽¹¹⁾

Los paragangliomas de cabeza y cuello son 10 veces más frecuentes en personas que viven por arriba del nivel del mar. En otras palabras, la alta incidencia es directamente proporcional a la altitud (> 2000 m sobre el nivel del mar). Estos también constituyen el grupo más común e importante de los paragangliomas extra-adrenales. Esto se debe a que en dichos lugares, la presión atmosférica de O₂ disminuye y produce hipoxia crónica, la cual induce a una hiperplasia de cuerpo carotídeo ^(12,13). Se localizan en la bifurcación de la arteria carótida común y se adhieren a ésta.

La historia natural de los paragangliomas es de un crecimiento lento, y solo el 10% de los casos tienen un comportamiento maligno ya sea por invasión local o por metástasis a ganglios linfáticos y pulmón ⁽¹⁴⁾

Los paragangliomas aparecen con mayor frecuencia en mujeres alrededor de la quinta y sexta década de la vida. Las crisis hipertensivas son las principales manifestaciones clínicas, asociadas a cuadros de cefalea, sudoración excesiva, palpitaciones, trastornos convulsivos y ataques de ansiedad

Los paragangliomas se manifiestan de dos formas a) esporádica (90%) y b) familiar (10%). Los paragangliomas de tipo familiar son bilaterales,

multicéntricos y se asocian al síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM). el cual es un trastorno familiar raro que afecta a órganos endocrinos múltiples y se hereda de manera autosómica dominante. Existen dos tipos de NEM a) la tipo 1 que afecta glándulas paratiroides, páncreas y glándula pituitaria, produciendo anomalías como hiperparatiroidismo, tumores pancreáticos y adenomas pituitarios y b) la NEM 2 que a su vez se divide en dos síndromes con herencia autosómico dominante, que son la NEM2A y NEM2B, caracterizados por el desarrollo de varias neoplasias. La NEM2A, se limita a órganos endocrinos como glándula tiroides (carcinoma medular) y paratiroides (hiperparatiroidismo) y la NEM 2B presenta anormalidades músculo esqueléticas, neuromas mucosos y feocromocitomas. Aproximadamente 50% de éstos pacientes desarrollan feocromocitoma el cual se manifiestan en edades tardías. A diferencia de la forma esporádica, la mayoría de los feocromocitomas asociados con NEM 2 son bilaterales y tienen una lenta liberación de epinefrina y norepinefrina ^(15,16)

La NEM tipo 2B es la forma más agresiva de éstos síndromes y se detecta en una edad temprana debido a que presenta anormalidades esqueléticas y oftálmicas. La enfermedad rápidamente progresa desarrollando una forma agresiva de carcinoma medular de tiroides, y el feocromocitoma se presenta aproximadamente en 50% de los casos. Los pacientes con mutaciones de novo tienen un riesgo del 50% para transmitir la mutación a su descendencia ⁽¹⁷⁾

Macroscópicamente, los paragangliomas a pesar de su localización son prácticamente indistinguibles de los feocromocitomas, pesan entre 20 y 40

gramos y miden generalmente menos de 6 cm de diámetro, presentan una cápsula delgada, son de color rojo-pardo. blandos, de aspecto hemorrágico. En el análisis microscópico están constituidos por nidos de células principales, poligonales, de aspecto "balonoide", separados por septos fibrovasculares ⁽³⁾ Las células presentan abundante citoplasma eosinófilo, granular y núcleos redondos a ovals, las mitosis son raras. Por otra parte, se observan células sustentaculares, alrededor de las células principales, las cuales carecen de gránulos densos en su citoplasma.

Los estudios de inmunohistoquímica muestran positividad para enolasa neurona específica (ENE) en las células principales al igual que para cromogranina. La proteína S-100 es útil para demostrar la presencia de células sustentaculares. Pocos estudios han evaluado la presencia de células sustentaculares tanto en paragangliomas adrenales como extra-adrenales, algunos autores refieren que la ausencia de estas en los paragangliomas le confiere una conducta maligna ⁽¹⁸⁾ Existen otros marcadores que se expresan en éstos tumores como son sinaptofisina, neurofilamentos, serotonina, somatostatina y ocasionalmente citoqueratinas ^(3,5)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los paragangliomas son tumores raros, que en su gran mayoría son de tipo esporádico. Sin embargo, existe un grupo pequeño de estos tumores que se asocian a NEM, principalmente los paragangliomas adrenales. Debido a que en México se conoce poco sobre la asociación de los paragangliomas adrenales y extra-adrenales con este síndrome, consideramos importante realizar éste trabajo, con la finalidad de analizar la frecuencia de esta asociación y si existe correlación con el comportamiento clínico de la neoplasia (tipo hereditario o tipo esporádico).

HIPOTESIS

1. Si el comportamiento biológico de los paragangliomas está determinado por la presencia y el tipo de NEM, entonces es posible que mediante la determinación de la NEM se pueda establecer el pronóstico de la neoplasia o bien separarlos en benignos y malignos.
2. Si la frecuencia de asociación de los paragangliomas con NEM es del 10%, según lo informado en la literatura inglesa, entonces lo esperado es que en nuestros pacientes exista una frecuencia similar

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de NEM en pacientes con paragangliomas adrenales y extra-adrenales en nuestra institución

Analizar el comportamiento clínico de estas neoplasias

MATERIAL Y METODOS

Se revisó en forma retrospectiva el material de quirúrgicos del Departamento de Patología del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, de pacientes con diagnóstico de paragangliomas adrenales y extra-adrenales, confirmados por estudio histopatológico, estudiados en el periodo de 1990 al 2000. También se revisaron los expedientes clínicos, de los que se obtuvieron los siguientes datos edad, género, antecedentes heredo-familiares, antecedentes patológicos y valores de laboratorio (AVM y catecolaminas). Todos los tejidos fueron fijados en formaldehido al 10% e incluidos en parafina, se realizaron cortes a 5μ y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Para la confirmación inmunofenotípica se realizó estudio de inmunohistoquímica mediante el método del complejo avidina-biotina peroxidasa, para lo cual, se realizaron cortes a 5μ de bloques de parafina representativos de cada lesión y se emplearon los siguientes anticuerpos: proteína S-100 (1:800, DAKO) y cromogranina (1:70, DAKO).

RESULTADOS

Se encontraron veintidós pacientes con diagnóstico histopatológico de paraganglioma adrenal o extra-adrenal, que fueron atendidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre 1990 y 2000. Tres correspondieron al género masculino y 19 al femenino. La edad fue de 17 a 63 años (promedio, 46 años).

El tiempo de evolución previo al diagnóstico fue de 1 a 36 meses (promedio, 6.4 meses). En cuatro pacientes no se encontró referido el tiempo de evolución. Diecisiete (85%) pacientes refirieron la presencia de tumor o masa, en el resto no se identificó masa durante la exploración física. 11 de 22 (50%) pacientes refirieron sólo un síntoma, 2 de 22 (9%) dos síntomas y sólo 3 pacientes manifestaron más de tres síntomas. La hipertensión arterial fue el signo que más frecuentemente se encontró (65%). Se encontró cefalea en cuatro pacientes, palpitaciones en dos, dolor en tres, disfagia en dos, diarrea en uno, diaforesis nocturna en dos, pérdida de peso en tres respectivamente y un paciente refirió astenia y adinamia.

Los estudios de imagen (arteriografía, tomografía axial computada (TAC) y tomografía lineal) permitieron identificar y precisar la localización del tumor en todos los casos (Figuras 1 y 2). Diez paragangliomas se originaron en el cuello del lado derecho y cinco en el lado izquierdo. Se encontró un tumor en retroperitoneo y otro en región retro-ocular derecha. Cuatro pacientes desarrollaron tumor en glándula suprarrenal derecha (casos 16 y 17) y uno en la izquierda (caso 8). Diecinueve tumores afectaron un solo sitio y sólo un paciente presentó lesiones múltiples en diferentes sitios (caso 1).

El diagnóstico se confirmó por medio del análisis histopatológico en todos los casos. Diecinueve (86%) pacientes desarrollaron paragangliomas benignos y 3 (13%) paragangliomas resultaron malignos con metástasis a hígado, pulmón, cerebro y médula espinal, respectivamente. La tabla 3 muestra las características clínicas de los pacientes con paraganglioma maligno. Se encontró 15/20 pacientes vivos sin enfermedad, un paciente vivo con enfermedad metastásica a hígado y un paciente muerto con enfermedad, metastásica a pulmón (Caso 9). Los casos 2, 12 y 16 se perdieron durante el seguimiento.



Figura 1.

Arteriografía por punción directa de carótida primitiva que demuestra la separación, ensanchamiento y desplazamiento lateral del sitio de bifurcación de la carótida producida por un paraganglioma del cuerpo carotídeo.



Figura 2. Caso 19. La TAC demuestra la presencia de un tumor vesical de grandes dimensiones e infiltrante, que correspondió a un paraganglioma vesical maligno con metástasis a ganglios retroperitoneales.

Sólo en seis pacientes se encontraron referidos los resultados de las mediciones de catecolaminas y ácido vanilmandélico (AVM) Los resultados se resumen en la tabla 1

TABLA 1. Resultados de la medición de AVM y catecolaminas en seis pacientes.

Paciente No.	AVM mcg/24h	Catecolaminas mcg/24h
4	0.9	40.5
5	1.0	—
6	1.4	—
11	3.09	73.33
13	20.68	24.54
16	5.18	91.3

Valores normales de AVM: 0.5-12 mcg/24h y catecolaminas: 15-100 mcg/24h.

Una paciente desarrolló paraganglioma en suprarrenal derecha asociado a neuroblastoma y otra paciente presentó paraganglioma del cuerpo carotídeo asociado a la forma incompleta de la Triada de Carney (paraganglioma y tumor estromal maligno de bajo grado de estómago). El resto de los pacientes no presentó asociación con neoplasia endócrina múltiple o enfermedad de Von Hippel Lindau. La tabla 2 muestra otras enfermedades que se encontraron asociadas a paraganglioma en nuestros pacientes.

TABLA 2. Otras enfermedades coexistentes con paragangliomas.

Caso No.	Enfermedad
1	Lipoma
10	Bocio y microcarcinoma papilar de tiroides
13	Insuficiencia renal y valvulopatía mitral y aórtica
14	Bocio
15	Bocio

En 85% de los pacientes se realizó resección quirúrgica completa del tumor. Dos (9%) pacientes con paraganglioma maligno se encontraron fuera de tratamiento quirúrgico y únicamente se tomaron biopsias para confirmar el diagnóstico. Uno de los pacientes (caso 8), con tumor maligno suprarrenal, recibió 15 ciclos de radioterapia más quimioterapia. El paciente (caso 9) con tumor retro-orbitario recibió radioterapia únicamente. La tabla 3 muestra las principales características clínicas de los paragangliomas malignos

TABLA 3. Características clínicas y sitio de localización de los paragangliomas malignos.

Caso No	Edad/ Género	Evolución (meses)	Cuadro clínico	Localización	Metástasis
9	32/M	2	Exoftalmos, edema visión borrosa, dolor, y paraplejía	Retroocular derecho	Cerebro médula ósea
11	24/F	48	Cefalea, diaforesis, pérdida de peso, astenia y adinamia	C. carotídeo	Hígado
19	41/M	—	Hipertensión arterial (160/100 mmHg)	Vejiga urinaria	Ganglio

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS

El tamaño de los tumores fue de 2 a 20 cm (promedio, 4.6 cm). Macroscópicamente, los tumores son ovoides, sólidos de color café-rojizo y aspecto congestivo, siendo los de suprarrenal los de mayor tamaño. Microscópicamente, forman nidos de células principales, de aspecto "balonoide", separados por septos fibrovasculares (Figura 3). Las células presentaron abundante citoplasma eosinófilo, granular y núcleos redondos a ovales. Las células sustentaculares son fusiformes con núcleos hipercromáticos y escaso citoplasma.

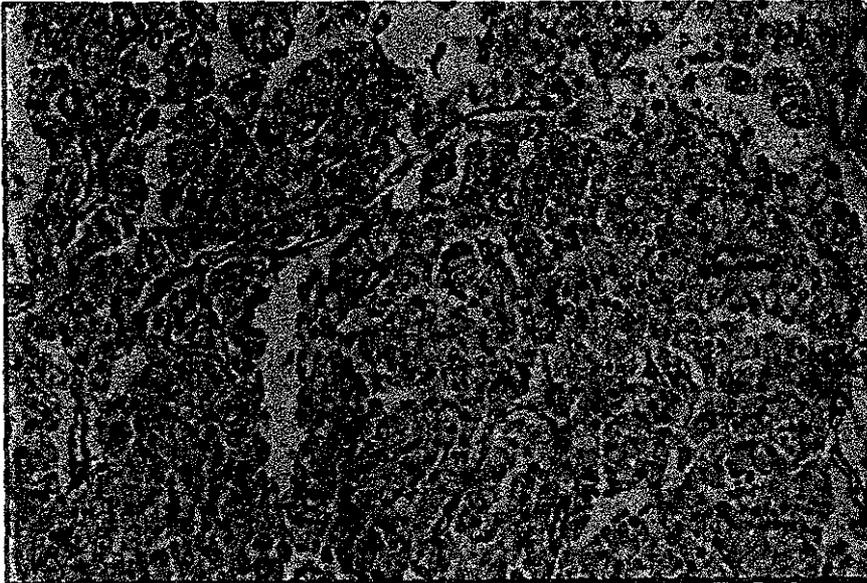


Figura 3. Características histológicas de los paragangliomas.

INMUNOHISTOQUIMICA

De 22 casos sólo 13 contaron con bloques de parafina y fue a los que se les realizó estudio de inmunohistoquímica. 8 casos (36%) resultaron positivos para proteína S-100 en las células sustentaculares (Figura 4A) y 5 no mostraron inmunoreacción para el anticuerpo. Sin embargo, todos los tumores (100%) expresaron, en mayor o menor intensidad, positividad para cromogranina (Figura 4B). La positividad para este último marcador fue de tipo granular en el citoplasma. La tabla 4 muestra las características inmunofenotípicas de 13 paragangliomas extra-adrenales.

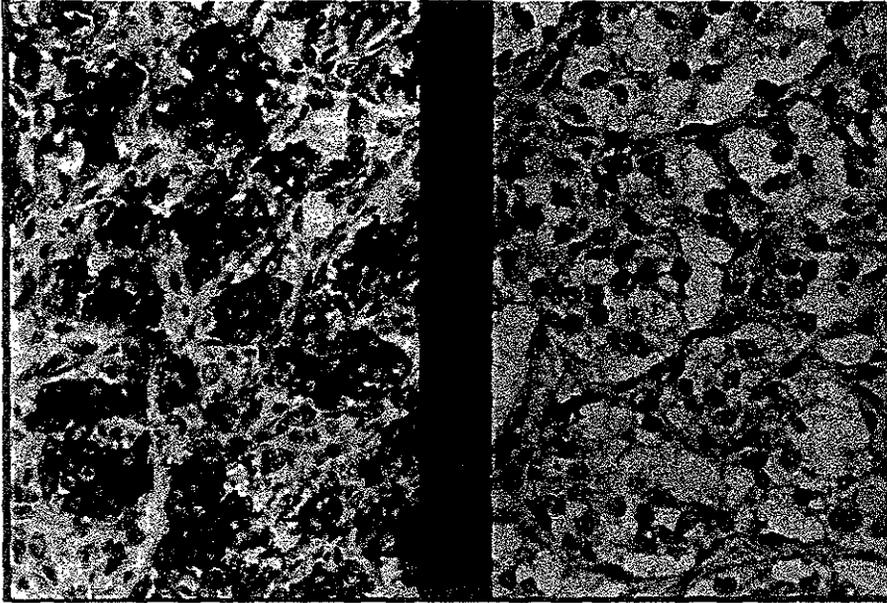


Figura 4. Resultado de inmunohistoquímica. A) Positividad para proteína S-100 en las células sustentaculares; B) Positividad granular para cromogranina en el citoplasma de las células principales.

TABLA 4. Resultados de inmunohistoquímica de 13 paragangliomas.

Caso	Benigno	Maligno	Proteína S-100	Cromogranina
No.			Intensidad / %	Intensidad / %
1	*		+++ / +++	+++ / +++
5	*		+++ / ++	+++ / ++
9		*	NEGATIVO	++ / +++
10	*		++ / ++	+++ / +++
11		*	++ / +	+++ / +++
12	*		++ / ++	++ / +++
13	*		NEGATIVO	++ / +++
14	*		+++ / ++	+++ / +
15	*		+++ / +++	+++ / ++
16	*		NEGATIVO	+ / +++
18	*		+++ / +++	+ / +++
19*		*	NEGATIVO	++ / ++
21**	*		+ / +	+ / +

* Paraganglioma maligno de vejiga, ** Paraganglioma compuesto con neuroblastoma

DISCUSION

Los paragangliomas son tumores raros. la mayoría son *benignos* de lento crecimiento y su diagnóstico usualmente no es posible hasta que éste ha alcanzado un tamaño considerable, debido a que con frecuencia no producen síntomas. El tamaño promedio de estos tumores es de 5.4 cm ⁽¹²⁾

En México los paragangliomas del cuerpo carotídeo representan 79%, mientras que en EU y Europa comprenden 7 a 28%, de todos los tumores del espacio *parafaríngeo*. En nuestra serie los paragangliomas del cuerpo carotídeo correspondieron a 68% y 22.7% los suprarrenales; también

encontramos paragangliomas en retroperitoneo y en región retro-ocular, pero su presencia en estos sitios es aún más rara.

La edad de presentación es en la quinta década de la vida, pero pueden afectar a cualquier grupo de edad, como en nuestro caso que afectó desde la segunda hasta la séptima década de la vida. Muchas series informan una incidencia similar en ambos géneros, pero algunos estudios muestran ligero predominio en las mujeres, con una relación mujer-hombre de 8/3 y 3/1. (12,13) Algunos trabajos muestran mayor afección de la glándula suprarrenal derecha, probablemente debido a la gran cantidad de tejido cromafín que contiene, a diferencia de la glándula suprarrenal izquierda.

Los signos y síntomas clínicos de los pacientes con paragangliomas son considerablemente variables. sin embargo, la triada diagnóstica más útil es la presencia de hipertensión paroxística, cefalea y diaforesis. Nosotros encontramos que el signo que más frecuentemente se identificó fue la presencia de masa (85%), mientras que el síntoma más importante fue la hipertensión arterial (65%). En menor frecuencia también encontramos referidos cefalea, palpitaciones, dolor, disfagia, diarrea, diaforesis nocturna y pérdida de peso.

Los tumores secretores de norepinefrina usualmente están asociados con hipertensión sostenida, mientras que los tumores que secretan epinefrina se asocian a hipertensión paroxística. Los tumores secretores de epinefrina pura pueden producir hipotensión y requerir de la medición de la excreción de epinefrina, esto último se ha observado particularmente en pacientes con NEM 2. Algunos pacientes normotensos con tumor, principalmente extra-

adrenal, pueden presentar una considerable secreción de dopamina, presumiblemente debido a que disminuye la actividad de la beta-hidroxilasa.

⁽³²⁾ En nuestro grupo de estudio sólo a seis pacientes se les realizó medición de AVM que fluctuó entre 0.9 a 20.68 mcg/24h con una media de 5.37 mcg/24h. De estos sólo un caso de paraganglioma maligno metastásico presentó AVM de 3.09 mcg/24h

Dentro de los estudios de imagen, la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética casi han reemplazado el uso de la arteriografía, debido a la alta resolución que poseen. Actualmente sólo en aquellos casos en los cuales es necesario delimitar el trayecto de los vasos del tumor se emplea a la arteriografía. La TAC tiene mayor utilidad cuando los tumores miden más de 3 cm de diámetro y tienen una densidad homogénea. Por otra parte, cuando los tumores presentan necrosis y son grandes pueden presentar una baja densidad central. Con la aplicación de medio de contraste puede observarse heterogeneidad y algunas calcificaciones

A los paragangliomas adrenales se les conoce como el " tumor del 10% " debido a que 10% son bilaterales, 10% son extra-adrenal, 10% son malignos y 10% se presentan en niños. En población mexicana 5% de los paragangliomas del cuerpo carotídeo son multicentricos, mientras que en EU y Europa estos varían de 10 a 20% de la población general. ^(20,22,23) En el caso de los paragangliomas esporádicos, alrededor del 95% son solitarios, 5% son bilaterales y 5% son extra-adrenales

Rodríguez et al, refieren que la presencia de paragangliomas múltiples asociados a historia familiar es de 1%. ⁽¹²⁾ mientras que en EU se ha

informado una asociación hasta de 10% y en Italia de 25% ⁽²⁴⁻²⁷⁾ En pacientes con historia familiar, la presencia de tumores múltiples es mayor a 42% y existe una mayor probabilidad de que esté asociado a transmisión genética de tipo autosómica dominante, con penetrancia incompleta. Actualmente se reconoce que el gen afectado se localiza en el brazo largo del cromosoma 11. ⁽²⁸⁾ En población mexicana son escasos los trabajos que analizan la asociación entre paragangliomas y NEM. Es de llamar la atención que en nuestro grupo de estudio no encontramos ningún caso asociado a NEM. No obstante, hay que considerar que es un grupo de pacientes muy pequeño. Sin embargo, tal parece que esta asociación es menor a la informada en otras poblaciones ^(12, 24-27) Por otro lado, hacen falta más estudios que reúnan un mayor número de pacientes con paragangliomas y quizás el empleo de otras técnicas como es la detección mediante PCR del proto-oncogen Ret y la mutación de alguno de sus exones 10, 11 y 16.

Algunos estudios han informado la coexistencia sincrónica o metacrónica de otros tumores con paragangliomas del cuerpo carotídeo. Dos de ellos fueron carcinoides de pulmón, lo que sugiere un síndrome genético ^(12,29) También se ha informado la asociación de un paraganglioma del cuerpo carotídeo con carcinoma de tiroides, sin embargo, en este caso se consideró que pudiera ser incidental su asociación ⁽³⁰⁾ Nosotros encontramos solo un paciente con paraganglioma y microcarcinoma papilar de tiroides. Otros síndromes neoplásicos que pueden asociarse a paragangliomas son la triada de Carney y la enfermedad de Von Hippel-Lindau.

La triada de Carney es un síndrome neoplásico compuesto por paragangliomas extra-adrenales, tumores estromales de tubo digestivo y condromas pulmonares múltiples, que generalmente se presentan en mujeres jóvenes. ⁽²¹⁾ En nuestra serie únicamente encontramos un caso de paraganglioma del cuerpo carotídeo, asintomático, asociado a la triada de Carney, con comportamiento clínico benigno.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno autosómico dominante, el cual constituye un alto riesgo para pacientes con paragangliomas adrenales, angiomas retinianos, hemangioblastomas del SNC, quiste renal, quiste del páncreas y tumores neuroendócrinos. Se divide en tipo 1 y 2, este último se asocia a paragangliomas adrenales, con una mutación del gen de Von Hippel-Lindau. ⁽³³⁾ Ninguno de los casos que nosotros estudiamos se asoció a esta enfermedad.

El porcentaje de malignidad informado en la literatura es de 2.1%, mientras que nosotros encontramos sólo tres casos que correspondieron al 13% de los pacientes estudiados. El único criterio convincente de malignidad para los paragangliomas es la presencia de metástasis. Sin embargo, los paragangliomas malignos con metástasis son infrecuentes, muchos presentan afección a ganglios linfáticos regionales, pulmón e hígado. Las metástasis óseas son raras. 9 a 30% de los paragangliomas del cuerpo carotídeo metastatizan. ⁽³¹⁾ En esta serie sólo un caso (1/3) presentó metástasis a hígado.

Por medio del análisis inmunohistoquímico algunos autores refieren que la ausencia o disminución de las células sustentaculares puede ser útil para

distinguir entre paragangliomas benignos y malignos. Con éste propósito se han realizado estudios para comparar la relación que existe entre la presencia de células sustentaculares y el comportamiento biológico de la enfermedad. ⁽¹⁸⁾ Unger et al., ⁽¹⁸⁾ refieren que la presencia de abundantes células sustentaculares se correlaciona con un curso clínico benigno. Nosotros encontramos que 2/3 paragangliomas malignos fueron negativos para proteina S-100, y sólo uno mostró positividad focal, mientras que en todos los casos considerados como benignos se encontró franca expresión para el anticuerpo, en forma difusa. Así mismo, los paragangliomas generalmente expresan positividad en las células principales para cromogranina y enolasa neurona específica. ⁽¹⁸⁾ En nuestro análisis no encontramos diferencias en la expresión de cromogranina entre el grupo de paragangliomas benignos y malignos. de tal forma que es un anticuerpo que se expresa por igual en ambos grupos

CONCLUSIONES

1. Encontramos un predominio por el género femenino con una relación mujer-hombre de 5.6 1
2. Los tumores del cuerpo carotídeo son los paragangliomas más frecuentes en nuestra serie, al igual que en otros estudios.
2. Los paragangliomas adrenales y extra-adrenales asociados a neoplasia endocrina múltiple son extraordinariamente raros en la población estudiada en el Hospital de Oncología. No encontramos ningún caso asociado a NEM.
3. La mayoría de los paragangliomas resultaron ser benignos con un comportamiento clínico indolente y sin elevación de catecolaminas y AVM
- 4 Los paragangliomas malignos presentaron una baja prevalencia (13%) y cuando se detectaron no fueron resecables, debido a que se encontraron invadiendo estructuras vecinas.
- 5 Los paragangliomas malignos generalmente son negativos para proteína S-100 y en ocasiones pueden mostrar positividad focal.
6. Estos tumores pueden asociarse con otros síndromes neoplásicos como es la triada de Carney

REFERENCIAS

- 1 Pommier RF, Vetto JT, Billingsly K, Woltering EA, Brennan MF. Comparison of adrenal and extraadrenal pheochromocytomas. *Surgery* 1993;114:1160-1166.
2. Maier W, Marangos N, Laszig R. Paraganglioma as a systemic syndrome: pitfalls and strategies *The Journal of Laryngology and Otology* 1999;113:978-982.
3. Vellore SP, Masooma N, Ajai KM, Krishnaswamy S, Ashutosh K, Ajay KS Paraganglioma of the pancreas. Literature review and case report. *Dig Disease and Sciences* 2000;45:438-441
- 4 Registro histopatológico de neoplasias en México Grupos etéreos. *Morbilidad 1993-1997 Mortalidad 1987-1997*, pág. 63.
5. Buss DH, Marshall RB, Baird FG, Myers RT. Paraganglioma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1980;4:589-593.
6. Chetty R, Pillay P, Jaichand V. Cytokeratin expression in adrenal phaeochromocytomas and extraadrenal paragangliomas *J Clin Pathol* 1998;51:477-478.
- 7 Cheng L, Leibovich B, Chevillie J, Ramnanı D, Sebo T, Neumann R, Nascimento A, Zincke H, Bostwick D Paraganglioma of the urinary bladder. can biologic potential be predicted? *Cancer* 2000;88(4):844-852.
8. Moyana T, Kontozoglou T Urinary Bladder Paragangliomas An Immunohistochemical Study *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:70-72.
- 9 Young TW, Thrasher TV. Nonchromaffin paraganglioma of the uterus *Arch Pathol Lab Med* 1982;106:608-609

10. Bacchi CE, Schmidt RA, Brandao M, Scapulatempo R, Costa JCM, Schmitt FC Paraganglioma of the spermatic cord: report of a case with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:899-901.
11. Nielsen VM, Skovgaard N, Kvist N. Pheochromocytoma of the prostate. *Br J Urol* 1987;59:478-479.
12. Rodríguez CS, López GJ, Labastida AS Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head & Neck* 1998;20: 374-378.
13. Torres PF, Gómez AF, Guzmán PC, Mendoza PJ, Labastida AS. Tumor de cuerpo carotideo. Análisis de 96 casos *Rev Invest Clín* 1991;43 119-123
14. Sciafani LM, Woodruff JM, Brennan MF. Extraadrenal retroperitoneal paragangliomas: Natural history and response to treatment. *Surgery* 1990;108:1124-1130.
15. Lai CJ Multiple endocrine neoplasia. *Textbook of Internal Medicine* 1998, 3rd edition, Capítulo 419.
- 16 Hamid Q, Varndell IM, Ibrahim NB, Mingazzini P, Polak JM. Extraadrenal Paragangliomas. An immunocytochemical and ultrastructural report *Cancer* 1987;60:1776-1781
- 17 Tessitore A, Sinisi AA, Pasquali D, Cardone M, Vitale D, Bellastella A Colantuoni V. A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET protooncogene *J Clin Endocrinol Metabolism* 1999;84 3522-3527

18. Unger P, Hoffman K, Pertsemliadis D, Thung S, Wolfe D, Kaneko M. S-100 protein-positive sustentacular cells in malignant and locally aggressive adrenal pheochromocytomas. *Arch Patol Lab Med* 1991;115:484-487.
19. García FR, Iwasaki OL, Gómez AF, Pichardo RP, Madero PL, Canales AL. Centelleografía con eritrocitos marcados in vitro con 99m Tc comparada con 111 In-octreótido en la detección de glomus carótideo. *Rev Invest Clin* 2000,52:25-30.
20. Rosenwasser H, Parisier SC. Glomus jugulare tumors in English. *Otolaryngology*. 1984.1-19.
21. Candanedo GF, Krause SL, Bencosme VB, Payán SH. Incomplete form of Carney's triad: clinical and morphologic analysis of a case in Mexico. *Endocrin Pathol* 2000;11:287-294.
22. Balastsouras DG, Eliopoulos PN, Economou CN. Multiple glomus tumors. *J Laryngol Otol* 1992 106:538-543
23. Sillars HA, Fagan PA. The management of multiple paragangliomas of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1993,107:538-542.
24. Carrau RL, Myers EN, Johnson JT. Management of tumors arising in the parapharyngeal space. *Laryngoscope* 1990,100 583-589.
25. Olsen KD. Tumors and surgery of the parapharyngeal space. *Laryngoscope* 1994,104 (Suppl. 63):1-28.
26. Borowy ZJ, Probst L, Deitel M, Shankar L. A family exhibiting carotid body tumors. *Can J Surg* 1992,35 546-551
27. Iacconi P, Spinelli C, Cechini GM, Ricci E, Berti P, Miccoli P. Carotid body tumors. *Eur J Surg Oncol* 1992,18:93-97

28. McCaffrey TV, Meyer FB, Michels VV, Piepgras DG, Marion MS. Familial paragangliomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1994;120:1211-1216
29. Chan HH, Yeung VT, How CC, Ko GT, Cockram CS. A patient with co-existing bronchial carcinoid tumor and bilateral pheochromocytoma. *Postgrad Med J* 1995;71:102-103.
30. Albores -Saavedra J, Espino-Duran M. Association of thyroid carcinoma and chemodectoma. *Am J Surg* 1968;116:887-890.
31. Au WY, Chan ACL, Wong KK, Leung CY, Liang R, Kwong YL. Multiple osseous metastases from occult paraganglioma. a diagnostic pitfall. *Histopathology* 1998;33:287-288
32. Lack EE. Pheochromocytoma. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Adrenal Gland and Extra-adrenal Paraganglia.* 1997. Third Series Fascicle 19 p 223-259.
33. Walther MM, Reiter R, Keiser HR, Choyke PL, Venzon D, Hurley K, Gnarr JR, Reynolds JC, Glenn GM, Zbar B, Linehan WM. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. *J Urol* 1999;162:659-664.