

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"**

**"PARAGANGLIOMAS EXTRAADRENALES"
ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO DE 18
CASOS**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA

DR. EDGAR JUBAL VILLASEÑOR GALINDO

ASESORES DE TESIS

**DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE
DRA. ROSA MARIA SILVA LÓPEZ
DRA. MARIA LEILANIE ARIAS GONZÁLEZ**

MORELIA, MICHOACÁN, FEBRERO DEL 2006.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

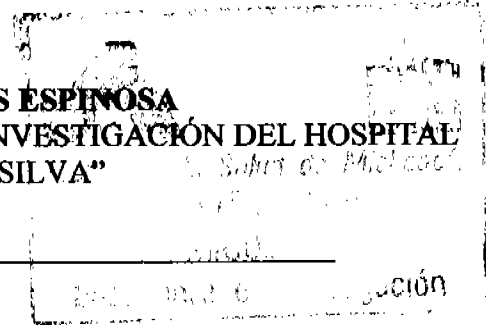
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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. JOSE CARLOS PINEDA MARQUEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"



DR. JESUS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE
JEFE DEL CURSO DE POSGRADO EN ANATOMÍA PATOLÓGICA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
ASESOR DE TESIS

DR. EDGAR JUBAL VILLASEÑOR GALINDO
AUTOR

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOBRE:

RECIBO

FIRMA

DEDICATORIA

A: DIOS

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: EDGAR JUBAL

VILLASEJOS GALINDO

FECHA: 14/08/06

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS

**Al Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe por sus enseñanzas y su ejemplo.
A la Dra. Rosa María Silva López por su confianza y paciencia.
A la Dra. María Leilanie Arias González por sus consejos y su buen humor.
Al Dr. Arturo Velasco por hacer simples las cosas que parecen difíciles.**

A mis dos bendiciones: Areli y Edgarito.

A mis padres -Bulmaro y Clamen- por su apoyo y amor infinitos.

A mis hermanos -Carlos, Edisa, Paúl, Hugo- que sin estar aquí lo hicieron con el simple pensamiento.

Al resto de mi verdadera familia: Cuca, María de la Luz (†), Papa Matías, Mama Elvira (†), Dante, Alecito, Paola, Saïdy, Chela y hermanas, Tío Rafa.

A mis compañeros con quienes viví 3 años de buenos y malos momentos. Dalia, Everardo, Marisol, Imelda, Ana, Montserrat, José, Rosalía, Eri.

A las Químicas: Esperanza, Marisol, y Verónica, por darle color a nuestro trabajo diario.

A las Secretarias: Flor, Florecita, y Leticia, por plasmar las ideas en papel.

A Alejandro indispensable a todas horas.

A todos ellos y a los que se me escapan mi más profundo agradecimiento.

INDICE

SUMARIO	PAGINA
Introducción	1
Tejido paraganglionar	2
Paragangliomas extraadrenales	14
Justificación, objetivos, material y métodos	17
Diseño de la investigación	18
Resultados	20
Discusión	35
Conclusiones	42
Referencias bibliográficas	43

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas son tumores de crecimiento lento, generalmente benignos. Se localizan en cualquier sitio del cuerpo donde exista tejido paraganglionar normal ¹. En algunos casos han sido reportados en sitios donde normalmente tejido paraganglionar normal no ha sido identificado en seres humanos ^{24, 25, 26, 27 28, 29, 30, 40, 44}.

Varios términos han sido utilizados en el pasado para describir a estos tumores basados en su histopatología y en su presentación anatómica.

Al tumor que se origina de la médula suprarrenal universalmente se le conoce como feocromocitoma y rara vez se le designa con el término paraganglioma suprarrenal (que también es correcto).

La terminología de paraganglioma esta basada en el sitio anatómico de origen más que en la categoría cromafín y no cromafín del tumor ³.

Por extensión los paraganglioma que se localizan fuera de la médula suprarrenal que son obviamente cromafines y asociados con evidencia clínica de secreción de catecolaminas también han sido designados como feocromocitomas extraadrenales, o paragangliomas funcionales. Muchos de ellos surgen de paraganglios relacionados con el sistema orto-simpático, mientras que muchos de los paraganglioma no funcionales, no cromafines, se originan de paraganglios relacionados con el sistema parasimpático. No es posible distinguir basado en el aspecto morfológico entre estos dos tipos o predecir si un tumor es clínicamente funcionante o no ⁵.

El término alternativo quimiodectoma, el cual estuvo alguna vez de moda para designar estos tumores, es demasiado restrictivo, dado que puede ser adecuadamente aplicado solo a los tumores del cuerpo carotideo y del cuerpo aórtico, únicos paraganglios de estos sitios en los que una función quimiorreceptora ha sido demostrada fisiológicamente ¹. Este término ha sido usado como sinónimo para paraganglioma de otros sitios de la cabeza y el cuello ³.

El reconocimiento acertado de estos tumores puede ser particularmente difícil cuando se trabaja con material de biopsia limitado o cuando el tumor esta parcialmente fragmentado ¹.

TEJIDO PARAGANGLIONAR

Paraganglios.

Los paraganglios son agrupaciones de células neuroendócrinas dispersas por todo el cuerpo, algunos conectados con el sistema nervioso simpático y otros con el sistema nervioso parasimpático. La mayor colección se encuentra en la médula suprarrenal.

Nomenclatura paraganglionar.

En 1974, Glenner y Grimley propusieron un esquema sobre la nomenclatura de estas lesiones, agrupando a los paraganglios extraadrenales en familias de acuerdo con su distribución anatómica, inervación y estructura histológica; los dividió en cuatro grupos. El primero correspondió a los paraganglios braquioméricos que están asociados a vasos arteriales y nervios craneales, ontogénicamente relacionados con los arcos o bolsas braquiales y que incluye a los yugulotimpánicos, intercarotídeos, orbital-subclavios, laríngeos, aórtico-pulmonares, coronarios y pulmonares. El segundo grupo incluye el paraganglio intravagal. El tercer grupo incluye a los paraganglios aórtico-simpáticos, torácicos y retroperitoneales, incluyendo el órgano de Zuckerkandl. El cuarto grupo incluye a los paraganglios viscerales autónomos, como los del atrium del corazón, vejiga urinaria, hilio hepático y vasos mesentéricos ⁴.

Sistema neuroendocrino simpático-adrenal de los paraganglios extraadrenales.

Definición y anatomía. El sistema neuroendocrino simpático-adrenal es un complejo integrado por el sistema nervioso simpático, con neuronas postganglionares que median la respuesta efectora vía el neurotransmisor (noradrenalina), y la médula adrenal, que constituye el tejido prototipo ³, la cual sintetiza y secreta hormonas (adrenalina y en menor cantidad noradrenalina) ¹, que causan cambios fisiológicos inmediatos que son disipados con bastante rapidez ³.

El sistema neuroendocrino de los paraganglios extraadrenales está distribuido a lo largo del eje paraaórtico y paravertebral estrechamente paralelo a la distribución del sistema nervioso simpático ¹, dentro del abdomen y sistema urinario, tórax y cuello, y algunos son localizados dentro de vísceras tales como vesícula biliar y vejiga urinaria ⁵.

Hallazgos macroscópicos: Los paraganglios son usualmente estructuras diminutas, y reconocibles solo con ayuda de un microscopio; una excepción son algunos de los paraganglios descritos por Emil Zuckerkandl en 1901 ⁵⁵, y referidos como cuerpos aórticos, difíciles de diferenciar de ganglios linfáticos pequeños o ganglios simpáticos ³.

Estos paraganglios fueron identificados en fetos humanos y recién nacidos en ambos lados de la aorta, con el componente cefálico cerca del origen de la arteria mesentérica superior o las arterias renales, y la porción caudal por encima de la bifurcación aórtica. La multiplicidad de estos paraganglios extraadrenales argumenta contra el uso del término órgano de Zuckerkandl. Con cuidadosa inspección algunos de estos paraganglios pueden ser detectados microscópicamente en fetos y en recién nacidos. El tamaño promedio es de 11.6mm para el paraganglio aórtico derecho y, de 8.8mm para el izquierdo; el número de paraganglios extraadrenales en el plexo abdominal varía de 12 a 26.

Hallazgos microscópicos: Es notable la apariencia prominente de los paraganglios extraadrenales observada en fetos humanos, comparados con la médula adrenal. Estas elongadas colecciones de células aparecen definidas nítidamente, pero en muchos casos no son verdaderamente encapsuladas. Una delicada microvasculatura subdivide a las células cromafines en nidos pequeños y en cordones cortos anastomosados. Estas células contrastan fuertemente con los neuroblastos primitivos, muchos de los cuales se convertirán en células ganglionares. El hecho es que este tejido cromafín complejo semeja, pero no está compuesto de verdaderos ganglios, que apunta a la designación de paraganglios por Alfred Kohn en 1903. Estas células cromafines desarrolladas tienen un núcleo ligeramente grande los cuales se tiñen débilmente, y tienen un incrementado volumen citoplásmico con contornos celulares bien definidos. La apariencia microscópica de los paraganglios extraadrenales es la misma en todos los sitios en donde estos se localicen.

En fetos de término y en infantes estos paraganglios son mejor desarrollados con células cromafines más maduras.

Los paraganglios para-aórticos intra-abdominales alcanzan su máximo tamaño en seres humanos cuando estos tienen la edad de 3 años; entre los 3 y 5 años sufren cambios degenerativos con incrementado estroma. Estos cambios son más marcados en los órganos de Zuckerkandl, con desintegración e involución a la edad de 14 años.

Fisiología: Los paraganglios extraadrenales están escasamente innervados, lo que sugiere que las señales químicas de alguna clase juegan un papel predominante en su estimulación. La noradrenalina es la catecolamina predominante en células cromafines extraadrenales y en la médula adrenal fetal. Debido a que esta amina es más potente como agente presor que la adrenalina, se ha pensado que el órgano de Zuckerkandl en el feto y en el recién nacido puede ayudar a mantener el tono vascular y de esta manera a conservar la homeostasia de la presión sanguínea ⁶⁷; posteriormente esta función gradualmente es tomada sobre todo por la médula adrenal, y completamente después por el sistema nervioso simpático.

Han sido notados quimiorreceptores abdominales en animales de experimentación en asociación con el nervio vago, y la terminación periférica de fibras eferentes y fibras sensoriales vagales, que sugieren que

estos paraganglios, incluyendo aquellos de la médula adrenal, pueden estar involucrados en la actividad refleja segmentaria y con la regulación homeostática general.

Inmunohistoquímica y patrones ultraestructurales. Algunas de las enzimas involucradas en la síntesis de catecolaminas han sido identificadas en colecciones extraadrenales pequeñas situadas a lo largo de los grandes vasos. Las células cromafines extraadrenales tiñen para marcadores neuroendócrinos tales como cromogranina A, y contienen células sustentaculares las cuales son positivas para proteína S-100.⁵

Paraganglios de la región de la cabeza y el cuello.

Los paraganglios tienen una distribución aproximadamente simétrica y centrípeta a ambos lados de la línea media, extendiéndose desde la región del oído medio y de la base del cráneo al piso pélvico. Todas estas células endócrinas se piensa que tienen una embriogénesis común de la cresta neural, similar a las células cromafines de la médula adrenal y células principales del cuerpo carotideo. Como fue descrito en líneas anteriores, el sistema neuroendócrino simpático-adrenal tiene una distribución anatómica diferente y regula adaptaciones rápidas a cambios en el ambiente por una combinación de efectos neurales (liberación de noradrenalina de neuronas simpáticas postganglionares) y hormonales, con la posterior secreción de catecolaminas (adrenalina principalmente) de la médula adrenal. Los paraganglios de la región de la cabeza y el cuello son más estrechamente alineados con el sistema nervioso parasimpático, y a menudo tienen una íntima asociación con estructuras neurales y vasculares. Muchos de estos paraganglios tienen una distribución branquiomérica, paralela en gran parte, a la localización mesodérmica de los arcos branquiales tales como la arteria carótida y los grandes vasos cercanos a la base del cráneo, esta distribución anatómica sugiere una relación atávica a los arcos branquiales de especies acuáticas que son vitales para la función respiratoria⁵. Esta localización estratégica de algunos de estos paraganglios de la cabeza y el cuello han sido candidatos vinculados para tener un papel quimiorreceptor en los cambios reflejos de las actividades cardiovasculares y respiratorias en respuesta a cambios en el P_{O2}, P_{CO2}, y otras alteraciones químicas en la sangre arterial³.

Basados sobre reportes previos de reacciones cromafines positivas y presumibles conexiones neurales con el sistema nervioso simpático, Khon consideró a los cuerpos carotideos como paraganglios similares a la médula adrenal. Algunos han cuestionado lo apropiado del término paraganglio para los cuerpos carotideos, y por extrapolación, para similares estructuras endócrinas en la región de la cabeza y el cuello que son no cromafines y que tienen un papel quimiosensor. Sin embargo, el término ha sido ampliamente aceptado, aunque es indudable abarcar un amplio grupo de células neuroendócrinas que fueron originalmente descritas por Khon. Aunque los paraganglios de la región de la cabeza y el cuello son estructural y funcionalmente diferentes de aquello del sistema neuroendócrino simpático-adrenal, existen puntos comunes en morfología y similares en el fenotipo inmunohistoquímico de las células endócrinas normales y de los paragangliomas que surgen de estos⁵.

Paraganglios como parte de un sistema neuroendócrino difuso.

Los paraganglios son miembros de una muy compleja familia de células endócrinas que tienen una amplia distribución anatómica y variadas funciones reguladoras. El concepto de células APUD (Descarboxilación y Respuesta Amino Precursora) fue introducido por Pearse en un intento por unir una vasta selección de células endócrinas que tenían características metabólicas, -capaces de sintetizar hormonas polipeptídicas y aminas biológicas idénticas a aquellas encontradas en neuronas⁶¹- así como presumible embriogénesis común de la cresta neural.

Feyerter reconoció con certeza las células endócrinas del tracto gastrointestinal que presumiblemente tienen una influencia sobre las células vecinas (función parácrina), y más tarde se postuló que similares células endócrinas de la mucosa bronquial podrían dar origen a los tumores carcinoides; esta unidad endócrina en el tracto gastrointestinal fue conceptualizada como sistema epitelial endócrino difuso. La designación neuroendócrina ha comenzado a ser popular enfatizando la estrecha relación funcional entre el sistema nervioso (por ejemplo células ganglionares y neuronas) y las células endócrinas⁵. Los siguientes criterios son ahora generalmente aceptados como definición de células neuroendócrinas: La producción de neurotransmisores, neuromoduladores u hormonas neuropeptídicas. En términos prácticos, los marcadores moleculares son invaluable en definir células neuroendócrinas, y en particular la cromogranina A. ha sido recientemente propuesto que la activación de cambios genéticos específicos que conducen al fenotipo neuroendócrino deben incluirse en la definición. La definición de la Organización Mundial de la Salud de tumores neuroendócrinos es “morfofuncional” y es principalmente basada en características microscópicas, pero incorpora datos inmunohistoquímicos (con marcadores tales como cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neuronal específica), tinciones especiales (por ejem. tinciones de plata), en adición a tinciones inmunohistoquímicas para hormonas específicas lo cual resulta en síndromes de hiperfunción endócrina.⁶¹. Una amplia variedad de hormonas, aminas, y péptidos reguladores han sido identificados en células endócrinas de paraganglios normales en la región de la cabeza y el cuello, así como sus respectivos paragangliomas. Algunas de estas sustancias son capaces de provocar un efecto endócrino convencional más (por ejemplo, los raros paragangliomas con secreción excesiva de catecolaminas), si bien otras median una función reguladora sobre células vecinas (acción parácrina) o tienen un papel autorregulador sobre la misma célula secretora del producto (acción autócrina).

La literatura esta de acuerdo con que la localización de los paraganglios es inmensa, principalmente relacionados a los cuerpos carotídeos que han sido más accesibles para su estudio debido a su tamaño macroscópico y relativa localización anatómica constante. La investigación de aquellos y otros paraganglios en humanos ha sido limitada a material obtenido de autopsias y, ocasionalmente tejidos obtenidos durante cirugías tales como piezas de glomectomías terapéuticas⁵.

Actividad fisiológica en animales de experimentación.

Los quimiorreceptores de la sangre arterial periférica son responsables del inmediato incremento de la respiración producida por la hipoxia. Los quimiorreceptores descargan a lo largo del nervio de Hering (nervio del seno carotideo), una rama del IX para craneal, el cual es estimulado por la disminución de la presión de oxígeno, incremento de la presión de CO₂, y disminución del pH. Otros factores excitatorios incluyen un incremento en la temperatura o presión osmótica y una amplia variedad de sustancias químicas. Algunos agentes parecen tener un efecto estimulador en algunos animales, que resulta inhibitor en otros. A pesar de las inmensas investigaciones realizadas, el modo preciso de quimiosensación o transducción en el cuerpo carotideo no está todavía aclarada completamente ⁵. Clásicamente el tumor del cuerpo carotideo ha sido confinado como un quimiorreceptor que responde a cambios de PO₂, PCO₂, y PH sanguíneo, y este juega un papel modulador en el control de la espiración y la circulación ⁵¹.

Parece haber pocas dudas acerca de que la actividad de los quimiorreceptores involucra interacciones entre ramas terminales nerviosas y células principales. En ratas, las células principales han sido consideradas como interneuronas inhibitorias secretoras de dopamina la cual modula la generación de impulsos a lo largo de las terminales de nervios aferentes; en este experimento las células principales son tanto presinápticas como postsinápticas a los nervios terminales, y tienen sinapsis recíprocas, patrones que no han sido bien caracterizadas por las células principales de los cuerpos carotideos humanos.

Actualmente, muchos investigadores refieren a las células principales como el quimiosensor o transductor, y algunos piensan que el más probable candidato para una presión para un sensor del oxígeno es la cadena respiratoria en las mitocondrias de las células principales. Los paraganglios aórtico-pulmonares tienen un efecto más pronunciado sobre el sistema cardiovascular, dependiendo de la especie animal estudiada, pero el preciso mecanismo de quimiorrecepción y transducción es poco claro. Una función quimiorreceptora ha sido sugerida en paraganglios vagales, tal vez mediados a través del ganglio nodoso, con reflejos tales como apnea, bradicardia, hipotensión, y vómito.

Paraganglios laríngeos y endoneurales están en una localización ideal para la regulación de la resistencia de la vía aérea laríngea durante la hipoxia, pero su preciso papel fisiológico no ha sido definido hasta el momento. Un papel quimiorreceptor ha sido establecido para paraganglios histológicamente similares en otros sitios de la región de la cabeza y el cuello ⁵.

Otra función que ha sido sugerida en estudios con ratas por Wanga y col., es la de jugar un papel en la transmisión de señales inmunes periféricas al cerebro, a través de la citosina IL-1, cuyo receptor ha sido identificado en el núcleo de las células tipo I, de paraganglios del cuerpo carotideo ⁵¹.

Fisiología de los quimiorreceptores en humanos.

El conocimiento acerca del papel fisiológico de los quimiorreceptores arteriales en humanos es esencialmente limitado al paraganglio del cuerpo carotideo. Mucha de la evidencia para un papel quimiorreceptor esta basado en los estudios de dinámica ventilatoria en pacientes a los que se les realizo glomectomía bilateral en un intento por aminorar los síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (por ejemplo asma), una operación que ha sido recientemente vista con considerable escepticismo con respecto a su eficacia.

Los cuerpos carotideos contribuyen a la sensación de dificultad respiratoria lo cual resulta en una ruptura de la respiración sostenida, y en seguida de la glomectomía puede haber una disminución en la hiperpnea así como una disminución en la mínima ventilación. Una relación con la hipertensión esencial y cefalea han sido reportados. Otras líneas importantes de evidencia que apoyan un papel quimiorreceptor en humanos son la hipertrofia e hiperplasia del paraganglio del cuerpo carotideo en individuos que viven a grandes altitudes, y aquellos que viven a nivel del mar con hipoxemia crónica o hipertensión sistémica, y la incrementada incidencia de paragangliomas del cuerpo carotideo (quimiodectomas) en personas que viven a grandes altitudes. Se ha postulado que una sensibilidad atenuada del cuerpo carotideo con hipoxia prolongada puede jugar un papel importante en el deterioro de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva ⁵.

Paraganglio del cuerpo carotideo.

Anatomía normal del paraganglio del cuerpo carotideo.

Morfología macroscópica. El paraganglio del cuerpo carotideo es distinguido por su localización, dimensiones macroscópicas, compactación, y arquitectura multilobular; a lado de estos patrones la microanatomía fundamental es virtualmente idéntica a la de otros paraganglios de la región de la cabeza y el cuello. Es reconocido como el paraganglio más grande en mamíferos ⁵¹. Los cuerpos carotideos son estructuras planas, o redondas, u ovoides, que van de color marrón pálido a rosa y que se sitúan a cada lado del cuello en estrecha relación al aspecto medial de la bifurcación arteria carótida primitiva.

Ocasionalmente el cuerpo carotideo se localiza a lo largo de las ramas de la arteria carótida externa o interna, o incluso adyacente a la parte mas alta de la arteria carótida común, una localización que puede explicar la rara apariencia angiográfica de un paraganglioma del cuerpo carotideo sin separación significativa de las ramas de la arteria carótida. Los paraganglios del cuerpo carotideo están localizados dentro de la capa adventicia sin estar directamente conectados a la capa media de la arteria adyacente.

Sus dimensiones son de 3.3 x 2.2 x 1.7mm en los adultos, pero son a menudo considerablemente pequeños en los niños. Ocasionalmente pueden aparecer bilobulados incluso trilobulados. Un pedículo fibrovascular (ligamento de Mayer) puede llevar una o mas arterias glómicas pequeñas las cuales irrigan el polo superior del cuerpo carotideo, así como también haces nerviosos mielinizados pequeños. El peso promedio de los cuerpos carotideos en pacientes menores de 50 años es de 12mg, pero esto depende de la

cantidad de tejido conectivo que puede ser excesivo en algunas ocasiones. El peso del cuerpo carotideo contralateral es similar.

Anatomía microscópica: El cuerpo carotideo esta compuesto de múltiples lóbulos, redondeados, ovoides, o angulares, y pueden aparecer parcialmente moldeados uno sobre el otro.

El número promedio de lóbulos usualmente es variable dependiendo de la edad. Existen básicamente 2 tipos de células: las células principales o tipo I, y las células sustentaculares o tipo II. Existe una buena evidencia experimental para un origen de la cresta neural para las células principales del cuerpo carotideo, y presumiblemente las células principales de otros paraganglios en la región de la cabeza y el cuello comparten una línea similar de embriogénesis. Las células principales están dispuestas en nidos elongados o redondeados, conocidos como “zellballen”⁵, las células principales se encuentran en el centro y periferia de estos nidos, en íntimo contacto con vasos sanguíneos, pues son los responsables de la función quimiorreceptora⁴, a menudo tienen un núcleo excéntrico hipercromático con un citoplasma anfófilico o eosinófilo granular. Tres tipos de células principales han sido reconocidas: Células claras, células oscuras y células picnóticas (subsecuentemente referidas como células progenitoras), pero existe el cuestionamiento si los cambios nucleares en este último tipo celular se relaciona a autólisis postmortem. En la actualidad se desconoce el significado que puede ser atribuido a los distintos tipos de células principales.

Las células sustentaculares tienen un citoplasma poco definido con un núcleo elongado o en media luna; se localizan en la periferia de las células principales. Ultraestructuralmente, estas células han sido reportadas por recordar a células de Schwann, que la distinción entre las dos en ocasiones es imposible. Como puede anticiparse diferenciar de manera fidedigna los distintos tipos celulares puede ser muy difícil. Las células sustentaculares pueden ser demostradas con tinciones para proteína S-100. Pero dada la rica inervación del cuerpo carotideo, algunas de estas células inmunopositivas probablemente sean células de Schwann. El patrón en nidos de las células principales puede ser acentuado con tinciones de plata, o cromogranina A.

Las células de los paraganglios del cuerpo carotideo contienen gránulos citoplásmicos limitados por membrana, que contienen catecolaminas de las que la dopamina esta presente en grandes concentraciones, seguido por noradrenalina⁵. Las enzimas involucradas en la síntesis de adrenalina han sido localizada inmunohistoquímicamente en las células principales³. Otras sustancias que ha sido posible identificar son: acetilcolina, encefalina, péptido intestinal vasoactivo, neuropéptido Y, péptido relacionado al gen de la calcitonina, colecistoquinina, calcitonina, galanina y sustancia P⁵¹.

Anatomía ultraestructural: Han sido relativamente pocos estudios ultraestructurales hechos en los cuerpos carotideos humanos y otros paraganglios de la cabeza y el cuello; debido a la avanzada autólisis en material postmortem hay ciertas limitaciones en realizar microscopía electrónica óptima. El estudio ultraestructural de especímenes de glomectomías obtenidos quirúrgicamente de pacientes con enfermedad pulmonar subyacente puede proveer morfología más óptima, pero el tejido endócrino en este

escenario puede no ser enteramente normal. Estudios vistos muestran la complejidad de los paraganglios del cuerpo carotideo así como otros paraganglios en la región de la cabeza y el cuello.

Las células principales muestran un mosaico de interdigitaciones del citoplasma, algunas veces con parcial rodeamiento de una célula a otra, la llamada “célula abrazadora” que puede ser encontrada en el paraganglioma correspondiente. Han sido identificadas células claras y oscuras, la última a menudo tiene numerosos gránulos neurosecretorios de núcleo-denso. Los gránulos neurosecretorios usualmente tienen núcleo electrodensidad uniforme con un estrecho halo simétrico entre la membrana limitante. El diámetro de los gránulos usualmente va de 100 a 200nm.

Las células sustentaculares tienen organelas celulares esparcidas con pequeña cantidad de retículo endoplásmico y haces de filamentos delgados parecidos a actina. Las células sustentaculares en estrecha proximidad a las células principales tienen, procesos citoplásmicos estrechos, ocasionalmente formando mesoaxones simples con procesos axonales; las células de Schwann son fácilmente distinguidas de las células sustentaculares cuando las vainas de mielina están bien desarrolladas. Para Jago y col., la única forma de distinguir las células principales es en la extensión de los procesos celulares que envuelven a otras células principales.

Otros tipos celulares en el cuerpo carotideo y otros paraganglios de la cabeza y el cuello incluyen células endoteliales abundantes, pericitos, y ocasionalmente mastocitos ⁵.

Hiperplasia del cuerpo carotideo.

La hiperplasia del cuerpo carotideo representa un número incrementado de células principales, a menudo acompañadas por una proliferación de otros tipos celulares tales como células sustentaculares ³⁶. La proliferación celular puede resultar en hiperplasia del cuerpo carotideo, el cual es usualmente bilateral y aproximadamente simétrico.

Observaciones generales. El aspecto macroscópico y microscópico en los paraganglios de la cabeza y el cuello, particularmente los cuerpos carotideos, son mucho más pequeños, y las anormalidades asociadas o subyacentes para la mayor parte parece ser básicamente fisiológico. Aunque los paragangliomas del cuerpo carotideo y otros tipos de paragangliomas pueden tener ocurrencia familiar con varios patrones de herencia mendeliana, muchas anormalidades patológicas son reportadas en individuos que viven en grandes altitudes, con una incidencia 10 veces mayor de quimiodectomas. Una relación entre hipoxemia crónica y crecimiento del cuerpo carotideo ha sido descrita en bovinos que habitan a grandes alturas. El crecimiento del cuerpo carotideo fue reportado por Arias-Stella en nativos que nacieron y vivieron en los Andes peruanos a más de 4000m sobre el nivel del mar, y que fue señalado posteriormente por Saldaña y col, que reportaban una incidencia alta de tumores del cuerpo carotideo ³. La hiperplasia e hipertrofia del cuerpo carotideo ha sido notada bajo condiciones normobáricas en individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión sistémica, así como en pacientes con hipoxemia crónica secundaria a fibrosis quística y en cardiopatías cianógenas. La hiperplasia de paraganglios vagales y aórtico pulmonares han sido descritos, y apoyan un papel quimiorreceptor para estos paraganglios. Los tumores

que simulan quimiodectomas han sido descritos en bacalao que habitan en aguas más o menos contaminadas, pero la etiología de estos tumores es poco clara.

Morfología macroscópica. El cuerpo carotideo hiperplásico es alargado, ovoide, a menudo de color oscuro, y ocasionalmente bilobulado. Tres criterios han sido propuestos para el diagnóstico de hiperplasia del cuerpo carotideo: 1) combinación de ambos cuerpos carotideos con un peso mayor de 30mg; 2) diámetro promedio de lóbulos mayores a 565mm; y 3) más del 47% de incremento en el conteo diferencial de células elongadas sobre las células principales.

Anatomía microscópica. La hiperplasia de los lóbulos puede estar acompañada de una atenuación en el tejido conectivo fibrovascular, que da la apariencia de lóbulos confluentes. Suele haber una desproporcionada cantidad de células principales así como de células sustentaculares; puede haber también variación en el tamaño y en la forma, y mayor intensidad en la tinción nuclear de las células principales. La tinción para argirofilia citoplásmica puede estar grandemente disminuida. En adultos y en ancianos, algunos investigadores han notado una significativa proliferación de células elongadas, principalmente células sustentaculares, con una configuración concéntrica o “piel de cebolla” y aparente compresión de los núcleos centrales de las células principales⁵.

Riesgo para el desarrollo de quimiodectomas bajo condiciones normobáricas.

Ello es solo un acontecimiento anecdótico de PG ocurriendo bajo condiciones normobáricas en humanos con enfermedad obstructiva crónica, hipertensión sistémica, cardiopatía cianógena, incluyendo un paciente con un paraganglioma maligno en otra localización. En general, no existe actualmente evidencia convincente de cualquier riesgo significativo de desarrollar un paraganglioma de quimiorreceptores arteriales periféricos, tales como los cuerpos carotideos, en pacientes quienes tienen esas condiciones^{1,3}.

Paraganglio yugulotimpánico.

En 1941 Guild describió estructuras microscópicas que recuerdan al cuerpo carotideo que fue localizado en la adventicia del domo del bulbo yugular entre el piso óseo del oído medio o a largo de la rama timpánica del nervio glossofaríngeo. En un subsecuente estudio, Guild examinó 88 huesos temporales de 44 individuos e identificó 248 colecciones de paraganglios: 135 en estrecha asociación con la rama timpánica del IX par craneal (nervio de Jacobson) y 113 cerca de la rama auricular del X par craneal (nervio de Arnold).

La microanatomía del paraganglio yugulo-timpánico es virtualmente idéntica al paraganglio del cuerpo carotideo excepto por su pequeño tamaño y ausencia de multilobulación. Muchos son ovoides o aplanados y miden 0.5mm o menos de diámetro. Un papel quimiorreceptor ha sido postulado en respuesta a cambios en la composición gasométrica del oído medio, pero inconsistencias de localización anatómica han sugerido alguna duda en esta propuesta.

Resultados ultraestructurales de los paraganglios yugulotimpánicos en fetos humanos son esencialmente idénticos a aquellos de los paraganglios del cuerpo carotideo⁵.

Paraganglio vagal.

Anatomía del Nervio Vago Rostral. El nervio vago es un nervio motor y sensitivo el cual existe en la médula como fila radicular. Consiste de 10 a 18 pequeños haces nerviosos que convergen para formar el grande tronco vagal. El ganglio nodoso es una expansión fusiforme del nervio, que mide 1.5cm de longitud en adultos; contiene cuerpos celulares de fibras aferentes viscerales de faringe, laringe, y traquea, así como de vísceras intra-abdominales. El ganglio yugular superior contiene cuerpos celulares de fibras nerviosas eferentes somáticas. El nervio vago tiene también fibras eferentes viscerales especiales para los músculos voluntarios del tracto aero-digestivo superior, y tienen un importante papel en la regulación y control de la función respiratoria, cardiovascular y gastrointestinal.

Entre los ganglios sensoriales, aquellos del nervio vago son aparentemente únicos en contener tejido paraganglionar.

Distribución y microanatomía normal del paraganglio vagal. El término cuerpo vagal y paraganglio del cuerpo vagal, colectivamente se refieren a los múltiples, paraganglios dispersos de manera espacial usualmente encontrados en o solo por debajo del borde inferior del ganglio nodoso. Muratori en 1932, describió paraganglios en aves, y White identificó en 1935, paraganglios dentro del nervio vagal rostral en yuxtaposición a las células ganglionares. Debido a que los paraganglios no forman una estructura compacta aislada, el término cuerpo vagal es técnicamente un mismo nombre poco apropiado. Aquellos paraganglios son estructuras microscópicas que tienen virtualmente la misma microanatomía así como las subunidades del cuerpo carotideo. La variada localización anatómica de los paraganglios adyacentes, o dentro de la sustancia del nervio vago puede ayudar a explicar algo del patrón clínico-patológico de los paragangliomas vagales y los problemas inherentes en la completa resección quirúrgica.

Los paraganglios son también identificados en el nervio vago, en o cerca del ganglio yugular, y los paragangliomas que surgen en esta localización pueden tener un patrón clínico y radiológico sugestivo de paraganglioma yugular.

Los paraganglios han sido también identificados por debajo del polo inferior del ganglio nodoso, incluso en los nervios laríngeos; en animales de experimentación han sido encontrados asociados con la porción abdominal del nervio vago e incluso en el hilio del hígado.

Los paraganglios son usualmente estructuras ovoides con diámetros promedio en adultos de 160 x 350nm, pero tienden a ser más pequeños en niños. Los paraganglios vagales están localizados dentro del tejido conectivo intersticial del nervio, parcialmente alrededor de haces nerviosos pequeños, dentro de grandes troncos nerviosos, entre el perineuro, u ocasionalmente, adyacente a células ganglionares del ganglio nodoso. Raramente, una prominencia intravascular de un paraganglio vagal esta cubierta por una capa continua intacta de células endoteliales. Ultraestructuralmente los paraganglios vagales, en fetos humanos estudiados, muestran un patrón morfológico indistinguible de los cuerpos carotideos.

La hiperplasia del paraganglio del cuerpo carotideo ha sido reportada en algunos pacientes con hipoxemia crónica secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, y

enfermedad cardíaca cianógena. Esta entidad proporciona apoyos adicionales de un papel quimiorreceptor para el paraganglio vagal ⁵.

Paraganglio laríngeo.

Los Paraganglios laríngeos son estructuras microscópicas que tienen una variable distribución anatómica en relación al cartílago tiroideos y cricoides. Han sido divididos en grupos superiores e inferiores; el tamaño y localización del paraganglio laríngeo superior es más constante. Un paraganglio de la línea media ha sido designado como el glomus laríngeo anterior. Los paraganglios laríngeos pueden algunas veces ser encontrados adyacentes inmediatamente a la glándula tiroidea o como una estructura ovoide dentro de la cápsula tiroidea. Han sido también descritos dentro del nervio laríngeo recurrente. Su histología básica es virtualmente idéntica a la de los paraganglios de otros sitios de la región de cabeza y cuello.

El preciso papel fisiológico de los paraganglios laríngeos no es conocido. La laringe ha sido caracterizada como un órgano efector respiratorio capaz de regular el flujo respiratorio de aire, particularmente durante la expiración. El control motor fino de las cuerdas vocales modula cambios en la resistencia de la vía aérea durante el ciclo respiratorio; la inervación vagal parece ser importante en mantener la resistencia laríngea baja en condiciones de hipoxia, y puede ayudar a prevenir parcial obstrucción de la vía aérea y suavizan el trabajo ventilatorio.

Algunos autores han postulado que los paraganglios endoneurales pueden funcionar como quimiorreceptores y que el quimiosensor que entra al sistema nervioso central durante situaciones de hipoxia puede representar una suma de estímulos de una variedad de sitios quimiorreceptores ⁵.

Paraganglio aórtico pulmonar.

Desde el inicio de este siglo ha habido descripciones de paraganglios en varios sitios de la base del corazón y grandes vasos; descripciones tempranas por Bisel, Busacchi, Penitschka, y otros, dejan poca duda de que estas estructuras tienen una amplia distribución anatómica. Ellos pueden ser muy difíciles de reconocer en las secciones histológicas, a menos que la búsqueda sistemática se lleve a cabo. En un estudio realizado con marmotas se reconoció tejido paraganglionar con características histológicas distintas a las observadas en el cuerpo carotideo que ha sido descrito en algunos mamíferos no primates (35). En el estudio realizado por Blesssing, numerosas secciones seriadas de la región supracardiaca en un infante reveló 56 paraganglios separados. Los paraganglios de este sitio son colectivamente referidos como paraganglios aórticopulmonares. Boyd subdividió los paraganglios aórticopulmonares en tres grupos en la base del corazón, mientras que en un extenso estudio realizado por Becker cuatro grupos fueron reconocidos, incluyendo los localizados a lo largo del curso de la arteria coronaria izquierda en la adventicia del tronco pulmonar. Debido a que algunos (o todos) los paraganglios aórticopulmonares tienen una función quimiorreceptora, la naturaleza del flujo vascular es importante. Aunque esta opinión ha generado controversias en estudios previos, y algunos consideran el flujo sanguíneo a ser

parcialmente derivado del tronco de la arteria pulmonar, varios estudios han demostrado de manera convincente que el flujo arterial es sistémico y originado de de la arteria coronaria izquierda vía la rama intertruncal, o la aorta.

Los paraganglios aórticopulmonares también son encontrados en o cerca del septum interatrial, así como a lo largo del curso proximal de la arteria coronaria izquierda.

Los paraganglios aórticopulmonares son estructuras microscópicas histológicamente idénticas a las subunidades lobulares de los cuerpos carotídeos. Estos paraganglios pueden ser estrechamente asociados con unidades vasculares pequeñas o haces nerviosos mielinizados. Las precisas dimensiones y apariencia histológica de estos paraganglios no correlacionan con la edad y con enfermedades específicas. El tamaño de los paraganglios es variable, en un estudio de 14 paraganglios fetales y recién nacidos, su tamaño fue de 140 a 250nm, mientras que en un estudio posterior, fue estimado que colectivamente los paraganglios aórticopulmonares pueden tener un volumen total cercano a un tercio del tumor del cuerpo carotídeo. La ultraestructural apariencia es similar a la de otros paraganglios de cabeza y cuello.

La hiperplasia de los paraganglios aórticopulmonares ha sido observada en algunos pacientes con fibrosis quística. Los grandes paraganglios miden 1360 x 1800nm. La hiperplasia es evidenciada básicamente por un incremento en tamaño, algunas veces con multilobulación; las células principales pueden ser prominentes. Alteraciones morfológicas de algunos paraganglios aórticopulmonares han sido reportadas en víctimas de muerte súbita no sospechada, y que han sugerido en teoría, que estas alteraciones pueden conducir a disturbios en el ritmo cardíaco ⁵.

Paraganglio pulmonar.

Existen muy pocas referencias de paraganglios pulmonares en la literatura, y ello hace difícil documentar estos en seres humanos. En un estudio por Blessing y Hora involucraron cerca de 5000 secciones seriadas de pulmones humanos, 68 paraganglios separados fueron identificados. Estos paraganglios están en estrecha proximidad a vasos sanguíneos y nervios, y están a menudo localizados cerca de la arteria pulmonar, especialmente en las áreas de ramificación. Algunos autores consideran a estos paraganglios como quimiorreceptores involucrados en la regulación respiratoria y flujo sanguíneo pulmonar. Es importante notar que estos paraganglios no son identificados dentro del intersticio de la pared alveolar o en el epitelio respiratorio ⁵.

PARAGANGLIOMAS EXTRAADRENALES

Los paragangliomas extraadrenales son tumores que surgen predominantemente en cabeza y cuello, en esta localización los paragangliomas del cuerpo carotideo son los más frecuentes, representan el 60 al 70% de estos tumores⁵. En orden de frecuencia le siguen los paragangliomas extraadrenales retroperitoneales que se localizan en cualquier parte del abdomen al piso pélvico. Uno de los sitios más comunes es la región correspondiente al órgano de Zuckerkandl. Se ha estimado que del 5% al 10% de los paragangliomas son de localización extraadrenal, principalmente en retroperitoneo pero también en el tórax posterior y cuello; una alta incidencia de paragangliomas extraadrenales ha sido reportada en niños (20-25%). Se han publicado en la literatura paragangliomas localizados en sitios como la hipófisis, tiroides, cerebelo, trompa de Eustaquio, área paraaórtica, vejiga urinaria, intratorácicos, y otros sitios poco habituales como cordón espermático, próstata, uretra prostática, útero, vagina, lengua y ámpula de Vater^{1, 3, 9, 10, 22, 23, 30, 32, 40, 48, 52}. Estos tumores extraadrenales son a menudo activos hormonalmente, con excesiva secreción de catecolaminas. Es válido hacer notar que aunque los tumores del cuerpo carotideo y otros paragangliomas activos funcionalmente raramente ocurren, algunos publicados, se ha visto que surgen del tronco simpático cervical³.

Paragangliomas familiares y esporádicos.

La mayor parte de los paragangliomas se presentan como formas esporádicas, sin embargo pueden presentarse como una enfermedad familiar en un estimado del 30% de los casos reportados⁶⁰. El patrón hereditario observado es autosómico dominante⁶ con penetrancia incompleta³⁹. Pueden involucrar un área dada en un patrón multicéntrico o difuso (paragangliomatosis)^{1, 6, 7}, asociado a enfermedad de Von Hippel Lindau o como un componente de neoplasia endocrina múltiple¹, el rango de edad oscila entre los 25 y 75 años⁴¹.

Un importante patrón es el fuerte fondo hereditario de muchos pacientes con transmisión impresa a través de la línea materna y vinculada al locus del cromosoma 11q23 y al 11q13¹⁸, dos bien definidas regiones críticas que contienen los genes presumiblemente responsables de la génesis de paragangliomas de cabeza y cuello, *PGL1* y *PGL2* respectivamente^{41, 42}. De acuerdo a la teoría de esta “impresión genómica”, puede haber desactivación de genes durante la oogenénesis y reactivación de los mismos durante la espermatogénesis³⁹. El gen *PGL1* o gen de la subunidad D del complejo II de la succinato deshidrogenada mitocondrial (*SDHD*), codifica para la subunidad del complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, este es un importante complejo enzimático en la cadena respiratoria aeróbica de la mitocondria. La pérdida de función de este complejo puede causar hipoxia celular y niveles incrementados de superóxido. La hipoxia crónica parece jugar entonces un papel importante en la iniciación y progresión de paragangliomas del cuerpo carotideo, como fue sugerido en investigaciones realizadas por Baysal y col⁴¹.

Las mutaciones de genes que codifican para tres de los cuatro componentes del complejo II mitocondrial pueden causar paragangliomas. Los tres genes incluyen SDHB, SDHC, y SDHD. SDHC y SDHD anclan las subunidades catalíticas SDHA y SDHB del complejo II mitocondrial en el interior de la membrana mitocondrial. SDHD es maternamente impreso pero SDHB y SDHC no ⁴⁷. Mientras que las mutaciones de SDHD y en menor grado SDHB han sido encontradas en muchos casos de paragangliomas hereditarios. Las mutaciones de SDHC son raras, conclusión a la que llegan los estudios hechos por Müller y col ⁴⁶.

En un estudio el gen PGL1 ha sido identificado como el mayor gen susceptible en muchos paragangliomas de cabeza y cuello y se ha vinculado como un gen supresor tumoral ^{18, 42}, lo cual representa un evento crucial en la génesis de estos tumores ^{7, 16}. En este estudio los resultados indicaron la inactivación de un gen localizado en la parte proximal del brazo corto del cromosoma 1, que resultó en eventos tempranos importantes en el desarrollo de paragangliomas y que esto puede ser una progresión de eventos genéticos que involucran además a cromosomas 3, 11, 17 y 19 ⁴².

La enfermedad se manifiesta exclusivamente a través de la línea paterna (solo si el gen transmitido a través de un linaje paterno se manifestara como un paraganglioma familiar). Algunos autores postulan que los paragangliomas esporádicos pueden representar una forma frustrada de paraganglioma familiar que ha sido clínicamente oculta durante generaciones debido a que la transmisión ha ocurrido a través de los miembros femeninos de una familia afectada ³⁹.

A diferencia de los paraganglioma familiares, los paraganglioma esporádicos presentan cambios genéticos que afectan el brazo corto del cromosoma 11 y el brazo corto del cromosoma 5. Los cuales generan una sobre regulación de factores estimulantes de crecimiento, que participarían en el desarrollo de estos tumores. ⁴¹.

En un estudio los datos obtenidos mediante PCR, citometría de flujo y electroforesis en gel, y marcadores que amplifican las regiones genómicas pequeñas, apoyan la visión de que las células principales (tipo I) son el mayor, si no es que el único, componente neoplásico de los paragangliomas de la cabeza y el cuello. Es mas, ello sugiere que el gen PGL1 es un verdadero gen supresor tumoral ⁶.

En contraste con la línea de mutaciones del gen PGL-1 quienes más frecuentemente desarrollan paragangliomas multifocales, las mutaciones del gen PGL-4, son más probables a desarrollar enfermedad maligna y posibles neoplasias extraparaganglionares, incluyendo carcinomas de células renales y carcinomas tiroideos ⁵⁹.

Los paragangliomas malignos generalmente muestran un alto número de aberraciones genéticas, más que los paragangliomas benignos, esto es un signo de inestabilidad genética. Sin embargo, como se mostró en un estudio, los paraganglioma benignos pueden mostrar también un número alto de alteraciones ⁴¹.

Paragangliomas funcionales.

Los paragangliomas extraadrenales que son hormonalmente activos son llamados paragangliomas funcionales. Estos tumores secretan catecolaminas, a menudo responsables de una alta morbilidad y mortalidad. Sin embargo, los tumores del cuerpo carotideo funcionales y paragangliomas yugulo timpánicos producen manifestaciones clínicas (tales como hipertensión arterial, cefalea, palpitaciones, y taquicardia) menos comúnmente esperadas. Los investigadores especulan que su discrepancia refleja un requerimiento de al menos un cuarto a un quintuple de incremento de catecolaminas circulantes para producir síntomas clínicos. Por consiguiente, la verdadera prevalencia de paragangliomas funcionales no es conocida, pero algunos autores estiman que ello puede ocurrir en 1-3% de los casos. La contribución de los datos de laboratorio incluye pruebas de detección urinaria (niveles de ácido vanililmandélico y metanefrina en 24hrs) y sérica (catecolaminas y niveles de glucosa) ³⁹.

JUSTIFICACIÓN.

Tomando en cuenta que los paragangliomas son neoplasias raras, y debido a eso, es frecuente que pasen inadvertidas para el clínico, ya que constituyen un reto para las distintas áreas que participan en el diagnóstico de las mismas. El presente trabajo pretende dar a conocer la frecuencia con que se presenta esta neoplasia en el Hospital “Dr. Miguel Silva”, exponer su presentación clínico-patológica, su abordaje diagnóstico, tratamiento y evolución.

OBJETIVOS.

General:

- Conocer la frecuencia con que se presentan los paragangliomas en la población del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Específicos:

- Identificar la localización más frecuente, desde el punto de vista anatómico del tumor.
- Determinar las manifestaciones clínicas más comunes de esta neoplasia.
- Identificar los patrones histológicos y marcadores inmunohistoquímicos de este tumor, y correlacionarlos con su comportamiento biológico.
- Reconocer la terapéutica y el probable efecto en la sobrevida.

MATERIAL Y METODOS.

Universo de estudio:

Todas las piezas quirúrgicas a las que se les realizó estudio histopatológico durante el tiempo comprendido del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2005, mediante revisión del material quirúrgico del archivo del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Problema:

1. Laminillas portaobjetos que contienen material de piezas quirúrgicas enviadas a la unidad de Anatomía Patológica del “Hospital General Dr. Miguel Silva”, con resultado histopatológico de Paragangliomas Extraadrenales, teñidas con hematoxilina y eosina, durante el periodo de tiempo antes comentado.
2. Expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Paraganglioma extraadrenal.

Tamaño de la muestra:

Total de casos con diagnóstico anatomopatológico de Paraganglioma Extraadrenal, emitidos a partir del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2005.

Manejo de muestras:

De los expedientes clínicos se investigó edad y sexo de los pacientes, localización y tamaño de la lesión de cada caso; lugar de residencia, antecedentes familiares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías, hipertensión arterial, tiempo de evolución, métodos diagnósticos, tipo de tratamiento, complicaciones posquirúrgicas y evolución de la enfermedad. Se revisaron los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) y, cuando fue necesario se obtuvieron cortes adicionales para tinciones con hematoxilina y eosina y para estudio de inmunohistoquímica.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, realizado en un periodo comprendido del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2005.

Problema:

1. Laminillas portaobjetos que contienen material de piezas quirúrgicas enviadas a la unidad de Anatomía Patológica del “Hospital General Dr. Miguel Silva”, con resultado histopatológico de Paragangliomas Extraadrenales, teñidas con hematoxilina y eosina, durante el periodo de tiempo antes comentado.
2. Expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Paraganglioma extraadrenal.

Tamaño de la muestra:

Total de casos con diagnóstico anatomopatológico de Paraganglioma Extraadrenal, emitidos a partir del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2005.

Manejo de muestras:

De los expedientes clínicos se investigó edad y sexo de los pacientes, localización y tamaño de la lesión de cada caso; lugar de residencia, antecedentes familiares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías, hipertensión arterial, tiempo de evolución, métodos diagnósticos, tipo de tratamiento, complicaciones posquirúrgicas y evolución de la enfermedad. Se revisaron los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) y, cuando fue necesario se obtuvieron cortes adicionales para tinciones con hematoxilina y eosina y para estudio de inmunohistoquímica.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, realizado en un periodo comprendido del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2005.

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de paragangliomas extraadrenales, que fueron atendidos durante el periodo de tiempo que duro el estudio.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de feocromocitomas.
2. Pacientes con diagnósticos anatomopatológicos diversos.

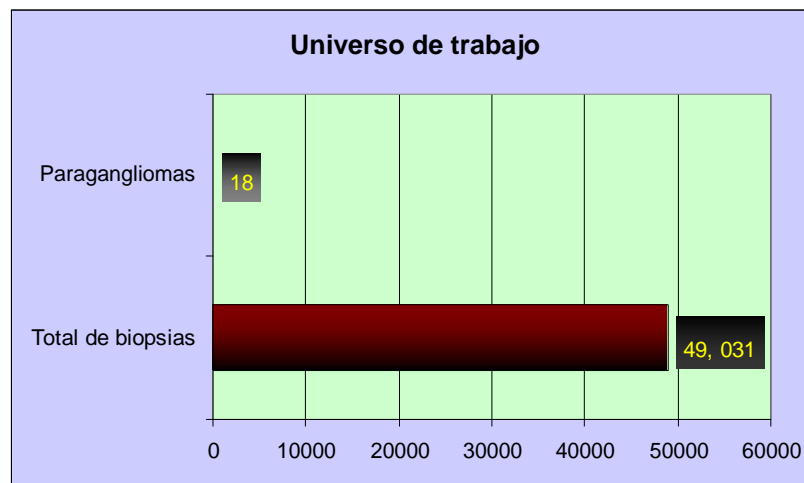
Procedimiento de captación de la información:

Se utilizaron formatos para la captación de la información. Cinco en total.

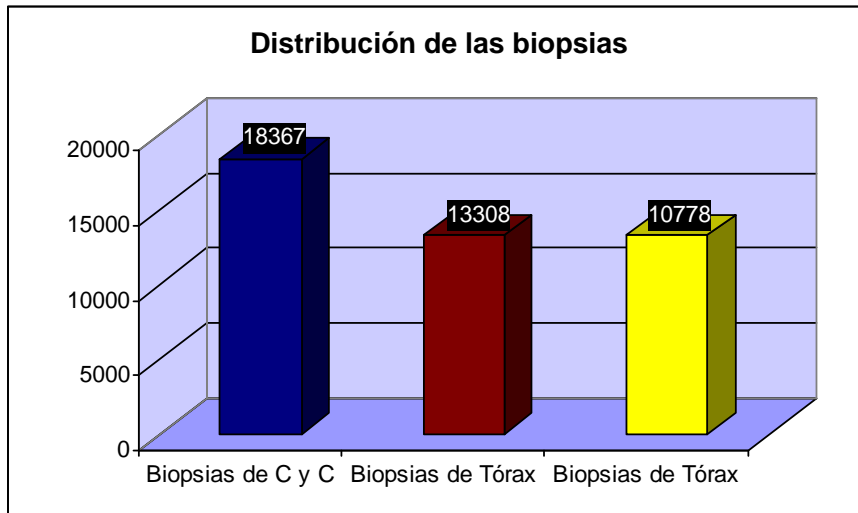
La información procedió del expediente clínico de los pacientes, de los archivos clínicos del Hospital General Dr. Miguel Silva y del Centro Estatal de Atención Oncológica, así como del archivo de patología quirúrgica del departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

RESULTADOS

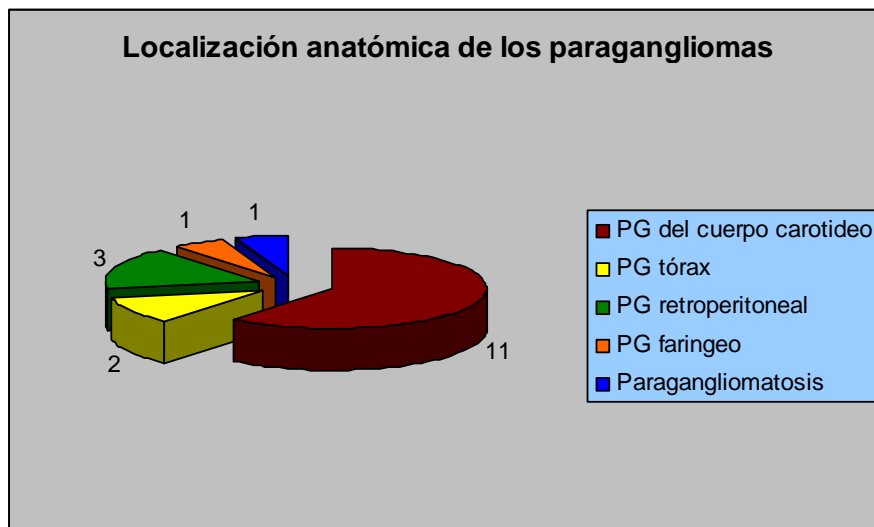
En una revisión retrospectiva, durante un periodo de 10 años y medio, que comprendió del 1° de enero de 1995, al 31 Agosto del 2005, se realizaron en el departamento de anatomía patológica del hospital general Dr. Miguel Silva, un total de 49,031 estudios histopatológicos; 17,897 (42.1%) correspondieron a biopsias de cabeza y cuello, 13,708 (30.1%) a biopsias de cavidad torácica, y 11,694 (25.7%) a biopsias de cavidad abdominal, que hacen un total de 43,299, 88.3% del total de biopsias. El 11.6% restante correspondió a biopsias de extremidades y de sitios no especificados en la solicitud, en las que no se confirmó ningún caso de paraganglioma. Se documentaron 18 casos, que representan 0.04% del total de biopsias de cabeza y cuello, cavidad abdominal y cavidad torácica. 13 Casos se localizaron en cabeza y cuello, donde un caso correspondió a una paragangliomatosis que afectó diversas estructuras craneales, entre ellas las regiones oculares y maxilares; un caso se localizó en la región faríngea con afección de la lengua; y los 11 restantes a tumores del cuerpo carotideo, 6 del lado derecho y 5 del lado izquierdo, que representan el 0.07% de las biopsias de cabeza y cuello. Se documentaron 2 paragangliomas en tejidos blandos de la pared torácica, que representan el 0.01% de las biopsias de dicha región. Y finalmente 3 paragangliomas en retroperitoneo, uno de ellos adherido a la pared vesical, que representan el 0.02% de las biopsias de cavidad abdominal (**Gráficas 1, 2, 3 y 4**).



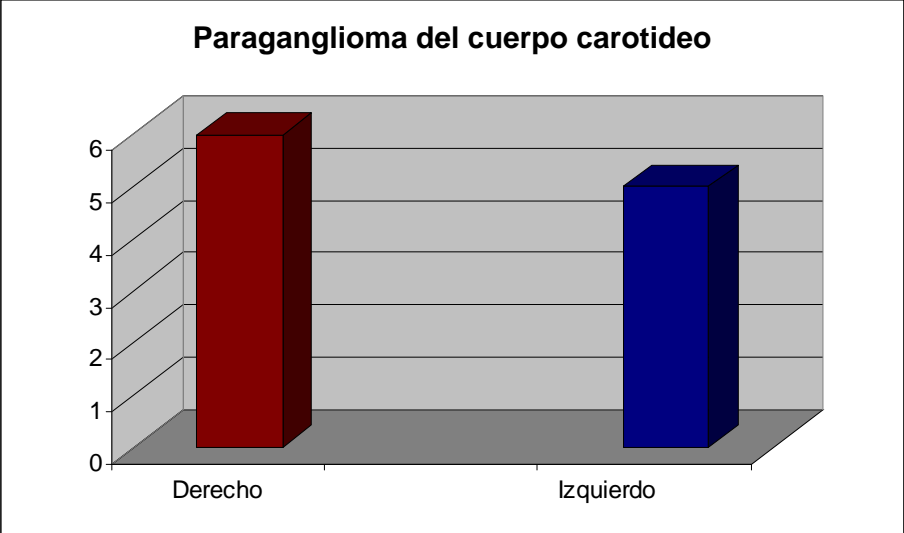
Gráfica 1.



Gráfica 2.

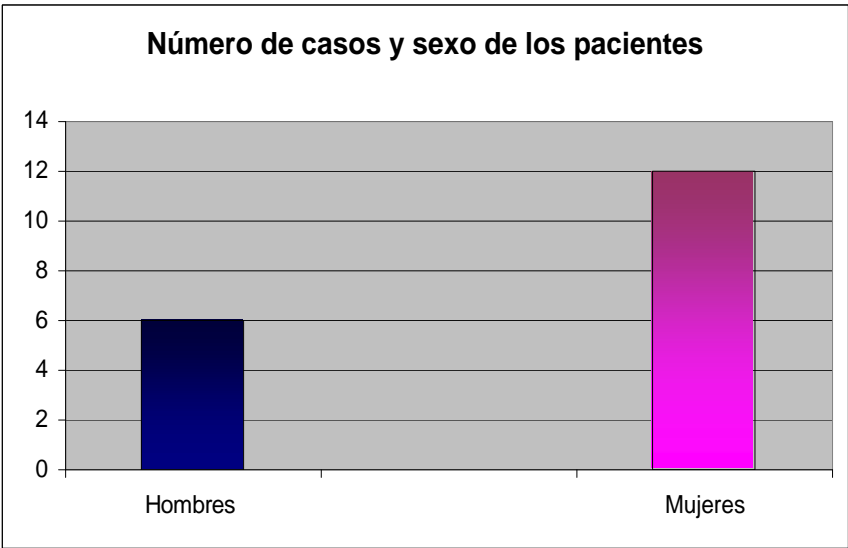


Gráfica 3.

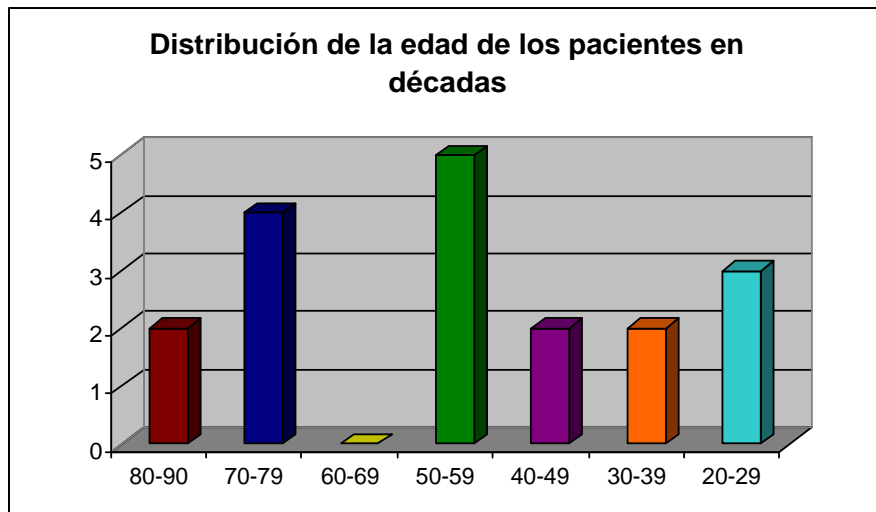


Gráfica 4.

La presentación por edad y sexo fue de la siguiente manera: 6 casos afectaron a hombres y 12 casos a mujeres, con un porcentaje de frecuencia mayor para el sexo femenino. La edad fue variable, 5 casos se encontraron en la 5ª década de vida (27.7%), 4 pacientes en la 7ª década (22%), y el resto repartidos en número de 2 en la 3ª, 4ª, y 8ª década respectivamente (11% en cada uno de ellos) (**Gráfica 5 y 6**).

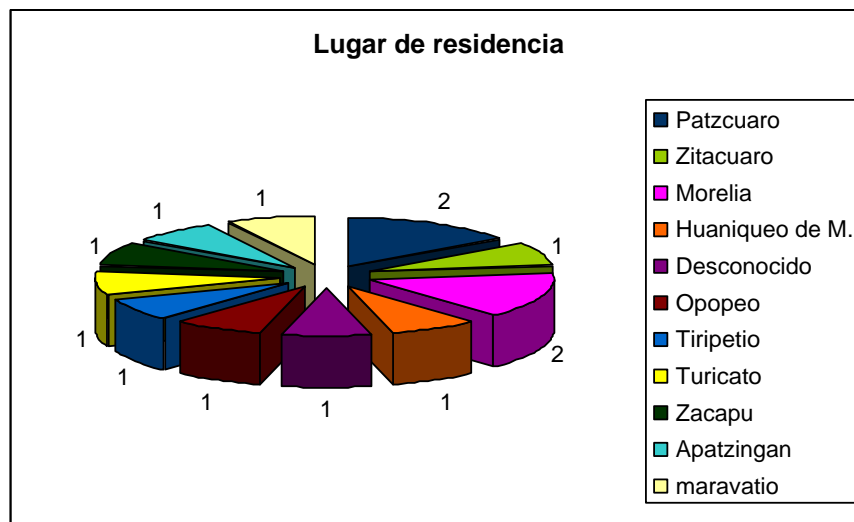


Gráfica 5.



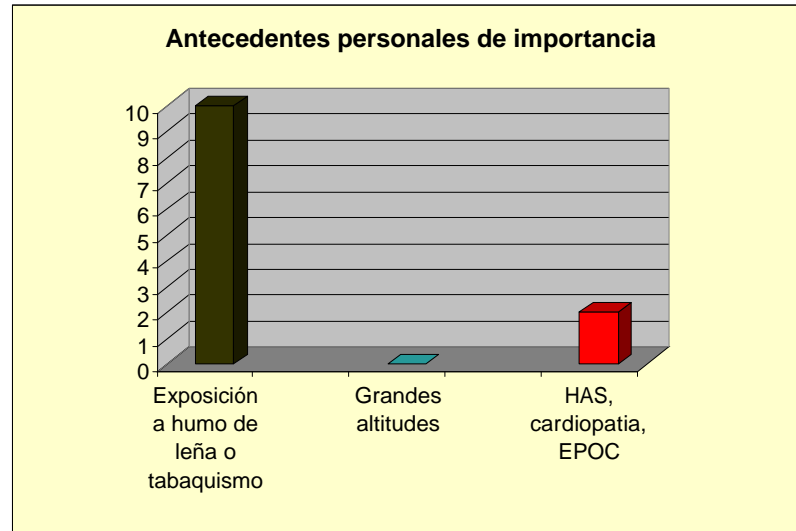
Gráfica 6.

De los casos que contaron con expediente clínico -trece- se obtuvo la siguiente información:
 La distribución de los pacientes en cuanto a origen y residencia se situó por todo el estado de Michoacán de manera dispersa (**Gráfica 7**).



Gráfica 7.

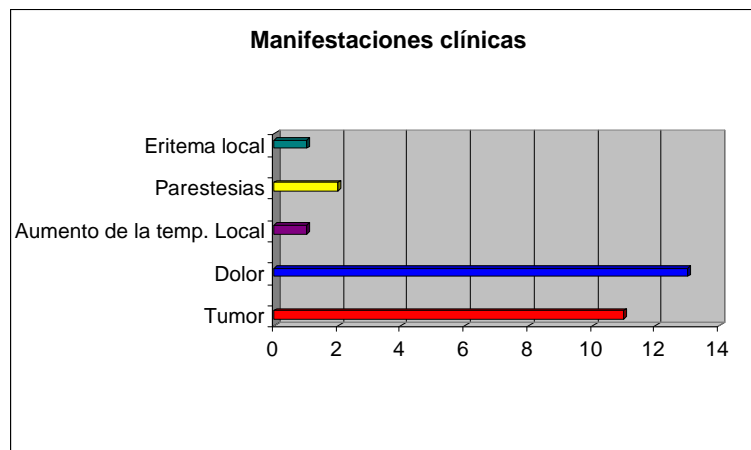
En 10 casos existió el antecedente de exposición a humo de leña y a tabaco durante largos periodos de tiempo. Esto sin necesariamente ser un factor causal de la enfermedad o estar relacionado con enfermedad pulmonar manifiesta (**Gráfica 8**).



Gráfica 8.

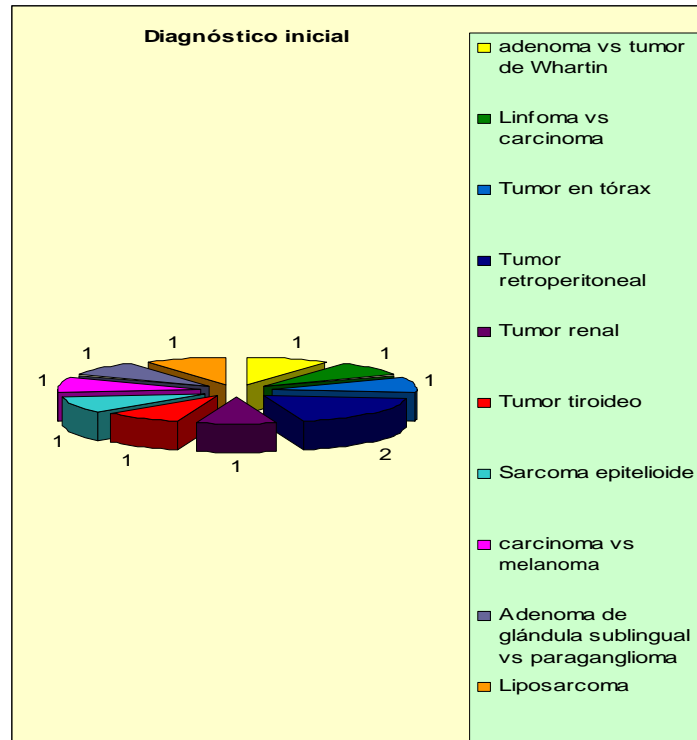
La presentación clínica fue variada (**Gráfica 9**).

11 pacientes se presentaron a la consulta médica de primera vez debido a la presencia de una masa tumoral palpable – o manifestaciones secundarias al efecto de masa tumoral sobre las estructuras vecinas-, (84.6%). Dolor en los 13 casos, que correspondió al 100% de los pacientes. 2 casos se presentaron con parestesias en la región en que se localizaba el tumor, 15.3% del total de casos. Un paciente manifestó eritema en la región cutánea en relación a la localización tumoral, y otro paciente presentó aumento de la temperatura local de dicha zona, que correspondió al 7.6% en cada caso.



Gráfica 9.

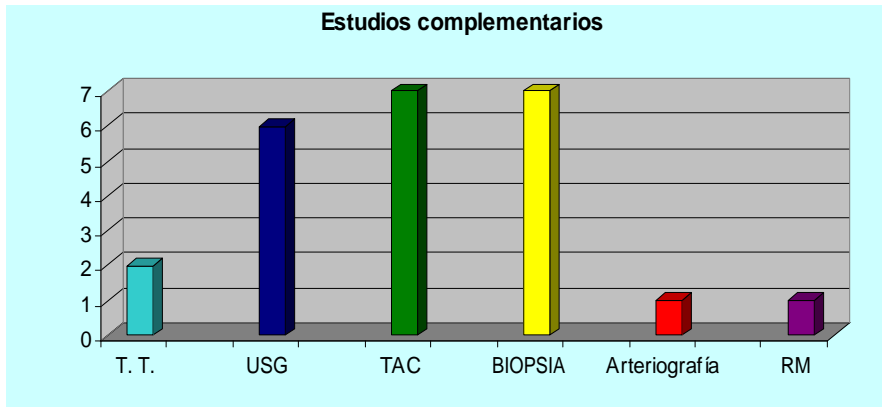
Clínicamente, antes de realizar estudios de imagen, el diagnóstico de paraganglioma fue sospechado solo en 1 caso, 10%. El resto de las pacientes tuvieron diagnósticos muy variables, tumor de estirpe indeterminada de la zona afectada, carcinoma, sarcoma, linfoma, bocio coloide, etc (Gráfica 10).



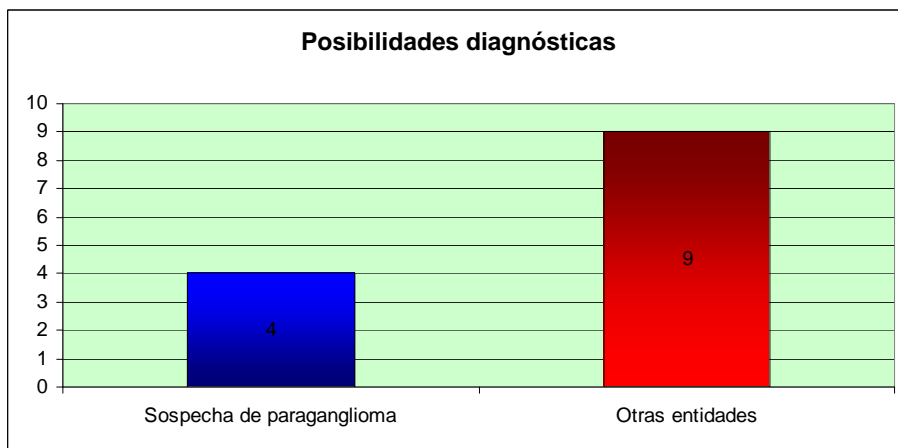
Gráfica 10.

Los estudios complementarios de imagen consistieron en los siguientes:

Tomografía axial computada en 6 casos, ultrasonido en 5 casos, toma de biopsia en 5 casos, y tele de tórax en 2 casos. Destaca que la sospecha de paraganglioma, fue hecha solo en 4 casos, la biopsia pequeña o la BAAF por ser poco o no representativa de la lesión no contribuyó al diagnóstico. El ultrasonido en 2 casos, la resonancia magnética en un caso, y la arteriografía en 1 caso más –en tumores del cuerpo carotideo- orientó al diagnóstico, que representan el 15.38% y 7.6% respectivamente (Gráfica 11 y 12).

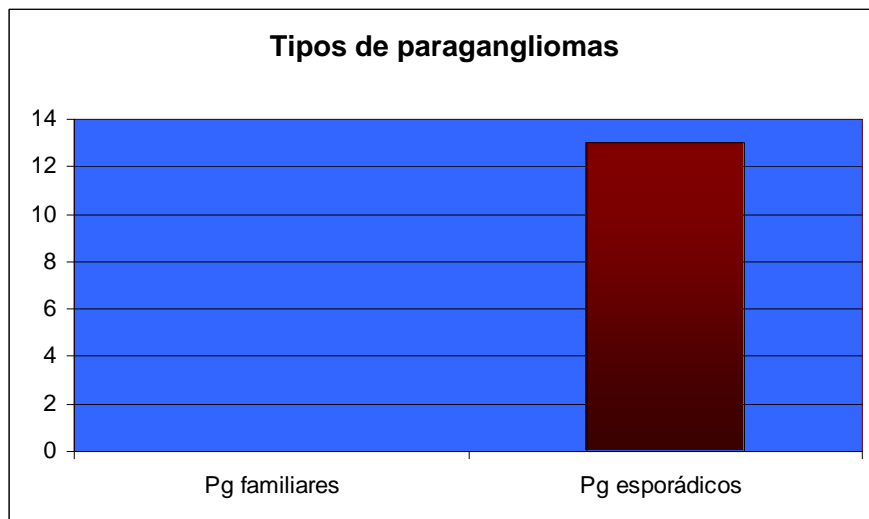


Gráfica 11.



Gráfica 12.

Todos los casos correspondieron a la forma esporádica, 100% de los pacientes. No hubo ningún caso familiar, 0% (**Gráfica 13**).



Gráfica 13.

Las dimensiones de los tumores fueron variables, 7 casos median entre 2 y 4cm, estos fueron los de menor tamaño que conformaron el 38.8% del total; y +20cm los dos mas grandes que se localizaron en retroperitonéo, que representan el 10%. El resto de los tumores se encontraba entre estos dos extremos (Tabla 1).

2-4		5-9		10-19		+20		Total	
<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
7	38.8	8	44.4	1	5.5	2	11.1	18	100

TABLA 1. Tamaño tumoral.

El aspecto macroscópico se detalla en la tabla 2. En ningun caso existió un componente de necrosis tumoral, 0%. En 11 casos se observaron áreas de fibrosis y en 8 áreas de hemorragia, 61% y 44.4% respectivamente. (Fig. 1, 2, 7 y 8).

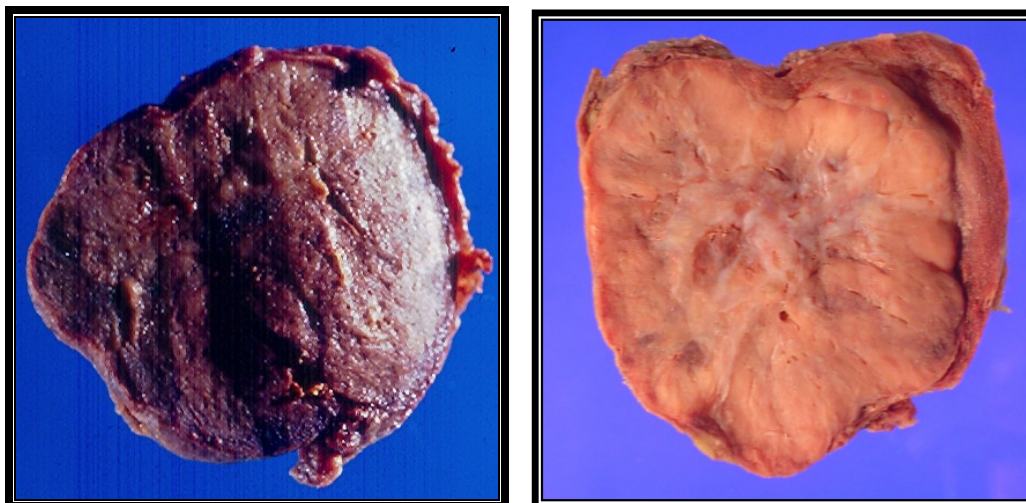


Fig. 1 y 2. Aspecto macroscópico de dos paragangliomas del cuerpo carotideo. En la fotografía derecha se observa una superficie de corte nodular, con áreas centrales de aspecto fibroso. En la fotografía izquierda la superficie de corte muestra áreas sólidas de aspecto granular.

Caso	Necrosis	Hemorragia	Fibrosis	Mitosis	Invasión	Atipia	Comportamiento
1	No	Si	Si	No	No	2	Benigno
2	No	No	No	No	No	2	Benigno
3	No	No	No	No	No	1	Benigno
4	No	No	Si	No	No	2	Benigno
5	No	No	Si	Si	No	2	Benigno
6	SI	Si	No	No	No	1	Benigno
7	No	Si	Si	No	No	2	Benigno
8	No	No	No	No	No	0	Benigno
9	No	Si	Si	No	Si	1	Maligno
10	No	No	Si	No	No	2	Benigno
11	No	Si	Si	No	No	0	¿?
12	No	Si	Si	No	No	2	Benigno
13	No	No	No	No	No	2	¿?
14	No	No	Si	No	Si	1	Benigno
15	No	No	Si	No	No	2	¿?
16	No	Si	No	No	No	1	¿?
17	No	No	No	No	No	0	¿?
18	No	Si	Si	No	Si	2	Maligno

Tabla 2. Aspectos macroscópico e histológico, y su correlación con el comportamiento biológico tumoral.

Necrosis, hemorragia, fibrosis: Evaluación macroscópica y microscópica. Mitosis: 0 (1) / 1-5 (2) / 6-10 (3) / +10 (4) por cada campo de alto poder. Invasión: a cápsula, tejidos blandos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, perineural. Atipia celular (relación núcleo citoplasma incrementada, pleomorfismo celular, hiper cromasia nuclear, nucleolo visible), 0-ausente, 1-leve, 2-moderado, 3, acentuado.

No existió un patrón arquitectural predominante (**Tabla 3**). En todos los casos el patrón arquitectural en “zellballen” estuvo presente en el 100% de los casos, mezclado con un patrón sólido en 9 casos y con áreas fusocelulares en 5 casos, 50% y 27.7% respectivamente (**Fig. 3, 4, 5 y 6**).

Patrón histológico 2			
Caso	Zellballen	Sólido	Fusiforme
1	+	-	-
2	+	-	-
3	+	-	+
4	+	+	-
5	+	-	+
6	+	+	+
7	+	-	-
8	+	+	-
9	+	-	-
10	+	+	-
11	+	-	-
12	+	-	-
13	+	+	-
14	+	+	+
15	+	-	-
16	+	+	-
17	+	+	-
18	+	+	+

Tabla 3. Patrón arquitectural de los tumores.

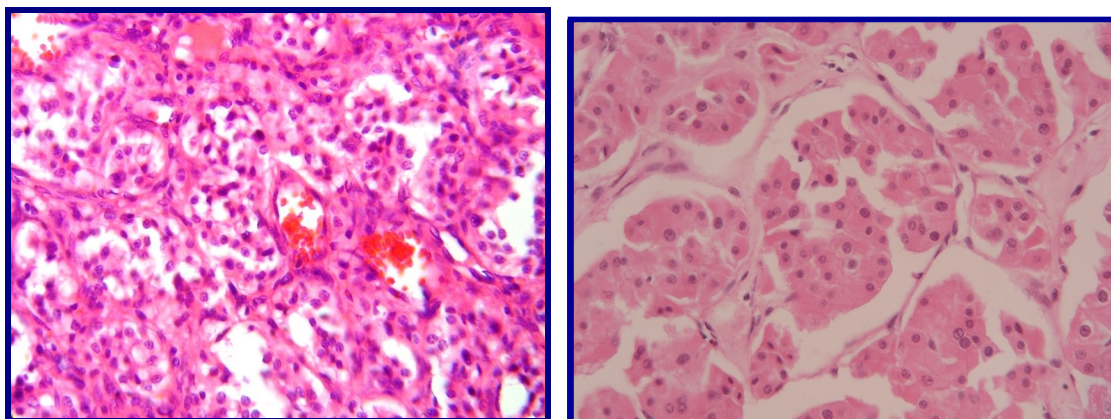


Fig. 3 y 4. Aspectos histológicos de 2 paragangliomas del cuerpo carotideo en el que se observa el clásico patrón en zellballen. (H-E 10X y 40X).

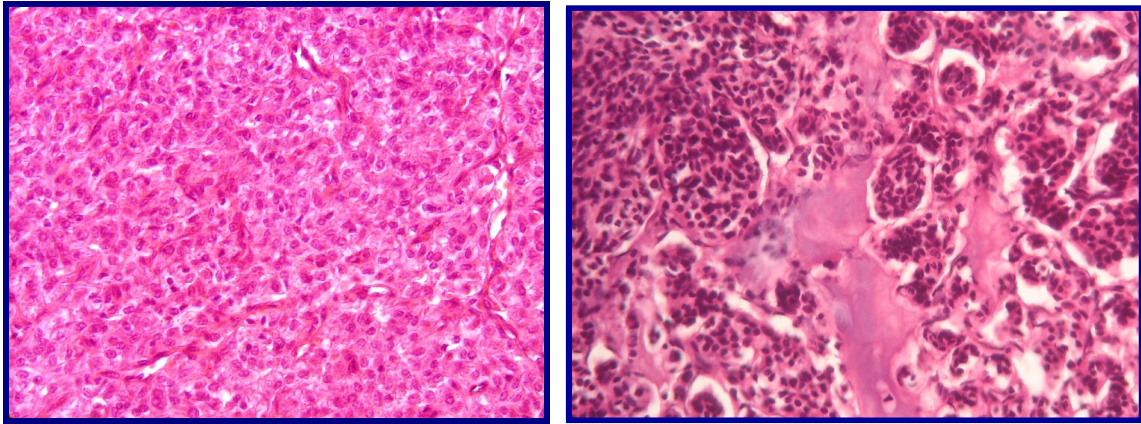


Fig. 5 y 6. En la imagen de la izquierda se observan áreas predominantemente sólidas de un paraganglioma del cuerpo carotideo. En la imagen de la derecha se observan células de aspecto fusiforme agrupadas en nidos, correspondiente a una paragangliomatosis orbitaria (H-E 10X).

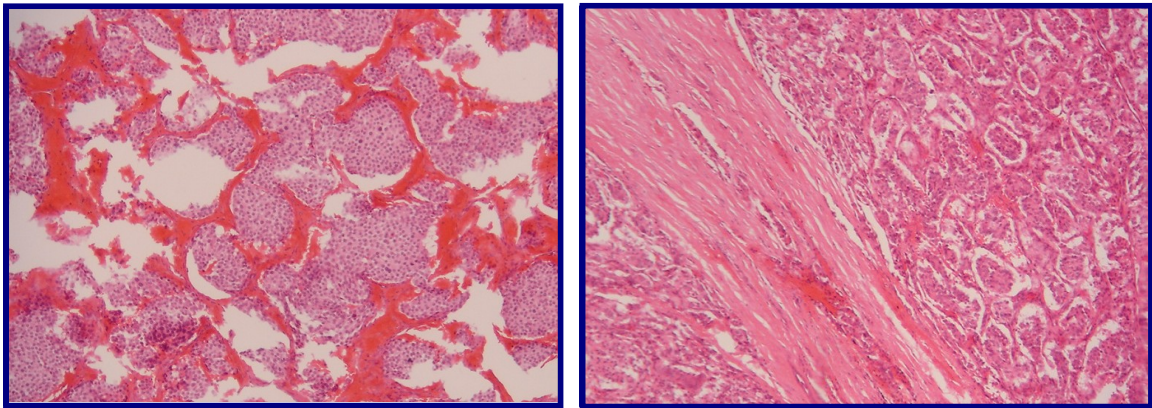


Fig. 7. Extravasación eritrocitaria que delimita los nidos celulares del tumor (H-E 10X).

Fig. 8. En el centro de esta imagen una gruesa banda de fibrosis atraviesa al tumor (H-E 4X).

Solo en un caso fue posible observar abundantes figuras de mitosis, 5.5% del total de casos. La atipia citológica en grados variables (**Fig. 9**), estuvo presente en 15 casos, que correspondió al 83%.

En dos casos se demostró invasión a estructuras vecinas, -un caso de paragangliomatosis orbitaria y un caso de paraganglioma del cuerpo carotideo, se consideró la invasión como el único criterio para denominarlos malignos. Siendo la incidencia de malignidad de 11%.

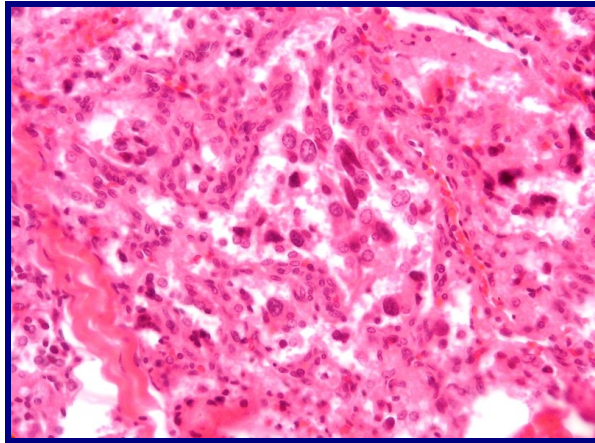


Fig. 9. Patrón organoide de células tumorales grandes, pleomórficas, separadas por un estroma fibrovascular (H-E 40X).

El patrón inmunohistoquímico realizado (**Tabla 4**) evidenció que las células principales (tipo I), mostraron una intensa positividad para la cromogranina y en menor grado para la enolasa neuronal específica. La sinaptofisina aunque fue positiva en todos los casos, lo hizo en grados de intensidad variables. La PS-100 resultó útil para demostrar la presencia de las células sustentaculares (tipo II), con grados variables de inmunopositividad (**Fig. 10 y 11**).

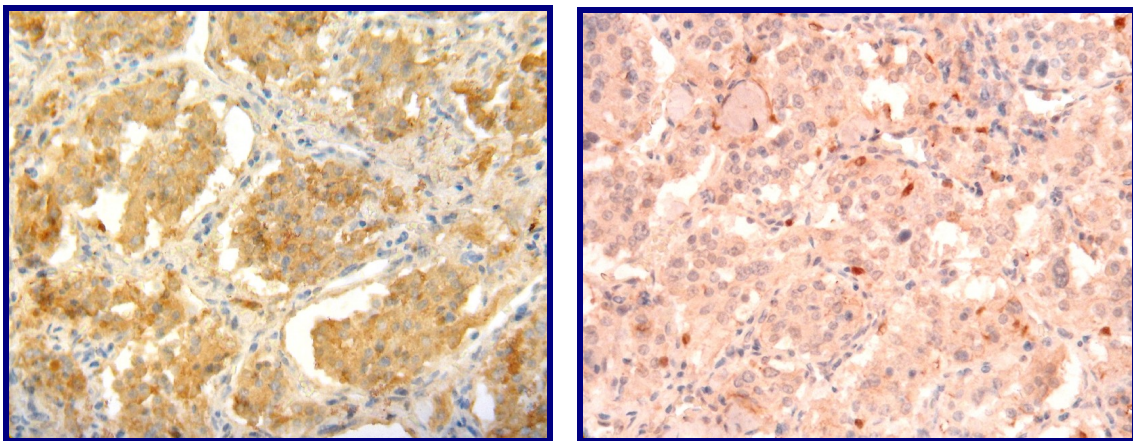


Fig. 10 y 11. Detección inmunohistoquímica con anticuerpos contra cromogranina (imagen izquierda) en la que es posible observar la intensa positividad para las células principales, las cuales se disponen en el centro de los nidos, y contra PS-100 (imagen derecha) en la periferia de estos. (40X).

Patrón inmunohistoquímico								
Caso	Cromogranina		ENE		Sinaptofisina		PS-100	
1	+++	3	+++	3	++	2	++	2
2	+++	3	++	2	+++	3	++	1
3	++	3	++	2	+++	3	++	2
4	++	3	++	2	++	2	++	2
5	++	3	+	3	++	2	++	3
6	+++	2	++	2	++	2	++	1
7	+	3	+	3	+	2	+	2
8	+++	3	+++	3	++	2	++	1
9	++	3	++	2	++	2	++	1
10	+	3	++	2	++	2	++	2
11	+	2	++	3	+	2	+++	1
12	++	3	++	2	++	2	++	1
13	+	3	++	2	+	3	++	2
14	++	3	++	3	++	2	+	3
15	++	3	+++	3	+	2	++	2
16	++	3	++	2	++	2	++	2
17	+++	3	+++	3	+	2	++	3
18	++	2	+	2	++	2	+++	1

Tabla 4. Características inmunohistoquímicas de 18 paragangliomas y su correlación con el comportamiento biológico tumoral.

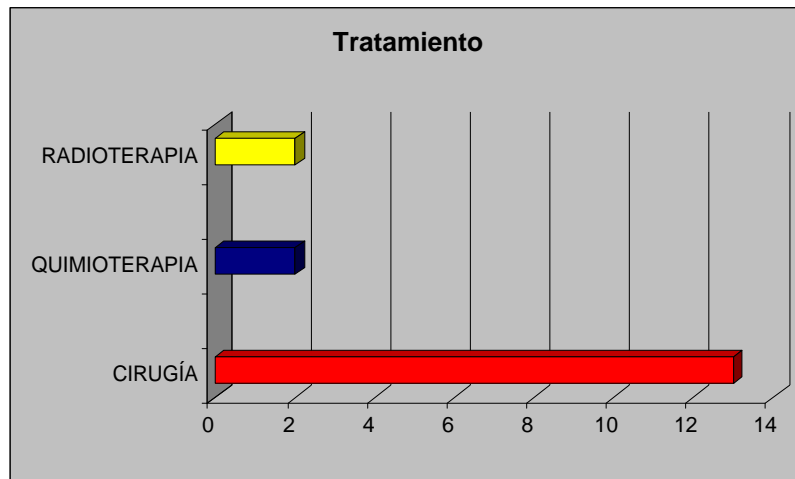
Valoración citoplásmica: (-) negativa, (+) débil, (++) moderado, (+++) fuerte.

1 = Escasas células (menos de una célula por campo de alto poder), 2 = moderado número de células + (hasta 25% de células) 3 = alta proporción de células + (+25% de células).

El tratamiento de elección para todos los casos fue la cirugía, que represento el 100%.

En el postoperatorio el diagnóstico se sospecho en 2 casos mas –tumores del cuerpo carotideo-.

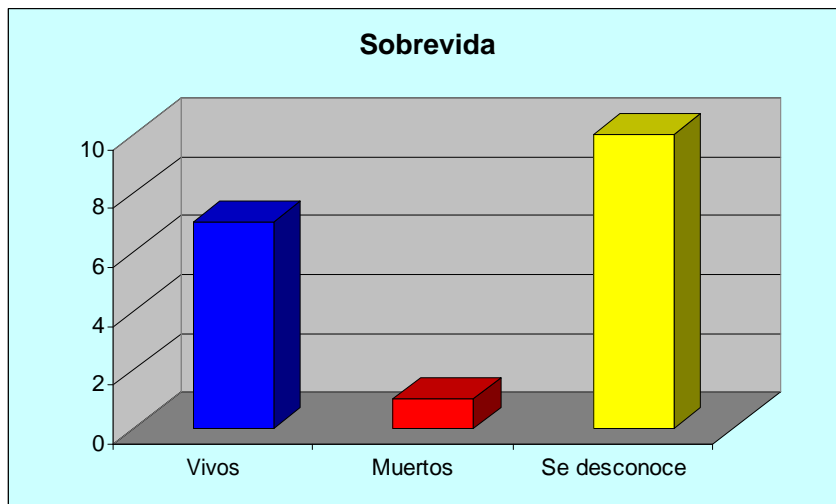
Una vez que se emitió el diagnóstico en base al estudio histopatológico, 2 pacientes recibieron quimioterapia -adyuvante, que correspondió 11%. Y radioterapia en un paciente, 5.5% (**Gráfica 15**).



Gráfica 15.

La sobrevida se consideró de la siguiente manera:

7 pacientes se encuentran vivos y sin señales de actividad tumoral, 38.8% del total. En 10 casos se desconoce la evolución, debido a que los pacientes no han regresado a consulta y por que no se contó con el expediente clínico, lo que representa el 55.5%. Solo un paciente murió debido a recurrencia tumoral despues de 1 año del diagnóstico inicial por un tumor del cuerpo carotideo, que representó el 5.5% del total (**Gráfica 14**).



Gráfica 14.

DISCUSIÓN

El estudio de los paragangliomas en el momento actual deja muchas interrogantes. Localizaciones poco habituales se encuentran plasmadas en la literatura. En este estudio se encontró que dos paragangliomas tuvieron localizaciones en tejidos blandos en la región torácica, localizaciones que no han sido descritas en ninguna publicación, determinar el origen o vecindad de los pacientes, lleva a formular hipótesis (como en los casos de los tumores del cuerpo carotideo en el que algunos autores suponen un mayor riesgo para el desarrollo de estos, en pacientes que viven a grandes altitudes ⁵) que pueden quedar alejadas de la realidad, y además no fue el motivo de este trabajo.

Un estudio grande sobre paragangliomas ⁶² que fue llevado a cabo en la clínica Mayo durante un periodo de estudio de 20 años, reporta 236 casos, con un predominio por el sexo femenino (60%) y con un promedio de edad de 47 años, 204 se localizaron en cabeza y cuello (67%), 117 correspondían a tumores del cuerpo carotideo, en los que la presentación clínica fue dominada por síntomas por efectos de masa local, y en los que solo 4% fueron funcionales; el resto de los tumores -93 casos- se localizaron en cavidad torácica y abdominal, de los que el 43% fueron funcionales, con manifestaciones clínicas secundarias a catecolaminas circulantes. El 89% de los casos fueron tratados mediante cirugía. 28 casos fueron considerados malignos, al presentar recurrencias y persistencia de la enfermedad despues de 3.5 años de seguimiento, los cuales en su mayoría consistieron de paraganglioma yugular, paraganglioma del cuerpo carotideo y paragangliomas mediastinales.

En otro estudio realizado por tres centros hospitalarios Iraníes ⁶³, con un lapso de 16 años (1985-2001), se encontraron 97 paragangliomas del cuerpo carotideo, con un predominio por el sexo femenino (67%), con una edad media de presentación de 40 años, la manifestación principal fue la de una masa en cuello en todos los casos (100%), y dolor en 13 de ellos (13%), en 38 casos el tumor media mas de 5cm, y en las 59 restantes menos de 5cm. El método diagnóstico más útil fue la angiografía, la que ayudo al diagnóstico en 25 casos, la biopsia a cielo abierto en 11 casos y la TC en 9 casos. Todos los casos fueron tratados mediante cirugía. Y solo 3 tuvieron un comportamiento maligno despues de un seguimiento de 16 años.

Un estudio más realizado en una población brasileña ⁶⁴, en un periodo comprendido de 1977 a 1995, reporta 8 paragangliomas del cuerpo carotideo, con un predominio por el sexo femenino (87%), y una edad promedio de presentación de 39.5 años. El tamaño tumoral fue de más de

5cm (50%) en 4 casos y con menos de 5cm (50%) el resto de ellos. 7 casos (87.5%) manifestaron masa cervical, y un caso (12.5%) pérdida de peso y otalgia. El estudio inmunohistoquímico fue útil para confirmar el diagnóstico en todos los casos. El 100% de los tumores presentaron intensa inmunopositividad para cromogranina y PS-100. No hubo ningún caso maligno.

Un estudio llevado a cabo en el Hospital general de la ciudad de México ⁴, reporta 25 casos de paragangliomas en un lapso de 1980 a 1998, con un predominio por el sexo femenino (88%), y una edad media de presentación a los 52 años. La manifestación clínica principal fue la de una masa tumoral cervical dura en 18 pacientes (72%), y el resto manifestó cefalea, isquemia cerebral transitoria, hipertensión arterial leve, algiacusia e hipoacusia. 20 casos (80%) correspondieron a tumores del cuerpo carotideo, y el resto a paragangliomas del vago, paraganglioma timpánico y paraganglioma nasofaríngeo. El rango del tamaño tumoral fue de 4 a 8cm. Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica. Con un seguimiento de 8 meses a 17 años solo un paciente tuvo recurrencias 8 años después de la cirugía. No hubo enfermedad metastásica en ninguno de ellos.

En un estudio poco más amplio de paragangliomas carotideos, llevado a cabo en una población austriaca ⁶⁵, con un periodo de 1962 a 1995, se encontraron 24 pacientes con 28 tumores, con un predominio en el sexo femenino (58.3%) y una edad promedio de presentación de 51 años. 13 pacientes (54%) presentaron una masa palpable local dolorosa. La sospecha clínica permitió el diagnóstico correcto en muchos pacientes, sin embargo diagnósticos erróneos al inicio fueron hechos en 7 pacientes, desde neoplasias malignas (linfoma, carcinoma de tiroides) a entidades benignas distintas (linfadenitis, quiste broncogénico). El método diagnóstico más útil fue la angiografía permitiendo el diagnóstico en 19 pacientes (80%). El tamaño tumoral fue variable con un rango de 1.5-7cm. Todos los pacientes fueron manejados mediante cirugía. En tres pacientes existieron recurrencias después de 2 meses de la cirugía inicial.

En nuestro estudio, que abarcó un periodo de tiempo de 10 años, se encontraron 18 paragangliomas, todos ellos correspondientes a la forma esporádica, su localización preferencial fue en cabeza y cuello, con 13 casos, 11 de ellos correspondieron a paragangliomas del cuerpo carotideo (61%), una paragangliomatosis orbitaria (5.5%), y un paraganglioma en faringe con afección de la lengua (5.5%), el resto se localizaron en cavidad torácica y retroperitoneo. De los paragangliomas de cabeza y cuello, el tumor del cuerpo carotideo es el más común, representa

del 60 al 70% de estos tumores. Son neoplasias benignas. Algunos de ellos, representan ejemplos exagerados de cambios hiperplásicos bien conocidos, secundarios a exposición prolongada de estimulación hipóxica severa ². Es conocido que en los habitantes de los Andes peruanos que viven a 4300 metros de altura, factor que favorece el desarrollo del tumor del cuerpo carotideo, esta lesión es 10 veces mas frecuente comparado con los que viven a nivel del mar ⁴. En nuestro estudio la situación geográfica de los pacientes no parece haber influido en el desarrollo de estos tumores.

En relación a la paragangliomatosis orbitaria, esta localización es uno de un gran número de sitios anatómicos en los que la existencia de tejido paraganglionar normal no ha sido documentada en seres humanos. Establecer un perfil clínico y patológico de paragangliomas orbitarios es difícil dado que algunos casos tienen información patológica limitada. Algunos tumores deberían ser reclasificados como sarcomas alveolares de partes blandas., un importante tumor para considerar en el diagnóstico diferencial. Otros tumores para considerar en el diagnóstico diferencial incluyen tumores carcinoides ⁵. La confirmación mediante el estudio de inmunohistoquímica es de suma importancia, misma que fue punto clave en el caso que nos toco observar.

En el caso de los paragangliomas retroperitoneales, del 10 al 20% presentan una localización extraadrenal, y menos del 1% tienen una localización vesical ³², surgen de células de la cresta neural distribuidas a lo largo de la aorta abdominal en asociación con la cadena ganglionar simpática ¹⁹, uno de los sitios más frecuentes de origen es el órgano de Zuckerkandl (en el origen de la arteria mesentérica superior) ^{1, 21}. Los paragangliomas extraadrenales retroperitoneales son funcionalmente activos ²¹, asociados al sistema simpático ³³, producen gran cantidad de catecolaminas ²¹, en muchos casos noradrenalina y dopamina ³³, y son responsables de manifestaciones clínicas como la hipertensión arterial ²¹, masa abdominal y dolor ²². Otros síntomas menos frecuentes son palpitaciones, cefalea pulsátil, diaforesis, temblor y crisis miccionales. La presentación de esta sintomatología es paroxística en aproximadamente un 50% de los casos, existiendo intervalos asintomáticos ³⁴. Los paragangliomas asociados al sistema parasimpático son inactivos endócrinológicamente ³³, la sintomatología se deriva de la localización, crecimiento y expansión tumoral, el síntoma más frecuente es el dolor y la presencia de una masa abdominal. Otras manifestaciones son el dolor lumbar, la hematuria y la compresión de la arteria renal, lo que puede originar hipertensión arterial a pesar de no ser secretores ³⁴. Lo más frecuente es que los retroperitoneales tengan un comportamiento

biológico más agresivo que los localizados en otros sitios; en algunas series la frecuencia de paragangliomas malignos llega a ser hasta de 50%. En nuestro estudio ningún paraganglioma fue funcional, y solo un caso –de tres que se presentaron en esta localización- tuvo un comportamiento maligno.

Los paragangliomas retroperitoneales ocurren de manera esporádica, aunque se han descrito formas familiares, y asociados a síndromes de neoplasias endocrinas múltiples ^{21, 33}, neurofibromatosis, enfermedad de Von Hippel-Lindau, o formando parte de la clásica tríada de Carney, que incluye condroma pulmonar, leiomioma gástrico y paraganglioma extraadrenal. También ha sido descrita en la bibliografía la coexistencia con otros tumores, entre ellos el carcinoma de células aviculares y el adenocarcinoma de colon. Las técnicas de diagnóstico por imagen son fundamentales para la localización del tumor y para demostrar su relación con estructuras vecinas. Éstas incluyen la ecografía abdominal, TC, RMN, arteriografía y urografía de eliminación ³⁴. En manos experimentadas, la cirugía laparoscópica para feocromocitomas y paragangliomas retroperitoneales extraadrenales es viable y segura, y no incrementa el riesgo específico asociado a la cirugía ²⁰. Existe una probabilidad del 10-50% de recurrencias después de la escisión quirúrgica, y cerca del 10% desarrollan metástasis ³³. Cabe mencionar que los métodos de imagen utilizados en nuestros casos localizados en este sitio fueron la tomografía computada y la resonancia magnética, los cuales no definieron el diagnóstico preoperatorio. Los paragangliomas en estos lugares deben ser considerados en el diagnóstico diferencial con tumores óseos metastásicos o bien cuando existen disturbios sensoriales en piernas y dolor en espalda baja ²².

En relación a la edad promedio de presentación, esta fue de 52.5 años (rango 24-81). La principal manifestación en todos los casos fue la de una masa tumoral palpable o consecuencias del efecto de masa sobre estructuras vecinas (100%). Los métodos de imagen diagnóstica más útiles fueron la TC, la RM, y la angiografía, permitiendo el diagnóstico correcto en 4 casos de paragangliomas del cuerpo carotideo, el resto de los tumores fueron diagnosticados hasta que se realizó la cirugía y el estudio histopatológico.

En relación a la utilidad de la BAAF, cabe mencionar que el correcto diagnóstico puede ser difícil con la sola evaluación citológica. Y la correlación con los hallazgos histológicos aseguran un acertado diagnóstico ^{2, 3}. En nuestro estudio se realizó este procedimiento en 2 pacientes, con resultados insatisfactorios.

El tamaño tumoral fue variable, con dimensiones de 2 a 23cm. Los de mayor tamaño se localizaron en retroperitoneo. El aspecto macroscópico fue semejante a lo descrito en la

literatura ^{3, 4}. El patrón histológico arquitectural más común es el de cordones o trabéculas celulares anastomosadas. Pueden agruparse en nidos y ocasionalmente tener un patrón de crecimiento sólido o difuso ^{1, 3}. En nuestra serie, los aspectos histológicos fueron interesantes, todos los casos mostraron el clásico patrón en “zellballen”, algunos de ellos mezclando este patrón en nidos con áreas sólidas y con áreas fusocelulares.

Las células argentafines de los paragangliomas pueden demostrarse con técnicas de inmunohistoquímica, tales como: Enolasa neuronal específica, Sinaptofisina, Cromogranina, Serotonina, Somatostatina ¹.

Generalmente son siempre negativos para citoqueratina ¹. Si el resultado de la inmunohistoquímica no es interpretado en el contexto clínico y morfológico, la falla para reconocer que los paragangliomas extraadrenales pueden ser ocasionalmente reactivos con anticuerpos anticitoqueratinas puede conducir a su confusión con carcinomas metastásicos ⁴⁵.

Tanto los feocromocitomas como los paragangliomas extraadrenales pueden también contener hormonas peptídicas, incluyendo neuropéptido Y (64%), sustancia P (36%) calcitonina (21%) y leu- y met-enkefalina (70%). Varios estudios indican que la determinación de niveles circulantes de neuropéptido Y en el diagnóstico y monitoreo de pacientes con estos tumores ⁵⁶.

En un estudio llevado a cabo por Wang y col., la proteína pS2, quien fue inicialmente descrita en la línea celular de carcinomas de mama humano MCF-7, y que correlaciona con la presencia de receptores de estrógenos, fue detectada en tumores neuroendócrinos con receptores de estrógenos negativos, en 12 de 21 feocromocitomas y en 6 de 13 paragangliomas del cuerpo carotideo, dicha proteína parece participar en la patogénesis y progresión de algunos tumores neuroendócrinos en una vía independiente de estrógenos, y puede ser detectada mediante estudios de inmunohistoquímica ⁵⁸.

Aun cuando las tinciones convencionales en H-E permitieron el diagnóstico en la totalidad de los casos, la utilidad de las tinciones inmunohistoquímicas fue de gran valor confirmatorio.

Este método se realizó en todos los casos de nuestro estudio, la cromogranina fue positiva en todos ellos, así como la enolasa neuronal específica y en menor grado la sinaptofisina, que confirmaron la abundancia de células principales (tipo I). La PS-100 fue positiva en grados variables en todos los casos para confirmar la presencia de las células sustentaculares (tipo II) en la periferia de los nidos “zellballen”. En nuestro estudio la cromogranina y la PS-100 fueron las de mayor eficacia. En un caso el diagnóstico fue difícil, teniendo que llegar hasta las tinciones de inmunohistoquímica para confirmarlo. En la actualidad se investigan nuevos marcadores inmunohistoquímicos que sean útiles para confirmar el diagnóstico de

paragangliomas. En un estudio realizado por Tadros y col., muestran la eficacia de la Galanina, un neuropéptido involucrado en diversos efectos reguladores en el sistema nervioso central y periférico, útil por su inmunorreactividad en paragangliomas y feocromocitomas, y no inmunorreactivo en tumores carcinoides ⁴⁹.

La microscopía electrónica no se realizó en ningún caso, pero es importante mencionar que su utilidad es muy similar a la de la inmunohistoquímica para el reconocimiento de paragangliomas. La presencia de gránulos neurosecretorios de núcleo denso, interdigitaciones de procesos citoplásmicos, hendiduras nucleares, inclusiones citoplásmicas, entre otras características, son elementos que identifican a estos tumores ^{2, 6, 43}.

Existe consenso en que los paragangliomas del cuerpo carotideo son el tipo más frecuente de tumores originados de tejido paraganglionar, el predominio por el sexo femenino parece repetirse en muchas series, y la presentación en la edad adulta también es constante. Desde el punto de vista de métodos de imagen útiles para el diagnóstico, la literatura parece apoyarse más en la angiografía de la arteria carótida para identificar a paragangliomas del cuerpo carotideo, US doppler, RM, y más recientemente la TC combinada con análogos de la somatostatina ha permitido la identificación de paragangliomas en sitios diferentes ^{40, 54}.

El tratamiento de primera línea para estas neoplasias es la cirugía ⁵. En 1880, Reigner intentó una escisión de un tumor del cuerpo carotideo, sin embargo la primera intervención quirúrgica exitosa de un tumor del cuerpo carotideo es atribuida a Marchand en 1891 y Scudder en EEUU en 1903. Las complicaciones asociadas con la resección quirúrgica de un tumor del cuerpo carotideo incluyen: déficit o lesión de nervios craneales (18-44% de los casos), mortalidad perioperatoria (-1-29%), y derrame cerebral perioperatorio (0-1%) ⁵³.

Otras modalidades de tratamiento incluyen:

Embolización preoperatoria cuyo objetivo es la disminución en la vascularidad y tamaño tumoral, con un consecuente decremento en la pérdida de sangre intraoperatoria y cuyo éxito es estimado en cerca del 80%. Este procedimiento ha sido aclamado por muchos investigadores como una herramienta adjunta útil en el manejo quirúrgico de paragangliomas ³⁹. Sin embargo para otros autores su utilidad es limitada por la compleja anatomía vascular y localizaciones desfavorables ^{36, 45}. En un estudio hecho por Giansante y col., la inyección intralesional de

cianocrilato mediante perforación directa, puede resultar un procedimiento factible, seguro y efectivo ³⁷.

La radioterapia esta indicada en casos donde la morbilidad quirúrgica pone en riesgo la vida del paciente. También puede ser complementaria a la cirugía, en lesiones resecaadas parcialmente o que invaden la cavidad craneana como algunos paragangliomas del vago o del glomus yugular ¹⁵. La terapia con radiación puede hacer más lenta la progresión de la enfermedad en estos pacientes ¹⁷. La dosis varía de 3,500 a 4,500Gy, con un control local de la lesión entre un 80 a 90% ¹⁵. Algunos autores consideran a la radioterapia como el método terapéutico de elección para los casos malignos, al tener una menor morbilidad, en comparación al procedimiento quirúrgico, siendo este último una opción de rescate ¹⁸. Un estudio llevado a cabo por Hall y col., muestra la poca eficacia de este procedimiento para el control de la secreción de catecolaminas en paragangliomas funcionales. En donde la cirugía parece tener mejores resultados ⁵⁰.

La quimioterapia con base en 5-fluoruracilo y cisplatino se ha empleado poco en estas lesiones, sobre todo en casos con metástasis con resultados variables y poco alentadores ¹⁵.

Lo incierto del pronóstico y la posibilidad de la recurrencia local de los paragangliomas incluso despues de un periodo largo de tiempo enfatiza la importancia de la resección quirúrgica con o sin terapia adyuvante y con seguimiento a largo plazo es obligatorio ³⁸.

En nuestra serie todos los pacientes fueron tratados mediante cirugía (100%), dos recibieron quimioterapia adyuvante (11%) y uno mas radioterapia (5.5%). Solo un paciente murió debido a recurrencia tumoral despues de 1 año del diagnóstico inicial, por un tumor del cuerpo carotideo, que representó el 5.5% del total. Ningun caso presento complicaciones postquirúrgicas.

Es importante mencionar que en pacientes estudiados por masas tumorales cervicales, se debe incluir en el diagnóstico diferencial a estas neoplasias, tanto desde el punto de vista clínico como anatomopatológico, ya que aunque raras, y generalmente benignas, a menudo tienen un comportamiento localmente agresivo, el diagnóstico preoperatorio es importante para advertir al cirujano de la posibilidad de hemorragia severa y daño a la arteria carótida ². Su reconocimiento además, es de gran valor para que durante la cirugía, se realice su completa extirpación, ya que es crucial para asegurar la sobrevida libre de enfermedad.

No existen criterios clínicos e histológicos que de manera confiable separen a los paragangliomas benignos y malignos, y solo la invasión, infiltración local, y la presencia de metástasis son factores que determinan malignidad ^{1, 3, 4, 12, 13, 18, 23, 36}. En un estudio el uso combinado de Ki-67, MIB-1 y hTERT, en adición al examen histopatológico, proporcionan una herramienta de alta especificidad para identificar paragangliomas extraadrenales que no tienen riesgo para el desarrollo de enfermedad metastásica ³¹.

En vista de lo difícil que es predecir este comportamiento biológico maligno, el seguimiento eficaz a todos los pacientes es lo que se recomienda para la detección temprana de cualquier probable recurrencia o metástasis.

CONCLUSIONES

- De un total de 49, 031 estudios histopatológicos analizados en la unidad de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva", en un periodo de 10 años, se encontraron 18 casos de paragangliomas extraadrenales, que representan el 0.04% del total de biopsias.
- 13 de ellos se localizaron en cabeza y cuello. 11 correspondieron a paragangliomas del cuerpo carotideo. Uno correspondió a una paragangliomatosis orbitaria, y un caso a un paraganglioma faríngeo. 2 se localizaron en tejidos blandos de la región torácica. 3 casos más se localizaron en la región retroperitoneal.
- 12 casos afectaron a mujeres y 6 casos a hombres, lo que da una proporción mayor para el sexo femenino (2:1).
- La edad promedio de presentación fue de 52.5 años, con un rango de edades amplio (24-81).
- Solo 13 casos contaron con expediente clínico, por lo que la información clínica disponible fue limitada.
- La distribución geográfica de los pacientes fue dispersa por todo el estado de Michoacán.
- Todos los pacientes -13 casos- presentaron dolor como la principal manifestación clínica, y presencia de masa tumoral palpable en 11 de ellos.
- Clínicamente el diagnóstico de paraganglioma fue sospechado solo en un caso.
- Los estudios complementarios de imagen -TC, US, RM, arteriografía- ayudaron al diagnóstico correcto en 4 casos.
- Todos los casos -13- correspondieron a la forma esporádica, no existió ningún caso familiar. No hubo ningún caso de paragangliomas funcionales.
- Las dimensiones de los tumores fueron variables, 7 casos correspondieron a tumores pequeños con diámetros entre 2 y 4cm. 9 de ellos tuvieron tamaños entre 5 y 19cm, y 2 con diámetros mayores de 20cm.
- El aspecto macroscópico fue variable con áreas de hemorragia y fibrosis en la mayoría de ellos. En ningún caso existió necrosis tumoral.
- El aspecto microscópico evidenció el clásico patrón en "zellballen" en todos los casos, con una mezcla de patrones sólido y fusocelular en algunos casos. La presencia de mitosis y atipia celular fue evidente en varios casos. La invasión a tejidos vecinos fue revelada en 2 casos. La incidencia de malignidad fue del 11%.
- El análisis inmunohistoquímico reveló mayor utilidad con las tinciones con anticuerpos contra cromogranina y PS-100, en donde fue posible identificar las células tipo I (principales) y tipo II (sustentaculares).
- El tratamiento de elección en todos los casos fue la cirugía, con quimioterapia y radioterapia adyuvante en 3 casos.
- En relación a la supervivencia: 7 pacientes se encuentran vivos y sin manifestaciones de actividad tumoral. Un paciente murió debido a recurrencia tumoral después de un año de seguimiento. En el resto de los pacientes la información no estuvo disponible.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Rosai and Ackerman. Surgical pathology. 9ª edición, editorial Mosby, 2004. Paragangliomas, pp 1142-1146.
2. Grey W, Grace TM. Diagnostic cytopathology. 2ª edición, editorial Churchill Livingstone, 2003. Paragangliomas y feocromocitomas, pp 609-612.
3. Stephen S. Stenberg, Diagnostic Surgical pathology, 4a edición, vol. 1, editorial Lippincott Williams and Wilkins, 2004, Paragangliomas, pp 670-691
4. Cruz OH, Gutierrez DCME, Rosas MPC, Arana RE, Cervantes ZI. Paragangliomas. Estudio clinicopatológico de 25 casos. Rev Med Hosp Gen Mex 1999; 62 (3): 165-171.
5. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 19. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, Paraganglia. 1997.
6. Evert M, Van S, Beekman M, Torremans P, Nel JKD, Paragangliomas of the Head and Neck Region Show Complete Loss of Heterozygosity at 11q22-q23 in Chief Cells and the Flow-Sorted DNA Aneuploid Fraction. Human pathology, 1998 Volume 29, No. 10
7. Gunesh PR, Ursin F, Schmid S, Intractable hemorrhage after incision of a vagal paraganglioma mimicking a peritonsillar abscess. Otolaryngology– Head and Neck Surgery 162 RAJAN et al January 2005 pp 135-139.
8. Thomas L Forbes, Glomus Vagale: Paraganglioma of the Vagus Nerve American College of Surgeons, 2002. FRCSC University of Western Ontario, London, Ontario. pp. 57-64.
9. Sambaziotis D, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Levedis A. Intracellular Paraganglioma Presenting as Nonfunctioning Pituitary Adenoma. Archives of Pathology and Laboratory Medicine: Vol. 123, No. 5, pp. 429–432.
10. Tiong HY, White SA, Roop L, Furness PN, Nicholson ML. Paraganglioma—an unusual solitary nodule of the thyroid. Department of Surgery, Leicester General Hospital, Leicester, UK. www.idealibrary.com
11. A.Y. Ysa-Figueras, M. Miralles, J.M. Bosch, A. Munné C, L. Pijuan, F. VidalBarraquer. Quemodectoma asociado a paraganglioma del vago: resección mediante subluxación mandibular. Angiología 2002; 54 (1): 38-43

12. Lee J, Barich F, Karnell L, Robinson R, ZhenW, Gantz B, Hojman H. Five-year survival is 60% for malignant head and neck paraganglioma. *Evidence-based Oncology* (2002) 3,139-140.
13. Lupinski RW, Shankar S, Agasthian T, Lim CH, Mancor K. Primary Cardiac Paraganglioma. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78: 43–44.
14. Gunesh PR, Ursin F, Schmid S. Intractable hemorrhage after incision of a vagal paraganglioma mimicking a peritonsillar abscess. *Otolaryngology– Head and Neck Surgery* 162, January 2005 Zurich, Switzerland.
15. Thomas L Forbes. *Glomus Vagale: Paraganglioma of the Vagus Nerve* FRCSC University of Western Ontario, London, Ontario, 2002 by the American College of Surgeons.
16. Pieter B, Douwes D, kuipers N-Dijkshoorn, Pancras C. Hogendoorn W, Andel G, Van der mey L., Cees J. C. G2M Arrest, Blocked Apoptosis, and Low Growth Fraction May Explain Indolent Behavior of Head and Neck Paragangliomas *Human pathology* Volume 34, No. 7 (July 2003).
17. Lee J, Barich F, Karnell L, Robinson R, ZhenW, Gantz B, Hojman H. Five-year survival is 60% for malignant head and neck paraganglioma. *Evidence-based Oncology* (2002) 3,139-140.
18. Hall FT, Perez OB, MacKenzie RG, Gilbert WR. Does catecholamine secretion from head and neck paragangliomas respond to radiotherapy? Case report and literature review. *Skull base: an interdisciplinary approach/volume 13, number 4* 2003.
19. Hayes WS, Davidson AJ, Grimley PM, Hartman DS. Extraadrenal retroperitoneal paraganglioma: clinical, pathologic, and CT findings. *American Journal of Roentgenology*, Vol 155, 1247-1250.
20. Gunter J, Finkenstedt G, Gasser R; Waibel UG, Peschel R; Bartsch G, Neumann HP. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *Journal of Urology*. 160(2):330-334, August 1998.
21. Álvarez-Domínguez T et al. Tumores retroperitoneales. *Rev Med Hosp Gen Mex*; 2004;67 (2): 78-82.
22. Seisuke O, Hiroshi U, Mitsune T. Retroperitoneal paraganglioma. *The lancet*, Vol 362, October 18, 2003.
23. Prayson RA, Chahlavi A, Luciano M. Cerebellar paraganglioma. *Ann Diagn Pathol*. 2004 Aug;8(4):219-23.
24. Mehra S, Chung-Park M. Gallbladder paraganglioma: a case report with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2005 Apr;129(4):523-6.
25. A, Pierangeli F, Fiorentino M, Altimari A, Grigioni WF, Corti B, D'Errico. Primary paraganglioma strictly confined to the liver and mimicking hepatocellular carcinoma: an

- immunohistochemical and in situ hybridization study. *Am J Surg Pathol* 2002 Jul;26(7):945-9.
26. Aubertine CL, Flieder DB. Primary paraganglioma of the lung. *Ann Diagn Pathol.* 2004 Aug; 8(4):237-41.
 27. Shibahara J, Goto A, Niki T, Tanaka M, Nakajima J, Fukayama M. Primary pulmonar paraganglioma: report of a functioning case with immunohistochemical and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol.* 2004 Jun;28(6):825-9.
 28. Mitsugu Hironaka, etal. Pulmonary Gangliocytic Paraganglioma Case Report and Comparative Immunohistochemical Study of Related Neuroendocrine Neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2001;25:688-693.
 29. Nasopharyngeal Gangliocytic Paraganglioma Sinkre P, Lindberg G, Albores-Saavedra J. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1098–1100.
 30. Zhou M, Epstein JI, Young RH. Paraganglioma of the urinary bladder: a lesion that may be misdiagnosed as urothelial carcinoma in transurethral resection specimens. *American Journal of Surgical Pathology.* 28(1): 94-100, January 2004.
 31. Elder EE, Xu D, Hoog A, Enberg U, Hou M, Pisa P, Gruber A, Larsson C, Backdahl. M.KI-67 AND hTERT Expression Can Aid in the Distinction between Malignant and Benign Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Mod Pathol* 2003 Mar;16(3):246-55.
 32. Demirkesen O, Cetinel B, Yaycioglu O, Uygun N, Solok V. Unusual cause of early preeclampsia: Bladder paraganglioma. *Urology* 56 (1), 2000.
 33. M. Gmeiner, J. Pfeifer: Extraadrenal Abdominal Paraganglia: A Therapeutical Challenge. *The Internet Journal of Surgery.* 2003. Volume 5 Number 1.
 34. S. Lorente, M. Elía, E. Lagunas, A. Escartín, F. Barrao, A. Val-Carreres, F.A. García-Gil, Paraganglioma extraadrenal retroperitoneal. Presentación de dos nuevos casos. *Cirugía española.* Enero 2000, Volumen 67 - Número 1 p. 110 – 113.
 35. Clarke JA, de B Daly M. The distribution of presumptive thoracic paraganglionic tissue in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Braz J Med Biol Res.* 2002 Apr;35(4):437-44.
 36. Alcântara AFP, Rapoport A, Avancini FAV, Ferreira Alves, Victor DOV, Andrade SJ, Brasilino CM. Paragangliomas of the head and neck: clinical, morphological and Immunohistochemical aspects. *Sao Paulo Med. J.* vol.119 no.3 São Paulo May 2001.
 37. Giansante AD, Abuda, Mounayera CH, Benndorfa G, Piotina M, Spellea L, Moreta J. Intratumoral Injection of Cyanoacrylate Glue in Head and Neck Paragangliomas. *American Journal of Neuroradiology* 25:1457-1462, October 2004.
 38. Robbert NJP*; Wuisman P, Kummer AJ, Winters HAH, Rauwerda JA, Egeler-Peerdeman, Saskia M. Nonfunctioning Malignant Paraganglioma of the Posterior

Mediastinum With Spinal Cord Compression: A Case Report. *Spine*. 21(14):1703-1709, July 15, 1996.

39. Archana BR, Kelly KK, Adair CF From the Archives of the AFIP. Parangliomas of the Head and Neck: Radiologic-Pathologic Correlation.. *Radiographics*. 1999;19:1605-1632.
40. Bucher, P.; Mathe, Z.; Buhler, L.; Chilcott, M.; Gervaz P.; Egger J.-F.; Morel PH. Paranglioma of the Ampulla of Vater: a potentially Malygnant Neoplasm. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 39(3):291-295, 2004.
41. Dannenberg H, de Krijgen RR, Zhao J, Speel EJM, Saremaslani P, Dinjens WNM, Mooi WJ, Roth J. Differential loss of chromosome 11q in familial and sporadic parasympathetic Parangliomas detected by comparative genomic hybridization. *The American Journal of Pathology*.
42. Edström E, Mahlamäki E, Nord B, Kjellman M, Karhu R, Höög A, Goncharov N. Comparative genomic hybridization reveals frecuent losses of chromosomes 1p y 3q en feocromocitomas y abdominal parangliomas, suggesting a comun genetic etiology. *American Journal of Pathology*. 2001; 156:651-659.
43. Navarra B, Sonsino E, Andrianarison I. Ultrastructure of a polysome-lamella complex in a human paranglioma. *American Journal of Pathology*, Vol 86, 523-532 (1997).
44. Nielsen TO, Sejean G; Onerheim RM. Paranglioma of the tongue. *Archives of pathology and laboratory medicine*: Vol. 124, No 6, pp. 877-879 (1999).
45. Chetty R, Pillay P, Jaichand V. Cytoqueratin expression in adrenal pheochromocytomas anda extra-adrenal parangliomas. *Journal of clinical pathology* 1998. vol. 51: 477-478.
46. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragagliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Familial Cancer*. 4 (1): 55-59, March 2005.
47. Muller U, Troidl C, Nieman S. SDHC mutations in hereditary paranglioma/pheocromocytoma. *Familial Cancer*. 4 (1): 9-12, March 2005.
48. Hassan A, Bennet A, Bhalla S, Ylagan L, Mutch D, Denher LP. Paranglioma of the vagina: Report of a case, including inmunohistochemical and ultraestructural findings. *International Journal of Gynecological Pathology*. 22(4): 404-406, October 2003.
49. Tadros TS, Strauss RM, Cohen C, Gal AA. Galanin Inmunorreactivity in Parangliomas but not in carcinoide tumors. *Applied Inmunohistochemistry and Molecular morphology*. 11 (3): 250-252, September 2003.
50. Hall FT, Perez OB, Mackenzie RG, Gilbert RW. Does catecholamine secretion from Head and Neck Parangliomas respond to Radiotherapy? Case report and literature review. *Skull base and Interdisciplinary approach*. Vol 13, number 4, 2003.

51. Wanga X, Wanga BR, Duana XL, Zhanga P, Dinga YQ, Jiaa Y, Jiao XJ, Jua G. Strong expression of interleukin-1 receptor tipo I in the rat carotid body. *Journal of Histochemistry*, Vol. 50, 1677-1684, December 2002.
52. Luma CH, Keller AM, Kassela E, Blenda R, Waldrona J, Rutkaa J. Unusual Eustaquian Tube Mass: Glomus Tympanicum. *American Journal of Neuroradiology*. 22: 508-509 (3), 2001.
53. Sanna M, Jain Y, de Donato G, Lauda L, Taibah A. Manajement of Jugulare Paragangliomas: The gruppo Otologico Experience. *Otology and Neurotology*. 25(5): 797-804, September 2004.
54. Bustillo A, Telischi. Octreotide scintigraphy in the detection of recurrent Paragangliomas. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 130(4): 479-482, April 2004.
55. Irina Mikolaenko, Conner MG. A Retroperitoneal Mass in a 44-Year-Old Woman With Recurrent Myocardial Infarctions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*: Vol. 125, No. 10, pp. 1387-1388.
56. Diagnostic Immunohistochemistry of Endocrine Tumors. Pp 225-226.
57. Cheung CC, Boerner SL, MacMillan CM, Ramyar L, Asa LS. Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid: A variant of Papillary Carcinoma Proved By Molecular Genetics. *The American Journal of Surgical Pathology*. 24 (12): 1622-1626, 2000.
58. Wang DG, Johnston CF, Liu WH, Sloan JM, Buchanan KD. Expression of a Breast-Cancer-Associated Protein (ps2) in Human Neuroendocrine Tumours. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*: 74, 270-274 (1997).
59. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. Vol. 292, No 8, August 25, 2004.
60. Zantour B, Guillaume B, Tissierl F, Louveli A, Jeunematriere X, Gimenez AP, Bartagna X. A thyroid nodule revealing a paraganglioma in a patient with a new germline mutation in the succinato deshidrogenease B gene. *European Journal of Endocrinology* (2004) 151 433-438.
61. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. Review. *Endocrine-Related Cancer* (2004) 11 1-18.
62. Danna E, Yogish CK, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Young WF. Benign Paragangliomas: Clinical Presentation and Treatment Outcomes in 236 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(11): 5210-5216.
63. Mohammad TS, Iraj G, Marashi A, Fazel I. Carotid Body Tumor: Survey of 97 patients. *Academy of Medical Sciences of Iran*.

64. de Andrade FP, Rapoport A, Avancini VFA, Porto DOV, Andrade SJ, de Carvalho MB. Paragangliomas of the head and neck: clinical, morphological and immunohistochemical aspects. Sao Paulo Med. J. vol 119, No 3, Sao Paulo May 2001.
65. Muhn M, Polterauer P, Gstottner W, Temmel A, Richling B, Undt G, Niederle B, Staudacher M, Ehringer H. Diagnostic and Therapeutic Approaches to Carotid Body Tumors: Review of 24 Patients. Volume 132 (3), March 1997, pp 279-284.
66. Filippi L, Benedetti FV, Gossetti B, Gossetti B, de Vincentis G, Scopinaro F, Messa R. Intraoperative Gamma Probe Detection of Head and Neck Paragangliomas With 111In-Pentetreotide: A Pilote Study. Tumori. 91: 173-176, 2005.