



## ORIGINAL

# Estudio genético del complejo enzimático succinato deshidrogenasa en los paragangliomas carotídeos. Implicaciones diagnósticas

F.S. Lozano Sánchez<sup>a,\*</sup>, M. Núñez Lozano<sup>b</sup>, P. Santos Gorjón<sup>c</sup>,  
A. Masegosa Medina<sup>d</sup>, Á. Muñoz Herrera<sup>c</sup> y R. González Sarmiento<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>b</sup>Unidad de Medicina Molecular, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

<sup>c</sup>Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>d</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 31 de agosto de 2010; aceptado el 30 de noviembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Paragangliomas carotídeos;  
Paragangliomas familiares;  
Paragangliomas múltiples;  
Paragangliomas malignos;  
Mutaciones genéticas;  
Complejo succinato deshidrogenasa

### Resumen

**Introducción:** Los paragangliomas (PG) en general y los carotídeos (PGC) en particular son tumores infrecuentes, generalmente únicos y de evolución benigna, que presentan controversias en su comportamiento biológico e historia natural.

**Objetivo:** Correlacionar la presencia de mutaciones de los genes del complejo enzimático succinato deshidrogenasa (SDH) con la aparición de presentaciones atípicas de PG (bilaterales, multicéntricos y malignos).

**Pacientes y método:** Estudio genético en 20 pacientes, 18 con PGC esporádico y 2 con PGC familiar; 2 pacientes presentaban localizaciones múltiples y 3 fueron de evolución maligna. Después de consentimiento informado específico, se obtuvo sangre periférica de los pacientes para realizar un estudio genómico según protocolo estándar.

**Resultados:** Se detectaron mutaciones en 6 pacientes (30% de la serie), repartiéndose de forma homogénea (2 por subunidad B, C o D). Las mutaciones fueron del 100% en las formas familiares (2/2) y del 22,2% en las esporádicas (4/18). Los 2 pacientes con PG múltiples presentaron mutaciones (SDHB y SDHC). En 2 de 3 pacientes con PG de evolución maligna se presentaron mutaciones en SDHB. En los casos familiares se estudió a 3 hijos de los pacientes, resultando positivo (SDHB) un caso. Finalmente, 3 de las 6 mutaciones descritas por nosotros no han sido referidas previamente en la literatura consultada (SDHB c.472 del A, SDHC c.A377G y SDHC c.A21G).

**Conclusiones:** La mutación de las subunidades de SDH es responsable de la tendencia a padecer un PG tanto en las formas familiares como en las esporádicas, teniendo una importante relevancia en la presencia de formas múltiples y el pronóstico evolutivo de estos tumores.

© 2010 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lozano@usal.es (F.S. Lozano Sánchez).

## KEYWORDS

Carotid paragangliomas; Familial paragangliomas; Multiple paragangliomas; Malignant paragangliomas; Gene mutations; Succinate dehydrogenase complex

## Genetic study of the succinate dehydrogenase enzyme complex in carotid paragangliomas: diagnostic implications

### Abstract

**Introduction:** Carotid paragangliomas (CPGs) are uncommon tumours which tend to be isolated and benign. However, there are controversies over their biological behaviour and natural history.

**Aim:** To correlate the presence of mutations of succinate dehydrogenase (SDH) complex genes with the appearance of atypical CPGs (bilateral, multicentral and malignant).

**Patients and methods:** We carried out mutation analyses in 18 patients with sporadic CPGs and 2 patients with familial CPGs. Two patients had multiple locations and three had a malignant outcome. After obtaining informed consent, peripheral blood was obtained to perform a genomic study according to a standard protocol.

**Results:** We identified SHD mutations in six patients (30%), 100% in familial CPGs (2/2) and 22.2% in sporadic CPGs (4/18). Both patients with multiple CPGs showed mutations in SDH (SDH subunit B and SDH subunit C). Two of three patients with CPGs and malignant outcome showed mutation in the SDH subunit B gene. In familial CPGs, we studied three children and we found a positive case (SDHB). Finally, we identified three novel SHD mutations (SDHB c.472 del A, SDHC c.A377G; and SDHC c.A21G).

**Conclusion:** SDH mutations are responsible for the trend to suffer CPGs in both familial and sporadic forms and may play an important role in multiple CPGs and malignant PGs.

© 2010 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los paragangliomas (PG) son tumores poco frecuentes, distribuidos desde la base del cráneo hasta el suelo pélvico, afectando con algo más de frecuencia a la región cervicocéfala. Por orden de frecuencia, asientan en el cuerpo carotídeo (60-70%), el bulbo yugular, el nervio vago, etc.<sup>1</sup>.

Los tumores que asientan sobre el cuerpo carotídeo se denominan actualmente paragangliomas carotídeos (PGC) y sus características habituales son: baja incidencia, únicos, muy vascularizados, no funcionantes, delimitados pero no encapsulados y benignos. Afortunadamente sólo en muy pocas ocasiones invaden la pared de las arterias carótidas<sup>2</sup>.

Entre las controversias de los PG en general y los PGC en particular está su comportamiento biológico e historia natural. En este sentido, también existen presentaciones atípicas: bilaterales (5-10%) y multicéntricas tanto sincrónicas

(2%) como metacrónicas a la localización carotídea, e incluso situaciones de evolución maligna (10%)<sup>3</sup>. Todas esas posibilidades modifican el planteamiento diagnóstico y complican el tratamiento de los PG.

Estudios llevados a cabo en los últimos años sobre los patrones de herencia y las características clínicas de los feocromocitomas y el resto de PG han puesto de manifiesto que pueden aparecer bien en síndromes hereditarios caracterizados por la presencia de otros tumores, como son la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) y la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), bien en síndromes en los que la manifestación principal es el PG, como son los síndromes PGL1, PGL2, PGL3 y PGL4 (tabla 1). De los cuatro síndromes de PG, tres, PGL1, PGL3 y PGL4, muestran una asociación muy fuerte con mutaciones germinales en los genes de las subunidades del complejo enzimático succinato deshidrogenasa (SDH)<sup>4</sup>.

Tabla 1 Genes implicados en el desarrollo de paragangliomas y feocromocitomas

Síndrome	Gen	Localización	Proteína
MEN 1	MEN 1	11q13	Menin
MEN 2	RET	10q11	Ret
Von Hippel Lindau	VHL	3p26	VHL
Neurofibromatosis 1	NF1	17q11	Neurofibromina
PGL1	SDHD	11q23	Subunidad D de SDH
PGL2	?	11q13	?
PGL3	SDHC	1q21	Subunidad C de SDH
PGL4	SDHB	1p36	Subunidad B de SDH

MEN: neoplasia endocrina múltiple; SDH: succinato deshidrogenasa.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2867647>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2867647>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)