



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Estudio de Factores Predictivos
de Malignidad de Paragangliomas**

D. Miguel Torres Costa

2021

Agradecimientos

A mis directores de tesis, el Dr. Rodríguez y el Dr. Ríos, por la oportunidad de realizar mis estudios de doctorado con ellos y la experiencia quirúrgica que he tenido en la unidad de cirugía endocrina.

A la Dra. Febrero, por la enseñanza realizada tanto en el quirófano como fuera de él. Al Dr. Flores, la Dra. Torregrosa y el Dr. González, por su contribución en la mejora de este estudio. Al Dr. Carbonell por todo su trabajo, ya que, sin él, esta tesis doctoral no podría haberse realizado.

A mis compañeros residentes que han colaborado en esta investigación, Diego Flores, Pablo Rodríguez y María Isabel Ortuño.

Al Dr. Parrilla, el ejemplo a seguir de todos los cirujanos.

A mis tutores de residencia, la Dra. Gil, la Dra. Frutos y el Dr. Fernández, por todas las cirugías que hemos realizado juntos y por el aprendizaje que me han dado, el más importante que tengo para mi carrera como cirujano.

A mis compañeros residentes, en especial a Víctor, Pedro, David y Álvaro. Gracias por las numerosas experiencias vividas dentro y fuera del hospital y por las que están por llegar...

A mis padres, por enseñarme que lo mejor de la vida se consigue tras años de esfuerzo y duro trabajo. A mi hermano, por ser el apoyo más importante en todo el periodo de residencia y un ejemplo motivacional para superarme a mí mismo cada día.

A mis padres

A mi hermano

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS _____	1
RESUMEN _____	5
ABSTRACT _____	6
1. INTRODUCCIÓN _____	9
1.1. DEFINICIÓN DE PARAGANGLIOMA _____	9
1.2. EPIDEMIOLOGÍA _____	10
1.3. EMBRIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA _____	10
1.4. PATOGÉNESIS Y GENÉTICA _____	12
1.4.1. SÍNDROMES GENÉTICOS _____	13
1.4.1.1. SÍNDROME DE PARAGANGLIOMA FAMILIAR _____	14
1.4.1.1.1. Síndrome de paraganglioma familiar 1. _____	15
1.4.1.1.2. Síndrome de paraganglioma familiar 2. _____	15
1.4.1.1.3. Síndrome de paraganglioma familiar 3. _____	15
1.4.1.1.4. Síndrome de paraganglioma familiar 4. _____	15
1.4.1.1.5. Síndrome de paraganglioma familiar 5. _____	16
1.4.1.2. SÍNDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE _____	16
1.4.1.3. NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN) _____	17
1.4.1.4. SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU _____	18
1.4.1.5. SÍNDROME DE CARNEY-STRATAKIS _____	18
1.4.1.6. OTROS _____	19
1.5. FUNCIÓN Y METABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS _____	19
1.5.1. FUNCIÓN DE LAS CATECOLAMINAS _____	19
1.5.2. METABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS _____	20
1.6. CLÍNICA _____	23
1.6.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO CATECOLAMINÉRGICAS _____	23
1.6.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS CATECOLAMINÉRGICAS _____	24
1.7. DIAGNÓSTICO _____	26
1.7.1. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO _____	27
1.7.2. LOCALIZACIÓN DEL PARAGANGLIOMA _____	28
1.7.2.1. PRUEBAS DE IMAGEN RADIOLÓGICAS _____	28
1.7.2.1.1. Pruebas de imagen en paragangliomas secretores. _____	29
1.7.2.1.2. Pruebas de imagen en tumores no secretores. _____	30
1.7.2.2. PRUEBAS DE IMAGEN FUNCIONALES _____	32

1.7.3.	DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y CRIBADO	34
1.8.	DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	35
1.9.	PARAGANGLIOMA MALIGNO	37
1.9.1.	CONCEPTO	37
1.9.2.	CLÍNICA Y LOCALIZACIÓN	37
1.10.	TRATAMIENTO	38
1.10.1.	TRATAMIENTO DE LA HIPERSECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA	39
1.10.1.1.	TRATAMIENTO PREOPERATORIO	39
1.10.1.2.	TRATAMIENTO PERIOPERATORIO	41
1.10.2.	TRATAMIENTO SEGÚN LA LOCALIZACIÓN TUMORAL	42
1.10.2.1.	TRATAMIENTO DE LOS PARAGANGLIOMAS DE CABEZA Y CUELLO	42
1.10.2.2.	TRATAMIENTO DE LOS PARAGANGLIOMAS TORACO- ABDOMINO-PÉLVICOS	45
1.10.3.	TRATAMIENTO DEL PARAGANGLIOMA MALIGNO	46
1.10.3.1.	TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE LA METÁSTASIS POR PARAGANGLIOMA	47
1.10.3.2.	TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL PARAGANGLIOMA MALIGNO	47
1.11.	SEGUIMIENTO	49
1.12.	FACTORES DE MALIGNIDAD	51
1.12.1.	FACTORES CLÍNICOS	52
1.12.2.	FACTORES HISTOLÓGICOS	53
1.12.3.	FACTORES GENÉTICOS	56
2.	JUSTIFICACIÓN	59
3.	HIPÓTESIS	63
4.	OBJETIVOS	65
5.	PACIENTES Y MÉTODO	67
5.1.	PACIENTES	67
5.1.1.	ÁMBITO, PERIODO Y POBLACIÓN A ESTUDIO	67
5.1.2.	DISEÑO	67
5.1.3.	SELECCIÓN DE PACIENTES	67
5.2.	MÉTODO	69
5.2.1.	PROCESO DE RECOGIDA DE DATOS	69
5.2.2.	ANÁLISIS GENÉTICO	69

5.2.3.	VARIABLES A ESTUDIO	71
5.2.3.1.	Variables epidemiológicas.	71
5.2.3.2.	Variables clínicas.	71
5.2.3.3.	Variables bioquímicas.	72
5.2.3.4.	Variables de imágenes radiológicas y de medicina nuclear.	73
5.2.3.5.	Variables de tratamiento.	74
5.2.3.6.	Variables de tratamiento quirúrgico.	74
5.2.3.7.	Variables histológicas.	75
5.2.3.8.	Variables genéticas.	77
5.2.3.9.	Variables de malignidad.	77
5.2.3.10.	Variables de seguimiento y evolución.	78
5.2.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	79
5.2.4.1.	Análisis descriptivo.	79
5.2.4.2.	Análisis comparativo.	79
5.2.4.3.	Análisis de factores predictores de malignidad.	79
5.2.5.	COMITÉ ÉTICO	80
6.	RESULTADOS	83
6.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE.	83
6.1.1.	Epidemiología y clínica.	83
6.1.2.	Diagnóstico bioquímico.	87
6.1.3.	Diagnóstico por imagen y de medicina nuclear.	88
6.1.4.	Tratamiento.	89
6.1.5.	Tratamiento quirúrgico.	90
6.1.6.	Histología.	91
6.1.7.	Estudio genético.	93
6.1.8.	Malignidad	95
6.1.9.	Seguimiento y evolución.	95
6.2.	ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DEL PARAGANGLIOMA	99
6.2.1.	Género.	99
6.2.2.	Edad al diagnóstico.	99
6.2.3.	Antecedentes familiares.	99
6.2.4.	Clínica.	100
6.2.5.	Tamaño y número de tumores.	101
6.2.6.	Secreción de catecolaminas.	102

6.2.7.	Resección tumoral.	102
6.2.8.	Grado histológico.	103
6.2.9.	Genética.	105
6.2.10.	Progresión.	106
6.3.	ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE PARAGANGLIOMAS BENIGNOS Y MALIGNOS	109
6.3.1.	Género.	109
6.3.2.	Edad al diagnóstico.	109
6.3.3.	Antecedentes familiares.	109
6.3.4.	Clínica.	110
6.3.5.	Localización, tamaño y número de nódulos.	111
6.3.6.	Secreción de catecolaminas	111
6.3.7.	Resección tumoral.	112
6.3.8.	Grado histológico.	113
6.3.9.	Genética.	115
6.3.10.	Progresión.	116
6.4.	ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE MALIGNIDAD	119
6.4.1.	ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE	119
6.4.2.	ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE	121
7.	DISCUSIÓN	125
7.1.	Características de los pacientes con paragangliomas.	126
7.2.	Comparación según la localización del paraganglioma.	131
7.3.	Comparación entre paragangliomas benignos y malignos.	135
7.4.	Factores predictores de malignidad.	140
8.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	147
9.	CONCLUSIONES	149
10.	BIBLIOGRAFÍA	151
11.	ANEXOS	173
11.1.	ANEXO 1.	173
11.2.	ANEXO 2.	176

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A: Adrenalina.

AADC: L-aminoácido aromático descarboxilasa.

ACV: Accidente cerebrovascular.

CBGC: Centro de Bioquímica y Genética Clínica.

CC: Localización de cabeza y cuello.

COMT: Catecol-O-metil transferasa.

DA: Dopamina.

DOPA: 3,4-dihidroxifenilalanina.

ECO: Ecografía.

FDG: ¹⁸Fluorodesoxiglucosa.

FEO: Feocromocitoma.

FH: Fumarato hidratasa.

GAPP: Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma.

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal.

HCl: Ácido clorhídrico.

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

HIF: Factores inducibles de la hipoxia.

HMM: Hospital Morales Meseguer.

HRS: Hospital Reina Sofía.

HSL: Hospital Santa Lucía de Cartagena.

ILE: Intervalo libre de enfermedad.

KIT: Receptor tirosina kinasa.

MAO: Enzima monoaminoxidasa.

MEN: Neoplasia endocrina múltiple.

MIBG: Metayodobencilguanidina.

NA: Noradrenalina.

NF1: Neurofibromatosis tipo 1.

Octreoscan: Gammagrafía con ¹¹¹In- pentetreotide.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PASS: Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score.

PDGFRA: Receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PET-TAC: Tomografía por emisión de positrones.

PG: Paranglioma.

PNMT: Feniletanolamina N-metiltransferasa.

QT: Quimioterapia.

RM: Resonancia magnética.

RT: Radioterapia.

SDH: Succinato deshidrogenasa.

SG: Supervivencia global.

SNA: Sistema Nervioso Autónomo.

SPF: Síndrome de paraganglioma familiar.

SRBT: Radioterapia estereotáxica o radiocirugía.

TAP: Localización de tórax, abdomen y pelvis.

TC: Tomografía computarizada.

UH: Unidades de Hounsfield.

VHL: Síndrome de Von Hippel Lindau.

VMAT: Transportador de monoaminas vesicular.

RESUMEN

Título

Estudio de factores predictivos de malignidad de paragangliomas.

Introducción

Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos infrecuentes cuyo único criterio de malignidad es la presencia de metástasis. Por tanto, todos los paragangliomas pueden mostrar potencial maligno. Actualmente, diferentes factores de riesgo han sido analizados para predecir la aparición de las metástasis, es decir, de la malignidad. Sin embargo, los factores predictores de malignidad permanecen controvertidos.

Objetivo

Analizar factores clínicos, histológicos y genéticos predictores de la aparición de metástasis.

Pacientes y método

Se realizó un análisis observacional retrospectivo multicéntrico entre enero de 1990 y julio de 2019 y un estudio mutacional de los pacientes de la serie. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de paraganglioma analizándose los factores clínicos, histológicos y genéticos para la predicción de malignidad.

Resultados

Se incluyeron 83 pacientes diagnosticados de paraganglioma, de los cuales nueve (10,8%) mostraron paraganglioma maligno. El tamaño del tumor fue mayor en los tumores malignos frente a los benignos (6 cm vs. 4 cm, respectivamente; $p=0,027$). La localización más frecuente de los PG malignos fue en el tórax, abdomen y pelvis, observada en seis casos ($p=0,024$). No se observaron diferencias en cuanto a la diferenciación histológica, la edad, los síntomas y la producción de catecolaminas. La mutación genética más frecuente fue la SDHD, seguida de la SDHB, pero no se observaron diferencias entre los tumores benignos y malignos. En el análisis univariante de los factores predictivos de malignidad, la localización, el tamaño del tumor y la diferenciación histológica mostraron significación estadística ($p=0,025$, $p=0,014$ y $p=0,046$, respectivamente); sin embargo, no se confirmaron como factores predictivos de malignidad en el análisis multivariante.

Conclusión

En este estudio no se han establecido factores de riesgo de malignidad, por lo que se recomienda el seguimiento de todos los pacientes diagnosticados de paraganglioma.

ABSTRACT**Title**

Study of predictive factors for malignancy of paragangliomas.

Introduction

Paragangliomas are infrequent neuroendocrine tumours whose only criterion for malignancy is presence of metastases; thus, all paragangliomas can show malignant potential. Actually, different risk factors have been analysed to predict metastases but they remain unclear.

Purpose

To analyse clinical, histological, and genetic factors to predict the occurrence of metastasis.

Patients and method

A multicentre retrospective observational analysis was performed between January 1990 and July 2019 and a mutational study of the series. Patients diagnosed with paraganglioma were selected. Clinical, histological, and genetic features were analysed for the prediction of malignancy.

Results

A total of 83 patients diagnosed with paraganglioma were included, of which nine (10.8%) had malignant paraganglioma. Tumour size was greater in malignant tumours than in benign (6 cm vs. 4 cm, respectively; $p = 0.027$). The most frequent location of malignancy was the thorax-abdomen-pelvis area observed in six cases ($p = 0.024$). No differences were observed in histological differentiation, age, symptoms, and catecholaminergic production. The most frequent genetic mutation was SDHD followed

by SDHB but no differences were observed between benign and malignant tumours. In the univariate analysis for predictive factors for malignancy, location, tumour size, and histological differentiation showed statistical significance ($p = 0.025$, $p = 0.014$, and $p = 0.046$, respectively); however, they were not confirmed as predictive factors for malignancy in the multivariate analysis.

Conclusion

In this study, no risk factors for malignancy have been established; therefore, we recommend follow-up of all patients diagnosed with paraganglioma.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE PARAGANGLIOMA

Los paragangliomas (PG) son tumores neuroendocrinos poco frecuentes, que se originan a partir de las células cromafines localizadas en las cadenas ganglionares extraadrenales del sistema nervioso autónomo (SNA). Estas células provienen de la cresta neural embriológica y presentan capacidad de producir catecolaminas, por tanto, estas hormonas pueden estar producidas también por los PG^{1,2}.

Se clasifican conjuntamente con los feocromocitomas (FEO), siendo estos últimos, un tipo de tumor neuroendocrino, originado también a partir de células cromafines de la cresta neural embriológica, pero a diferencia de los PG, se localizan en las glándulas suprarrenales¹.

Histológicamente ambos tumores no presentan diferencias^{1,3}, por lo que desde 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) denomina a los FEO como PG intraadrenales y define como PG extraadrenales a todos los tumores originados en los paraganglios (ya sean simpáticos o parasimpáticos), independientemente de la capacidad de producción de catecolaminas^{1,4}. A fin de evitar confusiones, denominaremos PG a los tumores extraadrenales y FEO a los tumores intraadrenales.

A pesar de las similitudes entre los FEO y PG, la distinción entre ellos es importante debido al manejo terapéutico, el riesgo de malignidad, las neoplasias asociadas y a las mutaciones genéticas que se pueden vincular a estos tumores^{5,6}.

Debido a su origen en las células cromafines de los ganglios autonómicos, los PG pueden presentar secreción de una o varias catecolaminas: adrenalina (A), noradrenalina (NA) y dopamina (DA)¹. El exceso de estas hormonas conlleva a un amplio abanico de manifestaciones clínicas incluyendo hipertensión refractaria a fármacos, sudoración, taquicardia, disnea, cefaleas... La producción de catecolaminas puede presentarse tanto en PG como FEO, por lo que se puede observar una clínica similar en ambos tumores⁵.

Aunque la mayoría de los PG son esporádicos, en las últimas series se ha descrito que entre el 30% y el 50% de los pacientes presentan alteraciones genéticas o se han asociado a síndromes hereditarios⁷⁻⁹. En los pacientes con PG hereditarios se pueden encontrar mutaciones de los genes de las diferentes subunidades del complejo

enzimático de la succinato deshidrogenasa (SDH), que conforman el síndrome de paraganglioma familiar (SPF)¹⁰. Por otro lado, las neoplasias endocrinas múltiples (MEN) tipo 2A y 2B, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el síndrome de Von Hippel Lindau (VHL) y el síndrome de Carney-Stratakis son síndromes genéticos conocidos que se asocian a FEO y PG^{2, 10, 11}.

Dada la infrecuencia de esta enfermedad, los factores de malignidad son controvertidos¹² y, aunque se recomienda el estudio genético^{7, 13}, no se conoce con exactitud la afectación hereditaria de esta enfermedad¹⁴.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los PG son tumores poco frecuentes y no se conoce su incidencia con exactitud ya que suelen describirse conjuntamente con los FEO¹⁵. Por otro lado, estos tumores pueden presentar un curso benigno o silente sin llegar a diagnosticarse a lo largo de la vida del paciente¹⁶. Este hecho fue mostrado por Sutton *et al.* (1981) y McNeil *et al.* (2000) que observaron una frecuencia mayor a la esperada en series de autopsias de pacientes sin diagnóstico previo de FEO/PG^{17, 18}.

Se estima que la incidencia conjunta de ambos tumores es de 0,6-0,8 por 100.000 personas-año^{19, 20}, diagnosticándose en Estados Unidos entre 500 y 1600 casos nuevos al año¹⁵. Anderson *et al.* (1994) mostraron que los FEO/PG producen hipertensión secundaria en el 0,03%, siendo por tanto, una causa poco frecuente de hipertensión curable²¹.

Se presentan principalmente entre los 30 y 50 años de vida en los casos esporádicos²² pero los tumores asociados a síndromes genéticos tienden a presentarse a edades más tempranas^{5, 23}.

Los PG esporádicos son más frecuentes en mujeres, sin embargo, la ratio hombre/mujer es similar en los hereditarios²⁴. Por otra parte, la presentación maligna de estos tumores (definida como la presencia de metástasis del tumor^{4, 25}) es poco frecuente²⁶⁻²⁸.

1.3. EMBRIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA

Los PG se parecen a los FEO ya que tienen el mismo origen embriológico, la cresta neural o neuroectodermo, distinguiéndose de ellos en la localización anatómica^{1, 29}. Las

células de la cresta neural que formarán las células cromafines inician su migración embriológica a la 5ª semana de gestación, formando la médula de las glándulas suprarrenales y los paraganglios. Estos últimos, se atrofiarán a los 2-3 años de vida permaneciendo remanentes de células cromafines en los ganglios del SNA, las cuales pueden desarrollar los PG²⁹.

Dado el origen embriológico, los PG pueden hallarse en cualquier localización donde se encuentren ganglios del SNA (**Figura 1**), de modo que pueden proceder del sistema simpático o parasimpático^{1, 28, 29}.

A nivel histológico no se observan diferencias según el origen simpático o parasimpático de los PG²⁸, pero presentan diferencias en la localización anatómica, frecuencia de aparición, síndromes genéticos asociados y características clínicas³⁰:

- Los PG de origen parasimpático se localizan más frecuentemente en el cuello y la base del cráneo a lo largo de los nervios vago y glossofaríngeo³¹. Se hallan más frecuentemente en el cuerpo carotídeo, seguido de los ganglios yugulo-timpánicos, vagales y laríngeos^{22, 31}. Dannenberg *et al.* (2002) observaron que hasta la mitad de los casos se asocian a un síndrome genético³².

En esta localización es más frecuente encontrar tumores no productores de catecolaminas, donde únicamente en el 5% se objetiva hipersecreción, sin embargo, estos datos podrían estar infravalorados, debido a que la forma de presentación clínica más frecuente en esta localización es una masa palpable o un hallazgo casual en pruebas de imagen lo que conlleva a que el clínico no realice el estudio hormonal de forma sistemática^{22, 33}.

Por otro lado, Mannelli *et al.* (2007) observaron que los PG de cabeza y cuello (CC), al originarse principalmente a expensas del sistema nervioso parasimpático, la hormona principal producida es la acetilcolina que tiene un efecto anti-adrenérgico, de modo que no se observará la clínica típica de producción de catecolaminas (hipertensión, taquicardia...)³⁴.

- Los PG de origen simpático se pueden localizar en toda la longitud de la cadena ganglionar simpática paravertebral: base de cráneo, tórax, abdomen y pelvis (TAP), siendo el abdomen la localización más frecuente donde principalmente se ubican para-aórticos³⁵. En los PG simpáticos es más frecuente encontrar tumores productores de catecolaminas²², pero, únicamente el 25% de los casos de estas localizaciones se asocia a síndromes genéticos³⁵.

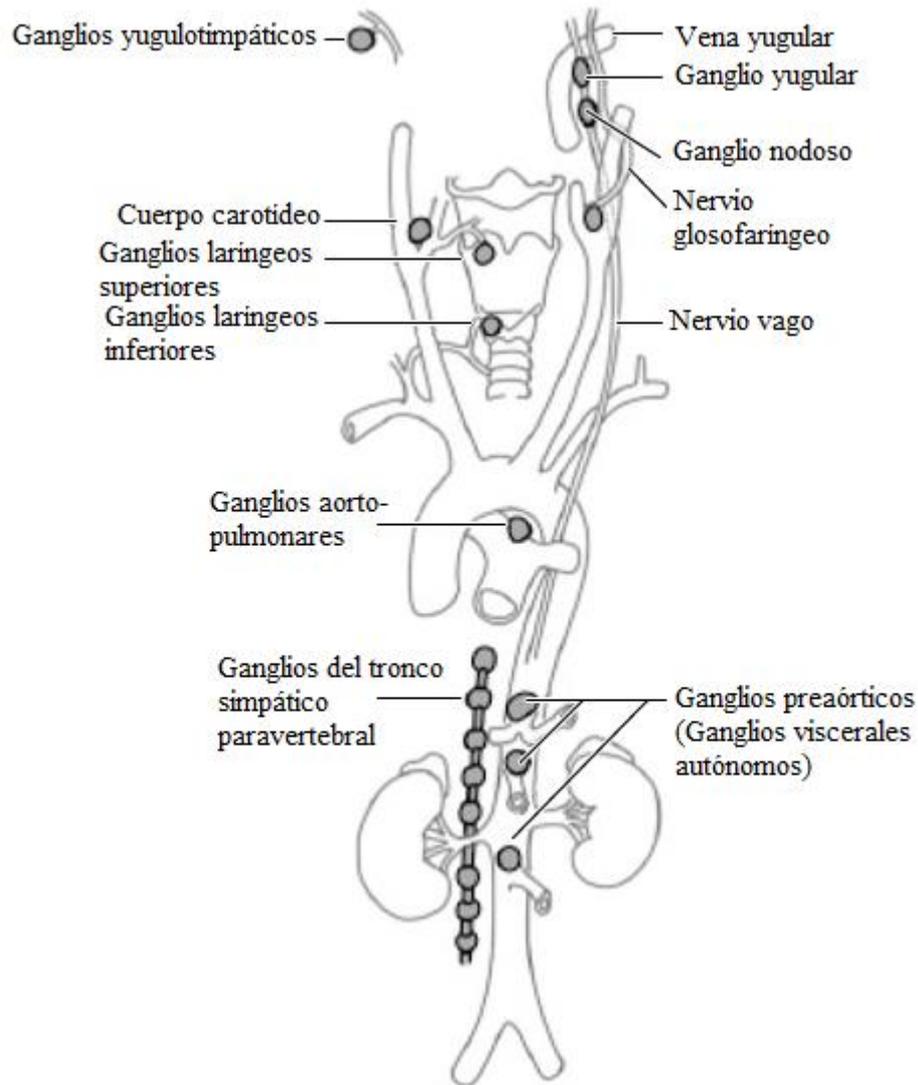


Figura 1: Esquema de la distribución de los PG en los ganglios del SNA³⁶.

1.4. PATOGÉNESIS Y GENÉTICA

En las últimas décadas, se han descrito diferentes alteraciones genéticas asociadas a PG gracias al estudio sistemático de pacientes afectados. La mayoría de PG son esporádicos o no se conoce su mutación, pero, en los estudios actuales el 30-50% de los PG están asociados a síndromes hereditarios^{7, 9}. Gunawardane *et al.* (2017) sugieren que el análisis genético tiene su aplicación en la caracterización del PG, diagnóstico de tumores asociados y en el diagnóstico y tratamiento precoz de los familiares¹⁰.

La patogénesis de los PG todavía no se conoce con exactitud pudiendo coexistir diferentes vías patogénicas entrelazadas: Dahia *et al.* (2014) describieron dos vías patogénicas principales: 1) hipoxia celular inducida donde se incluyen el síndrome

genético Von Hippel Lindau y las mutaciones de los genes SDH y HIF y 2) alteraciones en la cascada de señalización quinasa donde encontramos el síndrome de neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y mutaciones de los genes RET, TMEM 127 y MAX³⁷.

La primera vía patogénica consiste en la activación de unos factores de transcripción llamados factores inducibles de la hipoxia (HIF): en condiciones normales, los HIF se activan en presencia de hipoxia promoviendo la adaptación con eritrogénesis y modulando el metabolismo del hierro¹⁰. En presencia de las mutaciones en los genes SDH o VHL se forma un ambiente de pseudohipoxia celular (aunque los niveles de oxígeno sean normales) haciendo que los HIF se activen y estabilicen permanentemente, creando modificaciones epigenéticas sobre genes tumorales y, por tanto, disminuyendo la apoptosis y aumentando la angiogénesis y proliferación celular, favoreciendo así la formación de PG^{10, 37}. En caso de presentar una mutación en los HIF, se observa una ganancia de función de estos factores transcritores favoreciendo la oncogénesis³⁸.

La segunda vía patogénica consiste en la alteración de cascada de señalización quinasa³⁷: La vía de señalización RAS se puede activar por la alteración del proto-oncogén RET o bien por la inactivación del gen NF1. Por otro lado, el mecanismo de TMEM 127 y MAX es la activación de la vía mTOR^{10, 37}.

1.4.1. SÍNDROMES GENÉTICOS

En la actualidad se han descrito diferentes síndromes genéticos asociados a PG: síndrome de paraganglioma familiar (SPF), síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Von Hippel-Lindau y finalmente síndrome de Carney-Stratakis. Además, existen otras mutaciones genéticas con transmisión familiar que no están clasificadas dentro de síndromes genéticos, como las mutaciones en los genes TMEM 127, MAX y HIF².

La probabilidad de padecer un síndrome hereditario asociado a PG es mayor en caso de presentar diferentes características clínicas que pueden sugerir su presencia, como el debut a edades más tempranas, asociación a otros tumores o rasgos fenotípicos característicos de un síndrome, multifocalidad y producción de catecolaminas^{5, 15, 39}.

1.4.1.1. SÍNDROME DE PARAGANGLIOMA FAMILIAR

El SPF consiste en un grupo de síndromes asociados a las diferentes mutaciones de la enzima succinato deshidrogenasa⁴⁰. La SDH es un complejo enzimático localizado en la membrana interna de la mitocondria formado por 4 subunidades (SDHA, SDHB, SDHC y SDHD) que participa en la cadena respiratoria mitocondrial del Ciclo de Krebs y en la cadena transportadora de electrones^{10, 41, 42}. Además de las cuatro subunidades, existen unos factores de ensamblaje, los SDHAF1 y 2, donde el factor de ensamblaje 1 participa en la síntesis de clústers hierro-azufre y el factor de ensamblaje 2 es necesaria para la flavinación de la subunidad SDHA⁴³. Todas estas proteínas están codificadas por los genes SDH nucleares¹⁰.

La función de la SDH es catalizar la oxidación de la succinato a fumarato y la reducción de la ubiquinona (o coenzima Q10) en la cadena transportadora de electrones para la síntesis de adenosina trifosfato (ATP)^{42, 44}. La mutación en las subunidades o en los factores de ensamblaje forma una cadena truncada por lo que se forma una acumulación de la succinato y de radicales libres de oxígeno. Este acúmulo de succinato, a través de modificaciones postraduccionales en la subunidad HIF α , reduce la eliminación de HIF^{10, 38, 40}. Finalmente, los HIF favorecen la hipermetilación del DNA y de las histonas en los genes implicados en el ciclo celular, disminuyen así la apoptosis, favoreciendo la angiogénesis, el metabolismo celular y la proliferación favoreciendo la formación de PG³⁷.

Eisenhofer *et al.* (2011) observaron que los PG asociados a mutaciones SDH tienen una expresión casi nula de la PMNT, por lo que las catecolaminas que principalmente se sintetizarán son la NA y la DA⁴⁵. Por otro lado, Janeway *et al.* (2011), Vanharanta *et al.* (2004) y Dénes *et al.* (2015) asociaron los PG a otros tumores en las mutaciones SDH como los GIST, carcinomas de células renales y tumores de la glándula pituitaria⁴⁶⁻⁴⁸.

Welander *et al.* (2011) y Benn *et al.* (2006) observaron que los genes SDH son haploinsuficientes debido a que la condición de heterocigosis predispone a la aparición de PG, por lo tanto, su transmisión es autosómica dominante con penetrancia incompleta pudiendo presentar algunos tipos impronta genética^{28, 40}. Se describen 5 SPF, siendo el causado por la mutación SDHD (característico del síndrome de PG familiar tipo 1) el más frecuente^{10, 28}.

1.4.1.1.1. Síndrome de paraganglioma familiar 1.

Este síndrome está asociado a la mutación SDHD en el cromosoma 11q23²⁸. Presenta una herencia con impronta materna (es decir, solo se transmitirá la enfermedad si el gen afectado se hereda del padre) y alta penetrancia (llegando hasta el 86% a los 50 años de edad), principalmente alrededor de los 40-50 años^{28, 49}.

La mutación SDHD se asocia principalmente a PG parasimpáticos de CC bilaterales y/o múltiples, aunque también puede originar PG simpáticos y FEO siendo menos frecuentes^{28, 50}. Esta mutación se asocia a recurrencia de la enfermedad, pero es poco frecuente que malignicen (aproximadamente hasta el 10%)⁵.

1.4.1.1.2. Síndrome de paraganglioma familiar 2.

El SPF tipo 2 está asociado a la mutación del gen SDHAF2 en el cromosoma 11q12.2^{51, 52}. Es el síndrome más infrecuente presentando una impronta materna y una penetrancia que supera el 95% alrededor de los 45 años^{28, 43}.

Esta mutación origina principalmente PG parasimpáticos de CC múltiples siendo los FEO y los PG de TAP muy infrecuentes^{5, 28, 49}. Se presentan en la 3^a-4^a década de vida por lo que ante un paciente con antecedentes familiares de PG de CC y diagnóstico en edad joven se debe sospechar un SPF tipo 2⁴⁹. La malignidad en este síndrome es muy infrecuente⁴³.

1.4.1.1.3. Síndrome de paraganglioma familiar 3.

Consiste en la mutación del gen SDHC en el cromosoma 1q21, siendo también un síndrome poco frecuente⁵³. Se asocia a PG benignos parasimpáticos de CC que pueden ser múltiples y en menor medida se pueden observar PG simpáticos siendo los FEO poco habituales^{5, 53}. La asociación con malignidad es muy infrecuente^{28, 53}. Su herencia es autosómica dominante y la penetrancia de esta mutación se sospecha que es baja, pero dada su infrecuencia no se conoce con exactitud²⁸.

1.4.1.1.4. Síndrome de paraganglioma familiar 4.

El SPF tipo 4 es el segundo más frecuente y está originado por la mutación del gen SDHB en el cromosoma 1p36^{54, 55}. Esta mutación principalmente origina PG

simpáticos productores de catecolaminas los cuales, se localizan más frecuentemente en el abdomen seguido de tórax y pelvis siendo principalmente únicos (solamente el 30% son multifocales)^{28, 54, 56}. Menos frecuentemente, puede dar FEO y PG parasimpáticos de CC⁵⁷.

Las catecolaminas sintetizadas más frecuentemente son la DA y la NA y raramente sintetizan A⁵⁸. De este modo, en un PG donde se observa el metabolito de la DA, la 3-metoxitiramina, se debe sospechar una mutación SDHB^{45, 59}. Por otro lado, en caso de un PG productor de dopamina se ha asociado a peor pronóstico^{15, 59}.

Esta mutación se asocia con más frecuencia a malignidad (30%)^{15, 24, 28, 56}. Por lo tanto, en caso de diagnosticar un PG con mutación SDHB se debe descartar la presencia de metástasis⁶⁰.

El PG asociado a SDHB tiene una penetrancia baja y su edad de presentación es 30-40 años con una herencia autosómica dominante¹⁵. Debido a su ubicuidad, la baja penetrancia, la capacidad de producción de catecolaminas y el potencial de malignidad presenta un amplio abanico clínico⁵⁷. Se asocia con carcinomas renales y GIST^{40, 46}.

1.4.1.1.5. Síndrome de paraganglioma familiar 5.

Este síndrome se asocia a la mutación SDHA formado por 15 exones codificados en diferentes regiones^{8, 61}. Burnichon *et al.* (2010) diagnosticaron la mutación SDHA por primera vez en una paciente con PG abdominal⁸.

La mutación SDHA es una causa de PG rara, presenta una herencia autosómica dominante con una penetrancia baja y puede originar PG tanto simpáticos como parasimpáticos⁶¹. La malignidad en este síndrome es poco frecuente⁵.

1.4.1.2. SÍNDROME DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

El síndrome MEN 2A se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides (95%), FEO (40-50%) e hiperparatiroidismo (20%)⁶². Por otro lado, el síndrome de MEN 2B se caracteriza por la presencia de carcinoma medular de tiroides en todos los pacientes, FEO (50%), fenotipo marfanoide, neuromas cutáneos y mucosos y ausencia de hiperparatiroidismo⁶²⁻⁶⁴.

La mutación en el gen RET es el causante del síndrome MEN que asocia una ganancia de función de este protooncogén localizado en el cromosoma 10q11.2⁶². Se transmite por una herencia autosómica dominante y codifica un receptor transmembrana tirosina quinasa implicado en el control de la proliferación y apoptosis celular^{5, 65}. Dado el gran número de mutaciones conocidas se puede encontrar gran variabilidad clínica siendo la mutación del codón 634 la más frecuente⁶².

Este síndrome produce generalmente una fase de hiperplasia suprarrenal pudiendo derivar a FEO bilaterales benignos, aunque está descrito el comportamiento maligno⁶². Por otro lado, la presencia de PG en el síndrome MEN2 es poco frecuente^{5, 28}.

El síndrome MEN1, caracterizado por la presencia de hiperparatiroidismo, adenomas pituitarios y tumores neuroendocrinos, presenta una mutación en el gen MEN1 cromosoma 11q13 que codifica la menina⁶⁶. No se ha descrito asociación con los PG, sin embargo, Jamilloux *et al.* (2013) describieron un único caso de síndrome MEN1 con una nueva mutación en el gen MEN1 y diagnóstico de un PG, pero, no realizaron el estudio de la mutación en la biopsia del PG, por tanto, no se confirmó la implicación de esta nueva mutación del gen MEN1 en el PG⁶⁷.

1.4.1.3. NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN)

El síndrome NF1 se caracteriza por la presencia de neurofibromas cutáneos, “manchas café con leche” que pueden presentarse desde el nacimiento, pecas, nódulos de Lisch (pequeños hamartomas localizados en el iris), neurofibromas plexiformes (tumores de la vaina de los nervios periféricos que pueden malignizar), anomalías óseas y, menos frecuentemente, de FEO/PG (0,1-5,7%)^{28, 68, 69}.

El gen NF1 es un gen supresor localizado en el cromosoma 17q11.1⁶⁸. Esta mutación puede ser adquirida o heredarse con patrón autosómico dominante⁷⁰. La inactivación del gen NF1 predispone a una activación constante de la vía RAS y la mTOR provocando así el síndrome y la presencia de estos tumores⁷⁰.

Los FEO, aunque se han descrito casos bilaterales, suelen ser únicos y benignos. La presencia de PG es poco frecuente siendo más frecuentes en la localización de tórax y abdomen⁵. La presentación maligna es infrecuente²⁸.

1.4.1.4. SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

El síndrome de VHL se caracteriza por la presencia de hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinales, carcinomas renales de células claras, tumores neuroendocrinos pancreáticos y FEO/PG⁷¹.

Se distingue por la mutación del gen supresor de tumores VHL en el cromosoma 3p25.5 que promueven la eliminación de los HIF⁷², por lo tanto, su mutación y pérdida de función, estabiliza los HIF promoviendo la proliferación celular³⁷. Su herencia es autosómica dominante y se han descrito multitud de mutaciones. Por este motivo se puede observar una importante variabilidad fenotípica⁷¹.

El 10-30% de los pacientes afectados de mutaciones en el gen VHL muestran FEO/PG donde se presentan más frecuentemente en el síndrome VHL tipo 2. Los FEO bilaterales se diagnostican en más del 50% y los PG toraco-abdominales en el 10-24% siendo los PG de CC poco frecuentes^{5, 28}. Estos tumores suelen ser benignos habiéndose descrito la malignidad hasta en el 10%⁵. La NA es la hormona más frecuentemente secretada^{28, 51} y, sin embargo, a pesar de los niveles elevados de NA, a diferencia de los síndromes MEN2 y NF1, en el VHL es poco frecuente encontrar hipertensión⁴⁵.

1.4.1.5. SÍNDROME DE CARNEY-STRATAKIS

El síndrome de Carney-Stratakis se caracteriza por ser una entidad clínica donde observamos un paciente diagnosticado de PG (que puede presentar alteraciones genéticas en los genes SDH) asociado a un GIST el cual no presenta las mutaciones típicas de estos tumores, es decir, no se encuentran las mutaciones genéticas en el receptor tirosina quinasa (gen KIT) o en el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA)^{47, 73}. Se trata de un síndrome con herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta⁷³.

Por otro lado, se ha descrito la tríada Carney-Stratakis: consiste en la presencia de PG, GIST y condroma pulmonar. Se trata de un síndrome muy poco frecuente que afecta principalmente a mujeres jóvenes^{73, 74}. Haller *et al.* (2014) observaron que este síndrome está causado por modificaciones epigenéticas sobre el gen SDHC⁷⁵. Sin embargo, Boikos *et al.* (2016) mostraron posteriormente asociación con mutaciones de otros genes SDH⁷⁶.

1.4.1.6. OTROS

En los últimos años se han descubierto nuevas mutaciones genéticas asociadas a PG y FEO. Principalmente se conocen los genes MAX, TMEM127 y HIF.

El gen MAX es un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 14q23 que codifica una proteína que forma, conjuntamente con los factores de transcripción MYC y MXD1, una red de transcripción que controlan la proliferación y apoptosis celular⁷⁷. La pérdida de función de MAX predispone a la formación de FEO bilaterales, aunque también pueden ser unilaterales y, en menor medida, de PG siendo la NA la hormona más frecuentemente secretada. Se transmite por herencia autosómica dominante y el comportamiento maligno es infrecuente^{77, 78}.

El gen TMEM127 localizado en el cromosoma 2q11 es un gen supresor de tumores asociado a la vía mTOR¹⁰. Presenta una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta asociándose a FEO unilaterales benignos, sin embargo, se ha descrito malignidad y asociación con PG principalmente de CC⁷⁹.

Finalmente, las mutaciones en los HIF pueden presentar una mutación en la subunidad 2 α (HIF2 α) presentando una ganancia de función y por lo tanto estabilizando el complejo HIF³⁸. Esta mutación se asocia a PG, policitemia y angiomas retinales que en caso de presentarse conjuntamente es conocido como el síndrome Pacak-Zhuang⁸⁰.

1.5. FUNCIÓN Y METABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS

1.5.1. FUNCIÓN DE LAS CATECOLAMINAS

Las catecolaminas ejercen efecto sobre los vasos sanguíneos, el SNA y sobre el metabolismo⁴⁴, por lo que entender su fisiología es fundamental para conocer las manifestaciones producidas por el exceso de su producción.

Los receptores de las catecolaminas son α -adrenérgico, β -adrenérgico y dopaminérgico⁴⁴. Todos ellos tienen diferentes subtipos distribuidos en los sistemas nervioso y cardiovascular con funciones específicas, en los cuales, su activación crea síntomas muy diversos: aumento de la presión sanguínea, contractilidad miocárdica, aumento de la frecuencia cardíaca...^{2, 44}. Los efectos de los receptores por la estimulación de las catecolaminas se detallan en la **Tabla 1**.

Receptor	Ubicación	Efecto
<i>α1</i>	Receptores postsinápticos	Vasoconstricción y elevación de tensión arterial
<i>α2</i>	Receptores presinápticos simpáticos	Supresión liberación de NA y disminución de tensión arterial
<i>β1</i>	Tejido cardíaco	Cronotrópico e ionotrópico positivo Aumento de secreción de renina
<i>β2</i>	Músculo liso de vasos y bronquios	Broncodilatación. Vasodilatación en músculo esquelético.
<i>β3</i>	Tejido adiposo	Regulación lipólisis y termogénesis
<i>D1</i>	Vasos coronarios, renales, mesentéricos y cerebrales	Vasodilatación.
<i>D2</i>	Receptores presinápticos simpáticos y cerebro	Inhibición secreción de prolactina y NA

Tabla 1. Receptores de catecolaminas y función².

1.5.2. METABOLISMO DE LAS CATECOLAMINAS

El metabolismo de las catecolaminas fue inicialmente descrito en los años 40 y posteriormente, fue relacionada con los FEO y los PG. Por estos descubrimientos se otorgó el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1970 a los Dres. Axelrod, Von Euler y Katz⁸¹.

La síntesis de catecolaminas se puede producir tanto en los ganglios del SNA simpático como en la médula de la glándula suprarrenal (**Figura 2**)². Todas las catecolaminas comparten la misma vía enzimática para su síntesis siendo el precursor el aminoácido tirosina, que este se obtiene directamente de la dieta o por producción en el hígado⁴⁴.

La tirosina es introducida en las células cromafines mediante transporte activo. Esta es hidroxilada por parte de la tirosina β-hidroxilasa pasando a ser la 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA). Este es el paso limitante de la vía sintética y está inhibido por la NA, DOPA y DA^{2, 6, 44}.

Posteriormente, la DOPA es descarboxilada por la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) formando así la primera catecolamina: la dopamina. Esta se hidroxila por la dopamina β-hidroxilasa produciendo la NA. La NA, siendo la hormona típica de los PG, es la catecolamina más frecuente que encontramos en los ganglios del SNA simpático^{2, 6, 44, 82}.

Finalmente, en la médula suprarrenal (considerado un ganglio simpático modificado) y en menor medida en los mismos ganglios del sistema nervioso simpático, encontramos la feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT) que cataliza la metilación de la NA formando la A⁴⁴. Dado que esta enzima está activada por los glucocorticoides, en la glándula suprarrenal es donde se produce la activación más alta de todo el cuerpo (gracias al sistema venoso portal de la glándula, donde el cortisol viaja de la corteza a la médula) por lo que esta hormona está formada principalmente en la glándula suprarrenal (por consiguiente, en los FEO)^{2, 6, 44}.

El almacenamiento de las catecolaminas se realiza en unas vesículas o gránulos electrodensos al microscopio electrónico: la formación de catecolaminas se realiza en el citoplasma y el transporte al interior de estos gránulos se realiza a través del transportador de monoaminas vesicular (VMAT)^{2, 83}. Es importante remarcar que el radioisótopo ¹²³I-Metayodobencilguanidina (¹²³I-MIBG) (o el isótopo con¹³¹I) es también transportado por VMAT por lo que es de gran utilidad en el diagnóstico y localización con gammagrafía o para la aplicación de tratamientos de estos tumores⁸⁴.

La eliminación de las catecolaminas se puede dar por dos mecanismos: en primer lugar, son recaptadas por las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares a nivel presináptico donde son reutilizadas de nuevo y, en segundo lugar, el catabolismo de las catecolaminas se puede dar en tejido no neuronal (principalmente el hígado)⁴⁴.

La recaptación presináptica es el mecanismo utilizado principalmente por la NA⁴⁴. Cuando la cantidad de NA satura la recaptación, el catabolismo de esta hormona se da por desaminación por parte de la enzima monoaminoxidasa (MAO) neuronal, produciendo el primer metabolito, el 3,4-dihidroxifenilglicol. Posteriormente, el hígado capta este metabolito de las terminales simpáticas y finaliza su catabolismo a través de su metilación por la catecol-O-metil transferasa (COMT) (esta enzima no está presente en el tejido neuronal simpático) formando el 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol y finalmente formará el ácido vanilmandélico (catalizado por la enzima aldehído deshidrogenasa) siendo este el último metabolito de la NA y eliminado por orina^{2, 44}.

Por otro lado, las catecolaminas, al ser hormonas también sanguíneas, pueden ser catabolizadas por órganos no neuronales en los que la adrenalina es metabolizada en mayor medida. En estos tejidos encontramos ambas enzimas, COMT y MAO^{2, 82}. A partir de las catecolaminas se forman las metanefrinas y posteriormente se formarán los

ácidos aromáticos (ácido vanilmandélico y homovanílico) para ser eliminados por la orina^{2, 82}.

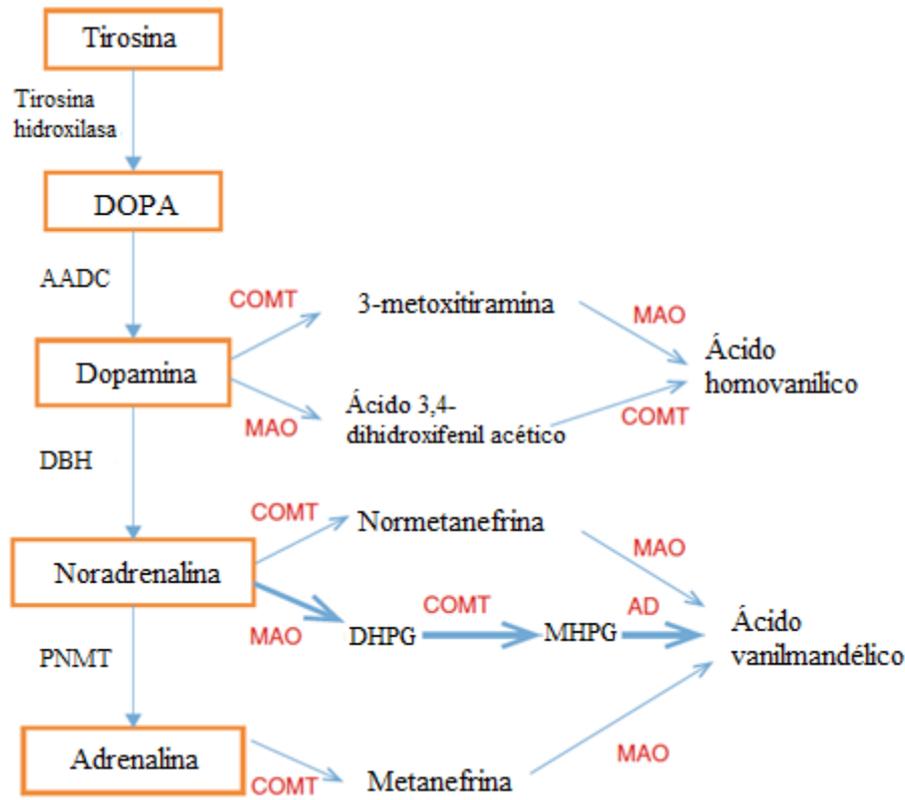


Figura 2: Metabolismo de las catecolaminas. AD: Aldehído deshidrogenasa. AADC: L-aminoácido aromático descarboxilasa. COMT: catecol-O-metil transferasa. DBH: dopamina β-hidroxilasa. DHPG: 3,4-dihidroxifenilglicol. DOPA: 3,4-dihidroxifenilalanina. MAO: enzima monoaminoxidasa. MHPG: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol. PNMT: feniletanolamina N-metiltransferasa².

En la orina, se elimina únicamente un pequeño porcentaje de catecolaminas en su forma libre debido a que su vida media es corta (10-100s en plasma) y además su liberación al torrente sanguíneo es intermitente⁸². De modo que, la mayor parte de su eliminación será en forma de metanefrinas o en ácidos aromáticos. Este hecho es muy importante a la hora de realizar test bioquímicos en sangre, en los cuales valores normales de catecolaminas no descartan la presencia de un PG productor de hormonas⁵⁹. De este modo, el estudio en orina tanto de catecolaminas como de metanefrinas y/o ácidos aromáticos debe ser obligado para un diagnóstico correcto^{59, 60}.

1.6. CLÍNICA

La presentación clínica de los PG depende de la localización del tumor, la producción de catecolaminas, la presencia de enfermedad diseminada o la presencia clínica de síndromes hereditarios asociados⁶. De modo que la manifestación de los PG puede tener un amplio espectro clínico desde tumores asintomáticos hasta hipertensión arterial refractaria a tratamiento farmacológico debido a las catecolaminas.

En comparación con los FEO, Kim *et al.* (2016) mostraron que los PG son menos sintomáticos en el momento del diagnóstico¹². Sin embargo, Al-Harthy *et al.* (2009) observaron que solamente los PG localizados en CC presentan mayor frecuencia de tumores asintomáticos frente a los FEO y los PG de abdomen y pelvis, pero, si se excluyen los FEO, no observaron diferencias en la clínica entre PG localizados en CC frente a los localizados en abdomen y pelvis⁵⁸.

Por otra parte, la clínica producida por los FEO/PG clásicamente se ha regido por la “regla del 10%”: esta consiste en que el 10% de los tumores son extraadrenales, el 10% presentan malignidad, el 10% son bilaterales o múltiples y el 10% están asociados a síndromes genéticos. Sin embargo, en las últimas publicaciones esta regla se ha rebatido⁸⁵, ya que entre el 30% y el 50% de los PG se asocia a síndromes genéticos⁷, el 25% aproximadamente son múltiples (los tumores múltiples son más frecuentes en los PG hereditarios)³⁹ y entre un 15-20% son productores de catecolaminas^{85, 86}.

Se describen 4 formas de presentación que de más a menos frecuente son: a) masa palpable, b) síntomas derivados de la hipersecreción de catecolaminas, c) incidentalomas en pruebas de imagen y d) tumores asintomáticos diagnosticados en el cribado o seguimiento de síndromes hereditarios^{22, 35}.

1.6.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO CATECOLAMINÉRGICAS

Los tumores no secretores principalmente se originan de los ganglios parasimpáticos y se localizan más frecuentemente en CC. En esta ubicación, su presentación clínica más frecuente es el efecto masa de tumor siendo el hallazgo casual en pruebas de imagen la segunda forma más frecuente^{22, 31, 87}. Un signo característico del efecto masa de los PG de cuerpo carotídeo es el signo de Fontaine, que consiste en una masa que puede desplazarse horizontalmente pero no verticalmente³¹.

Otras presentaciones clínicas menos frecuentes, que se pueden dar independientemente de la secreción de catecolaminas, son debidos a la compresión y/o infiltración de órganos vecinos al tumor³⁵: produciendo dolor, sangrados intestinales en los tumores retroperitoneales⁸⁸, disnea y tos en los torácicos⁸⁹, náuseas y vómitos en caso de tumores abdominales gigantes⁹⁰, hematuria⁹¹...

Por otro lado, en caso de afectación nerviosa en los PG de CC, se pueden producir déficits neurológicos por afectación de los pares craneales VII, IX, X, XI y XII donde podemos observar un síndrome de Claude-Bernard-Horner por afectación del nervio vago^{31, 92-94}, hipoacusia/cofosis o acúfenos en los PG yugulo-timpánicos...^{95, 96}. Incluso pueden provocar compresión medular en los PG localizados dentro de la duramadre^{97, 98}.

En los síndromes hereditarios asociados a PG se puede observar la clínica producida por el síndrome en concreto aumentando así el espectro clínico relacionado con este tumor (la clínica de los síndromes genéticos se muestra en el apartado **1.4.1. Síndromes genéticos**). Asimismo, los PG multinodulares se asocian más frecuentemente a síndromes genéticos^{1, 39, 99}, por lo que es labor del clínico investigar la presencia de uno o varios PG en el momento en que se sospeche la presencia de un síndrome hereditario.

La clínica de la enfermedad diseminada en los PG malignos puede ser muy amplia ya que depende de la localización de las metástasis y del grado de afectación del órgano invadido. Las metástasis por PG suelen localizarse en ganglios linfáticos, hígado, hueso y pulmón^{94, 100, 101}. Es importante remarcar que los PG de abdomen presentan mayor incidencia de PG maligno y secretor frente a los tumores de cabeza y cuello^{15, 102, 103}.

1.6.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS CATECOLAMINÉRGICAS

La clínica producida por la secreción de catecolaminas se debe principalmente al efecto de estas hormonas sobre el sistema cardiovascular tanto a corto como a largo plazo y a los efectos metabólicos^{2, 6, 104}.

Los tumores secretores de catecolaminas, como se ha mencionado anteriormente, son originados más frecuentemente por los ganglios simpáticos que se encuentran a lo largo de toda la cadena ganglionar paravertebral, principalmente localizada en el abdomen y, por tanto, donde se encuentran más frecuentemente los PG secretores^{22, 35}.

En la literatura se describe la tríada clásica que incluye dolor de cabeza, sudoración y taquicardia, pero esta tríada no es patognomónica de este tumor ni es frecuente en los pacientes con tumores secretores^{2, 22, 27, 58}. Cuando se describe en un paciente, la especificidad de presentar un PG o FEO productor está cerca del 90%¹⁰⁵, sin embargo, su ausencia no indica que el tumor no sea productor de catecolaminas (baja sensibilidad)^{22, 58}.

La liberación del exceso de catecolaminas al torrente sanguíneo puede darse de forma intermitente o bien mantenida en el tiempo con una liberación constante: la hipertensión sanguínea es una de las manifestaciones más frecuentes de la hipersecreción mantenida, tratándose de una hipertensión estable y permanente que puede ser refractaria a tratamiento farmacológico^{106, 107}. También puede presentarse en forma de amplias fluctuaciones en la tensión arterial con incluso períodos de hipotensión que pueden ser debidos a necrosis del tumor, depleción del volumen intravascular etc^{108, 109}. La hipotensión también se ha descrito en PG productores de dopamina aunque el efecto masa es la clínica más frecuente en este tipo de PG¹¹⁰.

Por otro lado, los episodios agudos de secreción de catecolaminas al torrente sanguíneo consisten en disnea seguida de palpitaciones y de dolor de cabeza pulsátil asociado a vasoconstricción periférica, por lo que se observa palidez de piel y mucosas y finalmente sudoración^{2, 6, 26}. Estos episodios pueden desencadenarse con fármacos, ejercicio, maniobras de Valsalva, cambios posturales... siendo la frecuencia de presentación y el factor desencadenante muy variables dependiente de cada paciente^{6, 26, 60}.

Debido a las fluctuaciones en la secreción de catecolaminas el paciente puede presentar episodios de hipertensión asintomáticos alternados con cifras de tensión sanguínea normal, siendo únicamente una alta sospecha por parte del clínico el motivo por el que continuar el estudio del paciente^{2, 26, 60, 106}. Se debe tener una alta sospecha de PG productor o de FEO en caso de una hipertensión en paciente joven, hipertensión paroxística, refractariedad a fármacos, empeoramiento con factores desencadenantes (fármacos, ejercicio...) e hipotensión severa por α -bloqueo u otros fármacos que alteren la secreción de catecolaminas o bien actúen sobre los mismos receptores^{2, 6, 60}.

Además, debido a estas fluctuaciones en la hipersecreción, el hecho de diagnosticar un paciente con un tumor sugestivo de PG sin hipertensión no exime de realizar un análisis

de la secreción de catecolaminas para su correcto diagnóstico^{59, 60}. Incluso, se ha descrito que los PG de CC producen catecolaminas de forma muy infrecuente¹¹¹, pero en las últimas series donde se ha realizado un cribado de la producción de hormonas, se observa que hasta un 20% secretan catecolaminas. Por tanto, el estudio hormonal es obligado en todos los pacientes independientemente de la localización^{22, 33, 87}.

Finalmente, las complicaciones cardiovasculares son el efecto a largo plazo del exceso de catecolaminas. Debido al estrés agudo/crónico al que está sometido el corazón por el estímulo continuo de estas hormonas, podemos observar infartos agudos de miocardio, arritmias, cardiopatías hipertróficas...^{104, 112}. Del mismo modo puede afectar al sistema digestivo creando íleo paralítico o incluso isquemia mesentérica por vasoconstricción excesiva de los vasos espláncicos^{2, 26, 113}. En el caso de PG vesicales, el síncope miccional es frecuente en esta localización, donde se observa hipertensión, hematuria y otros síntomas miccionales¹¹⁴. Por otro lado, dado que las catecolaminas son hormonas hiperglucemiantes (estimula la glucogenólisis en el hígado) podemos objetivar en algunos pacientes aparición de diabetes mellitus tipo II o empeoramiento de la misma¹¹⁵.

1.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los PG supone un reto debido a su infrecuencia, al amplio abanico clínico que pueden presentar y a la multitud de localizaciones en las que se pueden hallar¹. Solamente un alto índice de sospecha clínica, la inclusión de los PG en el diagnóstico diferencial del hallazgo incidental de una masa o en el de hipertensión secundaria puede acelerar el proceso diagnóstico^{2, 116, 117}.

Puede sospecharse un PG en un paciente con hipertensión no contralada con fármacos, empeoramiento de la misma o debut en paciente joven, masa palpable en localizaciones típicas del PG como es por ejemplo el cuello..., en el cuadro clínico de un síndrome hereditario asociado a PG, antecedentes personales o familiares de PG/FEO o bien en el caso de un hallazgo en pruebas de imagen compatibles con la enfermedad^{2, 6}.

El diagnóstico de estos tumores consiste en una lesión compatible objetivada por pruebas de imagen junto al estudio de funcionalidad del tumor con cuantificación de las catecolaminas y metanefrinas en sangre u orina (aunque su ausencia no descarta el

diagnóstico)^{5, 6, 60}. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se establece con el estudio histológico¹¹⁸.

1.7.1. DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Una vez establecida la sospecha de PG, el inicio del estudio debe comenzar por la funcionalidad del tumor: el análisis de producción de catecolaminas debe realizarse en todos los PG, sea cual sea su localización⁶⁰.

El diagnóstico bioquímico consiste en el análisis de orina en 24h y/o plasma de adrenalina, noradrenalina, dopamina y de sus metabolitos, las metanefrinas⁶⁰. Se recomienda el análisis sistemático de metanefrinas porque sus concentraciones en orina o sangre son mayores y más estables que las catecolaminas debido a que su secreción es continua e independiente de la secreción catecolaminérgica a sangre evitando así falsos negativos^{2, 60, 82}.

Las catecolaminas determinadas son las mismas tanto en PG como en FEO, pero se diferencian en que los PG no suelen presentar secreción de A porque la enzima PNMT, que cataliza de NA a A, se encuentra principalmente en la glándula suprarrenal y su actividad depende del cortisol⁴⁴. De modo que si observamos un caso con elevación principalmente de NA debe sospecharse la presencia de un PG. Este hecho fue observado por Al-Harthy *et al.* (2009) donde observaron mayor producción de NA en PG. Por otro lado, Erickson *et al.* (2001) mostraron que la sensibilidad de la NA es mayor para el diagnóstico de PG frente a los FEO^{22, 58}.

Por otro lado, la DA o su derivado, la 3-metoxitiramina, son precursores en la ruta biosintética de las catecolaminas, por tanto, su elevación puede indicar una diferenciación celular menor debido a una ruta biosintética truncada⁴⁵. Estos datos fueron corroborados por Eisenhofer *et al.* (2012) que observaron asociación de la 3-metoxitiramina con FEO y PG malignos⁵⁹.

En resumen, es importante realizar el análisis de todas las catecolaminas ya que pueden reflejar la diferenciación de las células tumorales y pueden orientar al clínico en la localización del tumor^{5, 119, 120}.

En la práctica clínica, la utilización del análisis de orina de 24h o en plasma dependerá de los recursos disponibles y de la experiencia en el centro hospitalario², sin embargo,

existen diferencias entre una y otra prueba^{119, 121, 122}: Perry *et al.* (2007) demostraron que el análisis de las metanefrinas en orina en 24h presenta una elevada sensibilidad (97%) y especificidad (91%) siendo una prueba que se puede utilizar en pacientes con bajo índice de sospecha (siempre asociada a niveles de creatinina para conocer la función renal y no alterar los resultados) al ser la prueba de mayor especificidad y sencilla de realizar¹²³. Además, Taylor *et al.* (2002) validaron el análisis con técnicas de cromografía líquida con detección espectrométrica demostrando que reduce el número de falsos positivos y negativos¹²⁴.

En contraposición, Sawka *et al.* (2003) comprobaron que el análisis catecolaminérgico en plasma presenta una elevada sensibilidad (96-100%)¹²⁵, recomendándose realizarla en pacientes con alta sospecha de PG/FEO (antecedentes familiares, clínica típica...), en los cuales, un test negativo descartaría la presencia de PG productor^{119, 125}. Sin embargo, el análisis en plasma puede provocar falsos negativos en caso de tumores incipientes¹²⁵. Además, el muestreo en plasma, es una técnica laboriosa ya que se deben realizar varias mediciones con el paciente en decúbito supino requiriendo experiencia por parte del personal sanitario¹²⁶, por lo que si no se realiza correctamente, puede presentar resultados alterados⁶⁰. No obstante, es una prueba útil en niños debido a que la recolección de orina en 24h puede ser subóptima².

Es importante remarcar que ciertos medicamentos de uso diario en los pacientes pueden alterar los niveles de catecolaminas y de metanefrinas: los antidepresivos tricíclicos, duloxetina, venlafaxina, labetalol, metildopa, levodopa, etanol, acetaminofén y fenoxibenzamina elevan los niveles de catecolaminas y metanefrinas creando falsos positivos, siendo necesarios la suspensión de los mismos 2 semanas antes de la medición^{124, 127}. Por otro lado, el análisis de catecolaminas no distingue entre la producción de PG/FEO con la secreción fisiológica producida, por ejemplo, por una situación de estrés, de este modo, el análisis sería un falso positivo⁶⁰.

1.7.2. LOCALIZACIÓN DEL PARAGANGLIOMA

1.7.2.1. PRUEBAS DE IMAGEN RADIOLÓGICAS

En el estudio de la localización del tumor, las pruebas de imagen deben estar orientadas a la región anatómica en la que se sospeche la presencia del PG. Esta sospecha se

establece a expensas de las características del paciente y del perfil bioquímico⁶⁰. Por otro lado, en un cribado de un síndrome genético, la localización de un PG asintomático puede ser un verdadero reto, por lo que el clínico deberá realizar las pruebas de imagen específicas de cada región anatómica según la sospecha generada por el síndrome genético^{10, 60}.

1.7.2.1.1. Pruebas de imagen en paragangliomas secretores.

Los tumores secretores, principalmente de origen simpático, se localizan más frecuentemente en el abdomen^{35, 128, 129}. Por tanto, las pruebas de imagen deben estar dirigidas a esta región anatómica, siendo las más utilizadas la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM)¹³⁰.

En la **TC** sin contraste los PG presentan una atenuación aumentada con >20 unidades de Hounsfield (UH) y con la administración de contraste se observa un realce intenso debido a la alta vascularización del tumor con un lavado retardado. Los PG pueden presentar heterogeneidad en la captación de contraste por mostrar áreas de necrosis o quistes intratumorales y, en caso de sangrados intratumorales, pueden presentar una atenuación radiológica aun mayor^{6, 131-133} (**Imagen 1**).

La realización de una TC debe realizarse tras el análisis bioquímico debido a que la inyección de contraste puede desencadenar una crisis hipertensiva por secreción masiva de catecolaminas en los tumores secretores¹³⁴. No obstante, se ha demostrado que la inyección de contraste de baja osmolaridad y no iónico es una técnica segura para estos pacientes¹³⁵⁻¹³⁷. Por otro lado, los tumores asintomáticos suelen ser hallazgos casuales en pruebas de imagen solicitadas por otras razones, a pesar de ello, se deberá hacer el análisis hormonal *a posteriori*⁶⁰.

En la **RM**, se observa una lesión con una alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2. En T1, muestra una imagen de baja intensidad que realza fuertemente con la administración de contraste de gadolinio^{128, 138}. La RM tiene una resolución espacial inferior a la TC, pero es superior en el diagnóstico de las recidivas de PG y en las metástasis^{60, 139, 140}.

En resumen, la elección final de una prueba u otra dependerá de las características del paciente (alergias a contrastes...) y de la sospecha clínica establecida. En el caso en que

no se localice el PG con estas pruebas de imagen se debe iniciar el estudio de otras regiones anatómicas, como el tórax o el cuello, o bien, iniciar el estudio con pruebas de imagen funcionales⁶⁰.

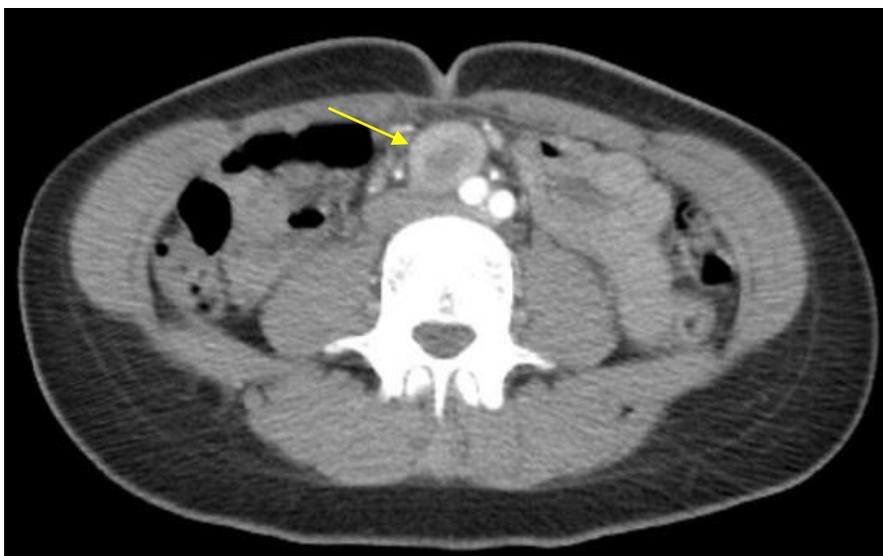


Imagen 1: PG objetivado en TC con contraste intravenoso: paciente de 37 años diagnosticada de PG productor en órgano de Zuckerhandl (flecha).

1.7.2.1.2. Pruebas de imagen en tumores no secretores.

Los PG no productores son más frecuentemente localizados en cabeza y cuello presentándose más frecuentemente como una masa palpable²², por lo que la primera prueba de imagen que puede realizarse es la ecografía con estudio **Doppler** donde se objetivará una lesión hipoecoica, bien definida y con alta vascularización¹⁴¹. En esta localización, la RM puede adquirir un papel importante en el estudio del tumor, por ubicarse en regiones anatómicas complejas y conocer así la relación del PG con estructuras nerviosas y vasculares (**Imagen 2**). Sin embargo, la TC permite unas imágenes más definidas para valorar la extensión ósea del tumor^{60, 87, 138}.

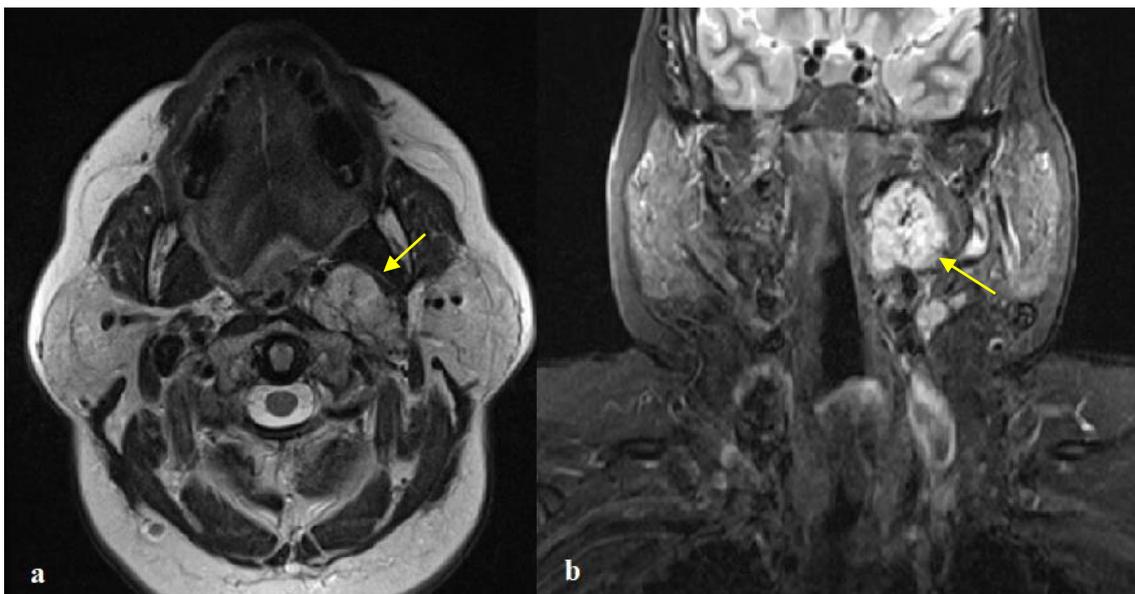
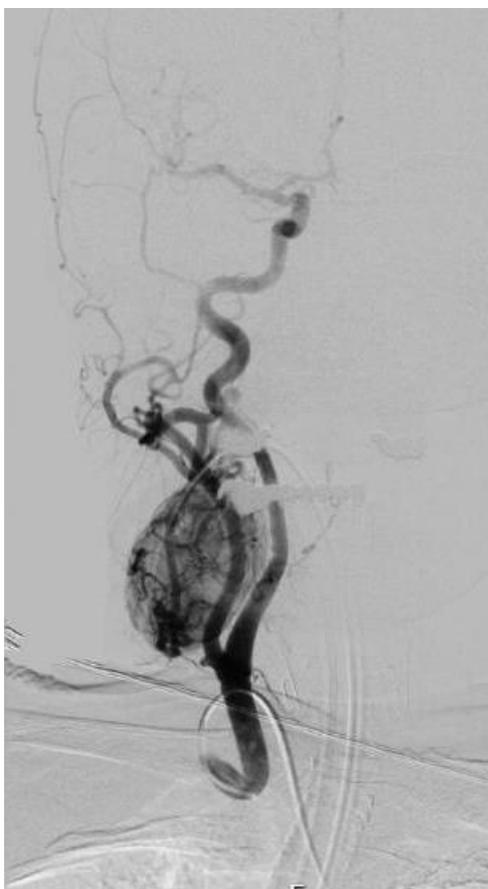


Imagen 2: PG en RM localizado en base de cráneo: paciente de 53 años diagnosticada de PG no funcionante (flechas): (a) imagen axial de RM ponderada en T1. (b) imagen frontal o coronal de RM ponderada en T2.

Por último, la **arteriografía** es una prueba útil ya que, debido a la alta vascularización de los PG, se puede poner en evidencia las ramas arteriales que nutren al tumor, así



como su drenaje venoso¹⁴² (**Imagen 3**). Esta prueba de imagen, cobra especial importancia en los PG de CC donde permite conocer las relaciones con los grandes vasos y planificar una resección vascular si es necesario, diagnosticar PG sincrónicos no objetivados en otras pruebas de imagen y planificar una embolización ya sea preoperatoria o de tratamiento único^{87, 143}.

Imagen 3: Arteriografía de PG cervical: paciente de 82 años con tumor de 4,6cm localizado en la bifurcación carótida.

1.7.2.2. PRUEBAS DE IMAGEN FUNCIONALES

Las pruebas de imagen funcionales son comúnmente usadas en la detección de PG, principalmente en los casos en que la TC y la RM no son diagnósticas y se mantiene un alto grado de sospecha o para descartar metástasis o multifocalidad del tumor^{84, 144, 145}.

La prueba más usada es la **gammagrafía con ¹²³I-MIBG**. Este isótopo es un radiofármaco que una vez administrado al paciente se acumula principalmente en las vesículas de almacenamiento citoplasmáticas a través del transportador VMAT de las células cromafines⁸⁴ (**Imagen 4**).

Berglund *et al.* (2001), Jacobson *et al.* (2010) y Milardovic *et al.* (2010) observaron una sensibilidad en la gammagrafía con ¹²³I-MIBG que varía entre el 56-75%, mostrando una alta tasa de falsos negativos debido a la frecuencia de PG no secretores¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Por otro lado, Foo *et al.* (2010) mostraron que los tumores productores de dopamina no captan este radiofármaco motivo por el cual aumentan el número de falsos negativos¹¹⁰. Sin embargo, la gammagrafía con ¹²³I-MIBG también puede ser útil en la detección de PG no secretores, puesto que la absorción del radiofármaco no depende de la secreción de catecolaminas sino de la cantidad de gránulos de almacenamiento presentes en el citoplasma celular^{149, 150}.

Por otro lado, gracias a la alta especificidad (84-100%) observada con la gammagrafía con ¹²³I-MIBG, se recomienda especialmente para el estudio de metástasis a distancia o multifocalidad del tumor primario ya que es una técnica que estudia el cuerpo entero^{60, 145-148, 151}.

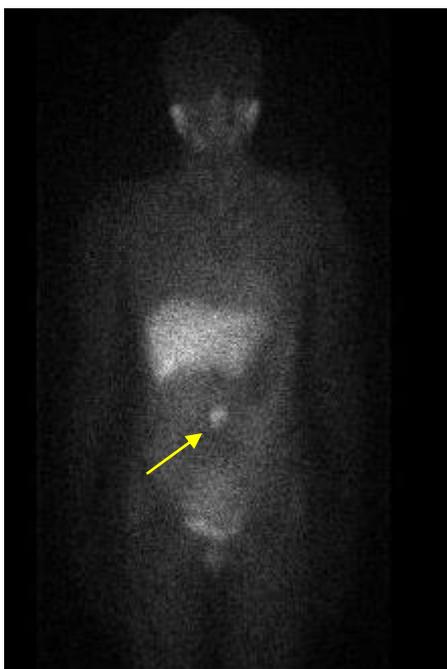


Imagen 4: Gammagrafía con ¹²³I-MIBG Mujer de 37 años diagnosticada de PG productor en órgano de Zuckerhandl (flecha).

La ^{123}I -MIBG es útil en la evaluación de la utilidad y posterior respuesta del tratamiento con ^{131}I -MIBG porque, si el tumor no presenta captación en el estudio de imagen, no se puede utilizar el tratamiento con ^{131}I -MIBG^{152, 153}.

Es importante destacar que las glándulas suprarrenales, tejido cardíaco, glándulas salivales y tiroides acumulan este radiofármaco, de modo que antes de realizar la prueba se debe bloquear la absorción de la glándula tiroides y tener en cuenta que hay tejidos que de forma fisiológica presentarán captación (falsos positivos), o bien, en caso de dudas, plantear la realización de otras pruebas funcionales^{35, 148, 154}.

La **gammagrafía con octreoscan** (utiliza un análogo de la somatostatina, el ^{111}In -pentetreotide). Puede ser una prueba útil debido a que los PG, como otros tumores neuroendocrinos, presentan receptores de la somatostatina, por tanto, mostrarán captación^{155, 156}. Bustillo *et al.* (2004) observaron que esta prueba presenta una sensibilidad y especificidad del 97% y del 82% respectivamente¹⁵⁶.

La **PET-TC**, utilizando la ^{18}F Fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG), es una prueba que para localizar el tumor primario de FEO/PG presenta una sensibilidad y especificidad similares a la gammagrafía con ^{123}I -MIBG¹⁵⁷. En la detección de metástasis, Mamede *et al.* (2006) demostraron que el PET-TAC con ^{18}FDG es más sensible que la gammagrafía con ^{123}I -MIBG para localizarlas, ya que las metástasis consumen más glucosa por el rápido crecimiento o bien porque presentan mutaciones en los genes SDH (que crean una alteración en la cadena respiratoria mitocondrial⁵⁵, aumentando así la glucólisis anaerobia y la absorción de glucosa)¹⁵⁸. Estos resultados fueron confirmados por Timmers *et al.* (2007)¹⁵⁹.

Actualmente, los análogos de somatostatina marcados con galio, el **Ga-68DOTATATE** y el **Ga-68DOTATOC**, utilizados con el PET-TC para el diagnóstico de FEO y PG están mostrando buenos resultados^{160, 161}. Kroiss *et al.* (2013) observaron que el Ga-68DOTATOC es superior para diagnosticar tumores primarios, multifocalidad y metástasis frente al PET-TAC¹⁶². Por otro lado, este tipo de prueba funcional presenta una mayor sensibilidad en el diagnóstico de pequeñas lesiones y dada la combinación de imágenes con la TC presenta una mejor resolución en las imágenes anatómicas^{163, 164}. Finalmente, Poeppel *et al.* (2011) realizaron una comparación entre Ga-68DOTATATE y el Ga-68DOTATOC objetivando unos resultados equiparables entre ambos

radiofármacos¹⁶⁵. Por tanto, estas pruebas de imagen funcionales son útiles en el estadiaje del PG metastásico¹⁶⁶.

1.7.3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y CRIBADO

Debido al número de mutaciones conocidas y a su frecuencia de presentación, está recomendado realizar el cribado genético a todos los pacientes diagnosticados de PG^{7, 13, 15, 28}.

Los test genéticos tienen un alto coste sanitario y, a fin de minimizar el consumo de recursos económicos, el análisis mutacional debe estar dirigido a la sospecha clínica de un síndrome hereditario según las características clínicas del paciente y del PG (edad, localización, presencia de metástasis, tipo de catecolamina, síndrome conocido en familiares...)^{10, 28, 60}. Por ejemplo, en caso de un PG multifocal de CC debemos pensar en una mutación en el SDHD⁵⁰, siendo esta la más frecuente, y si el resultado es negativo, continuar con el estudio de mutaciones menos frecuentes para esa localización, o bien, en el caso de un PG abdominal solitario con metástasis se debe sospechar una mutación SDHB⁵⁴...

No obstante, el estudio genético basado en la sospecha según las características clínicas puede llevar a infradiagnosticar a los pacientes por no analizar todas las alteraciones genéticas conocidas. Por otro lado, debido a la creciente demanda de test genéticos y a la evolución tecnológica, hoy en día se disponen de paneles genéticos comerciales en los cuales se puede analizar diferentes genes conocidos en un único procedimiento aportando mucha información de forma rápida y costo-efectiva. Sbardella *et al.* (2017) mostraron en un estudio realizado en FEO que con estos paneles de cribado han diagnosticado mayor número de mutaciones, especialmente en pacientes que aparentemente eran esporádicos (tumores únicos, sin antecedentes familiares...)¹⁴. Los resultados obtenidos por Sbardella *et al.* (2017) mostraban una frecuencia similar a la observada en el metaanálisis realizado por Brito *et al.* (2015)¹⁶⁷, por lo que el uso de estos paneles genéticos, tanto en FEO como en PG, puede estar recomendado en caso de disponibilidad en el centro hospitalario¹⁶⁸.

Una vez diagnosticado al paciente de una mutación, está recomendado el consejo genético proponiendo a los familiares de primer grado el estudio de la mutación hallada informando de las implicaciones del estudio genético, transmisión¹⁵... Posteriormente,

en los familiares que son positivos, se debe realizar el cribado del PG 10 años antes de la edad de presentación del caso índice, debido a que en los casos hereditarios tienden a debutar a edades más tempranas^{15, 23, 60, 169}.

1.8. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Los PG son tumores neuroendocrinos que, como se ha mencionado anteriormente, son indistinguibles a nivel celular con los FEO donde el diagnóstico definitivo se establece con el estudio histológico^{1,3}.

En el estudio preoperatorio, el diagnóstico citológico puede llevarse a cabo si se ha demostrado que es un tumor no productor o si se ha contrarrestado el efecto catecolaminérgico para evitar la liberación hormonal masiva⁶⁰. A pesar de ello, las biopsias con aguja fina son poco rentables: este tipo de técnica, al obtener poco material para estudio, puede confundir el diagnóstico con otros tumores, como por ejemplo, con el carcinoma de tiroides, el melanoma o con el neurofibrosarcoma¹⁷⁰. Además, la biopsia de PG en localizaciones complejas (como la base de cráneo) es difícil y puede crear hemorragias tumorales dada la alta vascularización del tumor^{171, 172}. De este modo, la rentabilidad de las biopsias preoperatorias está discutida^{87, 172}.

En el análisis de la pieza quirúrgica, macroscópicamente los PG se caracterizan por presentar una superficie lisa de coloración rosada, aunque puede variar a marrón por la presencia de sangrados o necrosis. Estos tumores están muy vascularizados por lo que es frecuente encontrar la presencia de vasos sanguíneos aferentes y eferentes del tumor. Asimismo, al estar asociados íntimamente a estructuras nerviosas, se puede hallar tejido neuronal^{87, 118, 173}.

Microscópicamente, los PG son tumores encapsulados que están formados por unas células principales, de configuración poligonal o redondeada, dispuestas en nidos celulares con un patrón trabecular y rodeados de una red vascular fina. Por otro lado, encontramos las células de sustento que muestran una configuración en huso¹¹⁸. La disposición de las células principales en los nidos suele ser central y periféricamente encontramos las células de sustento, esta disposición se denomina patrón *Zellballen* (**Imagen 5**)^{118, 174}. En los tumores de alto grado se observa una reducción del número de células de sustento y una pérdida progresiva de relación de estas con las células principales¹⁷³.

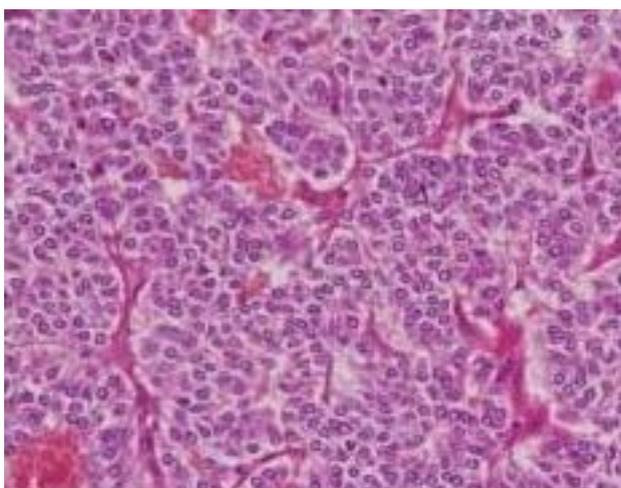


Imagen 5: Patrón *Zellballen* de PG en biopsia con microscopio óptico con tinción hematoxilina-eosina.

Las células principales se componen por un abundante citoplasma granular eosinófilo y un núcleo central pleomorfo que presenta una cromatina fina^{118, 174}. En el microscopio electrónico se observan gránulos electrodensos en el citoplasma que contienen las catecolaminas^{83, 118, 175}.

En el estudio inmunohistoquímico, las células principales presentan positividad para la cromogranina A, sinaptofisina y la enolasa específica neuronal, siendo estos marcadores propios de los tumores neuroendocrinos, por otro lado, las células de sustento son positivas para la S-100 y la proteína ácida fibrilar glial siendo negativas para los marcadores neuroendocrinos^{118, 173, 174}. Estas características inmunohistoquímicas permiten distinguir los PG de otros tumores, como el meningioma, melanoma, sarcomas... donde estos muestran negatividad para los marcadores neuroendocrinos y presentan positividad para otros marcadores, por ejemplo, las queratinas o calretinas en el carcinoma suprarrenal^{118, 173}.

Finalmente, el análisis histológico no permite establecer el diagnóstico de malignidad, porque los hallazgos al microscopio que pueden establecerla en otro tipo de tumores, como la presencia de necrosis, invasión local o el índice mitótico, son compartidos por PG benignos y malignos^{27, 118, 176}. Por tanto, ante la dificultad en el diagnóstico de malignidad a nivel histológico, la OMS estableció la presencia de metástasis como único criterio diagnóstico de malignidad en los PG/FEO¹.

1.9. PARAGANGLIOMA MALIGNO

1.9.1. CONCEPTO

Ante la definición propuesta por la OMS en el que único criterio de malignidad es la aparición de metástasis a distancia¹, el diagnóstico de un PG maligno consiste en la demostración, bien en pruebas de imagen o en histología, de la presencia de tejido tumoral en órganos donde no se deben encontrar células cromafines. Donde el hueso, hígado y pulmón son los lugares más frecuentemente afectados en los tumores TAP y los ganglios linfáticos en los de CC^{1, 27, 60, 94, 101, 103}.

En contraposición, el *Armed Forces Institute of Pathology Fascicle for Tumours of the Adrenal Glands and Extra-Adrenal paraganglia* define la malignidad como la presencia de metástasis a distancia o la presencia de invasión local de la enfermedad¹⁷⁷. La importancia de usar una definición u otra radica en que podría aumentar la variabilidad de la frecuencia y supervivencia del PG maligno entre los estudios publicados alterando además el planteamiento terapéutico^{103, 178-182}. Sin embargo, la definición de la OMS se ha aceptado ampliamente ya que la presencia de invasión tumoral no predice la aparición de metástasis y dado que las características histológicas e inmunohistoquímicas pueden estar presentes tanto en tumores benignos como en malignos, se considera la presencia de metástasis como el único rasgo identificador de malignidad^{174, 176, 183, 184}.

1.9.2. CLÍNICA Y LOCALIZACIÓN

La clínica principal producida en los PG malignos se debe al efecto masa, a la infiltración de las metástasis según el órgano afectado, o bien, a la presencia de clínica sistémica como la anorexia, pérdida de peso... característica de las enfermedades diseminadas^{2, 3, 6, 27}.

Por otro lado, un PG maligno puede ser capaz de producir catecolaminas por lo que también pueden presentar dolor de cabeza, palpitaciones...^{2, 15} siendo su tratamiento farmacológico el mismo que en los tumores benignos⁶⁰. Eisenhofer *et al.* (2012) observaron que en los PG malignos la síntesis de catecolaminas puede estar truncada por la desdiferenciación celular observando únicamente producción de DA y de su

metabolito, la 3-metoxitiramina. De este modo, concluyeron que la elevación de la 3-metoxitiramina podría indicar la presencia de un tumor maligno⁵⁹.

Como se ha explicado anteriormente, en la localización metastásica de un PG, Timmers *et al.* (2007) mostraron que la prueba funcional más sensible para la detección de metástasis a distancia es la **FDG-PET**, siendo esta prueba la de elección para la detección de metástasis cuando existe una alta sospecha o para confirmar la presencia de metástasis observadas en TC o RM, especialmente en pacientes con alteraciones del gen SDH^{60, 159}.

La **gammagrafía con ¹²³I-MIBG** es una prueba funcional útil para la detección de multifocalidad y metástasis cuando la TC o RM son positivas para el tumor primario⁸⁴. Sin embargo, Timmers *et al.* (2012) y Fonte *et al.* (2012) mostraron que la ¹²³I-MIBG presenta una tasa de falsos negativos especialmente en pacientes con alteraciones genéticas en el gen SDHB^{157, 185}. A pesar de ello, estudiar la captación de la ¹²³I-MIBG es necesaria para conocer la utilidad del tratamiento del PG maligno con ¹³¹I-MIBG^{84, 152}.

Timmers *et al.* (2007) observaron que el **octreoscan** puede mostrar metástasis especialmente en el hígado¹⁵⁹. La utilidad del octreoscan en el PG maligno fue confirmada por Duet *et al.* (2003) donde observaron positividad de esta prueba en regiones anatómicas no sospechadas por otras pruebas¹⁴⁴.

Finalmente, Janssen *et al.* (2015) y Janssen *et al.* (2016) demostraron que el **Ga-68DOTATATE PET/TC** es superior a otras pruebas funcionales detectando el 98,6% de los nódulos de PG frente al 85,8% que detectó el ¹⁸FDG-PET, especialmente en pacientes con mutación del SDHB. Por tanto, el Ga-68DOTATATE PET/TC puede llegar a ser la prueba de elección para detectar metástasis por PG o para el seguimiento de las mismas tras el tratamiento^{163, 164}.

1.10. TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de esta enfermedad debe realizarse dentro un comité multidisciplinar en un centro con experiencia, puesto que, ante la ubicuidad de este tumor, intervienen muchos especialistas como cirujanos generales, cirujanos vasculares, endocrinólogos, medicina nuclear...^{6, 15, 186}.

La cirugía es el tratamiento de elección independientemente de la localización y de la producción catecolaminérgica^{15, 187}. En caso de que el PG se localice en regiones anatómicamente complejas o bien no sea resecable por afectación de estructuras nobles, donde la cirugía podría ser subóptima, las alternativas que se pueden plantear son la radioterapia (RT) convencional o la radioterapia estereotáxica (también llamada radiocirugía)¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

1.10.1. TRATAMIENTO DE LA HIPERSECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA

1.10.1.1. TRATAMIENTO PREOPERATORIO

Ante el diagnóstico de un tumor productor de catecolaminas, el paciente debe realizar una preparación previa a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos. Esta preparación consiste principalmente en 2 puntos: 1) Reponer el volumen intravascular perdido por el estrés catecolaminérgico y 2) contrarrestar los efectos cardiovasculares (hipertensión, cefaleas...) producidos por el mismo exceso hormonal siendo los bloqueantes adrenérgicos el tratamiento de elección. Asimismo, esta preparación debe realizarse antes de efectuar un TC con contraste yodado u otros procedimientos que puedan precipitar una secreción masiva de catecolaminas al torrente sanguíneo⁶⁰.

El objetivo es controlar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la diuresis de forma preoperatoria para evitar la morbilidad perioperatoria causada por la secreción hormonal excesiva que se puede dar durante la cirugía, ya que la manipulación del tumor puede liberar grandes concentraciones de hormonas al torrente sanguíneo pudiendo desencadenar episodios de crisis hipertensivas letales, arritmias malignas e incluso fallo multiorgánico durante la misma cirugía o inmediatamente después^{60, 191}.

Grosse *et al.* (1990) mostraron que el exceso catecolaminérgico produce una depleción del volumen intravascular y que con el tratamiento bloqueante adrenérgico únicamente se corrige hasta un 60% de la pérdida de volumen, por tanto, es necesario la reposición de volumen para la prevención de la hipotensión postoperatoria¹⁹².

Pacak *et al.* (2007) observaron que el volumen puede reponerse instaurando una dieta preoperatoria con alto contenido en sal, aun así, si no se consigue la reposición

adecuada se deberá realizar 24h antes de la cirugía una fluidoterapia ajustada según las necesidades del paciente¹⁹³.

El tratamiento con α -bloqueantes es el tratamiento farmacológico de elección⁶⁰: la fenoxibenzamina (un α -bloqueante no selectivo, no competitivo e irreversible) iniciada como mínimo 1-2 semanas antes de la cirugía es el fármaco más usado, siendo necesario mantener esta medicación el mismo día de la cirugía para evitar el efecto rebote¹⁹³. Este fármaco debido a que ejerce un efecto irreversible puede provocar cuadros de hipotensión en los primeros días tras la resección, ya que el estímulo catecolaminérgico se ha reducido pero el efecto farmacológico se mantiene^{193, 194}.

Como alternativa a la fenoxibenzamina, se disponen actualmente de α_1 -bloqueantes selectivos: prazosina, doxazosina y terazosina^{2, 60}. Prys-Roberts *et al.* (2002) mostraron que la doxazosina mejoraba la hipotensión postoperatoria y presentaba menor tasa de taquicardia reactiva en comparación con la fenoxibenzamina¹⁹⁵, en contraposición, Kocak *et al.* (2002) no observaron mejoría en las cifras tensionales con los α_1 -bloqueantes frente a la fenoxibenzamina¹⁹⁶, por tanto, actualmente existen diferentes alternativas donde el fármaco usado dependerá de la experiencia del centro y de las características del paciente^{60, 197}.

En ocasiones, es necesario iniciar tratamiento con β -bloqueantes (como el propranolol o el atenolol) iniciándose 3-4 días después del inicio del α -bloqueo⁶⁰. Su objetivo es controlar la taquicardia que se puede ocasionar por la administración de α -bloqueo, es decir, la función de la fenoxibenzamina es inhibir los receptores α -adrenérgicos creando una vasodilatación periférica, produciéndose así una taquicardia compensadora, motivo por el cual, estaría justificado el uso de β -bloqueantes. Es muy importante que los β -bloqueantes sean administrados tras el α -bloqueo ya que los receptores α_1 -adrenérgicos crean vasoconstricción periférica y los receptores β -adrenérgicos crean vasodilatación, de modo que si se administra únicamente un β -bloqueante pueden presentarse episodios crisis hipertensivas severas por vasoconstricción extrema^{60, 193}.

Otros fármacos que se pueden usar para el control de los efectos catecolaminérgicos son los bloqueadores de los canales de calcio (nicardipino o amlodipino) o inhibidores de la tirosina hidroxilasa (paso limitante en la síntesis de catecolaminas) como la metirosina^{198, 199}. Lebuffe *et al.* (2005) y Combemale *et al.* (1998) mostraron que el uso de nicardipino perioperatorio presenta buenos controles tensionales y una baja

morbilidad perioperatoria utilizándose este fármaco en monoterapia o asociado a bloqueantes adrenérgicos^{200, 201}.

Por otro lado, McBride *et al.* (2011) y Butz *et al.* (2017) recomiendan el uso de la metirosina únicamente cuando otros fármacos no son efectivos, o bien, en pacientes que se plantea realizar un procedimiento en el cual la secreción catecolaminérgica sea masiva (por ejemplo, tratamiento ablativo con radioterapia)^{202, 203}. El uso de este fármaco no se recomienda como primera línea debido a los importantes efectos secundarios, como la depresión, diarrea, ansiedad y sedación, además, puede empeorar los efectos extrapiramidales del haloperidol, por tanto, su uso conjunto está contraindicado²⁰³.

1.10.1.2. TRATAMIENTO PERIOPERATORIO

Los procedimientos quirúrgicos, a pesar de un óptimo control tensional preoperatorio, son una situación de riesgo en la que el paciente puede presentar una importante labilidad hemodinámica, por tanto, el control hemodinámico intraoperatorio es fundamental^{60, 191}.

Durante el acto quirúrgico el anestesista debe realizar una monitorización exhaustiva del ritmo cardíaco, la presión sanguínea y la diuresis estando preparado para cambios repentinos en las variables hemodinámicas⁶⁰. La manipulación del tumor y la disección venosa del mismo son los puntos críticos de la cirugía en la que se pueden desencadenar crisis hipertensivas, por lo que la comunicación entre el cirujano y el anestesista es crucial para anticiparse a estos episodios de secreción excesiva⁶⁰.

El tratamiento intraoperatorio de las crisis hipertensivas se realiza con el nitroprusiato, nicardipino o la fentolamina⁶⁰: El nitroprusiato es un nitrato que crea vasodilatación de forma rápida y su efecto es corto, de forma que es ideal para el control rápido de las crisis⁶⁰. Por otro lado, Lebuffe *et al.* (2005) mostraron que el nicardipino presenta buenos controles tensionales con baja morbilidad intraoperatoria²⁰⁰. Por otro lado, la fentolamina es un α -bloqueante no selectivo de uso intravenoso pero con un efecto más lento que el nitroprusiato⁶⁰. Finalmente, Lord *et al.* (2012) describieron que en caso de una crisis hipertensivas refractaria a los tratamientos previamente nombrados, una alternativa es la infusión de sulfato de magnesio pudiéndose administrar incluso en el embarazo²⁰⁴.

Otra complicación que se puede presentar durante la cirugía son las arritmias cardíacas malignas provocadas por las intensas taquicardias¹⁹¹. Estas se previenen con una manipulación intermitente del tumor, para así interrumpir la liberación constante de catecolaminas al torrente sanguíneo^{6, 60}. En caso de presentarse un evento, Memtsoudis *et al.* (2005) recomiendan el uso de lidocaína o esmolol para su control farmacológico²⁰⁵.

Finalmente, en el postoperatorio inmediato, pueden observarse cuadros de hipotensión e hipoglucemias por el cese del estímulo catecolaminérgico²⁰⁶, recomendándose la monitorización de ambas en las primeras 48h postoperatorias⁶⁰. La hipotensión, como se ha comentado anteriormente, puede prevenirse con la reposición de volumen preoperatoria, siendo el tratamiento postoperatorio la infusión intravenosa de volumen, asimismo, el tratamiento de la hipoglucemia consiste en la administración intravenosa de glucosa^{60, 192, 193, 206}.

1.10.2. TRATAMIENTO SEGÚN LA LOCALIZACIÓN TUMORAL

Debido a las diferentes localizaciones que pueden presentar los PG ocasionando distintas implicaciones en el abordaje terapéutico, se explicará en los apartados **1.10.2.1.** y **1.10.2.2.** el tratamiento según la ubicación del tumor.

1.10.2.1. TRATAMIENTO DE LOS PARAGANGLIOMAS DE CABEZA Y CUELLO

En el manejo de los PG de CC la decisión terapéutica dependerá de varios factores como la localización exacta del tumor, sintomatología por el efecto masa, relaciones anatómicas vasculares o nerviosas, los déficits nerviosos ocasionados por la infiltración tumoral, la capacidad de producción hormonal, así como el estado general y la edad del paciente, de modo que, en esta localización, se puede realizar observación clínica, radioterapia o cirugía^{92, 207, 208}.

La no aplicación de tratamiento o la observación clínica está aceptada debido a que los PG son tumores de crecimiento lento y su curso natural puede ser indolente: Persky *et al.* (2002) y Foote *et al.* (2002) observaron que los PG en esta localización pueden tardar años en doblar su tamaño^{143, 209}. Por otro lado, Jansen *et al.* (2000) y Langerman

et al. (2012) mostraron que los tumores en CC crecen entre 0,1-0,5cm anuales y más de la mitad de los tumores de <0.8cm o >4.5cm no tienen crecimiento^{210, 211}. Por tanto, en caso de tumores pequeños asintomáticos (sin clínica compresiva, afectación nerviosa...), no productores de catecolaminas o que su resección presente alto riesgo de lesión nerviosa/vascular se puede realizar únicamente observación siempre que se realice un seguimiento estrecho del paciente^{60, 207}.

La cirugía es el abordaje de elección para los PG productores de catecolaminas y para los PG sintomáticos por el efecto masa siempre que la resección sea anatómicamente posible²⁰⁷.

Tras el estudio de la vascularización tumoral por medio de una angiografía, Tikkakoski *et al.* (1997) y Power *et al.* (2012) observaron que la embolización preoperatoria de los PG de CC reduce el riesgo de sangrado y además facilita la resección debido a la reducción del tamaño tumoral^{212, 213}. A pesar de ello, actualmente no se han unificado criterios de embolización: algunos autores, como Persky *et al.* (2002), defienden la embolización de todos los PG de CC aunque presenten extensión intracraneal excepto en los timpánicos¹⁴³. En contraposición, Tikkakoski *et al.* (1997) y Kafie *et al.* (2001) recomiendan su uso si el tamaño >3cm independientemente de la relación con otras estructuras^{213, 214}.

El abordaje por cervicotomía sigue siendo el más usado por su fácil acceso a las estructuras vasculares y nerviosas^{92, 207, 215}. En el caso de los PG yugulares se puede realizar la resección con un acceso cervical, infratemporal o yuxtacondilar presentando en esta localización alto riesgo de lesión nerviosa por su relación con los pares craneales y, finalmente, en los PG timpánicos se puede acceder a través de una timpanoplastia siendo este el abordaje de elección para esta localización^{143, 216-218}.

La cirugía en esta localización tiene una alta tasa de curación a largo plazo, especialmente en tumores benignos si se ha conseguido una resección completa^{207, 215}, sin embargo, en caso de presentar extensión linfática, esta supervivencia disminuye debido a las recidivas¹⁰³, en estos casos, Chino *et al.* (2009) recomiendan la RT adyuvante ya que observaron resultados equiparables a otros tratamientos pero con menor tasa de lesiones neuronales²¹⁹.

En esta localización, las metástasis se presentan por vía linfática. Algunos autores, como Morton *et al.* (2009) defienden la linfadenectomía profiláctica o la realización del

ganglio centinela²²⁰. Sin embargo, a nivel general la linfadenectomía no está recomendada porque son tumores generalmente benignos con infiltración ganglionar poco frecuente, la tasa de complicaciones o comorbilidades de la linfadenectomía cervical es alta y se dispone de otras herramientas terapéuticas como la RT antes nombrada para tratar la extensión linfática^{60, 219}.

La complicación más frecuente asociada a la cirugía en esta región es la lesión nerviosa, aunque esta puede ser prequirúrgica debida a la infiltración tumoral, otras complicaciones son el sangrado y los infartos cerebrales por afectación vascular durante la disección quirúrgica²⁰⁸.

La RT (o la RT estereotáxica) está indicada en los tumores no productores que no son resecables por su relación con estructuras vasculares/nerviosas en que el riesgo de lesiones iatrogénicas no sea aceptable y en las recidivas locales de un PG ya intervenido anteriormente^{60, 188, 219, 221, 222}. Se ha demostrado que la RT consigue un control de la enfermedad en más del 90% de los PG benignos definiéndose como enfermedad controlada la estabilidad, radiológica o clínica, del tumor^{188, 219, 222}. Suárez *et al.* (2013) y Hinerman *et al.* (2008) observaron que la RT consigue un control de la enfermedad a largo plazo equiparable a la cirugía, pero no se observa disminución de la sintomatología por el efecto masa ya que la RT no consigue reducción del tamaño tumoral^{188, 222}, por lo que en los PG sintomáticos por efecto masa o productores se debe considerar la cirugía¹⁵. En la RT convencional se administran dosis de 1,8-2Gy diarios, 5 días a la semana consiguiendo una dosis terapéutica de 40-50,4Gy totales²²³.

La radiocirugía o RT estereotáxica consiste en administrar una dosis ablativa focalizando con alta precisión en el PG gracias a los sistemas de posicionamiento¹⁹⁰. Se utiliza una dosis única de 12-15Gy, aunque también puede administrarse de forma fraccionada²⁰⁹.

Persky *et al.* (2002), Suárez *et al.* (2013) y Hinerman *et al.* (2008) demostraron que la RT presenta menor tasa de lesiones nerviosas, por este motivo, en el caso de un paciente con una lesión nerviosa producida por la infiltración del PG, también se podría plantear la RT como alternativa a la cirugía, debido a que la cirugía podría desencadenar una lesión definitiva y la RT podría incluso mejorar la clínica neurológica^{143, 188, 222}. Por este motivo en PG yugulares o timpánicos avanzados se propone la RT como primera elección²²².

En los tumores bilaterales se debe realizar la resección unilateral y en caso de no presentar déficits neurológicos se puede proceder, en un segundo tiempo, a la resección contralateral²²⁴. Si se presenta una lesión nerviosa, la resección contralateral está discutida y se recomienda hacer el tratamiento con RT²²⁴. Por otro lado, Maturo *et al.* (2006) describieron que en caso de realizar la resección bilateral en un mismo tiempo quirúrgico se puede producir, debido a la manipulación de los barorreceptores de ambos senos carotídeos, un fallo del sistema barorreflejo arterial presentando hipertensión severa, seguido de labilidad arterial, hipotensión, palpitaciones... por este motivo, se recomienda realizar la resección en dos tiempos²²⁵.

1.10.2.2. TRATAMIENTO DE LOS PARAGANGLIOMAS TORACO-ABDOMINO-PÉLVICOS

Los PG de TAP son quirúrgicos independientemente de su capacidad de producción de catecolaminas o su distribución anatómica⁶⁰, siendo el abordaje quirúrgico laparoscópico/toracoscópico o abierto^{15, 226}. En el caso de presentar PG sincrónicos se debe considerar si es posible la resección de todos ellos en la misma intervención quirúrgica^{15, 60}.

Es importante realizar una cirugía con extrema cautela en la manipulación del tumor sin romper la cápsula, porque la lesión de la misma puede dejar células tumorales en el lecho quirúrgico aumentando así la tasa de recurrencias, y en la disección de los vasos que nutren o drenan el PG para evitar así una crisis hipertensiva, aunque no presente actividad catecolaminérgica (debido a posibles falsos negativos) y conseguir una correcta cirugía oncológica⁶⁰.

En el abdomen, se prefiere realizar la cirugía laparoscópica siempre que sea posible por las ventajas que presenta ante la cirugía convencional (menor tiempo hospitalario, menor morbilidad...), del mismo modo, este abordaje es el de elección en los FEO. Sin embargo, dado que los PG se distribuyen muy ampliamente y se pueden localizar en regiones que son difíciles de acceder a través de cirugía laparoscópica, el abordaje por cirugía convencional sigue siendo muy utilizado^{15, 226-228}.

En el caso de tumores grandes, distribución anatómica compleja, invasión local en pruebas de imagen o tumores con alta sospecha de malignidad (por ejemplo, los pacientes con alteraciones SDHB diagnosticada) estaría contraindicado la cirugía

laparoscópica, pero, la decisión final del abordaje dependerá de la experiencia del equipo quirúrgico^{60, 110}. Por otro lado, en los PG vesicales, Cheng *et al.* (2000) recomiendan realizar una cistectomía parcial o total con o sin linfadenectomía contraindicando la cirugía transuretral debido a que no son tumores mucosos y por lo tanto el riesgo de recidiva es alto²²⁹.

En los PG torácicos, aunque se puede realizar el abordaje mínimamente invasivo, Brown *et al.* (2008) aconsejan la cirugía abierta porque estos tumores suelen localizarse en el mediastino en relación con grandes vasos pudiendo presentar afectación de los mismos⁸⁹.

Finalmente, en estas regiones anatómicas, Breen *et al.* (2018) sugieren la RT en los casos con PG maligno donde la cirugía no ha sido completa, no resecable o bien en el tratamiento de las metástasis²³⁰.

1.10.3. TRATAMIENTO DEL PARAGANGLIOMA MALIGNO

El tratamiento del PG maligno permanece controvertido por lo que su manejo se debe realizar en el seno de un comité multidisciplinar^{231, 232}: El planteamiento terapéutico inicial es quirúrgico, tanto del tumor primario como de las metástasis²³³.

Pacak *et al.* (2007), Strajina *et al.* (2017) y Ellis *et al.* (2013) observaron que en caso de no poder resear totalmente las metástasis, ya sea por su localización anatómica o por su relación con estructuras vasculares/nerviosas, no impide que la resección parcial con carácter paliativo del tumor primario o de otras metástasis mejore la clínica producida por el efecto masa y reduzca la carga tumoral productora de hormonas reduciendo así la clínica catecolaminérgica y, por otro lado, mostraron también que la reducción de la carga tumoral puede mejorar los resultados de otras terapias²³³⁻²³⁵.

El tratamiento de las metástasis o de la recidiva local dependerá de la localización anatómica, de su relación con las estructuras alrededor, su capacidad de crecimiento, de la sintomatología producida, así como del estado general del paciente²³¹. De este modo, en pacientes con enfermedad a distancia o recurrente estable y asintomática se puede plantear el tratamiento conservador con un seguimiento estricto de la enfermedad¹⁸¹. En los pacientes sintomáticos se debe plantear el tratamiento con terapias tanto locales como sistémicas con un manejo personalizado a cada paciente^{231, 233}.

1.10.3.1. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DE LA METÁSTASIS POR PARAGANGLIOMA

La **resección quirúrgica**, como se ha mencionado antes, es el tratamiento inicial de elección de las metástasis o de la recidiva local de la enfermedad, si esta es posible según la localización y/o las relaciones anatómicas de la lesión^{232, 234}, siendo la cirugía abierta el abordaje recomendado para evitar roturas de la cápsula tumoral²³⁶. Huang *et al.* (2007) mostraron que la resección puede mejorar la supervivencia con reducción de la sintomatología y de la morbilidad a pesar de presentar enfermedad avanzada²³⁷.

El uso de la **radioterapia** (con dosis >40Gy) ha mostrado mejoría de la sintomatología y control de la enfermedad avanzada independientemente de la localización, siendo esta mejoría más acentuada en las metástasis óseas²³⁸. Hinerman *et al.* (2008), Suárez *et al.* (2013) y Chino *et al.* (2009) recomiendan esta modalidad en el PG maligno de CC no resecable por su relación con estructuras nerviosas/vasculares y en la recidiva local de un PG ya intervenido en la misma localización^{188, 219, 222}.

Finalmente, en el PG maligno oligometastásico con lesiones de pequeño tamaño (<3-4cm) se puede plantear **terapias ablativas locales**²⁰²: En el hígado, Tanaka *et al.* (1993) realizaron la primera quimioembolización en una paciente con metástasis hepáticas observando disminución del tamaño de las mismas²³⁹. Por otro lado, McBride *et al.* (2011) evaluaron la radiofrecuencia y la crioablación en una serie de 10 pacientes observando reducción o regresión en el 56% de las metástasis tratadas²⁰². Por tanto, estas técnicas son seguras y presentan buenos resultados en pacientes con enfermedad no resecable o en pacientes con alto riesgo quirúrgico.

1.10.3.2. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL PARAGANGLIOMA MALIGNO

El tratamiento sistémico se puede plantear en pacientes con lesiones no resecables, no candidatos a terapias locales, progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento local o como terapia de consolidación tras realizar una cirugía con resección total/parcial u otra terapia local⁶⁰.

El tratamiento con ¹³¹I-MIBG es una terapia selectiva dado que la MIBG es similar a la NA y por tanto es absorbida por los gránulos de las células cromafines⁸⁴. Van der Harst *et al.* (2001) y Noto *et al.* (2018) observaron que esta terapia debe estar precedida de

una gammagrafía con ^{123}I -MIBG positiva para conocer si el radiofármaco será absorbido, a pesar de ello, la ^{131}I -MIBG presenta actividad terapéutica en el 60% de los tumores con ^{123}I -MIBG positiva^{152, 153}.

La dosis recomendada, a pesar de no estar establecida, es entre 100 y 200mCi en ciclos de 6 meses²⁴⁰, asimismo, Rose *et al.* (2003) obtuvieron buenos resultados con la administración de dosis únicas entre 500-800mCi presentando respuesta completa mantenida a pesar de los efectos adversos²⁴¹.

Gedik *et al.* (2008) mostraron que la ^{131}I -MIBG puede controlar la función tumoral, observando por tanto mejoría de la sintomatología catecolaminérgica²⁴², por otro lado, Loh *et al.* (1997) y Foo *et al.* (2010) observaron que la ^{131}I -MIBG presenta mayor efectividad en lesiones limitadas de partes blandas pero menor actividad en metástasis óseas y en PG productores de dopamina^{110, 243}, además, Fitzgerald *et al.* (2006) observaron que la efectividad de la ^{131}I -MIBG es mínima o nula en PG tratados previamente con RT dado que esta elimina la capacidad de captación del radiofármaco¹⁷⁸.

Los PG, como otros tumores neuroendocrinos, son tumores que expresan receptores de la somatostatina, por consiguiente, estos pacientes se pueden beneficiar de terapias con **radioligandos péptidos de receptores** o bien con **análogos de la somatostatina**^{244, 245}. Estos tratamientos deben estar precedidos de positividad en pruebas funcionales como el octreoscan o el PET/TC con Ga-68DOTATATE o con Ga-68DOTATOC, que mostrarán la presencia de receptores de somatostatina y así predecirán la efectividad de estos tratamientos^{155, 158}.

Los radioligandos más utilizados son el ^{90}Y -edotreotide y el ^{177}Lu -DOTATATE: Forrer *et al.* (2008) mostraron no progresión de la enfermedad en el 50% de los pacientes tratados con ^{177}Lu -DOTATATE con un seguimiento medio de 19 meses²⁴⁴. Por otro lado, la respuesta de los análogos de la somatostatina, como el octreótido, ha sido valorada por Kau *et al.* (1996) observando respuesta en enfermedad avanzada con mejoría de la sintomatología catecolaminérgica²⁴⁶. No obstante, Plouin *et al.* (1995) no observaron resultados favorables con el uso del octreótido, por tanto, su utilización en enfermedad avanzada permanece controvertida²⁴⁷.

El tratamiento con **quimioterapia (QT) sistémica** consiste en la administración de ciclofosfamida, dacarbacina, vincristina o doxorubicina, aunque actualmente no existe

consenso de esquema de tratamiento^{179, 248}. Su utilización está indicada en pacientes con PG maligno de rápido crecimiento, no resecable, con metástasis óseas o no respondedores a las terapias anteriormente nombradas^{179, 249}. Ayala-Ramírez *et al.* (2012) realizaron un estudio retrospectivo con 52 pacientes con PG de origen simpático y FEO tratados con diferentes esquemas de QT, observando un aumento de la supervivencia en pacientes que consiguieron respuesta completa (25% de los pacientes) o parcial, sin embargo, los pacientes respondedores presentaban tumores de menor tamaño y se observó mayor tasa de respuestas totales/parciales en FEO frente a PG¹⁷⁹.

También, se ha utilizado el **sunitinib** (un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular: VEGF) con buenos resultados: O’Kane *et al.* (2019) evaluaron en un ensayo clínico (el “SNIPP trial”) la respuesta del sunitinib en PG maligno objetivando control de la enfermedad en el 83% de los pacientes con un intervalo libre de enfermedad (ILE) medio de 13 meses²⁵⁰. En la actualidad, se está realizando el ensayo clínico “FIRST-MAPPP trial” para el uso de sunitinib en estadios avanzados de esta enfermedad.

1.11. SEGUIMIENTO

En los PG, dado que son tumores con capacidad de recidivar, recurrir o metastatizar, está recomendado realizar un seguimiento en estos pacientes^{60, 251}. El seguimiento se inicia con la valoración postratamiento, evaluando así la posibilidad de persistencia tumoral o de enfermedad sincrónica inadvertida en el estudio preoperatorio: se recomienda realizar un análisis de catecolaminas en orina o sangre y de cromogranina A en las 2-6 semanas postratamiento a todos los pacientes (aunque previamente fueran no productores)²⁵¹. Posteriormente, está recomendado la realización de una prueba de imagen a los 3 meses de tratamiento en caso de una elevación de hormonas en esta analítica y a todos los pacientes tratados de tumores no productores²⁵¹.

Tras la evaluación postratamiento, la *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline* y la *Endocrine Society (USA)* recomiendan efectuar un seguimiento con una exploración clínica y análisis catecolaminérgico cada 6 o 12 meses durante 3 años. En caso de un PG no productor se recomienda además realizar análisis de cromogranina A con la misma frecuencia. Tras los 3 primeros años, está indicado controles anuales de catecolaminas y de cromogranina A durante al menos 10 años o bien de por vida^{60, 251}. Por otro lado, la ejecución de pruebas de imagen solamente está

recomendada en los tumores productores si se sospecha recidiva, recurrencia o metástasis, sin embargo, en caso de un PG no secretor se recomienda realizar pruebas de imagen anuales o cada dos años de forma sistemática y, posteriormente, reducir la frecuencia o efectuarlas únicamente si se presenta sospecha clínica²⁵¹.

Actualmente no existe una recomendación de qué prueba de imagen debe realizarse durante el seguimiento, por lo que la elección de la técnica dependerá de la experiencia del centro hospitalario según las características del paciente y la sospecha clínica⁶⁰.

En los PG malignos el seguimiento no está consensuado, pero se aconseja la realización de exploraciones clínicas y medición de catecolaminas cada 3 meses realizando pruebas de imagen según la sospecha clínica, la localización de las metástasis o la disponibilidad en el centro^{60, 251}.

Finalmente, aunque no haya consenso de la duración del seguimiento de estos pacientes, se suele recomendar un seguimiento de larga duración o incluso de por vida, ya que la latencia de aparición de metástasis o de recurrencias puede ser muy larga (hasta décadas)^{60, 251}: este hecho se ha observado en el estudio de Hamidi *et al.* (2017) donde evaluaron una serie con 272 pacientes diagnosticados de PG/FEO malignos, en la que el 65% de los pacientes presentaron metástasis metacrónicas con una media de aparición de 5,5 años (rango 0,3-53,4 años)²⁵². Asimismo, Erickson *et al.* (2001) observaron en una serie de 236 casos de PG que el 7,8% de los pacientes se diagnosticaron de metástasis metacrónicas con un tiempo medio de aparición de 6,7 años y, por tanto, al diagnosticar metástasis en pacientes que inicialmente se habían considerado PG benignos la frecuencia de malignidad fue mayor de la observada inicialmente²². Estos mismos resultados fueron observados por Amar *et al.* (2005), donde mostraron en una serie de 192 pacientes de FEO y PG que la frecuencia de malignidad era mayor cuanto mayor era el seguimiento debido a la latencia de presentación metastásica y, además, observaron que la recurrencia, ya sea recidiva local o metastásica, era mayor en PG frente a los FEO y en pacientes con PG familiar frente a PG esporádicos¹⁸⁷.

1.12. FACTORES DE MALIGNIDAD

Los PG son tumores que, debido a su particular definición de malignidad, todos podrían tener *a priori* potencial maligno, de modo que si en el momento del diagnóstico del tumor primario no se hallan metástasis son considerados benignos y únicamente hasta la aparición de al menos una metástasis no puede establecerse la malignidad^{1,4}.

La supervivencia de los pacientes con PG malignos es muy variable. Moskovic *et al.* (2010) mostraron una supervivencia de hasta el 84% en estos pacientes a los 5 años¹⁸⁰. Por otra parte, Lee *et al.* (2002) observaron únicamente una supervivencia del 12% a los 5 años¹⁰³. Ambas series ponen en evidencia la variabilidad de la supervivencia en presencia de enfermedad avanzada, estando influida por la localización del tumor primario y de las metástasis. Pacak *et al.* (2007) observaron peores resultados en tumores abdominales que han metastatizado a hígado, pulmón o cerebro frente a PG en otras localizaciones²³³. Además, Hamidi *et al.* (2017) objetivaron supervivencias más bajas en tumores de mayor tamaño, edad avanzada al diagnóstico, sexo masculino y no resección completa del tumor primario²⁵². Por otra parte, van der Harst *et al.* (2002) observaron en un estudio retrospectivo que elevados niveles de dopamina o noradrenalina se asociaban supervivencias menores en PG maligno²⁵³.

Por otro lado, los PG pueden recidivar siendo la reaparición de un nuevo tumor en el lecho quirúrgico tras la resección de un PG primario o presentar un recrecimiento tumoral tras haber realizado otra modalidad terapéutica, como la RT. Aparte, los PG también pueden recurrir en forma de tumores *de novo*, es decir, la recurrencia tumoral se considera la aparición de nuevos PG en otras localizaciones diferentes a la del tumor inicial. Estas son debidas a la extensa distribución de las células cromafines y, por tanto, todos los tejidos que presenten estas células están a riesgo de desarrollar un PG.

El hecho de que los PG puedan recidivar o recurrir es importante porque representan un empeoramiento en la morbimortalidad de los pacientes afectos requiriendo la realización de nuevas cirugías o aplicación de terapias alternativas con un mayor coste sanitario. Sin embargo, ante una recidiva tumoral o una recurrencia en un nuevo PG, no se puede establecer la malignidad, ya que estas no están consideradas metástasis, siendo considerada la enfermedad metastásica como la aparición de tejido tumoral de PG en tejidos celulares donde no se debe encontrar células cromafines^{1, 59, 222, 254}.

Ante la incertidumbre en la evolución de los PG, se han analizado diferentes factores clínicos para poder predecir qué grupos de pacientes diagnosticados de PG tienen alta probabilidad de presentar un comportamiento maligno. A pesar de ello, los factores predictivos de malignidad todavía están en discusión y, actualmente, no se conocen factores de malignidad reproducibles y fiables siendo complicado predecir el comportamiento del PG^{183, 255}. Por otro lado, en la literatura científica principalmente se han publicado análisis que estudian los FEO y los PG conjuntamente pudiendo tener unos resultados poco aplicables al grupo de pacientes diagnosticados de PG.

1.12.1. FACTORES CLÍNICOS

En comparación con los FEO, Amar *et al.* (2005) observaron que los de PG malignizan más frecuentemente¹⁸⁷. Es decir, los PG malignizan entre el 10-35% en las series publicadas^{12, 35, 231, 256}, siendo únicamente el 10% de los FEO que mostrarán un comportamiento maligno²⁵². Estos resultados fueron confirmados por Kim *et al.* (2016) donde observaron que los PG mostraban más frecuencia de tumores malignos, sin embargo, en su análisis predictivo de malignidad no confirmaron que el hecho de presentar un PG fuera un factor de predictor de aparición de metástasis frente a los FEO¹². Además, Al-Harthy *et al.* (2009) no observaron diferencias en la proporción de malignidad entre FEO y PG⁵⁸.

Por otro lado, Korevaar *et al.* (2011) observaron que la presentación del tumor a edades más jóvenes puede ser un factor de riesgo de malignidad²⁵⁷, asimismo, Kim *et al.* (2016) mostraron asociación entre la malignidad y el diagnóstico en el paciente joven del tumor primario, observando que una edad menor de 35 años es un factor predictivo de malignidad¹². En contraposición, Feng *et al.* (2011) no encontraron diferencias en la edad del diagnóstico según la malignidad²⁵⁸. No obstante, en las publicaciones comentadas, los análisis se realizaron en series de pacientes diagnosticados tanto de FEO como de PG.

Los PG afectan más frecuentemente a mujeres²⁴, a pesar de ello, no se ha demostrado que el género sea un factor predictivo de malignidad ya que no existen diferencias en la distribución de PG/FEO maligno según el género¹².

En relación a la ubicación anatómica del PG, la localización abdominal presenta mayor frecuencia de malignidad frente a los PG de CC, siendo la presentación metastásica en

hígado la más habitual (la extensión linfática es rara en esta localización)^{182, 257}. Entre los tumores de CC, la presentación maligna es poco común, siendo los PG del nervio vago los más frecuentes en malignizar^{92, 103}. Sin embargo, Al-Harthy *et al.* (2009) no observaron diferencias entre los PG localizados en CC y los PG de TAP y Kim *et al.* (2016) no demostraron que la localización del PG fuera un factor de malignidad¹².

Por otro lado, respecto al tamaño tumoral, O’Riordain *et al.* (1996) realizaron un estudio únicamente en PG sugiriendo que un tamaño >5cm es un factor predictivo de malignidad²⁵⁹, este resultado fue ampliado a 6cm por Agarwal *et al.* (2010), aunque estos últimos realizaron el estudio en FEO y PG²⁶⁰. En contraposición, Kim *et al.* (2016) y Ayala-Ramírez *et al.* (2011) no encontraron diferencias significativas en relación al tamaño entre los tumores malignos y benignos, mostrando series con una amplia variabilidad en el diámetro tumoral y sin demostrar que el tamaño predijera la malignidad^{12, 182}.

La producción de catecolaminas ha sido un factor predictor de malignidad discutido. Por otro lado, los FEO y los PG pueden tener un perfil bioquímico diferente, donde los ganglios del SNA simpático producen principalmente NA y, por tanto, la NA es la hormona producida principalmente por los PG^{2, 253}. Kimura *et al.* (2005) concluyeron que la producción tumoral de NA y/o DA es un factor de riesgo de malignidad, sin embargo, realizaron un estudio conjunto con FEO/PG y dado que el perfil bioquímico de ambos tumores puede ser diferente estos resultados pueden no ser aplicables a los PG²⁶¹. En contraposición, van de Harst *et al.* (2002) y, posteriormente, Kim *et al.* (2016) no observaron asociación de la NA con la malignidad^{12, 253}. Por otro lado, Eisenhofer *et al.* (2012) demostraron que la producción tumoral de DA y de su metabolito, la 3-metoxitiramina, es indicativo de malignidad en ambos tumores⁵⁹.

1.12.2. FACTORES HISTOLÓGICOS

Ante la imposibilidad de diagnosticar la malignidad en el análisis histológico de la pieza quirúrgica, se han efectuado diversos estudios evaluando distintas características histológicas para predecir la aparición de metástasis con resultados dispares. Eisenhofer *et al.* (2012) observaron que, como la aparición metastásica es poco frecuente pudiendo ser muy tardía, la invasión tisular de tejidos blandos es un factor predictor de malignidad débil¹⁷⁶.

Por otra parte, Thompson *et al.* (2002) formularon un score con 12 ítems histológicos para distinguir los FEO malignos, llamado Phaeochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS). Aunque no incluyeron los PG en su estudio, Kulkarni *et al.* (2016) propusieron que el PASS también puede ser útil para PG²⁶². El PASS se detalla en la **Tabla 2**. En esta puntuación, los tumores con más de 4 puntos se asociaron a un comportamiento tumoral más agresivo en comparación con los tumores que obtuvieron un PASS <4 puntos²⁶³.

Parámetros histológicos	Puntuación
<i>Hipercromasia nuclear</i>	1
<i>Pleomorfismo nuclear profundo</i>	1
<i>Invasión capsular</i>	1
<i>Invasión vascular</i>	1
<i>Extensión a tejido adiposo periadrenal</i>	2
<i>Mitosis atípicas</i>	2
<i>>3 mitosis por campo de aumento de alta potencia (x400)</i>	2
<i>Células tumorales en huso</i>	2
<i>Monotonía celular</i>	2
<i>Celularidad alta</i>	2
<i>Necrosis tumoral</i>	2
<i>Nidos celulares o crecimiento difuso (>10% volumen tumoral)</i>	2
<i>Total</i>	20

Tabla 2: Parámetros de evaluación de la puntuación PASS propuesta por Thompson *et al.* (2002)²⁶³.

Estos resultados fueron avalados por Kim *et al.* (2016) y por Strong *et al.* (2008) que utilizaron el PASS en sus investigaciones observando una correlación con un PASS >4 puntos y la malignidad^{12, 264}. Sin embargo, Agarwal *et al.* (2010), Wu *et al.* (2009) y de Wailly *et al.* (2012) no pudieron establecer una correlación de la malignidad con los criterios PASS, observando, por tanto, una falta de reproducibilidad entre publicaciones^{260, 265, 266}.

Posteriormente, Kimura *et al.* (2005) formularon una escala de puntuación basada en características propias de los FEO y de los PG divididas en 6 ítems: el patrón histológico, presencia de necrosis, celularidad, índice Ki67, invasión vascular/capsular y el tipo de catecolamina producida²⁶¹. La puntuación, llamada Grading system for Adrenal Phaeochromocytoma and Paraganglioma (GAPP), se detalla en la **Tabla 3**.

En este score patológico se diferencian 3 grupos de diferenciación: bien diferenciado (0-2 puntos), moderadamente diferenciado (3-6 puntos) y pobremente diferenciado (7-10 puntos), donde este último presenta más probabilidad de presentar metástasis en la evolución²⁶¹.

Parámetros GAPP		Puntuación
<i>Patrón histológico</i>	Patrón Zellballen	0
	Nidos celulares grandes e irregulares	1
	Pseudorosetas	1
<i>Presencia de comedo necrosis</i>	Ausente	0
	Presente	2
<i>Celularidad</i>	Baja (<150 cels/U)	0
	Moderada (150-250 cels/U)	1
	Alta (>250 cels/U)	2
<i>Invasión capsular/vascular</i>	Ausente	0
	Presente	1
<i>Índice Ki67 (%)</i>	< 1	0
	1-3	1
	> 3	2
<i>Producción de catecolaminas</i>	Adrenalina (A o A + NA)	0
	Noradrenalina (NA o NA + DA)	1
	No funcionante	0
<i>Puntuación máxima</i>		10

Tabla 3. Parámetros de evaluación de la puntuación GAPP propuesta por Kimura *et al.* (2005)²⁶¹. A: adrenalina, NA: noradrenalina, DA: dopamina. U: Unidad de campo de gran aumento (x400).

Actualmente, el score GAPP puede ser una herramienta útil para predecir el comportamiento de los PG, sin embargo, aunque los PG pobremente diferenciados presentan mayor tasa de metástasis, se ha observado que en los PG bien diferenciados pueden presentar también metástasis en su evolución²⁶⁷.

Por otro lado, se han valorado diferentes marcadores para la predicción de malignidad con resultados dispares. Clarke *et al.* (1998) observaron que el Ki67, marcado con el anticuerpo MIB-1, podía predecir la malignidad con una especificidad del 100% pero con una sensibilidad del 50%²⁶⁸. Parisien-La Salle *et al.* (2021) demostraron que el análisis de cromogranina A es un marcador temprano de recidivas por PG²⁶⁹. Pinato *et al.* (2013) observaron que la expresión tumoral de factores inducibles de la hipoxia (HIF) puede ayudar en la predicción de malignidad, pero no es un criterio diagnóstico de la misma²⁷⁰. Finalmente, Barnes *et al.* (1990) observaron que las alteraciones en el número de cromosomas de los PG no auguraban la aparición metastásica¹⁷⁴.

1.12.3. FACTORES GENÉTICOS

En las últimas décadas se han analizado diferentes alteraciones genéticas relacionadas con la malignidad. En una revisión sistemática realizada por Lee *et al.* (2020) no encontraron una evidencia de cómo se relacionan las mutaciones SDH con la malignidad²⁷¹. Sin embargo, la mutación de la SDHB es la alteración genética que más frecuentemente se ha asociado a malignidad siendo Giménez-Roqueplo *et al.* (2003) los primeros autores en describir esta asociación⁵⁴. Posteriormente, estos datos fueron ratificados por Welander *et al.* (2011) y Neumann *et al.* (2004) que observaron esta misma asociación con la malignidad^{28, 272}.

Por otro lado, el score GAPP anteriormente comentado, no tiene en cuenta la presencia de alteraciones genéticas, por lo que Kimura *et al.* (2014) evaluaron la correlación entre la clasificación histológica GAPP y la pérdida de inmunoreactividad de SDHB en la biopsia, objetivando que el 77% de los PG moderadamente y pobremente diferenciados con metástasis presentaron pérdida de la SDHB, además, no observaron ningún PG bien diferenciado con alteraciones de SDHB, por lo que se ratificó que la alteración de SDHB es un factor de riesgo de malignidad²⁶⁷, sin embargo, en este estudio, se evaluó la mutación mediante técnicas inmunohistoquímicas en la biopsia y no mediante secuenciación genética en el paciente, por tanto, los resultados deben confirmarse.

Finalmente, Wilzén *et al.* (2016) describieron que las mutaciones en los genes MYCN, VCL y CYO5B (genes que codifican proteínas de adhesión celular y transporte) se asocian con FEO/PG maligno, sugiriendo que estos nuevos genes podría ser factores predictores de metástasis²⁷³. Por otro lado, Bechmann *et al.* (2020) han asociado diferentes mutaciones en los genes de HIF2 α al comportamiento maligno de estos tumores²⁷⁴. Asimismo, la mutación de MYO5B es otra alteración genética recientemente descrita por Tomic *et al.* (2020) siendo relacionada con la progresión maligna²⁷⁵.

En conclusión, los factores de malignidad de los PG todavía permanecen controvertidos y actualmente resulta difícil predecir el comportamiento maligno o la evolución de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad⁴. Este hecho no permite seleccionar a pacientes de alto riesgo para realizar un seguimiento más exhaustivo en este grupo, por tanto, Plouin *et al.* (2016) recomiendan efectuar el seguimiento a todos los pacientes²⁵¹.

2. JUSTIFICACIÓN

Los PG son tumores poco frecuentes que se pueden localizar en diferentes regiones anatómicas debido a su particular origen en las células cromafines del SNA (simpático o parasimpático) pudiendo presentar capacidad para producir catecolaminas, por lo que tiene un amplio abanico de presentaciones clínicas¹.

Estos tumores pueden presentar un comportamiento maligno, pero en su diagnóstico, las características histológicas de malignidad son discutidas, conllevando a que la distinción entre PG benignos y malignos no se pueda establecer de un modo fehaciente^{1, 176}. Por tanto, la OMS estableció que el único criterio diagnóstico de malignidad es la aparición de metástasis, ya sean sincrónicas o metacrónicas al diagnóstico del tumor primario^{1, 4}. En consecuencia, todos los PG pueden tener *a priori* potencial maligno requiriendo un seguimiento para la detección de metástasis metacrónicas, pudiendo tener una latencia de aparición muy larga, incluso de décadas²⁵². Por otro lado, son pocos los estudios donde se evalúan las características clínicas asociadas a malignidad o que analicen factores de riesgo que permitan discernir qué pacientes van a presentar metástasis. Además, en los estudios publicados no se ha podido demostrar claramente qué factores de riesgo pueden predecir la aparición de metástasis permaneciendo todavía controvertidos⁴. Por otro lado, los factores de malignidad generalmente han sido analizados conjuntamente con los FEO siendo escasos los estudios que analizan PG únicamente.

El número de mutaciones genéticas conocidas asociadas a los PG ha aumentado en las últimas décadas. A pesar de ello, no se conoce con exactitud la tasa de mutaciones que presentan los PG. Este hecho se debe a que, generalmente, en los pacientes diagnosticados de PG, se han analizado únicamente las mutaciones de los genes asociados a este tumor según la sospecha generada por las características clínicas del paciente o del tumor y, por consiguiente, al no analizar todos los genes posibles, los pacientes podrían estar infradiagnosticados¹⁴. Por otro lado, esta deficiencia en el número mutaciones diagnosticadas, podría derivar a que la asociación con la malignidad esté infravalorada desconociéndose la tasa real de mutaciones en pacientes con PG maligno.

Asimismo, en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia se desconoce la frecuencia de afectación de alteraciones genéticas en los pacientes diagnosticados de

PG, ya que, previamente no se han realizado estudios de esta índole. Por otro lado, no se ha analizado la proporción de PG malignos y, en consecuencia, se ignora su posible asociación con las diferentes características clínicas o mutaciones genéticas de los pacientes con PG en esta población.

3. HIPÓTESIS

Debido a que los PG pueden presentar un comportamiento maligno y que las características histológicas son discutidas para establecer el diagnóstico de malignidad, conocer qué pacientes van a presentar metástasis en su evolución es imprescindible para la aplicación de un seguimiento y tratamiento precoz y, bajo este razonamiento, nos planteamos la siguiente HIPÓTESIS DE TRABAJO:

- Existen factores epidemiológicos, clínicos, histológicos y genéticos predictores de la aparición de metástasis en pacientes diagnosticados de paraganglioma.

4. OBJETIVOS

Una vez establecida la hipótesis de trabajo nos planteamos los siguientes OBJETIVOS para realizar el contraste de hipótesis:

1. Analizar las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y la evolución de los pacientes diagnosticados de paraganglioma en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y estudiar la frecuencia de paraganglioma maligno en la serie de pacientes.
2. Efectuar el análisis genético y evaluar la frecuencia de mutaciones en los pacientes diagnosticados de paraganglioma en la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.
3. Comparar las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y genéticas de los pacientes de la serie según el comportamiento maligno y la localización anatómica del paraganglioma.
4. Identificar factores epidemiológicos, clínicos, histológicos y genéticos que sean predictores de la aparición de metástasis, es decir, de malignidad, en la serie de pacientes diagnosticados de paraganglioma de esta población.

5. PACIENTES Y MÉTODO

5.1. PACIENTES

5.1.1. ÁMBITO, PERIODO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado en la Unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA). El Hospital Reina Sofía (HRS), el Hospital Morales Meseguer (HMM) y el Hospital Santa Lucía (HSL) de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia participaron en la investigación estando integrados todos ellos en el Sistema Murciano de Salud.

El período de estudio se comprende entre enero de 1990 hasta julio de 2019, fecha en que se finalizó el análisis. La población a estudio incluida son aquellos pacientes diagnosticados y tratados de PG en el HCUVA, HMM, HRS y HSL de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia siendo los mismos centros que posteriormente realizaron el seguimiento.

5.1.2. DISEÑO

Para conseguir la ejecución de los objetivos anteriormente nombrados se realizó:

1. Análisis observacional retrospectivo multicéntrico donde se evaluaron las características clínicas, bioquímicas e histológicas de los PG malignos y benignos tratados y seguidos en el HCUVA, HMM, HRS y HSL de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.
2. Estudio de las mutaciones genéticas en los pacientes diagnosticados de PG de los hospitales anteriormente nombrados.
3. Análisis predictivo de malignidad estudiando factores de riesgo de PG maligno en la serie de pacientes.

5.1.3. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes que fueron incluidos en el presente estudio cumplieron los siguientes requisitos:

- Criterios de inclusión:
 1. Diagnóstico de paraganglioma.
 2. Historia clínica completa.
 3. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento en el HCUVA, HMM, HRS y HSL.
- Criterios de exclusión:
 1. Tratamiento fuera de los hospitales anteriormente nombrados.
 2. Realización del seguimiento en otros centros.
 3. Historia clínica incompleta o sin acceso.

El diagnóstico de PG se estableció si se cumplía uno o varios de los siguientes supuestos:

- Histología compatible con PG: un tumor altamente vascularizado que macroscópicamente presente una superficie lisa de coloración rosada. Microscópicamente debe mostrar unas células principales, de configuración poligonal o redondeada, dispuestas en nidos celulares con un patrón trabecular y rodeados de una red vascular fina y células de sustento en forma de huso, ambos tipos celulares dispuestos en patrón *Zellballen*¹¹⁸. Además, en el estudio inmunohistoquímico debe presentar positividad para cromogranina A, sinaptofisina y enolasa específica neuronal¹⁷³.
- En caso de no disponer del análisis histológico de la pieza quirúrgica se estableció el diagnóstico de PG según criterios radiológicos o en pruebas de medicina nuclear, independientemente de la producción hormonal. El diagnóstico de PG se definió en el contexto de un paciente con un tumor sugestivo de PG, en una región anatómica compatible con este tipo de tumor, según los hallazgos observados en una o varias de las siguientes pruebas:
 1. Ecografía: lesión hipoecoica, bien definida y con alta vascularización¹⁴¹.
 2. TC: lesión que sin la administración de contraste presenta una atenuación >20 UH, asociado a un intenso realce con un lavado retardado con la administración de contraste iónico¹³³.
 3. RM: lesión con alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2 y con baja intensidad que realza fuertemente con la administración de contraste de gadolinio en T1¹³⁸.
 4. Arteriografía: lesión con alta vascularización, bien delimitada¹⁴².

5. Medicina nuclear: Lesión con captación de ^{123}I -MIBG, ^{111}In -pentetreotide, ^{18}F FDG, Ga-68DOTATATE o el Ga-68DOTATOC observada en la gammagrafía en un paciente con imágenes radiológicas sugestivas de PG y con sospecha clínica de esta enfermedad^{145, 156, 157, 160}.

5.2. MÉTODO

5.2.1. PROCESO DE RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizó a partir de una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de PG, tratados y seguidos en el HCUVA, HMM, HRS y el HSL dentro del período de estudio establecido o hasta la pérdida o el fallecimiento del paciente. Se realizó una revisión de la evolución de estos pacientes tras el diagnóstico y tratamiento dentro del periodo de tiempo establecido.

Todos los pacientes siguieron el proceso diagnóstico convencional con estudio bioquímico del paciente y técnicas habituales de imagen como la ECO, TC, RM o arteriografía. Además, se realizaron a criterio del clínico, pruebas de medicina nuclear, como la gammagrafía con ^{123}I -MIBG, octreoscan o el PET-TC, para su caracterización y localización.

Posteriormente, se realizó el seguimiento en consultas externas con control bioquímico y pruebas de imagen y/o funcionantes, inicialmente cada 6 meses y posteriormente, con controles anuales, quedando registrado en el historial clínico.

En la recogida de datos histológicos: se realizó una revisión de las biopsias coleccionadas en los servicios de Anatomía Patológica de los hospitales que participaron en el estudio: Se estadificó el grado histológico de los PG según el *Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma* propuesta por Kimura *et al.* (2005)²⁶¹.

5.2.2. ANÁLISIS GENÉTICO

Todos los pacientes diagnosticados de PG que cumplieron los criterios de selección fueron considerados para la realización del cribado genético.

Se contactó con los pacientes informándoles sobre la disponibilidad del análisis genético con paneles multigénicos de su enfermedad, proponiéndoles la realización del mismo. Tras consentimiento informado (**Anexo 1**), las muestras de los pacientes fueron analizadas en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) del HCUVA (centro de referencia para el análisis genético de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia).

En los pacientes que previamente habían sido diagnosticados de una mutación genética asociada a PG (diagnosticados en el cribado genético realizado por sospecha de un síndrome hereditario por las características clínicas del paciente o bien por antecedentes familiares) se decidió no realizar el estudio genético con paneles multigénicos al conocer el gen causante de la enfermedad.

El cribado genético se realizó por medio de exámenes en muestras sanguíneas de los pacientes: la extracción sanguínea se realizó mediante punción venosa obteniendo una muestra de 3-5ml en un tubo específico de hemograma (que contienen el anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético que conserva las células de la muestra). Las muestras fueron almacenadas, previa identificación y etiquetación, en el CBGC entre 4-8°C hasta su procesamiento.

El análisis genético se efectuó mediante secuenciación masiva en paralelo de todas las regiones codificadoras y de splicing de un total de 11 genes implicados en el desarrollo de tumores descritos en los síndromes de PG/FEO hereditarios: SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, VHL, NF1, RET, FH.

El test se realizó mediante enriquecimiento por captura con sondas específicas (SureSelect QXT® Agilent) y posterior secuenciación en un equipo Illumina (Miseq).

El análisis bioinformático se realizó utilizando los softwares: Isis (Analysis Software v2.6.2.3), BWA (Aligner 0.7.9a-isis-1.0.1), SAMtools (0.1.18 (r982:295)), GATK (VariantCaller v1.6-23-gf0210b3) y Picard (HS Metrics). Para el análisis de variantes y su anotación se utilizó el software bioinformático AllissaInterpret (Agilent Technologies) y se consultaron las siguientes bases de datos: dbSNP, 1000 genomes, ExAC, gnomAD, ClinVar, HGMD Professional y pkdb.mayo.

El genoma humano de referencia utilizado para el ensamblaje de las secuencias fue el CRCh37/hg19 y finalmente, la profundidad mínima de cobertura filtrada en este análisis fue de 20x.

5.2.3. VARIABLES A ESTUDIO

5.2.3.1. Variables epidemiológicas.

- **Edad al diagnóstico:** en años.
- **Género del paciente:** *Hombre/mujer*.
- **Antecedentes familiares de PG:** Presencia de antecedentes familiares documentados en la historia clínica de PG.

5.2.3.2. Variables clínicas.

- **Motivo de consulta:** Causa por la cual se inició el estudio del PG:
 1. *Clínica*.
 2. *Hallazgo en imágenes solicitadas por otro motivo*.
 3. *Cribado o seguimiento de un síndrome genético*.
- **Síntomas:** Dividida 4 grupos:
 1. *Asintomático:* Pacientes diagnosticados de PG como hallazgo casual en pruebas de imagen solicitadas por otros motivos o diagnosticados en el cribado familiar por antecedentes de PG u otros síndromes genéticos, que tras la anamnesis y la exploración física no mostraban signos ni síntomas.
 2. *Síntomas no catecolaminérgicos:* Pacientes que presentan sintomatología propia del efecto masa o compresión del tumor y no presentan sintomatología derivada de la secreción excesiva de catecolaminas: tumoración, dolor en la localización del PG, sangrado del tumor, náuseas y vómitos, astenia y clínica neurológica (por infiltración o compresión nerviosa: disartria, parestesias, disestesias, parálisis, acúfenos, hipoacusia, accidentes cerebro-vasculares...).
 3. *Síntomas catecolaminérgicos:* Pacientes que presentan sintomatología del exceso de síntesis catecolaminérgico y no presentan clínica derivada

del efecto masa o compresión tumoral: Hipertensión paroxística, intermitente o refractaria a fármacos, taquicardias, sudoración profusa, cefaleas, palidez de piel y mucosas...

4. *Ambos*: Pacientes que presenten clínica no catecolaminérgica y clínica catecolaminérgica.

- **Localización:** *Cabeza y cuello / Tórax, abdomen o pelvis.*
- **Tamaño tumoral:** en centímetros (cm).
- **Número de tumores:** se definió multiplicidad o multifocalidad como la presencia de 2 o más tumores compatibles con PG en regiones anatómicas con presencia de tejido de células cromafines y, por tanto, no son considerados metástasis del tumor primario.

5.2.3.3. Variables bioquímicas.

El análisis bioquímico de catecolaminas y de sus metabolitos se realizó en todos los hospitales que participaron en el estudio mediante muestras de orina.

El muestreo se realizó mediante recolección de orina en 24h en un recipiente adecuado de 2L acidificado con 10ml de HCl al 25% como conservante. En los casos en que la diuresis fuera inferior a 300ml se expresó los resultados de niveles de catecolaminas en relación a la excreción de creatinina. A todos los pacientes se les había indicado una dieta exenta de plátanos, vainilla, chocolate, café, té, nueces y piña durante 5 días previos a la recogida de orina ya que pueden aumentar los niveles de catecolaminas y presentar, por tanto, falsos positivos.

En el procesamiento de las muestras de orina, tras la centrifugación a 2000rpm durante 5 min de las muestras y el almacenado a 4°C, se analizó el nivel de acidez de la muestra y, en caso de presentar un pH>5 no se analizó la muestra ya que un pH elevado puede alterar los resultados.

El análisis hormonal se realizó mediante cromatografía registrando los valores de las concentraciones de catecolaminas y de sus metabolitos tomando los valores de referencia de Burtis *et al.* (2012)²⁷⁶.

Se consideraron niveles normales de catecolaminas o de sus metabolitos las siguientes concentraciones:

- Dopamina $\leq 600\mu\text{g}/24\text{h}$.
- Noradrenalina $\leq 86\mu\text{g}/24\text{h}$.
- Adrenalina $\leq 23\mu\text{g}/24\text{h}$. C
- Catecolaminas totales $\leq 110\mu\text{g}/24\text{h}$.
- Ácido homovanílico $\leq 8\text{mg}/24\text{h}$.
- Normetanefrina $\leq 650\mu\text{g}/24\text{h}$.
- Metanefrina $\leq 350\mu\text{g}/24\text{h}$.
- Ácido vanilmandélico $\leq 10\text{mg}/24\text{h}$.

Se definieron las siguientes variables a estudio según la elevación observada en las concentraciones de una o varias catecolaminas en la analítica en orina de 24h:

- **Productor de catecolaminas:** se consideró que el tumor era productor de catecolaminas si presentaba una elevación por encima de los niveles normales en uno o varios de los diferentes tipos de catecolaminas (DA, NA, A), en uno o varios de sus metabolitos (ácido homovanílico, normetanefrina, metanefrina o ácido vanilmandélico) o en los niveles de las catecolaminas totales.

Por otra parte, se analizaron cada catecolamina individualmente:

- **Productor de dopamina:** un tumor productor de DA se determinó como la elevación de los niveles de DA o de su metabolito, el ácido homovanílico, en orina de 24h.
- **Productor de noradrenalina:** se definió la elevación de NA o de normetanefrina en orina de 24h como la presencia de un PG productor de NA.
- **Productor de adrenalina:** se consideró la elevación de A o de metanefrina en orina de 24h como la presencia de un PG productor de A.

Finalmente, se clasificó el exceso de producción de catecolaminas según la clasificación de Kimura *et al.* (2014)²⁶⁷, la cual, se utiliza posteriormente en el score GAPP²⁶¹ (explicado en **5.2.3.7. Variables histológicas**).

5.2.3.4. Variables de imágenes radiológicas y de medicina nuclear.

Se recogieron los resultados en las pruebas de imagen radiológicas y en pruebas funcionales de medicina nuclear. Se consideró como resultado positivo los hallazgos

que se describen a continuación en un tumor localizado en una región anatómica compatible con PG:

- **TC:** Imagen de una lesión con una atenuación >20 UH sin contraste, asociado a un intenso realce con un lavado retardado con la administración de contraste iónico¹³³.
- **Ecografía:** Imagen de un nódulo hipoeoico, bien definido y con alta vascularización¹⁴¹.
- **RM:** Imagen de un tumor con baja intensidad que realza fuertemente con la administración de contraste de gadolinio en T1 y con alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2¹³⁸.
- **Angiografía:** Imagen de una lesión con alta vascularización, bien definida¹⁴².
- **Gammagrafía con ¹²³I-MIBG:** Imagen de un tumor que presenta captación de ¹²³I-MIBG en la gammacámara en una región anatómica compatible con PG observado en pruebas radiológicas o sospecha clínica de esta enfermedad¹⁴⁵.
- **Gammagrafía con octreoscan:** Imagen de un nódulo que presenta captación de ¹¹¹In-pentetreotide en la gammacámara compatible con PG en pruebas radiológicas o sospecha clínica de PG¹⁵⁶.
- **PET:** Imagen de captación de ¹⁸FDG en la gammacámara de una lesión compatible con PG en pruebas radiológicas o sospecha clínica de este tumor¹⁵⁷.

5.2.3.5. Variables de tratamiento.

- **Tratamiento del tumor primario:** Modalidad de tratamiento realizado sobre el tumor primario:
 1. *Cirugía.*
 2. *Embolización.*
 3. *RT o radiocirugía.*
 4. *No tratamiento/observación.*
 5. *RT adyuvante.*
 6. *QT + ¹³¹I-MIBG.*

5.2.3.6. Variables de tratamiento quirúrgico.

- **Embolización prequirúrgica.** Ejecución de una embolización en las 24-48h previas a la cirugía.

- **Vía de abordaje:** *Cervicotomía / Toracotomía / Toracoscopia / Laparotomía / Laparoscopia / Laparoscopia con conversión a laparotomía / Abordaje lumbar / Otros.*
- **Resección del tumor:**
 1. *Resección completa del tumor.*
 2. *Resección parcial o no resección de todos los nódulos en caso de paraganglioma múltiple.*
 3. *Tumor no resecable.*
- **Complicaciones quirúrgicas:** Se recogieron las complicaciones transcurridas tras la realización de la cirugía:
 1. *Complicaciones de la herida quirúrgica.*
 2. *Crisis hipertensivas o hipotensión.*
 3. *Distrés respiratorio.*
 4. *Alteraciones nerviosas (sensitivas o motoras).*
 5. *Otros.*

5.2.3.7. Variables histológicas.

Para el estudio de las muestras histológicas, se recuperaron las biopsias fijadas en parafina almacenadas en los hospitales que participaron en el estudio siendo analizadas por los servicios de Anatomía Patológica de cada hospital.

Se catalogaron a los PG según la puntuación del GAPP propuesta por Kimura *et al.* (2005) donde se clasifica el grado de diferenciación histológica del PG según la suma de la puntuación obtenida en 6 factores histológicos y bioquímicos, en los cuales, se asigna una puntuación en función de los hallazgos observados²⁶¹:

En el estudio de los cortes de parafina, se realizó la tinción hematoxilina-eosina para conocer el patrón histológico, la presencia de necrosis y la celularidad. Se realizó la tinción tricrómica de Masson para estudiar la presencia de invasión vascular y finalmente se realizó tinciones inmunohistoquímicas específicas para Ki67 analizando así la proliferación celular. Los factores histológicos y bioquímicos se describen a continuación con la puntuación asignada a cada variable^{261, 267}.

- **Patrón histológico:**
 1. *Patrón Zellballen*. 0 puntos: Definido como el patrón observado en el sistema PG normal donde se observan nidos celulares productores de hormonas rodeados por células de sustento y vasos sanguíneos.
 2. *Patrón con nidos celulares grandes e irregulares o Zellballen irregular*. 1 punto: Definido como la presencia de nidos celulares de diferentes tamaños donde el diámetro de los nidos pequeños es mínimo 10 veces más pequeño que los nidos de gran tamaño.
 3. *Patrón con pseudorosetas*. 1 punto: Definido como tumores donde no se observan nidos celulares y en su lugar presentan unos vasos de disposición central rodeados de células tumorales que muestran proyecciones citoplasmáticas.
- **Necrosis tipo comedo:** se consideró necrosis tipo comedo a la observada intratumoral. No se consideró necrosis a la originada por hemorragias o coagulación ni a la producida por la cicatrización tumoral originada por los cambios en la tensión arterial:
 1. *Ausente*. 0 puntos.
 2. *Presente*. 2 puntos.
- **Celularidad:** El recuento de la celularidad se realizó en un campo de gran aumento (x400):
 1. *Baja* (<150 células/U). 0 puntos.
 2. *Moderada* (150-250 células/U). 1 punto.
 3. *Alta* (>250 células/U). 2 puntos.
- **Invasión capsular/vascular:**
 1. *Ausente*. 0 puntos.
 2. *Presente*. 1 punto.
- **Índice de proliferación Ki67:** Se analizó el porcentaje de células que mostraron Ki67 marcadas según técnicas inmunohistoquímicas en un campo de un aumento de 200x:
 1. <1%. 0 puntos.
 2. 1-3%. 1 punto.
 3. >3%. 2 puntos.
- **Productor hormonal GAPP:**

1. *Productor de noradrenalina*: pacientes que presentaron niveles elevados de NA/normetanefrina en orina independientemente de los valores de DA/ác. homovanílico asociado a niveles normales de A/metanefrina en orina. 1 puntos.
2. *Productor de adrenalina*: niveles elevados de A/metanefrina en orina independientemente de los valores de DA, NA y de sus metabolitos. 0 punto.
3. *No productor*: niveles normales de todas las catecolaminas o de sus metabolitos en orina. 0 puntos.

Según la suma de las puntuaciones obtenidas en las 6 variables anteriormente comentadas se obtienen las siguientes variables:

- **Puntuación GAPP**: Suma total de las puntuaciones de las variables GAPP.
- **Grado de diferenciación GAPP**: Clasificación según la puntuación GAPP:
 1. *Bien diferenciado*: 0-2 puntos.
 2. *Moderadamente diferenciado*: 3-6 puntos.
 3. *Pobrementemente diferenciado*: 7-10 puntos.

5.2.3.8. Variables genéticas.

- **Estatus mutacional**: Se definió según la *ausencia/presencia* de alteraciones genéticas.
- **Gen mutado**: Se recogieron las mutaciones analizadas en los paneles multigénicos: *SDHA / SDHB / SDHC / SDHD / SDHAF2 / RET / MAX / TMEM127 / VHL / NF1 / FH*.

5.2.3.9. Variables de malignidad.

- **Malignidad**: se definió la presencia de metástasis, sincrónicas o metacrónicas, diagnóstico de malignidad¹.
- **Metástasis sincrónicas**: se definió la presencia de metástasis sincrónicas como la aparición de tejido tumoral de PG en una región anatómica donde no se debe encontrar tejido de células cromafines en el momento del diagnóstico del PG.
- **Localización de las metástasis sincrónicas**: *Metástasis ganglionar / Hígado / Cerebro / Pulmón / Hueso*.

- **Tratamiento de la metástasis sincrónica:** Modalidad de tratamiento realizado sobre la metástasis sincrónica:
 1. *No tratamiento/observación.*
 2. *Cirugía.*
 3. *Cirugía + QT adyuvante.*
- **Metástasis metacrónicas:** aparición durante el seguimiento del paciente de tejido tumoral de PG en una región anatómica donde no se debe encontrar tejido de células cromafines.
- **Localización de metástasis metacrónicas:** *Metástasis ganglionar / Hígado / Cerebro / Pulmón / Hueso.*

5.2.3.10. Variables de seguimiento y evolución.

Se consideraron:

- **Progresión del PG:** definida con la presencia de metástasis metacrónicas, recurrencia del PG o recidiva local.
- **Recidiva local:** considerada como reaparición en el lecho quirúrgico de un PG resecado totalmente o aparición de un crecimiento ≥ 2 mm, objetivado en una prueba de imagen, de un tumor resecado parcialmente, irradiado o bien en el cual no se hubiera realizado tratamiento efectuando únicamente observación.
- **Recurrencia del PG:** diagnóstico de nuevos tumores en localizaciones diferentes al tumor primario en regiones anatómicas con presencia normal de tejido de células cromafines y, por tanto, no considerados metástasis.
- **Exitus** del paciente.
- **Causa de exitus:** Se consideró el *exitus* por PG o por otras causas.
- **Intervalo libre de enfermedad (ILE):** Tiempo en meses desde la finalización del tratamiento hasta la aparición de metástasis metacrónicas, finalización del estudio, *exitus* del paciente o pérdida del seguimiento.
- **Supervivencia global (SG):** Tiempo en meses desde la finalización del tratamiento hasta el fallecimiento del paciente, finalización del estudio o pérdida del paciente.

5.2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se realizó con una hoja de datos del programa IBM SPSS Statistics v22.0. Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron estudiados.

5.2.4.1. Análisis descriptivo.

Los datos fueron presentados en frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se realizó el test de normalidad Kolmogorov-Smirnov o la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk (según el número de casos de la variable) para conocer la distribución de las variables cuantitativas. Las variables cuantitativas discretas y las variables cuantitativas continuas no paramétricas se presentaron con medianas y rangos. Las variables cuantitativas continuas paramétricas se presentaron en medias y desviaciones estándar.

5.2.4.2. Análisis comparativo.

Se efectuó un análisis comparativo entre los PG benignos y malignos y según la localización de los PG: se realizaron el test de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Las variables cuantitativas continuas paramétricas se compararon con el test t-Student y las variables cuantitativas continuas no paramétricas se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos con una $p < 0,05$.

5.2.4.3. Análisis de factores predictores de malignidad.

Para el análisis de factores de progresión se realizó un modelo de regresión logística binaria para conocer qué factores clínicos, bioquímicos, histológicos o genéticos son factores predictores de malignidad.

En este análisis, para realizar la regresión logística binaria se recodificaron las variables categóricas no ordinales de ≥ 3 categorías en variables binarias o dicotómicas.

Se efectuó inicialmente un análisis univariante de la regresión logística binaria y las variables que fueron estadísticamente significativas fueron incluidas en el análisis multivariante. Se consideró estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$ o en caso de que el intervalo de confianza de la *Odds Ratio* no contuviera el 1.

5.2.5. COMITÉ ÉTICO

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, siendo este el centro de referencia para la realización de este estudio (**Anexo 2**). El resto de hospitales implicados han aprobado la participación en esta investigación por los organismos competentes.

Para la recogida de datos de las historias clínicas no se realizó la entrega de consentimientos informados debido al carácter retrospectivo del estudio. Por otro lado, en la realización del análisis genético se informó a todos los pacientes de las características del estudio, explicando la técnica de muestreo e informando de los posibles resultados e implicaciones que puede tener la detección de una mutación genética asociada a PG. Solamente se realizó el cribado genético a los pacientes que comprendieron y firmaron el consentimiento informado (**Anexo 1**) siguiendo las directrices de autonomía, privacidad y confidencialidad de la Declaración de Helsinki.

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE.

Entre enero de 1990 y julio de 2019 se recogieron 96 pacientes que fueron diagnosticados de PG. Nueve fueron excluidos por no haber realizado el tratamiento o el seguimiento en los hospitales que participaron en el estudio y 4 fueron excluidos por ausencia de datos en las historias clínicas. Por tanto, 83 pacientes diagnosticados de PG, tratados y seguidos en el HCUVA, HMM, HRS y HSL fueron incluidos en el estudio.

6.1.1. Epidemiología y clínica.

La mediana de **edad** al diagnóstico fue de 51 [16-84] años. En relación al **género**, la frecuencia de PG en mujeres fue 3 veces mayor que en hombres, observando un 74,7% y un 25,3% respectivamente. Las características epidemiológicas de la serie se muestran en la **Tabla 4**.

<i>Características epidemiológicas</i>	Global (n=83)
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	Mediana 51 [16-84] años.
<i>Género n(%):</i>	
- <i>Hombre</i>	21 (25,3%)
- <i>Mujer</i>	62 (74,7%)

Tabla 4. Características epidemiológicas de la serie.

El **motivo de consulta** más frecuente y, por tanto, el motivo de inicio del proceso diagnóstico del PG, fue la presencia de sintomatología derivada del PG, donde se observó en 58 (69,9%) casos. Dieciocho (21,7%) pacientes consultaron por hallazgos compatibles con PG en pruebas de imagen solicitadas por otras causas y 7 (8,4%) fueron diagnosticados en el contexto de un cribado familiar o en un seguimiento por un síndrome genético. De modo que 58 (69,9%) pacientes consultaron por la sintomatología producida por el PG y 25 (30,1%) inicialmente no referían sintomatología en el momento de la primera consulta.

En la serie, 8 (9,6%) pacientes presentaban **antecedentes familiares** de PG documentados en las historias clínicas. Sin embargo, únicamente 4 (50%) de ellos formaban parte de un cribado por síndrome de PG familiar.

Por otro lado, 3 (3,6%) casos fueron diagnosticados de PG durante el seguimiento de un síndrome de MEN: 2 (2,4%) por síndrome de MEN 2A, los cuales presentaban antecedentes personales de FEO y uno (1,2%) se diagnosticó de PG en el seguimiento de un síndrome de MEN 1.

Aparte, 2 (2,4%) pacientes más presentaron antecedentes personales de FEO y otros 2 (2,4%) presentaron un FEO posterior al diagnóstico del PG. Sin embargo, ninguno de estos casos cumplía criterios de síndrome MEN.

Finalmente, 2 (2,4%) pacientes de la serie presentaron antecedentes personales de tumores GIST mostrando un síndrome de Carney-Stratakis. El motivo de consulta y el cribado familiar se presentan en la **Tabla 5**.

<i>Motivo de consulta y cribado familiar</i>	Global (n=83)
<i>Motivo de consulta</i>	
- <i>Clínica</i>	58 (69,9%)
- <i>Hallazgo en imagen</i>	18 (21,7%)
- <i>Cribado de síndrome genético</i>	7 (8,4%)
<i>Cribado o seguimiento de síndrome genético</i>	
- <i>Síndrome paraganglioma familiar</i>	4 (4,8%)
- <i>Síndrome MEN 1</i>	1 (1,2%)
- <i>Síndrome MEN 2A</i>	2 (2,4%)

Tabla 5. Tabla de motivo de consulta y seguimiento o cribado de síndromes genéticos.

En 15 (18%) casos se producía sintomatología inadvertida por el mismo paciente, por lo que, finalmente, 73 (87,9%) pacientes tenían clínica producida por el PG reduciendo el número de asintomáticos a 10 (12%).

Entre los pacientes con **clínica** producida por el PG, 65 (78,3%) mostraban síntomas o signos producidos por el efecto masa o la infiltración del tumor y 17 (20,5%)

presentaban trastornos producidos por el exceso de catecolaminas. En 9 (10,8%) de estos pacientes se observó clínica producida tanto por el efecto masa como por el exceso de catecolaminas. La clínica se muestra en la **Tabla 6**.

<i>Clínica</i>	Global (n=83)
- <i>Asintomático</i>	10 (12%)
- <i>Síntomas no catecolaminérgicos</i>	56 (67,5%)
- <i>Síntomas catecolaminérgicos</i>	8 (9,6%)
- <i>Ambos</i>	9 (10,8%)

Tabla 6. Síntomas de los pacientes.

En la **localización** anatómica de los tumores, los PG de CC fueron los más frecuentes con 57 (68,7%) casos. Veintiséis (31,3%) pacientes mostraron PG de TAP, entre ellos, hubo 2 (2,4%) casos con PG de localización torácica y 24 (28,9%) con localización abdomino-pélvica.

El **tamaño** medio de los PG fue de 4,7 cm (σ 3,32cm), siendo su mediana 4 [0,27-21]cm. En relación al **número de tumores** observado en la serie, 17 (20,5%) pacientes presentaron PG múltiple, siendo de localización cervical en 15 (88,2%) de ellos. Las características del tumor de la serie global se exponen en la **Tabla 7**.

<i>Características del PG</i>	Global (n=83)
<i>Localización</i>	
- CC	57 (68,7%)
- TAP	26 (31,3%)
<i>Tamaño</i>	Media: 4,7 cm (σ 3,32cm) Mediana: 4 [0,27-21]cm
<i>Número de tumores</i>	
- Único	66 (79,5%)
- Múltiple	17 (20,5%)

Tabla 7. Características de los PG de la serie global.

Entre los pacientes asintomáticos, 5 (50%) presentaron un PG de CC y los 5 (50%) casos restantes que fueron asintomáticos mostraron tumores de TAP.

En relación a los síntomas no catecolaminérgicos, 51 (89,5%) pacientes con PG de CC y 14 (53,8%) con PG localizado en TAP mostraron síntomas por el efecto masa o por la infiltración del tumor. La sintomatología no catecolaminérgica se resume en la **Tabla 8**.

<i>Síntomas no catecolaminérgicos</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Global (n=83)
<i>Tumor palpable</i>	32 (56,1%)	3 (11,5%)	35 (42,2%)
<i>Dolor en la localización</i>	10 (17,5%)	11 (42,3%)	21(25,3%)
<i>Sangrado tumoral</i>	3 (5,3%)	1 (3,8%)	4 (4,8%)
<i>Clínica neurológica</i>	24 (42,1%)	2 (7,7%)	26 (31,3%)
- <i>Parestesias</i>	3 (5,3%)	1 (3,8%)	4 (4,8%)
- <i>Síndrome de Claude-Bernard-Horner</i>	1 (1,8%)	0	1 (1,2%)
- <i>ACV</i>	1 (1,8%)	0	1 (1,2%)
- <i>Disfunción nerviosa</i>	11 (19,3%)	0	11 (13,2%)
- <i>Acúfenos</i>	6 (10,5%)	1 (3,8%)	7 (8,4%)
- <i>Hipoacusia/sordera</i>	2 (3,5%)	0	2 (2,4%)
<i>Otros síntomas</i>	12 (21%)	4 (15,4%)	16 (19,3%)
- <i>Pérdida de peso</i>	1 (1,8%)	1 (3,8%)	2 (2,4%)
- <i>Astenia</i>	0	1 (3,8%)	1 (1,2%)
- <i>Vértigos</i>	5 (8,8%)	0	5 (6%)
- <i>Ansiedad</i>	1 (1,8%)	0	1 (1,2%)
- <i>Náuseas y vómitos</i>	4 (7%)	0	4 (4,8%)
- <i>Fiebre</i>	1 (1,8%)	0	1 (1,2%)
- <i>Eritrocitosis</i>	0	1 (3,8%)	1 (1,2%)
- <i>Leucocitosis</i>	0	1 (3,8%)	1 (1,2%)

Tabla 8. Síntomas no catecolaminérgicos según la localización y de la serie global. ACV: Accidente cerebrovascular.

Entre los 17 casos con síntomas catecolaminérgicos, 5 (8,8%) de ellos fueron PG de CC y 12 (46,2%) casos fueron de localización TAP. En la serie global, se observaron 2

(2,4%) pacientes con la tríada clásica del exceso catecolaminérgico, entre ellos, un (1,2%) caso fue de CC y otro (1,2%) se localizó en TAP. Por otro lado, se observaron 3 (3,6%) pacientes con PG localizados en TAP con episodios agudos de secreción de catecolaminas. Los síntomas catecolaminérgicos se resumen en la **Tabla 9**.

Sintomatología

catecolaminérgica	CC (n=57)	TAP (n=26)	Global (n=83)
<i>Hipertensión</i>	5 (8,7%)	12 (46,1%)	17 (20,5%)
<i>Taquicardias/palpitaciones</i>	3 (5,2%)	3 (11,5%)	6 (7,2%)
<i>Sudoración</i>	1 (1,8%)	2 (7,7%)	3 (3,6%)
<i>Episodios de palidez de piel y mucosas</i>	1 (1,8%)	4 (15,4%)	5 (6%)
<i>Cefaleas</i>	4 (7%)	4 (15,4%)	8 (9,6%)
<i>Episodios de disnea</i>	2 (3,5%)	1 (3,8%)	3 (3,6%)
<i>Episodios de tos</i>	1 (1,8%)	0	1 (1,2%)

Tabla 9. Síntomas catecolaminérgicos de la serie global de PG y según la localización anatómica.

6.1.2. Diagnóstico bioquímico.

En el estudio bioquímico, 21 (25,3%) pacientes presentaron exceso de producción de catecolaminas. Entre ellos, 2 (2,4%) mostraron elevación de dopamina y/o de su metabolito, 16 (%) casos con elevación de noradrenalina y/o normetanefrina y finalmente 10 (47,6%) pacientes con elevación de adrenalina y/o metanefrina.

En 3 (3,6%) casos de la serie global no se hallaron los registros bioquímicos en las historias clínicas, además, en 2 (2,4%) más se registró elevación de catecolaminas, pero no se diferenció el tipo de catecolamina elevada. Las frecuencias y porcentajes de los pacientes con elevación de catecolaminas de la serie global se resumen en la **Tabla 10**.

<i>Producción de catecolaminas</i>	Global (n=83)
<i>Producción hormonal</i>	
- No	59 (71,1%)
- Sí	21 (25,3%)
- No registrados	3 (3,6%)
<i>Noradrenalina</i>	16 (19,2%)
<i>Adrenalina</i>	10 (12%)
<i>Dopamina</i>	2 (2,4%)

Tabla 10. Producción catecolaminérgica de la serie global de PG.

6.1.3. Diagnóstico por imagen y de medicina nuclear.

La prueba más utilizada para localizar y diagnosticar el PG fue la TC habiéndose utilizado en 62 (74,7%) pacientes, seguido de la angiografía, utilizada en 38 (45,8%) casos. Ambas localizaron el PG en el 100% de los casos.

Por otro lado, la ECO y la RM fueron utilizadas en el 32,5% y el 37,3% respectivamente. En estas pruebas, se observó que en 2 (7,4%) casos no se localizó el PG con la ECO y en un (3,2%) caso con la RM.

Entre las pruebas funcionales de medicina nuclear, la ^{123}I -MIBG fue la prueba más utilizada con 21 (25,3%) pacientes analizados, sin embargo, esta prueba fue diagnóstica en el 76,2% de los casos, observando 5 (23,8%) falsos negativos. Por otro lado, el octreoscan fue utilizado en el 12% de los pacientes, observando captación en la prueba en el 60% de ellos. Las pruebas utilizadas y su resultado según la localización anatómica del PG se muestran en la **Tabla 11**.

PREDICCIÓN DE MALIGNIDAD EN PARAGANGLIOMAS

<i>Prueba diagnóstica</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Global (n=83)
<i>TC</i>			
- <i>No diagnóstico</i>	0	0	0
- <i>Diagnóstico</i>	40 (70,2%)	22 (84,6%)	62 (74,7%)
<i>Ecografía</i>			
- <i>No diagnóstico</i>	0	2 (7,7%)	2 (2,4%)
- <i>Diagnóstico</i>	14 (24,6%)	11 (42,3%)	25 (30,1%)
<i>RM</i>			
- <i>No diagnóstico</i>	0	1 (3,8%)	1 (1,2%)
- <i>Diagnóstico</i>	22 (38,6%)	8 (30,8%)	30 (36,1%)
<i>Angiografía</i>			
- <i>No diagnóstico</i>	0	0	0
- <i>Diagnóstico</i>	38 (66,7%)	0	38 (45,8%)
¹²³ I-MIBG			
- <i>No captación</i>	2 (3,5%)	3 (11,5%)	5 (6%)
- <i>Captación</i>	4 (7%)	12 (46,2%)	16 (19,3%)
<i>Octreoscan</i>			
- <i>No captación</i>	0	4 (15,4%)	4 (4,8%)
- <i>Captación</i>	3 (5,2%)	3 (11,5%)	6 (7,2%)
<i>PET-TC</i>			
- <i>No captación</i>	0	0	0
- <i>Captación</i>	3 (5,2%)	7 (26,9%)	10 (12%)

Tabla 12. Resultado de pruebas diagnósticas utilizadas según la localización del PG.

6.1.4. Tratamiento.

El **tratamiento del tumor primario** más frecuentemente aplicado fue la cirugía con 58 (69,9%) pacientes intervenidos seguido de la embolización del PG realizada en 7 (8,4%) casos. Tres (3,6%) pacientes intervenidos requirieron RT adyuvante y 2 (2,4%) casos en los que se embolizó el PG también necesitaron RT adyuvante. Seis (7,2%) recibieron radioterapia/SRBT como único tratamiento y un (1,2%) paciente recibió tratamiento quimioterápico asociado a ¹³¹I-MIBG. Finalmente, en 9 (10,8%) casos no se aplicó ningún tratamiento realizando únicamente observación. Los tratamientos realizados se resumen en la **Tabla 13** según la localización del PG.

<i>Tratamiento realizado</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Global (n=83)
<i>Cirugía</i>	34 (59,6%)	24 (92,3%)	58 (69,9%)
<i>Embolización</i>	7 (12,2%)	0	7 (8,4%)
<i>RT/SRBT</i>	6 (10,5%)	0	6 (7,2%)
<i>RT adyuvante</i>	5 (8,7%)	0	5 (6%)
<i>QT + ¹³¹I-MIBG</i>	0	1 (3,8%)	1 (1,2%)
<i>No tratamiento</i>	8 (14%)	1 (3,8%)	9 (10,8%)
<i>No conocido</i>	2 (3,5%)	0	2 (2,4%)

Tabla 13. Tratamiento realizado según la localización anatómica y en la serie global.

6.1.5. Tratamiento quirúrgico.

Entre los pacientes intervenidos de la serie, se realizó tratamiento preoperatorio antihipertensivo con α -bloqueantes en 12 (70,6%) de los 17 pacientes que presentaban clínica catecolaminérgica y en 2 (11,8%) de ellos se administró además tratamiento con β -bloqueantes. Por otro lado, en 17 (29,3%) PG se les realizó una **embolización prequirúrgica** estando todos ellos localizados en CC.

La **vía de abordaje** quirúrgica más frecuente en la localización abdominal y pélvica fue la laparotomía realizada en 17 (70,8%) pacientes. El abordaje laparoscópico se realizó en 4 (16,6%) casos, pero en la mitad se requirió conversión a laparotomía. Por otro lado, se realizaron 2 abordajes lumbares por afectación del PG al canal medular y, finalmente, un abordaje por toracotomía por un PG torácico. En el abordaje de los PG de CC, la cervicotomía fue el acceso más frecuente la cual se realizó en 31 (91,2%) casos y, 3 (8,8%) PG fueron por abordaje timpánico (timpanoplastia) por hallarse en la vía auditiva.

Se consiguió realizar la **resección quirúrgica** total en 40 (68,9%) casos, de los cuales, 19 (32,7%) fueron de CC y 21 (36,2%) de TAP. En 14 (24,1%) pacientes se realizó una resección parcial del tumor o no se resecaron todos los nódulos en caso de PG múltiple, de los cuales, 11 (19%) eran PG de CC. Finalmente, un (1,7%) caso con PG de CC de todos los PG intervenidos no fue reseccable. Las frecuencias y porcentajes de la resección del tumor se exponen en la **Tabla 14**.

PREDICCIÓN DE MALIGNIDAD EN PARAGANGLIOMAS

<i>Resección del tumor</i>	CC (n=34)	TAP (n=24)	Global (n=58)
- <i>Total</i>	19 (55,9%)	21 (87,5%)	40 (68,9%)
- <i>Parcial</i>	11 (32,3%)	3 (12,5%)	14 (24,1%)
- <i>No resecable</i>	1 (2,9%)	0	1 (1,7%)
- <i>No registrado</i>	3 (8,8%)	0	3 (5,2%)

Tabla 14. Frecuencias y porcentajes de resección del tumor en los pacientes intervenidos según la localización.

Entre los pacientes intervenidos, 29 (50%) presentaron **complicaciones quirúrgicas**. Las complicaciones más frecuentes fueron las secuelas nerviosas, objetivadas en 27 (46,5%) casos siendo la localización de CC la más frecuentemente afectada. Las complicaciones quirúrgicas de la serie global y según la localización del PG se muestran en la **Tabla 15**.

<i>Complicaciones quirúrgicas</i>	CC (n=34)	TAP (n=24)	Global (n=58)
<i>Complicaciones de la herida</i>	0	3 (12,5%)	3 (5,2%)
<i>Crisis hipertensivas o hipotensión</i>	2 (5,9%)	2 (8,3%)	4 (6,9%)
<i>Distrés respiratorio</i>	1 (2,9%)	0	1 (1,7%)
<i>Alteraciones nerviosas</i>	24 (70,6%)	3 (12,5%)	27 (46,5%)
<i>Otros</i>	1 (2,9%)	0	1 (1,7%)

Tabla 15. Complicaciones quirúrgicas de la serie global y según la localización anatómica del PG.

6.1.6. Histología.

En el presente estudio, se recuperaron 43 biopsias de los 83 pacientes estudiados para la realización del estadiaje según la clasificación GAPP²⁶¹. La puntuación final en el score GAPP mostró una mediana de 2 [0-8] puntos. Las frecuencias y porcentajes de los factores histológicos y de la clasificación GAPP se muestran en la **Tabla 16**.

GAPP	n=43
<i>Patrón histológico</i>	
- <i>Patrón Zellballen</i>	26 (60,5%)
- <i>Patrón de nidos celulares grandes e irregulares</i>	13 (30,2%)
- <i>Patrón con pseudorosetas</i>	4 (9,3%)
<i>Necrosis</i>	
- <i>Ausente</i>	40 (93%)
- <i>Presente</i>	3 (7%)
<i>Celularidad</i>	
- <i>Baja (<150 células/U).</i>	8 (18,6%)
- <i>Moderada (150-250 células/U).</i>	28 (65,1%)
- <i>Alta (>250 células/U).</i>	7 (16,3%)
<i>Invasión capsular/vascular</i>	
- <i>Ausente</i>	30 (69,8%)
- <i>Presente</i>	13 (30,2%)
<i>Índice de proliferación Ki67</i>	
- <i><1%.</i>	22 (51,2%)
- <i>1-3%</i>	12 (27,9%)
- <i>>3%</i>	9 (20,9%)
<i>Producción hormonal GAPP</i>	
- <i>Adrenalina o Adrenalina + noradrenalina.</i>	7 (16,7%)
- <i>Noradrenalina o noradrenalina + dopamina</i>	6 (14,3%)
- <i>No funcionante</i>	29 (69%)
<i>Puntuación final</i>	2 [0-8] puntos
<i>Grado de diferenciación</i>	
- <i>Bien diferenciado.</i>	24 (55,8%)
- <i>Moderadamente diferenciado.</i>	16 (37,2%)
- <i>Pobremente diferenciado.</i>	3 (7%)

Tabla 16. Distribución de los ítems y de la clasificación GAPP.

La clasificación de la producción hormonal según Kimura *et al.* (2014)²⁶⁷ utilizada en el score GAPP de toda la serie se muestra en la **Tabla 17**.

<i>Producción hormonal GAPP</i>	Global (n=83)
<i>A o A+NA</i>	10 (12%)
<i>NA o NA + DA</i>	9 (10,8%)
<i>No funcionante</i>	59 (71,1%)
<i>No registrados</i>	5 (6%)

Tabla 17. Producción hormonal de la clasificación GAPP de la serie global.

6.1.7. Estudio genético.

Cuarenta y seis (55,4%) pacientes de la serie fueron analizados, de los cuales, 38 (82,6%) accedieron, previo consentimiento informado, a la realización del cribado genético con paneles multigénicos y 8 (17,4%) habían sido estudiados previamente.

Veintitrés (50%) mostraron un **estatus mutacional** alterado en el test genético. El **gen mutado** más frecuente fue el SDHD con 9 (19,6%) pacientes afectados. Las frecuencias y porcentajes de mutaciones genéticas se muestran en la **Tabla 18**.

<i>Mutación genética</i>	Global (n=46)	Mutación observada
<i>SDHA</i>	3 (6,5%)	66,7%: c.800C>T; p.Thr267Met. 33,3%: c.91C>T; p.Arg31Ter.
<i>SDHB</i>	7 (15,2%)	85,7%: c.761C>T; p.Pro254Leu. 14,2%: c.583_585del; p.Ser195del.
<i>SDHC</i>	1 (2,2%)	100%: c.480_481del; p.Leu161ValfsTer45.
<i>SDHD</i>	9 (19,6%)	33,3%: c.337_340del; p.Asp113Metfs. 22,2%: c.314+1G>T. 11,1%: c.169+1G>A 11,1%: c.112C>T; p.Arg38Ter. 11,1%: c.302T>C; p.Leu101Pro. 11,1%: c.129G>A; p.Trp43.
<i>Gen RET</i>	2 (4,3%)	100%: c.1901G>A.; p.Cys634Tyr.
<i>Gen MEN1</i>	1 (2,2%)	c.796 C>T.

Tabla 18. Frecuencias y porcentajes de las mutaciones genéticas.

No se encontraron mutaciones en los genes MAX, TMEM127, NF1, HIF, VHL ni FH. Entre los pacientes con resultado negativo, se presentó un caso con una variante clínica de significado incierto del gen SDHB, este caso no se consideró una mutación en el gen SDHB ya que esta variante génica no se ha asociado previamente a la aparición de PG.

En nuestra serie, 8 pacientes presentaron antecedentes familiares de PG, de los cuales 6 (75%), tras realizar el estudio genético, se diagnosticaron de SPF tipo I (asociado a mutación del SDHD). Los otros 2 casos con antecedentes familiares de PG no se realizaron el estudio genético.

Cuatro pacientes habían sido diagnosticados de FEO previamente al diagnóstico del PG, de los cuales, 2 de ellos presentaban una mutación en el gen RET en el contexto del síndrome MEN 2A. Sin embargo, no se pudo realizar el test genético en los otros dos casos. Por otro lado, 2 pacientes se diagnosticaron de FEO posteriormente a la aparición del PG. En uno de ellos, se identificó una mutación del SDHD sin poder realizar el estudio genético en el otro caso.

Finalmente, 2 pacientes de la serie presentaron antecedentes de tumores GIST diagnosticándose de un síndrome de Carney-Stratakis clínico, sin embargo, solo se realizó el test genético en uno de ellos siendo negativo.

6.1.8. Malignidad

El diagnóstico de **malignidad** se estableció en 9 (10,8%) pacientes de la serie global, donde 6 (66,7%) fueron diagnosticados durante el seguimiento (metástasis metacrónicas), 2 (22,2%) casos mostraron metástasis sincrónicas y metacrónicas y finalmente, un caso presentó solamente metástasis sincrónicas.

Por tanto, 3 (3,6%) pacientes de la serie presentaron **metástasis sincrónicas** al tumor primario estableciéndose la malignidad en el diagnóstico del PG. La **localización de las metástasis sincrónicas** fue en 2 (66,7%) casos en el hígado donde los tumores primarios se localizaron en abdomen y pelvis y un (33,3%) caso en la base de cráneo (hueso) con afectación meníngea en un PG de CC. Ninguno de estos pacientes presentó metástasis ganglionares o pulmonares.

El **tratamiento de las metástasis sincrónicas** fue la resección quirúrgica asociada a QT adyuvante en los 2 (66,7%) pacientes con diseminación hepática. En el último caso, debido a la extensión en base de cráneo, afectación meníngea y la complejidad de su acceso no se realizó tratamiento de la misma.

Ocho (88,8%) pacientes presentaron **metástasis metacrónicas**. La **localización** anatómica de las metástasis metacrónicas de PG malignos de TAP fue en 2 (25%) casos en hígado, 2 (25%) en hueso, 1 (12,5%) en ganglios linfáticos retroperitoneales y, finalmente, 1 paciente en cerebro. Por otro lado, 2 (25%) pacientes con PG maligno de CC metastatizaron a ganglios linfáticos cervicales. Por tanto, 3 (37,5%) casos en total mostraron metástasis linfáticas metacrónicas.

6.1.9. Seguimiento y evolución.

El seguimiento medio y, por tanto, la **SG** de la serie fueron de 7 años y 10 meses (mediana= 6 años [2 meses- 23,6 años]). Durante el seguimiento, 20 (24,1%) pacientes presentaron **progresión del PG**, de los cuales, 12 (60%) fueron PG de CC y 8 (40%) de TAP. Ocho (40%) casos presentaron metástasis metacrónicas a distancia, uno (5%)

mostró un **PG recurrente** en otra localización y, finalmente, 11 (55%) casos presentaron **recidivas locales**. No se observó metástasis a distancia y recidiva local en un mismo paciente, además, el paciente que presentó el PG recurrente mostró un tumor benigno. Las frecuencias y porcentajes de la progresión según la ubicación anatómica del PG se muestran en la **Tabla 19**.

El tiempo medio de aparición de metástasis metacrónicas, es decir, el intervalo libre de enfermedad (**ILE**) fueron 2 años y 7 meses (mediana = 12,5 [3-132] meses).

De los 83 pacientes de la serie, 17 (20,5%) fueron *exitus* durante el seguimiento, de los cuales, 4 (23,5%) fueron *exitus* por causa del PG. Entre los PG malignos, 3 pacientes fueron *exitus* por el PG, uno por otras causas y 5 permanecen vivos a la finalización del estudio, siendo la SG media de los pacientes con PG maligno de 5 años y 2 meses (mediana = 4 años [13 meses-19 años]). Finalmente, la SG media de los PG benignos fue de 8 años y 2 meses (mediana = 6 años y 11 meses [2 meses-23,6 años]).

Tipo de progresión	CC (n=12)	TAP (n=8)	Global (n=20)
<i>Metástasis metacrónicas</i>	2 (16,7%)	6 (75%)	8 (40%)
<i>Recurrencia</i>	1 (8,3%)	0	1 (5%)
<i>Recidiva local</i>	9 (75%)	2 (25%)	11 (55%)

Tabla 19. Frecuencias y porcentajes de la progresión según la localización anatómica del tumor primario.

6.2. ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DEL PARAGANGLIOMA

6.2.1. Género.

Se comparó el género según la localización anatómica de los PG sin hallar diferencias estadísticamente significativas. Las frecuencias y porcentajes del género según la localización se muestran en la **Tabla 20**.

<i>Género</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>Masculino</i>	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21 (100%)	0,187
<i>Femenino</i>	45 (72,6%)	17 (27,4%)	62 (100%)	

Tabla 20. Tabla de contingencia de las frecuencias del género según la localización anatómica del PG.

6.2.2. Edad al diagnóstico.

La mediana de edad en el grupo de PG de CC fue de 51 [16-84] años y en el grupo de PG de TAP fue de 48 [25-84] años. Asumiendo una distribución no paramétrica de la variable, se compararon las medianas según la localización anatómica obteniendo una significación estadística $p=0,556$, de este modo, no se observaron diferencias significativas.

6.2.3. Antecedentes familiares.

Se realizó una comparación entre la localización del tumor primario y la presencia de antecedentes familiares de PG. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 21**.

Antecedentes

<i>familiares de PG</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>No</i>	50 (66,7%)	25 (33,3%)	75 (100%)	0,425
<i>Sí</i>	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)	

Tabla 21. Tabla de contingencia de la frecuencia de antecedentes familiares de PG según la ubicación anatómica.

6.2.4. Clínica.

Las frecuencias y porcentajes de los síntomas según la localización anatómica del PG se muestran en la **Tabla 22**.

<i>Síntomas</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>Asintomático</i>	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)	0,00
<i>Síntomas no catecolaminérgicos</i>	47 (83,9%)	9 (16,1%)	56 (100%)	
<i>Síntomas catecolaminérgica</i>	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8 (100%)	
<i>Ambos</i>	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (100%)	

Tabla 22. Tabla de contingencia de las frecuencias y porcentajes de los síntomas producidos según localización anatómica.

Se comparó los diferentes tipos de clínica de forma individualizada según la localización del PG. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 23**.

<i>Síntomas</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>Asintomático</i>				0,274
- <i>No</i>	52 (71,2%)	21 (28,8%)	73 (100%)	
- <i>Sí</i>	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)	
<i>Síntomas catecolaminérgicos</i>				0,00
- <i>No</i>	47 (83,9%)	9 (16,1%)	56 (100%)	
- <i>Sí</i>	5 (29,4%)	12 (70,6%)	17 (100%)	
<i>Síntomas no catecolaminérgicos</i>				0,00
- <i>No</i>	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8 (100%)	
- <i>Sí</i>	51 (78,5%)	14 (21,5%)	65 (100%)	

Tabla 23. Tabla de contingencia de la comparación de forma individualizada de los síntomas según la localización anatómica del PG.

6.2.5. Tamaño y número de tumores.

La mediana de tamaño en el grupo de PG localizados en CC fue de 4 [0,27-10] cm y en el grupo de TAP fue 4,8 [0,8-21] cm. Asumiendo una distribución no paramétrica, se compararon las medianas del tamaño tumoral observando una significación estadística de $p=0,103$, sin obtener, por tanto, diferencias estadísticamente significativas.

Las frecuencias y porcentajes del número de tumores según la localización anatómica del PG se muestran en la **Tabla 24**.

<i>Multifocalidad</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>Único</i>	44 (66,7%)	22 (33,3%)	66 (100%)	0,437
<i>Múltiple</i>	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (100%)	

Tabla 24. Tabla de contingencia de la multifocalidad según la localización del tumor primario.

6.2.6. Secreción de catecolaminas.

Las frecuencias y porcentajes de pacientes con PG productores de catecolaminas y el tipo de catecolamina producida según la localización del PG se muestran en la **Tabla 25** y la **Tabla 26**.

<i>Productor de catecolaminas</i>	CC (n=54)	TAP (n=26)	Total (n=80)	<i>p</i>
<i>No productor</i>	49 (83,1%)	10 (16,9%)	59 (100%)	<0,001
<i>Productor</i>	5 (23,8%)	16 (76,2%)	21 (100%)	

Tabla 25. Tabla de contingencia de PG productores de catecolaminas según la localización anatómica.

<i>Catecolamina</i>	CC (n=53)	TAP (n=25)	Total (n=78)	<i>p</i>
<i>Dopamina</i>				0,1
- <i>No</i>	53 (69,7%)	23 (30,3%)	76 (100%)	
- <i>Sí</i>	0	2 (100%)	2 (100%)	
<i>Noradrenalina</i>				<0,001
- <i>No</i>	50 (80,6%)	12 (19,4%)	62 (100%)	
- <i>Sí</i>	3 (18,8%)	13 (81,3%)	16 (100%)	
<i>Adrenalina</i>				<0,001
- <i>No</i>	52 (76,5%)	16 (23,5%)	68 (100%)	
- <i>Sí</i>	1 (10%)	9 (90%)	10 (100%)	

Tabla 26. Tabla de contingencia de la producción de catecolaminas según la localización del paraganglioma.

6.2.7. Resección tumoral.

Se comparó la reseccabilidad del tumor según la ubicación anatómica de los PG. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 27**.

<i>Resección</i>				
<i>tumoral</i>	CC (n=31)	TAP (n=24)	Total (n=55)	<i>p</i>
<i>Resección total</i>	19 (47,5%)	21 (52,5%)	40 (100%)	0,088
<i>Resección parcial</i>	11 (78,6%)	3 (21,4%)	14 (100%)	
<i>No resección</i>	1 (100%)	0	1 (100%)	

Tabla 27. Tabla de contingencia de la resecabilidad del tumor según la localización anatómica.

6.2.8. Grado histológico.

Se comparó el grado de diferenciación de la clasificación GAPP y de la puntuación final obtenida en este score según la localización anatómica de los PG, posteriormente, se efectuó una comparación de cada ítem histológico del score de forma individualizada. Las frecuencias y porcentajes del grado de diferenciación se muestran en la **Tabla 28**.

<i>Diferenciación</i>				
<i>Histológica GAPP</i>	CC (n=23)	TAP (n=20)	Total (n=43)	<i>p</i>
<i>Bien</i>	16 (66,7%)	8 (33,3%)	24 (100%)	0,057
<i>Moderadamente</i>	7 (43,8%)	9 (56,3%)	16 (100%)	
<i>Pobremente</i>	0	3 (100%)	3 (100%)	

Tabla 28. Tabla de contingencia del grado de diferenciación según la localización tumoral.

Se realizó una comparación de la puntuación final del GAPP. En el grupo de PG de CC la mediana fue de 2 [0-4] puntos y en el grupo de PG de TAP la mediana fue de 4 [1-8] puntos. Se compararon las medianas alcanzando una significación estadística de $p=0,025$, así pues, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación GAPP y la localización del PG.

Las frecuencias y porcentajes de cada uno de los ítems de la puntuación GAPP según la localización anatómica de muestran en la **Tabla 29**.

<i>Variables GAPP</i>	CC (n=23)	TAP (n=20)	Total (n=43)	<i>p</i>
<i>Patrón histológico:</i>				0,037
- <i>Zellballen</i>	18 (69,2%)	8 (30,8%)	26 (100%)	
- <i>Nidos largos e irregulares</i>	4 (30,8%)	9 (69,2%)	13 (100%)	
- <i>Pseudorosetas</i>	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	
<i>Celularidad:</i>				0,305
- <i>Baja</i>	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)	
- <i>Moderada</i>	17 (60,7%)	11 (39,3%)	28 (100%)	
- <i>Alta</i>	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (100%)	
<i>Necrosis:</i>				0,092
- <i>Ausencia</i>	23 (57,5%)	17 (42,5%)	40 (100%)	
- <i>Presencia</i>	0	3 (100%)	3 (100%)	
<i>Invasión capsular/vascular</i>				0,049
- <i>Ausencia</i>	19 (63,3%)	11 (36,7%)	30 (100%)	
- <i>Presencia</i>	4 (30,8%)	9 (69,2%)	13 (100%)	
<i>Ki 67:</i>				0,314
- <i><1%</i>	12 (54,5%)	10 (45,5%)	22 (100%)	
- <i>1-3%</i>	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (100%)	
- <i>>3%</i>	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100%)	

Tabla 29. Tabla de contingencia de las variables del score GAPP según la localización anatómica de los PG.

Se efectuó una comparación de la producción hormonal según la clasificación GAPP propuesta por Kimura *et al.* (2014)²⁶⁷ de toda la serie. Las frecuencias y porcentajes de la producción hormonal GAPP según la localización anatómica del PG se muestran en la **Tabla 30**.

Productor hormonal

GAPP	CC (n=53)	TAP (n=25)	Total (n=78)	p
<i>A o A+NA</i>	1 (10%)	9 (90%)	10 (100%)	<0,001
<i>NA + NA+DA</i>	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100%)	
<i>No funcionante</i>	49 (83,1%)	10 (16,9%)	59 (100%)	

Tabla 30. Tabla de contingencia de la producción catecolaminérgica de la clasificación GAPP según la localización del tumor.

6.2.9. Genética.

Las mutaciones se presentaron más frecuentemente entre los PG de CC donde se observaron en 15 (65,2%) casos, mientras que entre los pacientes con PG de TAP se observaron en 8 (34,8%) casos. Las frecuencias y porcentajes del estatus mutacional según la localización anatómica se muestran en la **Tabla 31**.

Estatus

mutacional	CC (n=27)	TAP (n=19)	Total (n=46)	p
<i>Ausencia</i>	12 (52,2%)	11 (47,8%)	23 (100%)	0,369
<i>Presencia</i>	15 (65,2%)	8 (34,8%)	23 (100%)	

Tabla 31. Frecuencias y porcentajes del estatus mutacional según la localización anatómica de los PG.

Asimismo, se efectuó una comparación de cada alteración genética de forma individual según la localización del PG. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 32**.

<i>Gen mutado</i>	CC (n=27)	TAP (n=19)	Total (n=46)	<i>p</i>
<i>SDHA:</i>				0,561
- <i>Normal</i>	26 (60,5%)	17 (39,5%)	43 (100%)	
- <i>Alterado</i>	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100%)	
<i>SDHB:</i>				0,213
- <i>Normal</i>	21 (53,8%)	18 (46,2%)	39 (100%)	
- <i>Alterado</i>	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100%)	
<i>SDHC:</i>				0,413
- <i>Normal</i>	27 (60%)	18 (40%)	45 (100%)	
- <i>Alterado</i>	0	1 (100%)	1 (100%)	
<i>SDHD:</i>				0,061
- <i>Normal</i>	19 (51,4%)	18 (48,6%)	37 (100%)	
- <i>Alterado</i>	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100%)	
<i>Gen RET:</i>				0,165
- <i>Normal</i>	27 (61,4%)	17 (38,6%)	44 (100%)	
- <i>Alterado</i>	0	2 (100%)	2 (100%)	

Tabla 32. Tabla de contingencia de las diferentes mutaciones según la localización del PG.

6.2.10. Progresión.

Se ejecutó una comparación entre los pacientes que presentaron una recidiva local según la localización anatómica del tumor primario. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 33**.

<i>Recidiva local</i>	CC (n=57)	TAP (n=26)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>No</i>	48 (66,7%)	24 (33,3%)	72 (100%)	0,489
<i>Sí</i>	9 (81,8%)	2 (18,2%)	11 (100%)	

Tabla 33. Tabla de contingencia de la recidiva local según la localización del PG.

6.3. ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE PARAGANGLIOMAS BENIGNOS Y MALIGNOS

6.3.1. Género.

Se efectuó una comparación del género entre los PG benignos y malignos sin observar diferencias estadísticamente significativas. Las frecuencias y porcentajes del género según el comportamiento maligno del PG se muestran en la **Tabla 34**.

<i>Género</i>	Benigno (n=74)	Maligno (n=9)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>Masculino</i>	18 (85,7%)	3 (14,3%)	21 (100%)	0,686
<i>Femenino</i>	56 (90,3%)	6 (9,7%)	62 (100%)	

Tabla 34. Tabla de contingencia de la distribución del género según el comportamiento maligno.

6.3.2. Edad al diagnóstico.

La mediana de edad entre los pacientes con PG benigno fue de 51 años [21-84] años y en el grupo de PG maligno fue de 46 años [16-71] años. No se observó una significación estadística ($p=0,088$).

6.3.3. Antecedentes familiares.

Se comparó la presencia de antecedentes familiares con PG según el comportamiento maligno del PG. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 35**.

<i>Antecedentes familiares de PG</i>	Benigno (n=74)	Maligno (n=9)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>No</i>	68 (90,7%)	7 (9,3%)	75 (100%)	0,207
<i>Sí</i>	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)	

Tabla 35. Tabla de contingencia de la presencia de antecedentes familiares según la malignidad.

6.3.4. Clínica.

En relación a la clínica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,694$). Las frecuencias y porcentajes de la clínica según el comportamiento maligno del PG se muestran en la **Tabla 36**.

<i>Clínica</i>	Benigno (n=74)	Maligno (n=9)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>Asintomático</i>	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)	0,694
<i>Síntomas no catecolaminérgicos</i>	51 (91,1%)	5 (8,9%)	56 (100%)	
<i>Síntomas catecolaminérgicos</i>	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)	
<i>Ambos</i>	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (100%)	

Tabla 36. Tabla de contingencia de los síntomas según el comportamiento maligno del PG.

Se compararon los diferentes tipos de clínica producida de forma individualizada según la malignidad de la enfermedad. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 37**.

<i>Clínica</i>	Benigno (n=74)	Maligno (n=9)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>Asintomático</i>				0,999
- <i>No</i>	65 (89%)	8 (11%)	73 (100%)	
- <i>Sí</i>	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)	
<i>Síntomas catecolaminérgicos</i>				0,378
- <i>No</i>	51 (91,1%)	5 (8,9%)	56 (100%)	
- <i>Sí</i>	14 (82,4%)	3 (17,6%)	17 (100%)	
<i>Síntomas no catecolaminérgicos</i>				0,999
- <i>No</i>	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100%)	
- <i>Sí</i>	58 (89,2%)	7 (10,8%)	65 (100%)	

Tabla 37. Tabla de contingencia de la comparación de forma individualizada de los síntomas según la malignidad del PG.

6.3.5. Localización, tamaño y número de nódulos.

En la comparación de la **localización anatómica** de los PG malignos, se observaron diferencias estadísticamente significativas siendo la localización TAP donde se encuentran más frecuentemente los PG malignos. La distribución del tumor según la malignidad del PG se muestra en la **Tabla 38**.

<i>Localización</i>	Benigno (n=74)	Maligno (n=9)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>CC</i>	54 (94,7%)	3 (5,3%)	57 (100%)	0,024
<i>TAP</i>	20 (76,9%)	6 (23,1%)	26 (100%)	

Tabla 38. Distribución anatómica de los PG según la malignidad del tumor.

En relación al **tamaño**, entre los PG benignos la mediana fue de 4 cm [0,27-12] cm y en los PG malignos fue de 6 cm [2,5-21] cm. En la comparación entre ambos grupos se mostró una significación estadística de $p=0,027$, así pues, se observaron diferencias estadísticamente significativas del tamaño del tumor según el comportamiento maligno del PG. Por otro lado, las frecuencias y porcentajes del **número de nódulos** se muestran en la **Tabla 39**.

<i>Multifocalidad</i>	Benigno (n=74)	Maligno (n=9)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>Único</i>	61 (92,4%)	5 (7,6%)	66 (100%)	0,08
<i>Múltiple</i>	13 (76,5%)	4 (23,5%)	17 (100%)	

Tabla 39. Tabla de contingencia del número de nódulos según la malignidad.

6.3.6. Secreción de catecolaminas

Las frecuencias y porcentajes de la producción de hormonas y el tipo de catecolaminas según la malignidad se muestran en la **Tabla 40** y la **Tabla 41**.

<i>Productora de catecolaminas</i>	Benigno (n=72)	Maligno (n=8)	Total (n=80)	<i>p</i>
No	54 (91,5%)	5 (8,5%)	59 (100%)	0,426
Sí	18 (85,7%)	3 (14,3%)	21 (100%)	

Tabla 40. Tabla de contingencia de la producción de hormonas según la malignidad.

<i>Catecolamina</i>	Benigno (n=70)	Maligno (n=8)	Total (n=78)	<i>p</i>
<i>Dopamina</i>				0,999
- No	68 (89,5%)	8 (10,5%)	76 (100%)	
- Sí	2 (100%)	0	2 (100%)	
<i>Noradrenalina</i>				0,35
- No	57 (91,9%)	5 (8,1%)	62 (100%)	
- Sí	13 (81,3%)	3 (18,8%)	16 (100%)	
<i>Adrenalina</i>				0,999
- No	61 (89,7%)	7 (10,3%)	68 (100%)	
- Sí	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)	

Tabla 41. Tabla de contingencia del tipo de catecolamina producida según la malignidad.

6.3.7. Resección tumoral.

Se comparó la reseccabilidad del PG según el comportamiento maligno observado mostrando significación estadística ($p=0,048$). Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 42**.

<i>Resección tumoral</i>	Benignos (n=49)	Malignos (n=6)	Total (n=55)	<i>p</i>
<i>Resección total</i>	38 (95%)	2 (5%)	40 (100%)	0,048
<i>Resección parcial</i>	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (100%)	
<i>No reseccable</i>	1 (100%)	0	1 (100%)	

Tabla 42. Tabla de contingencia de la reseccabilidad tumoral según la malignidad.

6.3.8. Grado histológico.

Las frecuencias y porcentajes de la diferenciación histológica según el GAPP y el comportamiento biológico del PG se muestran en la **Tabla 43**.

<i>Diferenciación</i>				
<i>histológica GAPP</i>	Benigno (n=40)	Maligno (n=3)	Total (n=43)	<i>p</i>
<i>Bien</i>	24 (100%)	0	24 (100%)	0,056
<i>Moderadamente</i>	14 (87,5%)	2 (12,5%)	16 (100%)	
<i>Pobremente</i>	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)	

Tabla 43. Tabla de contingencia de la diferenciación histológica según la malignidad.

En la comparación de la puntuación obtenida de la clasificación GAPP, la mediana en el grupo de PG benignos fue de 2 puntos [0-8] puntos y en el grupo de PG malignos fue de 6 puntos [3-7] puntos. La comparación de medianas mostró una significación estadística de $p=0,037$, así pues, se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Las frecuencias y porcentajes de cada uno de los ítems de la puntuación GAPP según la malignidad se muestran en la **Tabla 44**.

Variables GAPP	Benigno (n=40)	Maligno (n=3)	Total (n=43)	p
<i>Patrón histológico:</i>				0,3
- Zellballen	25 (96,2%)	1 (3,8%)	26 (100%)	
- Nidos largos e irregulares	12 (92,3%)	1 (7,7%)	13 (100%)	
- Pseudorosetas	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)	
<i>Celularidad:</i>				0,047
- Baja	8 (100%)	0	8 (100%)	
- Moderada	27 (96,4%)	1 (3,6%)	28 (100%)	
- Alta	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7 (100%)	
<i>Necrosis:</i>				0,199
- Ausencia	38 (95%)	2 (5%)	40 (100%)	
- Presencia	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)	
<i>Invasión capsular/vascular</i>				0,999
- Ausencia	28 (93,3%)	2 (6,7%)	30 (100%)	
- Presencia	12 (92,3%)	1 (7,7%)	13 (100%)	
<i>Ki 67:</i>				0,115
- <1%	21 (95,5%)	1 (4,5%)	22 (100%)	
- 1-3%	12 (100%)	0	12 (100%)	
- >3%	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (100%)	

Tabla 44. Tabla de contingencia de las variables del score GAPP según la malignidad.

Se realizó una comparación de la producción hormonal según la clasificación GAPP propuesta por Kimura *et al.* (2014)²⁶⁷ de toda la serie. La frecuencia y porcentajes de la producción hormonal GAPP según la malignidad se muestran en la **Tabla 45**.

<i>Productora hormonal GAPP</i>	Benigno (n=70)	Maligno (n=8)	Total (n=78)	<i>p</i>
<i>A o A+NA</i>	9 (90%)	1 (10%)	10 (100%)	0,448
<i>NA + NA+DA</i>	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (100%)	
<i>No funcionante</i>	54 (91,5%)	5 (8,5%)	59 (100%)	

Tabla 45. Tabla de contingencia de la producción catecolaminérgica de la clasificación GAPP según la malignidad.

6.3.9. Genética.

Se confrontaron el estatus mutacional según el comportamiento maligno de tumor mostrándose en la **Tabla 46**.

<i>Estatus mutacional</i>	Benigno (n=39)	Maligno (n=7)	Total (n=46)	<i>p</i>
<i>Ausencia</i>	22 (95,7%)	1 (4,3%)	23 (100%)	0,096
<i>Presencia</i>	17 (73,9%)	6 (26,1%)	23 (100%)	

Tabla 46. Tabla de contingencia del estatus mutacional según el comportamiento biológico del PG.

Por otro lado, se compararon cada alteración genética de forma individual según el comportamiento biológico de la enfermedad. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 47**.

<i>Gen mutado</i>	Benigno (n=39)	Maligno (n=7)	Total (n=46)	<i>p</i>
<i>SDHA:</i>				0,999
- <i>Normal</i>	36 (83,7%)	7 (16,3%)	43 (100%)	
- <i>Alterado</i>	3 (100%)	0	3 (100%)	
<i>SDHB:</i>				0,999
- <i>Normal</i>	33 (84,6%)	6 (15,4%)	39 (100%)	
- <i>Alterado</i>	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (100%)	
<i>SDHC:</i>				0,152
- <i>Normal</i>	39 (86,7%)	6 (13,3%)	45 (100%)	
- <i>Alterado</i>	0	1 (100%)	1 (100%)	
<i>SDHD:</i>				0,124
- <i>Normal</i>	33 (89,2%)	4 (10,8%)	37 (100%)	
- <i>Alterado</i>	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)	
<i>Gen RET:</i>				0,999
- <i>Normal</i>	37 (84,1%)	7 (15,9%)	44 (100%)	
- <i>Alterado</i>	2 (100%)	0	2 (100%)	

Tabla 47. Tabla de contingencia de las diferentes mutaciones según la malignidad.

6.3.10. Progresión.

Se realizó una comparación entre los pacientes que presentaron recidiva local y el comportamiento biológico de los PG. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la **Tabla 48.**

<i>Recidiva local</i>	Benigno (n=74)	Maligno (n=9)	Total (n=83)	<i>p</i>
<i>No</i>	63 (87,5%)	9 (12,5%)	72 (100%)	0,599
<i>Sí</i>	11 (100%)	0	11 (100%)	

Tabla 48. Tabla de contingencia de la progresión local según la malignidad.

En el presente estudio, ningún paciente con PG maligno presentó recidiva local de la enfermedad sin observar diferencias estadísticamente significativas.

6.4. ANÁLISIS DE FACTORES PREDICTORES DE MALIGNIDAD

6.4.1. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE

El análisis de regresión logística univariante se muestra en la **Tabla 49**. Las siguientes variables categóricas con ≥ 3 categorías fueron recodificadas a variables dicotómicas:

- **Producción hormonal GAPP dicotómica:**
 1. *Producción de adrenalina o adrenalina + noradrenalina o PG no funcionantes.*
 2. *Producción de noradrenalina o noradrenalina + dopamina.*
- **Patrón histológico GAPP dicotómica:**
 1. *Patrón Zellballen.*
 2. *Patrón con nidos celulares grandes e irregulares o patrón con pseudorosetas.*

Las variables categóricas recodificadas fueron variables de la puntuación GAPP: se recodificó según la puntuación asignada dentro del score, es decir, se recodificaron en categorías asociadas a 0 puntos (categoría de referencia) y categorías asociadas a 1 o 2 puntos (categoría de estudio). Por otro lado, las variables “diferenciación histológica”, “celularidad GAPP” y el “Ki 67” no fueron recodificadas a 2 categorías por ser variables ordinales.

La variable bioquímica de “producción de dopamina” no fue analizada en el modelo de regresión logística por escaso número de casos observados en la serie. Asimismo, en el análisis de las mutaciones genéticas, únicamente se analizaron los genes “SDHB” y “SDHD” ya que el resto de mutaciones genéticas mostraron un número muy reducido para su análisis.

<i>Variables</i>	Coefficiente B	OR (IC 95%)	p
<i>Género</i>	0,442	1,556 (0,353-6,762)	0,56
<i>Edad</i>	-0,043	0,958 (0,911-1,006)	0,088
<i>Localización</i>	1,686	5,4 (1,232-23,67)	0,025
<i>Tamaño tumoral</i>	0,26	1,297 (1,054-1,597)	0,014
<i>Número de tumores</i>	1,323	3,754 (0,885-15,918)	0,073
<i>Productor de catecolaminas</i>	0,588	1,8 (0,391-8,292)	0,451
<i>Noradrenalina</i>	0,967	2,631 (0,557-12,431)	0,222
<i>Adrenalina</i>	-0,032	0,968 (0,106-8,818)	0,977
<i>Productor hormonal GAPP</i>	1,099	3 (0,506-17,801)	0,227
<i>Diferenciación histológica (GAPP)*</i>	2,057	7,825 (1,036-59,092)	0,046
<i>Puntuación GAPP*</i>	0,652	1,92 (1,042-3,537)	0,036
<i>Patrón histológico (GAPP)*</i>	1,204	3,33 (0,278-39,977)	0,342
<i>Celularidad (GAPP)*</i>	2,448	11,565 (0,965-138,556)	0,053
<i>Necrosis (GAPP)*</i>	2,251	9,5 (0,584-154,667)	0,114
<i>Invasión capsular/vascular (GAPP)*</i>	0,154	1,167 (0,096-14,126)	0,904
<i>Ki 67 (GAPP)*</i>	1,032	2,808 (0,613-12,866)	0,184
<i>Estatus mutacional</i>	2,05	7,765 (0,852-70,752)	0,069
<i>SDHB</i>	-0,087	0,917 (0,093-9,041)	0,941
<i>SDHD</i>	1,417	4,125 (0,73-23,299)	0,109

Tabla 49. Regresión logística binaria univariante. *OR: Odds ratio*, IC95%: Intervalo de confianza del 95%, *p*: nivel de significación. *Clasificación GAPP: disponible en 43 pacientes, de los cuales, 3 fueron malignos.

Se observó diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante en la localización del PG, el tamaño tumoral, la diferenciación histológica y la puntuación obtenida en el score GAPP.

6.4.2. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE

En el análisis de regresión logística multivariante fueron incluidas las siguientes variables: 1) Localización, 2) Tamaño y 3) Diferenciación histológica GAPP. En este análisis no se analizó la “puntuación GAPP” por ser una variable implícita en la variable “diferenciación histológica GAPP”. El análisis multivariante se muestra en la **Tabla 50**.

<i>Variables</i>	Coefficiente B	OR (IC 95%)	p
<i>Localización</i>	18,766	No alcanzado	0,998
<i>Tamaño</i>	-0,101	0,904 (0,519-1,575)	0,722
<i>Diferenciación histológica GAPP*</i>	1,399	4,052 (0,555-29,59)	0,168

Tabla 50. Regresión logística binaria multivariante. * Clasificación GAPP: disponible en 43 pacientes, de los cuales, 3 fueron malignos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariante de la regresión logística en ninguna de las variables estudiadas.

7. DISCUSIÓN

En la literatura, la malignidad se presenta entre el 10 y 35% de los PG, aunque existen series que muestran una malignidad hasta en el 50%^{12, 35, 58, 231, 252, 256, 277, 278}, mostrando una latencia de aparición metastásica hasta décadas tras el diagnóstico del PG, como en la serie de Hamidi *et al.* (2017), donde observaron aparición de metástasis aproximadamente 53 años después de la resección tumoral²⁵².

Por otro lado, los PG presentan diferencias frente a los FEO a pesar de un origen embriológico común^{121, 272}. En comparación con la malignidad de los FEO, Chrisoulidou *et al.* (2007), Kim *et al.* (2016) y Eisenhofer *et al.* (2012) observaron que el diagnóstico de tumores malignos es mayor en los PG^{12, 59, 277}. En contraposición, Goldstein *et al.* (1999) no hallaron diferencias entre la malignidad de los PG y de los FEO²⁷⁹. Asimismo, Al-Harthy *et al.* (2009) compararon los PG de TAP con los FEO observando una malignidad del 18% y 9% respectivamente, sin embargo, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. No obstante, esta falta de significación estadística en su estudio puede ser debida a que en su comparación con los FEO no incluyeron los tumores malignos de los PG localizados en CC⁵⁸.

La variabilidad entre estudios publicados de los porcentajes de malignidad es alta. Esta puede estar causada por el análisis conjunto de FEO y PG, ya que estos dos tipos de tumores pueden presentar una proporción de tumores malignos diferente^{12, 277}. Por otro lado, también puede ser debida a la definición de malignidad utilizada. Es decir, la definición de malignidad basada en el diagnóstico de metástasis a distancia fue propuesta por la OMS¹, pero en contraposición, *The Armed Forces Institute of Pathology Fascicle for Tumours of the Adrenal Glands and Extra-Adrenal paraganglia* consideran que la malignidad se define por la presencia de metástasis a distancia o por la invasión local de PG¹⁷⁷, con lo que según la definición utilizada nos puede llevar a presentar una proporción de malignidad mayor o menor. Finalmente, cabe destacar que a causa del largo período de latencia de la aparición de metástasis nos puede llevar a pensar que a mayor seguimiento puede haber mayor malignidad y, por tanto, en las series publicadas con mayores seguimientos mostrarán porcentajes de malignidad mayores frente a las series con un seguimiento menor.

Ante la potencial presencia de un PG maligno y la latencia en la aparición de metástasis, es crucial identificar qué pacientes diagnosticados de PG son de alto riesgo para la

evolución maligna de la enfermedad, a fin de poder realizar un seguimiento más estrecho en estos pacientes, permitiendo tratarlos precozmente con terapias individualizadas y reduciendo así el impacto sobre la morbilidad y mortalidad.

Actualmente no se conocen factores clínicos, histológicos o bioquímicos que nos permitan clasificar a los PG en benignos y malignos^{4, 60}. Por lo que la OMS en 2017 propuso usar el término de pacientes de alto o bajo riesgo de aparición metastásica. Sin embargo, tampoco existen factores de riesgo reproducibles que nos ayuden a predecir la malignidad en estos pacientes⁴.

En nuestro estudio efectuamos un análisis únicamente en PG. Se realizó un análisis comparativo y otro de factores predictores de malignidad para identificar qué factores están implicados en la aparición de metástasis. Nuestros resultados mostraron una malignidad del 11% aproximadamente con un seguimiento medio de 7 años y 10 meses (mediana 6 años [2 meses- 23,6 años]). El tiempo medio de aparición metastásica fue de 2 años y 7 meses (mediana 12,5 [3-132] meses). Es decir, hubo pacientes que presentaron metástasis hasta 11 años después del diagnóstico del PG.

El porcentaje de malignidad observado en nuestro estudio es relativamente bajo en comparación a otros estudios, porque el tiempo de seguimiento puede ser corto en relación a otras publicaciones^{35, 252}. Además, analizamos los PG adoptando la definición de malignidad propuesta por la OMS¹, este hecho puede provocar que observemos un porcentaje menor de PG malignos, ya que no se considera la invasión local como criterio diagnóstico de malignidad. En este sentido, Eisenhofer *et al.* (2012) y Jiménez *et al.* (2013) observaron que la invasión local de tejidos blandos no aumentaba la aparición de metástasis durante el seguimiento de los pacientes permaneciendo con una baja incidencia^{176, 184}.

7.1. Características de los pacientes con paragangliomas.

En la literatura se ha observado que los PG de CC son más frecuentes que los de TAP^{22, 58}, mostrando una distribución asimétrica en relación al género, es decir, se ha observado que es un tipo de tumor que afecta más frecuentemente a mujeres^{22, 24, 58}. Por otro lado, son tumores que afectan principalmente al adulto joven (diagnosticándose principalmente entre los 30 y 50 años de edad)²², aunque pueden presentarse a edades más jóvenes en el contexto de síndromes genéticos^{5, 23}. Los resultados de nuestro

estudio concuerdan otras publicaciones en la que los PG de CC fueron más frecuentes que los TAP observando un 68,7% vs 31,3% de la serie global respectivamente. Afecta hasta 3 veces más a las mujeres y la mediana de edad al diagnóstico fue de 51 años donde el rango etario abarcó una gran extensión (entre 16 y 84 años).

La sintomatología producida por los PG puede ser muy variada e inespecífica y, dada la ubicuidad del tumor, puede confundirse con otras enfermedades requiriendo la inclusión del PG en el diagnóstico diferencial de las masas a estudio². En nuestra serie, el motivo de consulta más frecuente y, por ende, el motivo de inicio del proceso diagnóstico del PG fue la clínica producida por el tumor. Dentro de los pacientes sintomáticos, la clínica no catecolaminérgica fue la más frecuente siendo el efecto masa el síntoma más común. Por otro lado, entre los pacientes con clínica catecolaminérgica, la hipertensión fue el síntoma más frecuente recalcando la necesidad de incluir los PG en el diagnóstico diferencial de las hipertensiones secundarias^{2,4}.

Erickson *et al.* (2001) observaron que el 53% de 236 pacientes diagnosticados de PG benigno mostraron hipertensión²². Asimismo, Al-Harthy *et al.* (2009) observaron, en un análisis conjunto de FEO y PG, que hasta el 70% de los pacientes con síntomas catecolaminérgicos tenían hipertensión⁵⁸. En nuestra serie, el 20,5% de los pacientes con síntomas catecolaminérgicos presentaron cifras elevadas de tensión arterial. Al realizar un análisis únicamente en PG se puede observar un porcentaje menor de pacientes con hipertensión respecto a otras series porque, como se ha observado en otras series, la proporción de tumores productores de catecolaminas es menor en PG frente a los FEO⁵⁸. Sin embargo, es importante remarcar que la mediana de edad observada en nuestra serie es 51 años, por lo que la hipertensión observada también podría ser debida a otras causas y no únicamente al exceso catecolaminérgico.

Por otro lado, la tríada clásica del exceso catecolaminérgico es poco frecuente observarla entre estos pacientes^{2, 22}. No obstante, Al-Harthy *et al.* (2009) la observaron hasta en el 19% de su serie⁵⁸. En nuestro estudio fue un hallazgo poco habitual, únicamente hubo dos casos de toda la serie con la tríada, aunque podría estar infravalorada debido a que los síntomas pueden pasar inadvertidos por el paciente.

Finalmente, los PG son tumores que pueden ser asintomáticos. Erickson *et al.* (2001) hallaron que el 9% de los pacientes de su serie no mostraron síntomas. Además, el 27% de los PG de TAP fueron hallazgos incidentales en pruebas de imagen solicitadas por

otras causas y el diagnóstico de PG se estableció al analizar la pieza quirúrgica²². En nuestra serie, el 12% de los pacientes fueron asintomáticos y es importante resaltar que en 15 casos se observó clínica causada por el PG inadvertida por el mismo paciente, lo que pone en evidencia el amplio espectro clínico que puede presentar este tipo de tumor.

En relación al tamaño del tumor, los PG pueden presentar un amplio rango de tamaños tumorales. Ayala-Ramírez *et al.* (2011) observaron tamaños tumorales hasta 24cm de diámetro¹⁸², incluso, Hamidi *et al.* (2017) mostraron diámetros de 26cm²⁵². Estos resultados se asemejan a nuestra serie en la que observamos diámetros tumorales máximos de 21cm, donde los PG de mayor tamaño se localizaron el TAP.

En la literatura, se ha observado que la ¹²³I-MIBG tiene una tasa de falsos negativos no desdeñable, mostrando que los PG muestran una captación inferior respecto a los FEO y que los tumores de menor tamaño pueden no tener captación^{58, 145, 147, 157, 280}. En nuestro estudio, las pruebas de medicina nuclear se utilizaron más frecuentemente en los PG de TAP, observando que la gammagrafía con ¹²³I-MIBG y con octreoscan presentaron una tasa de falsos negativos del 23,8% y del 40% respectivamente, concordando con los hallazgos de otros estudios publicados.

Erikson *et al.* (2001) observaron que la cirugía fue el tratamiento más frecuente y que en el 10,6% de los pacientes no se aplicó ninguna terapia realizando únicamente seguimiento, siendo todos estos PG de CC²². En nuestra serie, el tratamiento quirúrgico fue el más utilizado independientemente de la localización, estando en segundo lugar la embolización del PG aplicada únicamente en PG de CC. Según la distribución anatómica del tumor, los tratamientos alternativos a la cirugía se realizaron principalmente en la localización de CC por su acceso quirúrgico más dificultoso por la relación del tumor con estructuras nerviosas o vasculares. Además, en el 10,8% de los casos de nuestra serie no se aplicó tratamiento realizando únicamente seguimiento en estos pacientes, los cuales presentaban mayoritariamente PG de CC.

El GAPP es un sistema de clasificación basado en una puntuación de 6 ítems propuesta por Kimura *et al.* (2005) que clasifica tanto a FEO como PG en bien, moderadamente y pobremente diferenciados para así evaluar de una forma precoz el riesgo de malignidad del tumor²⁶¹, siendo un score validado por Koh *et al.* (2017)²⁸¹. Otro sistema de puntuación histológica fue descrito por Thompson *et al.* (2002), el PASS²⁶³. Sin embargo, la reproducibilidad del PASS ha sido discutida por de Wailly *et al.* (2012) y

por Wu *et al.* (2009)^{265, 266}. Además, Kimura *et al.* (2005) analizaron su score para PG y FEO²⁶¹, en cambio, el PASS no fue diseñado para PG analizando únicamente FEO²⁶⁵. Finalmente, Wachtel *et al.* (2020) realizaron una comparación entre el sistema PASS y GAPP observando una superioridad en la predicción de metástasis con el GAPP²⁸². Por tanto, ante la falta de reproducibilidad en el PASS comentada anteriormente, en nuestro estudio se realizó un análisis de las biopsias con el sistema GAPP²⁶¹.

En nuestra serie, los PG bien diferenciados fueron los más frecuentes con 24 (55,8%) tumores entre las biopsias analizadas. Por otro lado, se observaron que todos los PG malignos fueron tumores moderadamente o pobremente diferenciados y ninguno fue bien diferenciado. Sin embargo, hubo pacientes que presentaron PG benignos que mostraron tumores pobremente diferenciados. Estos hallazgos pueden ser debidos a que la malignidad es multifactorial e intervienen otros factores además de los analizados en el GAPP, como alteraciones genéticas... Además, la latencia de aparición metastásica puede provocar que estos PG pobremente diferenciados catalogados como benignos todavía no hayan desarrollado la enfermedad a distancia por haber realizado un seguimiento corto en ellos y, por tanto, todavía no están clasificados como malignos.

En relación al análisis genético de las series publicadas, Neumann *et al.* (2002) mostraron una frecuencia de mutaciones genéticas del 24%, pero únicamente analizaron FEO²⁸³. Por otro lado, Amar *et al.* (2005) mostraron una frecuencia del 11,6% siendo el gen SDHB el más frecuente³⁹. Sin embargo, Chen *et al.* (2010) observaron que más del 30% de los pacientes diagnosticados de FEO/PG tienen predisposición genética¹⁵.

Por otro lado, Kimura *et al.* (2014) observaron que, en los pacientes en los cuales no se pudo realizar el análisis genético en la línea germinal, se puede efectuar el análisis inmunohistoquímico de las proteínas SDH en la biopsia y en caso de mostrar negatividad en la inmunohistoquímica indicaría una mutación en el gen²⁶⁷, pero, este análisis en la biopsia puede presentar falsos positivos y negativos²⁸⁴. Por tanto, ante la presencia de una inmunohistoquímica alterada en una biopsia de un PG, se debe confirmar posteriormente el resultado con un análisis genético de la línea germinal en el paciente^{183, 285}.

En nuestro estudio, únicamente se realizaron análisis genéticos en la línea germinal evaluando 46 pacientes. Entre los pacientes estudiados, se aplicaron los paneles multigénicos en 38 pacientes y 8 pacientes habían sido estudiados previamente,

habiéndose realizado también el análisis en la línea germinal. Por tanto, al no analizar toda la serie es posible que la tasa de afectación genética esté infravalorada.

La presencia de alteraciones genéticas, como se ha observado en otras publicaciones^{7, 39}, fue del 50% de los pacientes estudiados, mostrando mayor número de mutaciones asociadas a los PG de CC frente a los PG localizados en TAP, 65,2% vs 34,8% respectivamente. La mutación más frecuente de nuestra serie fue la SDHD con 9 pacientes, seguida de la SDHB con 7 casos. La mutación SDHD es poco frecuente en los PG malignos^{272, 286}, pero en nuestra serie, un tercio de los pacientes con este gen mutado han presentado malignidad. En cambio, la mutación SDHB ha sido asociada a malignidad en diferentes estudios^{28, 39, 54, 159, 252, 272, 287}. Nosotros no hemos observado estos resultados siendo la mutación SDHB más frecuente en los PG de CC.

Por otro lado, Erickson *et al.* (2001) y Al-Harthy *et al.* (2009) observaron que entre el 10-15% de los pacientes presentaron antecedentes familiares de PG^{22, 58}. Estos hallazgos se asemejan a nuestro estudio en el que 8 (9,6%) pacientes tenían antecedentes familiares de PG, de los cuales, seis de ellos mostraron alteraciones en el gen SDHD siendo este el síndrome más frecuente asociado a PG²⁸.

Ayala-Ramírez *et al.* (2011) describieron un paciente con PG maligno en el contexto de una mutación en el gen SDHC siendo la malignidad poco frecuente en esta mutación¹⁸². En nuestra serie, observamos también un único caso con PG abdominal asociado a una mutación SDHC, no observándose otros pacientes con esta mutación.

En nuestro estudio hubo 2 casos confirmados con la mutación RET, ambos en el contexto de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 que previamente presentaron FEO y carcinoma medular de tiroides mostrando en los dos casos un PG benigno. Por otro lado, en nuestra serie 3 pacientes presentaron FEO y PG, mostrando en uno de ellos una mutación SDHD. Los otros dos no pudieron ser estudiados.

Entre los pacientes con alteraciones genéticas, la presencia de un PG en el contexto de una MEN tipo 1 debería ser resaltado: únicamente otro caso, en el cual la asociación entre la mutación del gen MEN1 no pudo establecerse con el PG, ha sido descrito en la literatura⁶⁷. En nuestra serie, un caso presentó un PG con un síndrome MEN tipo 1 diagnosticado previamente, este caso en concreto, fue un PG maligno. Desafortunadamente, la paciente fue *exitus* antes de iniciar nuestro estudio, por lo que no fue posible realizar el análisis genético con paneles multigénicos en la paciente y,

por tanto, no se pudo confirmar la presencia de otra mutación asociada a PG o establecer causalidad entre el gen MEN1 y el PG.

Finalmente, durante el seguimiento 11 pacientes de nuestra serie presentaron progresión local de la enfermedad. Todas las recidivas locales fueron de PG benignos, por lo que en ningún caso se observó metástasis a distancia en esos pacientes. Es decir, la recidiva local de la enfermedad no está relacionada con la malignidad del PG. Además, los PG que han presentado este tipo de progresión, son principalmente tumores que se han tratado de forma conservadora, embolizado... de modo que, como también indica Hamidi *et al.* (2017)²⁵², la resección incompleta predispone a la presencia de recidivas locales aumentando la morbilidad y mortalidad.

7.2. Comparación según la localización del paraganglioma.

Los PG de CC y de TAP tienen el mismo origen embriológico común¹. A pesar de ello, pueden presentar diferencias clínicas, bioquímicas y genéticas²², por tanto, es importante conocer las distintas características que los definen.

Como se ha comentado previamente, en la literatura se ha observado que los PG afectan principalmente a mujeres entre la cuarta y quinta década de vida^{22, 24, 58}. Por otro lado, se ha relacionado que los PG localizados en CC están asociados más frecuentemente con los síndromes familiares^{50, 92}. Por tanto, cabe esperar que la localización de CC se presenten PG a edades más tempranas y que los pacientes tengan antecedentes familiares de PG.

En la comparación según la localización anatómica del PG, observamos que Al-Harthy *et al.* (2009) no observaron diferencias en el género ni en la edad al diagnóstico en su análisis entre los PG de CC y abdomino-pélvicos. Asimismo, los pacientes con historia familiar de PG mostraron una distribución en ambos grupos similar⁵⁸. Estos resultados concuerdan con los hallazgos en nuestro estudio, en el que tampoco se mostraron diferencias en el género ni en la edad al diagnóstico según la localización y, aunque el 87,5% de los pacientes con historia familiar de PG mostraron un PG de CC, no se observó significación estadística.

Los PG pueden alcanzar diámetros tumorales hasta 26 cm como observaron Hamidi *et al.* (2017), mostrando un rango de tamaño muy variable²⁵². En la comparación según la

localización anatómica, Al-Harthy *et al.* (2009) no mostraron diferencias significativas en el tamaño⁵⁸. Del mismo modo, en nuestra serie, tampoco se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Por otro lado, Sajid *et al.* (2007) observaron que el 18% de una serie de PG de CC fueron multifocales⁹². Además, Erickson *et al.* (2001) observaron que el 67% de los PG multifocales fueron de CC²². En nuestro estudio, los PG multifocales se ubicaron más frecuentemente en CC, sin embargo, no se observó significación estadística.

En los estudios publicados, la sintomatología catecolaminérgica se ha mostrado más frecuentemente en los PG de TAP frente a los de CC siendo el resultado de observar una producción mayor de catecolaminas a nivel abdominal^{22, 58}. Al-Harthy *et al.* (2009) observaron que los PG de CC presentaron una proporción de tumores sintomáticos similar a la de los PG de TAP, pero, en la localización de CC los PG produjeron más frecuentemente síntomas provocados por el efecto masa, siendo la masa palpable el síntoma más común y los PG de TAP mostraron con más frecuencia síntomas catecolaminérgicos con la hipertensión como síntoma más frecuente⁵⁸. También, Erickson *et al.* (2001) mostraron que la clínica más frecuente en CC fue el efecto masa y el segundo síntoma más frecuente en esta localización fue la afectación nerviosa²².

En nuestra serie, la clínica más frecuente en los PG de CC fue la clínica no catecolaminérgica, siendo la presencia de una tumoración palpable el síntoma más frecuente, seguido de la sintomatología neurológica como segunda forma clínica más común. Por otro lado, en la localización de TAP, los PG mostraron sintomatología catecolaminérgica hasta en el 46,2% de los casos siendo la hipertensión el síntoma más frecuente. A pesar de ello, la clínica más común a nivel de TAP fue la sintomatología no catecolaminérgica donde el dolor en la ubicación del tumor fue la forma clínica más frecuente. En la comparación según la localización, se observaron diferencias estadísticamente significativas mostrando que los PG de TAP presentan mayor proporción de síntomas catecolaminérgicos.

En el presente estudio, como se ha observado en otros previos^{22, 58}, el 76,2% de los pacientes productores de catecolaminas presentaron PG localizados en TAP siendo la NA la hormona más frecuentemente sintetizada. Por otro lado, según la clasificación GAPP propuesta por Kimura *et al.* (2014)²⁶⁷, entre los tumores productores de catecolaminas el grupo de A o A + NA fue el más frecuente con 10 casos en la serie

global, siendo la localización de TAP la más frecuente en mostrar este tipo de producción. En la comparación según la localización, los PG de TAP mostraron diferencias estadísticamente significativas con mayor producción hormonal. Estos resultados remarcan que la sintomatología catecolaminérgica sea característica de los PG de TAP.

Aunque se ha observado que la producción de hormonas y, en consecuencia, la sintomatología catecolaminérgica es más frecuente en TAP, es importante subrayar que entre los pacientes con PG de CC se puede observar producción de catecolaminas. Erickson *et al.* (2001) objetivaron producción excesiva de catecolaminas en 40 pacientes, de los cuales, 9 mostraron un PG de CC. Por tanto, el 4% de los pacientes con un PG de CC presentaron producción de catecolaminas²². Por otro lado, Al-Harthy *et al.* (2009) observaron que el 11,1% de los pacientes con análisis bioquímico y PG de CC mostraron producción catecolaminérgica. Sin embargo, en su estudio todos los pacientes con un PG de CC y diagnosticados de hipertensión fueron mayores de 45 años, por tanto, la hipertensión podría estar causada por otras causas⁵⁸.

En el análisis bioquímico, entre los pacientes con PG de CC no se suele recoger las catecolaminas de forma rutinaria y, por tanto, la clínica ocasionada por el exceso catecolaminérgico puede estar infravalorada en esta localización^{22, 92}. Por otro lado, los PG a nivel de CC se producen a expensas de los ganglios del SNA parasimpático que producen acetilcolina y, por consiguiente, los PG de CC podrían producirla. Este neurotransmisor tiene efectos antiadrenérgicos de modo que ante su producción no se mostrarían los síntomas propios del exceso catecolaminérgico^{34, 288}. En nuestra serie, el 8,8% de los PG de CC presentaron producción catecolaminérgica mostrando hipertensión como síntoma más frecuente. Este hecho, pone en evidencia que la producción de catecolaminas se puede mostrar independientemente de la localización anatómica del PG siendo necesario realizar el análisis bioquímico a todos los pacientes diagnosticados de esta enfermedad.

En relación al tratamiento del PG, Sajid *et al.* (2007) mostraron que la morbilidad en PG de CC es del 35% observando que la afectación nerviosa es la complicación más frecuente⁹². Por otro lado, Erickson *et al.* (2001) y Hamidi *et al.* (2017) observaron que las resecciones quirúrgicas incompletas son más frecuentes en CC por la complejidad anatómica^{22, 252}. En nuestra serie, la resección quirúrgica no presentó diferencias estadísticamente significativas según la localización anatómica, sin embargo, se mostró

una tendencia a la significación a que los PG de CC sean menos resecables frente a los TAP. Estos resultados pueden ser debidos a que la resección quirúrgica, como se ha comentado previamente, es más difícil en CC. Este hecho queda patente al observar que la mayoría de complicaciones quirúrgicas están en relación con los PG de CC, donde las alteraciones nerviosas son la complicación más frecuente observada en nuestra serie.

Sin embargo, hay que destacar que la mayoría de los pacientes con afectación nerviosa en PG de CC ya presentaban previamente alteraciones ocasionadas por el tumor y, tras la cirugía, estos pacientes pueden haber permanecido con la misma clínica, con mejoría tras eliminar la compresión provocada por el tumor, o bien, con empeoramiento de la clínica por lesión iatrogénica²². De este modo, ante la dificultad del acceso quirúrgico en esta localización, juntamente con el curso generalmente benigno de esta enfermedad, ha permitido que otras terapias, como la RT/SRBT, embolización... hayan aumentado su práctica con unos resultados equiparables a la cirugía, estando incluso aceptado la no aplicación de tratamiento²²², observando 9 pacientes con PG de CC sin tratamiento en nuestro estudio.

La recidiva local de la enfermedad se ha relacionado con una resección quirúrgica incompleta de los tumores o con la aplicación de otras terapias alternativas a la cirugía. Las resecciones incompletas son más frecuentes entre los PG de CC siendo, por tanto, más frecuente la aparición de recidivas en esta localización^{22, 58, 252}. Sin embargo, la aplicación de RT/SRBT ha mostrado unos resultados equiparables a la cirugía en relación a la recidiva local con una menor morbilidad^{219, 222}. En contraposición, van Slycke *et al.* (2009) observaron que la recidiva local es más frecuente en los PG de TAP, donde se llegaban a presentar hasta en el 25%, pero incluyeron los FEO en su análisis²⁸⁹.

En nuestro estudio, observamos que la recidiva local se presentó más frecuentemente en CC donde se aplicaron principalmente terapias alternativas a la cirugía. Sin embargo, no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas. Nuestros resultados pueden ser debidos al escaso número de pacientes que han presentado recidiva local. Por otro lado, Langerman *et al.* (2012) observaron que existen PG localizados en CC que pueden no tener crecimiento²¹¹, permaneciendo estables durante años a pesar de no se resequen²⁰⁷. Por tanto, la capacidad del PG de presentar una recidiva local puede estar ocasionada por causas multifactoriales y no únicamente a una resección incompleta.

En la literatura, se ha observado en diferentes estudios que los PG localizados en abdomen y pelvis están asociados a malignidad y a tumores más agresivos^{182, 257}. Por tanto, la comparación de la clasificación GAPP propuesta por Kimura *et al.* (2014) puede mostrar una mayor frecuencia de tumores pobremente diferenciados en TAP²⁶⁷. En nuestro análisis, la comparación de la diferenciación histológica, aunque se observó una tendencia a la significación, no mostró diferencias. Sin embargo, en la comparación de la puntuación de score GAPP se observó una significación estadística mostrando que los tumores con mayor potencial metastático se encuentran en la localización TAP.

Los PG localizados en CC se han asociado más frecuentemente a síndromes hereditarios siendo la mutación del gen SDHD más común en esta localización^{28, 50}. En nuestro estudio, no se encontraron diferencias significativas entre el estatus mutacional y la localización. Pero en la comparación individual de cada gen, se observó que el gen SDHD estuvo cerca de la significación estadística sin alcanzarla, mostrando una tendencia a presentarse entre los PG de CC. Probablemente, nuestros resultados sean debidos al escaso número de pacientes a los que se pudo realizar el estudio genético. Por otro lado, el gen SDHB se ha relacionado principalmente con PG localizados en el abdomen y con los metastásicos^{15, 24}. En nuestra serie, aunque no se hayan observado diferencias estadísticamente significativas, la mutación SDHB ha sido más frecuente entre los PG de CC. La presencia de esta alteración genética en pacientes con PG de CC fue descrita por Ricketts *et al.* (2010), los cuales, observaron que el 29% de los pacientes con mutación en el gen SDHB presentaron un PG de CC⁵⁷.

7.3. Comparación entre paragangliomas benignos y malignos.

En la comparación del género según el comportamiento maligno del tumor, a pesar de que los PG son tumores que afectan más frecuentemente a las mujeres²², Kim *et al.* (2016) no observaron diferencias entre los grupos¹². En nuestro estudio, tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, afectando la malignidad en ambos sexos por igual.

Por otro lado, Kim *et al.* (2016) mostraron que los tumores malignos se presentaron a edades más tempranas¹². En nuestra serie, la mediana de edad de los tumores malignos es menor en comparación con la de los benignos, sin embargo, ambos grupos presentan un rango etario muy amplio y no se observaron diferencias estadísticamente

significativas mostrando únicamente una tendencia a la significación. Esta tendencia a la significación puede ser debida que las metástasis por PG se asocian a síndromes genéticos¹⁸⁷. Además, los PG asociados a síndromes genéticos suelen presentarse a edades más tempranas del paciente^{5, 23}. Por tanto, puede observarse una tendencia a que los PG malignos podrían presentarse a edades más tempranas, sin embargo, la edad actuaría como un factor de confusión ya que el motivo de presentación del PG maligno en el paciente joven sería el síndrome genético y no la edad.

Los síntomas producidos por el PG pueden ser muy dispares entre los pacientes dependiendo de la localización del PG, la producción de catecolaminas y, en caso de un tumor maligno, del órgano infiltrado por las metástasis, pudiendo producir ictericia en caso de metástasis hepáticas, dolor osteomuscular en la extensión ósea... Por otro lado, Feng *et al.* (2011) observaron que la persistencia de la hipertensión arterial tras la aplicación de tratamiento en el tumor primario podía ser un indicativo de la presencia de metástasis sincrónicas no diagnosticadas, ya que estas podrían ser productoras de catecolaminas produciendo persistencia de la hipertensión recomendando el cribado metastásico²⁵⁸. En nuestro estudio, la clínica no mostró diferencias significativas entre tumores benignos y malignos, ya sea respecto a la sintomatología catecolaminérgica como a la no catecolaminérgica, poniendo en evidencia el amplio abanico sintomatológico observado en estos pacientes.

Por otro lado, la localización del PG es un factor clínico analizado en diferentes estudios con resultados dispares: Korevaar *et al.* (2011) y Ayala-Ramírez *et al.* (2011) concluyeron que la localización extraadrenal abdominal presenta mayor malignidad frente a los FEO^{182, 257}. En contraposición, Al-Harthy *et al.* (2009) compararon PG de CC frente a los localizados por debajo del cuello sin hallar diferencias estadísticamente significativas⁵⁸. Tampoco Kim *et al.* (2011) encontraron diferencias de la malignidad en función de la localización pero, en este último estudio se incluyeron los FEO¹². En nuestra serie, únicamente analizamos PG y la localización TAP mostró mayor frecuencia de malignidad con el 66,7% de los tumores malignos observando diferencias estadísticamente significativas.

En relación al tamaño tumoral del PG, Amar *et al.* (2005) observaron que los pacientes con PG de mayor tamaño y los tumores asociados a síndromes familiares presentaban recidiva local o metástasis con mayor frecuencia frente a los tumores más pequeños o esporádicos. Sin embargo, estos autores proponen que los tumores de mayor tamaño se

presentan principalmente asociados a síndromes familiares y, por tanto, el motivo de recidiva local o metástasis se debe en mayor medida a la mutación genética y no por el diámetro del tumor¹⁸⁷. Estos datos fueron destacados en el metaanálisis realizado por Amar *et al.* (2016), en el cual observaron mucha variabilidad entre publicaciones concluyendo que los PG recurren con más frecuencia que los FEO y añaden que los PG que metastatizan o recidivan más se asocian a síndromes genéticos atisbando una asociación débil de la capacidad metastásica con el tamaño del tumor²⁵⁵.

Por otro lado, Ayala-Ramírez *et al.* (2011) realizaron un análisis en pacientes con PG y FEO donde observaron malignidad en un 35% de los pacientes. En su estudio observaron que el tamaño es un factor de riesgo si el tumor es >5cm. Además, el grupo de pacientes con PG >5cm presentaron supervivencias menores con enfermedades rápidamente progresivas. A pesar de ello, observaron que la malignidad se puede presentar en tumores de pequeño tamaño, incluso en <2cm. Además, propusieron que la localización es un factor importante asociado a malignidad porque observan una malignidad del 65-70% en los PG localizados en TAP (principalmente los PG localizados en mediastino y en el órgano de Zuckerhandl) frente a los FEO y PG de otras ubicaciones presentando peores supervivencias¹⁸². Estos resultados, también fueron observados por Strong *et al.* (2008) en que mostraron que tumores >5cm se asociaban a malignidad, pero también observaron tumores de pequeño tamaño con metástasis a distancia²⁶⁴.

En nuestro estudio, se observó significación entre los PG benignos y malignos en el análisis comparativo de nuestra serie, donde los tumores malignos mostraron una mediana en el diámetro tumoral de 6cm alcanzando hasta diámetros hasta 21cm frente a los benignos que mostraron una mediana de 4cm y únicamente llegaron como máximo hasta 12cm.

El número de nódulos o multifocalidad puede ser un factor implicado en la malignidad, pero en nuestro estudio no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la comparación según el comportamiento maligno. A pesar de no encontrar diferencias, la multifocalidad se muestra cerca de la significación estadística, donde vemos que el 23,5% de los PG multifocales son malignos frente al 7,6% de los PG únicos. Como se ha visto en otros estudios¹⁸⁷, los pacientes que presentan PG multinodulares se asocian a PG en el contexto de síndromes familiares y, por tanto, la

tendencia a la significación que hemos observado en nuestro estudio puede ser debida a la presencia del síndrome genético.

En el análisis bioquímico, Kimura *et al.* (2005) mostraron que la producción de noradrenalina o dopamina conjuntamente con noradrenalina es un factor de riesgo de malignidad²⁶¹. Este hecho está basado en que los tumores más indiferenciados no son capaces de sintetizar la enzima PNMT, la cual metaboliza la noradrenalina a adrenalina en la médula adrenal y la no producción de PNMT indicaría que se trata de un tumor más indiferenciado. Además, la producción de adrenalina depende del estímulo de corticoides presente en la glándula suprarrenal. En una metástasis este estímulo no existe siendo la producción adrenérgica reducida y sintetizando únicamente noradrenalina²⁹⁰. En contraposición, van der Harst *et al.* (2002) observaron que la producción de noradrenalina es un factor poco influyente en la distinción de malignidad²⁵³.

En nuestra serie, se realizó la clasificación de la producción catecolaminérgica según la clasificación GAPP observando 9 casos (10,8%) con producción de noradrenalina o noradrenalina más dopamina, pero el tipo catecolaminérgico según este score no mostró diferencias estadísticamente significativas en el análisis comparativo. Estos resultados pueden ser debidos a que en nuestro estudio únicamente se analizaron PG y, por otro lado, la enzima PNMT se sintetiza principalmente en la glándula suprarrenal siendo la NA la hormona producida por los ganglios del SNA. Por tanto, en los PG se observará principalmente producción de NA ya sean benignos o maligno, por lo que la elevación de NA no estaría asociado a malignidad.

Por otro lado, en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la producción hormonal en la comparación según la malignidad. Asimismo, analizamos cada catecolamina individualmente pero tampoco observamos asociación en ninguna hormona. Cabe destacar que, en el análisis de la dopamina, únicamente hemos observado 2 pacientes que fueron productores de esta hormona, siendo la serie muy corta para poder realizar una comparación fidedigna.

Dentro de los PG intervenidos, se comparó la reseabilidad tumoral según la malignidad observándose diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se objetivó que los PG con resecciones parciales o no reseables eran considerados, en principio, tumores benignos. Este hecho puede ser debido a la localización del PG y no por la

biología del tumor. Es decir, los PG que no pudieron researse totalmente o no se researon fueron de CC, ya que en esta localización las resecciones quirúrgicas son más dificultosas pudiendo ocasionar lesiones yatrogénicas, siendo las lesiones nerviosas más frecuentes en esta localización²².

El GAPP es un sistema de puntuación histológico útil en la predicción de malignidad²⁸¹. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas de la diferenciación histológica en la comparación según la malignidad, aunque, se observó una tendencia a la significación estadística. No obstante, en la comparación de la puntuación obtenida sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de ambos grupos. Además, es importante resaltar que todos los PG malignos fueron moderadamente o pobremente diferenciados y ninguno fue bien diferenciado. Por otro lado, en el análisis comparativo de los parámetros GAPP, únicamente la celularidad mostró diferencias estadísticamente significativas.

Nuestros resultados pueden ser debidos al escaso número de pacientes en los que se recuperó la biopsia para realizar este análisis. Además, entre los pacientes que no fueron intervenidos se pueden encontrar también PG malignos y estos pacientes tampoco fueron analizado por no disponer de una biopsia. Por tanto, aunque hemos observado que el grado histológico está cerca de la significación estadística sin alcanzarla, esta aumentaría en caso de aumentar la muestra a estudio.

Amar *et al.* (2005) y Chen *et al.* (2010) observaron que hasta el 50% de los pacientes con enfermedad metastásica en FEO o PG funcional mostraron mutaciones genéticas^{15, 39}. Por otro lado, Ciftci *et al.* (2001) observaron que entre el 11% y el 30% de los pacientes pediátricos con enfermedad metastásica tienen mutaciones genéticas²⁹¹. Finalmente, Hamidi *et al.* (2017) mostraron que el 30% de los PG malignos presentaban alteraciones genéticas o estaban diagnosticados en el contexto de un síndrome genético²⁵².

En el análisis genético, la mutación SDHB ha sido asociada a malignidad en diferentes estudios^{15, 24, 56}. Pero, en el nuestro no se ha mostrado esta asociación observando únicamente un caso con esta mutación y la presencia de un PG maligno. Por otro lado, el estatus mutacional no mostró diferencias estadísticamente significativas entre PG malignos y benignos. Asimismo, en el análisis comparativo de cada mutación genética tampoco se observaron diferencias significativas. Estos resultados pueden estar

causados a que el análisis genético se ha realizado únicamente en 46 pacientes. Por otro lado, el seguimiento realizado en nuestro estudio no es demasiado largo para el desarrollo de metástasis debido su larga latencia. Por tanto, puede haber pacientes con esta mutación que podrían desarrollarlas en el futuro y en el momento de realizar el presente estudio todavía no estarían clasificados como PG malignos.

Finalmente, Kim *et al.* (2016) observaron en un análisis que incluía PG y FEO que la recidiva local de la enfermedad se asociaba a malignidad¹². En contraposición, en nuestro estudio no se observó ningún caso de PG maligno con recidiva local de la enfermedad. Estos hallazgos ponen en evidencia que la recidiva local de la enfermedad depende de causas multifactoriales, como la realización de una resección incompleta del tumor, y no únicamente del comportamiento maligno del PG²⁵².

7.4. Factores predictores de malignidad.

El hecho de que todos los PG tendrían *a priori* potencial maligno sin que se conozcan factores de malignidad reproducibles, ha conducido a que la OMS propusiera clasificar a los pacientes diagnosticados de PG en función del riesgo de aparición de metástasis⁴.

Las metástasis se pueden presentar a los años o décadas tras el tratamiento²⁵². Por este motivo, en el estudio de factores de riesgo no realizamos un análisis de supervivencia con la regresión de Cox ya que este tipo de análisis estudia la influencia de las diferentes variables en función del tiempo de aparición del evento. Es decir, investigaría qué factores provocarían una manifestación más pronta de las metástasis en los PG siendo, por tanto, poco útil en esta enfermedad.

Kim *et al.* (2016) realizaron un análisis de factores predictivos de malignidad en FEO y PG donde no mostraron que el género se comportase como un factor de riesgo¹². Estos hallazgos concuerdan con nuestro análisis, en el que el género tampoco se mostró como un factor predictivo para la aparición de metástasis.

Por otro lado, Feng *et al.* (2011) no observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad al diagnóstico de los pacientes²⁵⁸. Sin embargo, Kim *et al.* (2016) mostraron, en su estudio donde analizaban FEO y PG conjuntamente, que pacientes menores de 35 años presentaban mayor riesgo de malignidad¹². Además, Korevaar *et al.* (2011) observaron también que la presentación a edades más jóvenes

puede ser un factor de riesgo de malignidad²⁵⁷. Por último, Amar *et al.* (2005) observaron que las recurrencias, ya sean recidivas locales o metastásicas, se presentan en pacientes diagnosticados del tumor primario a edades más tempranas, a pesar de ello, proponen que el tiempo puede ser un factor de confusión, es decir, debido a la latencia de presentación de las metástasis o de las recidivas locales, un paciente joven puede ser seguido durante más tiempo y, por tanto, el paciente joven está más tiempo a riesgo de recaer o de mostrar metástasis en comparación con un paciente de mayor edad, ya que estos últimos pueden fallecer por otras enfermedades teniendo seguimientos más cortos, sin dejar suficiente tiempo para la aparición de las metástasis¹⁸⁷.

En nuestro análisis de la edad al diagnóstico del PG, se sugiere una ligera tendencia a la significación a que los tumores benignos se presenten a edades más avanzadas, haciéndonos pensar que la edad podría actuar como un factor protector de malignidad. A pesar de ellos, como se ha comentado antes, aunque en nuestro estudio se observó una tendencia a la significación estadística en relación a la edad, podría deberse al tiempo de seguimiento realizado, en la que en los pacientes más jóvenes pueden tener unos mayores seguimientos siendo la edad un factor todavía controvertido en la predicción de malignidad.

En relación a la localización del PG, el análisis de regresión logística univariante mostró que la localización TAP podría ser un factor de riesgo de malignidad, sin embargo, esta variable no fue confirmada como factor de riesgo en el análisis multivariante. Estos resultados se asemejan al estudio de Kim *et al.* (2016), los cuales, en un análisis conjunto de PG y FEO, no observaron que la localización del tumor se comportase como un factor predictivo de malignidad en su estudio¹². Por tanto, a pesar de que observamos que la localización TAP de los PG se asocia a malignidad en nuestra comparación y muestra una significación estadística en el análisis univariante, no parece comportarse como un factor predictivo de aparición metastásica y, por consiguiente, de malignidad.

De igual modo, el tamaño tumoral ha sido un factor de predicción de malignidad controvertido: Ayala-Ramírez *et al.* (2011), Kim *et al.* (2016), Thompson *et al.* (2002) y Goldstein *et al.* (1999) no fueron capaces de demostrar que el tamaño predijera malignidad^{12, 182, 263, 279}. En contraposición, O'Riordan *et al.* (1996) llevaron a término un estudio únicamente en PG sugiriendo que un tamaño tumoral >5cm es un factor predictivo de malignidad²⁵⁹. Posteriormente, Feng *et al.* (2011) y de Wailly *et al.* (2012)

realizaron estudios en FEO y PG avalando que un tumor > 5cm es un factor de riesgo de metástasis^{258, 266}. Este resultado fue expandido a 6 cm por Agarwal *et al.* (2010) y Eisenhofer *et al.* (2012), aunque ambos realizaron sus estudios en FEO y PG conjuntamente^{59, 260}. Además, Pierre *et al.* (2019) relacionaron tamaños > 7cm con la malignidad²⁹². Por otro lado, Schovanek *et al.* (2014) mostraron que el tamaño tumoral es un factor independiente para el desarrollo de metástasis en tumores con el gen SDHB mutado²⁹³. Del mismo modo, el tamaño tumoral se ha relacionado con la malignidad en otras publicaciones^{261, 267, 277, 294}. En nuestro estudio, la regresión logística univariante mostró que los PG presentan mayor riesgo de malignidad a medida que el tumor presenta mayores diámetros, pero esta variable tampoco fue confirmada como factor de riesgo de malignidad en el análisis multivariante.

Tanto la localización del PG como el tamaño tumoral han sido características clínicas estudiadas en diferentes estudios mostrando diferentes resultados. Actualmente, se considera que la presencia de un PG localizado en TAP y tumores de mayor tamaño, como se ha observado en nuestra serie, están asociados a malignidad, sin embargo, la predicción de malignidad de estos factores es controvertido^{183, 255}. Este hecho puede deberse a que los FEO presentan menor frecuencia de malignidad que los PG^{59, 277}. Así, si se analizan conjuntamente FEO y PG de TAP, puede presentarse una tasa de malignidad menor a la que se presentaría si se analizase únicamente los PG de TAP frente a los PG de CC, viéndose alterado el análisis de factores de riesgo. Por otro lado, los PG de TAP son menos frecuentes que los localizados en CC y, como la malignidad en este tipo de tumor es poco frecuente, el número de casos de PG maligno puede ser reducido, como en nuestro estudio, en el cual se ha observado únicamente 6 casos de malignidad en TAP requiriendo, por tanto, series con muestras de mayor tamaño para valorar con precisión estos potenciales factores de riesgo.

El número de tumores o la multifocalidad de los PG no mostró ser un factor de riesgo para malignidad, sin embargo, muestra una tendencia a la significación estadística en el análisis univariante. Es importante recalcar que los PG multinodulares están asociados a síndromes genéticos y estos síndromes pueden ser la causa de presentar malignidad, por lo que, ante un paciente con un PG multinodular podría asociarse a malignidad si está asociado a un síndrome genético¹⁸⁷.

En el análisis bioquímico, Kim *et al.* (2016) no observaron asociación entre el tipo catecolaminérgico según el GAPP y la malignidad¹². Por otro lado, se ha asociado la

producción de NA o NA + DA a tumores menos diferenciados incapaces de sintetizar la enzima PNMT^{183, 261}. No obstante, esta enzima es propia de la médula suprarrenal y no de los ganglios simpáticos del SNA. Por tanto, la producción de NA o NA+DA puede ser un indicativo de tumores poco diferenciados en los FEO¹⁸³, pero poco útil en los PG. Este concepto fue propuesto por van der Harst *et al.* (2002) que observaron que la producción catecolaminérgica es diferente entre FEO y PG, por lo que la producción de NA puede no ser útil si analizamos únicamente PG²⁵³.

Por otro lado, Eisenhofer *et al.* (2012), van de Harst *et al.* (2002), John *et al.* (1999) y Goldstein *et al.* (2003) observaron que la elevación de dopamina y de 3-metoxitiramina, el metabolito de la dopamina, son el resultado de una ruta biosintética truncada y que su elevación puede ser debida a la presencia de tumores más indiferenciados y, por tanto, indicativo de malignidad^{176, 253, 295, 296}. Además, Hamidi *et al.* (2017) asociaron la producción de dopamina a tumores rápidamente progresivos²⁵². En contra, Zelinka *et al.* (2011) analizaron los tumores productores DA conjuntamente con los tumores no productores de catecolaminas sin hallar diferencias en el comportamiento maligno del tumor pero sí observaron peores supervivencias en este grupo²⁹⁷.

En nuestro análisis, no se observó que la producción de catecolaminas predijera la aparición de metástasis, además, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la predicción según el tipo de catecolamina producido ni en la producción hormonal según la clasificación GAPP. Desafortunadamente, como se ha comentado anteriormente, en nuestro estudio no hemos podido llevar a término el análisis estadístico de la dopamina o de su metabolito por un número muy escaso de pacientes con elevación de estas hormonas en nuestra serie.

En el análisis histológico, Kim *et al.* (2016) utilizaron el PASS siendo significativo estadísticamente en su estudio: todos los PG/FEO malignos de su serie mostraron una puntuación por encima de 4 en el PASS y las características histológicas se mostraron como factores de riesgo como la necrosis y la invasión capsular/vascular¹². Sin embargo, Stenman *et al.* (2019) observaron que el PASS es un sistema de puntuación de riesgo de malignidad con una sensibilidad alta y una especificidad baja (97% y 68% respectivamente)²⁹⁸. Por otro lado, el PASS se basa únicamente en características histológicas y estas no son específicas de FEO/PG, por tanto, la utilidad en estos tumores permanece controvertida²⁶⁷.

El GAPP ha mostrado ser útil como factor predictivo para la malignidad de los FEO y PG^{183, 267}. Además, el GAPP incluye el Ki 67 que está asociado a un mayor riesgo de aparición de metástasis²⁹⁹. Sin embargo, en el metaanálisis de Stenman *et al.* (2019) también observaron una especificidad baja²⁹⁸. Posteriormente, Koh *et al.* (2017) formularon el “*Modified GAPP (M-GAPP)*”, que incluye los parámetros del GAPP junto a la pérdida de expresión inmunohistoquímica de la proteína SDHB²⁸¹. Sin embargo, Wang *et al.* (2020) observaron que el M-GAPP tenía una sensibilidad y especificidad más baja todavía que el GAPP³⁰⁰.

Otros sistemas de puntuación para la predicción de metástasis han sido descritos: Cho *et al.* (2018) propusieron un sistema basado en únicamente factores clínicos para la predicción metastásica llamado “*ASES scoring system*”³⁰¹. Posteriormente, Pierre *et al.* (2019) idearon otro sistema de puntuación, el “*COMposite Pheochromocytoma/paraganglioma Prognostic Score (COPPS)*” basado en factores clínicos, genéticos e histológicos²⁹². Sin embargo, Wang *et al.* (2020) observaron que el sistema ASES tiene una baja sensibilidad debido a que en este score únicamente se analizaron factores clínicos en una serie con una tasa de malignidad baja y el COPPS presenta una baja tasa de predicción de metástasis debido también al escaso número de pacientes con metástasis que analizaron en su serie³⁰⁰.

Por otro lado, se han analizado diferentes marcadores como el Ki 67, la inhibina B y alteraciones en el número de cromosomas pero estos marcadores no han mostrado poder discriminatorio²⁷⁷. Clarke *et al.* (1998), Elder *et al.* (2003) y Nagura *et al.* (1999) expusieron que el Ki 67 es un factor de riesgo de malignidad para FEO y PG^{268, 302, 303}. En cambio, Kimura *et al.* (2014) y Kimura *et al.* (2018) proponen que el Ki 67 elevado puede asociarse con la malignidad, pero observaron pacientes con PG/FEO malignos con un Ki 67 reducido y con puntuaciones GAPP bajas, concluyendo, por tanto, que la malignidad en este tipo de tumores es multifactorial no pudiendo clasificarlos en benignos o malignos, sino en bajo riesgo o alto riesgo para metástasis^{183, 267}.

En nuestro estudio la diferenciación histológica únicamente mostró ser un factor predictivo de malignidad en el análisis univariante de la regresión logística, pero no fue mantenida como factor de riesgo en el estudio multivariante. Asimismo, se analizó la puntuación GAPP observando significación estadística en el análisis univariante. Por otro lado, en el análisis de los parámetros del GAPP, solamente la celularidad estuvo cerca de ser un factor de riesgo sin alcanzar la significación. Probablemente, nuestros

resultados son causados por el reducido número de pacientes en los que se pudo analizar la biopsia del PG para realizar la clasificación GAPP.

En los estudios publicados, la mutación SDHB es la mutación que más frecuentemente se ha asociado a PG malignos localizados en TAP^{15, 271, 272, 287}. Además, Benn *et al.* (2015), Kimura *et al.* (2018) y Amar *et al.* (2007) mostraron que la mutación SDHB es un factor de riesgo de malignidad^{183, 304, 305}. Sin embargo, en nuestra serie, la mutación SDHB se ha mostrado más frecuentemente en PG benignos localizados en CC.

En nuestro estudio, la presencia de alteraciones genéticas no mostró diferencias estadísticamente significativas en la predicción de malignidad. Asimismo, las mutaciones SDHB y SDHD tampoco se mostraron como factores predictores de aparición de metástasis. La mutación SDHD es poco frecuente que se asocie a PG malignos siendo más frecuentemente observada en PG benignos de CC como en nuestra serie⁵. Sin embargo, es la mutación que más frecuentemente ha presentado PG malignos, pero, no se han mostrado diferencias estadísticamente significativas.

Finalmente, ante las publicaciones nombradas y los hallazgos en nuestro estudio, los factores predictores de malignidad permanecen controvertidos, necesitando realizar nuevos estudios con series más largas y seguimientos mayores. Por tanto, está recomendado realizar un seguimiento de por vida a todos los pacientes diagnosticados de PG a fin de un diagnóstico precoz de las metástasis⁶⁰.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En la presente tesis doctoral, se han observado distintas variables que se han mostrado cerca de la significación estadística, pero sin alcanzarla. Este hecho puede ser debido a diferentes motivos: en primer lugar, se ha realizado un estudio de una enfermedad poco frecuente y esta puede presentar un curso silente por lo que puede ser un tumor infradiagnosticado.

Por otro lado, a pesar de que se han reunido un considerable número de pacientes, una de sus limitaciones es que no se han podido reunir todos los datos de todos los casos debido al carácter retrospectivo del estudio, un ejemplo de ello, es el análisis histológico. Sin embargo, el análisis retrospectivo es un diseño que permite estudiar enfermedades poco frecuentes, como los PG, y que requieren un seguimiento largo. Por otro lado, el análisis genético no se logró realizarlo a todos los pacientes por lo que puede haber casos no diagnosticados de mutaciones genéticas en nuestra serie.

Finalmente, debido a la particular definición de malignidad de los PG y que, como la aparición de metástasis puede tener un periodo de latencia de hasta décadas, la malignidad puede estar infradiagnosticada pudiéndose observar mayor porcentaje de pacientes con PG maligno con seguimientos más largos. En nuestra serie, tenemos un seguimiento medio de 7 años y 10 meses [2 meses- 23,6 años], siendo este un seguimiento relativamente corto en relación a otras series como la de Hamidi *et al.* (2017) donde realizaron un seguimiento medio de 8,2 [0,01-54,1] años²⁵². De este modo, nuestro porcentaje de PG malignos puede ser menor a la real y podría aumentar si prolongamos el seguimiento de nuestros pacientes observando que algunas variables podrían alcanzar la significación estadística.

9. CONCLUSIONES

1. En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia se diagnosticó la malignidad en aproximadamente el 11% de los pacientes de la serie. Las metástasis metacrónicas fueron las más frecuentemente observadas apareciendo hasta 11 años tras el diagnóstico del PG.
2. La mitad de los pacientes diagnosticados de paraganglioma con análisis genético realizado mostraron alteraciones genéticas siendo la mutación en el gen SDHD la más frecuente.
3. Los paragangliomas malignos se asocian a tumores de mayor tamaño, localizados en tórax-abdomen-pelvis y a una diferenciación histológica menor. Los tumores localizados en tórax-abdomen-pelvis presentan más frecuentemente clínica relacionada con la hipersecreción catecolaminérgica y muestran menor diferenciación histológica.
4. En nuestro estudio, no se han identificado factores pronósticos de malignidad, aunque se ha observado una tendencia de aparición metastásica en tumores de mayor tamaño, localización toraco-abdomino-pélvica y en tumores de menor diferenciación histológica.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson, L.D.; Young, W.F.; Kawashima, A.; Komminoth, P. Malignant adrenal pheochromocytoma. In World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of Endocrine Organs, 3rd ed.; DeLellis, R.A., Lloyd, R.V., Eds.; IARC: Lyon, France, 2004; pp. 147–150.
2. Gunawardane PK, Grossman A. Pheochromocytoma and paraganglioma. Hypertension: from basic research to clinical practice: Springer; 2016. p. 239-59.
3. Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
4. Kimura, N.; Capella, C. Extraadrenal paraganglioma. In WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs, 4th ed.; Lloyd, R.V., Osamura, R.Y., Kloppel, G., Eds.; IARC Press: Lyons, France, 2017; pp. 190–195. ISBN 978-92-832-4493-6.
5. Neumann HP, Young Jr WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. New England Journal of Medicine. 2019;381(6):552-65.
6. Frunza RW, Grant CS. Pheochromocytoma. Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E. Textbook of endocrine surgery. 3rd edition. San Francisco: JP Medical Ltd; 2016. p.1047-1067.
7. Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing. Annals of surgical oncology. 2013;20(5):1444-50.
8. Burnichon N, Briere JJ, Libe R, Vescovo L, Riviere J, Tissier F, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. Human molecular genetics. 2010;19(15):3011-20.
9. Buffet A, Venisse A, Nau V, Roncellin I, Boccio V, Le Pottier N, et al. A decade (2001–2010) of genetic testing for pheochromocytoma and paraganglioma. Hormone and Metabolic Research. 2012;44(05):359-66.
10. Gunawardane K, Grossman A. The clinical genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. Archives of endocrinology and metabolism. 2017;61(5):490-500.
11. Chetty R. Familial paraganglioma syndromes. Journal of clinical pathology. 2010;63(6):488-91.
12. Kim KY, Kim JH, Hong AR, Seong M-W, Lee KE, Kim S-J, et al. Disentangling of malignancy from benign pheochromocytomas/paragangliomas. PloS one. 2016;11(12).
13. Cano CF, Martinez JC, Rodríguez MR, Berges IV, Medrano MH, Luque MM. Tumores del cuerpo carotídeo. Experiencia en 22 años y protocolo de seguimiento y despistaje familiar. Angiología. 2012;64(4):155-60.
14. Sbardella E, Cranston T, Isidori AM, Shine B, Pal A, Jafar-Mohammadi B, et al. Routine genetic screening with a multi-gene panel in patients with pheochromocytomas. Endocrine. 2018;59(1):175-82.
15. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. Pancreas. 2010;39(6):775-83.
16. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. European journal of endocrinology. 2003;149(4):273-86.

17. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clinic proceedings*. 1981;56(6):354-60.
18. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Pheochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 2000;30(6):648-52.
19. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clinic proceedings*. 1983;58(12):802-4.
20. Berends AM, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger NJ, van der Horst-Schrivers AN, Links TP, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review. *European journal of internal medicine*. 2018;51:68-73.
21. Anderson Jr GH, Blakeman N, Streeten D. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *Journal of hypertension*. 1994;12(5):609-15.
22. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(11):5210-6.
23. Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JW, Bornstein SR, Tiebel O, Mannelli M, et al. Age at diagnosis of pheochromocytoma differs according to catecholamine phenotype and tumor location. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):375-84.
24. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2007;137(1):126-9.
25. Thompson L, Young W, Kawashima A, Komminoth P, Tischler A. Malignant adrenal pheochromocytoma. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs* IARC Press, Lyon. 2004.
26. Young Jr WF, Lacroix A. Paraganglioma and pheochromocytoma: Management of malignant disease.
27. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*: Elsevier Health Sciences; 2015.
28. Welander J, Soderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(6):R253-76.
29. Sadler TW, Langman J. *Langman: Embriología Médica con orientación clínica: Médica Panamericana*; 2007.
30. Barnes L, Eveson JW, Sidransky D, Reichart P. *Pathology and genetics of head and neck tumours*: IARC; 2005.
31. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Familial cancer*. 2005;4(1):55-9.
32. Dannenberg H, Dinjens WN, Abbou M, Van Urk H, Pauw BK, Mouwen D, et al. Frequent germ-line succinate dehydrogenase subunit D gene mutations in patients with apparently sporadic parasympathetic paraganglioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2002;8(7):2061-6.
33. van Duinen N, Steenvoorden D, Kema IP, Jansen JC, Vriends AH, Bayley JP, et al. Increased urinary excretion of 3-methoxytyramine in patients with head and neck

- paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(1):209-14.
34. Mannelli M, Simi L, Gagliano M, Opocher G, Ercolino T, Becherini L, et al. Genetics and biology of pheochromocytoma. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2007;115(03):160-5.
 35. Lee JA, Duh QY. Sporadic paraganglioma. *World J Surg*. 2008;32(5):683-7.
 36. Lips C, Lentjes E, Höppener J, van der Luijt R, Moll F. Familial paragangliomas. *Hereditary cancer in clinical practice*. 2006;4(4):169.
 37. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nature Reviews Cancer*. 2014;14(2):108-19.
 38. Comino-Mendez I, de Cubas AA, Bernal C, Alvarez-Escola C, Sanchez-Malo C, Ramirez-Tortosa CL, et al. Tumoral EPAS1 (HIF2A) mutations explain sporadic pheochromocytoma and paraganglioma in the absence of erythrocytosis. *Human molecular genetics*. 2013;22(11):2169-76.
 39. Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, et al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8812-8.
 40. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(3):827-36.
 41. Baysal BE, Ferrell RE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Myssiorek D, Bosch A, et al. Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science (New York, NY)*. 2000;287(5454):848-51.
 42. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger: principios de bioquímica*. 4ª edición. Barcelona: Omega; 2005.
 43. Kunst HP, Rutten MH, de Monnik JP, Hoefsloot LH, Timmers HJ, Marres HA, et al. SDHAF2 (PGL2-SDH5) and hereditary head and neck paraganglioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(2):247-54.
 44. Hall JE. Guyton y Hall. *El sistema nervioso autónoma y la médula suprarrenal*. Tratado de fisiología médica. 11ª edición. Barcelona: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 748-760.
 45. Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, Mannelli M, Grebe SK, Hofbauer LC, et al. Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma. *Clinical chemistry*. 2011;57(3):411-20.
 46. Vanharanta S, Buchta M, McWhinney SR, Virta SK, Peçzkowska M, Morrison CD, et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;74(1):153-9.
 47. Janeway KA, Kim SY, Lodish M, Nosé V, Rustin P, Gaal J, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(1):314-8.
 48. Dénes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, et al. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3):E531-E41.
 49. Hensen EF, Bayley J-P. Recent advances in the genetics of SDH-related paraganglioma and pheochromocytoma. *Familial cancer*. 2011;10(2):355-63.

50. Hensen EF, Siemers MD, Jansen JC, Corssmit EP, Romijn JA, Tops CM, et al. Mutations in SDHD are the major determinants of the clinical characteristics of Dutch head and neck paraganglioma patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(5):650-5.
51. Jimenez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):2851-8.
52. Hao H-X, Khalimonchuk O, Schraders M, Dephoure N, Bayley J-P, Kunst H, et al. SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science (New York, NY)*. 2009;325(5944):1139-42.
53. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *Jama*. 2005;294(16):2057-63.
54. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer research*. 2003;63(17):5615-21.
55. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia PL, Douglas F, George E, et al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *American journal of human genetics*. 2001;69(1):49-54.
56. Benn DE, Crosson MS, Tucker K, Bambach CP, Richardson AL, Delbridge L, et al. Novel succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) mutations in familial pheochromocytomas and paragangliomas, but an absence of somatic SDHB mutations in sporadic pheochromocytomas. *Oncogene*. 2003;22(9):1358-64.
57. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenberry E, Bradshaw N, Lalloo F, Izatt L, et al. Tumor risks and genotype–phenotype–proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Human mutation*. 2010;31(1):41-51.
58. Al-Harthy M, Al-Harthy S, Al-Otieschan A, Velagapudi S, Alzahrani AS. Comparison of pheochromocytomas and abdominal and pelvic paragangliomas with head and neck paragangliomas. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2009;15(3):194-202.
59. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, Bornstein SR, Friberg P, Milosevic D, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *European journal of cancer*. 2012;48(11):1739-49.
60. Lenders JW, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(6):1915-42.
61. Korpershoek E, Favier J, Gaal J, Burnichon N, van Gessel B, Oudijk L, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(9):E1472-6.
62. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25(6):567-610.
63. Znaczk A, Donnelly DE, Morrison PJ. Epidemiology, clinical features, and genetics of multiple endocrine neoplasia type 2B in a complete population. *The oncologist*. 2014;19(12):1284-6.

64. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, Uchino S, Hasse-Lazar K, Sanso G, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(3):213-20.
65. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(16):1196-204.
66. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(9):2990-3011.
67. Jamilloux Y, Favier J, Pertuit M, Delage-Corre M, Lopez S, Teissier M-P, et al. A MEN1 syndrome with a paraganglioma. *European Journal of Human Genetics*. 2014;22(2):283-5.
68. Walther MM, Herring J, Enquist E, Keiser HR, Linehan WM. von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol*. 1999;162(5):1582-6.
69. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):608-14.
70. Riccardi VM. Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Current problems in pediatrics*. 1992;22(2):66-106.
71. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *The Quarterly journal of medicine*. 1990;77(283):1151-63.
72. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science (New York, NY)*. 1993;260(5112):1317-20.
73. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *Journal of internal medicine*. 2009;266(1):43-52.
74. Matyakhina L, Bei TA, McWhinney SR, Pasini B, Cameron S, Gunawan B, et al. Genetics of carney triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):2938-43.
75. Haller F, Moskalev EA, Faucz FR, Barthelmeß S, Wiemann S, Bieg M, et al. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(4):567-77.
76. Boikos SA, Xekouki P, Fumagalli E, Faucz FR, Raygada M, Szarek E, et al. Carney triad can be (rarely) associated with germline succinate dehydrogenase defects. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24(4):569-73.
77. Comino-Mendez I, Gracia-Aznarez FJ, Schiavi F, Landa I, Leandro-Garcia LJ, Leton R, et al. Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nature genetics*. 2011;43(7):663-7.
78. Burnichon N, Cascon A, Schiavi F, Morales NP, Comino-Mendez I, Abermil N, et al. MAX mutations cause hereditary and sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(10):2828-37.
79. Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, Inglada-Pérez L, King EE, et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *Jama*. 2010;304(23):2611-9.

80. Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, Merino M, Fojo T, Kebebew E, et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(10):922-30.
81. Jasper HH, Sourkes TL. Nobel laureates in neuroscience: 1904-1981. *Annual review of neuroscience*. 1983;6(1):1-42.
82. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological reviews*. 2004;56(3):331-49.
83. Johnson RG, Carty SE, Scarpa A. Proton: substrate stoichiometries during active transport of biogenic amines in chromaffin ghosts. *The Journal of biological chemistry*. 1981;256(11):5773-80.
84. Intenzo CM, Jabbour S, Lin HC, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM, et al. Scintigraphic imaging of body neuroendocrine tumors. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2007;27(5):1355-69.
85. Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *Journal of surgical oncology*. 2005;89(3):193-201.
86. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E, Ercolino T, Giache V, Mannelli M. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *Journal of oncology*. 2012;2012:872713.
87. Hu K, Persky MS. Multidisciplinary management of paragangliomas of the head and neck, Part 1. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2003;17(7):983-93.
88. Brankovic B, Radisavljevic M, Radojkovic M, Stanojevic G, Stojanovic M, Nagorni A, et al. Nonfunctional retroperitoneal paraganglioma presenting as acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Hepato-gastroenterology*. 2010;57(98):288-91.
89. Brown ML, Zayas GE, Abel MD, Young WF, Jr., Schaff HV. Mediastinal paragangliomas: the mayo clinic experience. *The Annals of thoracic surgery*. 2008;86(3):946-51.
90. King KS, Darmani NA, Hughes MS, Adams KT, Pacak K. Exercise-induced nausea and vomiting: another sign and symptom of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine*. 2010;37(3):403-7.
91. Siatelis A, Konstantinidis C, Volanis D, Leontara V, Thoma-Tsagli E, Delakas D. Pheochromocytoma of the urinary bladder: report of 2 cases and review of literature. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology*. 2008;60(2):137-40.
92. Sajid MS, Hamilton G, Baker DM. A multicenter review of carotid body tumour management. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2007;34(2):127-30.
93. Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Gary Jackson C, Bradley PJ, Devaney KO, et al. Paragangliomas of the head and neck. *Oral oncology*. 2004;40(6):563-75.
94. Patetsios P, Gable DR, Garrett WV, Lamont JP, Kuhn JA, Shutze WP, et al. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience. *Annals of vascular surgery*. 2002;16(3):331-8.
95. Fayad JN, Keles B, Brackmann DE. Jugular foramen tumors: clinical characteristics and treatment outcomes. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2010;31(2):299-305.
96. Miller RB, Boon MS, Atkins JP, Lowry LD. Vagal paraganglioma: the Jefferson experience. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000;122(4):482-7.

97. Sousa J, O'Brien D, Crooks D. Paraganglioma of the filum terminale. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2005;12(5):584-5.
98. Matsumoto M, Abe K, Baba H, Kinoshita N, Yamauchi T, Shiraishi M, et al. Paraganglioma of the cauda equina: a report of two cases with unusual histopathological features. *Clinical neuropathology*. 2012;31(1):39-43.
99. Mannelli M, Castellano M, Schiavi F, Filetti S, Giacche M, Mori L, et al. Clinically guided genetic screening in a large cohort of italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1541-7.
100. Mancini L, Roncaroli F. [Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum with 27 years follow-up]. *Pathologica*. 1997;89(2):184-8.
101. Mayer R, Fruhwirth J, Beham A, Groell R, Poschauko J, Hackl A. Radiotherapy as adjunct to surgery for malignant carotid body paragangliomas presenting with lymph node metastases. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2000;176(8):356-60.
102. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2012;44(5):328-33.
103. Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, et al. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer*. 2002;94(3):730-7.
104. Liao W-B, Liu C-F, Chiang C-W, Kung C-T, Lee C-W. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *The American journal of emergency medicine*. 2000;18(5):622-5.
105. Manger WM, Gifford RW. *Clinical and experimental pheochromocytoma*: Blackwell Science; 1996.
106. Baguet J-P, Hammer L, Mazzuco TL, Chabre O, Mallion J-M, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *European Journal of Endocrinology*. 2004;150(5):681-6.
107. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;209(6):727-32.
108. Streeten DH, Anderson GH. Mechanisms of orthostatic hypotension and tachycardia in patients with pheochromocytoma. *American journal of hypertension*. 1996;9(8):760-9.
109. Bergland BE. Pheochromocytoma presenting as shock. *The American journal of emergency medicine*. 1989;7(1):44-8.
110. Foo S, Chan S, Ananda V, Rajasingam V. Dopamine-secreting phaeochromocytomas and paragangliomas: clinical features and management. *Singapore medical journal*. 2010;51(5):e89-e93.
111. Schwaber MK, Glasscock ME, Nissen AJ, Jackson CG, Smith PG. Diagnosis and management of catecholamine secreting glomus tumors. *The Laryngoscope*. 1984;94(8):1008-15.
112. Kassim TA, Clarke DD, Mai VQ, Clyde PW, Mohamed Shakir KM. Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(9):1137-49.

113. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *The Lancet*. 2005;366(9486):665-75.
114. Deng JH, Li HZ, Zhang YS, Liu GH. Functional paragangliomas of the urinary bladder: a report of 9 cases. *Chinese journal of cancer*. 2010;29(8):729-34.
115. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2003;21(9):1703-7.
116. Kirkby-Bott J, Brunaud L, Mathonet M, Hamoir E, Kraimps JL, Tresallet C, et al. Ectopic hormone-secreting pheochromocytoma: a francophone observational study. *World J Surg*. 2012;36(6):1382-8.
117. Gujrathi CS, Donald PJ. Current trends in the diagnosis and management of head and neck paragangliomas. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2005;13(6):339-42.
118. Klierer KE, Cochran AJ. A review of the histology, ultrastructure, immunohistology, and molecular biology of extra-adrenal paragangliomas. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1989;113(11):1209-18.
119. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *Jama*. 2002;287(11):1427-34.
120. Crona J, Taïeb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. *Endocrine reviews*. 2017;38(6):489-515.
121. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Annals of internal medicine*. 2001;134(4):315-29.
122. Guller U, Turek J, Eubanks S, DeLong ER, Oertli D, Feldman JM. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test. *Annals of surgery*. 2006;243(1):102-7.
123. Perry C, Sawka A, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young Jr W. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clinical endocrinology*. 2007;66(5):703-8.
124. Taylor RL, Singh RJ. Validation of liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for analysis of urinary conjugated metanephrine and normetanephrine for screening of pheochromocytoma. *Clinical chemistry*. 2002;48(3):533-9.
125. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(2):553-8.
126. Därr R, Pamporaki C, Peitzsch M, Miehle K, Prejbisz A, Peczkowska M, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions. *Clinical endocrinology*. 2014;80(4):478-86.
127. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma—don't be fooled by every elevated metanephrine. *The New England journal of medicine*. 2011;364(23):2268.
128. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine reviews*. 1994;15(3):356-68.
129. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *The Journal of urology*. 1992;147(1):1-10.

130. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Alì A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):637-44.
131. Sane T, Schalin-Jäntti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(6):2077-83.
132. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR, et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24(suppl_1):S87-S99.
133. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;185(3):684-8.
134. Hessel SJ, Adams DF, Abrams HL. Complications of angiography. *Radiology*. 1981;138(2):273-81.
135. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(4):970-4.
136. Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznick RH, Patel V, Kaltsas G, Besser M, et al. Pheochromocytoma: effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology*. 1997;202(1):227-31.
137. Baid SK, Lai EW, Wesley RA, Ling A, Timmers HJ, Adams KT, et al. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Annals of internal medicine*. 2009;150(1):27-32.
138. Olsen WL, Dillon WP, Kelly WM, Norman D, Brant-Zawadzki M, Newton TH. MR imaging of paragangliomas. *AJR American journal of roentgenology*. 1987;148(1):201-4.
139. Jalil ND, Pattou FN, Combemale F, Chapuis Y, Henry JF, Peix JL, et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. *European Journal of Surgery*. 1998;164(1):23-8.
140. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2001;21(4):995-1012.
141. Stoeckli SJ, Schuknecht B, Alkadhi H, Fisch U. Evaluation of paragangliomas presenting as a cervical mass on color-coded Doppler sonography. *The Laryngoscope*. 2002;112(1):143-6.
142. van den Berg R, Wasser MN, van Gils AP, van der Mey AG, Hermans J, van Buchem MA. Vascularization of head and neck paragangliomas: comparison of three MR angiographic techniques with digital subtraction angiography. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2000;21(1):162-70.
143. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas--a team approach. *Head & neck*. 2002;24(5):423-31.
144. Duet M, Sauvaget E, Pételle B, Rizzo N, Guichard JP, Wassef M, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of paragangliomas of the head and neck. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003;44(11):1767-74.
145. Bhatia KS, Ismail MM, Sahdev A, Rockall AG, Hogarth K, Canizales A, et al. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy for the detection of adrenal and

- extra-adrenal pheochromocytomas: CT and MRI correlation. *Clinical endocrinology*. 2008;69(2):181-8.
146. Berglund AS, Hulthen U, Manhem P, Thorsson O, Wollmer P, Törnquist C. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas. *Journal of internal medicine*. 2001;249(3):247-51.
147. Milardovic R, Corssmit EP, Stokkel M. Value of 123I-MIBG scintigraphy in paraganglioma. *Neuroendocrinology*. 2010;91(1):94-100.
148. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(6):2596-606.
149. Oliva González JP, González González JJ, Calderón Marín CF. 131I-MIBG y tumores neuroendocrinos. *Nucleus*. 2012(52):54-61.
150. Bomanji J, Levison D, Flatman W, Horne T, Bouloux P-G, Ross G, et al. Uptake of iodine-123 MIBG by pheochromocytomas, paragangliomas, and neuroblastomas: a histopathological comparison. *Journal of nuclear medicine*. 1987;28(6):973-8.
151. Mozley PD, Kim CK, Mohsin J, Jatlow A, Gosfield E, Alavi A. The efficacy of iodine-123-MIBG as a screening test for pheochromocytoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 1994;35(7):1138-44.
152. Noto RB, Pryma DA, Jensen J, Lin T, Stambler N, Strack T, et al. Phase 1 Study of High-Specific-Activity I-131 MIBG for Metastatic and/or Recurrent Pheochromocytoma or Paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(1):213-20.
153. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(2):685-93.
154. Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, et al. 18 F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(5):689-94.
155. Telischi FF, Bustillo A, Whiteman ML, Serafini AN, Reisberg MJ, Gomez-Marín O, et al. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000;122(3):358-62.
156. Bustillo A, Telischi F, Weed D, Civantos F, Angeli S, Serafini A, et al. Octreotide scintigraphy in the head and neck. *The Laryngoscope*. 2004;114(3):434-40.
157. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Eisenhofer G, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(9):700-8.
158. Mamede M, Carrasquillo JA, Chen CC, Del Corral P, Whatley M, Ilias I, et al. Discordant localization of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in 6-[18F]-fluorodopamine-and [123I]-metaiodobenzylguanidine-negative metastatic pheochromocytoma sites. *Nuclear medicine communications*. 2006;27(1):31-6.
159. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2262-9.

160. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and ¹⁸F-FDG. *Cancer*. 2008;112(11):2447-55.
161. Tan TH, Hussein Z, Saad FF, Shuaib IL. Diagnostic Performance of (⁶⁸Ga)-DOTATATE PET/CT, (¹⁸F)-FDG PET/CT and (¹³¹I)-MIBG Scintigraphy in Mapping Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;49(2):143-51.
162. Kroiss A, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, Gasser RW, et al. A retrospective comparison between ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT and ¹⁸F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(12):1800-8.
163. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, et al. Superiority of [⁶⁸Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(17):3888-95.
164. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, Lin FI, et al. PET/CT comparing (⁶⁸Ga)-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1784-91.
165. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011;52(12):1864-70.
166. Lenders JW, Kerstens MN, Laurence A, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the working group on endocrine hypertension of the european society of hypertension. *Journal of hypertension*. 2020;38(8):1443.
167. Brito JP, Asi N, Bancos I, Gionfriddo MR, Zeballos-Palacios CL, Leppin AL, et al. Testing for germline mutations in sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: a systematic review. *Clinical endocrinology*. 2015;82(3):338-45.
168. Toledo RA, Burnichon N, Cascon A, Benn DE, Bayley J-P, Welander J, et al. Consensus statement on next-generation-sequencing-based diagnostic testing of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(4):233.
169. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo A-P. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2020;34(2):101416.
170. Chuah KL, Tan PH, Chong YY. Test and teach. Number ninety-three: Part 1. Carotid body paraganglioma. *Pathology*. 1999;31(3):215-6, 73-4.
171. Monabati A, Hodjati H, Kumar PV. Cytologic findings in carotid body tumors. *Acta cytologica*. 2002;46(6):1101-4.
172. Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, Young WF, Jr., Grant CS, Farley DR, et al. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery*. 2009;146(6):1158-66.
173. Klierer KE, Wen D-R, Cancilla PA, Cochran AJ. Paragangliomas: assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. *Human pathology*. 1989;20(1):29-39.

174. Barnes L, Taylor SR. Carotid body paragangliomas. A clinicopathologic and DNA analysis of 13 tumors. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1990;116(4):447-53.
175. Robertson DI, Cooney TP. Malignant carotid body paraganglioma: light and electron microscopic study of the tumor and its metastases. *Cancer*. 1980;46(12):2623-33.
176. Eisenhofer G, Tischler AS, de Krijger RR. Diagnostic tests and biomarkers for pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: from routine laboratory methods to disease stratification. *Endocrine pathology*. 2012;23(1):4-14.
177. Lack EE. Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglia: Amer Registry of Pathology; 1997.
178. Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, Price DC, Hawkins RA, Veatch JJ, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1073:465-90.
179. Ayala-Ramirez M, Feng L, Habra MA, Rich T, Dickson PV, Perrier N, et al. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytomas or sympathetic extra-adrenal paragangliomas: insights from the largest single-institutional experience. *Cancer*. 2012;118(11):2804-12.
180. Moskovic DJ, Smolarz JR, Stanley D, Jimenez C, Williams MD, Hanna EY, et al. Malignant head and neck paragangliomas: is there an optimal treatment strategy? *Head & neck oncology*. 2010;2:23.
181. Sisson JC, Shulkin BL, Esfandiari NH. Courses of malignant pheochromocytoma: implications for therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1073:505-11.
182. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(3):717-25.
183. Kimura N, Takekoshi K, Naruse M. Risk stratification on pheochromocytoma and paraganglioma from laboratory and clinical medicine. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(9):242.
184. Jimenez C, Rohren E, Habra MA, Rich T, Jimenez P, Ayala-Ramirez M, et al. Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Current oncology reports*. 2013;15(4):356-71.
185. Fonte JS, Robles JF, Chen CC, Reynolds J, Whatley M, Ling A, et al. False-negative (1)(2)(3)I-MIBG SPECT is most commonly found in SDHB-related pheochromocytoma or paraganglioma with high frequency to develop metastatic disease. *Endocrine-related cancer*. 2012;19(1):83-93.
186. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021.
187. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(4):2110-6.
188. Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan J, Mendenhall WM. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: a 35-year experience. *Head & neck*. 2008;30(11):1431-8.

189. Dupin C, Lang P, Dessard-Diana B, Simon JM, Cuenca X, Mazon JJ, et al. Treatment of head and neck paragangliomas with external beam radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;89(2):353-9.
190. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, Li G, Sughrue ME, Redmond K, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: a meta-analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(4):e497-502.
191. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *American journal of surgery*. 2000;179(3):212-5.
192. Grosse H, Schröder D, Schober O, Hausen B, Dralle H. The importance of high-dose alpha-receptor blockade for blood volume and hemodynamics in pheochromocytoma. *Der Anaesthetist*. 1990;39(6):313-8.
193. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4069-79.
194. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2002;16(3):359-69.
195. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World journal of surgery*. 2002;26(8):1037-42.
196. Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. *International surgery*. 2002;87(3):191-4.
197. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *British journal of anaesthesia*. 2004;92(4):512-7.
198. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol*. 1999;161(3):764-7.
199. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM, Bransome ED, Jr. Metyrosine and pheochromocytoma. *Archives of internal medicine*. 1997;157(8):901-6.
200. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia*. 2005;60(5):439-44.
201. Combemale F, Carnaille B, Tavernier B, Hautier MB, Thevenot A, Scherpereel P, et al. [Exclusive use of calcium channel blockers and cardioselective beta-blockers in the pre- and per-operative management of pheochromocytomas. 70 cases]. *Annales de chirurgie*. 1998;52(4):341-5.
202. McBride JF, Atwell TD, Charboneau WJ, Young WF, Jr., Wass TC, Callstrom MR. Minimally invasive treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: efficacy and safety of radiofrequency ablation and cryoablation therapy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011;22(9):1263-70.
203. Butz JJ, Weingarten TN, Cavalcante AN, Bancos I, Young WF, Jr., McKenzie TJ, et al. Perioperative hemodynamics and outcomes of patients on metyrosine undergoing resection of pheochromocytoma or paraganglioma. *International journal of surgery (London, England)*. 2017;46:1-6.
204. Lord MS, Augoustides JG. Perioperative management of pheochromocytoma: focus on magnesium, clevidipine, and vasopressin. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2012;26(3):526-31.
205. Memtsoudis SG, Swamidoss C, Psoma M. Anesthesia for adrenal surgery. *Adrenal Glands: Springer*; 2005. p. 287-97.
206. Araki S, Kijima T, Waseda Y, Komai Y, Nakanishi Y, Uehara S, et al. Incidence and predictive factors of hypoglycemia after pheochromocytoma resection. *International*

- journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2019;26(2):273-7.
207. Papaspyrou K, Mann WJ, Amedee RG. Management of head and neck paragangliomas: review of 120 patients. *Head & neck*. 2009;31(3):381-7.
208. Makeieff M, Raingard I, Alric P, Bonafe A, Guerrier B, Marty-Ane C. Surgical management of carotid body tumors. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(8):2180-6.
209. Foote RL, Pollock BE, Gorman DA, Schomberg PJ, Stafford SL, Link MJ, et al. Glomus jugulare tumor: tumor control and complications after stereotactic radiosurgery. *Head & neck*. 2002;24(4):332-8; discussion 8-9.
210. Jansen JC, van den Berg R, Kuiper A, van der Mey AG, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer*. 2000;88(12):2811-6.
211. Langerman A, Athavale SM, Rangarajan SV, Sinard RJ, Netterville JL. Natural history of cervical paragangliomas: outcomes of observation of 43 patients. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2012;138(4):341-5.
212. Power AH, Bower TC, Kasperbauer J, Link MJ, Oderich G, Cloft H, et al. Impact of preoperative embolization on outcomes of carotid body tumor resections. *Journal of vascular surgery*. 2012;56(4):979-89.
213. Tikkakoski T, Luotonen J, Leinonen S, Siniluoto T, Heikkila O, Paivansalo M, et al. Preoperative embolization in the management of neck paragangliomas. *The Laryngoscope*. 1997;107(6):821-6.
214. Kafie FE, Freischlag JA. Carotid body tumors: the role of preoperative embolization. *Annals of vascular surgery*. 2001;15(2):237-42.
215. Kollert M, Minovi AA, Draf W, Bockmuhl U. Cervical paragangliomas-tumor control and long-term functional results after surgery. *Skull base : official journal of North American Skull Base Society [et al]*. 2006;16(4):185-91.
216. Makiese O, Chibbaro S, Marsella M, Tran Ba Huy P, George B. Jugular foramen paragangliomas: management, outcome and avoidance of complications in a series of 75 cases. *Neurosurgical review*. 2012;35(2):185-94; discussion 94.
217. Huy PT, Kania R, Duet M, Dessard-Diana B, Mazon JJ, Benhamed R. Evolving concepts in the management of jugular paraganglioma: a comparison of radiotherapy and surgery in 88 cases. *Skull base : official journal of North American Skull Base Society [et al]*. 2009;19(1):83-91.
218. Forest JA, 3rd, Jackson CG, McGrew BM. Long-term control of surgically treated glomus tympanicum tumors. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2001;22(2):232-6.
219. Chino JP, Sampson JH, Tucci DL, Brizel DM, Kirkpatrick JP. Paraganglioma of the head and neck: long-term local control with radiotherapy. *American journal of clinical oncology*. 2009;32(3):304-7.
220. Morton RP, Stewart T, Dray MS, Farmilo W. A role for ipsilateral, selective neck dissection in carotid body tumours. *The Journal of laryngology and otology*. 2009;123(8):934-6.
221. Wegner RE, Rodriguez KD, Heron DE, Hirsch BE, Ferris RL, Burton SA. Linac-based stereotactic body radiation therapy for treatment of glomus jugulare tumors. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010;97(3):395-8.
222. Suárez C, Rodrigo JP, Bödeker CC, Llorente JL, Silver CE, Jansen JC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head & neck*. 2013;35(8):1195-204.

223. Kim JA, Elkon D, Lim ML, Constable WC. Optimum dose of radiotherapy for chemodectomas of the middle ear. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1980;6(7):815-9.
224. Paris J, Facon F, Thomassin JM, Zanaret M. Cervical paragangliomas: neurovascular surgical risk and therapeutic management. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery.* 2006;263(9):860-5.
225. Maturo S, Brennan J. Baroreflex failure: a rare complication of carotid paraganglioma surgery. *The Laryngoscope.* 2006;116(5):829-30.
226. Noda E, Ishikawa T, Maeda K, Inoue T, Amano R, Kubo N, et al. Laparoscopic resection of periadrenal paraganglioma: a report of 2 cases. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques.* 2008;18(3):310-4.
227. Tagaya N, Suzuki N, Furihata T, Kubota K. Laparoscopic resection of a functional paraganglioma in the organ of Zuckerkandl. *Surgical endoscopy.* 2002;16(1):219.
228. Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, et al. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol.* 1998;160(2):330-4.
229. Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, Ramnani DM, Sebo TJ, Neumann RM, et al. Paraganglioma of the urinary bladder: can biologic potential be predicted? *Cancer.* 2000;88(4):844-52.
230. Breen W, Bancos I, Young WF, Jr., Bible KC, Laack NN, Foote RL, et al. External beam radiation therapy for advanced/unresectable malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Advances in radiation oncology.* 2018;3(1):25-9.
231. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, Kromann-Andersen B, Horn T, Christensen NJ, et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas - the importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(2):111-9.
232. Noda T, Nagano H, Miyamoto A, Wada H, Murakami M, Kobayashi S, et al. Successful outcome after resection of liver metastasis arising from an extraadrenal retroperitoneal paraganglioma that appeared 9 years after surgical excision of the primary lesion. *International journal of clinical oncology.* 2009;14(5):473-7.
233. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism.* 2007;3(2):92-102.
234. Strajina V, Dy BM, Farley DR, Richards ML, McKenzie TJ, Bible KC, et al. Surgical Treatment of Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: Retrospective Case Series. *Annals of surgical oncology.* 2017;24(6):1546-50.
235. Ellis RJ, Patel D, Prodanov T, Sadowski S, Nilubol N, Adams K, et al. Response after surgical resection of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: can postoperative biochemical remission be predicted? *J Am Coll Surg.* 2013;217(3):489-96.
236. Adjalle R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme.* 2009;41(9):687-96.
237. Huang KH, Chung SD, Chen SC, Chueh SC, Pu YS, Lai MK, et al. Clinical and pathological data of 10 malignant pheochromocytomas: long-term follow up in a single institute. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2007;14(3):181-5.

238. Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, Nathanson KL, Cohen DL, Pryma D, et al. External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with ¹³¹I-MIBG. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2012;44(5):405-10.
239. Tanaka S, Ito T, Tomoda J, Higashi T, Yamada G, Tsuji T. Malignant pheochromocytoma with hepatic metastasis diagnosed 20 years after resection of the primary adrenal lesion. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 1993;32(10):789-94.
240. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, Hikmat J, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine [¹³¹I-mIBG]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(1):47-60.
241. Rose B, Matthay KK, Price D, Huberty J, Klencke B, Norton JA, et al. High-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer*. 2003;98(2):239-48.
242. Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. ¹³¹I-MIBG therapy in metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(4):725-33.
243. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *Journal of endocrinological investigation*. 1997;20(11):648-58.
244. Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So*. 2008;52(4):334-40.
245. van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, Feelders RA, de Herder WW, et al. Effects of therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(10):1599-606.
246. Kau R, Arnold W. Somatostatin receptor scintigraphy and therapy of neuroendocrine (APUD) tumors of the head and neck. *Acta oto-laryngologica*. 1996;116(2):345-9.
247. Plouin PF, Bertherat J, Chatellier G, Billaud E, Azizi M, Grouzmann E, et al. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with phaeochromocytoma: a placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;42(3):289-94.
248. Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008;113(8):2020-8.
249. Patel SR, Winchester DJ, Benjamin RS. A 15-year experience with chemotherapy of patients with paraganglioma. *Cancer*. 1995;76(8):1476-80.
250. O'Kane GM, Ezzat S, Joshua AM, Bourdeau I, Leibowitz-Amit R, Olney HJ, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial. *British journal of cancer*. 2019;120(12):1113-9.
251. Plouin P, Amar L, Dekkers O, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo A, Lenders J, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term

- follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *European journal of endocrinology*. 2016;174(5):G1-G10.
252. Hamidi O, Young WF, Jr., Iniguez-Ariza NM, Kittah NE, Gruber L, Bancos C, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(9):3296-305.
253. van der Harst E, de Herder W, de Krijger R, Bruining H, Bonjer J, Lamberts S, et al. The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. *European Journal of Endocrinology*. 2002.
254. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo A-P, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;44(05):385-9.
255. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders J, Djadi-Prat J, Plouin P-F, Steichen O. Recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175:R135-R45.
256. Harari A, Inabnet III WB. Malignant pheochromocytoma: a review. *The American journal of surgery*. 2011;201(5):700-8.
257. Korevaar TI, Grossman AB. Pheochromocytomas and paragangliomas: assessment of malignant potential. *Endocrine*. 2011;40(3):354-65.
258. Feng F, Zhu Y, Wang X, Wu Y, Zhou W, Jin X, et al. Predictive factors for malignant pheochromocytoma: analysis of 136 patients. *The Journal of urology*. 2011;185(5):1583-90.
259. O'Riordain DS, Young Jr WF, Grant CS, Carney JA, Van Heerden JA. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World journal of surgery*. 1996;20(7):916-22.
260. Agarwal A, Mehrotra PK, Jain M, Gupta SK, Mishra A, Chand G, et al. Size of the tumor and pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS): can they predict malignancy? *World journal of surgery*. 2010;34(12):3022-8.
261. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocrine pathology*. 2005;16(1):23-32.
262. Kulkarni MM, Khandeparkar SGS, Deshmukh SD, Karekar R, Gaopande VL, Joshi AR, et al. Risk stratification in paragangliomas with PASS (Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score) and immunohistochemical markers. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(9):EC01.
263. Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(5):551-66.
264. Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Coleman J, Fong Y, et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery*. 2008;143(6):759-68.
265. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, DeLellis RA, de Krijger R, van Nederveen F, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(4):599-608.

266. de Wailly P, Oragano L, Radé F, Beaulieu A, Arnault V, Levillain P, et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbeck's archives of surgery*. 2012;397(2):239-46.
267. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, Itagaki E, Katabami T, Kakoi N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(3):405-14.
268. Clarke MR, Weyant RJ, Watson CG, Carty SE. Prognostic markers in pheochromocytoma. *Hum Pathol*. 1998;29(5):522-6.
269. Parisien-La Salle S, Provençal M, Bourdeau I. Chromogranin A in a Cohort of Pheochromocytomas and Paragangliomas: Usefulness at Diagnosis and as an Early Biomarker of Recurrence. *Endocrine Practice*. 2021.
270. Pinato DJ, Ramachandran R, Toussi ST, Vergine M, Ngo N, Sharma R, et al. Immunohistochemical markers of the hypoxic response can identify malignancy in pheochromocytomas and paragangliomas and optimize the detection of tumours with VHL germline mutations. *British journal of cancer*. 2013;108(2):429-37.
271. Lee H, Jeong S, Yu Y, Kang J, Sun H, Rhee J-K, et al. Risk of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in SDHx mutation carriers: a systematic review and updated meta-analysis. *Journal of medical genetics*. 2020;57(4):217-25.
272. Neumann HP, Pawlu C, Pęczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *Jama*. 2004;292(8):943-51.
273. Wilzén A, Rehammar A, Muth A, Nilsson O, Tešan Tomić T, Wängberg B, et al. Malignant pheochromocytomas/paragangliomas harbor mutations in transport and cell adhesion genes. *International journal of cancer*. 2016;138(9):2201-11.
274. Bechmann N, Moskopp ML, Ullrich M, Calsina B, Wallace PW, Richter S, et al. HIF2 α supports pro-metastatic behavior in pheochromocytomas/paragangliomas. *Endocrine-related cancer*. 2020;27(11):625-40.
275. Tomić TT, Olausson J, Rehammar A, Deland L, Muth A, Ejeskär K, et al. MYO5B mutations in pheochromocytoma/paraganglioma promote cancer progression. *PLoS genetics*. 2020;16(6):e1008803.
276. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*: Elsevier Health Sciences; 2012.
277. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-related cancer*. 2007;14(3):569-85.
278. Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades. *Journal of surgical oncology*. 2013;107(6):659-64.
279. Goldstein RE, O'Neill Jr JA, Holcomb III GW, Morgan III WM, Neblett III WW, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Annals of surgery*. 1999;229(6):755.
280. Nguyen HH, Proye CA, Carnaille B, Combemale F, Pattou FN, Huglo D. Tumour size: the only predictive factor for 131I MIBG uptake in pheochromocytoma and paraganglioma. *Australian and New Zealand journal of surgery*. 1999;69(5):350-3.
281. Koh J-M, Ahn SH, Kim H, Kim B-J, Sung T-Y, Kim YH, et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187398.
282. Wachtel H, Hutchens T, Baraban E, Schwartz LE, Montone K, Baloch Z, et al. Predicting Metastatic Potential in Pheochromocytoma and Paraganglioma: A

- Comparison of PASS and GAPP Scoring Systems. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(12):e4661-e70.
283. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(19):1459-66.
284. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EM, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *The lancet oncology*. 2009;10(8):764-71.
285. Kimura N. A pathologist's view: molecular profiles for diagnosing pheochromocytomas and paragangliomas. *International Journal of Endocrine Oncology*. 2015;2(3):193-200.
286. Ayala-Ramirez M, Callender GG, Kupferman ME, Rich TA, Chuang HH, Trent J, et al. Paraganglioma syndrome type 1 in a patient with Carney–Stratakis syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(2):110-5.
287. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM, et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11):4505-9.
288. McNicol AM. Histopathology and immunohistochemistry of adrenal medullary tumors and paragangliomas. *Endocrine pathology*. 2006;17(4):329-36.
289. Van Slycke S, Caiazzo R, Pigny P, Cardot-Bauters C, Arnalsteen L, D'Herbomez M, et al. Local-regional recurrence of sporadic or syndromic abdominal extra-adrenal paraganglioma: incidence, characteristics, and outcome. *Surgery*. 2009;146(6):986-92.
290. Kimura N, Togo A, Sugimoto T, Nata K, Okamoto H, Nagatsu I, et al. Deficiency of phenylethanolamine N-methyltransferase in norepinephrine-producing pheochromocytoma. *Endocrine pathology*. 1996;7(2):131-6.
291. Ciftci AO, Tanyel FC, Şenocak ME, Büyükpamukçu N. Pheochromocytoma in children. *Journal of pediatric surgery*. 2001;36(3):447-52.
292. Pierre C, Agopianz M, Brunaud L, Battaglia-Hsu S-F, Max A, Pouget C, et al. COPPS, a composite score integrating pathological features, PS100 and SDHB losses, predicts the risk of metastasis and progression-free survival in pheochromocytomas/paragangliomas. *Virchows Archiv*. 2019;474(6):721-34.
293. Schovaneck J, Martucci V, Wesley R, Fojo T, Del Rivero J, Huynh T, et al. The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study. *BMC cancer*. 2014;14(1):1-9.
294. Parasiliti-Caprino M, Lucatello B, Lopez C, Burrello J, Maletta F, Mistrangelo M, et al. Predictors of recurrence of pheochromocytoma and paraganglioma: a multicenter study in Piedmont, Italy. *Hypertension Research*. 2020;43(6):500-10.
295. John H, Ziegler WH, Hauri D, Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology*. 1999;53(4):679-83.
296. Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003;305(3):800-11.
297. Zelinka T, Musil Z, Dušková J, Burton D, Merino MJ, Milosevic D, et al. Metastatic pheochromocytoma: does the size and age matter? *European journal of clinical investigation*. 2011;41(10):1121-8.

298. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. The value of histological algorithms to predict the malignancy potential of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas—A meta-analysis and systematic review of the literature. *Cancers*. 2019;11(2):225.
299. Cheung VK, Gill AJ, Chou A. Old, new, and emerging immunohistochemical markers in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine pathology*. 2018;29(2):169-75.
300. Wang Y, Li M, Deng H, Pang Y, Liu L, Guan X. The systems of metastatic potential prediction in pheochromocytoma and paraganglioma. *American journal of cancer research*. 2020;10(3):769.
301. Cho YY, Kwak MK, Lee S-E, Ahn SH, Kim H, Suh S, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery*. 2018;164(3):511-7.
302. Elder EE, Xu D, Höög A, Enberg U, Hou M, Pisa P, et al. KI-67 and hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Modern pathology*. 2003;16(3):246-55.
303. Nagura S, Katoh R, Kawaoi A, Kobayashi M, Obara T, Omata K. Immunohistochemical estimations of growth activity to predict biological behavior of pheochromocytomas. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1999;12(12):1107-11.
304. Benn DE, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1–5. *Endocrine-related cancer*. 2015;22(4):T91-T103.
305. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard Sv, Silvera Sp, Bertherat Jrm, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(10):3822-8.

11. ANEXOS

11.1. ANEXO 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACION DE PRUEBAS GENETICAS DIAGNOSTICAS

Solicitamos su consentimiento para:

1.- Realizar pruebas genéticas de laboratorio en muestras biológicas de **sangre** cuya finalidad es diagnosticar si está afectado o es portador de **Paraganglioma hereditario o síndrome familiar de paraganglioma**.

2.- Dichas pruebas serán realizadas en el **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

3.- Únicamente el personal sanitario debidamente autorizado por el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca podrá acceder a los datos personales y a los resultados de las pruebas genéticas.

4.- El facultativo que le solicita estas pruebas adquiere el compromiso de suministrarle información acerca del objeto de los análisis y facilitarle el asesoramiento genético.

5.- En las pruebas, podría ser que se encontrase información no directamente relacionada con el objeto de los análisis y usted puede decidir si desea o no que se le comunique.

6.- La información obtenida puede ser relevante también para sus familiares y en este caso le explicaremos el porqué de la conveniencia de que la conozcan. Es decisión personal suya informarles-algo que nosotros le recomendamos con el fin de que, si ellos lo desean, puedan acudir a una consulta especializada en genética donde le informarán sobre su riesgo personal y sus opciones de salud en el futuro.

7.- Una vez finalizados los análisis, los datos obtenidos y las muestras excedentes se guardarán en el **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por el interés que pueden tener para satisfacer futuras necesidades asistenciales de usted y sus familiares. **Le presentaremos así mismo otro consentimiento informado** para saber si otorga su autorización para utilizarlas con finalidades de **investigación biomédica**.

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y otorga su consentimiento para realizar las pruebas genéticas en los términos antes explicados, por favor firme a continuación este **consentimiento informado en sentido afirmativo: Yo.....**

(paciente/padre o madre del paciente/custodio legal del paciente(nombre y dos apellidos)

declaro que he sido informado que.....(nombre

de la persona a quien se le toma la muestra) podría estar afectado/a o ser portador/a de una alteración genética, y que el diagnóstico se basa en los resultados de las pruebas genéticas de laboratorio.

Doy consentimiento para realizar dichas pruebas genéticas en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y en caso necesario, en otros laboratorios designados por el mismo para ayudar al proceso diagnóstico

Fecha: en, a.....de.....de 20....

Firma

Nombre del paciente, padre, madre o custodio legal

Sr./Sra.

DNI:

Firma

Profesional autorizado que solicita el consentimiento. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Sr./Sra.

DNI:

CONSENTIMIENTO PARA GUARDAR Y DISPONER DEL MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA REALIZAR INVESTIGACION BIOMEDICA

Solicitamos su consentimiento para guardar y disponer del material biológico excedente para realizar investigación biomédica, sin que este hecho le cause molestias adicionales. Las investigaciones irán dirigidas a estudiar **las bases moleculares de los paragangliomas o síndromes familiares de paragangliomas con la finalidad de contribuir a la mejora de su conocimiento, prevención y/o tratamiento**. Este material biológico pasará a formar parte de las colecciones de muestras biológicas del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de acuerdo con los requisitos de la ley 14/2007 de Investigación Biomédica y Real Decreto 17/16/2011 de 18 de noviembre. La investigación se realizará en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y en aquellas otras instituciones de investigación colaboradoras. Todo investigador que solicite la utilización de muestras para cualquier estudio de investigación deberá disponer de la aprobación previa del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para la realización del mismo. **La identificación de las muestras en las colecciones será codificada. Los datos personales que se recojan serán siempre confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.** Los datos que nos proporcione pasarán a formar parte del fichero de la Colección y serán tratados y cedidos con las finalidades indicadas en este documento. **Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación del fichero, obtener información sobre el uso de sus muestras, así como revocar este consentimiento en cualquier momento y sin necesidad de indicar motivo alguno**, dirigiéndose al Responsable de las Colecciones del **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

La cesión de muestras que usted realiza es gratuita y altruista, por ello no obtendrá retribución económica alguna ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales como resultado de las investigaciones realizadas.

Si de la investigación con sus muestras se obtuviera información relevante para su salud o la de sus familiares, el Comité de Ética de la Investigación habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información. A efectos de un eventual contacto se utilizarán los datos que figuren en su historia clínica. No obstante, **se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los resultados de la investigación en los que hayan sido utilizadas sus muestras**. Si no desea que sus muestras biológicas sobrantes sean utilizadas para la investigación médica en los términos señalados, ello en ningún caso supondrá perjuicio alguno para usted ni repercutirá negativamente en el cuidado asistencial que Usted recibirá.

Autorizo la utilización de material biológico sobrante para investigación biomédica

SI NO

Autorizo ser informado de los datos relevantes derivados de la investigación

SI NO

Autorizo ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras adicionales

SI NO

Fecha: en.....,a..... de.....de20....

Firma

Nombre del paciente, padre, madre o custodio legal

Sr./Sra.

DNI.

Firma

Profesional autorizado que solicita el consentimiento

Sr./Sra.

DNI.

Por favor, pregunte al personal sanitario responsable que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación a este consentimiento.

Asimismo, **puede comentar sus dudas con su médico** o con el **Centro de Bioquímica y Genética Clínica** que le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Muchas gracias por su colaboración.

Centro de Bioquímica y Genética Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

11.2. ANEXO 2.



Arrixaca
**Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"**
Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Antonio Piñero Madrona, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,

INFORMA

Se ha recibido para evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, el siguiente estudio:

Título: Manejo diagnóstico-terapéutico de los paragangliomas. Despistaje familiar y estudio genético.

Investigador: Dr. Antonio Ríos Zambudio

Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Nº Registro: NE-2018-10-2-HCUVA

Tras la revisión de la documentación, consideramos que dadas las características del estudio de referencia, éste no plantea problemas éticos para su realización y no requiere evaluación por parte de este CEIC

Murcia, 29 de octubre de 2018

Fdo. Antonio Piñero Madrona



