

Mutación del gen SDHD en población mexicana con tumor del cuerpo carotídeo

SDHD gene mutation in Mexican population whit carotid body tumor

María Elizabeth Enríquez-Vega^{1*}, Jimena Gabriela Muñoz-Paredes¹, Alfonso Cossío-Zazueta², Yam Ontiveros-Carlos³, Ernesto Pacheco-Pittaluga¹ y Héctor Bizueto-Rosas¹

¹Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Especialidades; ²División de Cirugía; ³División de Genética. Hospital General Centro Médico la Raza IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La mutación p81L del gen SDHD (11q23) se encuentra presente en el 6-36% de los pacientes con tumores del cuerpo carotídeo (TCC) esporádicos y hasta en el 80% de los que presentan TCC familiares. En los EE.UU. se usa como método de cribado para TCC. **Método:** Se incluyeron 25 pacientes consecutivos operados de resección de TCC entre enero de 2010 y junio de 2015. Se les tomó muestra sanguínea venosa que se sometió a reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para identificar la mutación p81L del gen SDHD (11q23). La información se analizó con estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y dispersión. **Resultados:** Del grupo en estudio, el 92% eran mujeres, la edad promedio era de 55.5 años y el 52% tenían tumor Shamblyn tipo II. El lugar de residencia más frecuente fue la Ciudad de México. El 8% presentaban antecedentes familiares, el 20% tumor bilateral y el 16% presentaron un tumor en otra región. Se encontró la mutación p81L del gen SDHD (11q23) en el 16% de los pacientes de forma heterocigota. **Conclusiones:** La mutación p81L del gen SDHD se encuentra presente en la población mexicana en un grado más elevado que lo reportado en los EE.UU., lo que podría explicar la alta incidencia en nuestro medio.

PALABRAS CLAVE: Tumor del cuerpo carotideo. Gen SDHD. Mutación p81L.

Abstract

Introduction: Among the U.S. population, the p81L SDHD (11q23) gene mutation is present in 6-36% of patients with sporadic carotid body tumor (CBT), but in familial cases is high as 80%. That is why the P81L mutation is used as a screening method for carotid body tumor in the U.S. **Methods:** We included 25 patients who underwent resection of a CBT from January 2010 to June 2015. After informed consent, a blood sample was taken for genetic testing on real-time polymerase chain reaction, in order to identify p81L mutation in the SDHD gene. The information was analyzed with descriptive statistics, using central tendency and description measures. **Results:** In our group, 92% were females, a mean age of 55.5 years, and 52% were Shamblyn type II. The most common place of residence was Mexico City, 8% of the patients had family history, about 20% of the patients had a contralateral tumor and 16% had antecedent of another kind of tumor, 4 (16%) p81L SDHD gene mutations were detected, all of them were heterozygous. **Conclusions:** The p81L mutation in the SDHD gene was found in the Mexican population in higher grade than in the U.S. population, which explain the high incidence of this pathology in our country, but we need more studies about this subject.

KEY WORDS: Carotid body tumor. SDHD gene. p81L mutation.

Correspondencia:

*María Elizabeth Enríquez-Vega

Seris y Zaachila, s/n

Col. La Raza, Del. Azcapotzalco

C P. 02990, Ciudad de México, México

E-mail: elisa_angio@yahoo.com

Fecha de recepción: 02-12-2017

Fecha de aceptación: 14-02-2018

DOI://dx.doi.org/10.24875/CIRU.M18000014

Cir Cir. 2018;86:38-42

Disponible en PubMed

www.cirugiyacirujanos.com

Introducción

El tumor de cuerpo carotídeo (TCC), también conocido como paraganglioma, quimiodectoma y *glomus* carotídeo, es un tumor procedente del ectodermo de la cresta neural, y se clasifica en cromafín y no cromafín.

Las células cromafines tienen la capacidad de producir catecolaminas, y se localizan desde la base del cráneo hasta el piso pélvico. Los paragangliomas de células cromafines son extremadamente raros, con una incidencia del 0.03%¹⁻³.

La localización más común de los paragangliomas es el cuerpo carotídeo, donde representan el 65% de todos los paragangliomas. Pueden localizarse con menor frecuencia en la vena yugular y el nervio vago⁴. El cuerpo carotídeo es un quimiorreceptor subadventicial situado en la bifurcación de la arteria carótida primitiva en su cara posteromedial; los tumores derivados de este tejido son muy vascularizados^{1,3-6}.

De acuerdo con la clasificación de Shamblin, los TCC se diferencian en tres grupos anatómicos según su tamaño y su dificultad técnica quirúrgica⁷:

- Tipo I: tumores relativamente pequeños, mínimamente adheridos en la cara medial de los vasos carotídeos. Su extirpación quirúrgica es sencilla.
- Tipo II: involucran y rodean a las arterias carótidas interna y externa, pero no rebasan sus límites externos.
- Tipo III: son tumores muy grandes que engloban a las arterias carótidas, se extienden más allá de sus límites laterales y pueden infiltrar la base del cráneo. Involucran también diferentes nervios a nivel del cuello y pueden llegar a requerir interposición de injerto con resección en bloque.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, aunque otra opción terapéutica en los TCC de gran tamaño es la embolización previa al procedimiento quirúrgico; no son radiosensibles⁸.

La relación hombre/mujer reportada en la literatura anglosajona es en promedio de 1:1.9; sin embargo, en Latinoamérica es mucho más frecuente en las mujeres, con una proporción de hasta 1:11^{3,5,6}.

La incidencia reportada de este tumor en Latinoamérica es de las más altas. En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional (CNM) Siglo XXI se han reportado 98 casos en 20 años⁶; en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, 92 casos en 25 años⁹; y en el Instituto Nacional de Cancerología, 66 casos en 20 años¹⁰. En Bolivia, se han tratado 333 pacientes en 35 años⁵.

La altitud de residencia por arriba de 1500 m sobre el nivel del mar es un factor de riesgo conocido para hipoxia crónica, que condiciona hipertrofia del cuerpo carotídeo. El TCC es común en los habitantes de ciudades que se localizan a grandes altitudes sobre el nivel del mar, y los casos pueden ser esporádicos o familiares^{3,11}.

Reportes recientes han encontrado mutaciones genéticas hasta en un tercio de los pacientes que presentan paragangliomas. Los genes más involucrados son SDHD (PGL1), SDHB (PGL4) y SDHC (PGL3)¹²⁻¹⁴.

Los genes SDH participan en la fosforilación oxidativa, la señalización y la detección del oxígeno, que forman parte del complejo II mitocondrial (también conocido como óxido-reductasa succinato-ubiquinona)^{12,14}. El SDHD en el cromosoma 11q23 es el que más frecuentemente se ha asociado a la patogénesis de los paragangliomas de cabeza y cuello, mientras que el SDHB en el cromosoma 1p35-36 se ha asociado con malignidad o presencia de paragangliomas extraadrenales¹³⁻¹⁵. En los EE.UU., el 9% de los casos tienen un componente familiar, mientras que en Holanda este llega a ser hasta el 50%¹⁶.

El gen SDHD se compone de cuatro exones y codifica una proteína de 159 aminoácidos. Su función es codificar la subunidad de anclaje para la unión de ubiquinona, para que los electrones se transfieran desde los grupos hierro-azufre dentro de la subunidad SDHB. Su mutación lleva a la aparición del síndrome de paraganglioma¹². Se han descrito hasta 26 mutaciones diferentes en el gen SDHD relacionadas con la aparición de paragangliomas en la cabeza y el cuello, siendo la de mayor frecuencia una delección en el cromosoma 11q, más importante en las formas familiares (86%) que en las no familiares (22%)¹²⁻¹⁴. La aparición familiar es de tipo autosómico dominante, con mayor susceptibilidad al ser heredada del padre, por lo que se considera como impronta materna¹³. En Holanda, los paragangliomas familiares en la cabeza y el cuello se han relacionado con mutaciones en L139P y D92Y¹⁶, y en los EE.UU. se han visto con mayor incidencia mutaciones en P81L y R38X^{13,14}, lo que ha hecho que la mutación P81L se use como método de cribado para paragangliomas familiares de cabeza y cuello, en los que la mutación en el gen SDHD se presenta en un 50% de los casos, siendo un 20% de ellos provocados por mutaciones en SDHB y sin observar mutaciones en el gen SDHC. En paragangliomas esporádicos de cabeza y cuello se ha visto también un papel importante de las mutaciones del complejo II; en Holanda, hasta un 36% de los

pacientes presentan la mutación, mientras que en los EE.UU. se ha visto solo en un 8% de los pacientes, y de estos en un 5% del gen SDHD y en un 3% del gen SDHB^{11,14,16}.

Un gen es una parte muy pequeña de cualquier cromosoma. El fragmento de DNA que contiene el gen de interés se identifica mediante una propiedad clave que lo distingue de otros fragmentos de DNA: su secuencia. Si se conoce al menos una parte de la secuencia del segmento de DNA que debe clonarse, el número de copias de este segmento de DNA puede ser amplificado por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{17,18}.

La PCR fue desarrollada por Kary B. Mullis en 1987 y tiene como función amplificar un segmento de DNA usando DNA polimerasa y dos oligonucleótidos específicos. Es un proceso cíclico en el que se desnaturalizan mediante calor ambas cadenas de DNA, posteriormente se alinean pequeños segmentos de oligonucleótidos en una cadena de DNA y con la ayuda de la DNA polimerasa se sintetiza una nueva cadena, llevándose este proceso en diferentes ciclos para amplificar la secuencia. La PCR tiene suficiente sensibilidad como para detectar y amplificar una sola molécula de DNA en casi cualquier tipo de muestra, como sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, frotis bucal, etc. Tiene uso en arqueología, paleontología, medicina forense, epidemiología, diagnóstico prenatal y una amplia variedad de patologías; en este caso se utilizará para la detección de una mutación^{18,19}.

El objetivo de este estudio es conocer si la mutación p81L en el gen SDHD (11q23) se encuentra presente en pacientes operados de resección de TCC en nuestra población.

Método

Se realizó un estudio observacional y transversal. De la base de datos se identificaron 144 pacientes operados de resección de TCC con confirmación histopatológica de enero de 2010 a junio de 2015. Se eligieron 25 que aceptaron la toma de muestra sanguínea mediante la firma de consentimiento informado. La sangre venosa se procesó en el laboratorio de genética del hospital y se realizó PCR en tiempo real mediante un sistema automatizado, buscando la mutación p81L en el gen SDHD. Dicho sistema genera una onda mediante la cual es posible conocer la secuencia silvestre (lo que corresponde a un genotipo normal) y la secuencia en caso de mutación (lo que corresponde a genotipo patológico), ya sea en estado

homocigoto o heterocigoto. Los resultados se analizaron con estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y dispersión con el paquete estadístico SPSS.

Es necesario considerar que, al tratarse de una búsqueda de mutaciones ya reportadas en otras poblaciones, que afectan a dominios específicos de la proteína con un fenotipo patológico característico y que por ende no corresponde a polimorfismos, no es necesario considerar controles.

Resultados

Se incluyeron 25 pacientes, 23 de sexo femenino (92%), con una relación mujer/hombre de 11.5:1. La edad promedio era de 55.5 años (rango: 28-81 años).

De acuerdo con la clasificación de Shamblyn, el 8% de los TCC en nuestra serie fueron de tipo I, el 52% de tipo II y el 40% de tipo III; de estos últimos, un caso ameritó embolización del tumor previo a su resección.

El lugar de residencia más frecuente fue Ciudad de México, seguido por Estado de México, Toluca, Zacatecas, Puebla y Guadalajara (Tabla 1).

El 8% (2 casos) de los pacientes tenían antecedentes familiares de TCC (un caso su padre y otro su hermano); el 92% presentaron TCC esporádico.

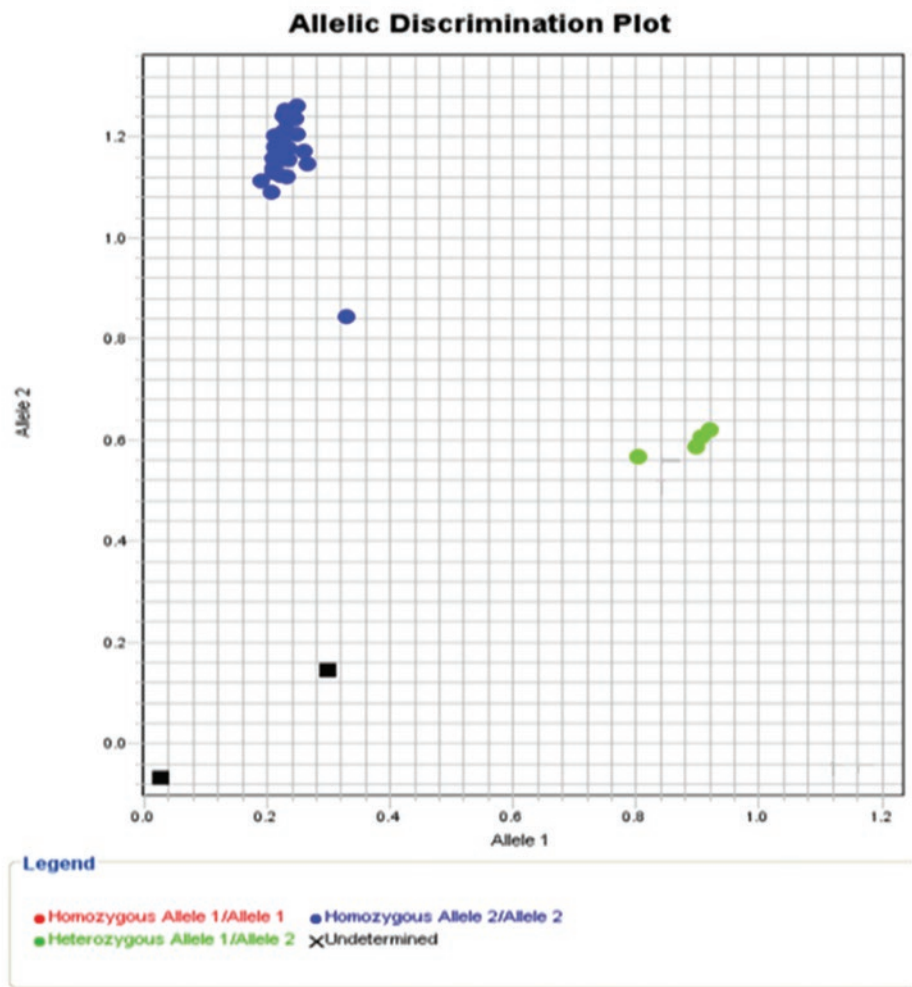
En el 20% (5 casos) el TCC fue bilateral, el 16% (4 casos) presentaron un tumor en otra región (siendo todos benignos, en tiroides, mama, colon y ovario), y en ningún caso se asoció a otro tipo de paraganglioma.

Se encontró la mutación p81L en el gen SDHD (11q23) en el 16%, siendo la mutación en los cuatro casos heterocigota; en 19 pacientes se encontró un estado homocigoto para la variante normal del gen, y en dos pacientes no fue posible determinar el genotipo con la secuencia utilizada para el análisis (Fig. 1).

Discusión

La hipoxia a la cual se ven sometidos los pacientes que habitan en lugares con una altitud por arriba de 1500 m sobre el nivel del mar es un factor de riesgo conocido. En el caso de nuestro estudio, todos los pacientes han vivido en ciudades por arriba de los 1500 m durante toda su vida, y la mayoría (64%) viven en Ciudad de México. Solo dos pacientes (8%) tuvieron antecedente familiar, por lo que el 92% se catalogaron como esporádicos.

Se decidió buscar la mutación P81L ya que esta se usa como método de cribado para paragangliomas



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

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

Figura 1. Relación de pacientes con la mutación p81L en el gen SDH.

Tabla 1. Altitud del lugar de residencia de pacientes con tumor de cuerpo carotídeo.

Población	Altura (m) ts	N.º pacientes
Ciudad de México	2240	16
Estado de México	2670	13
Toluca	2600	2
Zacatecas	2496	2
Puebla	2147	2
San Luis Potosí	1860	1
Guadalajara	1570	1

familiares de cabeza y cuello en los EE.UU.¹⁴ y por ser esta población más cercana a la nuestra, aunque no necesariamente representativa de variantes genéticas similares, por lo cual el hecho de realizar el presente estudio brinda conocimiento de un grupo étnico más en el estudio de este tipo de tumoraciones.

El 16% tenía antecedente de tumoración de otra índole, pero en ninguno de estos pacientes se detectó la mutación p81L.

La mutación p81L estuvo presente en 16% del total de nuestros pacientes, siendo la incidencia más alta que en la población de los EE.UU., donde se reporta un 8%. Todos los pacientes fueron heterocigotos para la mutación, lo que representa un 50% de probabilidades de heredar la mutación sus hijos.

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

Encontrar una diferencia con lo reportado en otros países respecto a la presencia de la mutación P81L y su asociación con el desarrollo de paragangliomas en un grupo de población mexicana brinda conocimiento nuevo, y abre la oportunidad de nuevas investigaciones para conocer si de forma genómica existe alguna variabilidad específica de la población mexicana que facilite el desarrollo y la detección oportuna de los paragangliomas.

Conclusión

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

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del mismo. Este estudio se llevó a cabo en el IMSS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con respecto a este artículo.

Bibliografía

1. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg*. 1971;122:732-9.
2. Glenn MM, Virendra IP. Carotid Artery. Carotid body tumors and other disorders. En: Cronenwett J, Johnston W, editores. *Rutherford's Vascular surgery*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1598-614.
3. Rodríguez CS, López GJ, Labastida AS. Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck*. 1998;20:374-8.
4. Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Gary JC, Bradley PJ, Devaney KO, et al. Paragangliomas of the head and neck. *Oral Oncol*. 2004;40:563-75.
5. Balcazar A, López C, Soto I. Tumor del cuerpo carotídeo de altura. Revisión de 35 años. Conceptos actuales, manejo de 333 tumores y nueva clasificación. *Técnicas endovasculares*. 2011;XIV:3927-39.
6. Torres PF, Gómez AF, Guzmán PC, Mendoza PJ, Labastida AS. Carotid body tumor. Analysis of 96 cases. *Rev Invest Clin*. 1991;43:119-23.
7. Luna OK, Rascon OM, Villavicencio VV, Herrera GA. Does Shamblin's classification predict postoperative morbidity in carotid body tumors? A proposal to modify Shamblin's classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263:171-5.
8. 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;24:423-31.
9. Martínez C, Sánchez B, Arriola H, Laven R, Bacelis R. Paragangliomas carotídeo, yugulares y aórticos. Experiencia de 25 años. *Angiología*. 2005;33(4):110-3.
10. Luna K, Rascon M, Villavicencio V, Granados G, Herrera G. Carotid body tumors: review of a 20-year experience. *Oral Oncology*. 2005;41:56-61.
11. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglioma. *J Med Genet*. 2002;39:617-22.
12. Fishbein L, Nathanson K. Pheochromocytoma and paraganglioma understanding the complexities of genetic background. *Cancer Genetics*. 2012;201:1-11.
13. Sevilla MA, Hermesen MA, Weiss MM, Grimbergen A, Balbín M, Llorente JL, et al. Chromosomal changes in sporadic and familial head and neck paragangliomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:724-9.
14. Mhatre AN, Li Y, Feng L, Gasperin A, Lalwan AK. SDHB, SDHC and SDHD mutation screen in sporadic and familial head and neck paragangliomas. *Clin Genet*. 2004;66:461-6.
15. Bikhazi PH, Messina L, Mhatre AN, Goldstein JA, Lalwani AK. Molecular pathogenesis in sporadic head and neck paraganglioma. *Laryngoscope*. 2000;110:1346-8.
16. Taschner PE, Jansen JC, Baysal BE, Bosch A, Rosenberg EH, Bröcker-Vriends AH, et al. Nearly all hereditary paragangliomas in the Netherlands are caused by two founder mutations in the SDHD gene. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;31:274-81.
17. Eng C, Kiuru M, Fernández A, Lauri A. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:193-202.
18. Boehm CD. Use of polymerase chain reaction for diagnosis of inherited disorders. *Clin Chem*. 1989;35:1843-8.
19. Fruhmant J, Geigl JB, Konstantiniuk P, Cohnert TU. Paraganglioma of the carotid body: treatment strategy and SDH-gene mutations. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45:431-6.