



ARTÍCULO ORIGINAL

Paragangliomas de cabeza y cuello: experiencia en 126 pacientes con 162 tumores



Ricardo José González- Orús Álvarez- Morujo*, Miguel Ángel Arístegui Ruiz, Julia da Costa Belisario, Tomás Martínez Guirado y Bartolomé Scola Yurrita

Servicio de ORL, Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid, España

Recibido el 7 de agosto de 2014; aceptado el 21 de noviembre de 2014
Disponible en Internet el 29 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Paraganglioma de cabeza y cuello;
Paraganglioma multicéntrico;
Abordaje quirúrgico;
Tratamiento

Resumen

Introducción: Los paragangliomas de cabeza y cuello son tumores infrecuentes de naturaleza neuroendocrina. El objetivo de nuestro estudio es mostrar nuestra experiencia en el manejo de estos tumores.

Métodos: Estudio retrospectivo de paragangliomas cervicocefálicos diagnosticados entre 1978-2014. En total fueron 126 pacientes con 162 tumores. Entre los tumores analizados se incluyeron 88 paragangliomas yugulotimpánicos (54,3%), 53 carotídeos (32,7%) y 21 vagales (12,9%).

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 53,1 años; 87 pacientes eran mujeres (69,1%), y 39 varones (30,9%). La multicentricidad estuvo presente en 24 pacientes (19,1%). Se encontraron mutaciones genéticas germinales en el 50% de los pacientes analizados, siendo SDHD y SDHB las más frecuentes. Se intervinieron quirúrgicamente 72 paragangliomas aislados: 9 carotídeos, 21 timpánicos, 37 yugulares y 5 vagales; 25 tumores aislados fueron observados periódicamente: 7 carotídeos, 3 timpánicos, 9 yugulares y 6 vagales; 5 tumores yugulares fueron radiados. Los paragangliomas multicéntricos fueron tratados individualmente, con un total de 26 procedimientos quirúrgicos y 36 tumores resecaos, 9 tumores sometidos a radioterapia y 12 controlados periódicamente. La complicación derivada de la resección de paragangliomas carotídeos aislados fue baja (15%) comparativamente con los paragangliomas yugulares (45,5%; $p=0,04$). La complicación nerviosa fue mayor en tumores con extensión intradural (100%) con respecto a tumores extradurales (37,5%; $p=0,007$).

Conclusiones: El manejo de paragangliomas de cabeza y cuello incluye diferentes estrategias, entre las que están la cirugía, la radioterapia y la observación periódica. La combinación de todas ellas es especialmente importante en los pacientes con paragangliomas multicéntricos.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardomorujo@hotmail.com (R.J. González- Orús Álvarez- Morujo).

KEYWORDS

Head and neck paraganglioma;
Multifocal paraganglioma;
Surgical approaches;
Management

Head and neck paragangliomas: Experience in 126 patients with 162 tumours**Abstract**

Introduction: Head and neck paragangliomas are rare tumours of a neuroendocrine nature. The aim of this study was to show our experience in the management of these kind of tumours.

Methods: This was a retrospective study of head and neck paragangliomas diagnosed between 1978 and 2014. A total of 126 patients with 162 tumours were analysed. The paragangliomas included 88 jugulotympanic tumours, 53 carotid tumours and 21 vagal paragangliomas.

Results: Mean age at diagnosis was 53.1 years; 87 patients were female (69.1%) and 39, male (30.9%). Multifocality was present in 24 patients (19.1%). Germline mutations were found in 20 patients analysed; SDHD and SDHB were the most frequent. Surgery was performed on 72 isolated paragangliomas: these were 9 carotid, 21 tympanic, 37 jugular and 5 vagal paragangliomas. There were 25 isolated tumours that were observed periodically: 7 carotid, 3 tympanic, 9 jugular and 6 vagal paragangliomas; 5 jugular tumours were irradiated. Multifocal paragangliomas were individually treated, with a total of 26 surgical procedures and 36 tumours resected, 9 irradiated and 12 tumours periodically observed. Postoperative cranial nerve deficits in isolated carotid paragangliomas were lower (15%) compared with jugular tumours (45.5%, $P=.04$). Nerve deficit was found more frequently in tumours with intradural extension (100%) than in extradural tumours (37.5%, $P=.007$).

Conclusions: Management of head and neck paragangliomas include surgery, radiotherapy and wait and scan policies. A combination of all of them is usually needed in patients with multifocal paragangliomas.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. All rights reserved.

Introducción

Los paragangliomas (PG) de cabeza y cuello son tumores de naturaleza neuroendocrina originados a partir de células de la cresta neural. Se estima que tienen una incidencia de entre 1/30.000 y 1/100.000 habitantes/año^{1,2}, lo que representa aproximadamente el 0,6% de todos los tumores de cabeza y cuello³. En esta región los más frecuentes son los carotídeos (60-70%), seguidos de los yugulotimpánicos (30-40%) y los vagales (2-3%)⁴⁻⁷, y solo de forma excepcional se presentan PG laríngeos, orbitarios o nasosinusales⁶. Los PG pueden ser esporádicos o familiares. La prevalencia publicada de las formas familiares varía entre 10 y 50%, y se sabe que aproximadamente en un 35% de los pacientes con PG existe una predisposición hereditaria, relacionada con alteraciones genéticas conocidas⁸⁻⁹. Estas alteraciones se asocian normalmente con uno de los 4 síndromes de PG familiar (PGL 1-4), y se sabe que las mutaciones germinales de los genes que codifican subunidades de la succinato-deshidrogenasa (SDH) son responsables de hasta el 70% de los casos familiares, y que aproximadamente un tercio de los PG de cabeza y cuello, aparentemente esporádicos, también tienen alterados estos genes^{3,9}. Los PG multicéntricos no son infrecuentes, llegándose a encontrar en el 20% de los esporádicos, y hasta en el 80% de las formas familiares^{3,10}. Dentro de las formas hereditarias, las mutaciones de SDHD suponen el mayor riesgo de multicentricidad, incluyendo también riesgo de desarrollar feocromocitomas. La posibilidad de que desarrollen tumores multicéntricos debe considerarse tanto de forma sincrónica como metacrónica, de ahí que el tratamiento de pacientes con PG multifocales suponga un reto especial.

El objetivo de nuestro estudio es reflejar nuestra experiencia en el abordaje de los PG de cabeza y cuello, incluyendo el estudio y asesoramiento genético, las herramientas diagnósticas comúnmente utilizadas, las distintas formas de tratamiento y las complicaciones asociadas a los mismos, tanto de los pacientes que desarrollan PG carotídeos (PgC), yugulotimpánicos (PgYT) o vagales (PgV) de forma aislada, como aquellos que presentan PG multicéntricos en territorio cervicocefálico.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio retrospectivo de pacientes con PG de cabeza y cuello, diagnosticados o remitidos a nuestro servicio, entre los años 1978 y 2014. Presentamos un total de 126 pacientes con 162 tumores. En la [tabla 1](#) se recoge la distribución de los pacientes con PG de cabeza y cuello. Los PgC fueron clasificados de acuerdo de la clasificación de

Tabla 1 Pacientes con paragangliomas de cabeza y cuello (n = 126)

Pacientes n = 126	N	%
<i>Carotídeo aislado</i>	16	12,7
<i>Yugulotimpánico aislado</i>	75	59,5
Timpánico	24	19
Yugular	51	40,5
<i>Vagal aislado</i>	11	8,7
<i>Multicéntricos</i>	24	19

Shamblin. Para los PgYT se utilizó la clasificación de Sanna (modificada de Fish). En los PgV se utilizó la clasificación de Fish.

En nuestro servicio, las pruebas para la detección de mutaciones genéticas de los PG de cabeza y cuello se llevan solicitando desde el año 2009. Así, de nuestros pacientes con PG, estas pruebas se solicitaron a un total de 40.

Las pruebas diagnósticas complementarias incluyeron TAC de cuello con contraste, RMN cervical, estudio de catecolaminas y sus metabolitos en orina, y rastreo gammagráfico de receptores de somatostatina con ¹¹¹In-octéotrido. La arteriografía no se solicitó de forma sistemática con fines diagnósticos; solo se realizó en los PG programados para ser intervenidos quirúrgicamente con el fin de planificar la embolización tumoral en los días previos a la cirugía. En el seguimiento se utilizaron RMN y gammagrafía con octéotrido.

Criterios utilizados en el manejo de paragangliomas aislados

- Cirugía:
 - Pacientes menores de 65 años, con buen estado de salud, capaces de compensar un posible déficit de pares craneales bajos.
 - Pacientes mayores de 65 años con:
 - Síntomas secretores.
 - Tumores malignos.
 - Tumores con efecto masa intracraneal.
 - Tumores con parálisis previa de pares craneales bajos.
 - Tumores previamente sometidos a radioterapia que hayan experimentado una progresión significativa después de terminar dicha radioterapia.
- Observación: pacientes mayores de 65 años.
- Radioterapia: pacientes mayores de 65 años con tumores que hayan experimentado un crecimiento significativo.

Criterios utilizados en el manejo del paciente con paraganglioma multicéntrico

Fueron tratados de forma individualizada, sin estar sujetos a ningún algoritmo terapéutico. El tratamiento dependió de varios factores: en primer lugar, de factores individuales del paciente, como la edad y estado general; en segundo lugar, de factores genéticos, como la presencia de mutaciones germinales de SDH y su predisposición a desarrollar tumores malignos o metacrónicos; por último, de factores tumorales, teniendo en cuenta el número, tamaño y localización de los tumores, existencia o no de extensión intradural, bilateralidad, pares craneales deficitarios inicialmente y el riesgo quirúrgico para ellos.

Estudio estadístico

El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo con el programa Epidat 3.1 mediante el test exacto de Fisher. Se

Tabla 2 Pacientes con paragangliomas multicéntricos (N = 24)

Tumores multicéntricos	N = 24
Doble carotídeo	5
Doble carotídeo + yugular	4
Doble carotídeo + vagal	3
Doble carotídeo + doble vagal + yugular	1
Carotídeo + yugular	7
Carotídeo + vagal	1
Carotídeo + vagal + doble yugular	1
Carotídeo + vagal + yugular	1
Vagal + yugular	1

consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

La edad media fue de $53,1 \pm 15,7$ años. En los pacientes en los que se detectaron mutaciones germinales implicadas (SDHD y SDHB) los tumores se diagnosticaron a una edad más temprana ($39,3 \pm 10,8$ años). Con relación al sexo, 87 pacientes eran mujeres (69,1%) y 39, varones (30,9%). En 22 de estos pacientes había una historia familiar claramente definida (17,4%). Dos pacientes tenían un feocromocitoma asociado (1,6%). En 2 pacientes se encontraron PG malignos (1,6%), definidos por la presencia de metástasis a distancia. Solo en un paciente el PG era secretor (0,8%).

En 24 de estos pacientes se han encontrado PG multicéntricos (19%), con un número de 60 tumores en total (37 PgC, 13PgY y 10 PgV). En 6 de los 24 pacientes con PG multicéntricos se desarrollaron nuevas lesiones de forma metacrónica (25%), con un total de 9 nuevos PG. El tiempo medio entre el diagnóstico de la primera lesión y la aparición de las nuevas fue de $11,6 \pm 13,6$ años, oscilando entre 3 y 46 años. En la [tabla 2](#) se recogen los pacientes con PG multicéntrico y los tumores presentes en ellos. El estadio de todos los tumores se recoge en la [tabla 3](#). En los PG yugulares (PgY), en 20 tumores había extensión intradural (31,3%). En el caso de los vagales, solo un tumor presentó componente intradural (4,8%).

De entre los 40 pacientes a quienes se solicitaron pruebas genéticas, se encontraron mutaciones germinales en 20 de ellos (50%). En 2 pacientes está pendiente de conocerse el resultado del estudio genético. Las mutaciones genéticas encontradas fueron: 12 pacientes con mutación germinal de SDHD, 10 de ellos con PG multicéntricos; 7 pacientes con mutación germinal de SDHB, 6 de ellos con PG aislados y otro con tumores multicéntricos; finalmente, un paciente con mutación de VHL. Entre los pacientes con historia familiar de PG, las mutaciones genéticas fueron detectadas en un mayor porcentaje de casos (71,4%).

La forma de presentación varió en función del tipo de PG. En la [tabla 4](#) se recogen las manifestaciones clínicas y los pares craneales deficitarios al inicio del diagnóstico. En PgC el síntoma de presentación más frecuente fue una masa cervical indolora. En los PgYT los síntomas predominantes fueron la hipoacusia y el acúfeno. Los PgV se presentaron en su mayoría como una masa cervical. Referente a los PG

Tabla 3 Clasificación de los tumores paraganglionares (n = 162)

	N	%
Carotídeo N = 53		
<i>Clasificación de Shamblin</i>		
Estadio I	13	24,5
Estadio II	25	47,2
Estadio III	15	28,3
Yugulotimpánico N = 88		
<i>Clasificación se Sanna (modificada de Fish)</i>		
Clase A	9	10,2
Clase B	B1	2
	B2	9
	B3	4
Clase C	C1	13
	C2	25
	C3	5
	C4	1
Clase D	C2Di1	15
	C2Di2	3
	C3Di1	2
		2,2
Vagal N = 21		
<i>Clasificación de Fish</i>		
Estadio I	11	52,4
Estadio II	7	33,3
Estadio III	3	14,3
Intradural	1	4,8

Tabla 5 Manejo terapéutico de paragangliomas de cabeza y cuello aislados

Paraganglioma		N	%	Edad media (años)
Carotídeo n= 16	Cirugía	9	56,3	48,6
	Observación	7	43,7	75
Timpánico n= 24	Cirugía	21	87,5	55,1
	Observación	3	13,5	76,5
Yugular n= 51	Cirugía	37	72,5	49,5
	Observación	9	17,6	72,2
	Radioterapia	5	9,8	64,8
Vagal n= 11	Cirugía	5	45,5	48
	Observación	6	54,5	66

multicéntricos, los síntomas iniciales más frecuentes fueron una masa cervical, si el tumor que llevó al diagnóstico era carotídeo o vagal, o hipoacusia y acúfeno, si fue uno yugular.

Tratamiento

El manejo terapéutico dependió de la edad, la comorbilidad, la localización tumoral, los resultados genéticos, el número y tamaño de los tumores, la existencia o no de multicentricidad y bilateralidad, los pares craneales deficitarios o el riesgo para ellos, así como la preferencia y circunstancias personales del paciente.

- *PG carotídeo aislado*: 9 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, todos ellos con un abordaje cervical, y 7 permanecieron en observación (ver [tabla 5](#)).

Tabla 4 Manifestaciones clínicas al inicio del diagnóstico

Síntoma	Carotídeo N = 16		Yugulotimpánico N = 75		Vagal N = 11		Multicéntrico N = 24	
Masa cervical	12	75%			8	72.7%	12	50%
Hipoacusia			42	56%	1	9.1%	11	45.8%
Acúfeno			48	64%	2	18.2%	11	45.8%
Disfonía			5	6.6%	3	27.2%	2	8.3%
Disfagia			4	5.3%	1	9.1%		
Protusión periamigdalina	4	25%			4	36.3%		
Otorragia			3	4%				
Otalgia			3	4%				
Parálisis facial			3	4%			2	8.3%
Hemiatrofia lingual			4	5.3%			1	4.1%
Vertigo							1	4.1%
Crisis hipertensivas (feocromocitoma)							2	8.3%
Hallazgo radiológico (incidental)	3	18.7%						
Screening familiar	1	6.2%						
<i>Disfunción de pares craneales al diagnóstico</i>								
VII par craneal	0	0%	3	4%	0	0%	2	8.3%
IX par craneal	0	0%	1	1.3%	0	0%	0	0%
X par craneal	0	0%	5	6.6%	3	27.3%	2	8.3%
XI par craneal	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
XII par craneal	0	0%	4	5.3%	0	0%	1	4.1%

Tabla 6 Abordajes quirúrgicos empleados en el tratamiento de paragangliomas timpánicos y yugulares aislados

	Abordaje quirúrgico	N
A. Timpánico n = 8	Endocanal transcanal	1
	Endoaural transcanal	3
	Retroauricular transcanal	4
	Retroauricular receso facial ampliado	7
B. Oído medio y mastoides n = 13	Petrosectomía subtotal	5
	Transmastoideo no especificado	1
	Cervicotransmastoideo	5
	Infratemporal sin transposición facial	4
C. Yugular n = 37	Infratemporal tipo A con transposición facial	27
	Infratemporal tipo B	1

- *PG timpánicos aislados*: se operaron en su mayoría (21 pacientes, el 87,5%), y solo en 3 (12,5%) se decidió seguimiento del tumor (ver [tabla 5](#)).

- *PG yugular aislado*: el manejo incluyó cirugía en 37, radioterapia en 5 y seguimiento radiológico periódico en 9 (ver [tabla 5](#)). El seguimiento medio de los pacientes observados fue de 36 meses, oscilando entre 12 y 96 meses. En un paciente se evidenció crecimiento significativo en las pruebas de imagen, con lo que se decidió tratamiento radioterápico. El tratamiento de los pacientes radiados consistió en radioterapia estereotáctica fraccionada en 3 casos, con dosis comprendidas entre 30 y 50 Gy, y radiocirugía en 2 casos, con dosis de 20 y 24 Gy. Los abordajes empleados en el tratamiento quirúrgico de los PG timpánicos y yugulares se muestran en la [tabla 6](#). En la mayoría de los pacientes con PgY se realizó una transposición anterior del nervio facial (75,6%).

- *PG vagal aislado*: 6 casos fueron observados y 5 pacientes intervenidos (ver [tabla 5](#)). Los abordajes empleados incluyeron: abordaje transcervical en 2 casos; abordaje transcervical-transmandibular en 2 casos; abordaje transcervical-transmastoideo en un caso.

Tabla 8 Resultados de la función facial postoperatoria después de intervención de paragangliomas yugulares, con y sin transposición del nervio facial (n = 37)

Grado	Sin transposición facial (N = 9) ^a	Con transposición facial (N = 28)
I	4 44.4%	4 14.3%
II	2 22.2%	6 21.4%
III	3 33.3%	12 42.8%
IV	0 0%	3 10.7%
V	0 0%	0 0%
VI	0 0%	3 10.7%

^a Se realizaron 5 abordajes transcervicales-transmastoideos y 4 abordajes infratemporales sin transposición facial.

- *Pacientes con PG multicéntrico*: en total, se desarrollaron 26 procedimientos quirúrgicos, incluyendo la resección de 36 PG de cabeza y cuello: 21 PgC, 9 PgYT y 6 PgV. En 9 pacientes, 2 o más PG fueron resecados de forma concurrente en un mismo acto quirúrgico: 5 pacientes con PgC y PgYT homolateral; 2 pacientes con PgC y PgV homolaterales; un paciente con PgC, PgV y PgYT homolateral, y otro paciente con PgV y PgYT homolateral. En 7 pacientes fueron necesarios 2 procedimientos quirúrgicos secuenciales para el tratamiento de PG bilaterales. El número total de tumores controlados periódicamente con pruebas de imagen fue de 12 (10 PgC, un PgYT, un PgV); 2 de estos tumores experimentaron crecimiento significativo y posteriormente tuvieron que ser radiados. Un total de 9 tumores fueron sometidos a radioterapia (6 PgYT, 2 PgV, un PgC).

Complicaciones

Las complicaciones nerviosas se muestran en la [tabla 7](#). Se observa que la incidencia de lesión nerviosa asociada a la resección de PgC operados de forma aislada, lo cual tuvo lugar en 20 pacientes incluyendo pacientes con tumores multicéntricos, es baja (15%). No hubo accidente cerebrovascular en ningún paciente. En el caso de PgY la incidencia de complicación nerviosa fue mayor (45,5%; $p=0,04$); se recogen los déficits postoperatorios atribuibles directamente a la cirugía, es decir, solo de aquellos pacientes que previamente no tenían pares craneales afectados. Los resultados de la función facial postoperatoria de los pacientes con resección de PgY se muestran en la [tabla 8](#). En 2

Tabla 7 Complicación nerviosa (déficit de pares craneales postoperatorio)

	N	%	IX	X	XI	XII	Otras
Carotídeo n = 20 ^a	3	15	1	2	2	1	Paresia rama marginal VII par
Yugular n = 33 ^b	15	45,5	10	15	8	3	
Vagal n = 5	5	100	1	5	0	2	
Multicéntrico n = 16 ^c	13	81,2	2	13	3	3	Simpático cervical (síndrome de Horner)

^a Se considera la tasa de complicación nerviosa de los paragangliomas carotídeos intervenidos de forma aislada, incluyendo pacientes con tumores únicos y también pacientes con tumores multicéntricos en los que el carotídeo se operó aisladamente.

^b Déficit de pares craneales bajos atribuible directamente al procedimiento quirúrgico, prescindiendo de aquellos pacientes que tuvieran déficit preoperatorio.

^c Déficit de pares craneales debido a la resección de paragangliomas multicéntricos, sin que pueda atribuirse a una cirugía concreta del paraganglioma vagal, yugular o carotídeo, según cada caso.

Tabla 9 Procedimientos terapéuticos utilizados para la rehabilitación facial, deglutoria y fonatoria de los pacientes intervenidos de paraganglioma de cabeza y cuello

<i>Rehabilitación facial</i>	
Inyección de ácido hialurónico palpebral	5
Pesa palpebral	10
<i>Rehabilitación fonatoria-deglutoria</i>	
Tiroplastia de medialización	15 ^a
Inyección intracordal de grasa autógena	16
Inyección de toxina botulínica en músculo cricofaríngeo	7
Miotomía del músculo cricofaríngeo	3
Inyección de ácido hialurónico en velo del paladar	1

^a En un caso hubo una extrusión de la prótesis utilizada para la medialización de la cuerda vocal.

pacientes durante la resección tumoral se seccionó el nervio facial: en uno se suturó el nervio directamente, y en el otro se interpuso un injerto de nervio auricular mayor. En 3 pacientes se decidió una resección subtotal (8,1%). Otras complicaciones del tratamiento quirúrgico de los PgY incluyen: infección de la herida en 2 pacientes (5,4%); hematoma retroauricular en un paciente (2,7%); fístula de líquido cefalorraquídeo en 3 pacientes (8,1%). Dos de estas fístulas de líquido cefalorraquídeo se resolvieron con vendaje compresivo. La otra requirió revisión quirúrgica. Por otra parte, todos los pacientes con PgV tratados quirúrgicamente tuvieron una parálisis postoperatoria del nervio vago. En caso de tumores multicéntricos se recogen los nervios craneales lesionados al ser tratados los tumores de forma conjunta, sin poder atribuir si dicha lesión fue debida a la resección de un PgV o de un PgYT.

Residuo tumoral

No hubo residuo tumoral en ningún PgC ni PgV. Hubo un caso de PG timpánico residual (4,8%), que se resecó posteriormente realizando una petrosectomía subtotal. En los PgY hubo un mayor número de residuos tumorales, concretamente 10 (27%): 3 casos de tumores previamente intervenidos; 2 casos de tumores intervenidos y posteriormente radiados; 2 imágenes de residuo en la RMN que se han mantenido en seguimiento; y 3 residuos por una resección subtotal. En 3 de estos PgY residuales se decidió intervenir, para lo cual se utilizaron un abordaje infratemporal tipo A, un abordaje transcondilar y un abordaje transyugular.

Otros procedimientos

Por último, se han realizado procedimientos quirúrgicos destinados a mejorar la función facial, deglutoria y fonatoria del paciente después de ser intervenido. La [tabla 9](#) muestra los procedimientos utilizados para dicha rehabilitación.

Discusión

Los PG de cabeza y cuello son tumores benignos de naturaleza neuroendocrina con muy baja incidencia, que representan tan solo el 0,6% de las neoplasias de cabeza y cuello. Los PG más frecuentes suelen ser los carotídeos (60%), seguidos de los yugulotimpánicos (40%) y vagales (5%), siendo otras localizaciones excepcionales. En nuestro hospital, sin embargo, por ser un centro al que se remiten patologías de base de cráneo, el grueso de estos tumores está representado por los yugulotimpánicos (54%). Los carotídeos ocupan el segundo lugar en frecuencia (33%), y tenemos una proporción de PgV algo más elevada de lo que habitualmente se recoge en la literatura (13%). Una característica especial de los PG es que con relativa frecuencia se presentan tumores multicéntricos, pudiendo representar el 10-20% en los casos esporádicos, pero hasta el 80% en las formas familiares^{3,10}. Analizando a nuestros pacientes, 24 de ellos presentaron PG multicéntricos (19%), siendo la combinación más frecuente la presencia de PG carotídeos bilaterales, o la presencia de uno carotídeo asociado a uno yugular (ver [tabla 2](#)).

En el manejo inicial del paciente con PG de cabeza y cuello es esencial una exploración completa de la esfera ORL, incluyendo la valoración de la función facial y de los pares craneales bajos, que ocasionalmente pueden estar alterados al diagnóstico. La historia personal suele revelar una masa cervical indolora, en caso de que hablemos de un PgC o un PgV, o de una historia de hipoacusia y acúfeno pulsátil, cuando estamos ante un PgYT (ver [tabla 4](#)). Tan importante como la historia del paciente es la familiar, y por ello debe practicarse sistemáticamente un interrogatorio acerca de los antecedentes, preguntando también sobre las causas de muerte de familiares, porque muchas veces detrás de estas puede encontrarse un posible antecedente tumoral en la familia que había pasado inadvertido. Hasta hace poco, el carácter hereditario de estos tumores se situaba en torno al 10%. Sin embargo, en los últimos años, múltiples estudios han demostrado que aproximadamente una tercera parte de los PG están causados por mutaciones germinales¹¹⁻¹³. Existen principalmente 4 síndromes de PG familiar (PGL 1-4), y en todos ellos ya conocemos la base genética que los origina. Los genes responsables codifican subunidades o cofactores de la SDH, que se localiza en el complejo mitocondrial II y desempeña un papel fundamental en el ciclo de Krebs¹⁴. Estas mutaciones de los genes SDH causan el 70% de las formas hereditarias de PG⁶⁻⁹. La mayoría de los PG hereditarios están originados por mutaciones en SDHD y SDHB, responsables respectivamente de los síndromes PGL1 y PGL4. El síndrome paraganglionar más frecuente es el PGL1, asociado frecuentemente con tumores multicéntricos, que se pueden presentar de forma sincrónica o metacrónica¹⁵, y en el que también hay un riesgo añadido de desarrollar feocromocitomas o PG extraadrenales. Comparativamente con el anterior, en el síndrome PGL4, producido por mutaciones germinales de SDHB, la multicentricidad es menos frecuente, y la característica más llamativa es la alta prevalencia de PG y feocromocitomas malignos^{13,15,16}. Debido a que el descubrimiento de estas mutaciones genéticas es relativamente reciente, nosotros solo llevamos solicitando estos estudios desde hace algunos años. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que se realizaron hemos observado

una elevada incidencia de mutaciones genéticas (50%), incluso mayor de la publicada en la literatura. También vimos que fue, incluso, más alta si consideramos a los pacientes con historia familiar de PG (71,4%). La más frecuente fue la mutación germinal de SDHD, que se registró en 12 pacientes, 10 de ellos con tumores multicéntricos. Igualmente, los 2 pacientes que tenían feocromocitoma presentaban esta mutación. La segunda mutación germinal más frecuente fue la de SDHB, presente en 7 pacientes, 6 de los cuales presentaron PG aislados y otro tumores multicéntricos. Además, uno tenía PG maligno (16%), definido por la presencia de metástasis en ganglios linfáticos o lugares a distancia, ya que curiosamente no existen criterios histológicos o inmunohistoquímicos para el diagnóstico de tumor paraganglionar maligno^{3,10-17}. A pesar de que las otras mutaciones (SDHC, SDHA, SDHAF2, TMEM127, VHL, NF1, RET) son mucho más infrecuentes¹⁶⁻¹⁸, nosotros hemos tenido un caso de mutación VHL, pero sin que haya desarrollado la enfermedad de von-Hippel-Lindau. Lógicamente, ha de tenerse presente el coste económico asociado a la solicitud de estas pruebas genéticas. Algunos autores han indicado que se limiten a aquellos pacientes con historia familiar, pero en los últimos años varios estudios han demostrado que aproximadamente un tercio de los pacientes con PG, aparentemente esporádicos, presentan alteraciones en los genes SDHD, SDHB y SDHC¹¹⁻¹⁵. Esta es la razón por la que, en nuestra opinión, debe realizarse una exhaustiva historia familiar, investigando causas de muerte que puedan indicar PG en la familia y hayan pasado inadvertidas. Nosotros, en el momento actual, recomendamos solicitar de forma sistemática las pruebas genéticas a todos los pacientes con tumores paraganglionares, especialmente si tienen una edad inferior a 50 años, o son casos familiares, malignos o multicéntricos. El orden del análisis de los genes debe tenerse en consideración, con una búsqueda secuencial donde los parámetros clínicos ayuden a decidir qué gen buscar primero. Boedeker et al.¹⁹ proponen un algoritmo para minimizar costes con el que estamos de acuerdo. Así, en el caso de tumores multicéntricos, tumores aislados con historia familiar, o con feocromocitomas asociados, el orden debería ser primero el SDHD, segundo el SDHB y finalmente el SDHC. Por el contrario, en caso de PG aislados sin historia familiar, o tumores malignos, debería comenzarse con el gen SDHB, en segundo lugar el SDHD, y finalmente SDHC.

Después de la historia clínica y el examen físico del territorio de cabeza y cuello, el empleo de pruebas de imagen complementarias es imprescindible. Nosotros solicitamos de forma sistemática TAC y RMN cervical, gammagrafía de receptores de somatostatina, y catecolaminas y sus metabolitos en orina. La TAC con contraste y la RMN con gadolinio son las pruebas iniciales de elección, ya que nos permiten tener una idea de la localización anatómica, la extensión y límites del tumor, la vascularización así como la relación con estructuras vecinas. Típicamente, en los PgC la carótida externa se desplaza anteromedialmente, mientras la carótida interna se sitúa posterior y lateralmente; por el contrario, en los PgV ambas carótidas, interna y externa, suelen estar desplazadas anteriormente, y la vena yugular interna se sitúa en la zona posterior²⁰. En los PG temporales, lo que es realmente útil es la TAC de alta resolución para valorar la destrucción ósea y, por otra parte, para ayudarnos a clasificar los tumores. La RMN con

gadolinio nos proporciona una información útil, al revelar la característica apariencia en «sal y pimienta» y descartar la presencia de otros PG en el territorio cráneo-cervical. Por otra parte, la angiografía de sustracción digital, al ser un procedimiento invasivo con sus posibles efectos adversos, preferimos no solicitarla con fines diagnósticos, y solo la realizamos para planificar la embolización del PG en los días previos a la cirugía. Lo que sí que solicitamos sistemáticamente son pruebas de medicina nuclear. En nuestro centro, tenemos a nuestra disposición la gammagrafía de receptores de somatostatina (octreoscan), que nos permite confirmar la naturaleza del PG y buscar posibles tumores multicéntricos. La imagen con receptores de somatostatina tiene una sensibilidad mayor del 90% mediante el empleo de ¹¹¹In-octeótrido²¹, y con un mismo procedimiento, podemos detectar tumores paraganglionares en el territorio de cabeza y cuello, el tórax y el abdomen, pero también utilizarla en el seguimiento de pacientes con mutaciones de SDHD que tienen un riesgo añadido de desarrollar meta-crónicamente nuevos PG con el tiempo. A pesar de esto, tenemos que decir que hemos tenido casos de captaciones sospechosas en el octeótrido que no se confirmaron en la RMN; y de forma parecida, sospechas de residuo tumoral evidenciados en la RMN que no presentaban captación escintigráfica.

El tratamiento de los PG cervicocefálicos resulta controvertido. Entre la distintas opciones terapéuticas se encuentra la cirugía, la radioterapia, la embolización permanente, o el uso combinado de todas ellas. Por otra parte, debido a que se trata normalmente de tumores de crecimiento lento, las políticas de seguimiento periódico con pruebas de imagen («wait and scan») representan una estrategia válida en el manejo de estos tumores. A pesar de las múltiples posibilidades de tratamiento, la única opción que es curativa y garantiza la resección completa del PG sigue siendo la cirugía^{10,22}. Nuestro algoritmo terapéutico en el manejo del PGs carotídeos, timpánicos, yugulares y vagales aislados se muestra en la figura 1.

Paragangliomas carotídeos

A diferencia de los PgV y PgYT, existe consenso en que el tratamiento de elección es la resección quirúrgica, dado que el riesgo operatorio es aceptable^{23,24}. La resección se lleva a cabo con un abordaje cervical, controlando proximal y distalmente los grandes vasos, y en general, en manos experimentadas, se asocia a una baja incidencia de lesión de nervios craneales (en nuestro caso, 15%). Los tumores de mayores dimensiones, debido a la adhesión a la carótida interna, tienen un mayor riesgo de lesión vascular, y por eso es necesario estar preparado para realizar algún tipo de reconstrucción vascular^{25,26}. La indicación quirúrgica la hicimos en pacientes jóvenes (edad media de 48,6 años), mientras los pacientes mayores los mantuvimos en observación con controles radiológicos periódicos (edad media de 76 años); en caso de crecimiento significativo, la radioterapia representa una opción de tratamiento con bajas tasas de complicación nerviosa²⁷.

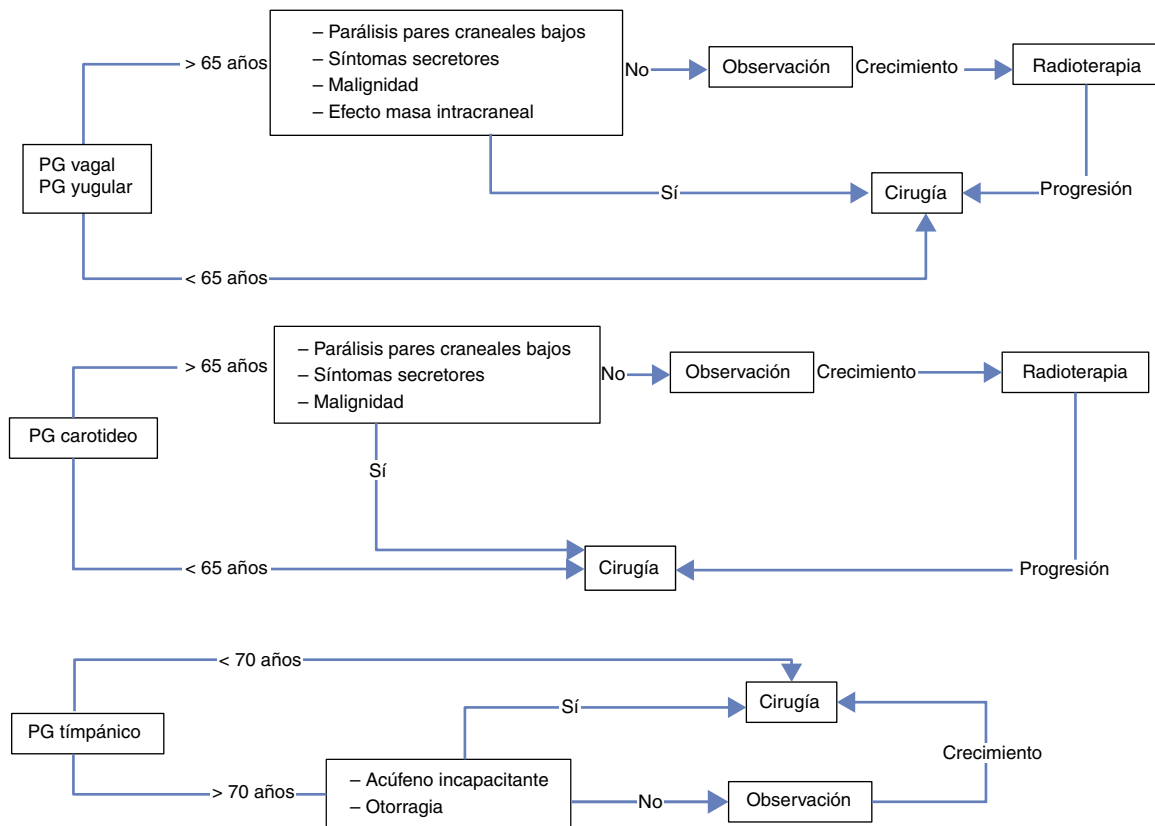


Figura 1 Algoritmo terapéutico en el manejo de paragangliomas yugulares, vagales, carotídeos y timpánicos aislados.

Paragangliomas vagales

La mayoría de las autoridades consideran el tratamiento quirúrgico como el de elección¹⁷⁻²⁸. A pesar de que generalmente pueden abordarse exclusivamente por vía cervical, estos tumores también pueden extenderse a la base de cráneo, alcanzando la fosa yugular y la región mastoidea, y también tener componente intradural, de manera que ocasionalmente otros abordajes como el cervicotransmastoideo o el infratemporal tipo A de Fish pueden ser necesarios²⁹. Lamentablemente, la cirugía del PgV suele comportar el sacrificio intraoperatorio del nervio vago, lo que entraña una importante comorbilidad, particularmente en pacientes de edad avanzada; por ello, en estos últimos, nosotros preferimos observar el tumor, y si crece, radiarlo.

Paragangliomas timpánicos

En pacientes con PG timpánicos (clases A y B), la cirugía claramente representa la mejor opción, ya que se asocia a un bajo riesgo de dañar los pares craneales. Los que son exclusivamente timpánicos se suelen operar a través del conducto, mientras que los que se extienden a la región mastoidea requieren de otros abordajes (ver [tabla 5](#)).

Paragangliomas yugulares

A la hora de considerar el tratamiento óptimo de los tumores yugulares, la discusión en la literatura es mucho más

controvertida. El desarrollo de las técnicas microquirúrgicas permite hoy día la resección de PgY con altas tasas de control local, pero por ser tumores en íntima relación con los pares craneales bajos, se presenta con mucha más frecuencia la lesión de estos. Entre nuestros pacientes la incidencia de lesión de pares craneales bajos directamente atribuible a la cirugía fue del 45,5%, mucho más elevada que la registrada en la cirugía del PgC, que fue del 15% ($p = 0,04$). La posibilidad de preservar los nervios depende del tamaño tumoral y la presencia o no de extensión intradural. Así, nosotros hemos registrado una tasa de lesión nerviosa significativamente mayor en los tumores intradurales cuando los comparamos con los extradurales (100 frente a 37,5%; $p = 0,007$). La mayoría de los PgY clase C y D requieren de un abordaje infratemporal tipo A con transposición anterior del nervio facial, asociándose siempre a un cierto grado de parálisis (el 64% de los pacientes en los que se realizó movilización anterior del nervio facial tuvieron una parálisis grado III o más). Como otros autores³⁰, nosotros también hemos observado que en aquellos casos donde pudimos prescindir de la transposición facial para tener una exposición completa del tumor, los resultados de facial normal o casi normal (grados I y II) fueron mayores que cuando no se realizó dicha movilización (66,6 frente al 35,7%; $p = 0,21$).

A diferencia de la cirugía, el objetivo de la radioterapia es controlar el crecimiento tumoral, pero no representa una opción curativa. Los estudios sobre PgY tratados con radioterapia esterotáxica fraccionada o radiocirugía han demostrado tener un control local similar con tasas de

complicaciones nerviosas más bajas cuando se comparan con la cirugía³¹. Sin embargo, al margen de ser un tratamiento paliativo y no curativo, y del potencial riesgo de malignidad radio-inducida, hay que tener en seria consideración que aquellos tumores radiados que continúan creciendo son habitualmente mucho más difíciles de resear, y se asocian a mayores índices de lesión nerviosa. Por último, la simple opción de controlar el PgY con RMN periódicas está especialmente indicada en pacientes de edad avanzada y con enfermedades asociadas, pero también en residuos poscirugía o posradioterapia. En general, nuestra actitud con los PgY aislados es considerar candidatos quirúrgicos a aquellos pacientes por debajo de 65 años, capaces de compensar una parálisis de pares bajos, y vigilar periódicamente a los mayores de esta edad, reservando la radioterapia para los tumores que crezcan o también los casos de residuos posquirúrgicos.

Paraganglioma multicéntrico

Estos pacientes deben ser tratados de forma individualizada. En nuestra opinión, los beneficios y riesgos potenciales de las distintas formas de tratamiento deben considerarse individualmente para cada paciente, y por ello, son pocas las situaciones en las que nos podemos guiar por un algoritmo terapéutico³². En el caso de tumores multifocales, creemos que el conocimiento de todas las modalidades de tratamiento es especialmente relevante, y son muchos los parámetros que se deben analizar: la edad y estado general del paciente, el comportamiento biológico tumoral, el número, localización y tamaño de los tumores, la presencia o no de mutaciones genéticas, la bilateralidad, la presencia de pares craneales deficitarios al diagnóstico y el riesgo quirúrgico para ellos y, por supuesto, las circunstancias personales del individuo. En general, los pacientes por encima de 65 años no son buenos candidatos quirúrgicos, ya que la capacidad de compensar un déficit de pares bajos es limitada. Nosotros recomendamos monitorizar el crecimiento tumoral con pruebas de imagen anuales; si se registra un crecimiento significativo, en el caso de PgY y PgV, creemos que la mejor opción es la radioterapia; por el contrario, de tener un PgC creciendo, y dado que el riesgo quirúrgico es bajo, se puede plantear el tratamiento quirúrgico. Por el contrario, en pacientes jóvenes por debajo de 65 años, muchos otros parámetros deben analizarse. En primer lugar, la presencia de mutaciones genéticas: los pacientes con mutación de SDHD, como tienen proclividad a desarrollar nuevas lesiones a lo largo del tiempo, deben intervenir con prontitud antes de la aparición de nuevos tumores metacrónicos; en caso de mutación SDHB, por tener riesgo de malignidad, la cirugía también constituye el tratamiento electivo. En segundo lugar, se deben analizar la función de los nervios craneales, el número y tamaño de tumores y, por supuesto, si existen lesiones bilaterales. En casos de unilateralidad en sujetos jóvenes, nosotros preferimos intervenir tempranamente antes de que se desarrollen grandes lesiones, alcancen la base craneal o se extiendan intraduralmente. En pacientes con PG multicéntricos unilaterales, se puede plantear una resección concurrente de varios tumores en el mismo acto quirúrgico, algo que hemos realizado en 9 pacientes. La presencia de enfermedad bilateral, por el contrario, modifica

nuestra actitud. Como norma, lo que se debe evitar bajo toda circunstancia es el daño bilateral de pares craneales bajos. Solo en ciertas situaciones se puede plantear un tratamiento estándar, y una de ellas es la presencia exclusiva de PgC de forma bilateral. En este particular caso, lo que acostumbramos a hacer es primero resear el PG de menores dimensiones, donde el riesgo de complicación nerviosa es más bajo, y posteriormente, el de mayor tamaño. Solo en el caso de que hubiera lesión nerviosa derivada de la cirugía del primer PgC, se plantearía observar el segundo tumor, o si crece, radiar. Para evitar el fallo barorreceptor derivado de la denervación bilateral de ambos senos carotídeos, generalmente esperamos 6 meses entre una y otra intervención³³. En casos de PgV o PgY bilaterales, dado que la cirugía comporta el sacrificio del vago o está asociada a un elevado índice de lesión nerviosa, preferimos intervenir el de mayor tamaño, y vigilar periódicamente el segundo tumor, radiándolo en caso de crecimiento. Otras situaciones de PG multicéntricos bilaterales deben ser abordadas de forma individual, evitando siempre el daño nervioso en ambos lados. Una situación que hemos observado en varias ocasiones es la presencia de un PgC en un lado y de 2 o más PG, incluyendo PgV o PgY, en el otro lado. En este tipo de pacientes, nuestra tendencia es intervenir quirúrgicamente el PgC aislado, y si no hay lesión de pares bajos, plantear luego el tratamiento quirúrgico concurrente de los tumores contralaterales.

Conclusiones

Los PG son tumores infrecuentes del territorio de cabeza y cuello, y están relacionados hasta en una tercera parte con mutaciones germinales de los genes SDH. La presencia de mutaciones germinales SDHD y SDHB puede condicionar el tratamiento, por el riesgo respectivo de desarrollar tumores metacrónicos o malignos. En el manejo inicial del paciente con PG, el examen físico y la historia familiar son esenciales, junto con toda una batería de pruebas diagnósticas complementarias que permiten conocer sus características y descartar otras lesiones regionales y a distancia. Todas las opciones terapéuticas, incluyendo cirugía, radioterapia o seguimiento periódico, deben tenerse en consideración. El tratamiento de los PG aislados (carotídeos, vagales y yugulares) está condicionado principalmente por la edad. En el paciente con PG multicéntricos el tratamiento debe ser individualizado, con arreglo a parámetros clínicos, genéticos y a las posibles complicaciones, evitando siempre una lesión nerviosa bilateral. La rehabilitación de las secuelas quirúrgicas de estos pacientes es fundamental.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Badenhop RF, Jansen JC, Fagan PA, Lord RS, Wang ZG, Foster WJ, et al. The prevalence of SDHB, SDHC and SDHD mutations in patient with head and neck paraganglioma and association of mutations with clinical features. *J Med Genet.* 2004;41, e99.

2. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets divers paraganglia. *J Med Genet.* 2002;39:617-22.
3. 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;94:730-7.
4. Snizek JC, Neterville JL, Sabri AN. Vagal paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34:925-39.
5. Zanoletti EM, Mazzoni AM. Vagal paraganglioma. *Skull Base.* 2006;16:161-7.
6. Pelitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, Jackson CG, Bradley PJ, Devaney KO, et al. Paragangliomas of the head and neck. *Oral Oncol.* 2004;40:563-75.
7. Van der Mey AG, Jansen JC, van Baalen JM. Management of carotid body tumor. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34:907-24.
8. Myssiorek D. Head and neck paragangliomas: An overview. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001;34:829-36.
9. Suárez C, Rodrigo JP, Ferlito A, Cabanillas R, Shaha AR, Rinaldo A. Tumors of familial origin in the head and neck. *Oral Oncol.* 2006;42:965-78.
10. Boeckder CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: Diagnosis and treatment. *Fam Cancer.* 2005;4:55-9.
11. Neumann HPH, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglia syndromes associated with SDHB and SDHC gene mutations. *JAMA.* 2004;292:943-51.
12. 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;294:2057-63.
13. 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 Mutat.* 2010;31:41-51.
14. Boedeker CC, Ridder GJ, Offergeld C, Maier W, Falcioni M, Berlís A, et al. Clinical features of paraganglioma syndromes. *Skull Base.* 2009;19:17-25.
15. Neumann HPH, Erilic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermesen M, et al. Clinical predictors of of germline mutations in head and neck paraganglioma patients: Cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res.* 2009;69:3650-6.
16. Boedeker CC, Neumann HPH, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:126-9.
17. Patetsios P, Gable DR, Garret WV, Lamont JP, Kuhn JA, Shutze WP, et al. Management of carotid body paragangliomas and review of 30-year experience. *Ann Vasc Surg.* 2002;16:331-8.
18. Boedeker CC, Erlic Z, Richard S, Kontny U, Gimenez-Roqueplo AP, Cascon A, et al. Head and neck paraganglioma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1938-44.
19. Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HP, Maier W, van Neder-veen FH, Suárez, et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head Neck.* 2013. Doi: 10.1002/hed.23436.
20. Thabet MH, Kotob H. Cervical paragangliomas: Diagnosis, management and complications. *J Laryngol Otol.* 2001;115:467-74.
21. Kwekkeboom DJ, van Urk H, Pauw BK, Lamberts SW, Kooij PP, Hoogma RP, et al. Octeotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med.* 1993;34:873-8.
22. Kollet M, Minovi AA, Draf W, Brockmühl U. Cervical paragangliomas-tumor control and long-term functional results after surgery. *Skull Base.* 2006;16:185-91.
23. Shamblyn WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg.* 1971;122:732-9.
24. Mitchell RO, Richardson JD, Lambert GE. Characteristics, surgical management and outcome in 17 carotid body tumors. *Am Surg.* 1996;62:1034-7.
25. Gil-Carcedo E, Gil-Carcedo LM, Valleja LA, Herero D, Ortega C. Diagnosis and treatment of carotid body paragangliomas. Presentation of 9 cases and review of the literature. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:412-8.
26. Lozano FS, Muñoz A. Surgical treatment of carotid paragangliomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60 Suppl 1:80-96.
27. Suárez C, Rodrigo JP, Mendenhall WM, Hamoir M, Silver CE, Gregoire V, et al. Carotid body paragangliomas: A systematic study on management with surgery and radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:23-34.
28. Miller RB, Boon Ms Atkins JP, Lowry LD. Vagal paraganglioma: The Jefferson experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:482-7.
29. González-Orús Álvarez-Morujó R, Arístegui Ruiz M, Martín Oviedo C, Álvarez Palacios I, Scola Yurrita B. Management of vagal paragangliomas: Review of 17 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014. Doi:10.1007/s00405-014-3141-0.
30. Llorente JL, Obeso S, López F, Rial JC, Coca A, Suárez C. Comparative results of infratemporal fossa approach with or without facial nerve rerouting in jugular fossa tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:809-15.
31. Suarez C, Rodriguez JP, Rodrigo CC, Llorente JL, Silver CE, Jansen JC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck.* 2013;35:1195-204.
32. González-Orús Álvarez-Morujó RJ, Arístegui Ruiz MA, Poletti Serafini D, López Delgado I, Friedlander E, Scola Yurrita B. Management of multicentric paragangliomas: Review of 24 patients with 60 tumors. *Head Neck.* 2014. DOI: 10.1002/hed.23894.
33. Diaz-Molina JP, Sevilla MA, Llorente-Pendas JL, Suárez-Nieto C. Baroreceptor failure after bilateral resection of carotid artery paragangliomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61:78-80.