

## REVISIÓN

# Paragangliomas carotídeos: hacia un tratamiento personalizado que reduzca la morbilidad



V. Fernández-Alvarez<sup>a</sup>, J. Álvarez Fernández<sup>a</sup> y C. Suárez Nieto<sup>b,\*</sup>

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

<sup>b</sup> Dirección Científica, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 28 de diciembre de 2016; aceptado el 1 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 24 de marzo de 2017

### PALABRAS CLAVE

Paragangliomas carotídeos;  
Radioterapia;  
Mutaciones succinato-dehidrogenasa;  
Paragangliomas familiares

### KEYWORDS

Carotid body tumours;  
Radiotherapy;  
Succinate dehydrogenase mutation;  
Familial paragangliomas

**Resumen** Los paragangliomas carotídeos (PGC) son tumores infrecuentes que muy raramente son causa de muerte. El conocimiento de las bases genéticas de los tumores de origen hereditario, más de un tercio del total, ha permitido identificar a la población en riesgo y establecer en ella medidas para un diagnóstico precoz de los tumores. El tratamiento más habitual ha sido el quirúrgico que, en no pocos casos, origina una importante morbilidad. Un amplio contingente de los PGC no experimenta crecimiento alguno, lo que justifica una conducta expectante. Aquellos tumores con crecimiento significativo deben ser tratados. La radioterapia ofrece unas cifras similares de control a las de la cirugía y no presenta secuelas neurológicas ni vasculares. No obstante, la cirugía está indicada en PGC Shamblin I/II de pacientes jóvenes, en los raros tumores malignos o hiperfuncionantes y en el fracaso de la radioterapia. Los tumores múltiples familiares deben tratarse conservadoramente.

© 2017 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Carotid body tumours: Towards a personalised treatment that reduces morbidity

**Abstract** Carotid body paragangliomas (CBP) are uncommon tumours that very rarely cause death. The genetic basis of tumours of hereditary origin (more than a third of the total) has been determined in the last few years, which has helped to identify the population at risk and to implement screening methods for an early diagnosis of tumours. The most common treatment of CBP has been surgery, which frequently causes significant morbidity. A significant number of paragangliomas do not experience any growth, which justifies a wait-and-see approach using annual image studies. Those tumours with significant growth must be treated. Radiotherapy has similar outcomes to surgery and has no neurological or vascular sequelae. However, surgery

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [csuareznieto@gmail.com](mailto:csuareznieto@gmail.com) (C. Suárez Nieto).

is indicated in Shamblin I/II carotid body tumours in young patients, in the rare malignant or hyper-functioning tumours, and in the failure of radiotherapy. Multiple tumours of familial origin should be treated conservatively.

© 2017 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los paragangliomas (PG) se originan en el tejido paraganglionar normal del cuello que procede de las células ectodérmicas de la cresta neural. Los PG de cabeza y cuello más frecuentes son los carotídeos (60-80%), seguidos por los yugulotimpánicos (18-36%) y los vagales (3-5%)<sup>1</sup>. Los PG son tumores poco frecuentes que representan menos del 0,5% de los tumores de cabeza y cuello, aproximadamente 1-3 casos por millón de habitantes al año<sup>2</sup>. En Holanda, país donde hay una tasa relativamente alta de PG de origen genético, los paragangliomas carotídeos (PGC) tienen una incidencia anual de 0,06 casos por 100.000 habitantes<sup>3</sup>. Los PG se presentan por igual en todas las razas y áreas geográficas, aunque se ha señalado que son más frecuentes en las poblaciones que viven en altitudes elevadas, particularmente los PGC, así como en áreas con alta tasa de mutaciones fundacionales de los genes SDH, tal como ocurre en Holanda.

Los PGC se originan en el glomus caroticum, situado subadventicialmente en la bifurcación carotídea, como una masa de crecimiento muy lento. En los tumores muy grandes puede ocurrir una parálisis del vago y, menos frecuentemente, de otros pares craneales bajos. La clasificación más utilizada es la descrita por Shamblin et al.<sup>4</sup>, según la cual los PGC Shamblin de clase I muestran un simple desplazamiento de las carótidas sin apenas adherencia a la pared arterial, en los Shamblin de clase II las carótidas están parcialmente rodeadas y en los Shamblin de clase III están rodeadas en más de 270° de la circunferencia. Suárez et al.<sup>5</sup>, en una revisión de 734 casos donde constaba la clasificación, documentaron que los tumores de clase I eran el 26,6%, los de clase II el 43,9% y los de clase III el 29,6%.

Los PGC deben diferenciarse de los paragangliomas vagales (PGV), que se originan a partir del tejido glómico que existe alrededor del ganglio nudoso o plexiforme del nervio vago, justo por debajo de la base del cráneo y, aunque estos tumores suelen localizarse al completo en el compartimento retroestíleo del espacio parafaríngeo cervical, algunos pueden extenderse a la fosa posterior y al hueso temporal. A diferencia de los PGC, en los que la parálisis preoperatoria de pares bajos es poco frecuente, en los PGV casi la mitad de los casos muestran afectación de alguno de los pares craneales bajos, particularmente el vago. Otra característica diferencial es que la incidencia de malignidad de los PGV se estima en alrededor del 10-19% de los casos<sup>6,7</sup>, mientras que en los PGC está en torno al 4%<sup>5</sup>. La estructura microscópica de los PG hace imposible diferenciar los tumores benignos de los malignos, cuya naturaleza solo se

puede dilucidar por la existencia de metástasis ganglionares cervicales o a distancia.

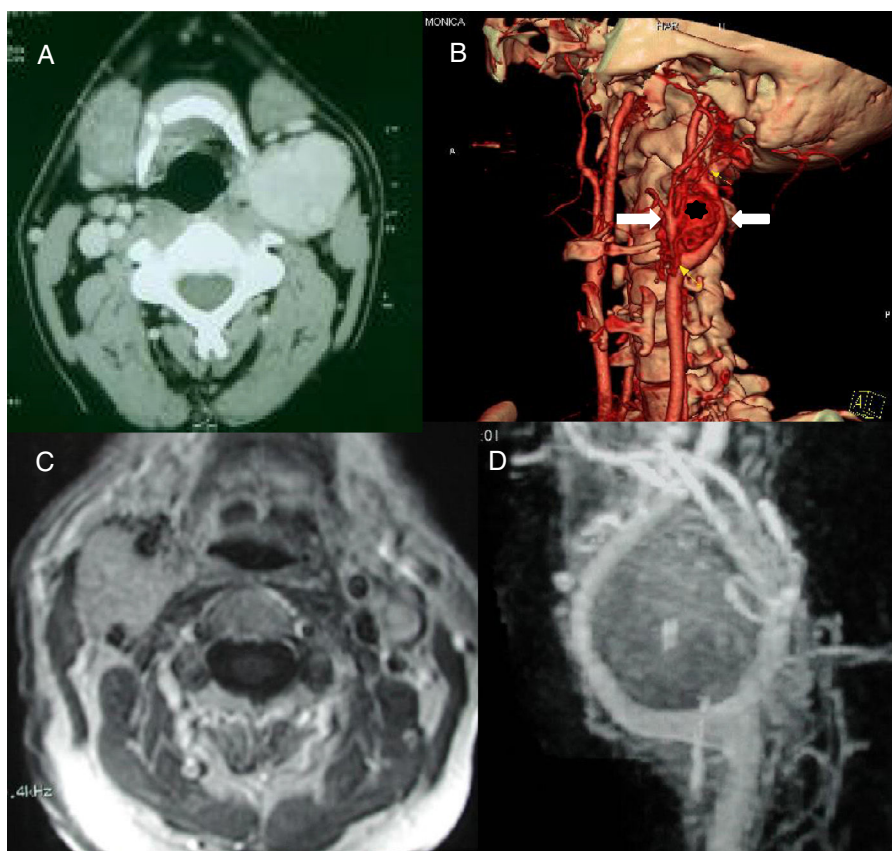
El objetivo de esta revisión es evaluar la literatura a la luz de los recientes conocimientos sobre la biología del tumor y sus bases genéticas, de forma que se pueda determinar la modalidad de tratamiento —observación, cirugía o radioterapia— más efectiva para el control del tumor y la más segura para la calidad de vida del paciente.

## Diagnóstico de imagen y genético

En los PG, la TC con contraste muestra una masa que lo capta de forma notable, realizándolo y permitiéndonos, además, apreciar la extensión y límites de la tumoración, el grado de afectación de la base del cráneo, así como sus relaciones con las estructuras vecinas. La RM con gadolinio aporta la misma información que la TC. Es característico de estos tumores el aspecto en «sal y pimienta» por la heterogeneidad de la captación del contraste. La RM ha sustituido a la arteriografía como método de confirmación del diagnóstico, pues proporciona información sobre el tamaño, vascularización, relación con otras estructuras anatómicas y la posible presencia de tumores múltiples en el territorio cráneo-cervical. De especial interés es la información que proporciona sobre la invasión intracraneal.

Tanto en la TC como en la RM, en los PGC la carótida externa está desplazada anteromedialmente, mientras que la carótida interna lo hace posterolateralmente, con una notable separación entre ambas (fig. 1). Por el contrario, los PGV desplazan ambas carótidas hacia delante, a la vez que comprimen y desplazan hacia atrás la vena yugular interna (fig. 2). Además, los estudios de imagen pueden anticipar con frecuencia la clasificación de Shamblin de los PGC.

En el estudio de los PG familiares se han utilizado también como método de «screening» compuestos radiactivos que se ligan a ciertos receptores en personas portadoras de mutación de algún gen de susceptibilidad, con la ventaja de detectar posibles lesiones sincrónicas en otros territorios. Los PG tienen una alta densidad de receptores de somatostatina de tipo 2 en la superficie de la célula, por lo que la administración de análogos de la somatostatina, como el octreótido, unidos a un radioisótopo (<sup>111</sup>indio-DTPA), producen una imagen escintigráfica de los tumores que expresan receptores de somatostatina de tipo 2 con una sensibilidad mayor del 90%. Con la misma finalidad se ha utilizado con éxito la escintigrafía con <sup>123</sup>I-MIBG, específica de los PG pero de menor sensibilidad<sup>8</sup> y, sobre todo, la tomografía de emisión de positrones <sup>18</sup>F-DOPA PET, que en un



**Figura 1** A) TAC con contraste. Las carótidas interna y externa están rodeadas por el tumor (posible Shambin III). B) TC tridimensional. PG carotídeo (asterisco) entre la carótida interna (flecha dcha.) y externa (flecha izda.). C) RMN con PG carotídeo izdo. interpuesto entre las carótidas interna y externa. D) Angio-RMN que muestra la ocupación del espacio entre la bifurcación carotídea por un PG.

trabajo comparativo con los métodos de exploración anteriormente citados fue el más eficaz en la localización de estos tumores<sup>9</sup>.

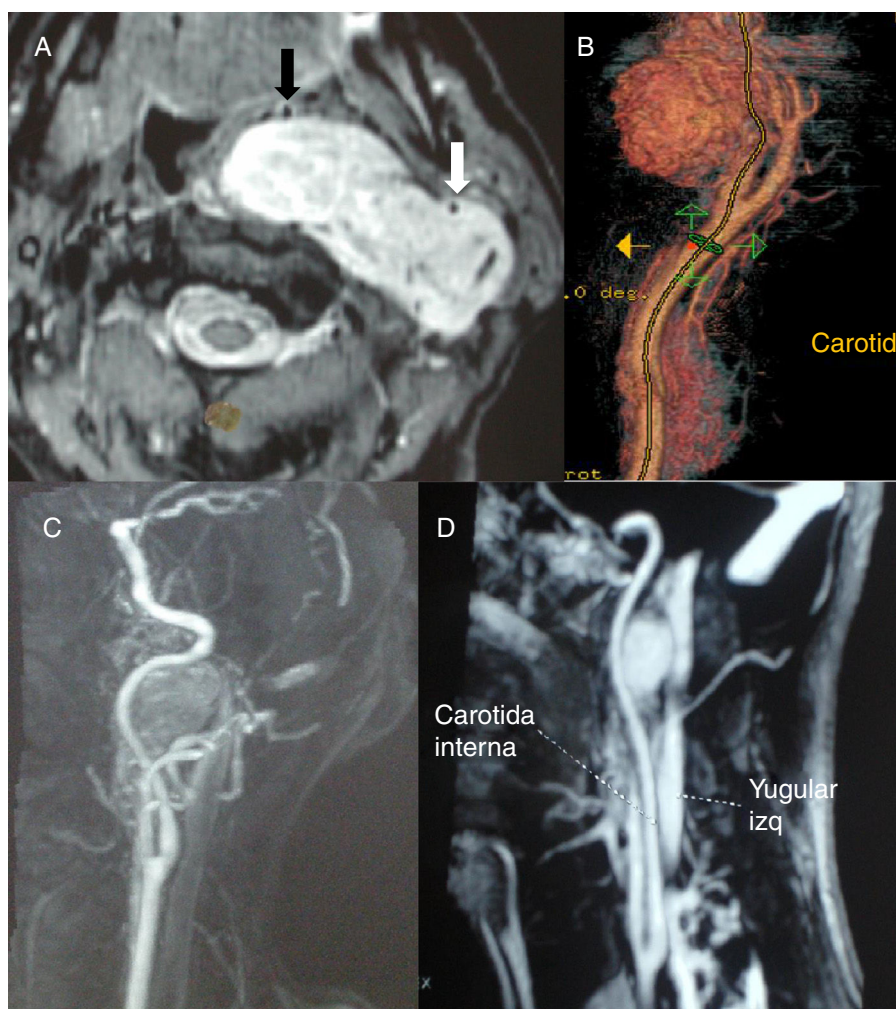
Los PG pueden ser esporádicos o familiares. Las formas familiares suelen presentarse aisladas o integradas en otras entidades sindrómicas, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN2A y 2B), el síndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de tipo 1 y el síndrome de Carney-Stratakis, pero los originados en estos síndromes constituyen entre todos poco más del 1% de los PG. En general, se acepta que en más del 35% de los pacientes con PG existe una predisposición hereditaria, apareciendo los tumores de forma aislada. Estudios genéticos han permitido identificar los genes causantes de la enfermedad, que se localizan fundamentalmente en 5 locus: SDHD (11q23), SDHC (1q21), SDHB (1p36.1p35), SDHAF2 (11q13.1) y SDHA (5p15). Los genes SDHA, SDHB, SDHC y SDHD codifican subunidades del mismo nombre en el complejo heterotetramérico mitocondrial II, también conocido como enzima succinato deshidrogenasa (SDH), que desempeña un papel crucial en el ciclo de Krebs y en la fosforilación oxidativa, mientras que el SDHAF2 juega un importante papel en la flavinación de SDHA<sup>8,10,11</sup>. Las mutaciones germinales en los genes SDH son responsables de más del 80% de los casos familiares (51,4% mutaciones germinales en SDHD, 34,4% en SDHB y 14,2% en SDHC en una serie de 183 casos con

mutación)<sup>12</sup>. Los pacientes con mutaciones del gen SDHD presentan el riesgo más alto de desarrollar PG a lo largo de la vida, con una altísima penetrancia (cerca del 90%)<sup>13</sup>. Así, se ha demostrado una prevalencia de PG asintomáticos del 59% en portadores de esta mutación mediante RMN<sup>14</sup>. Además, los PG múltiples son un hecho habitual de este síndrome: ocurren en el 60-80% de los pacientes, ya sea de forma sincrónica o metacrónica. Igualmente, las mutaciones en SDHD pueden predisponer a PG extracervicales y feocromocitomas (FCC) (15-20% de los casos)<sup>15</sup>.

Aunque muy escasos, los pacientes con PG por mutación en SDHAF2 comparten con los anteriores las características de multicentricidad y alta penetrancia<sup>10</sup>.

Por el contrario, los pacientes con mutaciones en SDHB desarrollan frecuentemente PG extraadrenales (50-80%) y FCC (20-30%) y, menos frecuentemente, PG de cabeza y cuello (30-40%), que son generalmente únicos, con una penetrancia intermedia de esta enfermedad<sup>11-13</sup>. Es de reseñar que en series muy amplias y revisiones de la literatura entre el 20 y el 41% de las mutaciones en SDHB se asocian a un PG o FCC maligno<sup>12,16</sup>, por lo que tienen peor pronóstico. Los tumores por mutación del gen SDHC son, en su mayor parte, únicos y de localización cervical, con una baja penetrancia<sup>12</sup>.

La mutación del gen SDHA causa generalmente una enfermedad familiar neurológica llamada síndrome de Leigh y solo



**Figura 2** A) RMN axial en la que se aprecia un PG vagal que desplaza hacia delante las carótidas interna (flecha blanca) y externa (flecha negra). B) TC tridimensional. Las arterias carótidas aparecen desplazadas hacia delante. C) Angio-TAC que muestra el desplazamiento anterior de la carótida interna y la normalidad de la bifurcación carotídea. D.) Angio-TAC con pequeño PG vagal interpuesto entre la carótida interna y la vena yugular interna.

de forma excepcional PG de cabeza y cuello o FCC (2,2%)<sup>17</sup>. Otros genes de susceptibilidad de PG familiares recientemente descubiertos son TMEM127 y MAX, pero su incidencia es muy baja<sup>8,11</sup>. Cerca de un tercio de los PG sin historia familiar, por tanto, aparentemente esporádicos, presentan también alteraciones germinales en SDH (formas familiares ocultas). En los casos esporádicos restantes se desconoce la alteración causante.

Los tumores asociados a mutaciones de los genes SDHB y SDHC se transmiten de forma autosómica dominante, indistintamente sea del padre o de la madre, pero cuando los causantes son genes SDHD y SDHAF2 la herencia es de tipo autosómico dominante, modificada por impronta genética, de tal forma que no hay expresión del gen cuando se hereda de la madre, mientras que su transmisión por parte del padre resulta en enfermedad en los hijos<sup>12,13,18</sup>, lo que explica que haya saltos generacionales. Una característica de los PG de origen genético es su aparición a edades mucho más tempranas que los esporádicos.

Basándose en las citadas correlaciones entre genotipo-fenotipo, se pueden hacer una serie de recomendaciones

para el «screening» genético, que por razones de coste deben basarse inicialmente en los genes más comúnmente alterados<sup>12</sup>.

Por otra parte, la inmunohistoquímica de SDHB es un excelente indicador de las mutaciones germinales de los genes SDH y reduce los costes del «screening» genético. En las células de los PG esporádicos el SDHB mitocondrial se tiñe intensamente, mientras que en los tumores con mutaciones en los genes del sistema SDH, la tinción de SDHB disminuye mucho o desaparece, de forma que solo estos se someten al «screening» mutacional<sup>19</sup>.

Cuando se hace en un paciente el diagnóstico de un PG de origen genético, se debe comprobar si esa mutación existe en los miembros directos de la familia, pues la posibilidad de desarrollar la enfermedad es alta en aquellos portadores de la mutación. A fin de detectar la enfermedad en estadios precoces, se deben realizar pruebas de imagen anuales en los portadores de mutaciones SDHD/SDHAF2 por vía paterna y en todos los portadores de mutaciones SDHB/SDHC. Las pruebas más recomendables son el <sup>18</sup>F-DOPA PET, el <sup>111</sup>indio pentetreótido con imagen SPECT, o bien la RMN<sup>8,11,20</sup>.

## Actitud terapéutica

### Evolución biológica de la enfermedad y modalidades terapéuticas

El paradigma de la medicina actual es conseguir, siempre que sea posible, un tratamiento individualizado que, curando la enfermedad, cause las menores alteraciones posibles a la vez que mejore la calidad de vida del paciente. Un ejemplo incuestionable de esta tendencia lo constituyen los PG de cabeza y cuello, hasta hace no muchos años considerados de tratamiento quirúrgico exclusivo.

La mayoría de los PG tienen un patrón de crecimiento indolente, por el que aquellos que crecen tienen un incremento medio del tamaño tumoral menor de 1 mm por año<sup>21</sup>, duplicándose el tamaño del tumor entre 4 y 14 años<sup>22,23</sup>, lo que no quita para que una pequeña parte tenga una tasa de crecimiento relativamente alta, sobre todo los malignos, que son menos del 5% del total<sup>24</sup>. En este sentido, Langerman et al.<sup>25</sup> observaron en un grupo de 47 PG cervicales (28 carotídeos y 19 vagales), seguidos durante una media de 5 años, que 19 tumores permanecieron con un tamaño estable (42%), 17 crecieron (38%), y 9 disminuyeron de tamaño (20%). De los 17 tumores que crecieron, el crecimiento medio fue de 0,2 cm/año. Por ello, la observación mediante controles anuales de RM es la primera opción; se procede al tratamiento (quirúrgico o radioterápico) en los casos que haya crecimiento del volumen tumoral >20% en un año.

Un punto de gran interés es que no parece haber diferencias significativas en la supervivencia de pacientes tratados y aquellos en los que se ha seguido una conducta de «wait and see»<sup>26</sup>. Las muertes por un desarrollo incontrolado de los PG de cabeza y cuello son raras, no llegan al 4%, aun considerando los tumores malignos<sup>7,27</sup>. Estos resultados ponen en evidencia si la evolución natural de la enfermedad se mejora realmente por la intervención quirúrgica, ya que en ciertas localizaciones de mayor riesgo de complicaciones, el objetivo del tratamiento debería ser reducir la morbilidad antes que aumentar la supervivencia. Así, en caso de aumento del número de pares afectados y crecimiento intracraneal compresivo, estaría justificada la intervención. Se puede argumentar que el control anual por RM puede incrementar el riesgo de afectación de pares craneales. No parece ser así, pues aun en el caso de los PGV, que son los que más parálisis de pares bajos muestran, solo el 7,5% de los pacientes en los que se siguió este protocolo mostraron un nuevo déficit neurológico tras un seguimiento medio de cerca de 10 años<sup>28</sup>.

Existen 2 modalidades de tratamiento en los PG de cabeza y cuello con un crecimiento significativo: la cirugía y la radioterapia, con sus variantes de IMRT y radiocirugía estereotáxica hipofraccionada (CyberKnife). La radioterapia ha sido mucho más utilizada en los PG de más difícil acceso quirúrgico que en aquellos de localización cervical, pero sus resultados pueden ser extrapolables a estos últimos. Así, en un metaanálisis sobre 2.042 pacientes con PG temporales tratados con cirugía o radioterapia (externa o estereotáxica), Suárez et al.<sup>7</sup> observaron un control a largo plazo de la enfermedad en el 78,2; 89,1 y 93,7% de los tratados con cirugía, radioterapia externa y radiocirugía, respectivamente. La tasa de complicaciones graves posquirúrgicas (neumonías por aspiración, infarto cerebral, meningitis, etc.) fue

significativamente superior a la de la radioterapia externa (radionecrosis) y la de esta a la de la radiocirugía. Otro aspecto relevante es el referido a las parálisis de pares craneales, que con la cirugía se duplicaron respecto a las existentes en el preoperatorio. Por el contrario, con la radioterapia hubo una discreta mejoría del estatus neurológico.

De forma análoga, en un metaanálisis similar sobre PGC, aun cuando el número de pacientes radiados era pequeño (127 vs. 2.175 operados), Suárez et al.<sup>5</sup> no apreciaron diferencias en las cifras de control local entre la cirugía y la radioterapia, que en ambos casos estuvo en torno al 94%. Sin embargo, la cirugía representó un aumento del 22% en el déficit de pares craneales. Más aún, se reseco, con o sin sustitución, la carótida interna o común, por lesión quirúrgica o englobamiento por el tumor, en el 13% de los casos, lo que se tradujo en un 3% de accidentes cerebrovasculares permanentes y un 1,3% de mortalidad.

Finalmente, en una serie de 156 PG de varias localizaciones de cabeza y cuello tratados con radioterapia, la tasa de control local a los 10 años fue del 96%, con resolución del 14% de las parálisis de pares craneales, sin que se reseñara ninguna complicación importante<sup>29</sup>.

No obstante lo que precede, la radioterapia tampoco está exenta de efectos secundarios. Así, la prevalencia de estenosis carotídea asintomática superior al 50% del diámetro oscila entre el 2 y el 8% en la población general<sup>30</sup>. En contraste, dicha tasa asciende al 30-40% en los pacientes que han recibido radioterapia en el cuello, con efecto acumulativo a largo plazo<sup>31</sup>. Se ha estimado que la radioterapia eleva el riesgo de padecer un infarto isquémico cerebral 5,6 veces sobre la población general y 9,8 veces en el segmento de menos de 50 años<sup>32</sup>.

Otro factor que considerar es el riesgo de sarcoma radioinducido, que se estima en menos del 1% a los 10 años de la irradiación<sup>33</sup>. No obstante, tanto en uno como en otro caso no se ha publicado que la radioterapia haya producido las citadas consecuencias, posiblemente por la menor dosis utilizada o porque, al contrario que en la cirugía, la complicación se desarrolla muchos años más tarde<sup>34</sup>.

### Indicaciones para la cirugía

Los PGC de clase Shamblin III se asocian estrechamente a secuelas neurológicas y complicaciones vasculares en comparación con los de estadio inferior, que son del 2,3% en los tumores de clase I/II y del 35,7% en los de clase III<sup>35</sup>.

En una revisión sobre 1.181 casos publicados de PG carotídeos, Anand et al.<sup>36</sup> contabilizaron un 66% de incidencia de infarto cerebral con una tasa del 46% de mortalidad en 89 casos en los que se ligó la arteria carótida interna, comparado con un 9,7% de incidencia de infarto y un 2,4% de mortalidad en los 124 casos en que se reconstruyó la arteria.

Igualmente, una revisión de 1.988 PG carotídeos por Vogel et al.<sup>37</sup> mostró que los pacientes con reconstrucción de la carótida tuvieron una mayor tasa de mortalidad (1,6 vs. 0,6%), infarto cerebral (17,7 vs. 3,5%) y hemorragia posoperatoria (43 vs. 2,4%) con relación al resto de los pacientes, además de una mayor tasa de parálisis de pares craneales. Por otro lado, se ha estimado que los pacientes que reciben una extirpación del tumor con reconstrucción carotídea tienen 6 veces más probabilidades de desarrollar un

infarto cerebral que aquellos en los que se deja intacta la arteria<sup>38</sup>. Todo ello aconseja abstenerse de la cirugía en los tumores de clase III, salvo en circunstancias especiales (malignidad o hipersecreción), y limitarla al resto de los estadios cuando se observe crecimiento del tumor. En el caso de decidir un tratamiento quirúrgico, la técnica más recomendable es la resección subadventicial, espacio avascular entre las carótidas y el tumor. El comenzar la disección en dirección craneocaudal<sup>39</sup> facilita la disección de los pares craneales y disminuye la morbilidad; a veces, en los tumores grandes, es necesaria la ligadura de la carótida externa y la vena yugular interna para facilitar la extirpación.

Los PGC bilaterales son generalmente de causa genética, de forma que en una serie de 68 PG carotídeos bilaterales el 76% eran hereditarios<sup>39</sup>.

Por el contrario, cuando se presentan en personas que viven a más de 2.000 m sobre el nivel del mar la mayor parte de ellos son debidos a factores que conducen a una hipoxia crónica<sup>40</sup>. La extirpación de los tumores en ambos lados produce una denervación de los senos carotídeos que tiene como consecuencia un fallo barorreceptor agudo, que se manifiesta de forma permanente en hasta el 20% de los pacientes, y que produce hipertensión lábil severa, cefaleas, diaforesis e inestabilidad emocional, por lo que se debe evitar si no hay causa que lo justifique<sup>41</sup>.

Como se ha dicho anteriormente, las mutaciones del gen SDHD predisponen a PG múltiples en otras localizaciones de cabeza y cuello, por lo que en estos casos hay que abstenerse de la cirugía, a fin de evitar el riesgo de parálisis bilaterales de pares bajos.

Los PG malignos, cuando solo presentan metástasis ganglionares, algo más frecuentes que las metástasis a distancia, son una indicación quirúrgica absoluta a fin de

evitar su difusión sistémica. La supervivencia a 5 años de los PG malignos es del 60-72%<sup>5,24,42</sup>.

Los PG secretores de catecolaminas representan solo el 3-5% de todos los PG y pueden ser silentes, por lo que es necesario estudiar las catecolaminas. Los gránulos secretores de las células principales no desaparecen con la radioterapia, y persiste la secreción de catecolaminas<sup>43</sup>. En estos casos, solo la cirugía consigue normalizar los síntomas cardiovasculares y los niveles de catecolaminas.

Por último, en aquellos raros casos en los que pese al tratamiento con radioterapia el tumor siga creciendo, es necesaria la cirugía de rescate.

Recientemente, Lozano Sánchez<sup>44</sup> en una documentada revisión, en la que se expone el cambio de actitud terapéutica respecto a los PGC en los últimos 10 años, ha comentado el decálogo de circunstancias que deben guiar la indicación quirúrgica y propuesto un algoritmo basado en dichas premisas, con el que en buena medida coincidimos, si bien nuestros criterios son algo más restrictivos (fig. 3).

## Conclusiones

Los PGC son generalmente tumores benignos que no afectan apenas la expectativa de vida de aquellos que los padecen, lo que en principio avala observar su evolución antes de decidir un tratamiento, que se debe circunscribir a los tumores que muestran crecimiento significativo. Dado que la cirugía es causa de importante morbilidad, se debe limitar a las de clases Shamblin I/II, particularmente cuando se trata de pacientes jóvenes. En el resto es preferible utilizar la radioterapia de intensidad modulada a dosis de 45 Gy o la radioterapia estereotáxica hipofraccionada (CyberKnife). Una excepción son los tumores malignos o hiperfuncionantes, cuya única indicación es la quirúrgica. Finalmente, es de suma importancia el análisis genético de los pacientes con PGC, ya que más de un tercio son de origen familiar. En caso de mutación de un gen de susceptibilidad, es preceptivo el estudio de la familia a fin de detectar a los portadores de la mutación y poder realizar un diagnóstico precoz del tumor.

## 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 en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Van Baars FM, Cremers CW, van den Broek P, Veldman JE. Familial non-chromaffin paragangliomas (glomus tumours):

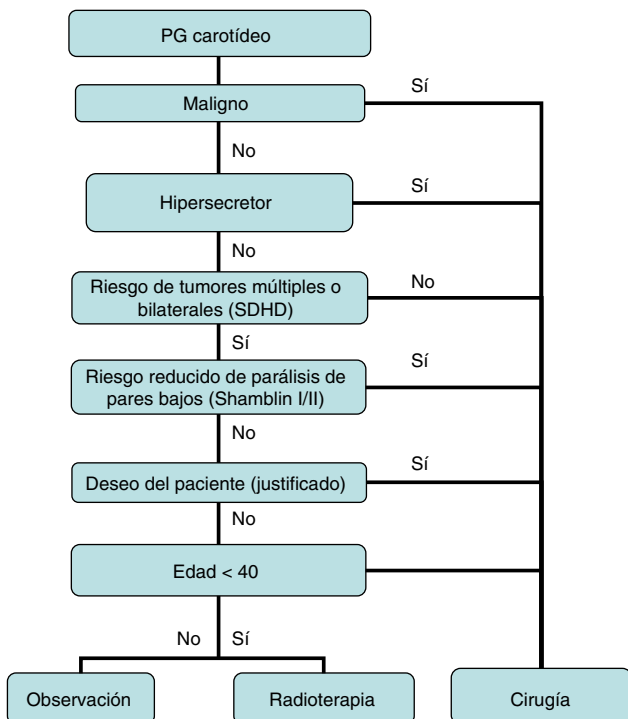


Figura 3 Algoritmo para el tratamiento de los PGC.

- Clinical and genetic aspects. *Acta Otolaryngol* (Stockh). 1981;91:589–93.
2. Suárez C, Rodrigo JP, Ferlito A, Cabanillas R, Shaha AR, Rinaldo A. Tumours of familial origin in the head and neck. *Oral Oncol*. 2006;42:965–78.
  3. Plukker JT, Brongers EP, Vermey A, Krikke A, van den Dungen JJ. Outcome of surgical treatment for carotid body paraganglioma. *Br J Surg*. 2001;88:1382–6.
  4. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg*. 1971;122:732–9.
  5. Suárez C, Rodrigo JP, Mendenhall WM, Hamoir M, Silver CE, Grégoire V, et al. Carotid body paragangliomas: A systematic study on management with surgery and radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:23–34.
  6. Rinaldo A, Myssiorek D, Devaney KO, Ferlito A. Which paragangliomas of the head and neck have a higher rate of malignancy. *Oral Oncol*. 2004;40:458–60.
  7. Suárez C, Rodrigo JP, Bödeker CC, Llorente JL, Silver CE, Jansen JC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: A systematic study on management with surgery and radiotherapy. *Head Neck*. 2013;35:1195–204.
  8. Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, Mader I, Rischke HC, Gläsker S, et al. Head and neck paragangliomas: Clinical and molecular genetic classification. *Clinics*. 2012;67 Suppl 1:19–28.
  9. King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, Whatley MA, Reynolds JC, Patronas N, et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: Comparison of 18F fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2779–85.
  10. Bayley JP, Kunst HP, Cascon A, Sampietro ML, Gaal J, Korpershoek E, et al. SDHAF2 mutations in familial and sporadic paraganglioma and pheochromocytoma. *Lancet Oncol*. 2010;11:366–72.
  11. Boedeker CC, Hensen EF, Neumann HPH, Maier W, van Nederveen FH, Suárez C, et al. Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head Neck*. 2014;36:907–16.
  12. Neumann HPH, Erlac Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermesen M, et al. Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: Cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out. *Cancer Res*. 2009;69:3650–6.
  13. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292:943–51.
  14. Heesterman BL, Bayley JP, Tops CM, Hes FJ, van Brussel BT, Corssmit EP, et al. High prevalence of occult paragangliomas in asymptomatic carriers of SDHD and SDHB gene mutations. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:469–70.
  15. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, Herman P, Lebouilleux S, Darrouzet V, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2817–27.
  16. Pasini B, Stratakis CA. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: Lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes. *J Intern Med*. 2009;266:19–42.
  17. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1472–6.
  18. Van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ, Schmidt PH, van de Kamp JJ. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: Evidence for new genetic theory. *Lancet*. 1989;2:1291–4.
  19. 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. *Lancet Oncol*. 2009;10:764–71.
  20. Myssiorek D, Ferlito A, Silver CE, Rodrigo JP, Baysal BE, Fagan JJ, et al. Screening for familial paragangliomas. *Oral Oncol*. 2008;44:532–7.
  21. 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;88:2811–6.
  22. 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.
  23. 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;24:332–8.
  24. Manolidis S, Shohet JA, Jackson CG, Glasscock ME III. Malignant glomus tumors. *Laryngoscope*. 1999;109:30–4.
  25. Langerman A, Athavale SM, Rangarajan SV, Sinard RJ, Nettekville JL. Natural history of cervical paragangliomas: Outcomes of observation of 43 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:341–5.
  26. Van der Mey AG, Frijns JH, Cornelisse CJ, Brons EN, van Dulken H, Terpstra HL, et al. Does intervention improve the natural course of glomus tumors? A series of 108 patients seen in a 32-year period. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101:635–42.
  27. Brown JS. Glomus jugulare tumors revisited: A ten-year statistical followup of 231 cases. *Laryngoscope*. 1985;95:284–8.
  28. Bradshaw JW, Jansen JC. Management of vagal paraganglioma: Is operative resection really the best option? *Surgery*. 2005;137:225–8.
  29. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Dziegielewski PT, Kirwan J, et al. Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas: A 45-year experience. *Cancer*. 2014;120:3738–43.
  30. Hill AB. Should patients be screened for asymptomatic carotid artery stenosis. *Can J Surg*. 1998;41:208–13.
  31. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, Halyard MY, Ballman KV, Collie AC, et al. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1361–7.
  32. Dorresteijn LD, Kappelle AC, Boogerd W, Klokman WJ, Balm AJ, Keus RB, et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol*. 2002;20:282–8.
  33. Ruben JD, Davis S, Evans C, Jones P, Gagliardi F, Haynes M, et al. The effect of intensity-modulated radiotherapy on radiation-induced second malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:1530–6.
  34. Suárez C, Fernández-Alvarez V, Neumann HP, Boedeker CC, Offergeld C, Rinaldo A, et al. Modern trends in the management of head and neck paragangliomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:3595–9.
  35. Makeieff M, Raingeard I, Alric P, Bonafe A, Guerrier B, Marty-Ane C. Surgical management of carotid body tumors. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2180–6.
  36. Anand VK, Alemar GO, Sanders TS. Management of the internal carotid artery during carotid body tumor surgery. *Laryngoscope*. 1995;105:231–5.
  37. Vogel TR, Mousa AY, Dombrovskiy VY, Haser PB, Graham AM. Carotid body tumor surgery: Management and outcomes in the nation. *Vasc Endovasc Surg*. 2009;43:457–61.
  38. Smith JJ, Passman MA, Dattilo JB, Guzman RJ, Naslund TC, Nettekville JL. Carotid body tumor resection: Does the need

- for vascular reconstruction worsen outcome? *Ann Vasc Surg.* 2006;20:435–9.
39. Van der Bogt KE, Vrancken Peeters MP, van Baalen JM, Hamming JF. Resection of carotid body tumors: Results of an evolving surgical technique. *Ann Surg.* 2008;247:877–84.
  40. Rodríguez-Cuevas H, Lau I, Rodríguez HP. High-altitude paragangliomas: Diagnostic and therapeutic considerations. *Cancer.* 1986;57:672–6.
  41. De Toma G, Nicolanti V, Plocco M, Cavallaro G, Letizia C, Piccirillo G, et al. Baroreflex failure syndrom after bilateral excision of carotid body tumors: An underestimated problem. *J Vasc Surg.* 2000;31:806–10.
  42. 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.
  43. Hall FT, Perez-Ordoñez B, Mackenzie RG, Gilbert RW. Does catecholamine secretion from head and neck paragangliomas respond to radiotherapy? Case report and literature review. *Skull Base.* 2003;13:229–34.
  44. Lozano Sánchez FS. Indicaciones quirúrgicas en paragangliomas carotídeos. Cambio del paradigma y propuesta de algoritmo. *Angiología.* 2017;69:41–7.