

TUMORES DEL SISTEMA PARAGANGLIONAR

VILMA E REBOLLEDO PULIDO¹, JOSÉ E GUBAIRA C¹, WILFREDO PERFETTI C¹, DANIEL VERDECCHIA¹, RICARDO GONZÁLEZ D¹, EDDY V MORA²

¹SERVICIO DE TUMORES MIXTOS Y PARTES BLANDAS, ²SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO, VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

A pesar que los paragangliomas pueden ser observados desde la base del cráneo hasta la vejiga o a lo largo de la cadena ganglionar del simpático, sólo constituyen el 0,012 % de todos los tumores diagnosticados y su hallazgo en cualquier región anatómica representa una rareza. El objetivo del presente trabajo es hacer un análisis de tres casos clínicos con diagnóstico de paraganglioma vistos en nuestro hospital. De los tres pacientes, uno no fue sometido a cirugía por la localización del tumor, ameritando biopsia e inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico, tras el cual recibió tratamiento paliativo, falleciendo año y medio después del mismo, los otros dos pacientes tras el tratamiento quirúrgico se mantienen asintomáticos. Al diagnóstico de estos tumores como en otros, se llega inicialmente con la experiencia del clínico y su sospecha, como con los estudios que permitan documentarlos, tras lo cual su tratamiento como el seguimiento es fundamental.

PALABRAS CLAVE: Tumores del sistema paraganglionar, paraganglioma, tratamiento, cirugía.

SUMMARY

Although the paragangliomas can be observed from the base of the skull until the bladder or along the chain ganglionic of the nice, alone they constitute 0.012 % of all the diagnosed tumors and their discovery in any anatomical region it represents a rarity. The objective of this work is the analyses of three clinical cases with diagnostic of a paraganglioma wirer in our hospital. Of the three patients, one was not subjected to surgery for the localization of tumor, needing biopsy and immuno-histochemistry confirm the diagnosis, after which received palliative treatment, dying year and half after the same one, the other two after patients after the surgical treatment stay asymptomatic. Diagnostic of these tumors like in other, you arrives initially with the experience of the clinical one and their suspicion, like with the studies that allow to document them, after that which their treatment as the pursuit is fundamental.

KEY WORDS: Tumors of the system paraganglionic, paraganglioma, treatment, surgery.

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas, tumores localizables en cualquier parte del cuerpo, donde existan ganglios simpáticos, incluyendo quimiorreceptores, médula suprarrenal, ganglios retroperitoneales y ramas de nervios craneales tienen su origen embriológicamente en la cresta neural, en la cual las células simpático blásticas, devienen en células ganglionares y paraganglionares que

Recibido: 10/05/2006 Revisado: 25/05/2006

Aceptado para publicación: 10/06/2006

Correspondencia: Dra. Vilma Rebolledo P.
Servicio de Tumores Mixtos y Partes Blandas,
Instituto de Oncología Miguel Pérez Carreño, Valencia,
Venezuela.

E-Mail: vimreb@cantv.net - anareb@cantv.net

conforman una red distribuida en distintas zonas, desde la cabeza, cuello, tórax y abdomen hasta la pelvis^(1,2). Los grupos celulares paraganglionares pueden sufrir crecimiento progresivo e invasor convirtiéndose así en un paraganglioma, el cual puede ser adrenal o extraadrenal (braquiméricos, intravagales, simpático-aórticos, viscero-autonómicos)⁽³⁻⁸⁾. Los extraadrenales, a su vez pueden ser simpáticos o parasimpáticos siendo indistinguibles a niveles celulares y diferentes por su distribución anatómica y productos secretados.

Los paragangliomas extraadrenales simpáticos están localizados primariamente en la región axial del tronco a todo lo largo de la cadena simpática pre y paravertebral y en el tejido conectivo cerca de los órganos de la pelvis. En contraste con los paragangliomas extraadrenales parasimpáticos que se encuentran localizados casi exclusivamente en la cabeza y el cuello, a lo largo del trayecto de las ramas de los nervios craneales. En esta ubicación se distribuyen desde la base del cráneo, pasando por el oído medio, el bulbo carotídeo, el bulbo yugular, el área pterigoidea lateral y las zonas aórticas y vagales⁽⁴⁻⁶⁾, constituyendo el del cuerpo carotídeo, el grupo más común e importante de los paragangliomas extraadrenales^(6,7); seguidos por los del oído medio y hueso temporal, siendo menos frecuentes y excepcionales en otras áreas de la cabeza y el cuello como en la órbita, la cavidad nasal, los senos paranasales, la nasofaringe, la laringe, la tráquea y la tiroides.

Los paragangliomas adrenales por su parte, también tienen su origen en las células provenientes de la cresta neural, que en su migración se localizan en la médula de la glándula suprarrenal, en la cual, tras crecimiento progresivo y proliferación, dan origen a estos tumores mejor conocidos y denominados como feocromocitomas, lo cuales característicamente son productores y liberadores de catecolaminas⁽⁸⁾.

Los paragangliomas extraadrenales ocurren con mayor frecuencia en el abdomen (95 % a 98 %), otros en la región del tórax (1 % a 2 %) y más raramente en la región de la cabeza y el cuello (<1 %). En cabeza y cuello, se presentan como masas de crecimientos lentos y asintomáticos o con dolor, sensibilidad o hipoacusia por compresión o invasión de estructuras adyacentes. La mayoría son benignos, de curso clínico variable y sólo un 5 % neurosecretorios; mientras que las formas malignas que representan menos del 10 %, están asociadas más frecuentemente a casos metastásicos, funcionales y más particularmente a los de secreción de dopamina y las lesiones multicéntricas. Los paragangliomas primarios intratorácicos suelen ser más "silenciosos" desde el punto de vista funcional (no secretorios) con manifestaciones respiratorias o cardiovasculares, pero también con más frecuencia malignos (30 %) que su contrapartida abdominal, los cuales se hacen sintomáticos por compresión de órganos vecinos y en algunos casos por hipertensión la cual puede ser sostenida o paroxística^(8,9).

La multicentricidad de estos tumores está asociada, en la mayor parte de los casos, a neoplasias endocrinas múltiples con lesiones primarias más frecuentemente ubicadas en retroperitoneo y abdomen y muy raramente a nivel cervical^(3,5).

El diagnóstico de estos tumores se basa en la sospecha clínica, complementada con el examen físico, los estudios que permitan caracterizarlos y los antecedentes⁽⁹⁻¹¹⁾.

Por otra parte y una vez hecho el diagnóstico, se impone el tratamiento multidisciplinario especializado, cuya integración permite una selección apropiada y específica para cada caso en particular. El tratamiento farmacológico del exceso de catecolamina cuando existe es imperativo y la resección quirúrgica completa de toda la lesión es la modalidad curativa estándar⁽¹¹⁾, como la monitorización estrecha

durante el período peri y posoperatorio fundamental. Si la cirugía no es factible o la resección es incompleta, la radioterapia o quimioterapia pueden proporcionar beneficios paliativos^(8,9).

Si el tumor primario es resecable y benigno, entonces la supervivencia de estos pacientes es la de la población general correspondiente a la edad. En aquellos con enfermedad no resecable, recurrente o metastásica, la sobrevida a largo plazo es posible; sin embargo, la sobrevida general de 5 años es menos del 50 % en estos casos.

CASO CLÍNICO 1

Paciente femenina de 77 años de edad, natural y procedente de Caracas, quien inicia enfermedad actual en junio de 1999, cuando tras caída de sus propios pies, sufre traumatismo en tórax, motivo por lo cual consulta a médico, quien solicita radiología de dicha región y seguidamente tomografía axial computarizada (TAC) por lesión sospechosa, es referida al Hospital Luis Razetti de la misma ciudad, para biopsia dirigida por TAC, la cual no se realiza por problemas técnicos, decidiendo consultar a nuestro centro, es valorada en julio del mismo año por el Servicio de Tumores Mixtos y Partes Blandas, solicitándole los estudios previos.

En los antecedentes, se obtuvo fumadora desde los 12 años, tos seca y dolor en tórax de más de 3 años de evolución, como en la infancia apendicectomía y hernioplastia umbilical y a los 45 años colecistectomía. Al examen físico: FR: 20 rpm, FC: 88 lpm, TA: 140/95 mmHg, en buenas condiciones generales y asintomática.

En la radiología de tórax se observó imagen radio densa que ocupa la región superior del mismo, como parte del campo pulmonar derecho, mientras que en la TAC se evidenció, una gran masa única, sólida, con áreas de necrosis y de aspecto extraparenquimatoso en mediastino superior, lateralizada a la derecha y de efecto compresivo sobre la tráquea del mismo lado, desplazándola hacia la izquierda. La biopsia

guiada por TAC no fue concluyente, sin embargo, el inmunomarcaje resultó un patrón positivo para S-100, ENE y sinaptofisina, concluyendo en un tumor de tipo paraganglioma.

En vista de la localización de la lesión y los estudios, se plantea radioterapia, recibiendo 5000 cGy, con un fraccionamiento de 200cGy, con respuesta parcial, falleciendo 18 meses después.

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 46 años de edad, natural de Valencia y procedente de la localidad, quien inicia enfermedad actual en enero de 2001 cuando comienza a presentar dolor lumbar de moderada intensidad, cefalea y crisis de angustia, pérdida de peso no cuantificada y debilidad general, motivo por lo que en diversas oportunidades consulta a médico, con hallazgo de cifras de tensión arterial elevadas, recibiendo tratamiento sin mejoría y con el diagnóstico de hipertensión severa, realizan ecografía abdominal evidenciando tumor infrarrenal izquierdo, por lo que solicitan catecolaminas en suero y orina, decidiendo acudir a nuestro centro en julio 2002, es valorada por el Servicio Tumores Mixtos y Partes Blandas, como un tumor infrarrenal.

Al interrogatorio sólo se obtuvo: hipertensión arterial en tratamiento, intolerancia a los hidratos de carbono en control y II cesáreas. Al examen físico: FR: 18 rpm, FC: 88 lpm, TA: 150/110 mmHg, en buenas condiciones generales, adenopatía cervical lateral izquierda de 1 cm, tórax simétrico, normo expansible, abdomen con masa dolorosa en flanco izquierdo, mal definida y sin otras particularidades patológicas en el resto de la evaluación y los laboratorios de rutina. Se determinaron, en suero: catecolaminas de 102,6 U/L y en orina: catecolaminas: 43,6 µg/24h; 17-OH cetosteroides: 3,9 mg/24h; y ácido vainilmandélico: 10,5 mg/24h.

En la ecografía abdominal, se observó una imagen para aórtica izquierda e infrarrenal, redondeada de 5,6 cm x 6 cm de diámetro, con necrosis central, como en la TAC de abdomen y pelvis, imagen de ubicación retroperitoneal y características similares a la de ecografía, con un diámetro de 5,5 cm x 5,8 cm.

Hospitalizada para completar el preoperatorio, ameritó ajuste y cambio del tratamiento antihipertensivo por presentar de forma episódica y repetida crisis hipertensiva con cifras de 200/150 y 200/130 mmHg acompañada de cefalea intensa, angustia y diaforesis.

Considerando los estudios anteriores, la clínica y luego de controlar la tensión arterial, se realizó laparotomía exploradora con hallazgos de un tumor de 10 cm x 10 cm, infrarrenal izquierdo con adherencias firmes y laxas a la aorta y ganglio inter aorto cava de 2 cm x 2 cm, procediendo previa ligadura de vasos a la escisión del mismo y el ganglio, incluyendo marcaje con clips y drenaje. La biopsia definitiva fue informada como un paraganglioma paraaórtico izquierdo de 6 cm x 5 cm x 2 cm con áreas de trombosis y necrosis hemorrágica, como linfadenitis crónica inespecífica para el ganglio. Clínicamente la evaluación fue satisfactoria, manteniéndose en control sucesivo y asintomática actualmente.

CASO CLÍNICO 3

Adolescente masculino de 15 años, natural de Valencia y procedente de la localidad, quien inicia enfermedad actual según referencia de la madre en el 2000, cuando presenta aumento de volumen, progresivo y no doloroso a nivel cervical lateral izquierdo, por lo cual es llevado al médico, recibiendo tratamiento sintomático de forma continua sin mejoría, por lo que le realizan biopsia a la lesión en el 2002, cuyo resultado fue una hiperplasia linfoide folicular reactiva. Al persistir la clínica, durante el 2004 practican una TAC de cuello y en el 2005 una nueva biopsia, la cual concluyó una linfadenitis crónica

leve inespecífica, realizándose posteriormente una RM, con la cual decide consultar a nuestro centro en agosto de ese mismo año, siendo valorado por el Servicio de Cabeza y Cuello, por tumor yugulo carotídeo izquierdo, solicitándose revisión de láminas de biopsias anteriores y los estudios previamente realizados.

Al interrogatorio sólo se obtuvo: padres, sanos; esquema de inmunización completo y alergia a la penicilina así como antecedentes quirúrgicos de hernioplastia umbilical a los 3 años, hidrocelectomía izquierda a los 7 años; amigdalectomía y adenoidectomía a los 13 años y las dos biopsias de tumor cervical.

Al examen físico, en buenas condiciones generales, de piel morena y sin lesiones, de cuello móvil, con tumor yugulo carotídeo izquierdo a nivel II, de 3 cm de diámetro, de movilidad sólo lateral, no adherido a planos profundos, sin adenopatías ni otras particularidades patológicas en el resto de la evaluación y los laboratorios de rutina.

En los estudios realizados y entre ellos en la TAC de cuello, se observó a nivel de la región lateral cervical izquierda una imagen ovalada, la cual se extiende desde la región submaxilar izquierda hasta la porción cervical, de 4 cm x 3 cm x 2 cm de diámetro, de densidad de partes blandas, medial al músculo esternocleidomastoideo y la cual ocasiona desplazamiento anterior y lateral de las estructuras vasculares; mientras que en la RM se apreció una lesión tumoral a nivel carotídeo izquierdo de 3 cm de diámetro y de centro necrótico que disminuye el lumen de la carótida externa y distancia ambas estructuras carotídeas sin estenobarlas significativamente con permeabilidad de ambas arterias vertebrales. En la revisión de láminas de las biopsias previas, se concluyó linfadenitis crónica reactiva inespecífica; procediéndose a solicitar una angiografía, en la cual, se apreció estenosis de la luz de la carótida externa.

Considerando los estudios anteriores y la evolución clínica, se planteó una cervicotomía

exploradora más resección de la lesión, con los hallazgos de una cicatriz de 6 cm de longitud y un tumor de 5 cm que nace en bifurcación de carótida primitiva, englobando totalmente la arteria carótida externa en un trayecto de 4 cm y parcialmente la interna con adherencias firmes del nervio recurrente e hipogloso izquierdo al tumor, como dos ganglios carotídeos de 0,5 cm a 1 cm de diámetro. En vista de los hallazgos, se realizó previo control vascular proximal y distal y derivación entre la carótida común y la interna, la escisión del mismo y la carótida externa, restituyendo el flujo a través de la interposición venosa con safena interna izquierda. La biopsia definitiva fue informada como un paraganglioma mal delimitado, en vecindad con la pared arterial de la carótida externa, con fibrosis difusa moderada y neovascularización, como bordes de resección libre de neoplasia y los dos ganglios carotídeos con hiperplasia linfoide reactiva sin neoplasia. Clínicamente la evaluación posoperatoria fue satisfactoria y sin ningún tipo de déficit, manteniéndose en controles sucesivos.

DISCUSIÓN

Los paragangliomas en general son tumores poco frecuentes, constituyendo el 0,012 % de todos los tumores diagnosticados^(5,7,8), por lo que su hallazgo en cualquier región anatómica representa una rareza. El primer paso para arribar al diagnóstico correcto de un paraganglioma es tener en cuenta la posibilidad del mismo y sospechar su presencia, e iniciar un plan de estudio diagnóstico con énfasis en síntomas y signos presentes como los estudios a solicitar y los antecedentes familiares.

Estos tumores pueden ser asintomáticos o sintomáticos y manifestarse con una variedad de síntomas no específicos que dependen de su localización, compromiso local, invasión, metástasis a distancia y algunas de las características bioquímicas de los productos

que segregan, como en el segundo caso que ocasionó hipertensión arterial y cefalea, así como dolor lumbar y pérdida de peso, siendo la masa palpable en abdomen una evidencia secundaria al estudio por imagen inicialmente realizado. La característica de hallazgo del tumor, tras un hecho casual o un estudio con otro fin es típica de los paragangliomas completamente silentes o cuyas manifestaciones por sutiles pasan desapercibidas⁽⁸⁾.

En los paragangliomas de localización abdominal, el dolor y la masa palpable, pueden llegar a ser importantes, sin embargo, en los secretores, el síntoma más común es la hipertensión y su patrón y severidad pueden relacionarse a la cantidad y el tipo específico de catecolaminas secretadas^(12,15). En aproximadamente el 60 % de los casos, la tensión arterial elevada es sostenida y responde pobremente a la terapia médica convencional; además la mitad de esos pacientes tendrán crisis hipertensivas, durante las cuales a menudo existe cefalea, diaforesis, palpitaciones y angustia, mientras el otro 40 % experimentará paroxismos hipertensivos episódicos⁽¹²⁻¹⁵⁾, hecho que resultó frecuente en el segundo de los casos. También se observan otros, como la intolerancia a los hidratos de carbono presente en más del 50 % de los pacientes, como la pérdida de peso^(12,13), que representa una evidencia de la velocidad aumentada del metabolismo que sufren los mismos.

La lesión primaria en tórax, ocasiona clínica respiratoria o cardiovascular, la cual puede ser muy sutil o intensa dependiendo del volumen, la localización y los efectos compresivos que provoque el mismo, pero en general no son lesiones secretorias o lo son muy raramente.

Por su parte el paraganglioma del cuerpo carotídeo, puede ser una masa solo evidente a nivel cervical y completamente asintomática como el caso presentado^(1,3,4), o por el contrario ocasionar síntomas que como los otros paragangliomas obedecen a la extensión, compresión, o

invasión. El paciente puede referir en su historia manifestaciones de isquemia cerebral transitoria (crisis de amnesia, parestesia o paresias), lo cual es muy poco frecuente, o disfagia, disnea, otodinea o neuralgia cervicofacial, o en los muy raros un síntoma del carácter neurosecretor^(13,14).

Aun cuando no se sospeche la funcionalidad de estos tumores, es recomendable realizar la determinación de los niveles tanto en sangre y orina de catecolaminas y sus metabolitos, ya que algunas lesiones son secretoras con niveles poco elevados y síntomas pasajeros⁽¹²⁻¹⁵⁾. En este sentido también es pertinente e importante recordar la existencia de los falsos positivos como durante la hipoglucemia, el estrés, los ejercicios o la ingestión exógena de catecolaminas o el uso de inhibidores de la monoaminooxidasa o propanolol que pueden alterar los resultados^(15,16).

Una masa de cualquier localización, clínicamente evidente o tras un estudio sencillo por imagen como una radiología o ecografía que se cree representa un paraganglioma, se evalúa con otros estudios como una TAC, resonancia magnética nuclear (RMN) o ambas y en algunos casos muy puntuales con la arteriografía, como en aquellos ubicados a nivel del cuerpo carotídeo. Además de documentar las lesiones evidentes con estos, se enfatizará en realizar aquellos pertinentes de extensión para descubrir lesiones asintomáticas. En la TAC y la RMN pueden evaluarse incluso otras lesiones tan pequeñas como de 1 cm de diámetro y la sensibilidad de ambas es equivalente en este sentido.

El sintilograma isotópico con MIBG⁽¹⁷⁾ (I^{131} metayodobencilguanidina) también puede ayudar a localizar otros tumores funcionales o metástasis, como tras cirugía, el tejido residual o las recurrencias y con el PET a aquellos que no aparecen en la imagen con el MIBG⁽¹¹⁾.

La confirmación histopatológica es importante como parte del diagnóstico y en algunos casos difícil por la ubicación de la lesión y la no susceptibilidad de resección, en estos el procedimiento de biopsia guiada por imágenes es un recurso de utilidad y sin embargo tras el mismo en algunos no es posible confirmar su histología y en los cuales también se hacen necesarios los estudios de inmunohistoquímica⁽¹⁸⁾, como ocurrió en el primero de los casos. Estos tumores expresan característicamente un patrón de positividad para cromogranina, ENE, sinaptofisina, S-100 y proteína ácida glial fibrilar. Las características histológicas de estos tumores no predicen la conducta de malignidad y los casos malignos informados en estudios de autopsia son muy escasos⁽¹⁹⁾. El diagnóstico ocasional de esta se suele identificar más por su comportamiento clínico, el cual sólo se confirma comprobando la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, pulmones, hueso e hígado, o por la invasión local de estructuras vecinas⁽¹¹⁾.

Por último y no menos importante, basados en estudios sobre presentación familiar que describen una posible herencia autosómica dominante con penetración y expresión variable^(8,9,13,18,20), el cribado familiar debe considerarse imprescindible en busca de otros posibles miembros de la misma afectados, cuyo diagnóstico y tratamiento también se imponen.

REFERENCIAS

1. Watkins LD, Mendoza N, Cheesman AD, Symon L. Glomus jugulare tumours: A review of 61 cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;130(1-4):66-70.
2. Barry R, Pienaar A, Pienaar C, Browning NG, Nel CJ. Duplex Doppler investigation of suspected vascular lesions at the carotid bifurcation. *Ann Vasc Surg*. 1993;7(2):140-144.

3. Williams MD, Phillips MJ, Nelson WR, Rainer WG. Carotid body tumor. *Arch Surg.* 1992;127(8):963-967.
4. Parry DM, Li FP, Strong LC, Carney JA, Schottenfeld D, Reimer RR, et al. Carotid body tumors in humans: Genetics and epidemiology. *J Natl Cancer Inst.* 1982;68(4):573-578.
5. Diez Porres L, Garcia Iglesias F, Perez Martin G, Garcia Puig J, Gil Aguado A. [Multiple paraganglioma: Careful with surgery!] *Rev Clin Esp.* 2003;203(9):434-438.
6. Netterville JL, Reilly KM, Robertson D, Reiber ME, Armstrong WB, Childs P. Carotid body tumors: A review of 30 patients with 46 tumors. *Laryngoscope.* 1995;105(2):115-126.
7. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas-a team approach. *Head Neck.* 2002;24(5):423-431.
8. Sclafani LM, Woodruff JM, Brennan MF. Extraadrenal retroperitoneal paragangliomas: Natural history and response to treatment. *Surgery.* 1990;108(6):1124-1130.
9. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol.* 1992;147(1):1-6.
10. Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: Experience in 400 cases. *J Nucl Med.* 1985;26(6):576-585.
11. Brennan MF, Keiser HR. Persistent and recurrent pheochromocytoma: The role of surgery. *World J Surg.* 1982;6(4):397-402.
12. Ito Y, Fujimoto Y, Obara T. The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World J Surg.* 1992;16(4):759-763.
13. Crowell WT, Grizzle WE, Siegel AL. Functional carotid paragangliomas. Biochemical, ultrastructural, and histochemical correlation with clinical symptoms. *Arch Pathol Lab Med.* 1982;106(12):599-603.
14. Lees CD, Levine HL, Beven EG, Tucker HM. Tumors of the carotid body. Experience with 41 operative cases. *Am J Surg.* 1981;142:362-365.
15. Bravo EL, Tarazi RC, Gifford RW, Stewart BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med.* 1979;301(13):682-686.
16. Gifford RW Jr, Bravo EL, Manger WM. Diagnosis and management of pheochromocytoma. *Cardiology.* 1985;72 Suppl 1:126-130.
17. McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Ackery DM. Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors. *Semin Nucl Med.* 1985;15(2):132-153.
18. Barnes LJ, Tse LL, Hunt JL, Michaels LH. Tumors of paraganglionic system. *WHO* 2000:364-365.
19. Garduño JP, Durán MA, Chávez ML, Castro GL. Paragangliomas de comportamiento biológico maligno. Estudio de dos casos de autopsia *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2003;66(2):99-103.
20. van Baars F, van den Broek P, Cremers C, Veldman J. Familial non-chromaffinic paragangliomas (glomus tumors): Clinical aspects. *Laryngoscope.* 1981;91(6):988-996.