

11227
201.49



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA SUSTENTA:**

SABAS HERRERA MADRIGAL

ASESOR DE TESIS: ALFONSO FAJARDO RODRIGUEZ

**CON EL TEMA: ANALISIS CLINICOS DE 89 CASOS DE PARAGANGLIO-
MA Y REVISION DE LA LITERATURA.**

FALL. DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

	INDICE	Hoja
I.	Indice	1
II.	Introduccion	3
III.	Análisis clínico de 89 casos de paraganglioma	5
	a) Material y métodos	6
	b) Resultados	6
	- Frecuencia	6
	- Edad	6
	- Sexo	7
	- Tiempo de evolución del padecimiento al momento del diagnóstico	7
	- Sitio del tumor	7
	- Síntomas	7
	- Diagnóstico inicial	7
	- Procedimiento diagnóstico	8
	- Tamaño del tumor	8
	- Tratamiento empleado	8
	- Complicaciones	9
	- Padecimientos asociados	10
	c) Discusión	10
	d) Conclusiones	14
IV.	Revisión de la literatura	15
	a) Morfología	16
	b) Embriología	18
	c) Histología	19
	d) Fisiología	21

c) Nomenclatura	24
f) Patología	27
g) Epidemiología	31
h) Presentación clínica	33
i) Diagnóstico diferencial	35
j) Diagnóstico	36
k) Tratamiento	40
V. Bibliografía	45

INTRODUCCION

A pesar de la gran cantidad de literatura publicada durante los últimos años sobre los paragangliomas, aún existen algunos puntos que no han sido del todo aclarados: existe controversia con respecto a su origen, nomenclatura, función, clasificación, conducta biológica, así como en la metodología diagnóstica y el tratamiento. Sin que pretendamos haber logrado con este trabajo aclarar todos los puntos anteriormente mencionados, intentaremos llegar a conclusiones que nos den una idea amplia y actualizada sobre el tema y que puedan ser de utilidad en nuestro medio, en base por supuesto, a la experiencia que se presentará y a la literatura publicada.

En nuestro país existen excelentes publicaciones acerca del cuerpo carotídeo [CC] y de tumores del mismo, sobre todo con respecto a la histología y anatomía patológica de estos tumores (1); algunos de estos conceptos han sufrido cambios gracias al avance tecnológico, sobre todo en el campo de la histoquímica. Más recientemente se ha publicado la experiencia de algunas Instituciones Hospitalarias del país (2,3) incluso parte de la casuística de este trabajo, corresponde a la ya publicada por el Dr. Krause.

Ya que es el tumor del CC el paraganglioma que se presenta con mayor frecuencia, la presente revisión estará enfocada básicamente a este tumor, refiriéndonos de manera somera a los otros paragangliomas.

Los objetivos del presente trabajo son en primer lugar efectuar un análisis clínico de 89 casos de paragangliomas

estudiados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. durante 24 años y posteriormente se revisa la literatura publicada sobre el tema, haciendo incapié en los puntos donde existe mayor confusión.

ANALISIS CLINICO DE 89 CASOS DE PARAGANGLIOMA

MATERIAL Y METODOS:

De los expedientes de pacientes que ingresaron al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional del I.M.S.S. entre Enero de 1960 a Diciembre de 1984, se revisaron todos aquellos que correspondían al diagnóstico de Paraganglioma, habiendose investigado los siguientes parámetros: edad, sexo, tiempo de evolución del padecimiento al momento del diagnóstico, sitio del tumor, síntomas y signos, diagnóstico inicial, procedimiento diagnóstico, tamaño del tumor, el tratamiento empleado y las complicaciones del mismo, así como los padecimientos asociados.

RESULTADOS:

Frecuencia.- En los 24 años estudiados hubo 142,587 expedientes, entre los cuales se encontraron 89 casos de paragangliomas, lo que corresponde a una incidencia de .062 por 100, de los cuales 83 correspondieron a paragangliomas del CC, siendo la incidencia específica para este tumor de 0.058 por 100. Los otros tumores encontrados fueron 3 de glomus yugular, uno de cuerpo vago, uno de órgano de Zuckerkandl y otro situado a nivel retroperitoneal.

Edad.- El paciente más joven fué de 21 años y el de mayor edad 81 años, con un promedio de 52 años. Las décadas de la vida que mostraron la mayor incidencia fueron la quinta, sexta y séptima, prácticamente en forma similar con 21, 23 y 22 casos respectivamente, ocupando estas tres décadas el 74.1 por 100 del total de casos.

Sexo.- Hubo franco predominio de mujeres, siendo 80 mujeres y solo 9 hombres, dando una relación de 8.8:1.

Tiempo de evolución del padecimiento al momento del diagnóstico.- El tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta que se efectuó el diagnóstico, tanto por causas médicas como atribuibles al paciente, fué en el menor de los casos de 1 mes y en el mayor de 24 años con un promedio de 4.5 años.

Sitio del tumor.- De los 83 pacientes con paraganglioma del CC, 43 fueron del CC izquierdo y 36 del CC derecho. Hubo un caso que fué bilateral en un hombre de 39 años de edad. En 3 casos no se especificó sitio. Entre los tumores del glomus vagal y yugular, todos fueron del lado derecho.

Síntomas.- Practicamente en el 100 por 100 de los tumores del CC, el síntoma inicial fué aumento de volumen a nivel cervical, siendo en 48 de los casos (57 por 100) el único síntoma. Otros síntomas encontrados fueron dolor local en el 25 por 100 y en menor proporción, vértigo, visión borrosa, cefalea, disfonía, odinofagia, otalgia e hipoacusia. En los tumores de el glomus yugular predominó la hipoacusia con acúfenos y en los de cuerpo vagal, órgano de Zuckerkandl y retroperitoneal fué también el aumento de volumen o la presencia de una masa.

Diagnóstico inicial.- En los casos de paragangliomas del CC, el diagnóstico inicial fué correcto en una tercera parte de los casos (36 por 100). Los diagnosticos que se mencionaron erróneamente fueron, tumor mixto de parótida en 15 casos, lin

foma en 5 casos, adenopatías en 6 casos y en forma menos frecuente tumor metastásico de tiroides, carcinoma de orofaringe Shwanoma, lipoma, neurofibroma y tumor de amígdala.

Procedimiento Diagnóstico.- De los 83 pacientes con diagnóstico de paraganglioma del CC, en 54 se llegó al diagnóstico exclusivamente con arteriografía carotídea. En 4 casos se efectuó la arteriografía además de biopsia por aspiración y en otros 2 biopsia transoperatoria, dando un total de 60 pacientes a quienes se les efectuó arteriografía, la cual solo se practicó en forma bilateral en 2 casos. En 9 pacientes se llegó al diagnóstico durante la exploración quirúrgica del cuello, con biopsia transoperatoria en 6 casos. Clínicamente se llegó al diagnóstico en 3 casos. Por biopsia por aspiración en 2 casos. Mediante biopsia incisional en uno y por gammagrafía con ultrasonografía en otro. En total se obtuvo comprobación histológica solo en 35 casos.

Tamaño del tumor.- Este fué determinado en algunos casos directamente a través de la pieza quirúrgica y en otros por las características de la arteriografía. El paraganglioma del CC de menor tamaño fué de 2x2 cm y el de mayor de 10x18 cm con un tamaño promedio de 2.9x3.6 cm. Ya que son un número pequeño no mencionaremos el tamaño de los otros paragangliomas.

Tratamiento empleado.- El manejo que se empleo con mayor frecuencia fué la observación en 49 casos, habiendose resecado el tumor en 28, siendo en uno de los casos resección parcial y en 2 casos se resecaron además los ganglios adyacentes. En

uno de los casos se agregó además quimioterapia. En 3 casos se dió solamente radioterapia y en 2 casos no se menciona el tratamiento empleado. Con respecto al tumor del órgano de Zuckerkandl, éste se resecó y se dió posteriormente radioterapia; el del glomus vagul también se resecó. En los de glomus yugular, 2 se mantuvieron bajo observación y el otro se dió radioterapia. En el paraganglioma retroperitoneal se administró quimioterapia y se embolizó.

Complicaciones del tratamiento.- De los 28 pacientes a quienes se les efectuó resección del tumor, se presentaron complicaciones en 15, de los cuales en 2 fueron mínimas, como hipotensión y bradicardia transoperatoria, pero en 13 (46 por 100) fueron de mayor severidad, principalmente vasculares y neurológicas y fueron las siguientes:

Vasculares.- Desgarro en la bifurcación de la arteria carótida, hemorragia, ligadura y perforación de la carótida externa así como sección y trombosis de la carótida interna.

Neurológicas.- Paresia de los nervios facial, hipogloso y glosofaríngeo.

En los pacientes a quienes se administró radioterapia, 2 presentaron sección del hipogloso y otro cursó con metástasis a ganglios cervicales. Un paciente a quien se le efectuó biopsia por aspiración y arteriografía, presentó enfermedad vascular cerebral oclusiva. Los pacientes con trombosis de carótida interna fallecieron (2 casos).

No fué posible determinar la sobrevida tanto en los pacientes tratados, como en los que se mantuvieron en observación.

Padecimientos asociados.- Se efectuó un análisis de las patologías asociadas al paraganglioma, encontrándose que hubo 16 pacientes con Hipertensión arterial sistémica (17.9 por 100), siendo el padecimiento más frecuentemente asociado. Posteriormente y en orden decreciente, se encontraron a los padecimientos tiroideos, que en forma global fueron 12 (13.4 por 100), siendo 5 con bocio, 5 con tiroiditis crónica, un carcinoma papilar y un quiste tiroideo. En 8 casos se asoció con diabetes mellitus, en 7 con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con poliglobulia, en 5 carcinoma cervicouterino, en 4 fibroadenoma de mama y en 4 también miomatosis uterina.

No se efectuó análisis de los resultados de las biopsias. En algunos casos las biopsias por punción fueron fallidas, obteniéndose únicamente sangre. Solamente un caso fué paraganglioma bilateral del CC y también hubo solo un caso con paraganglioma de CC funcionante que además era metastásico y asociado a feocromocitoma y que falleció.

DISCUSION:

Consideramos que dado el gran número de casos informados, sobre todo en los tumores del CC, los resultados obtenidos son útiles y representativos de nuestro medio.

La frecuencia encontrada de 0.05 por 100 es similar

a otras encontradas en el país (2,3) y un poco menor que en el extranjero (4), que reporta una frecuencia de 0.12 por 100. Esta frecuencia en nuestro medio pudiera ser aún menor si los estudios se efectuaran en poblaciones abiertas, por lo que se puede considerar que es un padecimiento raro.

En este análisis, la edad de presentación que se encontró, está ligeramente por arriba de la publicada en otros sitios (5,6), en donde se informan las décadas cuarta y quinta como las de mayor frecuencia y nosotros encontramos que es de la quinta a la séptima en donde más prevalece este tumor en una forma muy similar. Esto puede ser el resultado de una detección más tardía, como lo demuestra el tiempo transcurrido, desde la aparición de los síntomas, hasta que se efectúa el diagnóstico, que llegó incluso a ser hasta de 24 años. Esto por otra parte demuestra también, la evolución o crecimiento lento del tumor, con muy poca sintomatología, que como hemos visto hasta en un 57 por 100 solamente existe aumento de volumen, incluso sin dolor, que solo se observa en el 25 por 100 de los casos.

No se investigó la altitud del sitio de residencia de los pacientes, como posible factor desencadenante del padecimiento.

Similarmente a otros estudios en que se informa de una presentación bilateral solo en el 5 por 100 (7), en el presente estudio, solamente un caso fué bilateral (1.2 por 100). No hubo diferencia en relación al lado de presentación

del paraganglioma del CC.

A diferencia de lo publicado en series extranjeras (6,8,9), en este estudio y como ya ha sido publicado antes (2), hubo un franco predominio de mujeres con una relación a hombres de 8.8:1. No se ha establecido la causa de esta diferencia.

Hasta en el 64 por 100 de los casos de paraganglioma, hubo un diagnóstico inicial incorrecto, cifras que están por arriba de otras publicadas, en que se menciona un error que va del 26 al 30 por 100 (2,3,10). Esto puede ser secundario a la baja frecuencia del padecimiento y la ignorancia de el mismo.

Evidentemente la arteriografía fué el método diagnóstico de elección, como lo han demostrado ya otros estudios (6,7,11,12,13). En este estudio se llegó al diagnóstico a través de este método, hasta en un 72 por 100, lo que confirma una vez la utilidad del procedimiento. La biopsia por aspiración no fué del todo útil, ya que pocas veces pudo obtenerse una muestra diagnóstica, aunque por otra parte no sufrieron complicaciones los pacientes pero se ha reportado que la interpretación es difícil y tiene el riesgo de complicaciones vasculares (11,13).

Con respecto al tratamiento empleado, no podemos tener conclusiones exactas, ya que no fué posible el seguimiento de los pacientes en observación y los operados. Fué evidente que el manejo con radioterapia no fué el de mayor utilidad y sí tuvo complicaciones; ya ha sido reportado el po

co beneficio de la misma (8,9,10) y se ha dejado para aquellos paragangliomas de difícil acceso quirúrgico, muy grandes o resecaos parcialmente.

Las complicaciones encontradas son similares a las observadas con el tratamiento quirúrgico de grandes tumores de CC, aunque no pudieron ser correlacionadas, pero dado que los tumores resecaos no fueron pequeños y menos aquellos que tuvieron complicaciones, se puede concluir que se aumentan los riesgos de complicaciones, al tratar de resecao tumores grandes como ya ha sido publicado (7,12).

Por último cabe mencionar que se encontraron algunos padecimientos asociados con una frecuencia mayor que por arriba de la población general como hipertension arterial sistémica, enfermedades tiroideas, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La causa no está establecida.

CONCLUSIONES:

- 1.- La frecuencia de paragangliomas del cuerpo carotideo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional es de 0.05 por 100.
- 2.- La frecuencia puede ser menor aún en la población abierta.
- 3.- La mayor incidencia está entre la 5a y 7a décadas.
- 4.- Se necesita detectar al padecimiento en forma más temprana para evitar complicaciones.
- 5.- La resección de grandes tumores se asocia a mayor morbi-mortalidad.
- 6.- El tumor es de crecimiento lento y habitualmente benigno.
- 7.- Existe un franco predominio del sexo femenino en nuestro país.
- 8.- La arteriografía carotidea es un buen método diagnóstico.
- 9.- La hipertensión arterial sistémica, los padecimientos tiroideos, diabetes mellitus y EPOC se asocian con mayor frecuencia.
- 10.- Los paragangliomas funcionantes son raros.

EL CUERPO CAROTIDEO

PARAGANGLIOMA DEL CUERPO CAROTIDEO

REVISION DE LA LITERATURA

MORFOLOGIA

El cuerpo carotideo fué descrito por primera vez en 1743 por el Suizo Albrecht Von Haller (14).

Es una masa ovoide o irregular de color rosado o café rojizo. Se encuentra habitualmente situada en forma bilateral a nivel de la adventicia de la superficie media posterior de la bifurcación de la arteria carótida primitiva (1,7).

Existe en ocasiones en situación aberrante. Siempre es constante y de tamaño pequeño, siendo como promedio en los estudios de nuestro país (1) de 6x33x1.5 mm, cifras semejantes a otras publicadas en el extranjero (7,8). Se menciona que aumenta de tamaño hasta los 20 a 30 años, permaneciendo estacionario hasta edad avanzada, en que disminuye su volumen por atrofia o esclerosis.

Tiene una cápsula fibrosa que está unida a la bifurcación de la carótida por el ligamento de Mayer, el cual es una banda fibrosa, que se inserta por arriba en el polo inferior del órgano (1,4,7). A través de este ligamento el CC tiene una amplia vascularización, refiriéndose incluso que el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno del CC, comparandolo de gramo a gramo, excede tanto al cerebro como al tiroides (8). Está irrigado por una o a veces más arterias finas que nacen de la bifurcación de la carótida primitiva, así como de las arterias carótida interna y externa, o de la arteria occipital (5). Al llegar al "polo arterial y ligamentoso" del CC,

estos vasos penetran la cápsula fibrosa, dividiéndose rápidamente en ramas lobulares y después en capilares sinusoidales. De aquí se originan las vénulas que salen de los lóbulos, formando un plexo periglandular y abandonan el CC por el polo superior a través de 4 a 6 venitas largas.

Con respecto a la inervación, existe entre las carótidas un plexo nervioso formado por ramas del simpático y de los nervios vago, glosofaríngeo y en ocasiones el hipoglosos. La principal inervación del CC es de tipo sensorial y está dada en la vía aferente por el nervio glosofaríngeo (8). La vía eferente está compuesta por nervios motores respiratorios, sobre todo el nervio frénico (4). La rama aferente ha recibido varios nombres: nervio sinusal por Hering, rama descendente del glosofaríngeo por Druner, nervio intercarotideo por De Castro, nervio carotideo por Havelacque y ramo carotideo del glosofaríngeo por Baencker y Boyd (1).

EMBRIOLOGIA

En los primeros trabajos acerca del origen del CC, se creía que derivaba exclusivamente del mesodermo. En su formación una proliferación celular aparece en relación a la arteria del tercer arco branquial, que se reconoce como un engrosamiento mesodérmico local en la adventicia de la futura arteria carótida (15). Este engrosamiento mesodérmico es pronto invadido por vasos sanguíneos, que aumentan de número y forman un plexo muy rico dentro de ella (1). Más tarde se propuso que también estaban contribuyendo a su formación los ganglios autonómicos adyacentes. También se menciona que la condensación mesenquimatosa era únicamente responsable de la formación del estroma y que las células específicas derivaban de neuroblastos, que habían migrado de nervios y ganglios simpáticos o parasimpáticos adyacentes.

Por último, también se ha mencionado que el ectodermo de la placoda epibranchial que se encuentra en el segundo, tercero y cuarto arcos branquiales, contribuye a la formación del cuerpo carotideo (7,15).

HISTOLOGIA

Histologicamente el cuerpo carotideo está compuesto de grupos de células de aspecto balonoide (zellballen), esparcidas entre una extensa cadena de capilares. Microscópicamente se han encontrado 2 grupos de células, actualmente conocidas como tipo I y tipo II. A las células tipos I, llamadas así por Biscoe, Stehbeus, Dearnaley y De Kock, también se les conoce como células del glomus quimiorreceptoras, específicas, receptoras, principales, granulares y epiteloides (1,5,8,15).

Las células tipo I, son de tamaño mediano, de 10 a 25 micras, redondas o poligonales, con un núcleo esférico u ovoide, central, que contiene uno a tres nucleolos y un citoplasma abundante, finamente granular o vacuolado, pálido y eosinofílico. Algunos autores han descrito prolongaciones semejantes a dedos a partir del citoplasma de las células. Los cuerpos celulares están en contacto uno con otro, formando en ocasiones desmosomas. El citoplasma contiene un retículo endoplásmico granular y liso, bien desarrollado, muchas mitocondrias y ribosomas libres, un complejo de Golgi yuxtanclear, glóbulos de lípidos y gránulos de centro denso. En ocasiones también se observan cilios, cuerpos multivesiculares y microtúbulos (15).

Algunos autores han descrito dos variedades de células tipo I, llamandolas claras y oscuras, las primeras

con muchas vesículas y las segundas con pocas o ninguna vesícula denso-electrónica (5), aunque faltan datos cuantitativos para basar esta descripción.

Las células tipo II, han recibido por otra parte nombres tales como: intersticiales, satélites, capsulares, de soporte, sustentaculares (5). Estas tienen un cuerpo celular aplanado, con ramificaciones largas y un núcleo oval. Su citoplasma tiene muy pocos organelos, con mitocondrias pequeñas, retículo endoplásmico pobremente desarrollado, cuerpos lípidos, ribosomas ocasionales y ningún organelo secretorio (15).

Está bien establecido que estas células no envuelven completamente a las de tipo I. La relación de células tipo II a terminales y fibras nerviosas es muy estrecha y se cree que pueden tener una función similar a la célula de Schwann o de células gliales en el sistema nervioso central (5).

La característica ultraestructural más distintiva de las células tipo I, es la presencia de los gránulos osmófilos idénticos a los encontrados en la médula suprarrenal y otras células cromafines.

FISIOLOGIA

Clasicamente la función que se le ha asignado al CC es la de un quimiorreceptor, concepto que estableció sobre bases morfológicas Fernando de Castro (1). Un quimiorreceptor sensible primariamente a la hipoxia y en menor grado a la hipercapnea y a la acidosis (7).

Su función primaria es la regulación de la ventilación pulmonar, a través de una vía aferente del nervio glossofaríngeo (nervio de Hering), hacia la formación reticular medular (1,7,8,16). La respuesta es a través de nervios motores respiratorios (frénico), con un incremento de la frecuencia respiratoria y de la profundidad y volumen minuto de la respiración; aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, el cual se manifiesta por aumento de la frecuencia cardíaca, presión sanguínea, vasoconstricción y aumento en las catecolaminas circulantes y por otra parte también, aumento en la actividad cortical cerebral.

Como ya se mencionó parcialmente, por muchos años se consideró a las estructuras quimiorreceptoras como tejido no cromafín, para diferenciarlo del cromafín, que contiene catecolaminas, como la médula suprarrenal y el sistema nervioso autónomo (17). Este concepto ha cambiado en épocas recientes, dando por resultado la aceptación de un papel secretorio del CC.

Inicialmente el papel secretorio se atribuyó a la

producción de una substancia neurohumoral que actuaba como mediador sináptico. Por la asociación con el sistema nervioso autónomo, se creyó que la excitación del CC pudiera ser un mecanismo colinérgico, sin embargo estudios histoquímicos y ultraestructurales del CC, mostraron similitudes con la médula suprarrenal y los paraganglios cromafines simpáticos. La sospecha de cromafinidad del cuerpo carotideo, fué confirmada con la aplicación de bioensayos y técnicas cromatográficas así como espectrofluorimétricas.

Pearse describió un grupo de células endócrinas aparentemente no relacionadas, que mostraban ciertas características ultraestructurales y citoquímicas comunes y las denominó de la serie APUD (Amine Precursor Uptake and Descarboxylase) (15). Los miembros de esta serie secretan polipéptidos hormonalmente activos y se cree que tienen su origen en la cresta neural. El mismo Pearse creía que algunas células originadas en la cresta neural, habían perdido su capacidad para sintetizar aminoácidos, con su producción secretora limitada a la amina biogénica ancestral. Pearse consideró a las células de tipo I del CC como muestra de este grupo.

En conclusión existe gran evidencia del papel tanto de receptor sensorial como de órgano endócrino. Aún no está claro si las aminas biogénicas secretadas funcionan como neurohormonas o totalmente como hormonas. Se ha planteado si la célula glómica es el transductor del estímulo o es un modulau

producción de una sustancia neurohumoral que actuaba como mediador sináptico. Por la asociación con el sistema nervioso autónomo, se creyó que la excitación del CC pudiera ser un mecanismo colinérgico, sin embargo estudios histoquímicos y ultraestructurales del CC, mostraron similitudes con la médula suprarrenal y los paraganglios cromafines simpáticos. La sospecha de cromafinidad del cuerpo carotideo, fué confirmada con la aplicación de bioensayos y técnicas cromatográficas así como espectrofluorimétricas.

Pearse describió un grupo de células endócrinas aparentemente no relacionadas, que mostraban ciertas características ultraestructurales y citoquímicas comunes y las denominó de la serie APUD (Amine Precursor Uptake and Descarboxylase) (15). Los miembros de esta serie secretan polipéptidos hormonalmente activos y se cree que tienen su origen en la cresta neural. El mismo Pearse creía que algunas células originadas en la cresta neural, habían perdido su capacidad para sintetizar aminoácidos, con su producción secretora limitada a la amina biogénica ancestral. Pearse consideró a las células de tipo I del CC como muestra de este grupo.

En conclusión existe gran evidencia del papel tanto de receptor sensorial como de órgano endócrino. Aún no está claro si las aminas biogénicas secretadas funcionan como neurohormonas o totalmente como hormonas. Se ha planteado si la célula glómica es el transductor del estímulo o es un modula

dor de señal (interneurona inhibitoria) como se encuentra en el sistema nervioso.

Como lo ha demostrado Lawson (15), la célula glómica puede sintetizar, almacenar y liberar aminas biogénicas. La presencia de gránulos secretorios y la evidencia de producción de catecolaminas e indolaminas, confirman la actividad neurosecretoria de estas células.

NOMENCLATURA

Al revisar la literatura nos encontramos que a los paragangliomas, se les ha denominado de muy diversa manera, lo que ha provocado una gran confusión, sobre todo en el que se acerca a este tema por primera vez. Se les ha llamado: tumores del cuerpo carotideo (8), tumores del cuerpo cardio-aórtico, tumores del cuerpo vagal, del cuerpo temporal (entre los cuales se ha incluido al tumor del glomus yugular, del glomus timpánico y del glomus yuxtavagal), tumor del cuerpo laringeo (15), paraganglioma no cromafin (16), quimiodectoma (4), tumores glómicos e incluso se ha incluido entre los apudomas (18).

Como vemos los diferentes nombres fueron dados por su localización, como en el caso del tumor de CC, situado en la bifurcación de la arteria carótida común; por su forma en el caso de glomus, o sea en forma de bola y que se ha asignado para los tumores situados a nivel tímpano yugular (4); por su función como es el caso del quimiodectoma, que fué adoptado por la IJMS en 1973 y que había sido sugerido por Mulligan en 1951 para una neoplasia de células quimiorreceptoras, ya que su estimulación producía un potencial de acción en el nervio glosofaríngeo y un incremento en la frecuencia, profundidad y volumen minuto respiratorio, aumento en la actividad del sistema nervioso simpático y aumento en la actividad cortical cerebral (8). Con respecto a las células paraganglióni-

cas, estas reciben su nombre ya que en etapas embrionarias, migran en estrecha asociación con las células de los ganglios autónomos. El término paraganglio fué acuñado por Kohn a principios del presente siglo (15).

Por otra parte el término cromafín es debido a una reacción en que una substancia fenólica ha formado un polímero coloreado (pardo), ya sea adrenocromo o noradrenocromo, como resultado de una deshidrogenación oxidativa mediada por cromato (bicromato de potasio) (1,17). Clasicamente se había considerado que las células cromafín positivas identificaban específicamente a catecolaminas, sin embargo estudios más recientes han mostrado que también la serotonina y otras aminas fenólicas, dan resultados positivos. También se ha demostrado que estructuras no cromafines y tumores derivados de ellos contienen catecolaminas (17).

Como hemos hecho notar, existe una gran confusión en la nomenclatura, por lo que adoptaremos la clasificación de Glenner y Grimley, la cual cita Irons en su revisión (11): los tumores derivados de los paraganglios se conocen como paragangliomas, agregandose enseguida la localización anatómica del tumor (ejemplo, paraganglioma del cuerpo carotideo). En el caso como por ejemplo que un tumor del cuerpo carotideo funcione como feocromocitoma (que produzca catecolaminas), más que llamarlo feocromocitoma del cuello, se le llamaría paraganglioma del CC "funcionante", dejando el término feocromo

citoma para los tumores funcionantes de la médula suprarrenal. Por otra parte, con esta clasificación no se asigna una función específica a los tumores, evitando clasificar juntos a tumores sin una conocida acción quimiorreceptora como los paragangliomas simpáticos y vagales de la cabeza y del cuello, de aquellos que si tienen tal función, como el caso del quimiodectoma (paraganglioma del CC).

PATOLOGIA

Se menciona a Riegner en 1880 (8) como el primero que resecó un tumor del CC; el paciente no sobrevivió. Así también se ha atribuido a Marchand en 1891 (14), las primeras descripciones de excisión quirúrgica. En los Estados Unidos, Scudder en 1903 resecó exitosamente un tumor del CC.

Los tumores del CC pueden ser de tamaño variable, habiéndose encontrado desde 3x1.5-9x6x5 cm, cubiertos por una delgada capa fibrosa. Son de forma oval o redondeada de color obscuro, rosadas o rojizas, en ocasiones con canales por donde pasan las arterias carótidas o un solo canal donde se enclava profundamente la arteria. Un número variable de vasos sanguíneos de pared delgada cruzan sobre la superficie externa del tumor (8).

En relación a sus características anatómicas, microscópicas y probablemente fisiológicas, se les sitúa en diversos grupos:

- a) grupo branquiomérico e intravagal, que incluye a los tumores de cabeza, cuello y mediastino superior.
- b) grupo aórtico-simpático, que incluye a los de retroperitoneo.
- c) grupo autonómico visceral que incluye tumores que derivan de otras vísceras o vasos sanguíneos (11).

Con respecto a los paragangliomas del cuello, el si-

tio más frecuente de presentación es el CC, siguiendo en orden de frecuencia el cuerpo vagal, yugulotimpánico y por último ya a nivel de cabeza el nasal. Otros sitios menos frecuentes son la laringe y el arco aórtico (6). En un estudio publicado en nuestro país, predomina también el paraganglioma del CC y en segundo lugar el del cuerpo vagal (3).

Cabe mencionar que se han encontrado paragangliomas en múltiples localizaciones anatómicas como duodeno (19) cauda equina (20), órgano de Zuckerkandl (21) y otros en sitios menos frecuentes.

Existe gran controversia en relación a la conducta biológica del tumor, ya que se ha dicho que hay una pobre correlación entre los hallazgos histológicos y la conducta del tumor (12). Las distintas series publicadas muestran una frecuencia de malignidad que va desde 0 por 100 hasta el 50 por 100, predominando aquellos que la sitúan entre el 5 y el 12 por 100 (7,14).

Los tumores considerados como "benignos" tienen una notable tendencia a reproducir la arquitectura del CC normal (8) esto es: nidos de células principales llamadas balonoides, con citoplasma eosinofílico granular. Separando estos nidos de una manera trabeculada está un tejido conectivo vascularizado. Cada nido está compuesto de 10 a 20 células principales neoplásicas. Elementos neurales están localizados en la "cápsula" del tumor. El tumor es altamente vascu--

lar y toma su riego sanguíneo de los vasa vasorum. Aunque están bien circunscritos estos tumores no tienen una cápsula verdadera. Se encuentran por otra parte hemorragias focales en esta cubierta (6,7,8,11,12).

Es difícil distinguir entre un tumor benigno y un maligno del CC. Para algunos la malignidad se define por criterios histológicos y para otros solo con la presencia de metástasis. Harrington menciona los criterios malignos como la asociación de mitosis con células gigantes, pleomorfismo celular y nuclear e invasión de la "cápsula", aunque varios autores refutan los criterios histológicos (14). Por otra parte los criterios histológicos descritos por Lack, son necrosis central de las células balonoides, invasión de los espacios vasculares y mitosis; la existencia de 2 criterios haría el diagnóstico de malignidad (6).

Otros autores únicamente con la presencia de metástasis, probarían la malignidad (14). Aunque también se ha mencionado que no debe confundirse la presencia de metástasis con paragangliomas multicéntricos coexistentes, ya que tienden a aparecer de esta manera. Estos tumores (multicéntricos) son más frecuentes en niños (25% vs 5 a 10% en adultos) (11). Se han reportado metástasis a pulmón, huesos, hígado, páncreas, tiroides, riñón, mama, plexo braquial y cerebelo (7, 11).

La frecuencia de metástasis se ha considerado que es de 5 por 100 (7) hasta 12.5 por 100 (14).

Por otra parte se ha postulado que existe el crecimiento del CC por hiperplasia de células tipo I, con agrandamiento de vacuolas protoplásmicas, con una pérdida simultánea de gránulos que contienen bioaminas, en sujetos que viven a grandes altitudes (3).

Los paragangliomas contienen y pueden secretar catecolaminas activas fisiologicamente y pueden producir hipertensión y síntomas característicos de feocromocitoma, aunque esto es incomún (11).

EPIDEMIOLOGIA

En nuestro país se ha reportado una incidencia de 0.02 por 100 y en otro estudio en New York de 0.01 por 100 (3) hasta 0.12 por 100 según Lacey (4). En otro estudio también de nuestro país se encontró una frecuencia de 1.1 por 1000, con solo un caso histológicamente maligno (2). En el artículo del Dr. Rodríguez-Cuevas se hace incipie en la alta frecuencia de los tumores del CC en los sujetos que viven a grandes altitudes (por arriba de 2000 m) (3,7), aunque en realidad no se ha determinado la altitud límite para la aparición de este tumor.

Se ha supuesto que la enfermedad se presenta en 2 formas. Primero, la más común, que se observa en forma esporádica, es unilateral con solo 5 por 100 de casos en forma bilateral (7). La segunda es la forma familiar que se presenta de forma autosómica dominante, con una incidencia de tumores bilaterales de 26 (4) a 32 por 100 (7).

Con respecto al sexo existen variaciones importantes en los artículos publicados, predominando aquellos que no muestran inclinación hacia un determinado sexo (6,9), aunque otros con mayor número de pacientes (90 pacientes), mostraron predominio del sexo masculino de 69 por 100 contra 31 por 100 de mujeres (8). En nuestro país por el contrario, el grupo de 40 pacientes publicado por el Dr. Krauss fué de 37 mujeres y solo 3 hombres (2).

La mortalidad de los tumores del CC, en casos no tratados es de 8 por 100 (7). En casos tratados la mortalidad varía según la época en que se haya dado el tratamiento, básicamente por el mejoramiento en las técnicas quirúrgicas, variando en los primeros reportes entre 5 y 15 por 100 de mortalidad. La morbilidad por EVC fué de 8 a 20 por 100 y por daño a pares craneales de 32 a 44 por 100 (7).

PRESENTACION CLINICA

Existe practicamente un acuerdo unánime, que la presencia de una masa en la cara lateral del cuello, es el primer síntoma o signo de los tumores del CC (1,2,4,8,11). La frecuencia con la cual el paciente lo nota o el médico al explorar lo detecta va del 80 al 98 por 100 de los casos.

Esta masa habitualmente es indolora o ligeramente dolorosa, crece lentamente y en ocasiones con un crecimiento reciente (11), situada en el ángulo de la mandíbula, habiendose mencionado un signo, que para algunos autores es patognomónico y que consiste en la movilidad lateral de la masa, pero que se torna fija al tratar de moverla en sentido vertical (4,7,11, 12). Habitualmente esta masa es pulsatil, con la característica de que también se mueve el pulso de la carótida, en el sentido en que se mueve la masa. Solo en el 16 por 100 de los casos en forma aproximada, se encuentra un soplo sobre el tumor (10). La consistencia es variable y los síntomas de compresión no se encuentran habitualmente (4).

Otros síntomas acompañantes aunque en menor frecuencia, han sido cefalea, dolor localizado, ronquera, disfagia, estridor laríngeo, debilidad de la lengua, vértigo y tinnitus (7,8,11). La lesión a pares craneales se observa en aproximadamente 20 por 100 de los casos, con afección al vago, hipogloso y raramente con síndrome de Horner (7). Aunque algunos casos se acompañan de hipertensión sistémica, el estudio endocrinológico

gico de la misma, descarta al CC como causante de la hipertensión en la mayoría de los casos.

Las edades de los paciente al momento de la detección del tumor del CC, en la bibliografía revisada, van desde los 12 hasta los 75 años, siendo la 4a y 5a décadas donde se observó la mayor frecuencia (5,6).

Con respecto a otras localizaciones de paragangliomas, los principales síntomas acompañantes fueron: para el cuerpo vagal una masa dolorosa en el cuello; para el yúgulo-- timpánico, pérdida progresiva de la audición o tinitus; para el nasal fué epistaxis; para el laringeo ronquera y para el aórtico pulmonar, tos y dolor torácico (6). Lack menciona también un tiempo promedio de 3.9 años de duración de los síntomas antes de hacer el diagnóstico.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

En varios artículos se menciona que aún siendo clínicos experimentados en patología de cabeza y cuello, se puede encontrar entre un 26 a un 30 por 100 de error diagnóstico (2,3,10). Por lo anterior siempre habrán que descartarse las lesiones tumorales o pseudotumorales de la región de la bifurcación de la arteria carótida, como serían adenopatías, metástasis de cáncer de tubo digestivo superior, tuberculosis, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Lesiones de origen vascular como los raros aneurismas o ectasias del bulbo carotideo y fistulas arteriovenosas. Así también schwannomas de los tumores glómicos. Otras posibilidades diagnósticas menos frecuentes son quiste braquial, tumor de glándula tiroidea ectópica, tumor mixto de parótida aberrante, fibroma ó lipoma (2,4,7,8).

DIAGNOSTICO

Toda masa en el cuello clínicamente sospechosa, debe ser evaluada mediante angiografía cerebral bilateral transfemoral (6,7,11,12,13).

Gersdorff y cols (4), proponen los siguientes 4 criterios arteriográficos:

- 1.- El tumor muestra un aspecto fino, denso, en copos y enmarañado.
- 2.- Existe un agrandamiento de la bifurcación carotídea con una ligera dilatación de la carótida primitiva, las carótidas interna y externa son siempre diferenciables incluso en caso de tumor importante. El aspecto global evoca una imagen de "lira".
- 3.- El drenaje venoso es precoz.
- 4.- Los pedúnculos de neovascularización tumoral son generalmente múltiples, incluso anárquicos, pudiendo tomar origen a nivel de los tres tramos carotídeos, sobre todo de la carótida externa y de vez en cuando también a expensas de la subclavia o de la vertebral.

Es importante llegar a conocer mediante la angiografía las fuentes vasculares que irrigan el tumor, ya que ayuda a la exposición quirúrgica así como a la hemostasia.

La finalidad de efectuar la angiografía bilateral es para saber si existe arteriosclerosis y flujo colateral, así como para la identificación de paragangliomas multicéntricos

o del cuerpo carotideo contralateral, que se han observado en el 5 al 10 por 100 de los casos (10), o para identificar para gangliomas del glomus yugular (4,7).

Se han empleado numerosos métodos diagnósticos que son incluso también de utilidad para el manejo quirúrgico de los tumores del CC, además de la angiografía mencionada previamente. Iniciaremos mencionando a la angiografía por subs-tracción digitálica, que aunque es mucho menos invasiva que una angiografía convencional, se menciona que no se logra una resolución suficiente sobre todo para que brinde una anatomía quirúrgica detallada (7,22).

Se ha utilizado a la tomografía computada de alto contraste del cuello; útil para demostrar la extensión lateral y media del tumor, sin embargo difícilmente diferencia un aneurisma de una neoplasia. La tomografía computada de secuen-cia rápida mejora la delineación entre estructuras vasculares (7).

Como estudio previo a la angiografía también se ha utilizado al ultrasonido (7,10). Este se ha utilizado también para el seguimiento secuencial de los pacientes en situacio--nes específicas (7).

Otro método no invasivo utilizado es la oculopletis-mografía, que sirve para evaluar el estado hemodinámico de am-bas carótidas con lo cual se puede sospechar si existe enfermedad arterial carotidea y más importantemente enfermedad in-

tracerebral para prevenir una adecuada colateralización. Si el resultado es normal, el paciente puede tolerar la compresión de la arteria carótida primitiva; si es anormal, seguramente que no tolerará la excisión de la arteria; si el resultado no muestra cambios, pudiera tolerar la excisión de la arteria sin accidente vascular (7,13).

También se ha empleado el gammagrama perfusorio como un método no invasivo de los tumores del CC (3) y sobre todo en los paragangliomas yugulares junto con la venografía (23).

La resonancia magnética nuclear se ha mencionado que proporciona una visión adecuada de la arteria, además de que no es invasiva y no utiliza medio de contraste, por lo que podría ser de gran ayuda en el futuro (3).

Una más de las técnicas no invasivas que se pueden utilizar con y sin la aplicación de contraste es la tomografía, en la que se han reportado 5 criterios diagnósticos (4):

- 1.- Presencia de un proceso expansivo voluminoso a nivel de la bifurcación carotídea.
- 2.- Contenido heterogeneo.
- 3.- Está bien delimitada, no infiltrando a las estructuras vecinas.
- 4.- Capta la intensidad producida por el medio de contraste.
- 5.- Se observa una impresión importante en la pared lateral de la faringe, rechazando a la carótida interna y la yugular

interna hacia atrás.

Por último cabe mencionar a la citología que se efectúa por aspiración con aguja fina, como otro método diagnóstico (2,24), aunque también se ha reportado que la interpretación es difícil y no justifica el riesgo de sangrado de un tumor vascular (11), formación de un hematoma o un pseudoaneurisma (13).

Hay que hacer incapie que la exploración y biopsia a cielo abierto, no tiene lugar en el diagnóstico de los tumores del CC. Los métodos diagnósticos ya mencionados, disponibles en la actualidad, son capaces de proporcionar un diagnóstico definitivo previo a la cirugía (10).

Por otra parte mencionaremos que cuando el paciente tenga hipertensión arterial sistémica o se sospeche actividad endócrina del tumor, habrá que utilizar otros métodos diagnósticos como son la prueba presora con histamina, regitina y con frío, medición de ácido vanilmandélico, metanefrinas, catecolaminas y corticosteroides en sangre (8,12).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TRATAMIENTO

Existe el acuerdo practicamente unánime, de que el tratamiento de elección para los tumores del cuerpo carotideo es el quirúrgico (2,7,8).

Dado que es un tumor altamente vascularizado, que rodea diversas estructuras de gran importancia, tanto vasculares como nerviosas, cuando se inició el manejo quirúrgico de esta neoplasia, la morbi-mortalidad era muy alta.

En la actualidad con la mejoría técnica en los procedimientos diagnósticos y preparación de los pacientes preoperatoriamente, así como el avance en las técnicas quirúrgicas, han logrado una disminución importante en dicha morbimortalidad.

La mayoría de los cirujanos de cuello, se basan en la clasificación de Shamblin (8) para la decisión quirúrgica e incluso el pronóstico. Se trata de una correlación quirúrgica y patológica de las relaciones que guardan el tumor del CC y la arteria carótida. El grupo I corresponde a los tumores que pueden ser resecados fácilmente, sin un trauma significativo a la pared del vaso o a la cápsula del tumor. El grupo II de Shamblin es aquel donde el tumor parece rodear el vaso parcialmente y estar más adherido a la adventicia del vaso. La disección es más difícil, aunque es posible resecarlos. Por último, en el grupo III, es aquel donde el tumor está adherido completamente al vaso en la totalidad de la circunferencia a nivel

de la bifurcación de la carótida y la disección quirúrgica es imposible, sin llegar a dañar el vaso.

Gersdorff menciona la clasificación de Thevenet (4), con 3 grupos también, en donde el grupo I es similar al de Shamblin, el II igualmente, mencionando, que tiene un tamaño menor de 5 cm y el III los divide en A y B. En el A el polo superior del tumor no tiene contacto con la base del cráneo y el B si la tiene. El tumor mide más de 5 cm (figura 1).

La cirugía para el grupo I no requiere de puentes ó injertos. El grupo II requiere de una cuidadosa disección subadventicia y ocasionalmente reparación de la arteria carótida. Por lo anterior la morbilidad en los grupos I y II es muy baja.

El grupo III necesita tener disponible un puente arterial y un injerto venoso para la reconstrucción de la arteria. Con estos recursos, la mortalidad ha disminuido, reportandola Lees de solo 2.5 por 100 (12).

Además del tratamiento quirúrgico, las otras opciones son la observación, la radioterapia y la embolización (10)

La desición acerca de qué manejo emplear depende de varios factores como son la edad del paciente, síntomas, tamaño del tumor, velocidad de crecimiento, presencia de un tumor glómico y el lado del hemisferio dominante (4,10).

La excisión quirúrgica es la elección en pacientes menores de 50 años. Cuando son mayores de 50 años es necesaa-

de la bifurcación de la carótida y la disección quirúrgica es imposible, sin llegar a dañar el vaso.

Gersdorff menciona la clasificación de Thevenet (4), con 3 grupos también, en donde el grupo I es similar al de Shamblin, el II igualmente, mencionando, que tiene un tamaño menor de 5 cm y el III los divide en A y B. En el A el polo superior del tumor no tiene contacto con la base del cráneo y el B si la tiene. El tumor mide más de 5 cm (figura 1).

La cirugía para el grupo I no requiere de puentes ó injertos. El grupo II requiere de una cuidadosa disección subadventicia y ocasionalmente reparación de la arteria carótida. Por lo anterior la morbilidad en los grupos I y II es muy baja.

El grupo III necesita tener disponible un puente arterial y un injerto venoso para la reconstrucción de la arteria. Con estos recursos, la mortalidad ha disminuido, reportandola Lees de solo 2.5 por 100 (12).

Además del tratamiento quirúrgico, las otras opciones son la observación, la radioterapia y la embolización (10)

La decisión acerca de qué manejo emplear depende de varios factores como son la edad del paciente, síntomas, tamaño del tumor, velocidad de crecimiento, presencia de un tumor glómico y el lado del hemisferio dominante (4,10).

La excisión quirúrgica es la elección en pacientes menores de 50 años. Cuando son mayores de 50 años es necesaa-

rio más cautela en la desición sobre todo en los tumores de crecimiento lento y asintomáticos. Grandes tumores que bajo observación siguen creciendo, se recomienda reseccarlos. Tumores pequeños asintomáticos que crecen, también deben ser reseccados (7,10). Se ha preconizado que una resección temprana de un tumor pequeño aún asintomático, pudiera en un futuro evitar la necesidad de destruir la carótida, así como disminuir la morbilidad quirúrgica (9,12).

Siempre deberán explicarse al paciente los riesgos de la cirugía y por otra parte el peligro de dejar el tumor.

Muchas veces es necesaria la ligadura de la arteria carótida externa. No se han visto complicaciones al efectuar este procedimiento (10,13). La técnica quirúrgica clásica para la resección del CC es la publicada por Gordon y Taylor y mencionada en el artículo de Dickinson (10). En ocasiones es necesario una interrupción temporal de la arteria carótida interna, habiéndose reportado apoplejia hasta en el 30 por 100 de los casos (10,13). En estos casos se han utilizado puentes intraluminales. Se recomienda que en aquellos casos donde tenga que reseccarse la carótida interna junto al tumor, se reemplaze con un injerto de vena safena o con prótesis de dacrón (8,10,11,13).

Las principales complicaciones neurológicas después de la apoplejia consisten en daño a los nervios craneales. Se han encontrado parálisis de cuerdas vocales en forma uni o bi

lateral, que pueden ser corregidas por inyección de teflón ó por reinervación de la cuerda vocal (12). Además de dañarse el nervio laríngeo superior, también pueden ser afectadas ramas motoras del vago, del nervio laríngeo recurrente, nervio hipogloso, facial (mandibular) y encontrarse síndrome de Horner (4,7,12).

Por otra parte se ha utilizado la embolización preoperatoria, la cual se supone que disminuye el tamaño y la vascularidad, favoreciendo la resección quirúrgica posterior (7,22), aunque no se tienen conclusiones satisfactorias al respecto (10).

Aunque la mayoría de autores están de acuerdo en que la radioterapia tiene muy poca utilidad en los tumores del CC (8,9,10), existen casos en los que se refiere puede emplearse. Se ha utilizado para los tumores glómicos operados en forma incompleta a nivel yugular y del oído, por la dificultad técnica para reseccarlos. Así también en tumores del CC del grupo IIIb reseccados parcialmente o en pacientes con grandes tumores cuyo estado de salud sea muy deficiente o en ancianos (7,10). Se han utilizado dosis que van de 4500 a 6000 rads (11).

BIBLIOGRAFIA

1. Villasana A, Alvarez-Buylla R, Costero I y col: *Tumores del cuerpo carotideo*. Gaceta Med Mex 1960;90: 661-698.
2. Krause-Senties LG: *Tumores del cuerpo carotideo*. Arch Inv Med 1971; 2: 25-30.
3. Rodriguez--Cuevas H, Lau I, Rodriguez HP: *High-altitude paragangliomas diagnostic and therapeutic considerations*. Cancer 1986;57: 672-676.
4. Gersdorff M, Hamoir M, Robillard T y col: *Mise au point et traitement chirurgical des tumeurs du corpuscule carotidien*. Acta Otorhinolaryngol Belg 1985; 39: 907-923.
5. Biscoe TJ: *Carotid body: Structure and function*. Physiol Rev 1971; 51: 437-495.
6. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM: *Paragangliomas of the head and neck region*. Hum Pathol 1979; 10: 191-218.
7. Meyer FB, Sundt TM, Pearson BW: *Carotid body tumors: a subject review and suggested surgical approach*. J Neurosurg 1986;64: 377-385.
8. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG: *Carotid body tumor (Chemodectoma)*. Am J Surg 1971; 122:732-739.
9. Farr HW: *Carotid body tumors*. Am J Surg 1967;114: 614-619.
10. Dickinson PH, Griffin SM, Guy AJ, McNeill IF: *Carotid body tumour: 30 years experience*. Br J Surg 1986; 73: 14-16.
11. Irons GB, Weiland LH, Brown WL: *Paragangliomas of the neck: clinical and pathologic analysis of 116 cases*. Surg Clin North Am 1977; 57: 575-583.

12. Lees CD, Levine HL, Beven EG, Tucker HM: *Tumors of the carotid body*. Am J Surg 1981; 142: 362-365.
13. Padberg FT, Cady B, Persson AV: *Carotid body tumor*. Am J Surg 1983; 145: 526-528.
14. Zbaren P, Lehmann W: *Carotid body paraganglioma with metastases*. Laryngoscope 1985; 95: 450-454.
15. Lawson W: *The neuroendocrine nature of the glomus cells: an experimental, ultrastructural, and histochemical tissue culture study*. Laryngoscope 1980; 90: 120-144.
16. Berdal P, Braaten M, Cappelen C, Mylius EA, Walaas O: *Noradrenaline-adrenaline producing nonchromaffin paraganglioma*. Acta Med Scand 1962; 172: 249-257.
17. Levit SA, Sheps SG, Espinoza RE, Remine WH, Harrison EG: *Catecholamine-secreting paraganglioma of glomus-jugulare region resembling pheochromocytoma*. N Engl J Med 1969; 281: 805-811.
18. Farrior JB, Hyams VJ, Benke RH, Farrior JB: *Carcinoid apudoma arising in a glomus jugulare tumor: review of endocrine activity in glomus jugulare tumors*. Laryngoscope 1980; 90: 110-119.
19. Kheir SM, Halpern NB: *Paraganglioma of the duodenum in association with congenital neurofibromatosis*. Cancer 1984; 53: 2491-2496.
20. Soffer D, Pittaluga S, Caine Y, Feinsod M: *Paraganglioma of cauda equina*. Cancer 1983; 51: 1907-1910.
21. Attia A, Golden RL, Ziffer H: *Nonchromaffin-staining functional tumor of the organs of Zuckerhandl*. N Engl J Med 1961; 264: 1130-1133.

22. Hennessy O, Jamieson CW, Allison DJ: *Pre-operative embolisation of a chemodectoma*. Br J Radiol 1984; 57: 845-846.
23. Zwas ST, Kronenberg J, Tadmor R, Leventon G: *Diagnosis of jugular paraganglioma by radionuclide angiography: Concise communication*. J Nucl Med 1983; 24: 1005-1011.
24. Hood IC, Qizilbash AH, Young JEM, Archibald SD: *Fine needle aspiration biopsy cytology of paragangliomas*. Acta Cytol 1983; 27; 651-657.