



Paragangliomas. Estudio clinicopatológico de 25 casos

Humberto Cruz Ortiz,* Ma. Esther Gutiérrez Díaz Ceballos,*
María de la Paz Rosas Coty,* Eduardo Arana Rivera,** Isaías Cervantes Zúñiga**

RESUMEN

Se notifica una serie de 25 paragangliomas extraadrenales, de los cuales 20 se originaron en el cuerpo carotídeo y los otros cinco en el ganglio nodoso del vago, *glomus* carotídeo, *glomus* timpánico y nasofaríngeo; 22 casos correspondieron a mujeres; la edad promedio fue de 52 años. Los casos fueron de la variedad esporádica sin antecedentes familiares. Todos los pacientes fueron operados; cuatro se complicaron con sangrado masivo, uno con choque hipovolémico. Otro desarrolló infarto cerebral por ligadura de la carótida primitiva. Dos pacientes tuvieron complicaciones por lesiones de pares craneales. Hubo una recurrencia ocho años después de la cirugía. Ningún caso desarrolló metástasis.

Palabras clave: Paragangliomas, tumores del cuerpo carotídeo, tratamiento, complicaciones.

ABSTRACT

A series of 25 extraadrenal paragangliomas is reported. Twenty originated in the carotid body and the other five in the ganglion nodosum of the vagus nerve, glomus tympanics and nasopharynx. Twenty-two patients were females and the average age was 52 years. All cases were of the sporadic variety. Surgical resection was performed on all patients, four had massive bleeding, one developed cerebral infarct due to ligation of the carotid artery, two lesions in cranial nerves, one recurred eight years after surgery and none developed metastases.

Key words: Paragangliomas, carotid body tumors treatment, complications.

INTRODUCCIÓN

Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos, generalmente benignos que se originan de los paraganglios del sistema nervioso autónomo y de algunos nervios craneales. La mayor parte de ellos se presentan en la cabeza y cuello; derivan de los paraganglios, como el cuerpo carotídeo, *glomus yugulare*, *glomus timpanicun*, *glomus vagale* y del simpático. En el tórax, de los paraganglios aórtico pulmonares, coronario y pulmonar; en el retroperitoneo, de los paraaórtico simpáticos, incluyendo el órgano de Zuckerkandl, y de

los paraganglios del sistema nervioso autónomo visceral (hilio hepático vejiga urinaria). Hay otros menos frecuentes en fosas nasales, senos paranasales, laringe y retroorbitarios.¹⁻³ La mayor cantidad de tejido neuroendocrino se encuentra en la médula suprarrenal que da origen a los feocromocitomas.⁴

De los paragangliomas de cabeza y cuello, el tumor del cuerpo carotídeo es el más común, representa del 60 al 70% de estos tumores.^{2,3,5} Característicamente se presentan como una masa tumoral cervical de crecimiento lento que se calcula en 5 mm por año,⁵ miden de 2 a 6 cm de diámetro, suelen ser desplazables lateralmente e indoloros; algunos producen un soplo sistólico, dato sugestivo de ser un tumor del cuerpo carotídeo; generalmente estas lesiones son asintomáticas. Los tumores de gran tamaño pueden inducir neuropatías del IX, X y

* Unidad de Patología, Hospital General de México (HGM) y Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

** Unidad de Oncología. HGM.

XII pares.^{3,6} Ocasionalmente, producen cefaleas, dolor cervical e hipertensión arterial moderada, el objetivo de este trabajo es dar a conocer una casuística de 25 casos de estos tumores vistos en un lapso de 18 años y comentar los hallazgos de esta serie con lo descrito en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

De los archivos de la Unidad de Patología, se revisaron los registros de Patología Quirúrgica de los años 1980 a 1998, para determinar los casos de paragangliomas extraadrenales de los que se investigaron sexo y edad de los pacientes, localización y tamaño de la lesión de cada caso; se revisaron los cortes histológicos y, cuando fue necesario, se obtuvieron cortes adicionales con hematoxilina y eosina tricrómico de Masson, grimelius, retículo de Wilders y ácido peryódico de Schiff (PAS). El material fotográfico de cada caso también fue revisado. Del expediente clínico del paciente se investigó lugar de residencia, antecedentes familiares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatías, hipertensión, tiempo de evolución, métodos diagnósticos, tipo de tratamiento, complicaciones posquirúrgicas y evolución de la enfermedad.

RESULTADOS

Se encontraron 25 casos de paragangliomas extraadrenales, de los cuales tres correspondieron a hombres y 22 a mujeres con una edad que osciló entre 40 y 64 años (promedio de 52 años). Veinte casos se localizaron en el cuerpo carotídeo, siete derechos y 13 izquierdos. Los cinco restantes se originaron en el ganglio nodoso del vago (dos), glomus carotídeo derecho (uno), glomus timpánico (uno) y nasofaríngeo (uno). Las lesiones mayores correspondieron a los tumores del cuerpo carotídeo con tamaño de 4 a 8 cm (promedio de 5 cm) (*Figura 1*). Los casos de esta serie correspondieron a la forma esporádica, fueron lesión única y no hubo casos bilaterales ni familiares.

El lugar de residencia fue variado, 10 de los pacientes eran del Distrito Federal, siete del Estado de México, tres de Michoacán, uno de Tlaxcala, uno de Hidalgo y otro de Zacatecas. De los dos restantes se desconoce el sitio de procedencia.

Dieciocho de los pacientes acudieron por presentar una masa tumoral cervical dura, parcialmente desplazable y ligeramente dolorosa en dos de ellos; en dos pacientes delgados y de cuello angos-

to era evidente el pulso carotídeo en la lesión; siete sujetos presentaron cefalea, uno isquemia cerebral transitoria, dos hipertensión arterial leve y dos más se quejaron de algiacusia e hipoacusia del lado derecho. Hubo tres pacientes con antecedentes de bronquitis crónica; dos de ellos presentaban tabaquismo crónico y el tercero de causa desconocida; dos de ellos resultaron con restricción leve de su capacidad respiratoria y el tercero fue normal. Diez pacientes fueron estudiados mediante arteriografía carotídea, tres con tomografía axial computada, cinco con ultrasonido, y dos con resonancia magnética. Todos los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica de la lesión, de los cuales cuatro tuvieron sangrado masivo, uno de ellos por desgarró de la carótida interna, los que tuvieron que ser transfundidos; un paciente desarrolló choque hipovolémico, un enfermo tuvo ligadura de la carótida interna, otro de la carótida externa y el tercero de la carótida primitiva izquierda; tres tuvieron ligadura de la vena yugular interna y el otro de la vena yugular externa.

El paciente con ligadura de la carótida primitiva izquierda desarrolló un infarto cerebral frontotemporal homolateral. En otro se seccionó el IX par craneal, lo que ocasionó parálisis de cuerdas vocales, y el X par craneal, presentando disfagia; otro desarrolló parálisis lingual por lesión del XII par. Los pacientes tuvieron un seguimiento de ocho meses a 17 años (promedio de ocho años). Durante este lapso, una paciente tuvo recurrencia de un tumor del cuer-

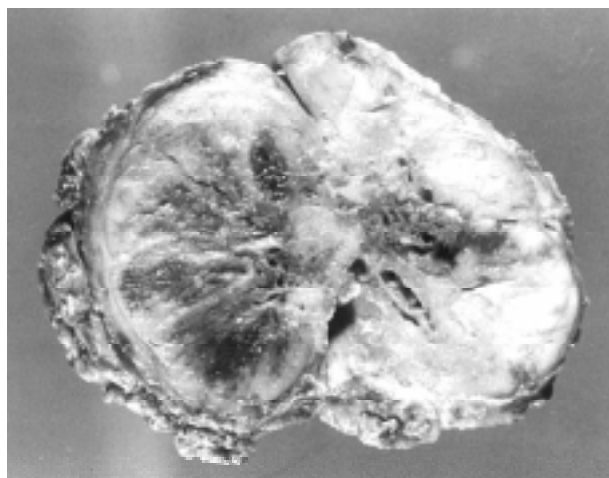


Figura 1. Paraganglioma intercarotídeo; tumor bien limitado y encapsulado, blanco-grisáceo, con hemorragia local. En su base presenta una muesca que corresponde al asentamiento en la bifurcación de la carótida.

po carotídeo ocho años después de la cirugía inicial, por lo que fue reintervenida. Ningún sujeto desarrolló metástasis, ni hubo decesos por la cirugía.

Hallazgos histológicos: todas las lesiones mostraron una cápsula externa bien delimitada, de donde partían septos que formaban lóbulos glómicos, rodeados por vasos de aspecto sinusal. La celularidad de cada lóbulo fue variable, destacando las células principales por su mayor cantidad; éstas eran poligonales de citoplasma claro o eosinófilo, que contenían gránulos intracitoplásmicos. Las células sustentaculares de aspecto fusiforme se localizaban de preferencia en la periferia de los lobulillos. También se encontraron fibras nerviosas en el interior de los lóbulos, así como en el estroma interlobular. La tinción de reticulina resaltó el patrón nodular de los lóbulos; algunas células del tipo principal mostraron discreta atipia y pleomorfismo nuclear; la actividad mitótica fue prácticamente inexistente, (*Figura 2*). Una de estas lesiones fue interpretada como carcinoma medular del tiroides por su disposición nodular y aumento de su vascularidad; en este caso, la ausencia de amiloide y de calcitonina permitió descartar dicha lesión.

DISCUSIÓN

Diferentes nombres se han usado para designar a estos tumores, hecho que confunde más que orientar al que se inicia en el tema. El nombre más apropiado parece ser el de paraganglioma, pues deriva de los paraganglios que son nidos de células neuroendocrinas procedentes de la cresta neural con disposición paraaxial y que están íntimamente asociados a vasos arteriales y nervios que forman parte del sistema nervioso autónomo. A este nombre hay que agregar el sitio de origen, siendo el más común de todos éstos el paraganglioma intercarotídeo³ (tumor del cuerpo carotídeo).

Por usos y costumbres, se les llama *glomus* a los paraganglios yugulares o timpánicos; término poco afortunado, pues el *glomus* es una comunicación arteriovenosa de la piel que nada tiene que ver con estos tumores. En 1950, Mulligan⁷ propuso el término de quimiodectomas para el paraganglioma intercarotídeo y aórtico pulmonar que funcionan como quimiorreceptores, nombre que posteriormente se extendió a otros paragangliomas.

En 1974, Glenner y Grimley⁴ propusieron un esquema sobre la nomenclatura de estas lesiones, agrupando a los paraganglios extraadrenales en familias de acuerdo con su distribución anatómica,

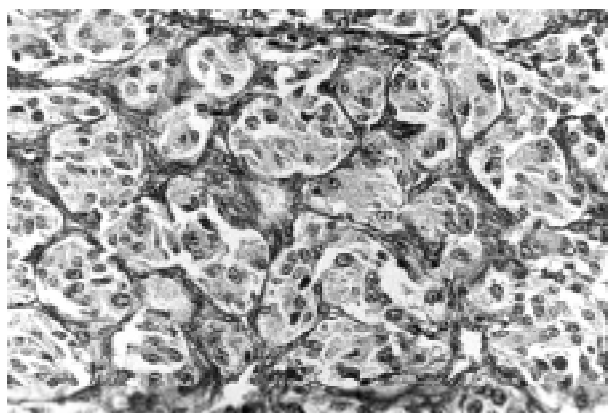


Figura 2. Corte histológico donde se observa el típico patrón alveolar constituyendo los nidos celulares dentro de un estroma muy vascularizado (HE 120X).

inervación y estructura histológica; los dividió en cuatro grupos. El primero correspondió a los paraganglios branquioméricos que están asociados a vasos arteriales y nervios craneales, ontogénicamente relacionados con los arcos o bolsas braquiales y que incluye a los yugulotimpánicos, intercarotídeos, orbital-subclavios, laríngeos, aórtico-pulmonares, coronarios y pulmonares. El segundo grupo incluye el paraganglio intravagal. El tercer grupo a los paraganglios aórtico-simpáticos, torácicos y retroperitoneales, incluyendo al órgano de Zuckerkand. El cuarto grupo incluye a los paraganglios viscerales autónomos, como los del atrium del corazón, vejiga urinaria, hilio hepático y vasos mesentéricos. Los paragangliomas pueden ser o no cromafínicos, según su capacidad para reducir las sales de ácido crómico, que les confiere un color café pardo. Los cromafines se asociaban a hipertensión; pero Glenner y Grimley⁴ sugirieron abandonar el término cromafín o no cromafín, dado por la presencia de catecolaminas, debido a que la cromafinidad no siempre se correlaciona con hipertensión.

La hipoxia crónica es el factor más común asociado a la hiperplasia del cuerpo carotídeo, como sucede con los habitantes de los Andes peruanos que viven a 4,300 metros de altura,^{8,9} factor que favorece el desarrollo del tumor del cuerpo carotídeo, donde esta lesión es 10 veces más frecuente,¹⁰ comparado con los que viven a nivel del mar.

Diez de los pacientes residían en la Ciudad de México la cual se encuentra a 2,240 metros sobre el nivel del mar, altura que suponemos no influye en el desarrollo de esta lesión que resulta ser muy poco frecuente en nuestro medio.

Pacientes con hipoxemia crónica, como en la fibrosis quística con severo daño pulmonar y cardiopatías cianosantes, pueden desarrollar hiperplasia del cuerpo carotídeo.¹¹⁻¹³ También se ha descrito en el síndrome de Pickwick,¹⁴ así como en ciertos casos de hipertensión arterial.¹⁵⁻¹⁷

La mayor parte de los paragangliomas corresponden a la forma esporádica y sólo un 10% a la forma familiar;^{18,19} el paraganglioma intercarotídeo es el más común 78%, seguido de los paragangliomas del glomus yugulare 16%, glomus vagale 4.5% y glomus timpanicum 1.5%.^{20,21} En los casos familiares, la frecuencia de tumores múltiples sincrónicos o metacrónicos es alta, variando del 25 al 33%,^{18,22,23} en contraste con un 2 a 10% en la forma esporádica.^{24,25}

La forma familiar tiene un patrón de herencia autosómico dominante con un grado variable de penetrancia y especificidad.^{26,27} En estos casos parece no haber manifestaciones tempranas de los paragangliomas, que generalmente se presentan entre los 25 y 75 años de edad.⁴

De los paraganglios extraadrenales, el intercarotídeo es el más conocido; es una estructura pequeña y bilateral, situada exactamente en la bifurcación de la carótida primitiva, de 0,5 x 0,3 x 0,1 mm. Está adherido a la pared vascular por un pequeño ligamento fibrovascular (ligamento de Mayer) y está irrigado por una minúscula arteria de 1 a 2 mm, originada en la bifurcación de la carótida primitiva.²⁸ El drenaje venoso se hace por pequeñas venas que desembocan al tronco tiringo-facial, que es tributario de la vena yugular externa. Su inervación comprende ramas simpáticas provenientes del plexo pericarotídeo y ramas parasimpáticas del vago; muestra además ramas eferentes que se unen al nervio de Hering rama del glossofaríngeo.²⁹ Histológicamente, el cuerpo carotídeo es una estructura encapsulada que contiene en promedio 20 lóbulos constituidos a su vez por nidos de células (Zellballen) rodeados por un estroma muy vascularizado y extensamente inervado. Cada nido contiene cuando menos dos tipos de células básicas, que son las células principales o de tipo I y las células sustentaculares o tipo II.

Las primeras son las más numerosas; son redondeadas, contienen un núcleo central vesiculoso y un citoplasma claro; las células principales exhiben gránulos neuroendocrinos que contienen aminas-biogénicas (catecolaminas)⁴ y neuropéptidos como encefalinas (metencefalina, leuencefalina, tiroxinahidroxilasa y sustancia P);³⁰ se han

identificado además otros neuropéptidos. Hay tres variedades de las células principales, las más numerosas son las células claras, las otras dos son la oscura y la picnótica. La mayor parte de los péptidos se encuentran en las células oscuras; las células principales se hallan en el centro y periferia de los nidos, en íntimo contacto con los vasos, pues son los responsables de la función quimiorreceptora.

La célula sustentacular tipo II de tipo fusocelular, tiene un núcleo alargado. La mayoría de estas células se hallan en la periferia y están en contacto con las células principales. Las células sustentaculares son PS.100 positivas y no contienen gránulos intracitoplásmicos.

Hay otros dos tipos de células, unas corresponden a células de Schwann y las otras a fibroblastos; el cuerpo carotídeo contiene pequeños nervios, así como fibras nerviosas mielínicas y amielínicas.

La tinción para retículo o tricómico de Masson hacen muy aparente los nidos celulares, destacando la amplia red vascular de esta estructura. Wayllace³⁰ refiere cambios significativos del cuerpo carotídeo en individuos que viven en las grandes alturas, en comparación con los que residen a nivel del mar. Mediante estudios anatómicos, histológicos e inmunohistoquímicos de los cuerpos carotídeos en habitantes de la Paz, Bolivia a (3,600 metros de altura), y Bruselas, Bélgica (a nivel del mar), encontró diferencias significativas de volumen y peso en los cuerpos carotídeos de las grandes alturas, que está muy relacionado con la hipoxia crónica; el peso de ambos cuerpos carotídeos fue de 36 mg en promedio en La Paz, comparado con 23 mg en Bruselas; el aumento de volumen y peso se debe a la proliferación de las células principales y sustentaculares. Paradójicamente, los individuos adaptados a la altura presentan una pérdida de sensibilidad a la hipoxia, debido a la mayor cantidad de encefalinas y tirosina hidroxilasa, que juegan un papel inhibitorio de la quimiorrecepción.³⁰

La imagen histológica de los paragangliomas no permite separarlos en lesiones benignas o malignas. Los criterios clásicos de atipia, mitosis, pleomorfismo, necrosis e invasión vascular no necesariamente se correlacionan con un comportamiento maligno. Para muchos autores, el único criterio válido es la presencia de metástasis.^{31,32} Bhansali y colaboradores³³ describen la ausencia de células sustentaculares en tres de cuatro paragangliomas malignos, dos del cuerpo carotídeo y dos del *glomus yugulare*. Kliewer³⁴ también encon-

tró correlación entre una acentuada disminución de estas células con un comportamiento agresivo. Los paragangliomas que desarrollan metástasis producen dos neuropéptidos, comparado con los cinco que en promedio sintetizan los tumores benignos.³⁵

La aneuploidia suele ser un hallazgo frecuente en los tumores endocrinos benignos; aquellos tumores con este cambio tienden a comportarse en forma más agresiva.^{36,37} Por consiguiente, ante la ausencia de criterios absolutos que permitan predecir el comportamiento de estas neoplasias, se deberá mantener una vigilancia estrecha de los pacientes cuyas células tumorales sean aneuploides y muestren criterios histológicos de malignidad, además de que, carezcan de células sustentaculares, pues tienen más posibilidades de desarrollar metástasis.³⁸ Éstas se presentan en 5 a 10% de los paragangliomas del cuerpo carotídeo^{3,6,39} y en 20 a 42% de los paragangliomas retroperitoneales;⁴⁰ 50% de las metástasis se localizan en los ganglios linfáticos regionales y el resto en pulmón, hígado y hueso;⁴¹ hacen su aparición después de más de 10 años posteriores a la resección del tumor primario.

Puede no haber recurrencias de los paragangliomas operados, como en los 49 casos de Shamblyn,²⁵ o alcanzar un 10%.² En esta serie sólo un paciente tuvo recidiva de la lesión ocho años después de la resección de un paraganglioma intercarotídeo. La manifestación clínica usual de los paragangliones del cuello corresponde a una masa tumoral de crecimiento lento y casi siempre indolora; las lesiones del cuerpo carotídeo pueden presentar un soplo sistólico, además de que no son desplazables de arriba abajo. En el diagnóstico diferencial se tomarán en cuenta otras lesiones, como el aneurisma de la carótida, metástasis a ganglios linfáticos cervicales y procesos neoplásicos de los pares craneales IX-X y XII. La arteriografía de la carótida es definitiva, pues hace evidente una masa tumoral muy vascularizada, situada en la bifurcación, con rechazo y mayor separación de las carótidas externa e interna; por otro lado pone de manifiesto la invasión craneal, si ésta existiera, y permite reconocer otros paragangliomas del cuello como los originados en el vago, además de que facilita una planeación quirúrgica adecuada. En casos familiares, es recomendable una arteriografía bilateral. La tomografía axial computada y la resonancia magnética nuclear parecen no ser superiores para el diagnóstico de este tipo de lesiones.¹⁹

La biopsia con aguja fina no es recomendable en estas lesiones, pues aparte de ser peligrosa y resultar una experiencia muy desagradable, no es definitiva en el diagnóstico. Sanghvi⁴² biopsió a 10 de 20 pacientes con tumor del cuerpo carotídeo y sólo en tres obtuvo un diagnóstico de probabilidad; además con esta técnica se obtiene tan poco tejido que no permite hacer inmunotinciones para el diagnóstico diferencial con otros tumores, que tienen una imagen histológica muy parecida, como el carcinoma medular del tiroides donde es imperativo confirmar o descartar la presencia de amiloide o calcitonina presente en este último; uno de nuestros casos fue interpretado inicialmente como carcinoma medular del tiroides. Otras lesiones que pueden tener un parecido histológico son: el sarcoma alveolar de partes blandas, hemangiopericitoma, carcinoide y tumor de células granulares maligno.⁴

El tratamiento de elección para los paragangliomas es la resección quirúrgica; la cual no está exenta de complicaciones por lesiones vasculares y neurales. La resección completa de la carótida primitiva, sin reemplazo vascular, puede producir un infarto cerebral en una tercera parte de los casos,⁴² como sucedió con una de nuestras pacientes que desarrolló un infarto frontotemporal izquierdo con hemiplejía derecha y afasia. La parálisis de los pares craneales IX-X y XII puede ocurrir por rechazo o compresión de grandes masas tumorales.⁶ La mayor parte de las complicaciones neurológicas son posquirúrgicas y varían del 17 al 57% con una media de 40%;⁴³ los nervios afectados son, en orden de frecuencia, hipogloso, vago, glossofaríngeo, facial y la cadena simpática.⁴² La resección de los paragangliomas vagales con el sacrificio de este nervio, ocasiona que el paciente desarrolle disfagia, parálisis de cuerda vocal del lado afectado y rinolalia aperta. El síndrome de Horner aparece en aquellos casos en que se lesiona la cadena simpática. En esta serie dos de los 25 pacientes tuvieron complicaciones neurológicas por sección de nervios; en uno se afectó el IX par y en otro los pares X y XII.

La radioterapia está indicada en casos donde la morbilidad quirúrgica pone en riesgo la vida del paciente. También puede ser complementaria a la cirugía, en lesiones resecaadas parcialmente o que invaden la cavidad craneana como en algunos paragangliomas del vago o del glomus yugulare. La dosis varía de 3,500 a 4,500 Gy, con un control local de la lesión entre un 80 a 90%.^{28,41,44-47}

La quimioterapia con base en 5-fluorouracilo y cisplatino se ha empleado poco en estas lesiones, sobre todo en casos con metástasis con resultados variables y poco alentadores.^{41,48,49}

La mortalidad en estos pacientes varía del 8 al 20%,⁵⁰ suele ser secundaria a sangrado masivo, invasión a estructuras vitales como la cavidad craneana o a metástasis múltiples.

BIBLIOGRAFÍA

- Himelfarb MZ, Ostrezega NL, Samuel J et al. Paraganglioma of the nasal cavity. *Laryngoscope* 1983; 93: 350-352.
- Lack EE, Cubilla AL, Wodruff JM. Paragangliomas of the head and neck region: A clinical study of 69 patients. *Cancer* 1977; 39: 397-401.
- Hodge KM, Byers RM, Peter LJ. Paragangliomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1988; 114: 872-877.
- Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (Including chemoreceptors). *Atlas of tumor pathology*. Second series. Fascicle 9. Washington: DC Armed Forces Institute of Pathology, 1974.
- Farr HW. Carotid body tumors a 30 year experience at memorial Hospital. *Am J Surg* 1967; 114: 614-619.
- Dent TI, Thompson NW, Fry WJ. Carotid body tumors. *Surgery* 1976; 80: 365-372.
- Mulligan RM. Chemodectoma in the dog. *Am J Pathol* 1950; 26: 680-681.
- Arias SJ. Human at high altitudes (Abstr). *Am J Pathol* 1969; 55: 82.
- Edwards C, Heath D, Harris P et al. The carotid body in animal at high altitude. *J Pathol* 1971; 104: 231-279.
- Saldana MJ, Salem LE, Travezan R. High altitude hypoxia and chemodectomas. *Human Pathol* 1973; 4: 251-263.
- Lack EE. Carotid hypertrophy in patients with cystic fibrosis and cyanotic congenital heart disease. *Human Pathol* 1977; 8: 39-51.
- Lack EE, Perez Atayde AP, Young JB. Carotid body hyperplasia in cystic fibrosis and cyanotic heart disease. A combined morphometric, ultrastructural and biochemical study. *Am J Pathol* 1985; 119: 301-314.
- Lack EE. Hyperplasia of vagal and carotid body paraganglia in patients with chronic hypoxemia. *Am J Pathol* 1978; 91: 497-516.
- Heath D, Smith P, Jago R. Hyperplasia of the carotid body. *J Pathol* 1982; 138: 115-127.
- Heath D, Edwards CW, Harris P. Post Mortem size and structure of the human carotid body. *Thorax* 1970; 25: 129-140.
- Edwards C, Heat D, Harris P. The carotid body in emphysema and left ventricular hypertrophy. *J Pathol* 1971; 104: 1-13.
- Smith P, Jago R, Heath D. Anatomical variation in quantitative histology of the normal and enlarged carotid body. *J Pathol* 1982; 137: 267-304.
- Grufferman S, Gillman MW, Pasternack LR, Peterson CL, Young WG. Familial carotid body tumors: Case report and epidemiologic review. *Cancer* 1980; 46: 2115-2122.
- Sobol SM, Dailey JC. Familial multiple cervical paraganglioma. Report of a kindred and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 382.
- Van Baars F, Van den Broek P, Cremers C, Veldman J. Familial nonchromaffinic paragangliomas (glomus tumors) Clinical aspects. *Laryngoscope* 1981; 91: 988-996.
- Van Baars F, Cremers C, Van den Broek P, Veldman J. Familial nonchromaffinic paragangliomas (glomus tumors). *Acta Otolaryngol* 1981; 91: 589-593.
- Prat LW. Familial carotid body tumor. *Arch Otolaryngol* 1973; 97: 334-336.
- Spector GL, Ciralsky R, Maisel RH, Ogura JM. Multiple Glomus tumors in the head and neck. *Laryngoscope* 1975; 85: 1066-1075.
- Parry DM, Li FP. Strong LC et al. Carotid body tumors in human: Genetics and epidemiology. *J Natl Cancer Inst* 1982; 65: 573-582.
- Shamblin WR, Re Mine WH, Sheps SG et al. Carotid body tumor (chemodectoma). *Am J Surg* 1971; 122: 732-739.
- Parkin J. Familial multiple glomus tumors and pheochromocytomas. *Ann Otolaryngol* 1981; 90: 60-63.
- Pereira D, Hunter K. Familial multicentric nonchromaffin paragangliomas. *Clin Oncol* 1980; 6: 273-275.
- 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: 115-125.
- De Castro. Nuevas observaciones sobre la inervación de la región carotídea, los quimio y presorreceptores. En: *Trabajos del Instituto Cajal de Investigaciones Biológicas*. Tomo XXXII. Madrid, 1940.
- Wayllace L, Haot J, Rabier J. Estudio histológico del cuerpo carotídeo humano en la altura. *Patología (Mex)* 1996; 34: 169-175.
- Robertson DI, Cooney TP. Malignant carotid body paraganglioma: Light and electron microscopic study of the tumor and its metastasis. *Cancer* 1980; 46: 2623-2627.
- Martin CE, Rosenfeld L, Mc Swain B. Carotid body tumors a 16 year follow up of 7 malignant cases. *South Med J* 1973; 66: 1236-1243.
- Bhansali SA, Bojrab DI, Zarbo RJ. Malignant paraganglioma of the head and neck: Clinical and immunohistochemical characterization. *Otolaryngol Head-Neck Surg* 1991; 104 (1): 132.
- Kliwer KE, Wen DR, Cancilla PA, Cochran AJ. Paragangliomas assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical and ultrastructural techniques. *Human Pathol* 1989; 20: 29-39.
- Linniola RI, Lack EE, Steinberg SM, Kelsner HR. Decreased expression of neuropeptides in malignant paragangliomas: an immunohistochemical study. *Human Pathol* 1988; 19: 41-50.
- Hosaka Y, Rainwater IM, Grant CS, Farrow GM, Van Heerden JA, Lieber MM. Pheochromocytoma: Nuclear deoxyribonucleic acid patterns studied by flow cytometry. *Surgery* 1986; 100: 1003-1010.
- Amberson JB, Baughan ED, Gray GF, Naus GJ. Flow cytometric analysis of nuclear DNA from adrenocortical neoplasms: A retrospective study using paraffin-embedded tissue. *Cancer* 1987; 59: 2091-2093.
- Granger JK, Houn HY. Bilateral familial carotid body paragangliomas. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 1272-1275.
- Zbaren P, Lehmann W. Carotid body paraganglioma with metastasis. *Laryngoscope* 1985; 95: 450-454.
- Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM, Lieberman PH. Extra adrenal paragangliomas of the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 109-120.

41. North CA, Zinreich ES, Christensen WN, North RB. Multiple spinal metastasis from paraganglioma. *Cancer* 1990; 66: 2224-2228.
42. Sanghvi VD, Chandawarkar RY. Carotid body tumors. *J Surg Oncol* 1993; 54: 190-192.
43. Mc Pherson GAD, Halliday AW, Mansfield AO. Carotid body tumors and other cervical paragangliomas. Diagnosis and management in 25 patients. *Br J Surg* 1989; 76: 33-36.
44. Kim JA, Elkon D, Lim ML et al. Optimum dose of radiotherapy for chemodectomas of the middle ear. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 815-819.
45. Gardner G, Cocke EW Jr, Robertson JT et al. Glomus Jugulare tumors combined treatment Part 1. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 437-454.
46. Cummings BJ, Beale FA, Garrett PG et al. The treatment of glomus tumors in the temporal bone by mega voltage radiation. *Cancer* 1984; 53: 2635-2640.
47. Zinreich ES, Lee DJ. Radiotherapy for the treatment of paragangliomas in the temporal bone. *Ear Nose Throat J* 1986; 65: 181-184.
48. Say CC, Horid J, Spratt J Jr. et al. Chemodectoma with distant metastasis. *Am Surg* 1973; 39: 333-334.
49. Poster DS, Schapiro H, Woronoff R. Chemodectomas: Review and report of nine cases. *J Med* 1979; 10: 207-223.
50. Krupski WC, Effenery DJ, Ehrenfeld WK, Stoney RJ. Cervical chemodectoma technical considerations and management options. *Am J Surg* 1982; 144: 215-220.

Dirección para correspondencia:

Dr. Humberto Cruz Ortiz
Hospital General de México
Unidad de Patología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.