

Actualización

Paraganglioma del seno carotídeo. Revisión bibliográfica

Carotid body paraganglioma. Literature review

Dres. Andrés Alvo Vergara, Felipe Soto Vilches, José Ignacio Vergara Orellana

Abstract

Paragangliomas are tumors located adjacent to nodal structures. In relation to carotid body tumor, it corresponds to a parasympathetic character, usually non-secretory, and of low malignant potential. It presents as a cervical mass, painless, mobile, and slow growing. In their study, computed tomography and magnetic resonance imaging, allow the initial approach and allow their classification, while angiography allows the use of selective embolization techniques, currently controversial. The treatment of choice is the surgical, also the only curative, while radiotherapy has its indications, in those cases of incomplete resections or when surgery is not indicated.

Key words: Paragangliomas, carotid body tumours, angiography.

Resumen

Los paragangliomas corresponden a tumores ubicados adyacentes a estructuras ganglionares. En relación al carotídeo, corresponde a un tumor de carácter parasimpático, habitualmente no secretor, y de bajo potencial maligno. Se manifiestan como un aumento de volumen cervical, indoloro, móvil, y de lento crecimiento. En su estudio, la tomografía computada y la resonancia magnética permiten la aproximación diagnóstica y su clasificación inicial, mientras que la angiografía permite el uso de técnicas de embolización supraselectivas, actualmente controvertidas. El tratamiento de elección corresponde al quirúrgico, siendo el único curativo, mientras que la radioterapia posee su indicación, en aquellos casos de resecciones incompletas o cuando la cirugía no se encuentra indicada.

Palabras clave: paragangliomas, tumor del seno carotídeo, angiografía.

Introducción

Los paragangliomas son tumores no neuronales derivados del tejido neuroectodérmico de la cresta neural. Estos tumores se localizan en la adventicia de las estructuras vasculares y neuronales, habitualmente cercanos a un ganglio autonómico, característica de la cual deriva su nombre (1).

Los paragangliomas pueden dividirse en simpáticos o parasimpáticos. Los simpáticos o cromafines poseen células endocrinas primarias, secretoras. El feocromocitoma se considera el paraganglioma simpático más común, se ubica en la glándula suprarrenal y generalmente tiene la capacidad de liberar catecolaminas; el resto de los paragangliomas simpáticos se denominan extraadrenales. A su vez, los paraganglios parasimpáticos o glómicos son quimiorreceptores y habitualmente no son secretores (2).

A diferencia de los paragangliomas simpáticos, que se ubican en la médula adrenal o en localizaciones abdominales, los parasimpáticos (tumores glómicos o quemodectomas) se localizan predominantemente en la base de cráneo, cuello y mediastino alto; siendo aproximadamente 95% de estos no-secretores (3).

No obstante, embriológicamente ambos derivan de tejido de la cresta neural, por ello comparten los mecanismos genéticos para su degeneración tumoral (4). Hasta un 41% de los casos presentan mutaciones identificables. La mayoría de éstas son de carácter hereditario y se asocian a un alto riesgo de transformación maligna (5).

Dentro de los genes mayormente involucrados se destacan los asociados a la succinato deshidrogenasa tipo D (SDHD), que se encuentra hasta en

Autor Principal: Andrés Alvo Vergara.

Institución: Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Dirección: Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56 (2) 2978 8153.

E-mail: andresalvogmail.com

el 50% de los paragangliomas extraadrenales, y su presencia debe hacer sospechar compromiso bilateral en los tumores carotídeos (6).

Paraganglioma carotídeo: Definición

El cuerpo carotídeo es una estructura derivada del mesodermo del tercer arco branquial y de tejido ectodérmico de la cresta neural. Anatómicamente corresponde a una estructura rosada, ovoide, de 6 x 4 x 2 mm. Su ubicación es periadventicial en relación a la bifurcación carotídea. Es innervado por el nervio glosofaríngeo e irrigado por ramas de la carótida externa. Su función es sensar la presión arterial de oxígeno a través de quimiorreceptores, actuando sobre el centro ventilatorio y aumentando la frecuencia respiratoria, cardíaca y la presión arterial (7).

Los paragangliomas carotídeos son tumores benignos con un bajo potencial de malignidad y es la única enfermedad que afecta el cuerpo carotídeo. Representan el 0,6% de las neoplasias que involucran cabeza y cuello, y el 0,03% de todas las neoplasias (8).

Diagnóstico

I. Clínica

Los paragangliomas del cuerpo carotídeo se presentan generalmente en la adultez media, como lesiones no funcionantes, asintomáticas, que en algunos casos pueden presentar manifestaciones por ocupación de espacio (9). En forma característica, el paciente refiere una masa indolora, de lento crecimiento, móvil, sin sintomatología clínica; aunque en raras ocasiones puede causar disfonía, estridor, paresia lingual, u otros síntomas por compresión. En casos de gran tamaño, puede determinar incluso disfagia (10).

Muy infrecuentemente (menos del 1% de los casos) pueden presentar clínica "funcionante", por secreción de catecolaminas: hipertensión arterial constante o paroxística, palpitaciones, cefalea, palidez/flushing, diaforesis, pérdida de peso e hiperglicemia (11).

Al examen físico se presenta como un tumor localizado bajo el ángulo mandibular, profundo al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo; indoloro a la palpación. Es móvil en sentido lateral, pero fijo en sentido longitudinal, característica semiológicamente conocida como signo de Fontaine (12).

Generalmente son unilaterales, aunque un 4% de los esporádicos y hasta un 31% de los familiares son bilaterales o se asocian a paragangliomas en otros sitios anatómicos (13-14).

II. Imagenología

En el estudio de los paragangliomas la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética (RM) cervical son un buen acercamiento imagenológico inicial. La TC presenta una sensibilidad de 77-98% y una especificidad de 29-92% para detectar paragangliomas, mientras que la RM presenta una mayor sensibilidad (90-100%) y especificidad (50-100%) (15). El signo imagenológico característico es el signo de la lira, en el que el tumor localizado en la bifurcación carotídea separa las carótidas interna y externa (16).

En la TC, los paragangliomas muestran una estructura homogénea, hiperintensa al medio de contraste endovenoso debido a su alta vascularización (17), mientras que en la RM presenta un imagen de baja intensidad en T1, y alta en T2. En los tumores de mayor tamaño, la coexistencia de áreas hipervascularizadas con otras de necrosis y hemorragia pueden dar una imagen "en sal y pimienta" característica (18).

La ecotomografía Doppler es un examen que también ha mostrado cierta utilidad, dada la alta vascularización del paraganglioma del cuerpo carotídeo. Ésta muestra una masa hipoeoica, heterogénea, bien definida y altamente vascularizada. Su desventaja es la baja predictibilidad del tamaño del paraganglioma (19).

La angiografía es un apoyo diagnóstico que ha ido siendo reemplazado por otros métodos no invasivos. No obstante, en la actualidad forma parte importante del tratamiento al permitir una embolización selectiva, siendo un método efectivo y seguro (20). Además, permite evaluar la permeabilidad del polígono de Willis previamente a la cirugía, aunque su valor predictivo de complicaciones neurológicas en la cirugía no ha sido adecuadamente establecido (21).

La cintigrafía con octreótido es una herramienta que permite establecer el origen neuroendocrino de la neoplasia estudiada. Su ventaja frente al resto de los estudios de imágenes es que permite localizar otros paragangliomas ocultos, y no sólo los sospechados al momento de solicitar el estudio (22). También la cintigrafía con MIBG sería útil en el diagnóstico de feocromocitomas; no obstante su utilidad se ve reducida en cabeza y cuello al tener baja sensi-

bilidad en tumores que no secretan catecolaminas, como los paragangliomas parasimpáticos (23).

III. Anatomía patológica

En el paraganglioma carotídeo se describen 2 tipos de células glómicas: las tipo I o principales, que se disponen en un patrón alveolar o zellballen, que corresponde a un patrón sólido en nidos celulares, altamente vascularizados, siendo estos rodeados por las células tipo II o sustentculares (24).

Las células sustentculares, rodean estos nidos, y se identifican por tinción inmunohistoquímica para la proteína S-100. Las células principales pueden ser uniformes o pueden mostrar pleomorfismo nuclear pronunciado. Presentan inmunohistoquímica positiva para cromograninas y sinaptofisina, sin embargo, son negativas para citoqueratina, en contraste con algunos feocromocitomas y otros paragangliomas (25).

IV. Estudio genético

Se considera que en hasta un 40% de los casos podrían identificarse mutaciones genéticas conocidas, algunas de ellas con un mayor riesgo de malignización. Aunque el estudio genético no se realiza de rutina, algunos centros recomiendan el estudio de todo paciente portador de paragangliomas o feocromocitomas, para identificar las variantes asociadas a peor pronóstico y recurrencia (26-27).

Clasificación

La clasificación más ampliamente aceptada es la descrita por Shamblin en 1971, que se basa en los hallazgos intraoperatorios y se correlaciona con la complejidad del procedimiento quirúrgico y las complicaciones asociadas (28).

Los tumores clase I de Shamblin corresponden a tumores pequeños y localizados, de fácil disección de la pared vascular, y por tanto su resección se consigue con bajo riesgo de lesión de estructuras vasculares o nervios craneales. Los tumores clase II rodean parcialmente los vasos carotídeos en su bifurcación. Finalmente, los clase III corresponden a tumores grandes que rodean completamente al menos una de las arterias y son de difícil disección de la pared arterial (29).

Tratamiento

El tratamiento de elección es el quirúrgico, siendo el único curativo. Es preferible en etapas tempranas (30), evitando así la posibilidad eventual de metástasis y la invasión local que puede progresar al punto de ser irreseccable (31). El uso de radioterapia

se considera ante resecciones incompletas, lesiones malignas, tumores irreseccables o en pacientes en malas condiciones generales para cirugía (32).

Por otra parte, la conducta expectante se plantea en pacientes de edad avanzada, con corta expectativa de vida, con tumores pequeños, y en aquellos casos que presentan contraindicación quirúrgica (31).

Las razones para realizar un manejo quirúrgico son: 1) algunos tumores son malignos, y, si bien el porcentaje de malignidad es bajo, la biopsia por punción no es aceptable por el alto riesgo de hemorragia en un tumor intensamente vascularizado; 2) no existe un mecanismo de screening confiable para el seguimiento citológico de la progresión del tumor; 3) no existe evidencia de que la corrección de la hipoxemia, de ser posible realizarla, resulte en regresión del tumor; 4) el riesgo de lesión vascular es aceptable en manos apropiadas; y 5) todos los tumores pueden eventualmente volverse sintomáticos (12-33).

Las condiciones en que el riesgo de cirugía es elevado y/o inaceptable son: 1) pacientes con lesión de pares craneales o del tronco simpático contralateral; 2) pacientes con PC bilaterales, si después de la primera resección se presenta hipertensión refractaria (patología del barorreceptor); 3) En PC del grupo III de Shamblin (mayor probabilidad de lesión nerviosa y vascular) debe valorarse cuidadosamente el riesgo/beneficio; 4) PC residual y/o multifocal, que modifican el riesgo/beneficio (31).

La clasificación de Shamblin permite una predicción relativa de la complejidad quirúrgica. Shamblin I: pequeños, menos adheridos, resección sencilla (26%) Shamblin II: engloban parcialmente los vasos carotídeos, pero pueden separarse con disección cuidadosa (46%) Shamblin III: engloban completamente, disección muy difícil, puede requerir sacrificar pares craneales y/o ACE; eventualmente ACI (28%) (31-34).

En relación a la preparación preoperatoria es importante evaluar la funcionalidad del PC midiendo catecolaminas en plasma y orina, ya que si bien su presencia es baja (1-2%), se pueden evitar crisis hipertensivas intraoperatorias con un manejo previo adecuado mediante el uso de bloqueadores alfa adrenérgicos (31).

La cirugía más recomendada es la realización de una resección subadventicial por el espacio avascular entre los vasos carotídeos y el tumor, descrito por Gordon-Taylor, realizando una adecuada exposición de la bifurcación carotídea, control de los va-

sos carotídeos y preservación del sistema carotídeo interno (35). En algunos tumores Shamblin III se requiere usar técnicas reconstructivas con injertos autólogos de safena, o materiales sintéticos (33).

Las principales complicaciones descritas son neurovasculares, con reportes de daño neurológico permanente en hasta 32-44%, con compromiso principalmente de los pares craneales VII (rama marginal mandibular), X y XII. Entre las complicaciones vasculares, las series describen la presencia de accidente cerebrovascular hasta un 11% (32-33-36), y entre 2-12,5% de lesiones del sistema carotídeo (33-37). En ocasiones, durante la cirugía es también necesario resecar la vena yugular interna (11%), la carótida externa (13-33%), o interna (11%) (38). Las tasas de mortalidad varían entre 0% hasta 5-13% (32).

Es controversial la utilización de embolización preoperatoria, la que se ha visto exitosa en reducir la vasculatura del tumor, logrando una mejor diferenciación de las estructuras y un menor sangrado intraoperatorio (39-40), lográndose con su uso hasta un 75% de disminución de flujo hacia el tumor (41). Con el uso de angiografía además es posible detectar paragangliomas sincrónicos, evaluar la permeabilidad del polígono de Willis y realizar el test de oclusión carotídea con balón. Con este procedimiento, en el que pueden utilizarse distintos materiales como gelfoam, polivinilalcohol o cianoacrilato, se busca realizar una embolización supraselectiva del vaso que irriga el tumor, siendo la arteria faríngea ascendente (rama de la carótida externa) el vaso que con mayor frecuencia irriga los PG (42).

El procedimiento debe realizarse 48 horas previo a la cirugía, para evitar fenómenos de revascularización local (33). Esta técnica no está exenta de complicaciones (hasta 13%) como necrosis de piel de cara y cuello o compromiso isquémico central incluso con resultado de muerte; no habiendo mostrado una reducción en la tasa de complicaciones neurológicas (43-44), por lo que no todos los centros la utilizan, debiendo analizarse su utilidad en casos seleccionados como: tumores excesivamente vascularizados, voluminosos o muy adheridos (45).

En relación al uso de radioterapia, si bien los paragangliomas son radiosensibles, rara vez hay resolución completa del tumor con esta modalidad; por lo que, con su uso se pretende estabilizar y/o reducir el tamaño tumoral y evitar la progresión de lesiones neurológicas (7). Una dosis de 45 Gy permite disminuir las complicaciones en cabeza y cuello. En definitiva, la radioterapia puede constituir

un tratamiento alternativo o complementario de la cirugía, en situaciones tales como irresecabilidad, recurrencia o malignización (33). Así, el manejo con radioterapia estaría indicado en pacientes con tumores de gran tamaño (tumores "bulky") Shamblin III (7) que por tamaño y/o extensión impresionan irresecables, pacientes de edad avanzada, aquellos con riesgo quirúrgico elevado, en presencia de lesiones metastásicas y luego de resecciones incompletas (33).

Consideraciones especiales

La presencia de PC bilateral-sincrónico o metacrónico es vista entre 4-20% de los casos (46), pudiendo corresponder a formas esporádicas o familiares (10-50%) (47). En su manejo existe consenso en tratarlos en forma secuencial, por el riesgo de lesiones neurovasculares asociado a la cirugía; en este sentido, algunos autores plantean operar inicialmente el PC de menor tamaño, ya que el riesgo de lesiones se correlaciona con el tamaño del tumor (48-49). En el caso de una primera cirugía que haya resultado con secuelas, se plantea la observación del tumor, especialmente en pacientes de mayor edad, considerando que el tiempo de doblaje tumoral es de 4,2 años, y la probabilidad de malignidad es bajo (50), mientras que la otra opción terapéutica consiste en realizar radioterapia en el PC contralateral (48).

El síndrome de falla de barorreceptores es una complicación poco frecuente, producto de la denervación de ambos senos carotídeos en cirugía de PG del cuerpo carotídeo bilateral, que resulta en una pérdida del reflejo barorreceptor, clínicamente evidente por valores de presión arterial y frecuencia cardíaca extremos hacia ambos lados del espectro; el paciente puede presentar cefaleas, mareos, taquicardia, diaforesis y flushing (51).

Su manejo es difícil, utilizándose benzodiacepinas y clonidina; los episodios de hipotensión pueden ser manejados con dosis bajas de corticosteroides (52).

Para su prevención, se ha recomendado operar PG en forma precoz (el riesgo de daño neurovascular aumenta significativamente desde un tamaño de 5 cm); además se podría mantener una política de "wait and see" para el tumor más pequeño (debido a la baja tasa de crecimiento y la baja posibilidad de que se trate de un tumor maligno). Otros autores recomiendan realizar la cirugía del PG contralateral al menos 2 meses después; también es posible considerar el uso de radioterapia, aunque ésta no asegura la preservación funcional del seno carotídeo (52).

En relación al PC maligno, de frecuencia menor al 5% (48), si bien no existen guías con evidencia contundente para su manejo, se utilizan esquemas de cirugía, seguida o no de radioterapia y/o eventualmente el uso de quimioterapia, utilizándose radioisótopos MIBG o de análogos de somatostatina (octreótido) que se han usado en feocromocitomas malignos (53).

Conclusiones

Ante la presencia de una masa cervical lateral debe considerarse la posibilidad de un PC, no debiendo realizar una cervicotomía sin previo estudio con TC. Además se debe analizar el entorno clínico, relación con otros tumores y la eventual presencia de PC en otros miembros de la familia. Una vez diagnosticado, debe decidirse caso a caso si se de-

cidirá observación o bien tratamiento, sopesando juiciosamente los riesgos y beneficios de la intervención.

Dentro del estudio preoperatorio, y especialmente en tumores grado III de Shamblin es recomendable realizar el test de oclusión con balón, para comprobar la situación del polígono de Willis sometido a obstrucción transitoria de la carótida del lado afectado, en la eventualidad de daño vascular durante la cirugía.

La cirugía del PC debe realizarse evitando lesión de pares craneales utilizando una cervicotomía amplia para tener una adecuada exposición, e idealmente una resección subadventicial para respetar el plano carotídeo. Finalmente, se deben analizar los beneficios de la radioterapia en casos en que esté indicada (54).

Bibliografía

- Martin, T.; Irving, R.; Maher, E. The genetics of paragangliomas: a review *Clinical Otolaryngology* (2007), 32, 7–11.
- Opocher, G; Schiavi, F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24 (2010) 943–956.
- Kirmani, S; Young, W. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. *GeneReviews* [Internet] (2012).
- Wieneke, J; Smith, A. Paraganglioma: Carotid Body Tumor. *Head and Neck Pathol* (2009) 3:303–306.
- Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, Cohen DL, Nathanson KL. Inherited Mutations in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Why All Patients Should Be Offered Genetic Testing. *Ann Surg Oncol* (2013) 20(5):1444–50.
- Chen, H; Sippel, R; Pacak, K. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma & Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas*. 2010 August ; 39(6): 775–783.
- Knight TT Jr, et al. Current concepts for the surgical management of carotid body tumor. *Am J Surg* 2006;191:104–10.
- Toranzo, J; Colunga, R; González, L. Paraganglioma de cuerpo carotídeo: reporte de un caso clínico con correlación familiar. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2011, vol.33, n.2, pp. 79–83.
- Lack E. Tumors of the adrenal gland and extra-adrenal paraganglioma In: *Atlas of tumor pathology, series 3, fasc 19*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1997.
- Rao AB, Koeller KK, Adair CF. From the archives of the AFIP: Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1999;19:1605–1632.
- Van der Mey AG, et al. Management of carotid body tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001;34:907–24.
- Soto, S; Valdés, F; Krämer, A; Maríné, L. et al. Tumor del cuerpo carotídeo: A propósito de 10 casos tratados. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1414–1420.
- Opocher G, Schiavi F. Genetics of pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:943–56.
- Barnes L, et al. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press, Lyon, 2005.
- Ilias, I; Pacak, K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 2, pp. 479–491, 2004.
- Higueras, A. Diagnóstico y control evolutivo de los paragangliomas de cabeza y cuello. Interés de la angiografía y procedimientos neurorradiológicos intervencionistas. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2009. Vol. 60, 53–67.
- Casagrande, G; Demattè, S; Donner, D; Sammartano, S; Rozzanigo, U; Peterlongo, P; Centonze, M. Paragangliomas in an endemic area: from genetics to morphofunctional imaging. A pictorial essay. *Radiol Med*. 2012 Apr;117(3):471–87.
- Ki Yeol Lee et al. Extraadrenal Paragangliomas of the Body: Imaging Features. *American Journal of Roentgenology* 2006 187:2, 492–504.
- Demattè, S; Di Sarra, D; Schiavi, F; Casadei, A; Opocher, G. Role of ultrasound and color Doppler imaging in the detection of carotid paragangliomas. *J Ultrasound*. 2012 Sep;15(3):158–63.

20. Lazzaro, M; Badruddin, A; Zaidat, O; Darkhabani, Z; Pandya, D; Lynch, J. Endovascular embolization of head and neck tumors. *Front Neurol.* 2011; 2: 64.
21. Pérez, H; et al. Diagnosis and treatment of head and neck paragangliomas. Uses of angiography and interventional radiology. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009 Feb;60 Suppl 1:53-67.
22. Kwekkeboom, D; van Urk, H; Pauw, B; Lamberts, S; Kooij, P; Hoogma, R; Krenning, E. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med.* 1993 Jun;34(6):873-8.
23. Parenti, G; Zampetti, B; Rapizzi, E; Ercolino, T; Giach, V. Updated and New Perspectives on Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Journal of Oncology*, Volume 2012, Article ID 872713.
24. Wieneke, J; Smith, A. Paraganglioma: Carotid Body Tumor. *Head Neck Pathol.* 2009 December; 3(4): 303-306.
25. Offergeld, C. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics (Sao Paulo).* 2012 April; 67(Suppl 1): 19-28.
26. Fruhmann J, et al. Paraganglioma of the Carotid Body: Treatment Strategy and SDH-gene Mutations. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013.
27. Raygada M, et al. Hereditary paragangliomas. *Adv Otorhinolaryngol* 2011;70:99-106.
28. Shamblin WR, Remine WH, Sheps SG, et al. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg* 1971; 122: 732-739.
29. Offergeld, C, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1:19-28.
30. Lozano, F; Muñoz A; Tratamiento quirúrgico de los paragangliomas carotídeos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60 Supl. 1:76-9.
31. Patetsios P, Gable DR et al. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience. *Ann Vasc Surg.* 2002 May;16(3):331-8.
32. Luna-Ortiz K, et al. Carotid body tumors: review of a 20-year experience. *Oral Oncol* 2005;41:56-61.
33. Loyola, F.; Cornejo, F.; Tumor de cuerpo carotídeo. *Rev. Chilena de Cirugía.* Vol 63 - N° 5, Octubre 2011; pág. 513-518.
34. Power AH, et al. Impact of preoperative embolization on outcomes of carotid body tumor resections. *J Vasc Surg.* 2012 Oct;56(4):979-89.
35. Gordon-Taylor G. On carotid body tumors. *BMJ* 1982;284:1507-8.
36. Rosen I, Palmer J, Goldberg M, Mustard R. Vascular problems associated with carotid body tumors. *Am J Surg* 1981;142:459-63.
37. Leonetti J, Donzelli J, Littooy F, Farrel B. Perioperative strategies in the management of carotid body tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:111-5.
38. Lees CD, Levine H, Beven E, Tucker H. Tumors of the carotid body. *Am J Surg* 1981;142:362-5.
39. Antonitsis P.; Saratzis, N. et al. Management of cervical paragangliomas: review of a 15-year experience. *Langenbeck's Archives of Surgery* August 2006, Volume 391, Issue 4, pp. 396-402.
40. Kafie F., Freischlag J. Carotid Body Tumors: The Role of Preoperative Embolization. *Ann Vasc Surg* 2001; 15: 237-42.
41. White B.; Link M, et al. Endovascular embolization of paragangliomas: A safe adjuvant to treatment, *Journal of Vascular and Interventional Neurology* 1(2) April, 2008.
42. Persky MS, et al. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas--a team approach. *Head Neck* 2002;24:423-31.
43. Smith JJ, Passman MA, Dattilo JB, Guzmán RJ, Naslund TC, Netterville JL. Carotid Body Tumor Resection: Does the Need for Vascular Reconstruction Worsen Outcome? *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 435-9.
44. Pandya SK, Nagpal RD, Desai AP, Purohit AT. Death following external carotid arterial embolization for a functioning glomus jugular chemodectoma. *J Neurosurg* 1978; 48: 1030.
45. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Fam Cancer.* 2005;4:55-9.
46. Karaman E, Isildak H, Yilmaz M, et al. Management of paragangliomas in otolaryngology practice: review of a 7-year experience. *J Craniofac Surg* 2009;20:1294-7.
47. Makeieff M, Raingeard I, Alric P, et al. Surgical management of carotid body tumor. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2180-6.
48. H, Yilmaz M, et al. Management of paragangliomas in otolaryngology practice: review of a 7-year. *J Craniofac Surg* 2009;20:1294-7.
49. Paris J, Facon F, Thomassin JM, et al. Cervical paragangliomas: neurovascular surgical risk and therapeutic management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:860-5.
50. Jansen JC, Van den Berg R, Kuiper A, et al. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer* 2000;88:2811-6.
51. De Toma G, et al. Baroreflex failure syndrome after bilateral excision of carotid body tumors: an underestimated problem. *J Vasc Surg* 2000;31:806-10.
52. Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netterville JL, Mosqueda-Garcia R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 1993;329:1449-55.
53. Parenti G, et al. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Oncol.* 2012;2012:872713.
54. Gil-Carcedo E, et al. Diagnosis and treatment of carotid body paragangliomas. Presentation of 9 cases and review of the literature. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:412-8.