



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

INMUNOEXPRESION DE S-100 EN CELULAS DE
LANGERHANS EN DISPLASIA EPITELIAL,
CARCINOMA EPIDERMIDE Y BASOCELULAR.

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
ARISBEH GARCIA JUAREZ

ASESOR: DRA ELBA R. LEYVA HUERTA

UP 50
[Firma]



CIUDAD UNIVERSITARIA.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

GRACIAS:

A mis padres Yolanda y Erubiel por su invaluable esfuerzo y desvelos para brindarme un futuro profesional.

A mis hermanos César, Noé y J. Adán por su paciencia y apoyo en todo momento.

A la Dra. Elba R. Leyva por permitirme aprender junto a ella y formar parte importante de mi vida.

A la Dra. Elisa Vega M. Del Hospital Dr. Manuel Gea González así como el Dr. Domínguez del Instituto Nacional de Cancerología por la ayuda brindada.

A la Dra. Claudia de León
Dra. Beatriz Aldape B.
Teo

A mi amiguísima Ale y su familia por el tiempo y ayuda en la realización de esta tesis.

A Ivonne por las imágenes de este trabajo.

Amis amigas y amigos: Jacqueline, Brenda, Judith, Dulce, Marcela, Angélica, Ivonn, Mayra, Líz, Weymar y Mauricio por su amistad desinteresada, por que con ellos he disfrutado de la vida.

A mi familia por su motivación y confianza.

INMUNOEXPRESIÓN DE S-100 EN CÉLULAS DE LANGERHANS EN DISPLASIA EPITELIAL, CARCINOMA EPIDERMÓIDE Y BASOCELULAR

INDICE	PAGINA
Resumen	1
Introducción	2
1 Antecedentes	3
Cavidad bucal	3
Mucosa bucal	4
*Mucosa masticatoria	4
*Mucosa de revestimiento	5
*Mucosa especializada	7
Epitelio bucal	8
Lámina propia	12
Piel	13
Células del epitelio	15
*Queratinocitos	15
*Melanocitos	16
*Célula de Merkel	17
*Células de Langerhans	17
2 Proteína S-100	23
3 Displasia Epitelial	24
Características histológicas	24
4 Carcinoma Epidermoide	26
Etiología y patogenia	26
Características clínicas	28
Características histológicas	29

5	Carcinoma Basocelular	30
	Características clínicas	30
	Características histológicas	31
6	Planteamiento del problema	33
	Justificación	33
	Hipótesis de Trabajo	33
	Hipótesis Nula	33
	Hipótesis Alterna	34
	Objetivo General	34
	Objetivos Específicos	34
	Universo de Estudio	34
	Criterios de Inclusión	35
	Criterios de Exclusión	35
	Variables Independientes	35
	Variables Dependientes	35
	Diseño de estudio	35
	Material y Métodos	35
7	Metodología	37
8	Resultados	40
9	Análisis Estadístico	46
10	Discusión	47
	Conclusiones	50
	Bibliografía	51

Índice de Figuras	PAGINA
Figura 1. Estratos del epitelio	10
Figura 2. Origen de la célula de Langerhans	19
Figura 3. Características Histológicas de la displasia	26
Figura 4. Displasia epitelial con S100 y H y E	41
Figura 5. Carcinoma epidermoide con S100 y H y E	42
Figura 6. Carcinoma basocelular con S100 y H y E	43

Indice de Gráficas	PAGINA
Gráfica 1. Promedio de células por lesión.	46

Indice de Cuadros	PAGINA
Cuadro 1. Número de células de Langerhans	22

Indice de Tablas	PAGINA
Tabla 1. Promedio de células de Langerhans en Displasia epitelial	44
Tabla 2. Promedio de células de Langerhans en Ca epidermoide	45
Tabla 3. Promedio de células de Langerhans en Ca basocelular	45

RESUMEN

Debido al papel que juegan las células de Langerhans en la respuesta inmune, como células presentadoras de antígenos y considerando en base a la literatura que un incremento en el número de ellas puede ser un factor pronóstico favorable en el grado de malignidad de una lesión. El objetivo de este trabajo fue detectar las células de Langerhans utilizando S-100 y cuantificarlas en displasia epitelial, carcinoma epidermoide y basocelular.

Para llevarlo a cabo se utilizaron 6 casos de displasia epitelial, 11 casos de carcinoma basocelular y 16 casos de carcinoma epidermoide del archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental del DEPel.

Se revisaron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina se describieron histológicamente de acuerdo con los criterios de displasia y en las tres lesiones se cuantificó el número de células de Langerhans, tanto en epitelio como en lámina propia. Para la cuantificación de las células de Langerhans se utilizó la técnica inmunohistoquímica con anticuerpo monoclonal anti S100.

Los resultados obtenidos fueron: en Displasia epitelial un promedio de 3.17 células en epitelio con $sd \pm 1.13$ y 2.27 $sd \pm 0.97$ en lámina propia; en el caso del carcinoma basocelular el promedio fue 3.47 $sd \pm 0.84$ en epitelio y en lámina propia 4.16 $sd \pm 1.15$ y en carcinoma epidermoide 2.93 $sd \pm 0.61$ en epitelio y 0.89 $sd \pm 0.31$ en la lámina propia.

Al realizar el análisis estadístico utilizando el coeficiente de correlación de Spearman obtuvimos para la displasia epitelial una $\rho = 0.68$ con una significancia $p \geq 0.1$; en carcinoma epidermoide $\rho = 0.66$ $p \geq 0.005$ y en carcinoma basocelular $\rho = 0.68$ $p \leq 0.025$. En base a los resultados obtenidos en carcinoma basocelular tuvo el mayor promedio de células al compararlo con la displasia y el carcinoma epidermoide, pero el menor número promedio fue para el epidermoide.

Introducción

Las células de Langerhans se encuentran tanto en piel como en mucosas y se encuentran localizadas principalmente en el estrato espinoso aunque también es común encontrarlas en la lámina propia.

La función de ellas en la respuesta inmune es como célula presentadora de antígenos a las células T ya que contienen receptores de superficie Fc y C3 así como enzima ATPasa sobre su membrana celular por lo que participan en la iniciación de las reacciones de hipersensibilidad cutánea por contacto y reconocimiento de material antigénico. Cuando detectan sustancias extrañas éstas células secretan citocinas que atraen linfocitos adicionales de la circulación cercana y también presenta estas sustancias sobre su superficie para favorecer la iniciación de la respuesta inmunitaria; por lo que se considera que realizan un papel de protección inmunológica en mucosas contra agentes patógenos.

Así mismo se ha considerado que un incremento en el número de ellas puede ser un factor pronóstico favorable en el grado de malignidad de una lesión por lo que en este trabajo pretendemos cuantificar las células de Langerhans en displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular tanto las que se encontraban en epitelio como las ubicadas en la lámina propia, utilizando para su detección el anticuerpo S-100, proteína que se utiliza como marcador celular de células dendríticas.

ANTECEDENTES

CAVIDAD BUCAL

La cavidad bucal como primera parte del tubo digestivo, desempeña gran variedad de funciones. Consta de dos partes, un vestíbulo externo, limitado por los labios y las mejillas; y la cavidad bucal propiamente dicha, la cual está separada del vestíbulo por los rebordes alveolares, portadores de los dientes y sus encías. El límite superior de la cavidad bucal está formado por el paladar duro y blando, mientras que el piso de la boca y la base de la lengua forman el límite inferior. Posteriormente está limitada por los pilares de las fauces y las amígdalas. La mucosa bucal muestra diferencias estructurales considerables en diferentes regiones de la boca, reconociéndose tres tipos principales de mucosa ^{1,2}.

De esta manera la mucosa bucal está situada anatómicamente entre la piel y la mucosa intestinal y muestra algunas de las propiedades de cada una de ellas ¹. La estructura morfológica de la mucosa varía en las diferentes áreas de la cavidad bucal, en relación con las funciones de zonas específicas y las influencias mecánicas que actúan sobre ellas ².

Clínicamente aunque la mucosa bucal se continúa con la piel su aspecto es diferente. Generalmente, tiene un color más intenso, que es más obvio a nivel de los labios donde el borde rojo, brillante contrasta con la piel. Esta coloración representa los efectos combinados de una serie de factores, tales como el espesor, el grado de queratinización y la cantidad de pigmento melánico del epitelio ^{1, 2}.

La cavidad bucal se halla revestida por una membrana mucosa que consta de dos capas: una epitelial y otra de tejido conectivo conocido como lámina propia; la cual se halla particularmente bien adaptada para las funciones que debe realizar ¹.

MUCOSA BUCAL

Desde el punto de vista histológico la mucosa bucal puede clasificarse como:

- *Mucosa masticatoria
- *Mucosa de revestimiento
- *Mucosa especializada

MUCOSA MASTICATORIA

La mucosa masticatoria cubre la encía y el paladar duro, por debajo de la lámina propia se halla firmemente unida al hueso subyacente y el epitelio que la cubre está muy queratinizado para poder soportar el roce constante del bolo alimenticio durante el acto masticatorio¹. Está formado por epitelio estratificado plano queratinizado o paraqueratinizado. El epitelio paraqueratinizado es similar al queratinizado salvo en que las células del estrato córneo no pierden sus núcleos y el citoplasma no se tiñe intensamente con eosina. El epitelio queratinizado de la mucosa masticatoria se asemeja al de la piel, pero carece de estrato lúcido. La lámina propia subyacente consiste en una zona papilar profunda de tejido conectivo laxo que contiene los vasos sanguíneos y los nervios, algunos de los cuales envían terminales axónicas desnudas hacia el epitelio, como receptores sensoriales y en algunos casos terminan como corpúsculos de Meissner. Por debajo hay una zona reticular de tejido conectivo más denso; La profundidad y la cantidad de papilas contribuyen a la relativa inmovilidad de la mucosa masticatoria que la protege

de las tensiones por fricción y por deslizamiento. En las regiones submucosas se extienden gruesas bandas colágenas desde la mucosa hasta el hueso.³

El epitelio de la mucosa masticatoria es moderadamente grueso cuando se le compara con el de otras regiones. Está frecuentemente ortoqueratinizado, aunque es bastante normal observar zonas paraqueratinizadas. La unión entre el epitelio y la lámina propia subyacente tiene pliegues y las numerosas papilas alargadas proveen un adosamiento mecánico y evitan que el epitelio se rompa bajo el efecto de fuerzas desgarrantes. La lámina propia es gruesa, conteniendo una densa red de fibras colágenas en forma de haces grandes y estrechamente empaquetados. Éstos siguen un curso directo entre sus puentes de anclaje de modo que hay relativamente poca laxitud y el tejido no cede a los impactos. Se halla firmemente adosada al periostio del hueso subyacente (mucoperiostio) o en forma indirecta por medio de una submucosa fibrosa.²

MUCOSA DE REVESTIMIENTO

Se encuentra en la cara interna de los labios, los carrillos, la mucosa alveolar, el piso de la boca, la superficie ventral de la lengua y el paladar blando. En estos sitios recubre músculo estriado, hueso y glándulas. Esta mucosa tiene papilas escasas y cortas por lo que se puede ajustar a los movimientos de los músculos subyacentes.³

El epitelio de la mucosa de revestimiento es más grueso que el de la mucosa masticatoria, excediendo algunas veces los 500 nm en el carrillo y no está queratinizado. La superficie es por tanto flexible y capaz de soportar estiramientos. La interfase con el tejido conectivo es relativamente lisa aunque las papilas delgadas de tejido conectivo penetran a menudo el epitelio.¹

La lámina propia es generalmente más gruesa que en la mucosa masticatoria y contiene menos fibras colágenas que siguen un curso más irregular entre puntos de anclaje. De esta manera, la mucosa puede estirarse en cierto grado antes de que éstas fibras se pongan tensas hasta limitar de esta manera la ulterior distensión; asociadas con las fibras colágenas hay fibras elásticas que tienden a controlar la extensión de la mucosa. ¹⁻³

Por lo general el epitelio es no queratinizado, si bien en algunos sitios puede ser paraqueratinizado. Consiste en 3 capas: Estrato basal, estrato espinoso y estrato superficial.³ La mucosa en muchas regiones como carrillo, labios y zonas del paladar duro tienen una capa de tejido adiposo laxo o tejido conectivo y glandular, que contiene vasos sanguíneos y nervios, ellos separan la mucosa bucal del hueso o músculo adyacente; esta es la submucosa de la cavidad bucal y su composición determina la flexibilidad de la unión de la mucosa bucal a las estructuras subyacentes. En regiones tales como en la encía y zonas del paladar duro la mucosa bucal está adosada directamente al periostio y al hueso subyacente, sin submucosa de por medio. Ésta disposición se llama mucoperiostio y provee de un adosamiento firme e inelástico.¹

En contraste con la mucosa masticatoria la mucosa de revestimiento debe ser tan flexible como sea posible para poder realizar sus funciones de protección. Su epitelio no está queratinizado, su lámina propia se halla estructurada para que no haya movilidad y no se une fuertemente a las estructuras subyacentes. ¹

Todas las zonas de la mucosa de revestimiento se caracterizan por un epitelio relativamente grueso, no cornificado y por la delgadez de la lámina propia. ²

MUCOSA ESPECIALIZADA

Aunque funcionalmente es una mucosa masticatoria, éste tejido contiene papilas y corpúsculos gustativos que tienen funciones especiales.¹

La mucosa de la cara dorsal de la lengua es distinta a la de cualquier otra parte de la cavidad bucal puesto que, aunque por lo que funcionalmente es una mucosa masticatoria, es también un revestimiento altamente extensible, y además posee diferentes tipos de papilas linguales. Algunas de éstas tienen función mecánica mientras que en otras tienen corpúsculos gustativos y por lo tanto cumplen una función sensorial.¹⁻³ La lengua está dividida en 2 partes mediante el surco en forma de "V" conocido como sulcus terminalis o V lingual. Los dos tercios anteriores de la lengua se les llama a menudo cuerpo, y el tercio posterior, base. La mucosa que cubre la base de la lengua contiene extensos nódulos de tejido linfático, las amígdalas linguales; adyacente y anterior respecto del sulcus terminalis se hallan de 8 a 12 papilas circunvaladas o caliciformes, que son papilas grandes, cada una rodeada por un profundo surco circular o cripta dentro del cual se abren los conductos de las glándulas salivales menores; Estas papilas tienen un centro de tejido conectivo, que se halla cubierto en la cara superior por epitelio queratinizado, mientras que el epitelio que cubre las paredes laterales no está queratinizado y contiene corpúsculos gustativos. La zona anterior de la lengua contiene las papilas fungiformes y filiformes. Las papilas fungiformes se hallan dispersas entre las numerosas papilas filiformes ubicadas en la punta de la lengua; son estructuras lisas, redondeadas que aparecen como rojas debido a la vascularidad del tejido conectivo, que es visible a través de un epitelio de revestimiento delgado y no queratinizado.¹

La piel y la mucosa bucal constan de 2 componentes tisulares separados; un epitelio de revestimiento y un tejido conectivo subyacente.¹ Por lo cual la mucosa se encuentra adherida a las estructuras adyacentes mediante una capa de tejido conjuntivo, la submucosa cuyo carácter también varía en la diferentes zonas.²

Los dos tejidos principales de la mucosa bucal son un epitelio escamoso estratificado, llamado epitelio bucal, y un tejido conectivo subyacente llamado lámina propia o corion.¹

EPITELIO BUCAL

El epitelio bucal representa la barrera primaria entre el medio bucal y los tejidos más profundos. Es un epitelio escamoso estratificado y consta de células estrechamente adosadas entre sí y dispuestas en una serie de capas distintas o estratos. El epitelio bucal mantiene su integridad estructural mediante un sistema de renovación celular continua, por la cual las células producidas por divisiones mitóticas en las capas más profundas, migran hacia la superficie para reemplazar aquellas que se descaman.¹

Los epitelios estratificados de 2 o más células de espesor, pueden resistir mucho mejor al frotamiento y el uso que las membranas simples. La secreción observada a su nivel proviene de glándulas situadas por debajo de la membrana epitelial que se abren por conductos que la atraviesan; por lo tanto, los epitelios estratificados sirven principalmente para proteger.⁴

La capa más superficial del epitelio es el estrato córneo cuyas características varían de acuerdo al grado de queratinización de él, en el epitelio queratinizado las células son extremadamente aplanadas y deshidratadas siendo resistentes al daño mecánico, en preparados tridimensionales presentan la forma de discos hexagonales llamados escamas en las cuales todos los organelos se han perdido; las células están llenas de material fibrilar

empaquetado. El desgaste normal tiende a remover las células superficiales o escamas, a través de un proceso llamado descamación y son reemplazadas a partir de las células adyacentes. En la paraquetinización la remoción de los organelos de las células de la capa granular es incompleta de modo que retienen núcleos picnóticos y remanentes de organelos. Mientras que en el epitelio no queratinizado las células son ligeramente aplanadas con filamentos dispersos y glucógeno, hay menos organelos presentes pero los núcleos persisten hasta la superficie.^{1,4}

Estrato granuloso: está formado por dos a tres capas celulares y se halla inmediatamente por arriba del estrato espinoso. Sus células son más grandes y aplanadas, tienen aproximadamente forma semilunar y se adaptan unas a otras con el eje mayor de cada una, paralela al contorno del surco que la recubre. El citoplasma de las células de esta capa contiene gránulos de queratohialina, los queratinosomas se fusionan con la membrana celular en la parte superior; también hay un engrosamiento interno de la membrana.^{1,4}

El estrato espinoso o de células espinosas tiene espesor de varias células. Las células de ésta capa tienen forma poliédrica irregular, y muchas veces aparecen ligeramente separadas unas de otras; las células vecinas sólo están unidas a nivel de puntos conocidos como puentes intercelulares o desmosomas los cuales le dan a las células el aspecto espinoso.⁴ Son células ovoides más grandes que contienen numerosos haces de tonofibrillas dispersos, los queratinosomas aparecen en la parte superior de la capa.¹

La capa más profunda es la capa basal, también llamada germinativa o proliferativa la cual está separada de la dermis por una membrana basal. Las células del estrato germinativo son de forma más o menos cilíndrica que contienen haces de tonofilamentos o tonofibrillas y otros organoides celulares, con

núcleo muy visible; en la superficie de las células del estrato germinativo que están en contacto con la membrana basal hay hemidesmosomas. Esta capa recibe el nombre de estrato germinativo por que constantemente produce nuevas células.^{1, 4} En la *figura 1* se muestran los estratos del epitelio.

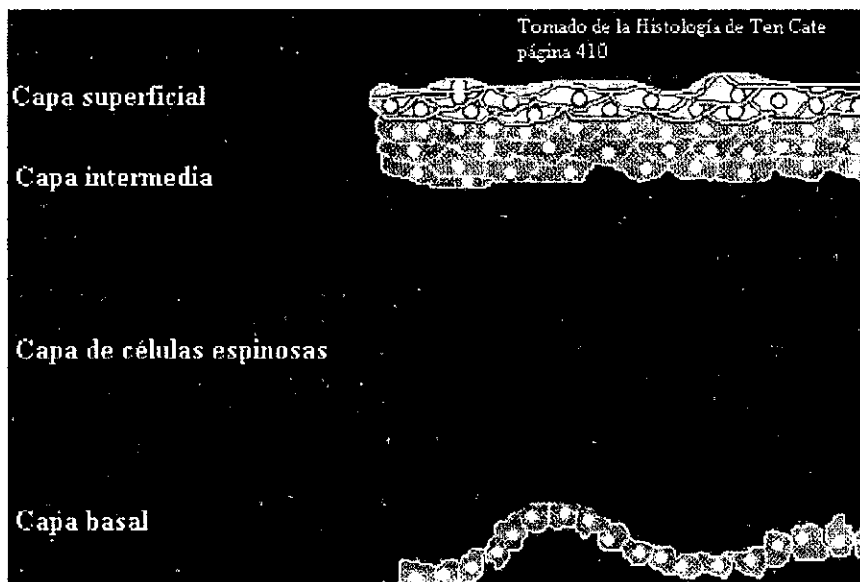


FIGURA 1. Estratos del epitelio

Las células pueden contener gránulos de pigmento(melanina). Mientras que la pigmentación es un hecho normal y es más abundante en las bases de las papilas interdentarias. El pigmento melánico se almacena en las células basales del epitelio, pero éstas no la producen sino que la melanina es elaborada por células específicas, los melanoblastos, situados en la capa basal del epitelio.²

Puede entonces considerarse que las células epiteliales pertenecen a dos poblaciones celulares funcionales, una población progenitora cuya función es la de proveer nuevas células y una población en maduración, cuyas células sufren continuamente un proceso de diferenciación o maduración para formar una capa protectora superficial.¹

Las células progenitoras están situadas en la capa basal en los epitelios delgados, tales como los del piso de la boca y en las dos o tres capas celulares inferiores en epitelios más gruesos, tales como los de carrillos o paladar, las células en división tienden a agruparse. Estudios sobre la epidermis y el epitelio bucal indican que el comportamiento progenitor no es homogéneo, sino que consiste de dos subpoblaciones celulares funcionalmente distintas. Una pequeña población de células progenitoras que se recicla muy lentamente y se considera compuesta por células germinales cuya función es la de reproducir células basales y que retienen el potencial proliferativo del tejido. La mayor parte del comportamiento progenitor se compone de células de ampliación cuya función es la de aumentar el número de células disponibles para una maduración posterior.¹

Las diferencias regionales de los patrones de queratinización parecen asociarse con diferentes velocidades de recambio; por ejemplo el epitelio bucal no queratinizado se recambia más rápido que el epitelio gingival queratinizado.¹

El epitelio bucal contiene células que difieren en su aspecto de las células epiteliales pues presentan un halo perinuclear. Tales células han sido llamadas células claras, pero resulta obvio a partir de estudios histoquímicos y ultraestructurales que representan una variedad de diferentes tipos celulares incluyendo células pigmentarias como los melanocitos, células de Langerhans, células de Merkel y células inflamatorias como linfocitos.² Todas las células excepto las de Merkel carecen de uniones desmosomales con las células adyacentes por lo cual en los cortes histológicos el citoplasma se retrae alrededor del núcleo para dar el halo claro. Ninguna de éstas células contiene la cantidad de tonofilamentos y desmosomas vistos en los queratinocitos epiteliales, ni participan en el proceso de maduración que se ve en los epitelios bucales, de modo que colectivamente se les llama no queratinocitos.^{1, 2}

LÁMINA PROPIA

La lámina propia está separada del epitelio escamoso estratificado por una membrana basal que es una interfase ondulante en la cual las papilas del tejido conectivo se interdigitan con los cordones o clavos epiteliales.² La membrana basal recibe su nombre por que se comprobó que esta en la base de las células epiteliales o de glándulas entre el epitelio y el tejido conectivo laxo, donde sin ella las células epiteliales estarían en contacto directo. Al principio se admitió que como las células basales estaban formadas por algún tipo de substancia intercelular eran producidas por las células del tejido conectivo, que también producía otros tipos de substancia intercelular; Por lo tanto, se trataba de estructuras conectivas. Más tarde se comprobó que la membrana en realidad es un producto epitelial y no proviene del tejido conectivo.⁴

Esta membrana consta de dos capas que se fusionan. La capa externa que es mucho más delgada, formada por tejido conectivo laxo y se denomina capa papilar por las papilas de tejido conectivo que se extienden hacia arriba penetrando al epitelio como parte notable de ella. Esta capa solo se extiende ligeramente debajo de las bases de las papilas donde se funde más o menos con la capa reticular, más gruesa, formada por tejido conectivo denso dispuesto irregularmente y la capa reticular de la dermis porque los haces de fibras colágenas que la constituyen se entrelazan unos con otros a modo de red. Aunque ambas partes están formadas por tejido fibroso dispuesto irregularmente, el de la capa papilar tiene una textura más fina y laxa y se parece más al tejido conectivo laxo que al denso.⁴

El tejido conectivo en el cual se apoya el epitelio bucal se llama lámina propia es una capa de tejido conjuntivo denso de espesor variable. Sus papilas forman indentaciones en el epitelio, llevan los vasos sanguíneos y los nervios. Algunos de los últimos pasan realmente hasta el epitelio. Las papilas de la lámina propia

varían considerablemente en longitud y anchura en diferentes zonas. Las prolongaciones epiteliales hacia dentro entre las papilas, se describen como clavos epiteliales por su aspecto en los cortes histológicos. ¹⁻³

Con fines descriptivos la lámina propia se puede dividir en 2 capas: una capa papilar superficial asociada con los cordones o clavos epiteliales y la capa reticular que es más profunda y se encuentra entre la capa papilar y las estructuras subyacentes. El término reticular quiere decir en red y se refiere a la disposición de las fibras colágenas. En la capa papilar, las fibras colágenas son delgadas y laxamente dispuestas y hay muchas asas capilares, a diferencia de la capa reticular en la que domina colágena dispuesta en haces gruesos que tienden a correr paralelos al plano superficial.¹

La submucosa está formada por tejido conjuntivo de espesor y densidad variable y une a la mucosa con las estructuras subyacentes. El tipo de unión es laxo o firme dependiendo el carácter de la submucosa. Es en la submucosa donde las arterias grandes se dividen en ramas más pequeñas, las cuales penetran en la lámina propia en donde se vuelven a dividir para formar una red capilar subepitelial en las papilas. Los nervios sensitivos de la mucosa atraviesan la submucosa. En las papilas se encuentran terminaciones nerviosas sensitivas de diversos tipos. Algunas fibras penetran en el epitelio, donde acaban entre las células epiteliales como terminaciones libres.²

PIEL

Por otra parte en la piel las dos capas de tejido que la conforman se encuentran unidas en toda su extensión y se conocen bajo terminologías ligeramente diferentes: La epidermis que es la capa externa está formada por epitelio plano estratificado queratinizado, no contiene vasos sanguíneos, de manera que debe nutrirse por vía del líquido tisular de la segunda

capa, más profunda, la dermis, formada por tejido conectivo dispuesto irregularmente y contiene vasos sanguíneos.⁴ La interfase entre el epitelio y el tejido conectivo es usualmente irregular; existen proyecciones hacia arriba del tejido conectivo, las papilas, las cuales se interdigitan con cordones o clavos epiteliales llamados a veces red de cordones o papilas.^{3, 4}

Las dos capas de la piel están firmemente unidas, constituyendo una membrana cohesiva con espesor que varía desde menos de 0.5 mm a 3 ó 4 mm en diversas partes del cuerpo. La piel se apoya sobre el tejido subcutáneo, que es variable, de tipo laxo, adiposo o denso según la localización y las personas.⁴

La piel tiene muchas funciones esenciales relacionadas con su localización, entre estas se incluyen: ^{3,4}

*La función de barrera que protege contra agentes patógenos físicos, químicos y biológicos del ambiente externo.

*La función sensorial, que brinda información sobre el ambiente externo, debido a la presencia de terminaciones nerviosas que captan estímulos, origen de diferentes tipos de sensaciones (tacto, presión, calor, frío y dolor), por lo que es informativa y protectora al mismo tiempo.

*Una función homeostática que contribuye a mantener constante el ambiente interno al regular la temperatura corporal y la deshidratación.

*La función secretora al convertir en vitamina D, antirraquítica, a las moléculas precursoras, en la piel expuesta a la luz ultravioleta.

Una función excretora, a través de las glándulas sudoríparas importante en la regulación de la temperatura corporal.

De manera similar al epitelio bucal la epidermis está compuesta por epitelio estratificado plano y suele describirse como formada por cuatro o cinco capas o estratos bien diferenciados, dependiendo de que se incluya o no el estrato lúcido; éstas son: el estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso y estrato córneo. En los cortes de piel perpendiculares a la superficie revelan abundantes evaginaciones digitiformes de tejido conectivo, llamadas papilas dérmicas, que se proyectan en la superficie subyacente de la epidermis. Las papilas se complementan con lo que parecen ser invaginaciones epidérmicas similares, denominadas redes de crestas epidérmicas, que parecen proyectarse dentro de la dermis, que al igual que la lámina propia de la mucosa bucal está formada por dos capas de tejido conectivo que se fusionan.^{3, 4}

CÉLULAS DEL EPITELIO

Las células del epitelio de la mucosa son similares a la epidermis de la piel: queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos y células de Merkel.³

QUERATINOCITOS

Los queratinocitos son las células más abundantes de la epidermis. Son células que queratinizan y forman una barrera contra el agua. La transformación de la célula del estrato basal en una célula queratinizada también comprende la degradación del núcleo y otros organelos y el engrosamiento de la membrana plasmática. En el estrato córneo se produce una descamación regulada de las células queratinizadas superficiales. Este proceso ocurre en aquellas células del estrato córneo que han acumulado

fosfatasa ácida. Se cree que ésta enzima hidrolítica participa en la exfoliación de las células queratinizadas. Al mismo tiempo que los queratinocitos producen queratina, también sintetizan un glucolípido que actúa como barrera contra el agua. Éste glucolípido se almacena en la célula dentro de los cuerpos laminares o gránulos de revestimiento de la membrana. Los cuerpos laminares son producidos por un mecanismo intercelular, en el que interviene el aparato de Golgi, y luego secretados en el espacio intracelular por las células del estrato granuloso. El glucolípido se difunde para llenar el espacio intracelular y formar una barrera contra el agua.^{3, 4,6-8}

En adición a la producción de queratina los queratinocitos producen varias sustancias químicas con funciones inmunológicas como: α -interferón, prostaglandinas, y factores estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos así como interleucina 1, que puede ser llamada factor activador de timocitos derivada de células epidérmicas (ETAf) que es sólo producido por las células de Langerhans. En la epidermis normal, las células de Langerhans y células indeterminadas sintetizan y expresan la respuesta inmunoasociada a antígenos (HLA-DR); sin embargo, los queratinocitos pueden expresar antígenos en una variedad de enfermedades como micosis, dermatitis de contacto, liquen plano y lupus eritematoso. La expresión de HLA-DR en los queratinocitos probablemente ocurre como resultado de la secreción de α -interferón activado por las células T que infiltran a la piel.⁶

MELANOCITOS

El color de la piel se debe a un pigmento en la epidermis. El principal pigmento es la melanina sintetizada por los melanocitos. Los melanocitos son células redondeadas con largas prolongaciones dendríticas localizadas primariamente en el estrato basal. Los melanocitos no forman desmosomas con los queratinocitos vecinos y sus múltiples prolongaciones se

extienden a través de los estratos más profundos de la epidermis.^{3, 4,6-8}

Los melanocitos producen melanina mediante un proceso que comprende la transformación de tirosina en 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) por acción de la enzima tirosinasa y la transformación de la DOPA en melanina (melanización melanosómica). El proceso de formación ocurre en corpúsculos limitados por membranas llamadas melanosomas, que derivan del aparato de Golgi. Los melanosomas maduros son transferidos a los queratinocitos por las prolongaciones de los melanocitos. Este tipo de transferencia intercelular ha recibido el nombre de secreción citocrina. En la raza blanca la melanina es degradada por actividad lisosómica de los queratinocitos. En la raza negra los melanosomas son más estables.^{3, 4,6-8}

CÉLULA DE MERKEL

La célula de Merkel es una célula epidérmica modificada que se encuentra en el estrato basal, entra en contacto con las células vecinas de la epidermis a través de desmosomas. Contiene gran cantidad de pequeños gránulos densos que se consideran emparentados con los gránulos de catecolaminas del tejido nervioso. La base de la célula de Merkel está en contacto con una terminación axónica expandida a manera de un disco y forma un receptor especial, por sus características funcionales se clasifica como mecano receptor.^{3,4,6-8}

CÉLULAS DE LANGERHANS

Las células de Langerhans fueron descritas por primera vez en 1868 por Langerhans, suelen localizarse en la epidermis y mucosas por arriba del estrato basal. Son numerosas en la epidermis pero pueden encontrarse en ocasiones en la dermis, así

como en otros epitelios escamosos estratificados como cavidad bucal y esófago entre otros ^{5,9}. Es común encontrarlas en epitelio escamoso estratificado así como en tejido conectivo laxo que se halla por debajo de este epitelio plano estratificado. Wong y Buck consideran que el origen de las células de Langerhans es más probable que sea en el mesénquima que en la epidermis.⁴

Tienen una forma muy irregular. Además, sus núcleos casi siempre están muy dentados, el retículo endoplásmico rugoso no es muy prominente, pero el aparato de Golgi está bien desarrollado, el citoplasma contiene algunos microtúbulos así como gránulos característicos que no se observan en los melanocitos.⁴

El núcleo de las células de Langerhans presenta escotaduras que le dan un aspecto irregular, su citoplasma contiene relativamente pocas mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso, lisosomas y numerosas vesículas pequeñas; pueden diferenciarse de los queratinocitos por su forma nuclear y por la ausencia de desmosomas en su superficie y de haces visibles de filamentos intermedios en su citoplasma. Estas células poseen gránulos de aspecto bastoniforme envueltos por una membrana única, denominados gránulos de Birbeck o gránulos vermiformes o corpúsculo de Langerhans, los cuales tienen una forma tridimensional discoide pero al corte parecen de tipo bacilar y son de 15-50 nm de largo y cerca de 4 nm de grosor, y en el centro aparece una banda estriada que consiste en una densidad lineal central de la que radian estriaciones hacia la membrana limitante. Los perfiles de los gránulos de Birbeck tienen en ocasiones un extremo expandido, que les da un aspecto de raqueta. No se ha detectado ninguna actividad enzimática en estos gránulos, por lo que su función aún se desconoce. ^{1,3,5,10}

En la epidermis humana constituyen entre el 3 y el 8 % de la población celular, su número varía de una región a otra, pero pueden encontrarse hasta 800 por mm² de epidermis. ^{5,11}

Inicialmente se consideró que las células de Langerhans se originaban de la cresta neural, pero recientemente se ha determinado que proceden de un grupo de precursores en la médula ósea; en la piel están siendo continuamente sustituidas por precursores transportados por la sangre que migran a la epidermis y se diferencian allí dando lugar a las células de Langerhans maduras.^{5, 11,12}

Estas células tienen escasas propiedades fagocíticas, pero expresan abundante proteína clase II y son sumamente eficaces en la presentación de antígeno; parecen ser particularmente importantes para iniciar la respuesta inmunitaria primaria así como respuestas contra antígenos que entran en contacto con la superficie corporal; por ejemplo cuando se aplica un inmunógeno a la piel, algunas células de Langerhans migran del sitio al interior de los linfáticos dérmicos y se transportan a las zonas de los ganglios linfáticos regionales, llevando con ellas antígenos transformados para su presentación.⁹⁻¹² En la *figura 2* se muestra su origen.

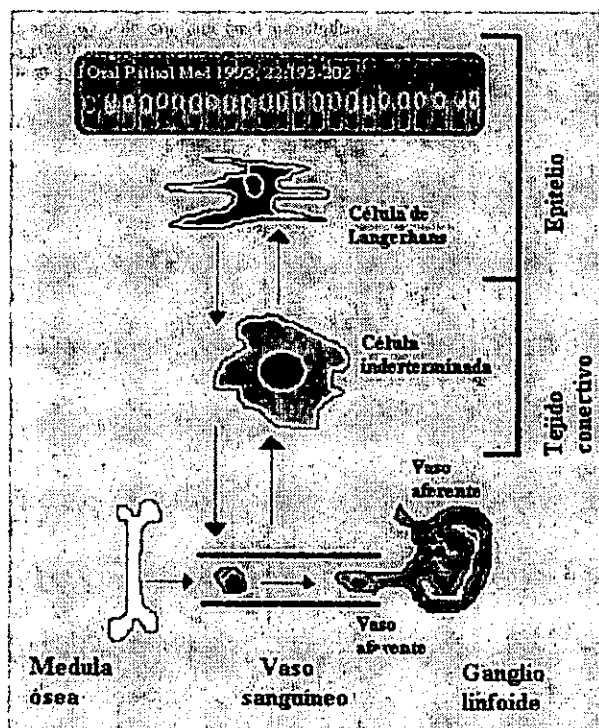


Figura 2. Origen de las células de Langerhans

La población residente en la epidermis de estas células poseen prolongaciones dendríticas las cuales no contienen desmosomas que la adosen a las células adyacentes, cada una de las células se entrelazan con células epiteliales epidérmicas en un área relativamente extensa ¹¹, debido a la ausencia de desmosomas en los cortes histológicos la célula se retrae observándose como células claras ^{1,13} ya que al teñirse con hematoxilina y eosina su núcleo se tiñe con intensidad y su citoplasma aparece claro y pálido. Las células de Langerhans pueden teñirse de forma selectiva con cloruro de oro, que las oscurece y revela con mayor claridad su forma estrellada o dendrítica. También tienen afinidad por las catecolaminas y por la 1,3,4-dihidroxifenilalanina(L-DOPA) que se vuelve fluorescente cuando se expone posteriormente al vapor de formaldehído ^{1,3,5}.

Como se mencionó anteriormente la función de las células de Langerhans en la respuesta inmune es como célula presentadora de antígenos a las células T ya que contienen receptores de superficie Fc y C3 así como enzima ATPasa sobre su membrana celular; participan en la iniciación de las reacciones de hipersensibilidad cutánea por contacto y reconocimiento de material antigénico ^{1,3} debido a que poseen receptores de superficie y marcadores inmunológicos similares a las de los macrófagos. Estos se unen al fragmento Fc de la IgG y de la IgA y al componente C3 del complemento. Al igual que los linfocitos T, llevan en su superficie el antígeno T4. En la dermatitis por contacto, se observan linfocitos que se agrupan en torno a las células de Langerhans; por lo cual son importantes en las respuestas alérgicas y en reacciones inmunitarias mediadas por células T ^{5,12}. Se puede considerar como un macrófago cutáneo, que funciona como célula presentadora de antígenos en el sitio local de penetración del alérgeno, la sensibilización al contacto primario tarda varios días. ¹¹

Cuando encuentra sustancias extrañas la célula de Langerhans secreta citocinas que atraen linfocitos adicionales de la circulación cercana, y también presenta a las sustancias extrañas en su superficie para ayudar a iniciar una respuesta inmunitaria¹¹.

Fenotípicamente se caracterizan por poseer en su membrana una gran cantidad de moléculas del CMH de clase II, su misión es captar y transportar los antígenos extraños hasta los ganglios linfáticos estas células se adaptan y cambian de morfología denominándose células vela. Una vez en el ganglio linfático, las células vela se introducen en la paracorteza que es el área de las células T, se interdigitan y presentan el antígeno a los linfocitos T. Ahora estas células presentadoras reciben el nombre de células interdigitantes o interdigitadas reticulares por su particular disposición en los ganglios.^{9, 10}

Recientemente la tecnología ha permitido la producción de anticuerpos monoclonales (MCA) que son específicos para antígenos de superficie de las células T y son característicos en diferentes linfocitos T. Muchos anticuerpos son más específicos y sensibles en el hombre para establecer el fenotipo exacto de infiltrado de células mononucleares incluyendo las células de Langerhans.¹⁴ Se ha demostrado que algunas células epidérmicas expresan antígenos HLA-DR. Los dos tipos celulares HLA-DR positivo han sido definidos en la epidermis humana normal: 1) Células de Langerhans con sus gránulos de Birbeck y 2) Células indeterminadas con gránulos de birbeck fuera. Los antígenos HLA-DR son considerados como marcadores específicos de las células de Langerhans y otros precursores de la epidermis normal humana. El anticuerpo OKT6 al reaccionar con un antígeno de superficie en los timocitos corticales ha demostrado específicamente las células de Langerhans de la epidermis humana. Este OKT6 ha sido ampliamente usado para identificar las células de Langerhans en secciones de piel y suspensiones de epidermis.^{14,15}

También las células de Langerhans que tienen prolongaciones ramificadas que se extienden a partir de sus cuerpos celulares entre las células epidérmicas adyacentes pueden identificarse utilizando métodos de impregnación metálica.^{14, 15}

Las células de Langerhans están presentes en la epidermis en una concentración similar a la de los melanocitos, entre 460 y 1000/mm².⁶ En el *cuadro 1* se muestra el número de ellas en epitelios queratinizados y no queratinizados.

Cuadro 1. Número de células de Langerhans

Número de células de Langerhans por mm ² en reportes previos				
Referencias	Epitelio Queratinizado	Epitelio no queratinizado	Estudios histoquímicos con antígenos específicos	Células de Langerhans cuantificadas
12 (hombre post-mortem)	201	508	ATPasa	Capa epitelial
13 (hombre)	78		OK T6, HLA-DR	Sección vertical
14 (hombre)	75-170		ATPasa, OK T6 HLA-DR	Sección vertical
15		139/131	OKT6, HLA-DR	Sección vertical
16 (monos)	1175-1325	575-850	DOPA, osmio iodado	Sección vertical
17 (hombre)	27.7	28.6	OK T6, HLA-DR	Sección vertical
18 (rata, hombre*)	430	160/640 890*	ATPasa	Epitelio bucal completo
19	21		OK T6	Sección vertical
20 (hombre)	2-10		OK T6	Sección vertical
21	59-62		OK T6, HLA-DR	Sección vertical
22		20	OK T6	Sección vertical

Tomado de: Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. Oral Pathology & Medicine.

En resumen las técnicas histológicas utilizadas para la localización de las células de Langerhans son: La impregnación aúrica ^{3,5,11} usada por Paul Langerhans hace 100 años, las Reacciones de ATPasa que dependen de la actividad enzimática, la L-dihidroxifenilalanina en la cual otras células aparte de las de Langerhans son también reactivas a ésta técnica, Reacciones de osmio iodado, así como La técnica de OKT-6 que es una glicoproteína de superficie de las células de Langerhans el cual se puede observar por medio de microscopía electrónica en un estudio comparativo entre estas técnicas resultó OKT-6 la mejor alternativa ¹⁶ para la cuantificación y detección de células de Langerhans.^{6,17}

PROTEÍNA S-100

La proteína S-100 fue aislada por primera vez de cerebro bovino y fue llamada así por ser 100% soluble en solución de sulfato de amonio con pH neutro. Se trata de una proteína ácida que inicialmente se consideraba específica de sistema nervioso pero se ha demostrado por medio de anticuerpos anti S-100 la presencia de la proteína en astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwan, células de la adenohipófisis, histiocitos incluyendo células de la epidermis como las células de Langerhans, así como en ganglios linfáticos.^{6, 16-20}

La proteína S-100 se ha encontrado en algunos organelos celulares como membrana plasmática, aparato de golgi, retículo endoplásmico y mitocondrias, además del citoplasma y nucleoplasma; puede observarse involucrada en la difusión de cationes monovalentes que atraviesan la membrana.⁶

S-100 pertenece a las proteínas de bajo peso molecular de la familia EF-hand, la "E" y "F" se refieren a dos cadenas helicoidales de polipeptidos unidas por iones calcio cuya conformación da el aspecto de una mano. Los monómeros de las subunidades alfa o beta son de 10 a 12 kDa y componen dos manos. El dímero tiene dos subunidades alfa y es llamado S100a y dos subunidades beta S-100b y el heterodímero S-100a y una subunidad alfa y una beta. La especificidad de cada monómero es probablemente determinado en la región terminal C en medio de la EF-hand. Isoe ha clasificado bioquímicamente dos subunidades de la proteína S-100, la cadena beta y la cadena alfa que son idénticas la subunidad alfa contiene 93 aminoácidos y 91 la subunidad beta y la diferencia en la composición de ambos es el gran número de residuos de histidina en la subunidad beta.¹⁶⁻²⁰

Mediante estudios de inmunohistoquímica de la mucosa bucal la proteína S-100 se expresa en los melanocitos y células de Langerhans, la mayoría de las células en el estrato suprabasal; Sin embargo mediante otro fenotipo, las células de Langerhans también fueron identificadas en la capa basal del epitelio bucal. Debido a que la función de las células de Langerhans es modulada por neuropéptidos similares a los de S-100 la expresión de ésta ha sido utilizada en la investigación de la respuesta inmune durante la enfermedad bucal.¹⁷

DISPLASIA EPITELIAL

El término displasia significa alteración del desarrollo; que se utiliza para asignar las células epiteliales, que han experimentado proliferación y alteraciones citológicas atípicas, que afectan al tamaño, forma y organización celular. La displasia epitelial representa pérdida de la orientación normal de las células, acompañada de alteraciones de la forma y tamaño celular. Se da

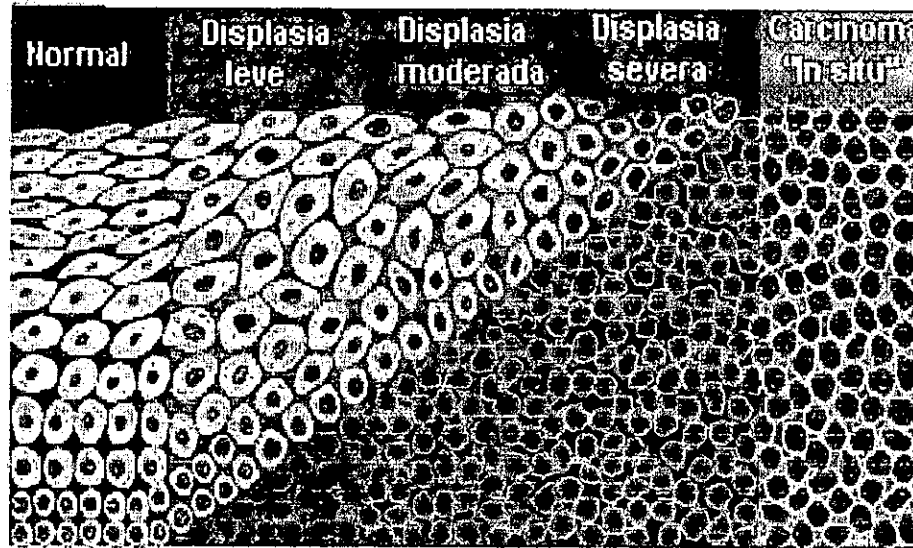
con más frecuencia en epitelios de revestimiento, principalmente en los escamosos, el epitelio estratificado escamoso displásico está engrosado por hiperplasia de las células basales, lo que se acompaña de una maduración desordenada de las células a medida que se aproximan a las capas superficiales. El aumento de la actividad proliferativa produce mayor cantidad de ADN y por lo tanto una mayor basofilia de los núcleos. Aunque hay un incremento del número de mitosis no suelen ser anormales como ocurre en el cáncer. Estos son cambios que indican el incremento proliferativo en la región, cambios en la apariencia individual de las células, incremento de las figuras mitóticas, y queratinización anormal de células individuales en el estrato espinoso. Indicadores adicionales de displasia son un incremento de linfocitos subepiteliales, células plasmáticas y células intraepiteliales (reacción de estroma) y ocasionalmente presencia de organismos de *Cándida*.²¹⁻²⁵

Frecuentemente se encuentran cambios displásicos en las proximidades de un foco de transformación carcinomatosa y, en estudios a fumadores, la displasia epitelial precede casi invariablemente a la aparición de cáncer. Sin embargo estudios clínicos demuestran que la displasia no conduce obligatoriamente al cáncer. Los cambios pueden ser reversibles y, al cesar la causa inductora, el epitelio puede volver a la normalidad.^{15, 21,22}

El examen histológico determina primero si las lesiones ya han avanzado a carcinoma invasivo o si es benigno. Las lesiones benignas necesitan de otra diferenciación, ya que suelen ser hiperplasias epiteliales inofensivas, pero pueden ser asociadas con cambios epiteliales considerados precancerosos. El grado de displasia es por lo tanto determinado con una medida de la desviación celular del tejido normal. El diagnóstico y clasificación de displasia están basados en relevantes parámetros histológicos y citológicos.^{21, 22,24} No todos estos cambios se observan necesariamente en un caso dado. Muchas veces a la displasia epitelial se le divide arbitrariamente en tres categorías: leve, moderada, severa. La elección de la categoría se basa en la

interpretación que hace el histopatólogo de la presencia, grado y significación de los rasgos atípicos.^{22, 24}

En la *figura 3* se muestran los cambios displásicos.



CARCINOMA EPIDERMOIDE

El carcinoma epidermoide es la neoplasia maligna más común de la cavidad bucal. Aunque se produce en cualquier sector dentro de la boca, hay zonas que son afectadas con mayor frecuencia que otras.^{13,22,23}

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los factores ambientales asociados con la aparición y desarrollo del cáncer a los que se atribuye el desarrollo del carcinoma epidermoide son: 1) Tabaco, 2) Alcohol, 3) Sífilis, 4) Deficiencias nutricionales, 5) Factores como radiación,

traumatismos, sepsis e irritación; como factores predisponentes implicados en la aparición de estos tumores tenemos carcinógenos industriales (alquitranes y aceites), úlceras crónicas y osteomielitis fistulizadas, cicatrices de quemaduras antiguas, ingestión de arsenicales, radiaciones ionizantes, y en la cavidad bucal tabaco y el hábito de mascar betel, factores que ejercen influencia en el mecanismo de inicio o promoción.^{15, 23,26}

La patogenia del carcinoma epidermoide cutáneo es compleja, ya que parece que son diversos los factores implicados. La causa exógena más aceptada es la exposición a la luz UV con la consiguiente lesión en el DNA y mutagenicidad asociada. La luz solar, además de su efecto sobre el DNA, también parece tener un efecto inmunosupresor directo, al menos transitorio, que afecta a la función supervisora normal de las células de Langerhans epidérmicas. En animales de experimentación, se ha observado que aunque las células de Langerhans responsables de la activación de los linfocitos T se lesionan por la luz UV, las células similares responsables de la inducción selectiva de los linfocitos supresores resisten a la lesión UV. Este fenómeno podría dar lugar a desequilibrios locales en la función de las células T que favorecerán la génesis y progresión de tumores.^{15, 27}

Recientemente se han descubierto secuencias de DNA de ciertos virus; ej. papilomavirus humano HPV-36,16,2 y 11, en el DNA extraído de precursores potenciales de carcinomas epidermoides, lo que sugiere un posible papel de estos agentes en la evolución de algunas neoplasias epiteliales cutáneas, así como, ciertos productos químicos parecen tener efectos mutagénicos directos produciendo alteraciones en el DNA con la consiguiente alteración de oncogenes.^{15,22}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diagnóstico temprano de las manifestaciones del carcinoma epidermoide tiende a ser un problema porque no son signos verdaderamente específicos. Siguiendo el crecimiento invasivo, puede ser asintomático en estadíos tempranos de duración variable, y puede estar presente como lesión precancerosa, tal como leucoplasia o eritroplasia. Una de las características más comunes, pueden ser cambios rojizos y pequeñas lesiones ulcerativas en la mucosa. Es frecuente observar metástasis en ganglios, esto se aplica particularmente a cáncer en piso de la boca y lengua.²¹ En los primeros estadíos, el carcinoma epidermoide de la mucosa bucal aparece como una placa elevada, aperlada y firme o como un área irregular, rugosa, de engrosamiento mucoso. Con frecuencia estos cambios se presentan sobre un fondo de eritroplasia o leucoplasia. A medida que se agranda la lesión se produce ulceración central. Al progresar, se forma una úlcera necrótica irregular, rodeada por un rodete elevado, hiperémico y firme. Con el tiempo, la úlcera se hace más grande y profunda, extendiéndose a los tejidos de alrededor y fijándose a las estructuras adyacentes. Histológicamente estos tumores comienzan como lesiones in situ, a veces rodeadas de zonas de atípias o displasia epitelial, características de algunas formas de leucoplasia o eritroplasia. Al progresar, el carcinoma in situ rompe la membrana basal e invade el tejido conectivo subepitelial, en forma de lengüetas e islotes tumorales, generalmente rodeados de un prominente infiltrado inflamatorio.^{23, 26, 29-31}

El carcinoma epidermoide que no ha invadido la membrana basal de la unión dermoepidérmica (Ca in situ) se presenta en forma de placas eritematosas, descamativas, bien delimitadas. Las lesiones invasivas, más avanzadas, son nodulares y muestran una producción variable de queratina, que se aprecia clínicamente como hiperqueratosis, y puede ulcerarse. Cuando afectan a la mucosa, se observa una zona blanquecina y engrosada, imagen clínica que puede deberse a procesos muy

diversos y que se denomina leucoplasia. El carcinoma in situ se caracteriza por la presencia de células muy atípicas a todos los niveles de la epidermis. Cuando estas células rompen la membrana basal, el proceso se ha transformado en invasor.^{15, 22}

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

El carcinoma invasor muestra grados variables de diferenciación que oscilan desde tumores formados por células escamosas poligonales dispuestas en islas ordenadas con extensas zonas de queratinización celular, abortiva (disqueratosis).^{15,22,23,29}

Estas lesiones se inician como Ca in situ, a veces rodeados de zonas de atipia o displasia epitelial, característicos en algunas formas de leucoplasia o eritroplasia; al progresar, la lesión rompe la membrana basal e invade el tejido conectivo subepitelial, en forma de lengüetas e islotes tumorales, generalmente rodeados de un prominente infiltrado inflamatorio.^{15, 24}

En las lesiones bien diferenciadas se pueden encontrar figuras mitóticas, pero no suelen ser muy abundantes. Muchas de estas figuras mitóticas son atípicas. Una de las características más salientes del carcinoma epidermoide bien diferenciado es la presencia de queratinización celular individual y la formación de numerosas perlas epiteliales, o de queratina, de diversos tamaños. En una lesión típica se observan grupos de estas células malignas que invaden activamente el tejido conectivo. Los carcinomas mal diferenciados conservan poca semejanza con sus células originales y suelen presentar dificultades diagnósticas debido al aspecto primitivo e inespecífico de las células malignas de división rápida. Estas células presentan aún mayor falta de cohesividad y son sumamente caprichosas.^{15, 21-23}

La metástasis del carcinoma bucal de las diferentes localizaciones afectan principalmente los ganglios submaxilares y los cervicales superficiales y profundos, así como también los submentonianos, preauriculares y ganglios supraclaviculares, pero la metástasis de cáncer bucal por la corriente sanguínea es rara.^{15, 23}

CARCINOMA BASOCELULAR

El epiteloma basocelular denominado así debido a que es un tumor frecuente de crecimiento lento que rara vez produce metástasis. Tiende a aparecer en zonas sometidas a exposición solar crónica y en personas de piel poco pigmentada, deriva de células basales de la epidermis y de los folículos pilosos, es la forma más frecuente de cáncer de piel por exposición solar crónica.^{22, 23,29,32} y al igual que en el carcinoma epidermoide, la prevalencia aumenta claramente en pacientes inmunodeprimidos y con defectos hereditarios de la replicación y reparación del DNA.¹⁵

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Clínicamente estos tumores se presentan como pápulas aperladas que suelen contener prominentes vasos sanguíneos subepidérmicos dilatados (telangectasia), en relación con las necesidades del tumor. Algunos tumores contienen pigmento melánico, por lo que su aspecto puede similar al de los melanomas. Las lesiones pueden ulcerarse después de muchos años de evolución o en tumores extraordinariamente agresivos, puede haber una importante invasión local involucrando el hueso, lo que justifica la antigua denominación "ulcera rodens"; casi no

da metástasis y su aspecto puede ser: nodular, ulcerado, superficial, eritematoso, multicéntrico y esclerótico.^{15, 29,31,32}

El carcinoma basocelular prácticamente no tiene propensión a la metástasis y por esta razón también se le ha denominado carcinoma "benigno". Como ya se mencionó el carcinoma basocelular suele comenzar como una pequeña pápula levemente elevada, que se ulcera, cicatriza y después aparece de nuevo. Al final, la úlcera costrosa, que se presenta como superficial, forma un borde liso y engrosado, como consecuencia de la expansión lateral de las células tumorales por debajo de la piel. Es más frecuente en el tercio medio de la cara, pero puede aparecer en cualquier sector de la piel. Es importante saber que esta forma de carcinoma no se origina en la mucosa bucal, a menos que llegue ahí por invasión e infiltración desde la superficie de la piel.^{22, 23,29,31,32}

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Histológicamente, las células tumorales se parecen a las de la capa basal epidérmica. Se generan a partir de la epidermis o del epitelio folicular y no afectan a mucosas. Pueden observarse dos patrones: lesiones multifocales que se originan en la epidermis y se extienden a lo largo de varios cm.² de superficie cutánea (tipo multifocal superficial) o lesiones nodulares que crecen en profundidad en el interior de la dermis en forma de cordones o islotes de células basófilas con núcleos hipercromáticos, en el seno de una matriz mucinosa y rodeada con frecuencia por muchos fibroblastos y linfocitos. Las células de la periferia de los islotes tumorales tienden a disponerse radialmente con sus ejes mayores paralelos (empalizada). El estroma parece separarse de los nidos de células epiteliales lo que da lugar a hendiduras que facilitan la diferenciación de los epiteliomas basocelulares de otros tumores anexiales que también se caracterizan por proliferación de células basaloides.^{15, 22,23,29}

La conducta clínica poco agresiva de los epitelomas basocelulares puede deberse en parte al importante infiltrado inflamatorio de linfocitos T que suele acompañar a estos tumores. Se ha encontrado hiperplasia de las células de Langerhans, cúmulos de células T en torno a células tumorales necróticas y marcadores de activación funcional de estas células T, lo que indica que la inmunidad local es importante para contener el crecimiento de estos tumores frecuentes y habitualmente curables.¹⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La expresión de S100 ha sido principalmente usada para confirmar el diagnóstico de lesiones de tejido nervioso, pigmentadas, histiocíticas y algunas lesiones de glándulas salivales, las cuales son altamente positivas a S100, en este trabajo nuestra interrogante es existe o no expresión de células de Langerhans por medio de S100 en displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular?.

JUSTIFICACIÓN

El conocimiento del comportamiento de enfermedades como los tumores malignos de cabeza y cuello se basa en el tipo de células que participan en su patogénesis, una de las células que consideramos que se encuentran involucradas en el comportamiento biológico de estas, son las células de Langerhans las cuales se expresan utilizando un marcador específico denominado S-100 por lo cual nuestro objetivo es evaluar la inmunoexpresión de las células de Langerhans por medio de la proteína S-100 en displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existe expresión de S100 en las células de Langerhans en epitelio alterado de la displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular?

HIPÓTESIS NULA

No existe expresión de S100 en las células de Langerhans en el epitelio alterado de la displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular.

HIPÓTESIS ALTERNA

La expresión de S100 se presenta indistintamente en las células de Langerhans en la displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la inmunoexpresión de las células de Langerhans por medio de la proteína S-100 en el epitelio alterado de lesiones diagnosticadas histopatológicamente como: displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Observar la inmunoexpresión de S100 en las células de Langerhans en las lesiones en estudio.
- Cuantificar el número de células positivas expresadas por medio de S100 y de acuerdo a su morfología en cada una de las lesiones en estudio.
- Comparar el número de células positivas con el diagnóstico histopatológico de cada una de ellas.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Se seleccionaron 6 casos diagnosticados histopatológicamente como displasia epitelial, 16 casos de carcinoma epidermoide y 11 de carcinoma basocelular del archivo de Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación y del Departamento de Dermatología del Hospital Manuel Gea González S.S.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todos aquellos casos diagnosticados histopatológicamente como displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Aquellas lesiones que histopatológicamente no fueron diagnosticados como displasia epitelial, carcinoma epidermoide y carcinoma basocelular o que no existió tejido suficiente para el diagnóstico.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Displasia epitelial
Carcinoma epidermoide
Carcinoma basocelular

VARIABLES DEPENDIENTES:

La administración del anticuerpo anti S-100.
La respuesta del tejido a la administración del anticuerpo.

DISEÑO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, Transversal, Descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS**MATERIAL**

- Histokinette
- Afilador de cuchillas reutilizables
- Microtomo
- Dispensador de parafina

- Tina de flotación
- Plancha de temperatura
- Tren de tinción
- Potenciómetro Beckman.
- Horno de microondas 500-1000 w.
- Cámara húmeda Shandon.
- Estufa de temperatura ambiente 100°C.
- Rack para tinción para 10 laminillas Shandon.
- Coverplates Shandon Cat. No. 7211013.
- Vasos de Coplin de plástico.
- Vasos de Coplin de vidrio.
- Micropipetas: 10 ml.
100 ml, 200 ml, 1000 ml.
- Puntas amarillas y azules.
- Portaobjetos.
- Cubreobjetos.
- Agua desionizada.

REACTIVOS:

- Tri-sodio citrato 2-hidrato para análisis Merck.
- Peróxido de Hidrógeno al 30 %.
- $K_2 HPO_4$
- $K HPO_4$.
- NaCl.
- Hematoxilina Meyers o Harris.
- Medio de montaje Entellan.
- Poli-L-lisina marca Sigma (100 ml).
- Pap-pon (marcador hidrofóbico) DAKO.
- Hidróxido de amonio.
- Xilol.
- Alcohol 100%.
- Alcohol 96%.
- Hematoxilina.
- Solución Scott.
- Eosina.

- Alcohol Xilol.

ANTICUERPOS:

- * S-100 Protein, Monoclonal, Mouse IgG.
- * ABC Elite, PK-6102 Mouse IgG VECTOR
- * Cromógeno Peroxidase substrate Kit DAB. SK 4100 VECTOR.

METODOLOGÍA

TÉCNICA HISTOLÓGICA

Para llevar a cabo este estudio se seleccionaron 6 casos de displasia epitelial, 16 de carcinoma epidermoide y 11 de basocelular del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación y del Departamento de Dermatología del Hospital Manuel Gea González.

Los casos seleccionados se revisaron al microscopio para confirmar el diagnóstico histopatológico; en aquellos que no existió la lesión fueron eliminados del estudio.

Se utilizaron únicamente los bloques de tejido para realizar 2 cortes histológicos a 4 micras de espesor, las laminillas se tiñeron con H y E para posteriormente observar con microscopía de campo claro.

TÉCNICA H y E

Se desparafinaron e hidrataron las laminillas hasta agua corriente. Se tiñeron con hematoxilina de Gills por 8 minutos. Posteriormente se lavaron en agua corriente por 5 minutos para virarlas en solución de Scott durante 1 minuto. Se lavaron en agua corriente durante 5 minutos y finalmente se contrastaron con eosina por 3 minutos para deshidratar, aclarar y montar.

TÉCNICA INMUNOHISTOQUÍMICA

Se desparafinaron en xilol las laminillas a tratar, y pasarán por alcoholes a diferentes concentraciones para hidratar. Se lavaron con agua destilada desionizada.

Posteriormente se colocaron en Buffer de citrato pH = 6 a una osmolaridad de 0.1 y se llevaron al horno de microondas de alto poder durante 5 a 10 minutos para recuperación antigénica.

Se lavaron con PBS por 5 minutos y se procedió al bloqueo de peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno 3%, se incubó de 3 a 5 minutos a temperatura ambiente. Nuevamente se lavaron con PBS limpio en un vaso de Coplin.

Se bloquearon sitios inespecíficos o cargados con suero normal durante 10 a 20 minutos al cual se preparó usando 10 ml de PBS por 3 gotas de suero normal de caballo, se agitó y se usó.

Se incubaron los tejidos con el anticuerpo primario durante 40 min. en cámara húmeda. Se decantó y colocó el anticuerpo primario así como el control negativo.

Se preparó el anticuerpo secundario con 10 ml de PBS, 3 gotas del suero bloqueador y 1 gota del ácido biotilnado; para preparar el ABC se ponen 5 ml de PBS y se agregan 2 gotas del reactivo A Y 2 gotas del reactivo B mezclándose fuertemente.

Una vez concluidos los 40 minutos de incubación con el anticuerpo primario se lavarán las laminillas con PBS y se montaron en Coverplates con PBS.

Se colocaron en Racks y se les agregaron 2 o 3 gotas del Anticuerpo secundario y se dejaron incubar durante 20 a 30 minutos a temperatura ambiente.

Se enjuagaron con PBS dejándolas 5 minutos. Se colocaron 2 o 3 gotas del ABC y se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se lavaron nuevamente con PBS y se preparó el cromógeno.

Se agitó el cromógeno y se agregaron 2 gotas a cada coverplates incubándolos durante 5 minutos.

Se checó la reacción al microscopio y se le colocó más cromógeno cuando era necesario. Se lavaron y se colocaron en un vaso de Coplin con agua.

Se procedió a realizar la contratinción, se filtró la hematoxilina y se vació en el vaso de Coplin con las laminillas, se dejan en agua caliente.

Por último se deshidrataron las laminillas en alcohol y se montaron para su observación microscópica.

RESULTADOS

Se realizó la observación microscópica de los casos teñidos con H y E a un aumento de 10x y 40x para la descripción histológica, basada en los parámetros de displasia que fueron:

- *Hiperplasia de la capa basal
- *Pleomorfismo celular
- *Hiperchromatismo nuclear
- *Alteración de la proporción núcleo-citoplasma
- *Núcleolos prominentes
- *Estratificación irregular
- *Mitosis aumentadas y anormales
- *Queratinización individual o de grupos celulares
- *Pérdida de la polaridad de las células basales
- *Pérdida o disminución de la adherencia intercelular
- *Clavos epiteliales en forma de gota

En los 6 casos diagnosticados como displasia epitelial se observó epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, , hiperplasia de la capa basal, pérdida de la polaridad de las células basales, pleomorfismo celular, estratificación irregular, alteración de la relación núcleo citoplasma, presencia de mitosis fuera de la capa basal y bordes epiteliales en forma de gota. Como se observa en la *figura 4* .

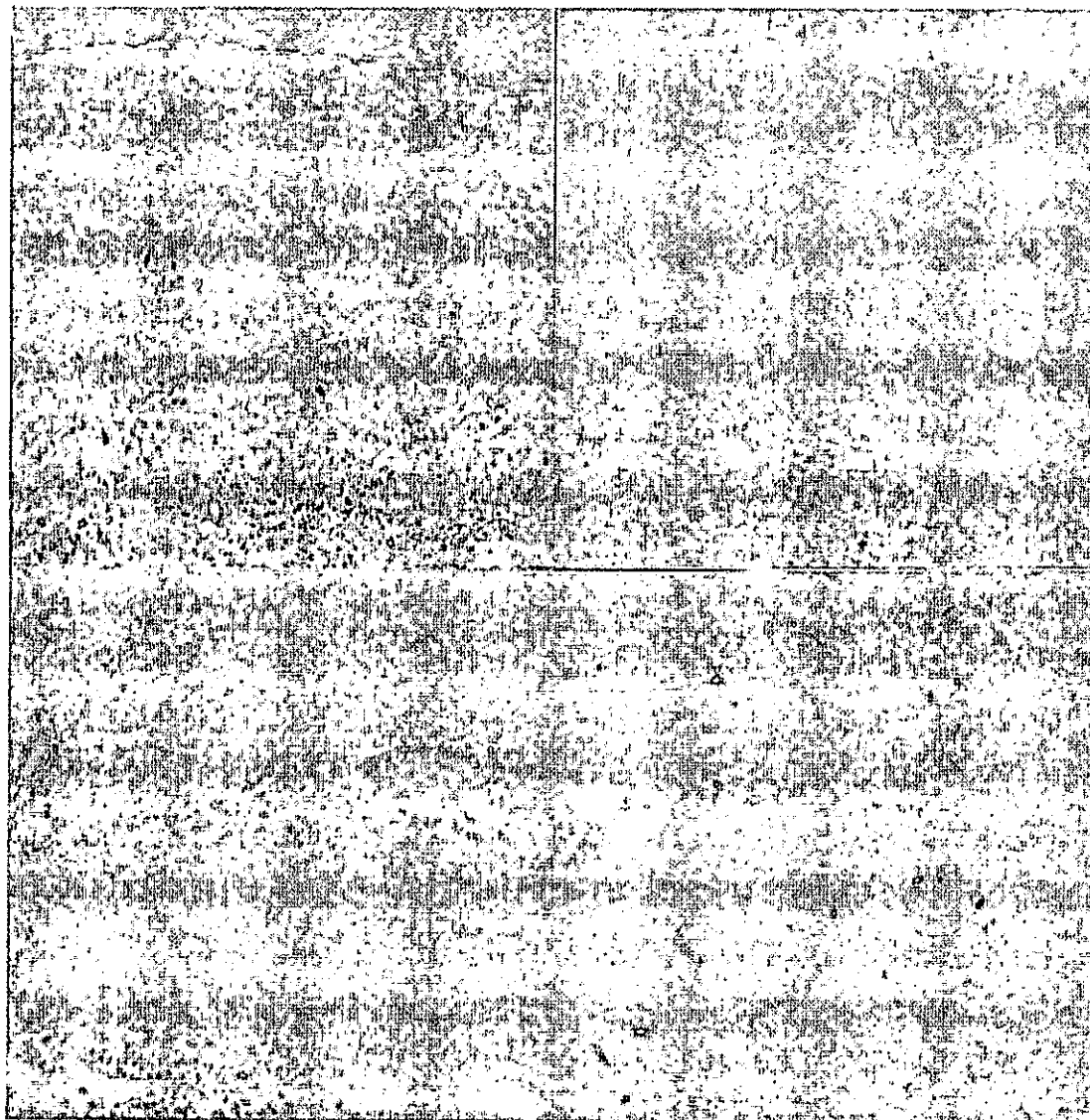


Figura 4. Displasia epitelial con H y E y S-100

En los 16 casos de carcinoma epidermoide observados se describió epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con grados variables de queratinización, estratificación irregular, disminución de la adherencia intercelular, polimorfismo celular, hipercromatismo nuclear, núcleos picnóticos, aumento del número de mitosis, mitosis anormales y alteración de la relación núcleo-citoplasma, además la queratinización individual y formación de perlas de queratina; la invasión al tejido conectivo en forma de nidos o cordones celulares y presencia de infiltrado inflamatorio. Como se demuestra en la *figura 5*.

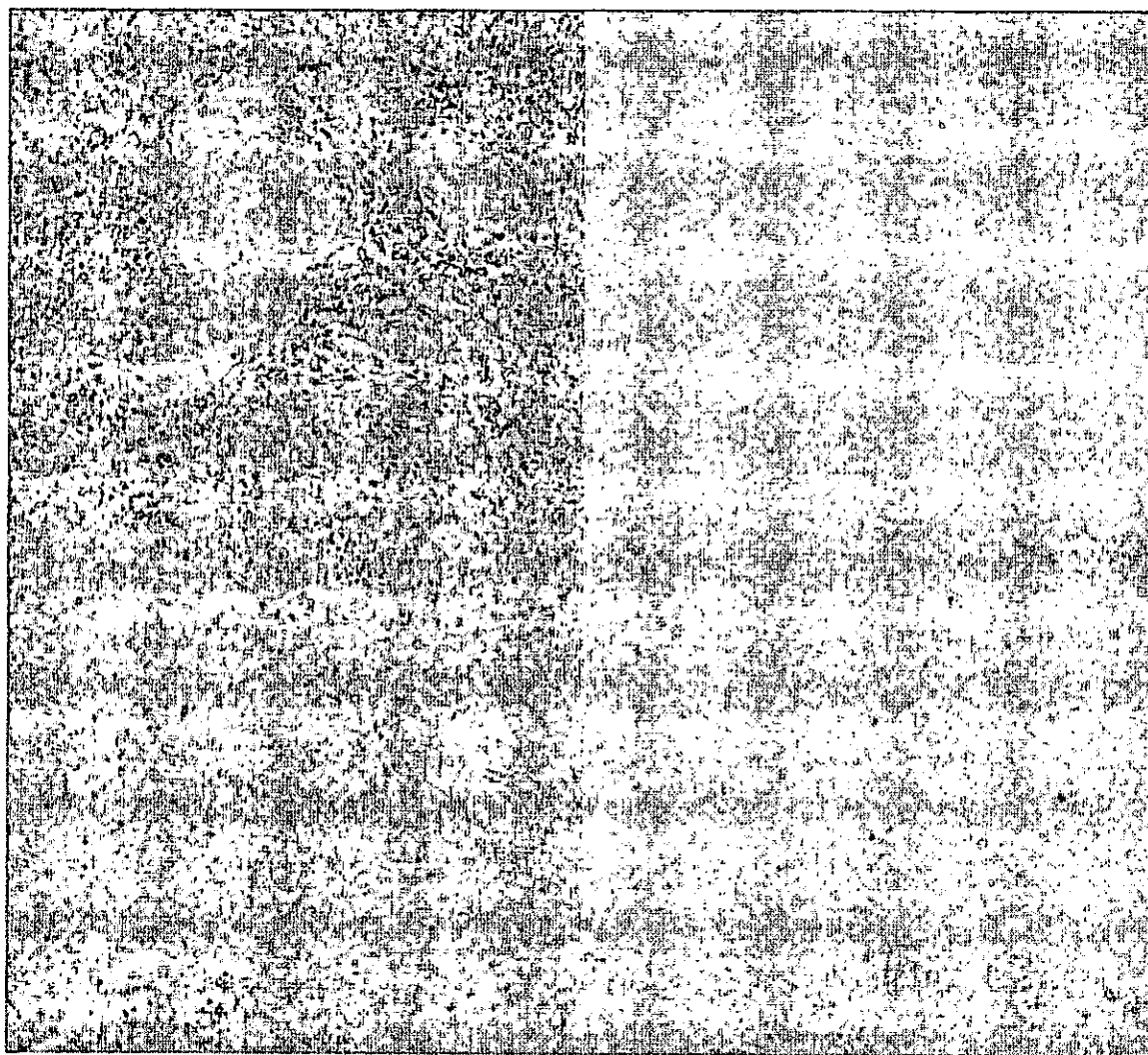


Figura 5. Carcinoma epidermoide con H y E y S -100.

En los 11 casos revisados de carcinoma basocelular se observó la presencia de epitelio escamoso estratificado queratinizado en 9 de éstos y epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado en los 2 restantes; presencia de tejido muscular y glandular. En todos los casos se observaron clavos epiteliales profundos, hiperplasia basal, formación de nidos celulares de aspecto basaloide, pleomorfismo celular con alteración de la relación núcleo-citoplasma, hiperchromatismo celular, núcleos picnóticos, mitosis aumentadas y anormales, invasión al tejido conectivo por islas epiteliales, además de infiltrado inflamatorio en la mayoría de los casos. Como podemos observar en la *figura 6*.

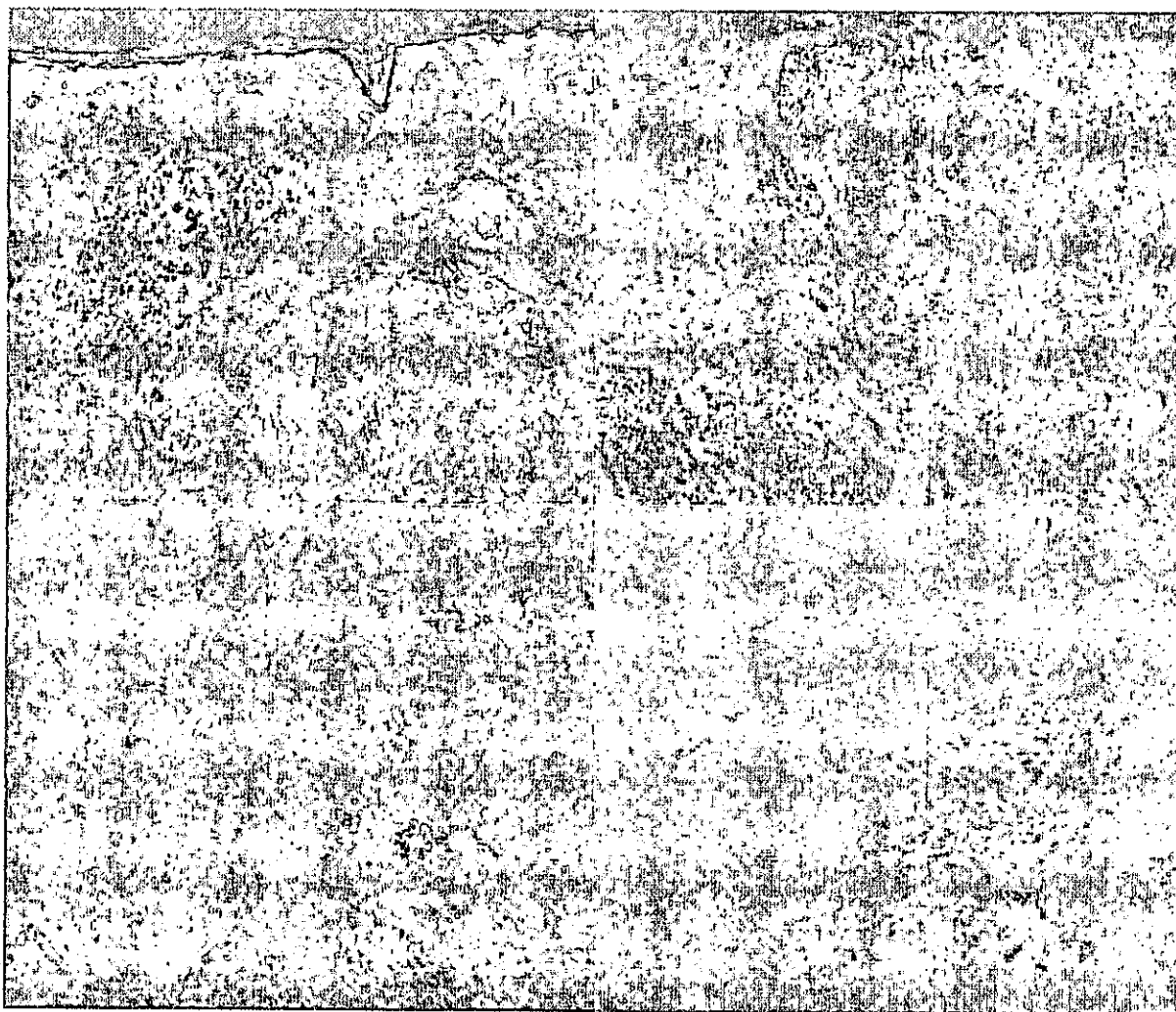


Figura 6. Carcinoma basocelular con H y E y S-100.

La cuantificación de células de Langerhans se llevó a cabo mediante la observación realizada por dos examinadores, con previa estandarización de criterios, por lo que se realizó la observación microscópica de los casos teñidos con S-100 describiéndose 20 campos con aumento de 10x y 40x utilizando un microscopio de campo claro.

La expresión de S-100 se consideró positiva en todas aquellas células teñidas de color marrón, con prolongaciones dendríticas, tanto en epitelio como en lámina propia, considerando las del epitelio todas aquellas localizadas por arriba del estrato basal, obteniendo un total de células por caso, al cual se le realizó promedio que puede observarse en las **figuras 4,5 y 6** así como en las **tablas 1,2 y 3**.

Tabla 1. Promedio de células de Langerhans por caso en Displasia epitelial.

No. De caso	Epitelio	Lámina propia
29298	3.57	5.35
29398	0.62	0
29498	2.05	1.6
29598	6.5	1.6
29698	6.31	5.12
29798	0	0

Tabla 2. Promedio de células de Langerhans por caso en Carcinoma epidermoide.

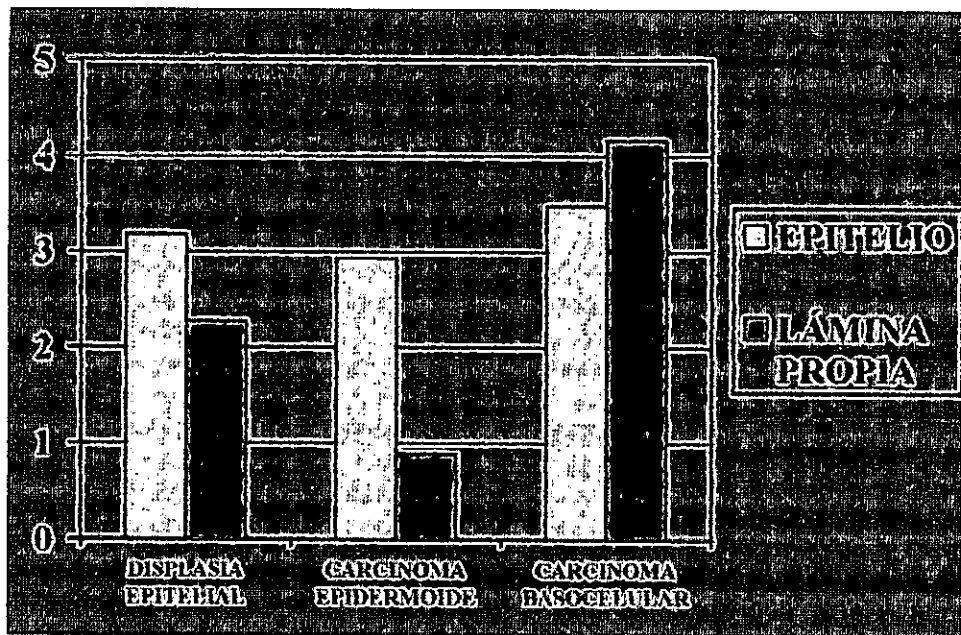
No. De caso	Epitelio	Lámina propia
20898	3.3	3.4
20998	2.25	0.15
21298	0.85	0
21398	7.5	4
21498	1.15	0.8
21598	0.5	0.5
21698	5.65	0.05
21898	0	0
21998	3.5	1.2
22098	11.1	0.6
22198	3.45	0.05
22298	0.45	0.05
22398	1.58	0.41
22498	0	0
22598	0.05	0.95
22698	5.55	2.22

Tabla 3. Promedio de células de Langerhans por caso en Carcinoma basocelular.

No. De caso	Epitelio	Lámina propia
22798	1.5	0.4
22898	8.45	13.75
25298	2.4	7.3
10899	2.5	3.55
10999	0	0
11099	6.15	5.2
11199	5.65	3.3
11299	1.5	0.9
11399	2.4	3.45
11499	6.8	4.25
11599	0.85	3.7

Análisis estadístico

Se obtuvo el promedio del número de células de Langerhans de cada una de las lesiones en estudio tanto de epitelio como de lámina propia. Obteniendo en los 6 casos de **displasia epitelial** un promedio de 3.17 $sd\pm 1.13$ y en lámina propia 2.27 $sd\pm 0.97$; en los 16 casos de **carcinoma epidermoide** el promedio de las células en epitelio fue de 2.93 $sd\pm 0.61$ y en lámina propia 0.89 $sd\pm 0.31$; en los casos de **basocelular** el promedio fue de 3.47 $sd\pm 0.84$ en epitelio y en lámina 4.16 $sd\pm 1.15$. El resultado de los promedios obtenidos por lesión se muestran en la **gráfica 1**.



Gráfica 1. Promedio de células por lesión.

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman obteniendo en la displasia epitelial una $\rho=0.68$ con $p\geq 0.1$; en carcinoma epidermoide $\rho=0.66$ $p\geq 0.005$; y en basocelular una $\rho=0.68$ $p\leq 0.025$.

Discusión

Daniels TE Chou L. y cols. Describen que las células de Langerhans s células que migran de la médula ósea hacia el epitelio. Afirman que cuando existe una ausencia localizada de ellas en la mucosa puede favorecer la colonización por virus y hongos; ya que éstas juegan un papel de protección inmunológica en la mucosa contra agentes patógenos por lo cual nosotros consideramos que la variación del número de estas células influye en el desarrollo de displasia epitelial y carcinoma y que una vez establecida la lesión se observa una disminución local del número de células de Langerhans. Aunque no podemos asegurarlo debido al tamaño reducido de la muestra y a las limitaciones de los estudios retrospectivos.

Van Heerden y cols. Consideraron a las células S-100 positivas como células de Langerhans y no melanocitos a todas aquellas localizadas en la capa suprabasal del epitelio, con cuerpo celular visible y presencia de pequeños procesos dendríticos. Además afirmaron que la presencia de un gran número de estas células ha demostrado ser un factor pronóstico favorable en el grado de malignidad de una lesión. Generalmente fueron más las células de Langerhans contadas en los tumores moderadamente diferenciados que en grupos pobremente diferenciados, en base a nuestros resultados, en este estudio retrospectivo en el cual se observó un número promedio de células por 20 campos contados consideramos que aunque la diferencia no fue muy grande, si existen promedios diferentes en las 3 lesiones estudiadas .

Mukhtar Hasan describe que la disminución del número de células de Langerhans es característica en cáncer de piel, aunque el número puede estar aumentado en la epidermis y dermis que rodean dichas lesiones, por lo cual no parece haber correlación entre la concentración de las células de Langerhans con el tamaño o la invasión de la lesión. Nuestros resultados no pueden ser comparados con los de Hasan, pero de acuerdo a la observación previa a la cuantificación si es mayor el número de células en la piel que en la mucosa.

Charles F. Di Franco y cols. Observaron células de Langerhans en la mucosa bucal de varias especies y mencionan que Hutchens y cols. cuantificaron estas células en el epitelio gingival, paladar duro, lengua y mucosa del carrillo utilizando DOPA y reacciones de osmio iodado para identificar células dendríticas basales y suprabasales con microscopía de luz, observando una mayor cantidad de ellas en áreas con poca queratinización comparado con áreas altamente queratinizadas, por lo cual sugiere una relación entre las células de Langerhans y el grado de queratinización. Moore refiere a la proteína S-100 que se creía propia del sistema nervioso, también está presente en las células de Langerhans y melanocitos basales en la epidermis normal humana, razón por la cual esta proteína es utilizada como marcador celular de células dendríticas. En base a los resultados de las lesiones estudiadas, podemos mencionar que S-100 si se expresa en tejido nervioso, melanocitos y células de Langerhans pero la morfología de estas estructuras así como su ubicación es diferente, por lo que consideramos que S-100 si puede utilizarse como marcador para células de Langerhans.

Berfelt L. y sus cols. describen a las células de Langerhans como presentadoras de antígenos en reacciones de hipersensibilidad por contacto, lo que sugiere su importancia en la iniciación de la respuesta inmune a neoantígenos en tumores de piel y resaltan los cambios morfológicos y la disminución de éstas células en el carcinoma basocelular en comparación con piel normal y la periferia de la lesión, dicha disminución inmunocompetente también ha sido observada en el carcinoma epidermoide lo que sugiere la promoción del desarrollo de la lesión. Lo que podemos considerar en base a nuestros resultados es que en displasia epitelial encontramos un promedio de 3.17 células $sd \pm 1.13$ en epitelio y 2.27 $sd \pm 0.97$ en lámina propia; en carcinoma epidermoide 2.93 $sd \pm 0.61$ en epitelio y en lámina propia 0.89 $sd \pm 0.31$; y en carcinoma basocelular de células fue de 3.47 $sd \pm 0.84$ en epitelio y 4.16 $sd \pm 1.15$ en lámina propia. Si comparamos las cifras promedio, sin existir mucha diferencia observamos que el promedio es mayor de ellas fue en carcinoma basocelular y el menor en carcinoma epidermoide, la displasia epitelial tuvo un promedio más alto que el epidermoide, esto puede ser sugestivo aunque no indicativo de que el carácter poco agresivo del carcinoma basocelular puede ser debido a la presencia y función de las células de Langerhans.

CONCLUSIONES

- ◆ De acuerdo con nuestros resultados encontramos que S-100 si se expresa en las células de Langerhans.

- ◆ De las 3 lesiones en estudio obtuvimos que el carcinoma basocelular presenta un promedio mayor de células de Langerhans tanto en epitelio como en lámina propia seguido de la displasia epitelial y el carcinoma epidermoide presentó el promedio menor de células en epitelio con escasa presencia de ellas en lámina propia.

- ◆ Por lo cual podemos considerar que la cantidad de células de Langerhans tanto en epitelio como en lámina propia puede ser un indicador útil en la promoción y desarrollo de una lesión, pero es necesario realizar estudios prospectivos con un número de muestras mayor.

BIBLIOGRAFIA

1. Ten Cate A.R.; Histología Oral: Desarrollo, estructura y función. 2ª edit. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires 1986.
2. Orban; Histología y embriología bucales.
Edit. por Harry Sicher, De. La prensa médica mexicana S.A.
México 1969.
3. Ross H. Michael & Co.; Histología texto y atlas color.
3a edic. Edit. Médica Panamericana. Madrid, España 1997.
4. Ham, Arthur W.; Tratado de histología.
7a. edición, Ed. Interamericana México 1975.
5. D.W. Bloom Fawcett; Tratado de histología.
Edit. Mc Graw Hill 1988. 12a edic.
6. Lever, Walter F.; Histopathology of the skin.
7a. edición, De. Lippincott company Philadelphia 1990
pp. 9-43, 50, 399
7. Elson B.; The skin.
De. Waverli Press, Inc. Baltimor USA 1971
8. Ackerman, B.A.; Histologic diagnosis of inflammatory skin disease 1er. capítulo
9. Van Heerden, Raubenheimer & Co.; Lack of correlation between DNA ploidy; Langerhans cell population and gradind in oral squamous cell carcinoma. J.Oral Pathol Med 1995:24:61-5

10. Peña Martínez Jose ; Ciencia y Técnica: Inmunología bases moleculares celulares. Ediciones Pirámide 1994. Madrid
11. Inmunología básica y clínica.
Edit. El Manual Moderno 1991 8a. edic. Bogotá .
12. Roitt Ivan M.;Inmunología fundamentos
7ª.edición Edit. Panamericana 1994 pp.114-115
13. Regezi A. Joseph y Sciubba James ; Patología bucal
2a. edic. Edit. Interamericana- Mc Graw Hill 1995
14. Beutner, Ernst H. & col.; Inmunopathology of the skin
3a.edición Edit.Wiley medical publication. USA 1987
PP.125-152
15. Robbins L. Stanley & Co.;Patología estructural y funcional
Edit. Mc Graw-Hill 5ª. Edición, España 1997.
16. Charles F. DiFranco & Co . ; Identification of langerhans cells in human gingival epithelium . J. Periodontol. January 1985: Vol. 56 Number 1.
17. Barret A.W.,Scully C, ;S 100 protein in oral biology and pathology. J.Oral Pathol. Med. 1994 23: 433-40
18. Lawrence D. Trwe ; Atlas of diagnostic inmunopathology
Edit. J.B. Lippincott Company Philadelphia New York 1990
19. Cohen P. and Klee C.B. ; Molecular aspects of celular-regulation calmodulin . Edit. El Sevier 1988, New York USA.

20. Enzinger, M. Franz and Sharon Weiss W. ; Soft tissue tumors Edit. Mosby 3a. edic.
21. Bukhard Arne & Maerker Reinhard; A colour atlas of oral cancers. Edit. Wolfe Medical Publication, German Federal Republic 1981.
22. Sapp J. Phillip; Patología oral y maxilofacial contemporánea. Edit. Harcourt Brace. Madrid, España 1998.
23. Shafer G. William & Co.; Tratado de patología bucal Edit. Interamericana 4ª. Edición. México 1986
24. Pindborg J. Jens; Cáncer y precáncer bucal. Edit. Panamericana. Buenos Aires, Argentina 1981.
25. Harry Lumerman and Co.; Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. Oral surgery: oral medicine oral pathology 1995; 79:321-9.
26. Bagán Sebastián José Vicente y otros; Medicina oral . Edit. Masson S.A. México 1995
27. Mukhtar Hasan; Skin cáncer: mechanisms and human relevance. Edit. CRC Pres USA 1995.

28. Nielsen H. & otros; Human papillomavirus in oral premalignant lesions.

Oral oncol. Eur J Cáncer Vol. 32 B No. 4

29. Flores Guillermo; Patología oncológica
Edit. Mc Graw-Hill-Interamericana, México 1997.

30. Fielding J. WL and W.H. Allum; Premalignancy and early cáncer in general surgery.

Oxford medical publications 1996, New York.

31. Cawson Roderick a. And Evesan John W; Oral pathology and diagnosis, color atlas with integrates text.

W.B. Saunders company 1992.

32. Shelley B. Walter; Dermatología.

Edit. Interamericana, México 1973