

11201

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

22

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
ANATOMIA PATOLOGICA

*APOPTOSIS EN EL CARCINOMA BASOCELULAR..*

# TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIZACION :

**EN ANATOMIA PATOLOGICA.**

PRESENTA:

**DRA. IXTABAY ILIZALITURRI F.** <sup>lores</sup>



**IMSS**

MEXICO, D.F.

2002.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA  
DELEGACIÓN REGIONAL NÚM. 2.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA".

## **APOPTOSIS EN EL CARCINOMA BASOCELULAR.**

INVESTIGADOR RESPONSABLE  
DRA. IXTABAY ILIZALITURRI FLORES.  
MÉDICO RESIDENTE DEL SERVICIO DE ANATOMÍA  
PATOLÓGICA  
INVESTIGADOR ASOCIADO\*.  
DR. MARIO AYALA ZAVALA.  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA  
PATOLÓGICA

DIRECCIÓN CIRCUITO INTERIOR Y SERIS S.N , COL. LA  
RAZA, DELEG. AZCAPOTZALCO. MÉXICO D F. C.P. 02990

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"  
I.M.S.S.  
MEXICO,D.F**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA  
CURSO UNIVERSITARIO DE ANATOMIA PATOLOGICA  
CICLO 200-2003**

**PROFESOR TITULAR: Dra. Ana María Gómez Ramírez**

**ASESOR DE TESIS : Dr. Mario Ayala Zavala  
Médico Anatómo-Patólogo adscrito al servicio  
De Anatomía Patológica del HECM"La Raza".**

**JEFE DE SERVICIO: Dra. Ana María Gómez Ramírez.**

**PRESENTA : Dra. Ixtabay Ilizaliturri Flores.**

**A TODA MI FAMILIA POR SU CARIÑO Y COMPRENSIÓN,  
PRESENTE EN TODO MOMENTO EN MI VIDA .  
*GRACIAS POR SU APOYO Y AMOR.***

**A MI MÁS GRANDE ALEGRÍA.  
YERA.**

**AL MAESTRO MARIO AYALA.  
GRACIAS POR SU ENSEÑANZA .**

## INDICE

FIRMAS-----	5
RESUMEN ESTRUCTURADO ESPAÑOL-----	6
RESUMEN ESTRUCTURADO INGLES-----	7
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS-----	8
MATERIAL Y MÉTODOS-----	14
RESULTADOS-----	15
DISCUSIÓN-----	20
CONCLUSIONES-----	21
BIBLIOGRAFÍA-----	22



**DR. JESÚS ARENAS OSUNA**  
Jefe de Educación e Investigación Médicas en Salud.

**DRA. ANA MARÍA GÓMEZ RAMÍREZ**  
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica

**DRA. IXTABAY ILIZALITURRI FLORES**  
Residente de Anatomía Patológica

Protocolo no. 2002-690-0131.



## **APOPTOSIS EN EL CARCINOMA BASOCELULAR.**

**Objetivo.** Demostrar la presencia de apoptosis en el carcinoma basocelular.

**Material y métodos.** Revisión de 84 husos de piel por carcinoma basocelular del año 2001 en el Departamento de Patología del HECMN "La Raza".

**Resultados.** De los 84 casos referidos, en 7 no se obtuvo el material, y 5 fueron otras neoplasia.

En los 72 casos obtenidos, el 55.5% mostró apoptosis; los pacientes con edades de 40 a 92 años (media 67.7 años), más frecuente mujeres (25 casos) y de localización nasal (14 casos).

La apoptosis fue leve en 22 casos, individual en 14, moderada en 3 e intensa 1 caso. El tipo histológico predominante fue el nodular (82%); 20% estaban ulcerados. La presencia de un material similar a amiloide se encontró en 33.3%.

**Conclusiones.** La apoptosis es la causa de la baja velocidad de crecimiento tumoral así como de metástasis; el material similar a amiloide es un espectro morfológico del mismo. La amiloidosis puede presentarse en casos ulcerados.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Palabras clave.** Carcinoma basocelular CB. Apoptosis

Ap.

## APOPTOSIS IN BASOCELLULAR CARCINOMA

### SUMMARY:

#### OBJECTIVE:

To demonstrate apoptosis presence in basocellular carcinoma.

#### MATERIAL AND METHODS:

To make a review of 84 of wedge skin samples by basocellular carcinoma in 2001 year in Pathological Anatomy Service of Specialties Hospital in "La Raza" Medical Center

#### RESULTS:

From 84 referenced cases in 7 there was no material and in 5 they were other neoplasms.

From 72 cases obtained, there were apoptosis in 55.5%, age from 40 to 92 years old (mean 67.7 years old), more frequently in women (25 cases), and nose location (14 cases) Apoptosis was mild in 22 cases, individual in 14, moderated in 3 and intensive in 1 case. Histological prevailing kind was nodular (82%), ulcers in 20%. Amyeloid like material was founded in 33 3%

#### CONCLUSION.

Apoptosis is a source of low rate of tumoral growth and metastasis, Amyeloid like material is a morphological spectrum of itself. Amyeloidosis may be present in ulcerated cases

KEY WORDS Basocellular carcinoma CB Apoptosis Ap

## APOPTOSIS IN BASOCELLULAR CARCINOMA

### SUMMARY:

#### OBJECTIVE:

To demonstrate apoptosis presence in basocellular carcinoma.

#### MATERIAL AND METHODS:

To make a review of 84 of wedge skin samples by basocellular carcinoma in 2001 year in Pathological Anatomy Service of Specialties Hospital in "La Raza" Medical Center

#### RESULTS:

From 84 referenced cases in 7 there was no material and in 5 they were other neoplasms.

From 72 cases obtained, there were apoptosis in 55.5%, age from 40 to 92 years old (mean 67.7 years old), more frequently in women (25 cases), and nose location (14 cases) Apoptosis was mild in 22 cases, individual in 14, moderated in 3 and intensive in 1 case. Histological prevailing kind was nodular (82%), ulcers in 20%. Amyeloid like material was founded in 33 3%

#### CONCLUSION.

Apoptosis is a source of low rate of tumoral growth and metastasis, Amyeloid like material is a morphological spectrum of itself. Amyeloidosis may be present in ulcerated cases

KEY WORDS Basocellular carcinoma CB Apoptosis Ap

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

El **CB** es una entidad importante debido a que representa el 70% de las neoplasias malignas de piel, se presenta en zonas expuestas al sol, el 80% se localiza en cabeza y cuello, y el 15% en hombros, espalda y tórax. Afecta con mayor frecuencia al sexo masculino <sup>2 1</sup>, entre los 50 a 80 años de edad, con recidiva local en 5% de los casos a 5 años<sup>1</sup>. En niños se asocia a síndromes como xerodermia pigmentosa, síndrome de Bazex (acroqueratosis paraneoplástica) y síndrome nevoide basal de Gorlin y Goltz<sup>2</sup>. La radiación ultravioleta es el factor más importante para su desarrollo.

Se origina de células inmaduras pluripotenciales de la epidermis o de sus anexos<sup>3,4</sup>, crece lentamente; es capaz de producir destrucción local extensa y raramente da lugar a metástasis. El riesgo para metástasis es de 0.01% en especímenes quirúrgicos, de 0.028% en pacientes dermatológicos y 0.1% en pacientes de centros quirúrgicos, por diseminación linfática y hematógena a ganglios linfáticos regionales, pulmón, hígado y hueso<sup>5,6,7</sup>.

Se identifican 5 tipos clínicos:

- 1) Nodulo-ulcerativo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 2) Pigmentado
- 3) Similar a morfea o esclerosante
- 4) Superficial.
- 5) Fibroepitelioma.

Además de tres síndromes clínicos:

- 1) Síndrome de carcinoma basocelular nevoide
- 2) Nevo de células basales linear unilateral.
- 3) Síndrome de Bazex.

Histológicamente se clasifican de acuerdo al grado de diferenciación hacia anexos (pelo, glándula sebácea, apocrina o ecrina) en:

a) No diferenciado: sólido (nodular)

- Circunscrito
- Infiltrante.

b) Diferenciado:

- Queratósico.
- Adenoideo
- Con diferenciación sebácea.
- Metatípico

Actualmente se considera que la variante esclerosante es un subtipo de agresividad con tendencia a metastatizar<sup>6</sup>; algunos autores mencionan que la presencia de mastocitos en el estroma tiene un pronóstico adverso debido a que ellos liberan factores mitógenos para células endoteliales<sup>8</sup>.

Sin embargo lo que resulta más llamativo es la presencia de depósitos de material amorfo eosinofilo claro en forma de globos hialinos similar al amiloide que aparentemente correlacionan con un mejor pronóstico, el cual ha sido estudiado desde 1971<sup>9</sup>

Sabemos que la amiloidosis asociada a tumor, es una forma poco frecuente de amiloidosis secundaria que es conocida en el carcinoma medular de tiroides, el tumor insular del páncreas, y en tumores odontogénicos; su presentación en la piel de forma secundaria y localizada se menciona en queratosis seborreica, enfermedad de Bowen, cilindroma, pilomatrixoma y en el mismo carcinoma basocelular<sup>10</sup>.

El origen de este material similar al amiloide en el carcinoma basocelular tiene las siguientes teorías <sup>6,9,10,11,12,13, 14,15</sup>

- 1 La ulceración, infección secundaria, y cronicidad típica del carcinoma basocelular promueven la amiloidosis secundaria<sub>6</sub>
2. Por producción local de fibroblastos activos de la dermis los cuales contienen filamentos de amiloide intracelular en el retículo endoplasmático rugoso, estimulados por algún producto del tumor.
3. Los tonofilamentos de los queratinocitos dañados , se reconocen como extraños y son digeridos por lisosomas lo que produce filamentos de amiloide.
4. Deriva de la degeneración de queratinocitos (cuerpos de Civatte), los cuales liberan una proteína de filamento en el estroma adyacente que es transformado por fibroblastos o macrófagos en amiloide
5. Cuerpos apoptóticos del tumor son fagocitados por macrófagos del estroma adyacente, los cuales contienen uniones de tonofilamentos condensados que son secundariamente recubiertos por inmunoglobulinas y forman cuerpos coloides., los que pueden sufrir transformación a amiloide
6. Las fibrillas de amiloide derivan de la queratina de la epidermis, y la apolipoproteína E modula la fibrinogénesis

guiando la formación del amiloide; además fibrillas del fragmento carboxil de la apolipoproteína E in vivo tienen actividad que acelera el proceso de amiloidogénesis<sup>16</sup>

7. Células apoptóticas del tumor liberan su contenido de microfibrillas o tonofilamentos en el estroma y por polimerización asumen una configuración en láminas cruzadas con plegamiento B con propiedades del amiloide<sup>15</sup>.

Inicialmente se hicieron intentos por comprobar que era amiloide, ultraestructuralmente se confirmó que tiene apariencia fibrilar pero los estudios por histoquímica con rojo congo y cristal violeta resultaron negativos en más del 50%<sup>14</sup>, y por inmunofluorescencia correspondían a inmunoglobulina predominantemente M<sub>10</sub>.

Actualmente a la luz del conocimiento creemos que este material similar al amiloide corresponde a eventos de **Ap**, y que la muerte celular ocurre proporcional a la división celular neoplásica, permitiendo solo un pequeño aumento en el tamaño del tumor, lo que corresponde a un mayor índice de proliferación Ki67 pero pérdida por apoptosis, y bajo porcentaje de metastásis, así como de recurrencia <sup>17,18,19,20</sup>.

La literatura menciona la presencia de este material en 50 a 60% de los carcinomas basocelulares, en subtipo histológico no agresivo <sup>6,10,13</sup>.

En nuestro material estos cambios morfológicos pasan desapercibidos se analizará su presencia y porcentaje en nuestra población para conocimiento de su utilidad valorable como factor pronóstico, índice de recurrencia y metastasis en el **CB**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

En el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", se revisaron 84 reportes histopatológicos de biopsias excisional por **CB** en el año 2001; de las que se obtuvo las laminillas teñidas con hematoxilina-eosina de 77 casos, se estudiaron con microscopia de luz por dos observadores, 6 casos se eliminaron por corresponder a otro tipo de neoplasias.

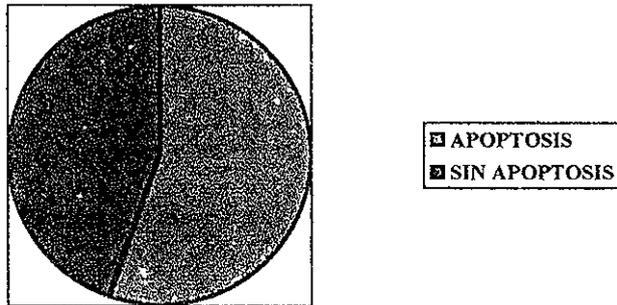
Se realizó la selección de aquellos con **Ap** con escala de medición de + (individual), en célula apoptósica única; ++ (leve), de 1 a 3 focos pequeños de **Ap**; +++ (moderada) de 3 a 5 focos pequeños de células apoptósicas o un área en 30% de la neoplasia; y ++++ (intensa), más del 30% de la neoplasia. Buscamos la correlación de acuerdo a edad, sexo y tipo histológico

Analizamos la presencia de un material ligeramente eosinófilo de aspecto algodonoso, similar al amiloide con escala de medición de + (individual), un único foco; ++ (leve), 2 a 3 focos; +++ (moderada), 4 focos a 30% de la neoplasia; y ++++ (intensa), más del 30% de la neoplasia.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## RESULTADOS.

Los 84 husos de piel referidos por **CB**, en 7 no se obtuvo el material, y 6 resultaron ser otras neoplasias. En el estudio de los 72 casos obtenidos, 40 (55.5%) mostraron la presencia de **Ap** (fig.1).



*Fig.1*

El intervalo de edad fue de 40 a 92 años con promedio de 67.7 años (fig 2); 25 casos (62.5%) en mujeres y 15 en hombres(37.5%), la localización más recuente fue nasal en 14 casos; preauricular en 5; surco nasogeniano, frontal y mentón con 3 casos cada uno; oreja, canto interno, paraciliar, y piel cabelluda del cráneo 2 casos cada uno; labio, parpado, infraorbitario y hombro con 1 caso cada uno.

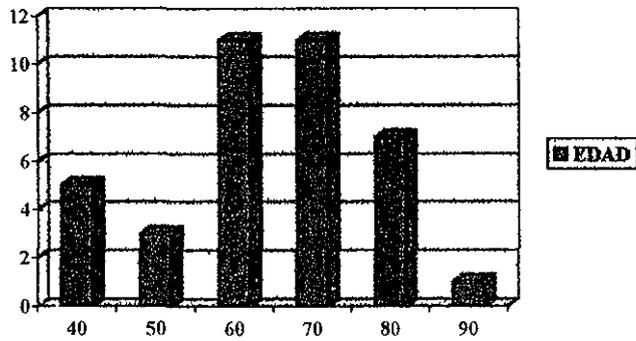
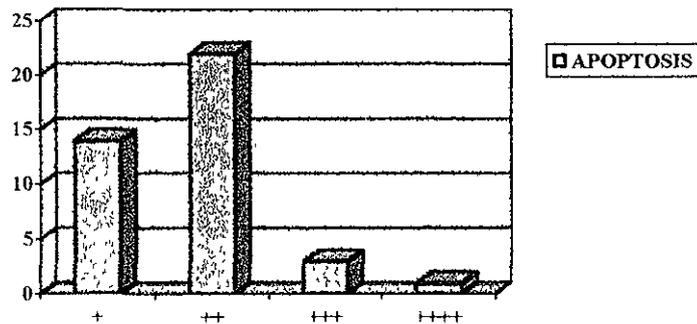


Fig.2

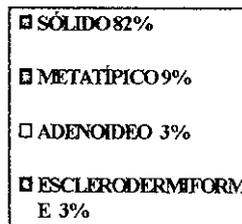
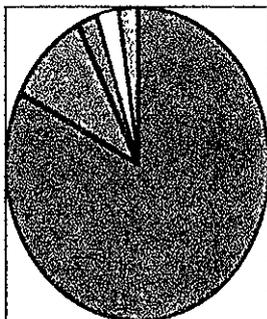
La Ap se mostró en cantidad leve en 55% de los casos, de forma individual en 35%, y moderado en 7 5%. Un caso intenso (fig.3)



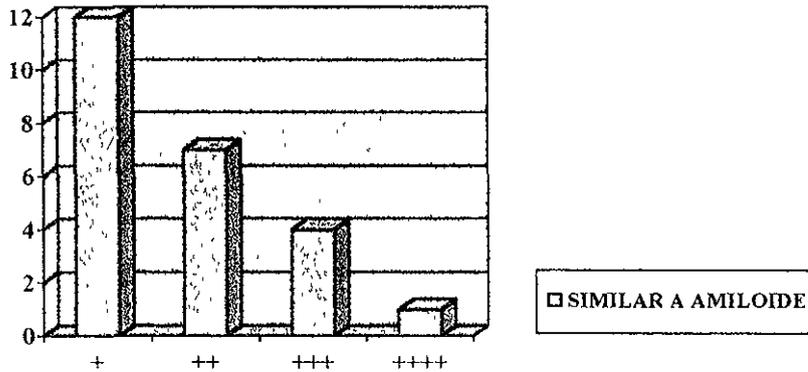
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Fig.3

El tipo histológico del **CB** con **Ap** fue predominantemente nodular hasta en 82.5% (33 casos), de los cuales 16 fueron clásicos, 6 con áreas de adenoide, 5 pigmentado, 4 metatípico, y 2 con áreas de esclerosante. En 4 casos los **CB** con **Ap** fueron de tipo metatípico, el resto fue superficial, adenoideo y esclerodermiforme (fig.4). El 20% estaba ulcerado

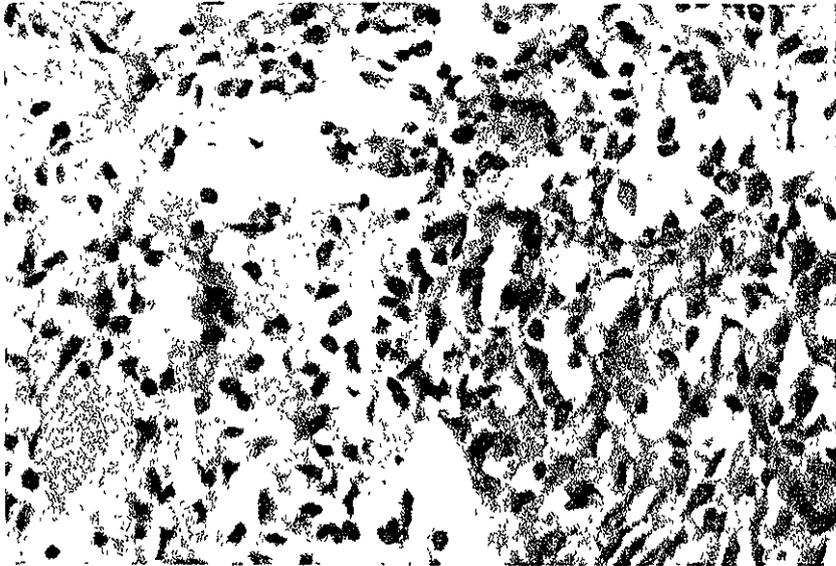
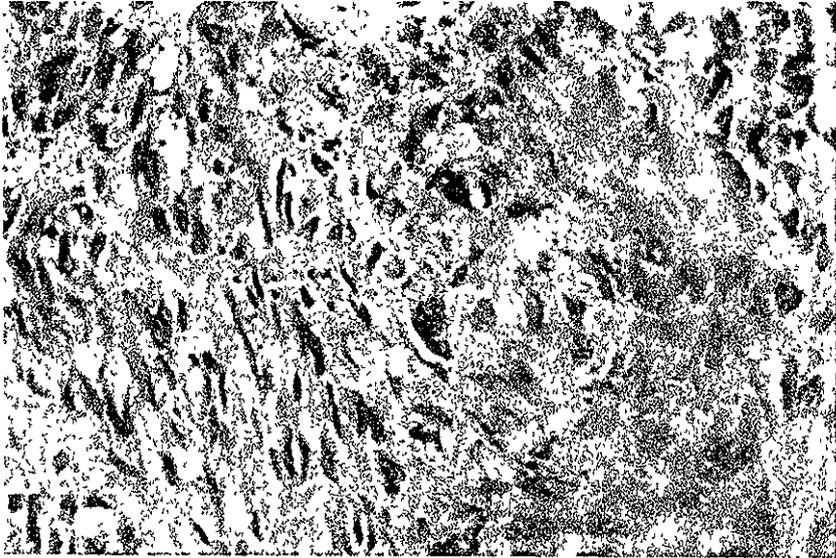


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Fig.5**

La presencia de un material similar al amiloide se encontró en 24 casos de los 72 **CB**, todos presentaron **Ap**. Representando el 33.3% de los **CB** con **Ap**; 12 casos en forma individual, 7 leve, 4 moderada y 1 caso intensa. El último caso con positividad a tinción con rojo congo y ulceración muy aparente (fig.5).



**APOPTOSIS Y MATERIAL SIMILAR A AMILOIDE A 20X,  
40X.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## **DISCUSIÓN.**

El **CB** es la neoplasia maligna más frecuente de piel, inicialmente creíamos que la presencia de un material parecido al amiloide, era el responsable de la baja velocidad de crecimiento tumoral y metástasis, sin embargo, actualmente sabemos que este material en realidad representa cuerpos apoptóticos. La **Ap** es la causa de este fenómeno debido que a pesar de la alta tasa de proliferación celular neoplásica, las células mueren antes de poderse diseminar por vía hematógica o linfática a otras partes del organismo, u originar aumento tumoral.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONCLUSIÓN

Apartir de 1971, la presencia de amiloide se estudió en el **CB**, a la luz del conocimiento actual se considera que representan cuerpos apoptósicos. En nuestro estudio la frecuencia **Ap** es de 55.5%, de manera similar a la literatura mundial (45 a 60%), correlacionado con el crecimiento lento y baja frecuencia de metástasis.

En los que hay ulcera se puede encontrar amiloidosis que resulta con positividad al rojo congo.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Diepgen TL, Mahler V The epidemiology of skin cancer J Am Acad Dermatol 1996, Mayo 34, 751-2.
2. Southwick G.J Schwartz RA The Basal Cell Nevus Syndrome: Disasters occurring among a series of 36 patients. Cancer 1979, 44: 2294
3. Telon HA, Weelock MC Histogenesis of Basal Cell Carcinoma. Arch Pathol 1949, 48, 447.
4. Jih DM, Lyles J Cutan Pathol 1999, Mar,26 (3):113-8.
5. Cotran RS. Metastasizing Basal Cell Carcinoma. Cancer 1961; 14.1036.
- 6 Gretta H. Jacobs and Col Prediction of Aggressive Behavior in Basal Cell Carcinoma. Cancer 1982; 49: 533-537.
- 7 Stephen N. Snow and Col. Metastatic Basal Cell Carcinoma. Cancer 1994, 73, 328-335

8. Suna ErKilic and Zulal Erbagci. The Significance of Mast Cell Associated with Basal Cell Carcinoma. The Journal of Dermatology 2001;28, 312-315.
9. Ken Hashimoto and Martin H Browstein. Localized Amyloidosis in Basal Cell Epitheliomas. Acta Dermatovener 1973; 53, 331-339.
10. Richard J.Reed. Histogenesis of amyloid in the skin. The American Journal of Dermatopathology 1980; 2, 165-171
11. Schin-ichi-Masu and Col. Amyloid in Localized Cutaneous amyloidosis Acta Dermatovener 1977, 317-377.
12. David Weedon and Elizabeth Shand Amyloid in Basal Cell Carcinomas. British Journal of Dermatology 1979; 101-141.
13. Lai Meng Looi, MBBS, MRC. Localized Amiloidosis in Basal Cell Carcinoma. Cancer 1983, 52: 1833-1836
- 14 Black M.M. and Wilson Jones. Macular amyloidosis. A study 21 cases British Journal of Dermatology 1971, 84-199

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

15. Hashimoto Ken and Kobayashi Hiroshi  
Histogenesis of amyloid in the skin Am J  
Dermatopathology 1989; 2, 165-171
16. Y T:Chang and Col. A study of apolipoproteins  
E and A-I in cutaneous amyloids. British Journal of  
Dermatology 2001; 145, 422-427.
17. Makino T. Tatebe S. Apoptosis and cellular  
proliferation in human epidermal squamous cell  
neoplasia J Cutan Pathol 1998, 25, 136-142.
18. Wang WJ; Huang JY. Arch Dermatol Res  
2000, 379-383.
19. Cox NH, Nicoll JJ. Amyloid deposition in basal  
cell carcinoma. Clin Exp Dermatol 2001 Sep, 499-  
500
20. Gerald D. Weinstein and Philip Frost. Cell  
Proleferation in Human Basal Cell Carcinoma.  
Cancer Research 1970; 30, 724-728.