

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

“SÍNDROME DE LEUCOCITOSIS E HIPERCALCEMIA ASOCIADO A CARCINOMA  
EPIDERMOIDE DE PENE. PRESENTACIÓN DE UN CASO”

A R T Í C U L O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
ANATOMÍA PATOLÓGICA

P R E S E N T A

DRA. ANA CECILIA SANTIAGO PRIETO

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

# REVISTA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

Vol. 67, Núm. 2 • Abril-Junio 2004

Editorial

- 69 **Año del Centenario**  
Erich Basurto Kuba

Artículos originales

- 71 **Carcinoma epidermoide de piel en la población mexicana. Estudio epidemiológico y clínico de 508 tumores**  
Teresa Barrón-Tapia, Jorge Peniche-Rosado, Amelia Peniche-Castellanos, Ivonne Arellano-Mendoza, Gladys León-Dorantes, Patricia Mercadillo-Pérez
- 78 **Tumores retroperitoneales. Revisión de cinco años en material de autopsia**  
Tania Álvarez-Domínguez, Eduardo Gómez-Plata, G Beatriz Guevara-López, Juan Soriano-Rosas, Ernesto Carrera-González, Marco A Durán-Padilla
- 83 **Manejo farmacológico de la proctitis posradiación**  
Luis Charúa Guindic, Teresita Navarrete Cruces, Rosa Martha Osorio Hernández, Luis Alberto Molina Lugo, Octavio Avendaño Espinosa
- 88 **Coccidioidomicosis diseminada con infección pulmonar, ganglionar y meníngea. Caso con hallazgos póst mortem**  
Adriana López-Márquez, Víctor Hernández-Avendaño, Marco Antonio Durán-Padilla, Fabiola Navidad Cervera, Laura Chávez-Macías, Juan Olvera-Rabiela
- 94 **Vesícula biliar doble. Informe de un caso**  
Eduardo Pérez-Torres, Héctor Espino-Cortés, Fernando Bernal-Sahagún
- 98 **Síndrome de leucocitosis e hipercalcemia asociado a carcinoma epidermoide de pene. Presentación de un caso**  
Ana Cecilia Santiago-Prieto, Juan Soriano-Rosas, Javier Bonifaz Calvo-Ibarrola, Beatriz Guevara-López, Ernesto Carrera-González, Marco Antonio Durán-Padilla

Educación médica continua

- 104 **Pediatría general**  
Beatriz Anzueto López
- Instrucciones para los autores

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRAD  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



Indizada e incluida en:

Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS);  
International Serial Data System;  
Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-DGB-UNAM;  
CCPS-CONACYT;  
Bibliomex Salud;  
Ulrich's International Directory

Compilada e incluida en:

CD-ROM de LILACS y Disco compacto ARTEMISA (CD-ROM) del CENIDS

En INTERNET, Indizada y compilada en versión completa en Medigraphic, Literatura Biomédica:  
[www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA



## Síndrome de leucocitosis e hipercalcemia asociado a carcinoma epidermoide de pene. Presentación de un caso

Ana Cecilia Santiago-Prieto,\* Juan Soriano-Rosas,\*  
Javier Bonifaz Calvo-Ibarrola,\*\* Beatriz Guevara-López,  
Ernesto Carrera-González,\* Marco Antonio Durán-Padilla\*

### RESUMEN

Se ha descrito un síndrome paraneoplásico de leucocitosis e hipercalcemia asociado a carcinomas epidermoides, en el que se ha establecido la presencia de factores estimuladores de colonias de granulocitos, macrófagos, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral. Se presenta el caso de autopsia de un hombre de 51 años con carcinoma epidermoide invasor del pene y con metástasis en ganglios linfáticos inguinales, asociado a datos anatómicos de hipercalcemia (nefrocalcinosis, calcificación metastásica pulmonar) y de resorción ósea. Las células neoplásicas fueron positivas para la reacción de inmunoperoxidasa para factor de necrosis tumoral. Se propone que la secreción de este factor por las células neoplásicas puede ser responsable del síndrome paraneoplásico.

**Palabras clave:** Síndromes paraneoplásicos, hipercalcemia, factor de necrosis tumoral, carcinoma de pene.

### ABSTRACT

*A paraneoplastic syndrome of leucocytosis and hypercalcemia, has been associated with squamous carcinomas, in which has been demonstrated the presence of granulocytes and macrophages colony stimulating factors, interleukin-1 and tumor necrosis factor. A case of a 51 years old man with penis squamous carcinoma and metastasis in groin lymph nodes, associated to hypercalcemia anatomic manifestations (nephrocalcinosis and pulmonary metastatic calcification) and bone resorption, is reported. The neoplastic cells were positive at immunoperoxidase reaction for tumor necrosis factor. We propose that this factor secretion by neoplastic cells, may be responsible for the hypercalcemia-leucocytosis syndrome.*

**Key words:** Paraneoplastic syndrome, hypercalcemia, tumor necrosis factor, penis carcinoma

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma de pene es poco frecuente en los varones en los que la circuncisión se practica poco después del nacimiento, como sucede con los judíos; su frecuencia aumenta en aquéllos en quienes esta me-

didada no se practica o se practica muy tardíamente, como sucede en la India, Centro y Sudamérica.<sup>1</sup> En México, su frecuencia es de 1.1%.<sup>2</sup>

Los síndromes paraneoplásicos son el conjunto de signos y síntomas que pueden presentarse en pacientes con neoplasias, y que no se explican por el efecto local del tumor ni por sus metástasis. Estos síndromes se encuentran en 10% de los pacientes oncológicos y su diagnóstico es importante, ya que pueden constituir la primera manifestación de una neoplasia oculta, complicar la evolución clínica del paciente o simular enfermedad metastásica.

\* Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de México (HGM). Departamento de Patología. Facultad de Medicina, UNAM.

\*\* Servicio de Cirugía General. HGM.

El síndrome paraneoplásico más frecuente es la hipercalcemia y se ha asociado a la producción de sustancias con efecto hipercalcemiante por tumores extraóseos.

Son varios los factores humorales asociados a la hipercalcemia paraneoplásica de los tumores malignos. De ellos, quizá el más importante sea una molécula parecida a la hormona paratiroidea (PTH), a la que se le ha llamado proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) que comparte varias de las funciones biológicas de la hormona paratiroidea y actúa uniéndose al receptor de dicha hormona. La PTHrP se produce normalmente en pequeñas cantidades en varios tejidos, como son queratinocitos, mama lactante, cerebro, glándulas paratiroideas, músculo, hueso y ovario. Se ha propuesto la probable participación de otras sustancias como la interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) y la hidroxivitamina D, en la patogenia de la hipercalcemia paraneoplásica. Los tumores que con mayor frecuencia se asocian a hipercalcemia paraneoplásica son los carcinomas de mama, pulmón, riñón y ovario. En el caso del pulmón, la hipercalcemia se observa más a menudo en los carcinomas epidermoides, que en los de células pequeñas (que se asocian con mayor frecuencia a endocrinopatías).<sup>3</sup>

Recientemente se ha descrito un síndrome paraneoplásico de hipercalcemia y leucocitosis asociado



*Figura 1. Fotografía macroscópica del carcinoma epidermoide de pene.*



*Figura 2. Fotomicrografía (100x). Carcinoma epidermoide de pene con áreas de calcificación.*

a carcinomas epidermoides. Este síndrome fue registrado en forma inicial en carcinomas epidermoides del maxilar;<sup>5</sup> en la actualidad se ha descrito en otros órganos y tejidos como cérvix uterino, piel, timo, vejiga, boca, endometrio y pelvis renal. Al parecer, este es el primer caso que se informa asociado con un carcinoma epidermoide de pene.

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

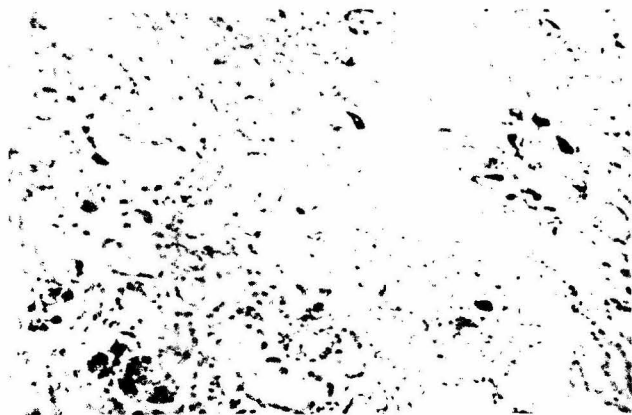
Hombre de 51 años, no circunciso, casado, originario y residente del Estado de México. Inició su padecimiento final ocho meses antes de su muerte con hematuria macroscópica que remitió espontáneamente, piuria, pérdida de veinte kilogramos de peso y diaforesis nocturna, así como adenomegalias inguinales. Veinte días antes de su internamiento, presentó edema de miembro pélvico izquierdo con dificultad para caminar y dolor intenso; quince días después presentó ulceración de los tumores inguinales con salida de material purulento. Durante su estancia en el hospital, se encontró un tumor en el glande del cual se tomó una biopsia incisional que se diagnosticó como carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, queratinizante, invasor. Presentó leucocitosis de 17,400, evolucionó con datos de dificultad respiratoria y murió.

En el estudio de autopsia el pene se encontró con el prepucio edematoso; en el glande se observó una lesión exofítica, de aspecto verrugoso, de color blanco grisáceo, consistencia friable, que infiltraba los cuerpos cavernosos (*Figura 1*). Los ganglios linfáticos inguinales estaban aumentados de tamaño, de consistencia caseosa y color blanco

grisáceo; había edema de miembro pélvico derecho. Los pulmones presentaban zonas de consistencia pétrea, predominantemente en los lóbulos inferiores, que al corte eran de color gris.

El estudio microscópico de la lesión del pene correspondió a carcinoma epidermoide de células grandes queratinizante que infiltraba cuerpos cavernosos, con zonas de necrosis y hemorragia reciente, así como focos múltiples y pequeños de calcificación (*Figura 2*); se encontraron metástasis en los ganglios linfáticos inguinales.

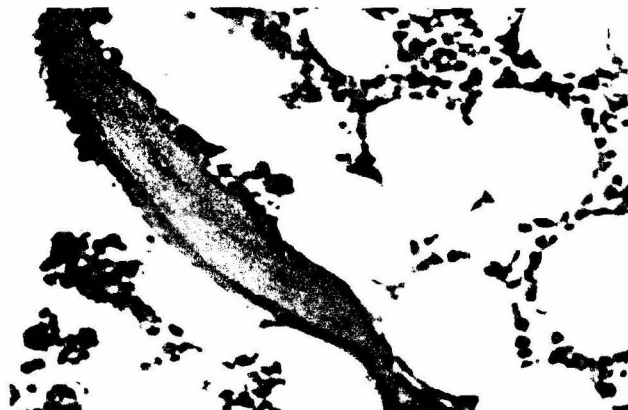
En los pulmones se encontró calcificación difusa de las paredes alveolares y de la capa media de las arterias (*Figura 3*); también se halló calcificación de las membranas basales de los túbulos y capilares glomerulares (*Figura 4*), por lo que se estableció el diagnóstico de calcificación metastásica pulmonar y nefrocalcinosis.



*Figura 3. Fotomicrografía (400x). Calcificación metastásica pulmonar con depósitos de calcio en las paredes alveolares.*



*Figura 4. Fotomicrografía (100x). Nefrocalcinosis con afectación de los capilares glomerulares y los túbulos renales.*



*Figura 5. Fotomicrografía (400x). Corte de hueso y médula ósea en el que se observa resorción de la trabécula ósea y aumento de la granulopoyesis.*

En los cortes de hueso, las trabéculas óseas se encontraron adelgazadas con osteoclastos en la periferia de éstas; la médula ósea tenía proliferación moderada de células de estirpe granulocítica (*Figura 5*).

Las glándulas paratiroides no mostraron alteraciones y no se encontró infección en ningún órgano.

Se realizaron reacciones de inmunohistoquímica en cortes del tejido tumoral del pene, incluido en parafina, de 4 mm de espesor, montados en portaobjetos y secados al aire. Los cortes fueron desparafinados con xilol, el cual se aclaró con acetona y posteriormente fueron deshidratados con alcohol. La peroxidasa endógena se inhibió con metanol-agua oxigenada durante 30 minutos; posteriormente, los cortes se lavaron con alcohol al 96% y agua destilada. Las laminillas se lavaron en una solución salina amortiguada con fosfatos, se incubaron con suero normal de carnero 1:50 a temperatura ambiente durante 30 minutos y después con el anticuerpo primario correspondiente (IL-1, HPT o FNT $\alpha$ ) durante 18 horas. Posteriormente, los cortes fueron lavados con solución salina amortiguadora e incubados con el anticuerpo secundario biotinizado (carnero antirratón biotinilado) 1:200 durante 30 minutos y nuevamente lavados con solución amortiguadora. Los cortes se incubaron con el complejo avidina-biotina 1:100 durante 30 minutos y lavados en solución salina amortiguadora. Por último, la reacción fue revelada con diaminobencidina durante cinco minutos y contrastada con hematoxilina de Mayer.

Los anticuerpos utilizados fueron producidos por DAKO: IL-1 anticuerpo monoclonal, *Antihuman Parathyroid hormone* (monoclonal rata) clona 3B3 y TNF $\alpha$  (IE8-G6) (anticuerpo monoclonal)

El FNT- $\alpha$  resultó positivo en las células neoplásicas mediante la reacción de inmunoperoxidasa (*Figura 6*). Se efectuaron reacciones de inmunoperoxidasa para IL-1 y HPT, las cuales resultaron negativas. No se realizaron estas reacciones en las metástasis.

## DISCUSIÓN

La calcificación metastásica de pulmón y la nefrocalcinosis son dos condiciones que se encuentran sólo en presencia de hipercalcemia crónica. Cuando se descarta hiperparatiroidismo, la hipercalcemia como síndrome paraneoplásico es la causa más frecuente.

En la nefrocalcinosis, cualquier sitio de la nefrona puede estar afectado con varios grados de afección funcional.<sup>10</sup>

La calcificación metastásica pulmonar se ha asociado, como síndrome paraneoplásico, a algunas neoplasias hematolinfoides. Puede encontrarse como un hallazgo incidental o como un proceso que provoque una disnea importante.

La hipercalcemia en los pacientes oncológicos se conoce desde hace mucho tiempo; originalmente se relacionó con metástasis óseas. Sin embargo, se ha observado que muchos enfermos tienen hipercalcemia y manifestaciones sistémicas, aun sin enfermedad metastásica.

En un principio se pensó que una elevación de la hormona paratiroidea era la responsable de la hipercalcemia paraneoplásica en estos pacientes;<sup>6</sup> después se descubrió que el agente responsable no era la paratohormona sino una nueva proteína pare-

cida a aquélla, o proteína relacionada con la paratohormona. Se sabe que esta proteína se comporta como la hormona paratiroidea e interactúa con el receptor específico para esta hormona; así, estimula la resorción ósea y la reabsorción tubular de calcio, aumentando los niveles urinarios de AMPc.<sup>7</sup> La secuencia de aminoácidos de esta proteína es análoga a la hormona paratiroidea en los residuos 1 al 13, a partir de los cuales es completamente diferente. Este péptido se ha relacionado fuertemente con la hipercalcemia que se encuentra en los pacientes con neoplasias malignas, en los que se ha demostrado que los niveles de PTHrP están elevados en 10 veces su valor normal, y que éstos se encuentran asociados con los niveles urinarios de AMPc. Con esto contrasta el hecho de que los pacientes con hipercalcemia debida a metástasis osteolíticas e hiperparatiroidismo primario tienen valores normales de PTHrP.

Se ha encontrado que muchos tipos de neoplasias son productoras de PTHrP; entre ellas los carcinomas epidermoides.<sup>8</sup> En estos casos, la hipercalcemia desaparece al extirpar el tumor y sólo reaparece cuando el tumor recurre.

Se ha demostrado que la hipercalcemia relacionada con las neoplasias malignas es consecuencia de la resorción ósea y no de un aumento en la absorción de calcio en el intestino.<sup>9</sup> A pesar de que la PTHrP es responsable de la mayor parte de los casos de la hipercalcemia que se encuentra en las neoplasias malignas, se ha detectado hormona paratiroidea en algunos casos.

Como sucedió en el caso que se presenta, la hipercalcemia como, síndrome paraneoplásico, en ocasiones se acompaña de caquexia y leucocitosis.<sup>11</sup> En estos casos, se ha encontrado asociada a la producción de sustancias como los factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF), de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), para macrófagos (M-CSF), FNT e interleucina-1 (IL-1), así como factores de resorción ósea, en la patogenia del síndrome de leucocitosis-hipercalcemia.

Se piensa que estos tres síndromes paraneoplásicos (hipercalcemia, leucocitosis y caquexia) ocurren más a menudo juntos que por separado,<sup>13</sup> lo cual se podría explicar porque los factores responsables de la hipercalcemia, cuando no se trata de PTHrP, lo son de más de una condición paraneoplásica.

La hipercalcemia y leucocitosis se han encontrado juntos en tumores de cavidad oral, cabeza y cuello;<sup>11,12,15,16</sup> en esos casos, se han relacionado con la producción de GM-CSF por las células tumorales,



*Figura 6. Fotomicrografía (400x). Reacción de inmunoperoxidasa que muestra positividad para FNT- $\alpha$  en las células neoplásicas.*



el cual induce la producción de FNT e IL-1 y genera granulocitosis.

Hay estudios que han demostrado *in vitro* e *in vivo*, que el FNT aumenta los niveles de calcio estimulando la actividad de osteoclastos y la granulopoyesis.<sup>13</sup>

Es posible que el factor de necrosis tumoral producido por las células neoplásicas sea un mediador importante en el desarrollo de la hipercalcemia y leucocitosis paraneoplásicas. Probablemente no sea el único responsable en la fisiopatogenia de este síndrome y estén involucradas sustancias como la IL-1 u otros factores que incluso favorezcan la liberación de otras sustancias por algunas células inflamatorias.<sup>14</sup> Sin embargo, estas sustancias, producidas o no por el tumor, pueden contribuir en la producción de algunos síndromes paraneoplásicos.

El FNT fue aislado en 1984, también conocido como FNT- $\alpha$ , caquectina, o factor inductor de diferenciación, es una proteína transmembrana de 26 kDa. Perteneciente a una familia de cerca de 20 diferentes proteínas homólogas que incluyen FNT $\beta$ /linfotóxina  $\alpha$ , linfotóxina  $\beta$ , el ligando de CD40 y de Fas. El FNT, además de causar muerte celular de tipo necrosante, también puede estimular la apoptosis, proliferación y diferenciación celular, inflamación, tumorigénesis y replicación viral. El papel principal del factor de necrosis tumoral es la regulación de las células inmunes y está fuertemente asociado a condiciones como la artritis reumatoide, el asma, choque séptico y la caquexia asociada al cáncer.<sup>18</sup>

Se ha documentado que la producción de factor de necrosis tumoral responsable de la leucocitosis y la hipercalcemia puede ser producida por las células sanas por efecto de factores tumorales estimulantes;<sup>13</sup> de la misma manera, el factor de necrosis tumoral puede ser producido por las células tumorales, tal y como se demuestra con la descripción de este caso.

En el caso que se presenta, se encontró positividad importante para FNT en las células neoplásicas. Esto está relacionado clínicamente con la pérdida de peso y la leucocitosis; además, se sabe que esta sustancia tiene efectos estimuladores de la actividad de osteoclastos, lo que se confirmó al ver las trabéculas óseas con datos de resorción ósea y osteoclastos. La calcificación metastásica pulmonar y la nefrocalcinosis no son condiciones frecuentes y son una manifestación anatómica de la hipercalcemia crónica que se manifestó como síndrome paraneoplásico junto con leucocitosis.

## CONCLUSIONES

El síndrome de leucocitosis e hipercalcemia es un síndrome paraneoplásico que se ha encontrado asociado a carcinomas epidermoides.

Éste es el primer caso que se informa asociado a carcinoma epidermoide de pene. El factor de necrosis tumoral pudo haber sido responsable de la leucocitosis e hipercalcemia crónica que provocaron las alteraciones anatómicas encontradas en el estudio de autopsia de este caso.

## AGRADECIMIENTOS

Al Biol. Armando Medina Cruz por su valiosa colaboración en la realización de los estudios de inmunohistoquímica efectuados al tejido neoplásico

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado J. Tratamiento del cáncer de pene. *Rev Med Hosp Gen* 1970; 33: 633-640.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Compendio de Mortalidad y Morbilidad 1998. Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades. Coordinación de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Epidemiología.
3. Cotran R, Kumar V, Collins T. *Robbins. Patología estructural y funcional*. 6a ed. México: McGraw Hill- Interamericana, 2000.
4. Bunn PA, Minna JD. Paraneoplastic syndromes. En: De Vita VT. *Cancer, principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, 1985: 1797-1842.
5. Sato K, Fujii Y, Shizume K. Paraneoplastic syndrome of hypercalcemia and leucocytosis caused by squamous carcinoma cells (T3M-1) producing parathyroid hormone-related protein, interleukin 1 $\alpha$  and granulocyte colony-stimulating factor. *Cancer Res* 1989; 49 (17): 4740-4746.
6. Fan K, Smith DJ. Hypercalcemia associated with renal cell carcinoma: Probable role of neoplastic stromal cells. *Hum Pathol* 1983; 14: 168.
7. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrell RP Jr, Olson BR et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1106.
8. Budayr AA, Nissenson RA, Klein RF, Pun KK, Clark OH, Diep D et al. Increased serum levels of a parathyroid hormone like protein in malignancy-associated hypercalcemia. *Ann Intern Med* 1989; 11: 807.
9. Stewart AE, Vignery A, Silverglat A, Ravin ND, Li Volsi et al. Quantitative bone histomorphometry in humoral hypercalcemia of malignancy: Uncoupling of bone-cell activity. *Metab* 1982; 55: 219.
10. Heptinstall RH. *Pathology of the kidney*. 4th ed. Boston: Little Brown, 1992.
11. Saito K, Y Kuratomi K, Yamamoto T, Saito T, Kusuya S, Yoshida S et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid associated with marked leukocytosis and hypercalcemia. *Cancer (Phila)* 1981; 48: 2080-2083.

12. Kondo Y, Sato K, Ohkwa H, Ueyama Y, Okabe T, Sato N et al. Association of hypercalcemia with tumors producing colony stimulating factor (s). *Cancer Res* 1983; 43: 2368-2374.
13. Yoneda T, Asina M, Chavez J, Bonewald L, Nishimura R, Mundy G. Evidence that tumor necrosis factor plays a pathogenic role in the paraneoplastic syndromes of cachexia, hypercalcemia, and leukocytosis in a human tumor in nude mice. *J Clin Invest* 1991; 87: 977-985.
14. Pfeilschifter J, Chenu C, Bird A, Mundy GR, Roodman GD. Interleukin-1 and tumor necrosis factor stimulate the formation of human osteoclast-like cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 113-118.
15. Sato K, Mimura H, Han DC, Kakiuchi T, Ueyama Y, Ohkawa H et al. Production of bone resorbing activity and colony-stimulating activity *in vivo* and *in vitro* by a human squamous cell carcinoma associated with hypercalcemia and leukocytosis. *J Clin Invest* 1986; 78: 145-154.
16. Yoneda T, Nishikawa N, Nishimura R, Kato I, Sakuda M. Three cases of oral squamous cancer associated with leukocytosis, hypercalcemia or both. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 604-611.
17. Hasleton P. *Pathology of the lung*. 5th ed. New York, NY: Mc Graw Hill, 1996.
18. Mac Ewan D. TNF receptor subtype signalling: Differences and cellular consequences. *Cel Signal* 2002; 14: 477.

*Dirección para correspondencia:*

**Dra. Ana Cecilia Santiago Prieto**  
**Dr. Juan Soriano Rosas**  
Hospital General de México  
Unidad de Patología  
Dr. Balmis 148  
Col. Doctores  
06726 México, D.F.  
E-mail: cecisantiago1@hotmail.com