



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS DE UN LEIOMIOMA DE LABIO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A
MARISOL HERNÁNDEZ RENDÓN

TUTOR: DR. LUIS ALBERTO GAITÁN CEPEDA
ASESOR: C.D. DANIEL QUEZADA RIVERA



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

PROYECTO APOYADO POR EL PROGRAMA PROBETEL

CIUDAD UNIVERSITARIA

ENERO DEL 2005

m. 340726

*A Dios por permitirme la salud y todos los medios,
para llegar hasta este momento de mi vida.*

*A mis padres y hermana, por todo el amor y bendiciones recibidas,
que ha hecho de mi una mujer de provecho.*

A Marco por su amor y apoyo incondicional a lo largo de esta etapa.

*Al Dr. Luis Gaitán, Dr. Daniel Quezada y Dr. José Luis Tapia
del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental,
a la Dra. Lourdes Suárez del Instituto Nacional de Cancerología de México
y a la Dra. Angélica del Castillo del programa PROBETEL,
por la orientación, apoyo e interés para realizar éste trabajo.*

A mis compañeros y amigos, por recorrer el mismo camino juntos.

A mi Universidad, por darme la oportunidad de crecer y ser parte de ella.

Muchas gracias.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	2
HIPÓTESIS.....	2
OBJETIVO.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	2
CAPITULO I	
GENERALIDADES DE NEOPLASIAS.....	3
1.1 Nomenclatura	4
1.2 Características de neoplasias benignas y malignas	5
1.3 Base molecular del cáncer	10
1.4 Oncogenes y cáncer	10
1.5 Activación de oncogenes	12
1.6 Genes supresores del cáncer	12
1.7 Base molecular de la carcinogénesis por etapas	14
1.8 Alteración del cariotipo de los tumores	14
1.9 Biología del crecimiento tumoral	15
1.10 Mecanismos de invasión y metástasis	18

CAPITULO II

INMUNOHISTOQUÍMICA COMO AUXILIAR EN EL DIAGNÓSTICO

HISTOPATOLÓGICO	21
2.1 Anticuerpos monoclonales	21
2.2 Aspectos técnicos para la preparación de tejido	22
2.3 Vimentina	22
2.4 Desmina	23
2.5 Actina músculo específica	23
2.6 Actina músculo liso sarcomérica	23
2.7 CD34	24
2.8 Factor VII (Factor de Von-Wile-Brand).....	24
2.9 S-100	24
2.10 Ki-67	25
2.11 p- 53	25
2.12 bcl-2	25
2.13 CD56	26
2.14 Enolasa neuronal específica.....	26

CAPÍTULO III

NEOPLASIAS DE TEJIDO MUSCULAR.....	27
3.2 Neoplasias de tejido muscular estriado	27
3.3 Rabdomioma	27
3.4 Rabdomiosarcoma	29
3.5 Neoplasias de músculo liso	31
3.6 Leiomiosarcoma	31
3.7 Leiomioma	33
3.8 Leiomioma vascular	35
3.8.1 Clínica	35
3.8.2 Histopatología	38
3.8.3 Patogenia	40
3.8.4 Inmunohistoquímica	41
3.8.5 Otras tinciones	41
3.8.6 Diagnóstico diferencial	42

3.8.7 Tratamiento	43
3.8.9 Leiomioma intraóseo.....	44

CAPÍTULO IV.

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO DE LEIOMIOMA VASCULAR EN LABIO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	46
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------

4 Caso clínico.....	47
---------------------	----

CAPITULO V

DISCUSIÓN	49
------------------------	-----------

CAPITULO VI

CONCLUSIONES	56
---------------------------	-----------

BIBLIOGRAFÍA.....	57
--------------------------	-----------

RESUMEN

El leiomioma es una neoplasia benigna derivado del músculo liso, generalmente a partir de los vasos sanguíneos. Su presencia en la cavidad bucal es muy rara, probablemente porque no es muy abundante el músculo liso. Existen solo 152 casos de leiomiomas en la boca publicados desde 1884 hasta 2003. Se describe un nuevo caso de leiomioma vascular y se hace una revisión de la literatura. Se presenta el caso de un paciente masculino de 36 años de edad con un nódulo circunscrito, móvil, asintomático y firme localizado en el labio superior, de aproximadamente 7 años de evolución, al cual se le realizó biopsia excisional con un diagnóstico clínico de Adenoma Pleomorfo. Microscópicamente se observa un espécimen formado por una proliferación sólida donde se identificaron dos tipos de células principales: células fusiformes y células epitelioides; además de numerosos espacios vasculares y una cápsula de tejido conjuntivo fibroso denso que lo cubre parcialmente. Se realizaron seis tinciones con anticuerpos específicos para: vimentina, actina, Ki-67, p-53, CD34 y Bcl2. De los cuales 3 resultaron con positividad: vimentina, actina y CD34. Por lo anterior se establece el diagnóstico de leiomioma vascular de labio.

El leiomioma se puede presentar desde una edad muy temprana y hasta la novena década, siendo más frecuente en la quinta década de la vida; no existe predilección por

alguno de los géneros. Casi una tercera parte de los casos se manifestó en los labios (30.33%).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la inmunoexpresión de un leiomioma vascular en labio a diferentes marcadores?

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Contribuir a la mejor comprensión de la lesión buscando establecer las características inmunohistoquímicas que permitan su uso como una herramienta diagnóstica, ya que algunas variedades de leiomioma pueden ser confundidas con algunas lesiones mesenquimatosas.

HIPÓTESIS:

No requiere hipótesis por tratarse de un estudio descriptivo.

OBJETIVO:

Conocer la inmunoexpresión de un Leiomioma Vascular de labio a los marcadores para actina, vimentina, Ki-67, p-53, CD34 y Bcl2

CAPÍTULO I. GENERALIDADES DE NEOPLASIAS.

El término **neoplasia** se refiere a "una masa anormal de tejido cuyo crecimiento es excesivo e incoordinado respecto al del tejido normal; éste crecimiento continúa aún después de interrumpir el estímulo que indujo el cambio" se dice que las células neoplásicas han sufrido alguna transformación porque continúan replicándose, al parecer ignorando las influencias reguladoras que controlan el crecimiento normal de las células. ¹

En lenguaje médico una neoplasia casi siempre se refiere como **tumor**, y el estudio de los tumores se llama **oncología** (de oncos, tumor y logos, estudio). En sentido estricto, el tumor sólo es un aumento de volumen a veces producido, entre otras cosas, por edema o hemorragia dentro de un tejido. En la actualidad, el término tumor casi se emplea de manera exclusiva a masas neoplásicas que pueden causar aumento de volumen sobre o dentro del cuerpo; el uso de éste término para lesiones no neoplásicas casi ha desaparecido. En oncología tiene mayor importancia dividir las neoplasias en categorías de benigna y maligna. Esta clasificación se basa en un juicio acerca de la posible conducta clínica de las neoplasias. ¹

Se dice que un tumor es benigno cuando sus características microscópicas pueden considerarse más bien inocuas, lo cual implica que permanece localizado, no se propaga a otros sitios, y por tanto, en general, es susceptible de extirpación quirúrgica local y el paciente sobrevive.¹

El nombre genérico para los tumores malignos es **cáncer**, derivado de la palabra latina asignada a cangrejo (porque se adhiere a cualquier parte donde se asienta de una manera obstinada, igual que un cangrejo). Maligno implica que la lesión puede invadir y destruir estructuras adyacentes, propagarse a sitios distantes (metástasis) y causar la muerte.¹

NOMENCLATURA.

TUMORES BENIGNOS.

En general éstos se designan uniendo el sufijo "oma" al nombre de las células donde se origina el tumor:

Adenoma. Éste término se aplica a neoplasias epiteliales benignas que forman patrones glandulares y los derivados de glándulas, pero que no necesariamente exhiben patrones glandulares.

Papiloma. Son neoplasias epiteliales benignas, que crecen sobre cualquier superficie y presentan un aspecto microscópico o macroscópico similar a dedos.¹

Lipoma. Neoplasia de tejido graso.

Leiomioma. Neoplasia de tejido muscular liso.

TUMORES MALIGNOS.

La nomenclatura de los tumores malignos, con ciertas adicciones y excepciones, sigue esencialmente las mismas reglas que los tumores benignos.¹

Las neoplasias malignas originadas del tejido mesenquimatoso o de sus derivados se llaman **sarcomas**. Un cáncer de tejido fibroso es un **fibrosarcoma** y una neoplasia maligna compuesta de condrocitos en un **condrosarcoma**. Neoplasias malignas originadas en células epiteliales se denominan **carcinomas**.¹

Las células parenquimatosas de una neoplasia, sean benignas o malignas, o más o menos parecidas entre sí, indican que todas derivan de un solo progenitor. Sin embargo, en algunos casos la estirpe puede sufrir **diferenciación divergente**, generando los llamados **tumores mixtos**.¹

Por otro lado, existen los llamados **teratomas**, que contienen células reconocibles maduras e inmaduras o tejidos representativos de más de una capa germinal, se originan de células totipotenciales y por lo tanto tienen la capacidad para diferenciarse en cualquiera de los tipos celulares encontrados en el cuerpo como hueso, epitelio, músculo y otros tejidos en forma desordenada. Si todos los componentes están bien diferenciados, es un teratoma **benigno** (maduro); cuando están menos diferenciados es un teratoma inmaduro, potencial o claramente **maligno**.¹

El **hamartoma** es una malformación que se presenta como una masa de tejido desorganizado nativo del sitio particular de donde se encuentra. A diferencia de un **coristoma** que es descrito como un residuo de células heterotópicas.¹

CARACTERÍSTICAS DE NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

Existen criterios por los que pueden diferenciarse los tumores benignos de los malignos, y se comportan de acuerdo con ellos. Estas diferencias pueden tratarse de la siguiente manera:

- 1) diferenciación y anaplasia;
- 2) tasa de crecimiento;
- 3) invasión local;
- 4) metástasis.

DIFERENCIACIÓN Y ANAPLASIA.

La **diferenciación** se refiere a la medida en la que las células parenquimatosas se parecen a las células normales comparables, tanto morfológica, como funcionalmente. En general los tumores benignos están bien diferenciados. Las células neoplásicas en un leiomioma (tumor benigno de músculo liso); se parece tanto a la célula normal que es imposible reconocer que se trata de una célula tumoral cuando se examina a gran aumento. Solo el agrupamiento de éstas células en un nódulo revela la naturaleza de la lesión.²

Por lo contrario, las neoplasias malignas abarcan entre las bien diferenciadas y las indiferenciadas. La falta de diferenciación, o **anaplasia**, se considera un sello de la transformación maligna. Literalmente, anaplasia significa "formar hacia atrás" implicando una reversión desde un alto nivel de diferenciación a uno menor. Sin embargo, el cáncer bien diferenciado se forma por maduración o especialización de células indiferenciadas a mediada que proliferan, mientras que el tumor maligno indiferenciado se forma por proliferación sin maduración de las células transformadas.²

La falta de diferenciación o anaplasia, se caracteriza por cierto número de alteraciones morfológicas y funcionales. Una de ellas es el **pleomorfismo** que se refiere a la variabilidad en tamaño y forma de las células. Además este tipo de tumores poseen habitualmente un gran número de mitosis, sin embargo, esto no indica que el tumor es maligno o que el tejido sea neoplásico.²

Como dato de malignidad tiene mucha más importancia las figuras de **mitosis atípicas**, que a veces producen husos mitóticos tripolares, tetrapolares o multipolares.²

Otra característica de la anaplasia es la formación de células **tumorales gigantes**, en las que algunas poseen un solo núcleo polimórfico, mientras otras exhiben dos o más núcleos.²

Las células neoplásicas crecen formando sábanas o grandes masas, de forma anárquica y desorganizada. Aunque estas células en proliferación obviamente necesitan aporte sanguíneo, con frecuencia el estroma de tejido conjuntivo vascular es escaso, y de hecho, en muchas neoplasias anaplásicas, grandes zonas centrales experimentan **necrosis isquémica**.²

Displasia. Se utiliza para describir una proliferación desordenada pero no neoplásica. Es una pérdida de la uniformidad celular individual así como pérdida de su orientación arquitectónica. Las células displásicas muestran considerable pleomorfismo y con frecuencia poseen núcleos intensamente teñidos (hipercromáticos), que son anormalmente grandes y frecuentemente se ven mitosis en localizaciones anormales. Se encuentra principalmente en los endotelios. La displasia no progresa necesariamente a cáncer. Alteraciones leves o moderadas que no afectan todo el espesor del epitelio pueden ser reversibles, y con la supresión de las posibles causas desencadenantes, el epitelio puede normalizarse.²

Cuando los cambios displásicos son notables y afectan a todo el espesor del epitelio, se considera que la lesión es una neoplasia preinvasora y se denomina **carcinoma in situ**.²

A medida que descienden por la escala de diferenciación, se pierden enzimas y vías metabólicas especializadas y las células sufren una **simplificación funcional**.²

A pesar de algunas excepciones, cuanto más rápido crece un tumor y más anaplásico es, menos probable será una actividad funcional especializada.²

Las células de neoplasias benignas casi siempre están bien diferenciadas y se parecen a las células normales originarias; las células cancerosas están más o menos diferenciadas, pero siempre se pierde algo de diferenciación.²

TASA DE CRECIMIENTO.

Puede hacerse la generalización de que la mayoría de los tumores benignos crecen lentamente a lo largo de un periodo de años, mientras la mayoría de los cánceres crecen rápidamente, a veces a un ritmo errático. Sin embargo, algunos tumores benignos tienen

una tasa de crecimiento mayor a la de los malignos, además, dicha tasa de crecimiento puede no ser constante a lo largo del tiempo ya sea maligno o benigno. Por ejemplo, el leiomioma de útero, depende hasta cierto punto de los niveles circulantes de hormonas esteroides, especialmente de los estrógenos.²

En general, la tasa de crecimiento de las neoplasias guarda relación con su nivel de diferenciación, y por lo tanto la mayoría de las neoplasias malignas crece más rápido que las benignas. Aunque el espectro del comportamiento es muy amplio.²

INVASIÓN LOCAL

Casi todas las neoplasias benignas crecen en forma de masas cohesionadas que se expanden, y permanecen localizadas en su lugar de origen, carecen de la capacidad de infiltrar, invadir o producir metástasis a lugares distantes, como hacen las neoplasias malignas. Debido a que crecen y se expanden lentamente, habitualmente desarrollan una cápsula que deriva en gran parte del estroma del tejido nativo.²

El crecimiento de los cánceres se acompaña de la infiltración, invasión y destrucción del tejido de alrededor. En general, están mal delimitados del tejido normal adyacente, y suele faltar un plano de clivaje bien definido. Sin embargo, los tumores de crecimiento lento pueden desarrollar cápsula fibrosa.²

Después de la metástasis, la invasión es la característica más fiable para distinguir los tumores malignos de los benignos. Sin embargo, algunos cánceres parecen desarrollarse a partir de una etapa preinvasora denominada *carcinoma in situ*. El mejor ejemplo es el carcinoma de cérvix uterino. Los *cánceres in situ* muestran las características citológicas de malignidad sin invadir la membrana basal.²

METÁSTASIS.

Las metástasis son implantes tumorales separados del tumor primario. La metástasis caracteriza de forma inequívoca como maligno a un tumor, debido que las neoplasias benignas no metastatizan. La capacidad de invasión de los cánceres les permite penetrar en el interior de los vasos sanguíneos, linfáticos y en las cavidades corporales, lo que les

da la oportunidad de diseminarse. Con pocas excepciones, todos los cánceres pueden metastatizar.²

En general cuanto más agresivo, más rápido crezca y mayor sea el tumor primitivo, más probable es que metastatice o lo haya hecho ya. Sin embargo, existen innumerables excepciones.²

Vías de diseminación.

La diseminación de los cánceres puede hacerse de una de las tres maneras siguientes: 1) siembra directa en cavidades o superficies corporales; 2) diseminación linfática, y 3) diseminación hematológica.

Siembra de cavidades y superficies corporales. Puede ocurrir siempre que una neoplasia maligna penetre en un "campo abierto" natural. La más frecuentemente implicada es la cavidad peritoneal, pero cualquier otra cavidad, ya sea pleural, espacio subaracnoideo o articular, puede resultar afectada.²

Diseminación linfática. Es la vía más común de diseminación inicial de los carcinomas. El énfasis en que los carcinomas se diseminan por vía linfática y los sarcomas lo hacen por vía hematológica es engañoso, debido a que en el último hay numerosas conexiones entre los sistemas vasculares y linfático. El patrón de afectación de los ganglios linfáticos sigue las vías naturales de drenaje.²

El drenaje de restos celulares tumorales o de antígenos tumorales, o de ambos a la vez, también induce alteraciones reactivas en los ganglios. Por lo tanto, el crecimiento ganglionar puede estar causado por: 1) la diseminación y crecimiento de células cancerosas, o 2) hiperplasia reactiva. Por lo tanto, el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en la vecindad de un cáncer no indica necesariamente diseminación de la lesión primaria.²

Diseminación hematológica. Es típica de los sarcomas pero también la utilizan los carcinomas. Las arterias, de pared más gruesa, son más difíciles de penetrar que las venas, sin embargo puede ocurrir. En la diseminación venosa, las células transportadas

por la sangre siguen el flujo venoso del drenaje del lugar en que brota el tumor. Es comprensible que los lugares de afectación secundaria más frecuente en este tipo de diseminación hematológica sea el hígado y los pulmones.²

BASE MOLECULAR DEL CÁNCER

A pesar de las amplias diferencias macro y microscópicas de cada tumor maligno, comparten ciertas características fundamentales que les confiere un crecimiento y comportamiento típicos.²

El daño genético o mutación puede ser adquirido (en las células somáticas) por la acción de agentes ambientales como productos químicos, radiación o virus, o puede ser heredado en la línea germinal. La hipótesis genética del cáncer implica que una masa tumoral se produce por la expresión clonal en una única célula progenitora que ha sufrido el daño genético; es decir, los tumores son **monoclonales**.²

Los principales objetivos del daño genético son dos clases de genes reguladores normales: los **proto-oncogenes**, promotores del crecimiento y los genes supresores del cáncer, inhibidores del crecimiento (**anti-oncogenes**).²

Existen pruebas crecientes de que hay una tercera categoría de genes (los que controlan la muerte celular programada o **apoptosis**), que también son importantes en la carcinogénesis.²

ONCOGENES Y CÁNCER

Los **oncogenes**, o genes causantes del cáncer, derivan de los **proto-oncogenes**, genes celulares que promueven el crecimiento y la diferenciación normales.²

Los proto-oncogenes pueden volverse oncogénicos por transducción retroviral o por influencias que modifican su conducta *in situ*, convirtiéndolos en oncogenes celulares.²

Productos proteicos de los oncogenes.

Los oncogenes codifican proteínas denominadas **oncoproteínas**, que se parecen a los productos normales de los proto-oncogenes, con la excepción de que las oncoproteínas carecen de importantes elementos reguladores y que su producción por las células transformadas no depende de factores de crecimiento u otras señales externas.²

Podemos identificar con facilidad a los oncogenes y oncoproteínas como versiones alteradas de sus equivalentes normales y agruparlos según su papel en la cascada de la transducción de señales.²

Factores de crecimiento.

Las mutaciones de genes que codifican factores de crecimiento pueden volverlos oncogénicos. Este es el caso del proto-oncogen *c-sis*, que codifica la cadena beta del PDGF (platelet derived growth factor = factor de crecimiento derivado de plaquetas) además, parece que estos mismos expresan receptores de PDGF y por tanto están sometidos a estimulación autócrina.²

Receptores de factores de crecimiento.

En los tumores, se han encontrado alteraciones estructurales como expresión excesiva de receptores de crecimiento.²

Cabe sospechar que los tumores que expresan en exceso los receptores de factores de crecimiento, serían extremadamente sensibles a una cantidad muy pequeña de factores de crecimiento, y por tanto es más probable que sean agresivos.²

Proteínas transductoras de señales.

Se han encontrado varios ejemplos de oncoproteínas que aumentan la función de las proteínas citoplasmáticas normales transductoras de señales.²

Proteínas reguladoras nucleares.

En último término, todas las vías de transducción de señales llegan al núcleo y hacen impacto sobre un gran banco de genes de respuesta que orquestan el balance ordenado de la célula a través del ciclo mitótico. No resulta sorprendente que las mutaciones que afectan a genes codificadores de factores de transcripción nuclear se asocien a transformación maligna.²

ACTIVACIÓN DE LOS ONCOGENES.

Es el mecanismo por el cual los proto-oncogenes se transforman en oncogenes. Ésto tiene lugar por dos tipos generales de alteraciones:

Cambios en la estructura del gen, que determinan la síntesis de un producto génico normal (oncoproteína), de función aberrante.

Cambios de la regulación de la expresión del gen, que determinan la producción facilitada o inapropiada de una proteína promotora del crecimiento estructuralmente normal.²

GENES SUPRESORES DEL CANCER.

Aunque los proto-oncogenes codifican proteínas que promueven el crecimiento celular, los productos de los genes supresores de tumores aplican frenos a la proliferación celular.²

Un niño portador de un alelo mutante en todas las células somáticas es perfectamente normal (salvo por el riesgo a desarrollar cáncer). El cáncer se desarrolla cuando la célula se convierte en homocigota para el alelo mutante o, dicho de otra forma, pierde el carácter de heterocigoto para el gen normal.²

Estos son algunos genes supresores de tumores:

P53: localizado en el cromosoma 17p13.1, es el objetivo más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano. Las mutaciones de p53 no se limitan a los tumores epiteliales, se ha encontrado una gama diversa de neoplasias, incluyendo leucemias, linfomas, sarcomas y tumores neurogénicos. El papel central desempeñado por el gen supresor de tumores p53 ha sido confirmado por estudios en ratones en los que ha sido inactivado. Los animales homocigotos para la pérdida de los alelos p53 desarrollan diversos tumores cuando son adultos jóvenes.²

Además de las mutaciones, existen otros mecanismos por los que pueden alterarse la función normal de p53 como ocurre con pRb, las proteínas transformadoras de virus ADN, pueden ligar y secuestrar el p53 normal. Los productos de ciertos oncogenes nucleares también parecen inactivar la actividad supresora de tumor de p53 ligándose a él.²

Parece que ciertas formas mutantes de p53 no sólo pierden su función normal sino que también ganan la capacidad de unirse a la proteína de p53 normal y la inactiva.²

APC y NF-1: estos genes, similares al Rb, están implicados en la patogenia de tumores hereditarios, su mutación se asocia al desarrollo de tumores benignos que son precursores de carcinomas que se desarrollan posteriormente.²

Bcl-2: hace poco tiempo se ha hecho patente que los genes que evitan o inducen la muerte celular programada son también variables importantes de la ecuación del cáncer. Por mecanismos aún no aclarados, bcl-2 evita la muerte celular programada. Presumiblemente por el hecho de que alarga la supervivencia celular, la expresión excesiva de bcl-2 permite que sobrevengan otras mutaciones que afectan a los proto-oncogenes y a los genes supresores de cáncer.²

Estudios recientes sugieren que, en muchos casos, la apoptosis resulta de las lesiones letales causadas por las especies reactivas del oxígeno y que bcl-2 inhibe la apoptosis regulando una vía metabólica antioxidante.²

BASE MOLECULAR DE LA CARCINOGENESIS POR ETAPAS.

El estudio de los oncogenes y de los genes ha proporcionado una base molecular firme al concepto de la oncogénesis por etapas.²

Los experimentos de transfección de ADN revelan que ningún oncogen solo puede inducir la transformación completa de células *in vitro*. Esta cooperación es necesaria porque cada oncogen está especializado en inducir parte del fenotipo necesario para la transformación completa.²

Cada cáncer humano estudiado revela múltiples alteraciones genéticas que implican la activación de varios oncogenes y la pérdida de dos o más genes supresores de cáncer. Estas dos alteraciones representan un paso crucial en la progresión desde una célula normal hasta un tumor maligno.²

Aunque todavía no está contestada en su totalidad, ciertas pruebas apuntan a la existencia de un gen en el cromosoma 2p15-a6, que de alguna forma, regula o influye sobre las mutaciones en ciertos o posiblemente miles de loci.²

ALTERACIONES DEL CARIOTIPO EN LOS TUMORES.

Las lesiones genéticas que activan los oncogenes e inactivan los genes supresores de tumores pueden ser sutiles o lo suficientemente grandes como para poder ser detectables en un cariotipo. En ciertas neoplasias, las alteraciones del cariotipo no son aleatorias ni frecuentes. Los tipos comunes de anomalías estructurales no aleatorias en las células tumorales son: 1) translocaciones equilibradas; 2) deleciones, y 3) manifestaciones citogenéticas de la amplificación de genes. Además, pueden perderse o añadirse cromosomas completos.²

Translocaciones equilibradas.

Las translocaciones equilibradas son extremadamente comunes, en especial en neoplasias hematopoyéticas, como la leucemia mieloide crónica.²

Delecciones.

Las delecciones cromosómicas ocupan el segundo lugar en prevalencia entre las alteraciones estructurales de las células tumorales. En tumores sólidos no hematopoyéticos, las delecciones son más frecuentes que las translocaciones, como en el retinoblastoma.²

Amplificaciones de genes.

Existen dos manifestaciones de la amplificación de genes en el cariotipo: las regiones de tinción homogénea en un cromosoma y los dobles diminutos.²

BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO TUMORAL.

La historia natural de la mayoría de los tumores malignos puede dividirse en cuatro fases:²

- 1) alteración maligna de la célula blanco, denominada **transformación**;
- 2) crecimiento de las células transformadas;
- 3) invasión local, y
- 4) metástasis a distancia.

La formación de una masa tumoral por los descendientes clonales de las células transformadas es un proceso complejo influido por muchos factores.

Los múltiples factores que influyen sobre el crecimiento tumoral se consideran como:

- 1) cinética del crecimiento de las células tumorales;
- 2) angiogénesis tumoral, y

3) progresión y heterogeneidad tumoral.

Cinética del crecimiento de las células tumorales.

Para el momento en que se vuelve detectable un tumor sólido, ha completado ya una parte importante de su ciclo vital.²

Aunque intuitivamente podría pensarse que las células tumorales se dividen más rápidamente que las normales, las medidas reales indican lo contrario. Puede concluirse sin riesgo que el crecimiento de los tumores no se asocia frecuentemente a un acortamiento del tiempo de su ciclo celular.²

La proporción de células del tumor que forman parte del comportamiento proliferativo se conoce como la **fracción de crecimiento**. Durante la fase temprana, submicroscópica, del crecimiento tumoral, la inmensa mayoría de las células forman parte del compartimiento replicativo. A medida que el tumor continúa creciendo, un número cada vez mayor de células abandonan el compartimiento replicativo debido a que se desprenden o carecen de nutrientes, a que se diferencian y a que revierten a G_0 . De hecho, la mayor parte de las células en el interior de los cánceres permanecen en la fase G_0 ó G_1 .²

El crecimiento progresivo de los tumores y su tasa de crecimiento están determinados por el exceso de producción celular sobre la pérdida celular.²

De estos estudios de la cinética de las células tumorales se desprenden varias lecciones conceptuales y prácticas importantes:

- La tasa de crecimiento tumoral depende de la fracción de crecimiento y del grado de desequilibrio entre la producción y la pérdida celular.
- La fracción de crecimiento de las células tumorales les ejerce un efecto profundo sobre su sensibilidad a la quimioterapia anticancerosa. Debido a que la mayoría de los agentes anticancerosos actúan sobre células que están sintetizando activamente ADN.

- La frecuencia de mitosis en una neoplasia es como mucho un reflejo grosero de su tasa de crecimiento. Si el tiempo de ciclo celular es prolongado como ocurre en algunos tumores, se ven en un momento dado muchas mas mitosis, pero el que el tumor crezca o no rápidamente depende de otros factores, como la fracción de crecimiento y la tasa de pérdida celular.²

El periodo de latencia antes de que un tumor se vuelva clínicamente detectable es impredecible, probablemente de años, lo que pone de nuevo en relieve que los cánceres humanos se diagnostican solo cuando ha transcurrido bastante tiempo de su ciclo vital.²

Angiogénesis tumoral.

Otros factores, aparte de la cinética celular, modifican la tasa de crecimiento. El crecimiento tumoral es absolutamente dependiente de la vascularización. Un examen cuidadoso con frecuencia revela que la región necrótica es paralela a un vaso sanguíneo tumoral, y que está separada de él por una zona de 1 a 2 mm de células tumorales viables. Representa la distancia máxima a través de la cual pueden difundir con facilidad el oxígeno y otros nutrientes de la sangre. Además, la angiogénesis también es crucial para la diseminación a distancia de los tumores. Varios estudios revelan que los tumores contienen factores que son capaces de efectuar toda la clase de pasos implicados en la formación de capilares nuevos. Los factores angiogénicos asociados a los tumores pueden ser producidos por las células tumorales o por las células inflamatorias (como los macrófagos) que infiltran los tumores.²

Progresión y heterogeneidad tumorales.

Está bien establecido que con el transcurso de un periodo de tiempo, muchos tumores se vuelven más invasivos y adquieren un potencial maligno mayor. De hecho en algunos casos existe una progresión ordenada desde lesiones preneoplásicas a tumores benignos y, finalmente, a cánceres invasivos. Este fenómeno se denomina **progresión tumoral**. Estudios clínicos y experimentales cuidadosos revelan que el aumento de la malignidad (crecimiento acelerado, mayor capacidad de invasión, y capacidad de formar metástasis a distancia) se adquiere con frecuencia de manera progresiva. Este fenómeno biológico está relacionado con la aparición secuencial de subpoblaciones de células que difieren en

varios atributos fenotípicos, como capacidad de invasión, tasa de crecimiento, capacidad de metastatizar, cariotipo, respuesta a hormonas y sensibilidad a fármacos antineoplásicos. Por lo tanto, a pesar del hecho de que la mayoría de los tumores malignos son de origen monoclonal, para el momento en que se hacen evidentes clínicamente, las células que los componen son extremadamente heterogéneas.²

No está claro qué es lo que predispone a la célula transformada original a alteraciones genéticas adicionales. Muchos investigadores creen que las células transformadas son genéticamente inestables. Ésto las hace susceptibles a una elevada tasa de mutaciones aleatorias, espontáneas durante la expansión clonal.²

MECANISMOS DE INVASIÓN Y METÁSTASIS.

La invasión y metástasis son el sello biológico de los tumores malignos. Para que las células tumorales se desprendan de la masa primaria, penetren en los vasos sanguíneos o linfáticos y crezcan secundariamente en un lugar distante, deben seguir una serie de pasos. Cada paso de esta secuencia está sometido a numerosas influencias, y por lo tanto en cualquier punto de la cadena la célula desprendida puede morir.²

Debe recordarse que solo ciertos subclones poseen la combinación de genes adecuada para completar todos los pasos. La cascada de la metastatización se puede dividir en dos fases: invasión de la matriz extracelular, y diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales.²

Invasión de la matriz extracelular.

La invasión de la matriz extracelular es un proceso activo que puede descomponerse en varias etapas:

- Desprendimiento de las células tumorales entre sí.
- Unión a los componentes de la matriz.
- Degradación de la matriz extracelular.
- Migración de las células tumorales.

Las células normales están limpiamente pegadas entre sí y sus alrededores mediante diversas moléculas de adhesión, como las caderinas, una familia de glucoproteínas transmembranales. En varios tumores epiteliales existe una disminución de la expresión de caderina E.²

Las células tumorales se fijan a la membrana basal a través de los receptores laminina y secretan enzimas proteolíticas, incluyendo colagenasa tipo IV y activador de plasminógeno. Después de unirse a los componentes de la membrana basal o de la matriz extracelular intersticial, las células tumorales deben crear pasadizos para la migración. La invasión de la matriz no se debe sólo a la presión pasiva del crecimiento sino que necesita degradación enzimática activa de los componentes de la matriz extracelular.²

La colagenasa tipo IV es una metaloproteinasa que escinde la colágena tipo IV de las membranas basales epiteliales y vasculares. Liotta y cols.³ aportaron pruebas concluyentes en apoyo al papel desempeñado por la colagenasa tipo IV en la invasión por las células tumorales. Varios carcinomas, melanomas y sarcomas invasores contienen niveles altos de colagenasa tipo IV. Las lesiones *in situ* y los adenomas de mama y de colon tienen niveles mucho menores de colagenasa tipo IV que las lesiones invasoras.²

La catepsina D (una proteasa de cisteína) y un activador del plasminógeno de tipo urocinasa (una proteinasa de serina) son también importantes en la degradación de la matriz extracelular. Estas enzimas actúan sobre una amplia variedad de sustratos, incluyendo la fibronectina, laminina y los núcleos proteicos de los proteoglicanos. Los pacientes con niveles elevados, que presumiblemente albergan tumores con más capacidad de invasión, evolucionan peor que los que no tienen niveles tan elevados.²

La locomoción es el paso siguiente de la invasión, propulsando las células tumorales a través de las membranas basales degradadas y las zonas de proteólisis de la matriz. La migración parece estar mediada por citocinas derivadas de las células tumorales, como el factor autógeno de motilidad. Esta proteína es secretada por diversos tipos de células tumorales y parece inducir la motilidad uniéndose a un receptor específico. Además, los productos de degradación de los componentes de la matriz, derivados de la colágena y los proteoglicanos, tienen actividades promotoras del crecimiento, angiogénicas y

quimiotácticas. Estas últimas pueden promover la migración de las células tumorales al interior de la matriz extracelular ablandada.²

Diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales.

Una vez en la circulación, las células tumorales son específicamente vulnerables a la destrucción por mecanismos de defensa naturales y adaptativos. Dentro de la circulación, las células tienden a agregarse en cúmulos. Ésto resulta favorecido por la adherencia homotípica entre células tumorales así como por la adherencia heterotípica entre las células tumorales y los elementos formes de la sangre, en especial plaquetas. La formación de agregados de plaqueta-tumor parece facilitar la supervivencia y capacidad de implantación de las células tumorales. La detención y extravasación de émbolos tumorales en lugares distantes implica la adherencia al endotelio, seguida de la salida a través de la membrana basal. Como se ha visto anteriormente, en este proceso están implicadas moléculas de adhesión (integrinas, receptores de laminina) y enzimas proteolíticas. Tiene especial interés una molécula de adhesión denominada CD44, que se expresa en los linfocitos T normales. Estudios recientes revelan que algunos tumores expresan variantes de CD44 y posiblemente utilizan estas moléculas para implantarse en los ganglios linfáticos. Por lo tanto parece ser que las células tumorales con niveles altos de CD44 probablemente serán diestras en la diseminación extravascular.²

El lugar en el que las células tumorales circulan abandonan los capilares para formar depósitos secundarios ésta relacionado en parte con la localización anatómica del tumor primitivo. Sin embargo, muchas observaciones sugieren que las vías naturales de drenaje no explican totalmente la distribución de las metástasis.²

CAPÍTULO II.

INMUNOHISTOQUÍMICA COMO AUXILIAR EN EL DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO.

Hablar sobre inmunohistoquímica en la actualidad no es problema alguno, ya que están implementadas diferentes técnicas que se utilizan en todo el mundo y cada día con avances notorios que acortan el tiempo empleado en su elaboración y son más efectivas para localizar la señal de la unión del anticuerpo al antígeno buscado.⁴

La inmunohistoquímica puede aplicarse como una técnica histoquímica o citoquímica, para detección y localización de antígenos en células o tejidos. El anticuerpo específico se añade a las células o tejidos y se fija a los antígenos, y forma así, un complejo inmunitario estable. El anticuerpo no fijado se elimina por lavado, y la preparación resultante se analiza en el microscopio.⁵

ANTICUERPOS MONOCLONALES

La producción de anticuerpos monoclonales por hibridación somática de células formadoras de anticuerpo, y líneas celulares de replicación continua de formación de hibridomas permite la preparación de cantidades prácticamente ilimitadas de antígeno, que son química, física e inmunológicamente homogéneas, ya que cada anticuerpo se

sintetiza en las células derivadas de una sola clona, por lo tanto, estas moléculas, en general, no tienen el problema de falta de especificidad y reacción cruzada. En el laboratorio de inmunología, se utilizan los anticuerpos monoclonales para detectar antígenos celulares y solubles con RIA, ELISA e OFA.⁵

La identificación de algunos parásitos, virus, y otros diferentes microorganismos, así como de hormonas, leucocitos, determinación de subgrupos de linfocitos y en este caso la inmunohistoquímica en cortes de tejido, son solo algunas aplicaciones de los anticuerpos monoclonales.⁵

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA PREPARACIÓN DEL TEJIDO

Debemos tomar en cuenta algunos aspectos que corresponden a la preparación del tejido.

1. En cuanto al espécimen: en la actualidad todos los laboratorios utilizan la inmunohistoquímica en tejidos parafinizados, los cortes de congelación en el criostato solo son utilizados en algunos centros especiales.
2. En cuanto al grosor del tejido, en la laminilla es adecuado de 3 a 4 micra de espesor, tomando en cuenta aspectos como son la necrosis y la hemorragia que desde luego alteran en parte el resultado final.⁴

Para transportar la muestra al laboratorio se envía en un recipiente estéril, en solución salina isotónica. En cuanto a la fijación, lo más recomendable es usar formol al 10% en buffer de fosfatos. Ph 7.2-7.4 0.2 molar, esta fijación puede enmascarar algunos epítopes antigénicos y el daño al antígeno varía en proporción directa al tiempo de la fijación, para las biopsias de pequeño tamaño es recomendable hasta 4 horas de fijación y en muestras mayores no mas de 8 horas.⁴

VIMENTINA

Es el filamento intermedio más común en células mesenquimatosas (endoteliales, musculares, derivados neuroectodérmicos, como las células gliales) y hematolinfoides, también se expresa en algunos tipos de células epiteliales renales, endometriales, glándulas salivales, tiroides, mesotelioma maligno, ocasionalmente en carcinomas epidermoides fusocelulares, franca y fuerte positividad se observa en los melanomas y en los sarcomas epiteloides.⁴

DESMINA

Es un filamento intermedio de las células musculares, que es positivo en el leiomioma y el rabdomioma, su positividad ocasionalmente se observa en el tumor neuroectodérmico primitivo.⁴

ACTINA MÚSCULO-ESPECÍFICA

Es una proteína contráctil con diferentes isoformas encontrada en células musculares y en células no musculares, existen subvariedades para identificar solo la muscular (hhf-35), en este caso solo reacciona con la actina presente en el músculo liso, cardíaco y esquelético los miofibroblastos y las células mioepiteliales pueden ser positivas.⁴

ACTINA MÚSCULO LISO SARCOMÉRICA

Es positiva en diferentes neoplasias de músculo liso y los rabdomiomas, se ha demostrado positividad en algunos casos de carcinoma fusocelular.⁴

CD34

Este antígeno es una glucoproteína de una sola cadena que se localiza en las membranas. Se expresa en la superficie de las plaquetas, monocitos y granulocitos; las células B y la unión intercelular endotelial, también son positivos. Es un marcador vascular positivo en el 70% de los angiosarcomas y 90% de los Sarcomas Kaposi. Está también presente como marcador endotelial, excluyendo los grandes vasos y los vasos placentarios.⁴

FACTOR VIII (FACTOR DE VON-WILLE BRAND)

Es altamente específico en los tumores vasculares, con sensibilidad de un 75%. En los tumores poco diferenciados, es negativo y en el sarcoma de Kaposi muestra sensibilidad variable.⁴

PROTEÍNA S-100

Es una proteína que se une al calcio, esta formada por dos subunidades; alfa y beta, la proteína S-100 con dos cadenas alfa se encuentra en el corazón y las células musculares esqueléticas. S-100 con cadenas alfa y beta se encuentra en los melanocitos, condrocitos, células mioepiteliales y células gliales. S 100 con dos cadenas beta se encuentra en las células de Schwann y en las células de Langerhans. Para considerar válida la tinción con antígeno S-100 debe existir positividad nuclear. La proteína S-100 se expresa en todos los casos de melanoma maligno incluyendo el de partes blandas (sarcoma de células claras), puede expresarse en tumores mensesquimatosos, carcinomas y neoplasias hematolinfoides. La proteína S-100 se expresa en una alta proporción de tumores de tejido graso, cartílago, sarcoma sinovial, schwannomas, neurofibromas y en algunos casos de tumor de células granulares. Puede expresarse en tumores de glándulas salivales y en carcinomas de mama (50%). Algunos carcinomas

escamosos pueden ser positivos a éste marcador por su relación con las células dendríticas.⁴

Ki-67

Este anticuerpo se usa para marcar la actividad proliferativa del tumor. Reconoce un antígeno nuclear expresado en las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular y está ausente en la etapa G0. En la actualidad no está bien aclarado si esta metodología es superior al conteo de mitosis.⁴

P53

P-53 es una oncoproteína. Existen anticuerpos monoclonales que reconocen a la expresión de la proteína P53 y de sus mutaciones. P53 se usa para diferenciar ente mesotelioma y células mesoteliales reactivas, como un marcador predictivo en el cáncer de mama y pulmón entre otros.⁴

Bcl-2

Este anticuerpo detecta la presencia de un gen que codifica la apoptosis, está presente en una variedad de lesiones hematolinfoides y no hematolinfoides, ocasionalmente la zona T en otros órganos linfoides, es un antígeno citoplasmático pero que puede presentarse también en la membrana, generalmente es negativo en lesiones reactivas, es positivo en el 85% de las lesiones linfomatosas del tipo folicular, en el 80% de los linfomas de la zona marginal (histiocito monocitoide), el 70% de los linfomas de células grandes y el 67% de los linfomas de linfocitos pequeños no hendidos también lo son. Es negativo para el linfoma de Burkitt. Y se usa ampliamente para el diagnóstico diferencial entre la hiperplasia y el linfoma, siendo positivo en el caso de linfoma y también en los casos de linfoma monocitoide de tipo B, se expresa también en el 80% de los carcinomas insulares de la glándula tiroidea y otros carcinomas, se demuestra su positividad también en las dos

terceras partes de las lesiones neoplásicas de nervios periféricos, las lesiones fibrohistiocitarias muestran grado variable de positividad.⁴

CD56

Se expresa en neuronas, astrocitos y células de Schwann, también en células linfoides con actividad supresora, algunos linfomas periféricos de células T, paniculitis de células T, linfomas T y NK de la cavidad nasal.⁴

ENOLASA NEURONAL ESPECIFICA

Ésta se encuentra en células de diferenciación neuroendócrina, es menos específica que la cromogranina, se usa para el diagnóstico diferencial del sarcoma de Ewing y el tumor neuroectodérmico primitivo.⁴

CAPÍTULO III.

NEOPLASIAS DEL TEJIDO MUSCULAR

Los tumores musculares benignos son de dos tipos: el **rabdomioma**, neoformación extremadamente rara del músculo estriado, y el **leiomioma**, un tumor muy común formado por músculo liso.⁶

Es posible la transformación maligna de un leiomioma en un **leiomiosarcoma**; aunque la mayoría de éstos se forman *de novo*. El **rabdomiosarcoma** es la contraparte maligna del rabdomioma.⁶

NEOPLASIAS DE MÚSCULO ESTRIADO

RABDOMIOMA

Es un tumor benigno de los tejidos blandos que representa aproximadamente del 1 al 2% de todos los tumores de músculo estriado.⁶

El rabdomioma se divide histológicamente en el tipo adulto y fetal. El rabdomioma del tipo adulto aparece casi exclusivamente en pacientes con un promedio de 50 años de edad, y solo en raras ocasiones aparece en niños. Se presenta de 4 a 5 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres. El tipo fetal, afecta pacientes desde recién nacidos hasta adultos y tiene igual distribución entre los hombres y las mujeres.⁶

Los rabdomiomas del adulto se localizan predominantemente en cabeza y cuello, laringe y faringe son los sitios más comunes. Otras localizaciones incluyen labio, hipofaringe, nasofaringe, lengua, paladar blando, piso de boca, órbita, región submandibular y los músculos del cuello.⁶

Los rabdomiomas del tipo fetal principalmente aparecen en el tejido subcutáneo de cabeza y cuello, más comúnmente en la región auricular posterior. También puede aparecer en el tracto genital femenino (vulva, vagina y cérvix).⁶

Los rabdomiomas del adulto crecen lentamente y pueden estar presentes por muchos años, la lesión puede tardar hasta 10 años para llegar al tamaño de 1 centímetro. Puede estar bien circunscrito y encapsulado, además de variar en su tamaño desde unos milímetros hasta 15 cm. El tipo fetal es menos definido y puede presentar infiltración.⁶

Microscópicamente, el rabdomioma del adulto se reconoce fácilmente. Consiste en grandes células ovales o redondas que tienen abundante citoplasma eosinófilo granular similar a telaraña, con abundante cantidad de glucógeno. El núcleo se observa uniforme y central o excéntrico. Las figuras mitóticas son raras. Con la tinción de ácido fosfotúngstico y hematoxilina. Si por microscopia electrónica, estos gránulos representan material hipertrófico de la banda Z.⁶

Los rabdomiomas del tipo fetal son microscópicamente mas heterogéneos que su contraparte adulta. Está formado de aparentes fibras de músculo estriado inmaduro, en varios estadios de diferenciación con diversas formas, desde ovales o redondeadas hasta alargadas con extensiones citoplasmáticas bipolares. Las células con mayor grado de maduración se encuentran en la periferia. El estroma es de tipo mixomatoso. El pleomorfismo, la necrosis y las mitosis son significativamente escasas.⁶

Por otro lado, el rabdomioma del adulto se diferencia fácilmente del rabdomiosarcoma, sin embargo, el tipo fetal puede confundirse con él. La necrosis, el pleomorfismo celular, el hiper cromatismo nuclear y la actividad mitótica son características que pueden aclarar la malignidad del rabdomiosarcoma.⁶

La recurrencia se ha presentado en pacientes con rabdomioma del adulto, y solo existe un reporte de recurrencia en el tipo fetal. No se ha observado ningún caso con conducta agresiva o metástasis.⁶

La naturaleza de la lesión aún no está clara, y algunos autores sugieren que se trata de un hamartoma, sin embargo, existen rabdomiomas con localizaciones donde el músculo estriado no se encuentra normalmente.⁶

RABDOMIOSARCOMA

El rabdomiosarcoma es un tumor maligno con diferenciación muscular estriada. La histogénesis del rabdomiosarcoma aún se debate, pero es probable que la mayoría de los tumores deriven de mesénquima primitivo que retiene su capacidad para diferenciarse en músculo esquelético. En forma alternativa, el rabdomiosarcoma podría originarse en tejido muscular embrionario que ha sido desplazado hacia los tejidos blandos durante la embriogénesis.⁷

Se conocen tres tipos:

1. **Rabdomiosarcoma embrionario.** Es el tipo más común, especialmente en niños menores de 10 años de edad. Se presenta como una neoplasia de crecimiento rápido que afecta a los tejidos blandos de las extremidades, retroperitoneo, órbita, cavidad nasal y diversos órganos. Es extremadamente infiltrante y tiende a producir metástasis hematógenas en la etapa temprana. En la vagina de niñas muy pequeñas se produce una variante especial de rabdomiosarcoma embrionario que se conoce como **sarcoma botrioides**. Este tumor se presenta como una masa creciente que hace protrusión por la vagina, con el aspecto de racimo de uvas. Microscópicamente, el rabdomiosarcoma embrionario es sumamente celular, y está

formado por células pequeñas y ovals con núcleos hiper cromáticos primitivos, citoplasma escaso y alto índice mitótico. La diferenciación en músculo esquelético puede mostrarse por: 1) la presencia de células diseminadas irregularmente con citoplasma rosado y abundante (células en tiras) que muestran estriaciones cruzadas; 2) la presencia de bandas Z irregulares en la microscopia electrónica; 3) la presencia de proteínas musculares como la mioglobina, miosina, actina y desmina, detectadas por medio de inmunohistoquímica. El sarcoma botrioides está formado por células parecidas, pero muestra áreas de baja celularidad, con alteraciones mixomatosas en el estroma y una capa característica de células primitivas pequeñas por debajo del epitelio vaginal (capa *cambium*). La quimioterapia enérgica mejora de modo considerable la supervivencia de niños con rhabdomyosarcoma embrionario.⁷

2. **Rhabdomyosarcoma alveolar.** Es menos común, y se presenta en el grupo de los 10 a 30 años⁸, aparece particularmente en las extremidades superiores e inferiores. Típicamente se observan células redondeadas, dispuestas en acúmulos delimitados por tabiques fibrosos. La organización laxa de las células en la parte central de los cúmulos determina el patrón alveolar. Los rhabdomyoblastos malignos, identificables por sus estriaciones transversales, son menos frecuentes en la variante alveolar que en la embrionaria y solo se detectan en un 25% de los casos⁷. Al igual que el rhabdomyosarcoma embrionario, es de crecimiento rápido y sumamente maligno. La respuesta a la quimioterapia es menos satisfactoria que en el tipo embrionario.⁸

3. **Rhabdomyosarcoma pleomórfico.** Es una neoplasia poco común de tejidos blandos que afecta principalmente las extremidades y el retroperitoneo en pacientes de edad avanzada.⁸ Este tumor difiere de los otros tipos de rhabdomyosarcoma por el pleomorfismo de sus células irregularmente dispuestas. Es frecuente observar grandes rhabdomyoblastos eosinófilos granulares, aunque prácticamente no se observan estriaciones transversales.⁷ Es sumamente maligno y resistente a la quimioterapia.⁸

NEOPLASIAS DE MÚSCULO LISO

Aunque por costumbre se describe primero la contraparte benigna de las neoplasias, por cuestiones de conveniencia y con la finalidad de hacer más entendible el presente trabajo, se describirá en primer lugar la contraparte maligna de neoplasias de músculo liso y por último en detalle se describirá el leiomioma al ser la parte medular de la presente tesis.

LEIOMIOSARCOMA

Representa del 2 al 12% de los sarcomas de los tejidos blandos y son mucho menos frecuentes que los leiomiomas.⁶

Su distribución anatómica es tan variada como su contraparte benigna. Siendo más frecuentes en los tractos gastrointestinal y genital femenino.⁶

El leiomiosarcoma es un tumor bastante raro y cuando aparece en los tejidos blandos, son más comúnmente encontrados superficialmente, en el tejido subcutáneo y en la piel. Cerca del 85% de éstos se localizan en las extremidades, pero se les puede encontrar en otros sitios como la cabeza, el cuello, el tronco y en los tejidos blandos retroperitoneales. Además de los vasos sanguíneos mayores como la vena cava inferior, involucrando más frecuentemente a las venas que a las arterias.⁶

A pesar de que se reporta en pacientes de cualquier edad, los leiomiosarcomas tienen una mayor incidencia en adultos entre la quinta o la sexta década de la vida. La relación hombre: mujer aparentemente depende de la localización de los tumores, de manera tal que los de la piel y tejidos subcutáneos son más comunes en los hombres y los leiomiosarcomas retroperitoneales que se originan de los vasos sanguíneos, son más comunes en las mujeres.⁶

Los síntomas también dependen de la localización. Generalmente los leiomiosarcomas superficiales no son dolorosos, pero estudios realizados reportan pacientes con dolor

espontáneo o por presión en el 90% de los leiomiomas cutáneos y 77% de los subcutáneos. Los leiomiomas en la vena cava inferior producen síntomas de obstrucción venosa.⁶

Generalmente los leiomiomas aparecen como nódulos bien circunscritos, pequeños (menos de 2 cm) que pueden alcanzar un tamaño de 10 cm o más.⁶

Las características microscópicas no están claramente definidas. Esencialmente, pueden observarse al microscopio los mismos patrones paralelos que se ven en los leiomiomas; células ahusadas con citoplasma fibrilar y núcleo con terminaciones redondeadas, aumento en el número de células con núcleos atípicos, hiper cromáticos y multinucleación. Con un componente vascular prominente. Sin embargo, las células de los leiomiomas varían desde parecer células casi bien diferenciadas a células atípicas que tienen características sugestivas de tejido muscular liso. Ocasionalmente se presentan células epiteloideas de forma oval, que a veces pueden encontrarse en un mayor número, a este tipo de lesión se le conoce como leiomioma epiteloide.⁶

La necrosis es una característica que les distingue de su contraparte benigna. Asimismo, pueden observarse áreas hialinizadas y regiones con edema mixoide, y en ocasiones cuando existe una gran cantidad de material mixoide, se usa el término de leiomioma mixoide.⁶

La vimentina es una proteína presente en los leiomiomas. En cuanto a la presencia de desmina en los tumores malignos de músculo liso existe controversia, aparentemente debido a la localización del tumor. Un anticuerpo monoclonal anti actina tiñe prácticamente todo el músculo, sin embargo no es específico, ya que desde un rhabdomioma hasta algunos tumores mesenquimatosos pleomorfos también son positivos a la tinción con este anticuerpo.⁶

La principal diferencia microscópica entre leiomioma y leiomioma es la alta tasa mitótica en el último. Estos tumores con altas tasas de mitosis (5 o más mitosis por 10 campos de gran aumento), necrosis y anaplasia significativa, puede sugerir conducta agresiva de la lesión.⁶

La recurrencia local está reportada entre el 40 al 60% de todos los leiomiomas, con metástasis por vía hematógenas en aproximadamente de 30 a 60% de los pacientes.⁶ El índice de supervivencia a cinco años es de cerca del 40%.⁸ y el pronóstico de los pacientes está en función de la localización, avance y metástasis de la lesión.⁶

LEIOMIOMA.

El primer caso de leiomioma lo reportó por Blanc en 1884,⁹ localizado en la base de la lengua. Se trata de un tumor benigno derivado del músculo liso¹⁰, aunque también puede derivar de células mesenquimales indiferenciadas del tejido conjuntivo.¹¹ Su presencia en la cavidad bucal es muy rara ya que en su mayoría se localizan en el tracto gastrointestinal y el útero.¹²⁻²² Además de otros sitios anatómicos, incluyendo piel, tejidos subcutáneos y cavidad bucal.^{10, 23, 24}

Su poca frecuencia en la cavidad bucal se debe probablemente a que no es muy abundante el músculo liso, excepto el que se presenta en la túnica media de las paredes de los vasos sanguíneos, conductos salivales, ocasionalmente en las papilas circunvaladas de la lengua^{10, 16, 18} y tejido embrional ectópico.^{25, 26} Considerando todos los tumores de la cavidad bucal, el leiomioma tiene una incidencia del 0.42%²⁷. Existen solo 152 casos de leiomiomas en la boca publicados hasta el año 2003. De una serie de 7748 tumores de músculo liso de todos los tipos, solo 5 (0.06%) correspondieron a la cavidad bucal²⁸.

Clasificación

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los leiomiomas se clasifican microscópicamente en tres grupos: el vascular (angiomioma) que representa entre el 67 y el 74%, el sólido que comprende del 25 al 31%, y el tipo epiteloide, siendo este último el menos común, con menos del 1%^{13,16,23}.

1. Los **leiomiomas vasculares (LV)** son lesiones bastante vasculares y están formadas por grandes números de vasos sanguíneos de diversos tamaños, de

naturaleza atípica con capas de músculo liso desorientadas, a diferencia de otros leiomiomas que son relativamente avasculares²⁹. Los vasos pueden variar en cuanto al tamaño de su luz, incluso pueden estar completamente ocluidos. Dos tipos de células pueden observarse en estos tumores, células fusiformes y células endoteliales poligonales³⁰.

2. Los **leiomiomas sólidos** son tumores bien delimitados que están formados por haces de células en forma de huso con diversas cantidades de colágena. En ocasiones la colágena puede ser tan evidente que oscurece la naturaleza de la lesión. Los núcleos de las células musculares están elongados, poco teñidos y con terminaciones romas. Tiene miofibrillas intracitoplasmáticas que se pueden demostrar con una tinción especial de ácido fosfotúngstico – hematoxilina^{6, 29}. Una tinción tricrómica de Masson es muy útil para distinguir entre el tejido muscular y la colágena³¹.

3. Los **leiomiomas epiteloideos** consisten en células poligonales redondeadas más que elongadas. Una zona clara se observa alrededor de su núcleo y tiene un citoplasma acidofílico²⁹.

Se ha propuesto la idea de que el LV representa probablemente una malformación hamartomatosa, mientras que el leiomioma sólido representa una neoplasia verdadera y por eso se deben separar estas dos entidades¹⁰.

Existe también la clasificación de Morimoto quien, a su vez, divide a los angioleiomiomas en tres tipos: sólido o capilar, cavernoso y venoso. Y también separa a los tumores en dos grupos, de acuerdo a su localización: el gran grupo de los tumores de las extremidades y el pequeño grupo de los tumores de la cabeza³².

De acuerdo con Morimoto, los tumores **sólidos** representan el 66% y están formados por haces de músculo liso localizado alrededor de los canales vasculares que algunas veces se anastomosan unos con otros. Los canales vasculares en este tipo de tumor existen en gran cantidad pero usualmente son de tamaño pequeño. Los tumores del tipo **cavernoso** se representan el 11%, están compuestos por canales vasculares dilatados con pequeñas cantidades de músculo liso y sus paredes musculares difícilmente son distinguibles de los haces de músculo liso intervasculares. Los tumores del tipo venoso

(23%) tienen canales vasculares con una densa musculatura, y haces de músculo liso, por lo tanto, las paredes vasculares pueden distinguirse fácilmente de los haces de músculo liso intervascular³².

Leiomioma vascular.

Angioleiomioma, angioma, leiomioma vascular, mioma vascular y angiomioma (propuesto por la OMS) son algunos de los términos usados para el LV.

Clínica.

Incidencia y localización.

En la experiencia de Farman³³, basada en 70748 leiomiomas, aproximadamente el 95% apareció en el tracto genital femenino y el resto en diversos sitios incluyendo la piel (230 casos), tracto gastrointestinal (67 casos) y vejiga (5 casos). Por otro lado, Hachisuga *et al.*²⁴, en una serie de 562 LV, encontró que el 8.54% se localizaron en la cabeza con la siguiente distribución: las orejas 29.2%, seguido de los labios (22.9%), nariz y cavidad nasal (11%) y el resto (36.9%) distribuido en la cara, en la boca (mandíbula, carrillos, paladar duro, glándula parótida) y laringe.³⁴

El LV es el tipo más común encontrado intrabucalmente y no existe referencia de leiomiomas epitelioides dentro de la boca¹⁹. Su localización más frecuente dentro de la cavidad bucal es en el labio (26%), la lengua (21%), paladar (21%), mucosa bucal (18%) y otros sitios (14%) como la encía, el piso de boca, glándulas salivales, úvula, tonsila e intraóseos^{16, 23, 29}.

La relación en los leiomiomas bucales con respecto al género es de 1:1, con una ligera predilección por los hombres^{17 19}. En un estudio realizado por Hachisuga *et al.*²⁴ se demostró que la incidencia de los leiomiomas localizados en la cabeza aparece con mayor frecuencia en los hombres (62.5%), no así en el resto del cuerpo.

En una revisión a la literatura. Se observó que el rango de edad de los pacientes en los que se presenta es desde la infancia hasta los 85 años, con una mayor incidencia en la quinta y sexta décadas de la vida ³¹.

Etiología

En ocasiones el leiomioma se reporta asociándolo a trauma, como el reportado por Galili y Shteyer³⁵ seguido de una lesión con un hueso de pescado, o el publicado por Natiella *et al.*²¹, donde se observa asociación con dispositivos ortodóncicos o relacionado con una extracción dental³⁶. Además, la mayor parte de las lesiones que aparecen en la mucosa bucal, están próximos a la línea de oclusión y se cree que se deben a trauma oclusal ¹⁷.

En su revisión de 38 pacientes con leiomioma, Fisher y Helwig ³⁷ observaron que 29 tenían lesiones múltiples y que 7 proporcionaron antecedentes familiares de leiomiomas, posiblemente heredados como rasgo autosómico dominante.

Dolor

Clínicamente se presentan en su mayoría como nódulos asintomáticos¹⁰, sin embargo, dependiendo de su localización pueden presentar alguna sintomatología. El dolor o la sensibilidad son síntomas relativamente comunes en los leiomiomas de las extremidades y el tronco. De acuerdo con Morimoto ³², cerca del 67 % de los tumores en esta región están asociados con dolor, sin embargo el dolor es muy raro en la región bucal. ^{19, 32, 38, 39}

Por otro lado, Toida *et al.*⁴⁴ han podido ubicar 7 reportes con sintomatología dolorosa, entre ellos un caso en el labio inferior que pasa de ser asintomático a sensible y posteriormente presenta dolor ligero e intermitente que se exagera con la presión⁴⁴. Además de algunos casos, que ha sido reportado tras la exposición a estímulos como el frío. ²⁴

Además, el dolor se ha observado dependiente de la localización. Hanna, *et al.*¹⁵ mencionan, que algunos tumores localizados en el vestibulo nasal son dolorosos y así

como ocurre comúnmente con los leiomiomas cutáneos, especialmente los originados del músculo piloerector.

Duhig y Ayer ⁴¹ sugieren que el mecanismo que produce el dolor radica en la contracción de los vasos del tumor, produciendo isquemia dentro de la neoplasia. Los tumores sólidos son los que con más frecuencia se muestran dolorosos siendo más comunes en el tronco y extremidades, sin embargo, los cavernosos que usualmente se presentan en la cabeza son, según un estudio realizado por Hachisuga et al.²⁴, en un 30% son dolorosos. Ésto lo observaron también algunos autores como Morimoto, quien además sugiere que el dolor aparece después de la contracción de los vasos con la posterior isquemia local y tiene relación con el pequeño espacio vascular de los tumores sólidos y por lo tanto, ésta es la causa que los tumores de este tipo sean los más frecuentemente dolorosos.^{24, 32}

Estudios anteriores sugieren que las células de la inflamación o las fibras nerviosas no tienen que ver con el mecanismo de la producción del dolor, porque ellas se observan raramente en el tejido del tumor, sin embargo existen casos en donde se presentan ambos elementos en pequeñas cantidades, por lo tanto Toida *et al.*⁴⁰ sugieren que el mecanismo del dolor se relaciona también con ésto, además del espasmo vascular pasajero.

Color

El color de la lesión depende de la vascularización, profundidad y localización, se han observado variaciones desde el blanco hasta el morado.^{18,29}

Tamaño

Muy frecuentemente se descubren cuando alcanzan un tamaño de 1 a 2 cm ⁴². Existen pacientes que notificaron disminución en el tamaño de la lesión después de exponerse a temperaturas bajas y aumento cuando consumen alimentos calientes; es decir, el tamaño puede fluctuar con relación a los cambios de temperatura ^{24, 28}. Brooks *et al.*²⁸ cita en su publicación a un paciente cuya lesión en el labio superior presenta breves episodios de aumento de tamaño después del ejercicio y después de consumir bebidas alcohólicas.

Son de crecimiento lento, superficiales y con frecuencia pediculados ¹⁰. El tumor generalmente no se ulcera, pero se han reportado casos, muy poco frecuentes, que presentan ulceración ²⁸.

Histopatología.

El examen al microscopio revela que los L V consisten en dos tipos de células. Las primeras son células fusiformes de núcleo excéntrico y elongado. Las del segundo tipo, tienen forma poligonal y núcleo oval. A gran aumento, pequeños espacios vasculares se pueden ver, su endotelio se observa hiperplásico en ocasiones. La neoplasia demuestra crecimiento no invasivo y solo ocasionalmente se observan mitosis³⁰.

Al microscopio óptico, el citoplasma de las células fusiformes, carece de bordes celulares nítidos, por lo que el citoplasma eosinófilo de cada célula parece fusionarse con las células adyacentes¹⁷. Los núcleos alargados generalmente presentan extremos romos, que les confieren aspecto de "puro" ¹¹. Estas células neoplásicas se disponen en haces paralelos alrededor del lumen del vaso y progresivamente pierden organización en tanto se alejan de la luz ³⁹. El citoplasma visto por microscopía electrónica, muestra numerosos cuerpos ligeramente densos, dispersos entre una cantidad considerable de miofilamentos. Poseen solo una mitocondria y algunas vesículas picnóticas en su periferia. Los espacios intercelulares están ocupados por material denso amorfo y la mayoría de las células se encuentran alrededor de la membrana basal. Debido a las características de éstas células, son diagnosticadas como células de músculo liso, en conclusión, presentan las características típicas de su contraparte en los tejidos normales, a saber miofilamentos, cuerpos densos, vesículas picnóticas y membranas basales. Sin embargo, en contraste con los tejidos normales, rara vez demuestran una conexión complicada, tal como la falta de adherencia celular que también se observa en los leiomiomas de útero ⁴³. Otras características típicas, como una distinta distribución de miofilamentos o fragmentación de las membranas basales que son descritas en tumores malignos no se encuentran. ^{40, 43, 44.}

El segundo tipo de células, que son de naturaleza endotelial, son más variadas en su apariencia; varían en modo y grado de diferenciación. Cuando se encuentran en áreas de

hiperplasia, presentan núcleo poligonal, el cual algunas veces es muy prominente y tienen una cantidad moderada de heterocromatina. Y vistas al microscopio electrónico sus bordes interdigitan con las células adyacentes por medio de desmosomas. En su superficie luminal estas células algunas veces muestran microvellosidades, fenómeno que no aparece en las células endoteliales normales, pero está reportado como una característica típica de las células neoplásicas en un hemangioma esclerótico de pulmón. En áreas no hiperplásicas las células son elongadas y tienen un núcleo oblongo que muestra condensación marginal de heterocromatina. Además, su citoplasma algunas veces contiene numerosos pero delicados filamentos y vesículas picnóticas en su superficie luminal y comparándolas con las correspondientes a áreas hiperplásicas, las mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso son más numerosos. Todas las células se encuentran alrededor de una membrana basal en su superficie no luminal³⁰. Además, se muestran marcadamente túbulos y cisternas de retículo endoplásmico rugoso y algunas veces tienen un nucleolo grande³⁰. Un alto grado de diferenciación se observó en las células propias de las áreas no hiperplásicas, estas células debido a su forma y relación con la membrana basal, así como su contenido de filamentos y vesículas picnóticas, aparentan ser células endoteliales normales. Debido a que estas células no se involucran en la formación de espacios vasculares, su origen endotelial es cuestionable. Debido a su retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado y los remanentes de la membrana basal, estas células recuerdan a las células endoteliales descritas en el sarcoma hemangioepitelial de ratas. Por otro lado, debido a algunas características recuerda a la neoplasia de músculo liso en leiomiomas en útero. Aunque se respeta que el origen de las células sea endotelial, su origen no puede ser aun bien definido³⁰.

Las lesiones están total o parcialmente encapsuladas pero bien delimitadas del tejido circundante. No se aprecia estroma fibroso; solo se observan pequeños capilares entre las células tumorales¹¹. Como pequeñas arterias, que se pueden observar de forma muy variada en un corte de 15 a 200 μm y diámetro de 3 a 8 μm ²¹ y ocasionalmente se observa trombina en el interior de los vasos²⁴.

Algunos autores como Brooks *et al.*²⁸ y Hachisuga *et al.*²⁴ mencionan un caso en donde se muestran áreas de mineralización dentro de la lesión, incluso en un caso reportado por Anastassov *et al.*²³ se encontró tejido adiposo. Además de los casos reportados donde existe una leve infiltración de células propias de la inflamación y edema^{24, 38}. Magner y Hill

⁴⁵, reportaron 5 casos que muestran fibras nerviosas en la cápsula del tumor y como en el estudio de Hachisuga *et al.* ²⁴

Cambios mixiodes y hialinos aparecen en muchos tumores como secuela de los trastornos circulatorios ²⁴. Morimoto ³² observó que los cambios mixoides aparecen más frecuentemente en los tumores del tipo venoso, que raramente son dolorosos, y que los cambios hialinos no ocurren muy frecuentemente en los tumores dolorosos, lo que confirma el estudio realizado por Hachisuga *et al.* Además de que la trombina y hemorragias no acompañan a los tumores dolorosos²⁴.

Patogenia.

La patogenia de la entidad es aún desconocida. Duhig y Ayer⁴¹, al investigar 61 casos de leiomiomas vasculares cutáneos, sugieren que existe una secuencia de las lesiones que inicia con un hemangioma y termina como un leiomioma sólido, pasando a través de una serie de lesiones que ellos designaron como angioma con mucho músculo liso, leiomioma vascular y leiomioma con muchos vasos. Por otro lado, Farman³³ sugiere que los tumores derivados de músculo liso, no parecen derivar de hamartomas vasculares.

Stout (1938)²⁶, al reportar el primer caso de leiomioma bucal en la literatura en inglés, propone que algunos de los casos de leiomioma pueden deberse a una disontogénesis.

Existe controversia sobre el origen de los LV, Kissane⁶ supone que derivan del músculo arterial. De igual manera, Lever⁴⁶ cree que los vasos del tumor, son de origen arterial. Por otro lado, en la serie de leiomiomas observados por Hachisuga *et al.*²⁴, la mayoría de los tumores se deriva 'vasos venosos, pero reportaron que pequeñas arterias entran a los tumores.

Duhig y Ayer⁴¹ sugieren que un número apreciable de angioleiomiomas no son verdaderos tumores, sino ejemplos de malformaciones vasculares. Sin embargo Hachisuga *et al.*²⁴ mencionaron que en el menor de los casos, los leiomiomas son hamartomas, porque grupos de células grasas maduras se observaron en varios tumores, aunque el tumor es distinto clínicamente del angiolipoma.

Los fibromas del útero parecen disminuir o atrofiarse después de la menopausia, sugiriendo un papel etiológico en los tumores de músculo liso de éste órgano, ya que poseen receptores estrogénicos, sin embargo, parece que la hormona no tiene mucha influencia en leiomiomas extra uterinos^{47, 48}.

Por otro lado, más del 50% de los leiomiomas muestran alteraciones cromosómicas; por ejemplo, deleciones (7q), translocaciones (12:14) y otras alteraciones en los cromosomas 6 y 7. Lo anterior puede resultar en activación de oncogenes; también está demostrado en leiomiomas uterinos, las alteraciones en el cromosoma 14^{49, 50, 51}.

Inmunohistoquímica.

Para confirmar el diagnóstico son útiles los anticuerpos monoclonales específicos para actina. Estudios inmunohistoquímicos demuestran una intensa y difusa reacción intracitoplasmática a la vimentina en la mayoría de las células tumorales, así como a la α -actina de músculo liso y aunque en pocas células, también se muestra positiva la inmunoreactividad a la mioglobina¹².

Toida *et al.*⁴⁰ sugieren una tinción inmunohistoquímica con proteína S-100 para demostrar fibras nerviosas que se presentan escasamente en algunos tumores.

Otras tinciones

A menudo es difícil diferenciar los leiomiomas de los neurofibromas. Dado que las células musculares lisas y las células fibroblásticas se tiñen normalmente de rosa con la técnica rutinaria de hematoxilina y eosina, para poder diferenciar entre ambas lesiones se aplica la técnica tricrómica de Masson. Así se distinguen los elementos citoplasmáticos de las células musculares lisas (rosa) de las estructuras colágenas (azul o verde)¹⁰. Sin embargo, no siempre es muy confiable, ya que depende de la fijación y el procesamiento del espécimen sean adecuados para evitar falsos positivos¹⁶.

Oles⁵² propone la tinción de Van Gieson para diferenciar entre las fibras colágenas (rojo) y músculo liso (amarillo) como más apropiada que la tricrómica de Masson ya que existen factores físicos, como el aplastamiento, que parecen tener un cambio apreciable en los cortes al usar dicha tinción.

Dentro de las células tumorales existen miofibrillas intracitoplásmicas que pueden observarse mediante la coloración especial de ácido fosfotúngstico – hematoxilina^{10, 17}.

Diagnóstico diferencial.

La faceta importante del estudio anatomopatológico estriba en la determinación de la malignidad. Por lo general, la actividad mitótica ha demostrado ser el criterio más fidedigno. Una tumoración determinada sin evidencia de mitosis o solo con escasas figuras descubiertas después de larga búsqueda, tiene todas las posibilidades de ser un leiomioma⁵³. Desafortunadamente, no existe un número exacto de mitosis o de otras características microscópicas que puedan separar las lesiones benignas de las malignas²⁸, pero es importante mencionar que en 1979 Robbins estableció que si existen 10 figuras mitóticas la neoplasia puede seguir un curso maligno. Además, Appelman y Helwig⁵⁴ (1976), que estudiaron 127 leiomiomas gástricos, afirman que lesiones con 5 figuras mitóticas por 50 tienen un 12% de incidencia de metástasis. Lloria *et al.*⁵⁵ mencionan que el porcentaje de malignización del leiomioma bucal es alto, comparado con la misma lesión en el tracto genital femenino.

Estudios inmunohistoquímicos y de marcadores moleculares como PCNA, bcl-2, CDK4, p53, y MDM2, sirven para corroborar la malignidad de la lesión. Además si presenta características como atipia o necrosis también debe descartarse la posible malignidad²⁸.

El diagnóstico diferencial para el leiomioma usualmente incluye otras neoplasias mesenquimatosas benignas como el fibroma, lipoma y neurofibroma; además de otras lesiones benignas de las glándulas salivales, tales como mucocelos de glándulas profundas y adenoma pleomorfo; lesiones vasculares que incluyen el linfangioma y hemangioma, granuloma piógeno y quistes de tejidos blandos, como el quiste epidermoide²⁸.

En ocasiones el diagnóstico microscópico es difícil porque la proliferación de células fusiformes tiene semejanza con otras lesiones benignas como el neurofibroma, neurilemoma, fascitis nodular, histiocitoma fibroso, y schwannoma. Aunque las tinciones especiales como la tricrómica de Masson, ácido fosfotúngstico de Mallory, y las tinciones inmunohistoquímicas, incluyendo los anticuerpos anti-actina pueden servir para la identificación de la naturaleza celular de músculo liso^{56, 57}. Hemangiopericitoma, hemangioendoteloma y lesiones hamartomatosas de contenido muscular liso, también pueden considerarse en el diagnóstico diferencial.

Asimismo, la demostración ultraestructural de miofilamentos y las tinciones inmunohistoquímicas para la identificación de filamentos intermedios de tipo desmina o actina y miosina ayudan al establecimiento del diagnóstico definitivo⁴².

Considerando que muchos de los leiomiomas se diagnostican con base en una tinción de hematoxilina y eosina y que el uso de las tinciones tricrómica de Masson y ácido fosfotúngstico son infrecuentes, se presume que el número real de leiomiomas puede ser significativamente mayor¹⁶. Oles⁵² sugirió que algunas lesiones diagnosticadas antes como angioma, fibroangioma, fibroma, neurofibroma o fibrosarcoma ahora pueden definirse como leiomiomas, por lo tanto, se cree que existen en una cantidad mayor de la que se tiene registrada. Dicho autor, en su estudio de doscientas muestras diagnosticadas como fibromas o fibromas por irritación demostró que dichas lesiones, fueron diagnosticadas correctamente, sin embargo, sería necesario realizar una investigación con un número mayor de muestras.

Tratamiento.

El tratamiento de elección es la extirpación local incluyendo tejido circundante de aspecto normal¹¹. Es interesante reportar, que a pesar de su naturaleza vascular, en la mayoría de los casos no existe sangrado profuso durante su remoción²⁸. Estos tumores benignos del músculo liso raramente recidivan una vez extirpados totalmente¹¹.

Procedimiento quirúrgico. La biopsia excisional es la técnica a seguir. Se consigue con anestesia local, a través de una incisión elíptica hecha respetando los bordes de la lesión. El nódulo se debe extirpar por disección roma, ya que por su encapsulación característica,

resulta relativamente fácil separarlo del tejido sano que lo rodea. Al no presentar un sangrado excesivo, se procede a cerrar la herida con una sutura de puntos interrumpidos de nylon 5-0.

El espécimen se debe fijar en una solución de formalina al 10% y enviar para su examen microscópico.

Leiomiomas intraóseos.

Los leiomiomas intraóseos son aún más raros, en la literatura inglesa, existen solo 9 casos localizados en la mandíbula²⁸. Además de que en diversos libros de tumores óseos no se mencionan, en una exhaustiva revisión de la literatura revela solo un solo reporte²².

El posible origen de éstos, radica en la musculatura lisa de los vasos hallados en la mandíbula y tejido embriológico heterotópico¹².

Radiográficamente, se manifiestan como una lesión radiolúcida, uni o multilocular, que puede o no estar bien definida por un borde esclerótico. La expansión de la cortical de la lámina alveolar puede ser evidente, así como la resorción de las raíces de los dientes contiguos, ya que puede tener una extensión de hasta 4 cm. En algunos casos puede confundir el diagnóstico con una lesión endoperiodontal²⁸, sin embargo en algunos casos se ha presentado crecimiento acelerado que pone en duda el diagnóstico¹².

El examen microscópico revela diversos fragmentos de tejido blando formado por fascículos entrelazados de células fusiformes, un estroma en parte amorfo y en parte colágena. Distribuidas en toda la masa tumoral, existen numerosas líneas de endotelio, espacios vasculares con paredes delgadas, algunos contienen músculo liso en sus paredes. Varias de las células fusiformes comprenden el volumen de la lesión. Presentan un núcleo prominente y elongado con terminaciones romas y su membrana se observa arrugada; y frecuentemente uno o más pequeños nucleolos basófilos. A la tinción con hematoxilina y eosina, la membrana citoplasmática es indistinguible y el citoplasma muestra una coloración rosa brillante. Fibras longitudinales delgadas pueden observarse en el citoplasma después de una tinción tricrómica de Masson o con ácido fosfotúngstico

de Mallory. Otras células fusiformes tienen apariencia parecida, excepto porque el núcleo es más puntiagudo, la membrana nuclear es lisa, y carecen de fibrillas citoplasmáticas longitudinales. Las figuras mitóticas, si se encuentran, están muy esparcidas y son de apariencia normal²².

Al igual que el LV de tejidos blandos, dos tipos principales de células se pueden observar. El primer tipo tiene un núcleo elongado con terminaciones romas y prominente nucleolo, así como numerosos filamentos longitudinales, vesículas picnócíticas adyacentes a la membrana citoplasmática. El segundo tipo se observa con un núcleo ovoide o redondo, membrana nuclear lisa y nucleolo prominente, el citoplasma tiene contenido abundante de retículo endoplásmico rugoso. Los espacios intercelulares están ocupados por numerosas fibras colágenas²².

CAPÍTULO IV. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLINICO DE LEIOMIOMA BUCAL EN LABIO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

El leiomioma se define como una neoplasia benigna derivada del músculo liso¹⁰, mientras que el 95% de ellos se localiza en el tracto genital femenino y el resto en diversos sitios incluyendo piel, tracto gastrointestinal y vejiga³³. Se ha propuesto que el 8.54% del total de los leiomiomas se ubica en la cabeza (Hachisuga *et al*²⁴ (1984), considerándose raro en la cavidad bucal. Su localización intrabucal más frecuente es el labio (26%)^{16, 22, 29}.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los leiomiomas se clasifican microscópicamente en tres tipos: el vascular (angioleiomioma), el sólido, y el epiteloide, siendo más frecuente el tipo vascular.

Según nuestra revisión de la literatura a la fecha se han publicado 152 casos de leiomioma de cavidad bucal, distribuidos de la siguiente forma, 46 en labio (30.26%), 28 en carrillo (18.42%), 27 en paladar (17.76)%, 26 en lengua (16.45%), 10 central (6.57%), 9 en encía (5.92%), 3 en piso de boca (1.97%), 2 en glándula parotídea (1.31%), 1 en glándula submandibular (0.65%) y 1 en úvula (0.65%).

Con el fin de contribuir a la mejor comprensión de esta lesión, se presenta un caso clínico de leiomioma vascular de labio superior, haciendo énfasis en la utilidad y necesidad de utilizar estudios inmunohistoquímicos para su diagnóstico definitivo.

CASO CLÍNICO

Descripción clínica.

En mayo del 2003, se presentó a consulta particular (MGS) un paciente blanco, masculino de 36 años de edad, sin antecedentes heredo-familiares ni personales relacionados o de importancia para el padecimiento actual, con la presencia de un nódulo azulado en el labio superior, de aproximadamente 7 años de evolución y sin aumento de tamaño en este lapso de tiempo. A la exploración física se observó un aumento de volumen de aproximadamente 1.5 x 1 cm., que a la palpación se identifica bien circunscrito, desplazable, indoloro y firme (Fig. 1a). Con un diagnóstico clínico de Adenoma Pleomorfo, se decide realizar biopsia excisional.

Bajo anestesia local se realizó la biopsia excisional de la lesión. El espécimen se colocó inmediatamente en formalina y posteriormente en formol amortiguado al 10% por 48 horas para su posterior fijación.

Descripción macroscópica.

Macroscópicamente se observó espécimen de 1.5 x 1.0 x 1.0 cm, color azulado, de superficie lisa brillante, blando, de forma irregular, con zonas hemorrágicas (Fig. 1c.), que al corte es sólido.

Descripción microscópica.

Microscópicamente se observa un espécimen formado por una proliferación sólida donde se identificaron dos tipos de células principales: células fusiformes y células epitelioides.

Además de numerosos espacios vasculares, como puede observarse en la figura 2-a c, dentro de un estroma de tejido conjuntivo fibroso. El primer grupo de células: células ahusadas, consiste de haces de células musculares lisas fusiformes que se disponen de

manera organizada alrededor de múltiples vasos sanguíneos de paredes engrosadas. Su citoplasma eosinófilo, carece de bordes bien definidos, y presentan núcleos elongados, pálidos, con extremos redondeados, lo que le confiere un aspecto de "puro". En la zona más alejada de los espacios vasculares, dicha organización disminuye, en tanto se aleja del espacio vascular, pueden verse células epitelioides, de forma poligonal, con núcleos más redondeados. El espacio intercelular está ocupado por material denso y amorfo.

Por otro lado, se observa el segundo grupo de células, se trata de escasas células endotelioideas. Estas células se observaron tanto limitando espacios vasculares, donde se disponen alrededor de una membrana basal en su superficie no luminal, como alejadas de los espacios vasculares, donde su forma es redondeada o poliédrica con citoplasma eosinófilo y núcleo basófilo central ya sea redondeado o poliédrico. Estas células se pueden observar agrupadas o en forma aislada.

El tumor está parcialmente cubierto por una cápsula de tejido conjuntivo fibroso denso. (figura 2-c), en ninguno de los cortes observados se identificó evidencia de malignidad.

Descripción inmunohistoquímica

Se realizaron seis tinciones con anticuerpos específicos para: vimentina, actina, Ki-67, p-53, CD34 y Bcl2 .

RESULTADOS

Como resultado de la inmunohistoquímica se obtuvo positividad en 3 de los marcadores usados: vimentina y actina, (figuras 3-a y b), lo cual confirma la naturaleza muscular de lesión y CD34, (figura 3-c), que permite una mayor información sobre el origen endotelial de algunas células.

Por lo anterior se establece el diagnóstico de leiomioma vascular de labio.

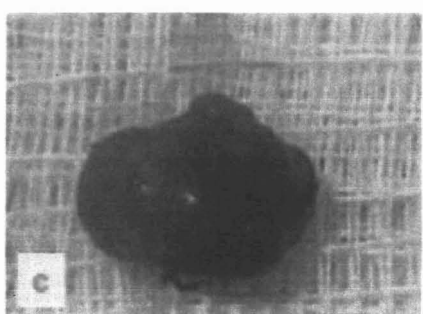


Fig. 1. Características clínicas y macroscópicas un leiomioma en labio.

- a. Aspecto clínico.** Aumento de volumen de 7 años de evolución, circunscrito, firme, desplazable e indoloro. Nótese el color azul.
- b. Procedimiento quirúrgico.** Biopsia excisional. A pesar de la naturaleza vascular de la lesión, no existió hemorragia abundante. Nótese que la lesión se encontraba bien delimitada.
- c. Descripción macroscópica.** Especimen que midió 1.5 X 1 X 1 cm. blando, de color azul, superficie lisa, brillante con zonas hemorrágicas.

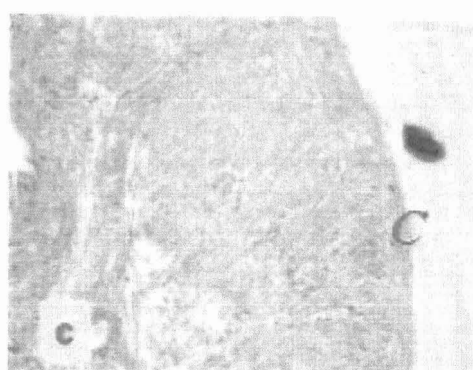
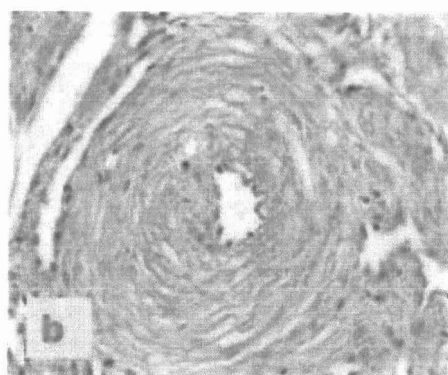
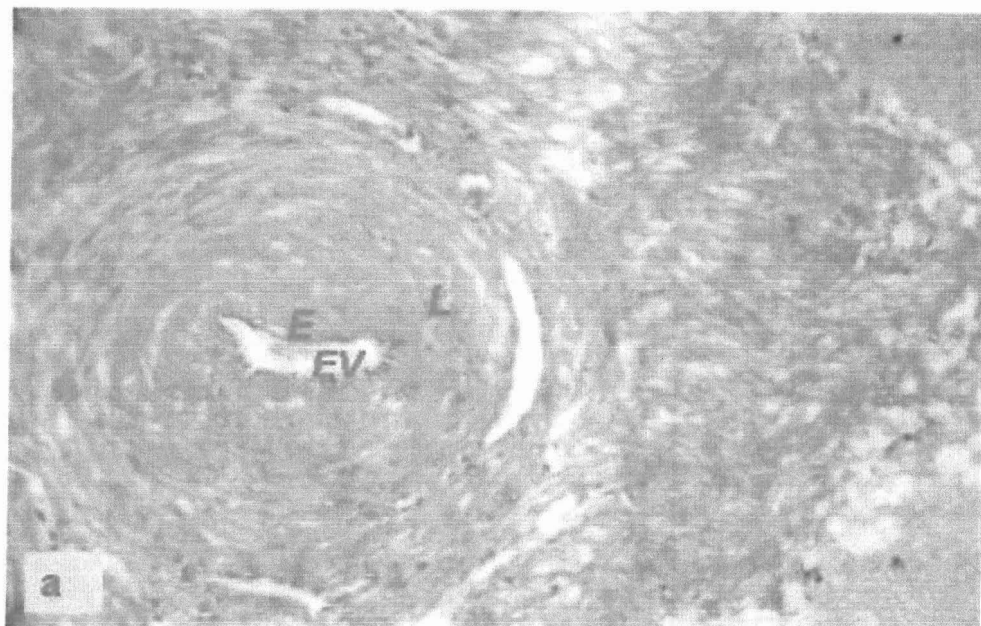


Fig. 2. Características microscópicas de la neoplasia

- a. Obsérvese la presencia de vasos sanguíneos (EV) de paredes engrosadas. Haces de células musculares lisas fusiformes (L) que se disponen de manera organizada alrededor de múltiples vasos sanguíneos. Además, señaladas con la letra E, se observan escasas células endotelioides (H&E 40X)
- b. Organización típica de LV alrededor un espacio vascular. (H&E 20X)
- c. Especímen parcialmente cubierto por una cápsula de tejido conjuntivo fibroso denso (c) (H&E 20X).

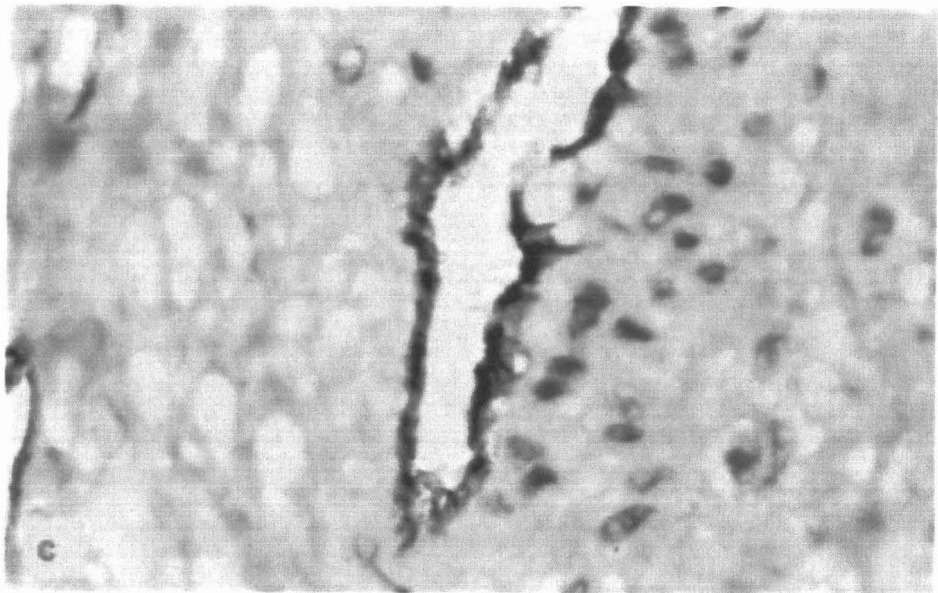
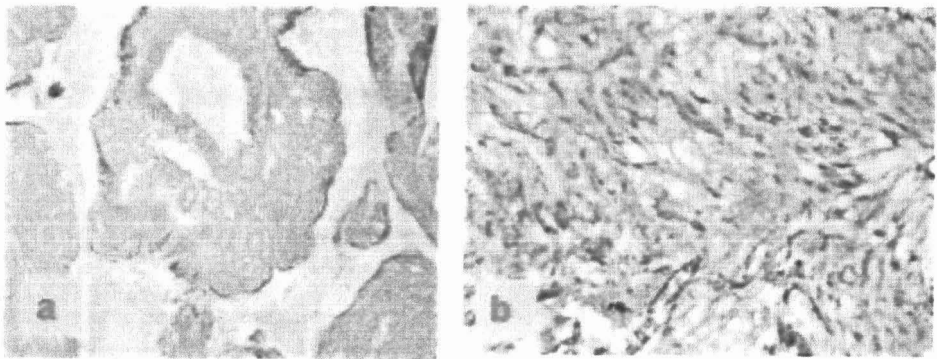


Fig. 3. Características inmunohistoquímicas positividad del caso reportado.

- a y b. Descripción inmunohistoquímica.** Tinción con anticuerpos específicos para Vimentina y Actina mostró positividad, lo que confirma la naturaleza muscular de la lesión.
- c Descripción inmunohistoquímica.** La tinción positiva con anticuerpos para CD34, demuestra la presencia la unión intercelular endotelial.

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN.

Se presenta un caso de leiomioma vascular localizado en el labio. El caso presentado es de un varón de 36 años de edad de 7 años de evolución. La edad de aparición de esta lesión es muy amplia, va desde muy temprana (dos años), hasta la novena década de la vida, sin embargo, la mayoría aparece durante la quinta década de la vida, nuestro caso de ajusta a tal situación. Se ha reportado una ligera predilección por el género masculino^{17, 19}, de la revisión de la literatura obtuvimos que el 40% de los casos se ha presentado en mujeres, el 42% en hombres y en el 18% restante no especifica el género.

En cuanto a la localización, la lesión se presenta en los labios, carrillo, paladar, lengua, introóseo, encía, piso de boca, glándulas salivales y úvula, pero casi una tercera parte de los casos se manifestó en los labios (30.33%), dentro de este grupo se encuentra nuestro caso.

Solo 4 de los 152 casos revisados en la literatura reportaron alguna manifestación dolorosa, a diferencia de nuestro caso, y el color de los leiomiomas varía según la vascularización desde el blanco, gris, rojo o azul, aunque en su mayoría han sido reportados sin cambios de color, ésto es, la mucosa que lo cubre es igual a la mucosa adyacente, el caso reportado fue de color azulado, por la gran cantidad de vasos sanguíneos que contenía y la hemocongestión que como consecuencia ocurre.

El tamaño de las lesiones puede variar desde los 0.5 cm hasta más de 3 cm, sin embargo se encuentran en su mayoría dentro de los 1 a los 2.9 cm, como el caso que reportamos.

Como histogénesis del leiomioma de la cavidad bucal se ha propuesto el músculo liso de la túnica media de las paredes de los vasos sanguíneos, conductos salivales, ocasionalmente en las papilas circunvaladas de la lengua^{10, 16, 18}, y tejido embrional ectópico^{22, 26}. En nuestro caso, considerando que el leiomioma es del tipo vascular, además de la gran vascularización que existe en los labios, concluimos que el origen debió ser la túnica media de los vasos sanguíneos.

En ocasiones el leiomioma ha sido reportado asociándolo a un trauma^{17, 21, 35, 36}. Nuestro caso no refiere antecedentes traumáticos.

Cambios mixoides y hialinos ocurren en muchos tumores como secuela de los trastornos circulatorios²⁴. Morimoto³² observó que los cambios mixoides aparecen más frecuentemente en los tumores del tipo venoso, que raramente son dolorosos, y que los cambios hialinos no ocurren muy frecuentemente en los tumores dolorosos, esto lo confirmó el estudio de Hachisuga et al.²³, además de que la trombina y hemorragias no acompañan a los tumores dolorosos. El caso aquí reportado no manifestó cambio mixoide o hialino.

El aspecto microscópico de nuestro caso concuerda con lo previamente reportado. El examen microscópico revela que los LV consisten en dos tipos de células. Las células ahusadas con un núcleo excéntrico y elongado, y las del segundo tipo, tienen una figura poligonal y núcleo oval³⁰. A gran aumento, pequeños espacios vasculares pueden ser vistos, y el endotelio se observa hiperplásico en distintas ocasiones^{24, 30}. La neoplasia demuestra crecimiento no invasivo y solo ocasionalmente se observan mitosis³⁰ aunque en el nuestro no presentaba actividad mitótica.

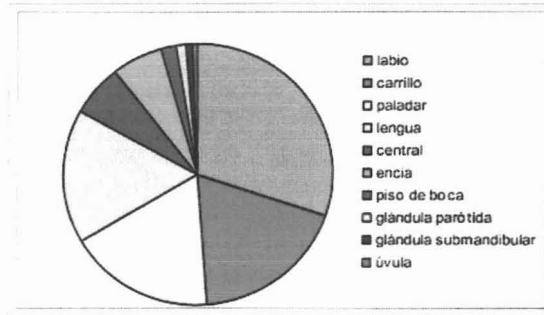
En nuestra búsqueda encontramos que solo 9 casos, además del nuestro, han sido sometidos a inmunohistoquímica. Todos reportaron positividad a actina, y los cinco casos que se les aplicaron anticuerpos específicos anti-vimentina resultaron positivos también,

lo que aclara que el origen de la lesión es muscular. Tres de cuatro casos examinados con desmina fueron positivos, el único caso sometido a anticuerpos de miosina mostró positividad, y los tres reportes positivos a mioglobina, subrayan la naturaleza del leiomioma, sin embargo, nuestro caso no se sometió a estas tinciones por considerarlo redundante. Solo uno de los ocho casos teñidos con anticuerpos anti-S100 resultó marcado, ésto probablemente porque el resto de los casos carece de fibras nerviosas, que es el sitio marcado con el anticuerpo, a diferencia del caso positivo reportado por Toida *et al.*⁴⁰.

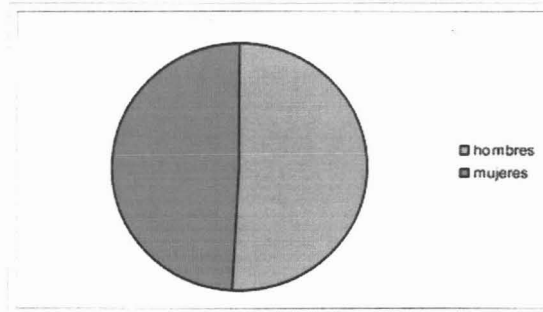
La malignidad de la neoplasia, fue descartada al proporcionarnos un resultado negativo a Ki-67 y esto está respaldado por en el caso reportado por Katou *et al.*¹², que aunque reporta débilmente positivo, presentó un índice mitótico muy bajo. Además, al contrario de lo ocurrido en el leiomiomasarcoma, las pruebas a p-53 resultaron negativas en tanto en el anterior reporte como en el nuestro. Cabe mencionar, que anteriormente no se había utilizado algún marcador específico para CD4, lo que nos indica que existe una unión intercelular normal de las células endoteliales.

Finalmente, aunque el Factor VIII (Von Willerbrand) es altamente específico en los tumores vasculares solo uno de los tres examinados fue positivo (Maeda *et al.*).

Gráfica 1. Localización de los casos de LV encontrados en la literatura.



Gráfica 2. Relación Hombre : Mujer de los casos de LV reportados a la fecha.



Gráfica 3. Incidencia de LV según la edad de los casos encontrados desde 1884.

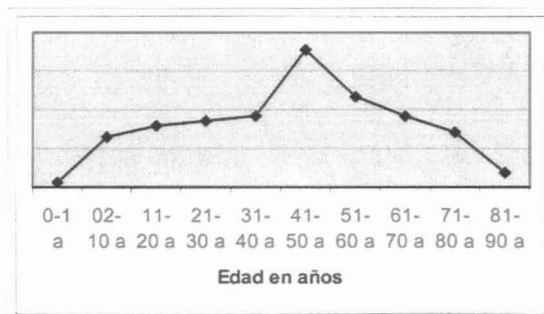


TABLA I. Relación de casos clínicos de leiomioma reportados desde 1884 hasta el 2004.

AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	EDAD <i>en años</i>	GÉNERO	LOCALIZACIÓN
Blac ⁹	1884	33	M	Lengua
Herzog ⁵⁸	1898	45-50	M	Carrillo
Fein ⁵⁹	1905	26	F	Paladar
Glas ²⁵	1905	44	M	Lengua
Sehrt ⁶⁰	1907	NE	M	Carrillo
Weil ⁶¹	1914	69	M	Úvula
Peter ⁶²	1937	40	F	Piso de boca
Stout ²⁶	1938	29, 50	M, F	Lengua
Burford et al. ⁶³	1944	32	M	Piso de boca
Abulafia y Grinspan ⁶⁴	1956	48	F	Carrillo
Itoh et al. ⁶⁵	1957	42	M	Lengua
Duhing y Ayer ⁴¹	1959	NE	NE	Labio inferior
Yannopoulos and Stout ⁶⁶	1962	4, 11	NE, F	Mucosa bucal, lengua
Kohn et al. ⁶⁷	1963	NE	NE	Paladar
Watabe y Morishima ⁶⁸	1963	NE	M	Lengua
Shigyo et al. ⁶⁹	1963	48	F	Paladar
Kist y Bhaskar ⁷⁰	1964	58	M	Paladar
Lucas ⁷¹	1964	12	M	Encía
Hagy et al. ¹⁸	1964	76	F	Labio
Bianchi ⁷²	1964	48	F	Carrillo
Bertelli ⁷³	1965	43	M	Lengua
Utz ⁷⁴	1965	29	F	Encía
Frenkel ⁷⁵	1965	13	M	Carrillo
Pettini ⁷⁶	1965	73	F	Carrillo
Nomura ⁷⁷	1966	2	F	Lengua
Merrill y Downs ⁷⁸	1967	72, 76	2 M	Lengua, carrillo
Collins y Elazy ⁷⁹	1968	56	M	Labio superior
Manhold y Doyle ⁸⁰	1968	70	F	Carrillo
Mac Donald ⁸¹	1969	11, 44	F, M	Labio superior, lengua
Garrett ⁸²	1969	65	F	Paladar
Mc Gowan y Jones ¹⁴	1969	48, 54	F, M	Labio inferior

TABLA I. Continuación.

Colangelo y Benagiono ⁸³	1969	NE	NE	Glándula parótida
Weisinger ⁸⁴	1969	59, 61	F, M	Encía, lengua
Tereyama et al. ⁸⁵	1969	39	M	Paladar
Costas y Caruchaga ⁸⁶	1970	59	F	Carrillo
Ohta et al ⁸⁷	1970	11	F	Lengua
Emori et al. ⁸⁸	1970	84	F	Carrillo
Paradrianos ⁸⁹	1971	55	F	Lengua
Brizuela et al. ⁹⁰	1972	NE	NE	Paladar
Fukaya et al ⁹¹	1972	35	F	Carrillo
Cherrick et al. ³⁸	1973	24-56	6 M, F	Lengua, paladar
Morimoto et al. ³²	1973	26-62	6 M. 2 F	Labio, carrillo, paladar
Kawai et al. ⁹²	1973	35	F	Carrillo
Gutmann et al ³⁴	1974	44 , 73	F, M	Labio, paladar
Ogina et al. ⁹³	1974	19	F	Lengua
Galili y Séller ³⁵	1975	69	F	Paladar blando
Farman ³³	1975	6-52	3 M, 2 F	Lengua, labio ,g. Subman.
Araki et al. ⁹⁴	1975	5	F	Lengua
Rhatigan y Kim ³⁶	1976	71	F	Central (mandíbula)
Gombos et al. ⁹⁵	1976	NE	NE	Piso de boca
Migita et al. ⁹⁶	1976	40	M	Encía
Shirota et al. ⁹⁷	1976	7	M	Lengua
Kelly y Harrigan ⁹⁸	1977	28	M	Lengua
Reichart y Reznik-Schuller ³⁰	1977	51	F	Carrillo
Goldblatt y Edessess ²⁴	1977	3	F	Central (mandíbula)
Ravindranathan y Heslop ⁹⁹	1978	85	M	Carrillo
Nakamura et al. ¹⁰⁰	1978	NE	NE	Paladar
Holst ¹⁰¹	1978	17	F	Central (mandíbula)
Tomita et al. ¹⁰²	1978	69	F	Labio
Kinoshita et al. ¹⁰³	1978	6, 52	2 M	Paladar
Yanagawa et al. ¹⁰⁴	1978	34	F	Lengua
Damm y Neville ¹⁷	1979	28-47	M, 2 F	Surco labial inferior
Okada et al. ¹⁰⁵	1979	52	M	Labio
Davis ¹⁰⁶	1980	62	M	Paladar
Praal. et al ¹⁰⁷	1980	18	F	Carrillo
Takasaki et al. ¹⁰⁸	1980	68	F	Encía

TABLA I. Continuación.

Shinomiya et al. ¹⁰⁹	1980	65	F	Lengua
Masuda et al. ¹¹⁰	1980	33	F	Labio
Ioannidis y Molengraft ¹¹¹	1982	72	M	Carrillo
Epivatianos et al. ²⁹	1982	47, 72	2 M	Labio, Surco bucal
Natiella et al. ²¹	1982	14-83	3M, 3F	Paladar, labio
Yamamoto et al. ¹¹²	1983	18	F	Encía
Hachisuga et al. ²³	1984	NE	17 NE	Labio, central, paladar
White et al. ¹¹³	1985	61, 69	2M	Central (mandíbula)
Svane et al. ³¹	1986	37	F	Paladar duro
Esguep et al. ¹⁹	1986	24-50	3M, 2F	Paladar, labio
Candelaria et al. ³⁹	1988	55	F	Labio superior
Maeda y Osaki ²⁰	1989	49	F	Carrillo
Raffani ¹¹⁴	1990	8 m	NE	Central (mandíbula)
Anastassov et al. ²²	1995	51	M	Labio superior
Koutlas et al. ¹³	1996	50	F	Mucosa bucal
Katou et al. ¹²	1997	24	M	Central (mandíbula)
Toida et al. ⁴⁰	2000	10	M	Labio inferior
Brooks et al. ²⁸	2002	14-75	4M, 8F	Labio, paladar, central
Lloria et al. ⁵⁵	2003	62	F	Labio
Presente caso	2004	36	M	Labio

CAPITULO VI. CONCLUSIONES.

El leiomioma bucal es una lesión rara originada de músculo liso, localizado en las paredes vasculares, conductos salivales o papilas circunvaladas de la lengua; que se presenta desde la primera hasta la novena década de la vida, con una marcada incidencia en la quinta década, con una ligera predisposición por el sexo masculino, la relación mujeres : varones es de 1:1.

El uso de inmunohistoquímica juega un papel muy valioso en la elaboración de un diagnóstico correcto, además que provee de información como el grado de malignidad o el origen de la lesión, que de otra manera sería más difícil de interpretar. Los mejores marcadores para determinar la naturaleza muscular de la lesión fueron actina, vimentina y desmina, y sugerimos el uso de Ki-67 y CD34 para valorar la malignidad del tumor.

Considerando que muchos de los leiomiomas fueron diagnosticados con base en una tinción de hematoxilina y eosina y que el uso de tinciones tricrómica de Masson y ácido fosfotungstico son infrecuentes, se presume que el número total de leiomiomas puede ser significativamente mayor¹⁶. De manera, que diversas lesiones, no solo el LV podrían haberse diagnosticado erróneamente, por lo que es necesario el uso de técnicas especiales como la inmunohistoquímica, con la finalidad de establecer un diagnóstico correcto.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kumar V, Cotran R, Robbins S. **Patología Humana**. 6ª ed. Interamericana. México, 1997.
2. Cotran R, Kumar V, Robbins S, Schoen F. **Patología Estructural y Funcional**. 5ª ed. Interamericana. Madrid, 1995.
3. Liotta LA, Kohn EC. **Invasion and metastasis**. *cp* Hollard JF et al **Cancer Medicine**, 4th ed. Baltimore. William & Wilkins. 1997.
4. Decanini H, Rodríguez L, Flores JP: **Avances Recientes en Inmunohistoquímica**. Libro electrónico.
5. Stites DP, Abba IT. **Inmunología Básica y Clínica**. 7ª ed. El Manual Moderno, 1993.
6. Kissane JM. **Anderson's Pathology**. 4a ed. Mosby, 1990.
7. Rubin E, Farber JI. **Patología**. Panamericana. México, 1992
8. Chandrasoma P. **Patología General**. El Manual Moderno. México, 1998.

9. Blanc E. **Travaux originaux.** Gaz Hebd Med. Chir 1884; 21: 611-3.
10. Shafer WG, Hine M, Levy B. **Tratado de Patología.** Interamericana. México, 1988.
11. Sapp JP, Eversole L, Wysocki G. **Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea.** Elsevier. Madrid, 1998.
12. Katou F, Andoh N, Motegi K, Nagura H. **Leiomyoma of the mandible.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84: 45-50.
13. Koutlas IG, Manuel JC. **Epitelioid leiomyoma of the oral mucosa.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 82: 670-3.
14. McGowan DA, Jones JH. **Angioma (vascular leiomyoma) of the oral cavity.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1969; 27:649-52.
15. Hanna GS, Akosa AB, Ali MH. **Vascular leiomyoma of the inferior turbinate – report of a case and review of the literature.** J Laryngol Otol 1998; 102:1159-60.
16. Baden E, Doyle JL, Lederman DA. **Leiomyoma of the oral cavity: a light microscopic and immunohistochemical study with review of the literature from 1884 to 1992.** Oral Oncol, Eur J Cancer 1994; 30B:1-7.
17. Damm DD, Neville BW. **Oral leiomyomas.** Oral Surg 1979; 47:343-8.
18. Hagy DM, Halperin V, Carroll W III. **Leiomyoma of the oral cavity.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1964; 17:748-55.
19. Esguep A, Solar M. **Oral vascular leiomyoma – report of 5 cases and review of the literature.** J Oral Med 1986; 41:126-9.
20. Maeda Y, Osaki T. **Angiomyoma of the cheek: a case report.** J Oral Maxillofac Surg 1989; 47:1090-3.

**ESTA TESIS NO SALF
DE LA BIBLIOTECA**

59

21. Natiella JR, Neiders ME, Greene GW. **Oral leiomyoma: Report of six cases and review of the literature.** J Oral Pathol 1982; 11:353-65.
22. Goldblatt I, Edeness R. **Central leiomyoma of the mandible: report of a case with ultrastructural confirmation.** Oral Surg 1997; 43:591.
23. Anastassov GE, van Damm PhA. **Angioleiomyoma of the upper lip: report of a case.** Int J Oral Maxillofac Surg 1995; 24:301-2.
24. Hachisuga T, Hashimoto H, Enjoji M. **Angioleiomyoma: a clinicopathologic reappraisal of 562 cases.** Cancer 1984; 54:126-30.
25. Glas E. **Beitrage zur pathologie der zungengruntu moren.** Wien Klim wochenschr 1905; 18:747-52.
26. Stout AP. **Leiomyoma of the oral cavity.** Am J Cancer 1936; 34:31-6.
27. Visscher JG. **Lipomas and fibrolipomas of the oral cavity.** J Maxillofac Surg 1982; 10:177-81.
28. Brooks JK, Nikitakis NG, Goodman NJ, Levy BA. **Clinicopathologic characterization of oral angioleyomiomas.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94: 221-7.
29. Epivatianos A, Trigonidis G, Papanayotou P. **Vascular leiomyoma of the oral cavity.** J Oral Maxillofac Surg 1985; 43:377-82.
30. Reichart P, Reznik-Schüller H. **The ultrastructure of an oral angiomyoma.** J Oral Pathol 1977; 6:25-34.
31. Svane TJ, Smith BR, Cosentino BJ, Fundiff EJ, Cervolo JJ. **Oral leiomyomas: review of the literature and a report of a case of a palatal angiomyoma.** J Periodontol 1986; 57:433-5.

32. Morimoto N. **Angiomyoma (vascular leiomyoma): a clinicopathologic study.** Med J Kagoshima Univ 1973; 24: 663.
33. Farman AG. **Benign smooth muscle tumors.** South Afr Med J 1975; 49:1333-40.
34. Gutmann J, Fuentes C, Balzarini MA, Sobarzo V, Vicuña R. **Angiomyoma of the oral cavity.** Oral Surg 1974; 38: 269-73.
35. Galili D, Shtever A. **Leiomyoma of the oral cavity.** J Oral Med 1974; 29: 69-71.
36. Rhatigan RM, Kim ZE. **Leiomyoma arising adjacent to a maxillary tooth socket: an intraosseous leiomyoma presenting as an odontogenic lesion.** South Afr Med J. 1976; 69: 493-4.
37. Fisher WC, Helwig EB. **Leiomyomas of the skin.** Arch Dermatol 1973; 88: 510.
38. Cherrick HM, Dunlap ChL, King OH. **Leiomyomas of the oral cavity: review of the literature and clinicopathologic study of seven cases.** Oral Surg 1973; 35: 54-66.
39. Candelaria L, Warnock G, Pankey G. **Nonpainful, smooth – surface bluish nodule on the upper lip.** JADA 1988; 117: 487-8.
40. Toida M, Koizumi H, Shimokawa K. **Painful angiomyoma of the oral cavity: report of a case and review of the literature.** J Oral Maxillofac Surg 2000; 58: 450-3.
41. Duhing JJ, Ayer JP. **Vascular leiomyoma: a study of 61 cases.** Arch Pathol 1959; 68: 424.
42. Regezi JH, Sciubba JJ. **Patología Bucal.** Interamericana. México, 1991.

43. Ferenczy A, Richart RM, Okagaki T. **A comparative ultrastructural study of leiomyosarcoma, cellular leiomyoma and leiomyoma of the uterus.** *Cancer* 1971; 28: 1004-18.
44. Bocker W, Strecker H. **Electron microscopy of uterine leiomyosarcomas.** *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975; 23: 59-67.
45. Magner D, Hill DP. **Encapsulated angiomyoma of the skin and subcutaneous tissue.** *Am J Clin Pathol* 1961; 35: 137-41.
46. Lever WF. **Histopathology of the skin**, 3a ed. JB Lippincott . Philadelphia, 1961.
47. Mulvany JN, Ostor AG, Ross I. **Difuse leiomyomatosis of the uterus.** *Histopathol* 1995; 27: 175-9.
48. Hirakawa K, Harada Y, Tatsukawa T, Nagasawa A, Fujii M. **A case of vascular leiomyoma of the larynx.** *J Laringol Otol* 1994; 108: 593-5.
49. Nilber TM, Heim S. **Uterine leiomyoma cytogenetics genes.** *Chrom Cancer* 1990; 2: 3-13.
50. Rem MS, Firedman AJ, Barbieri RL. **Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata.** *Obstet Gynecol* 1991; 77:923-6.
51. Dijke P, Hansen P, Iwata KK. **Identification of another member of the transforming growth factor type B gene family.** *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 4715-9,.
52. Oles RD. **The relation ship of oral fibromas and leiomyomas.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 844-8.
53. Thoma K, Gorlin RJ, Goldman HM. **Patología Oral.** Salvat. Barcelona, 1983.
54. Appelman H, Helwig E. **Gastric epitheloid leiomyoma and leiomyosarcoma.** *Cancer* 1976; 36: 708-28.

55. Loria M, Bagan JV, Lloria EM, Borja A, Alfonso S. **Leiomioma Oral: a propósito de un caso clínico.** *Med Oral* 2003; 8:215-9.
56. Bouquot JE, Nikai H. **Lesions of the Oral Cavity.** *En* Gnepp DR. **Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck.** Philadelphia, 2001.
57. Leung KW, Wong DY, Li WY. **Oral leiomyoma: case report.** *J Maxillofac Surg* 1990; 48: 735-8.
58. Herzog M. **A case of myoma of the skin.** *J Cutan Genito-Urin Dis* 1898; 18: 747-51.
59. Fein J. **Ein Leiomyom des Gaumers.** *Arch Laryng u Rhin* 1905; 17: 533-5.
60. Sehrt E. **Subkutane Leiomyome der Wange und ihre. Histogenise.** *Beitrklin Chir* 1907; 54: 723-34.
61. Weil I. **Ein Leiomyom der Uvula.** *Ohrenh Laryngol* 1914; 48: 1002.
62. Peter K. **Beiträge zur Pathologie und klinik der Mundhole und der Kiefe.** *Otsch Zahn-Mund and Kiefeheik* 1937;4: 412-7.
63. Burfond WN, Ackerman LV, Robinson HBG. **Leiomyoma of the tongue. Case 20.** *Am J Orthodont Oral Surg* 1944; 30: 395-7.
64. Abufalia J, Grinspan D. **Leiomiomas de la piel, con especial referencia a las formas solitarias – ensayo de clasificación anatómo clínica y citogenética.** *Arch Argentin Dermatol* 1956; 6: 1-46.
65. Itho. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gíngiva: a case and review of the Japanese literature.** *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 671-5.

66. Yannopoulos K, Stout AP. **Smooth muscle tumors in children.** *Cancer* 1962; 15: 958-71.
67. Kohn EM, Dahlin DC, Erich JB. **Primary neoplasm of the hard and soft palates and uvula.** *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1963; 38: 233-41.
68. Watabe T, Morishima T. **A rare case of leiomyoma at root of the tongue.** *Otolaryngol* 1963; 35: 147-8.
69. Shigyo. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gingiva: a case and review of the Japanese literature.** *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 671-5.
70. Kist JP, Bhaskar SN. **Leiomyoma of palate. Report of a case.** *J Oral Surg* 1964; 17: 748-55.
71. Lucas RB. **Pathology of tumors of the Oral Tissues**, 4 ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1964.
72. Bianchi HD. **Etude d'un leiomyome de la joue (a propos d'une observation tres rare).** *Hospital* 1964; 66: 1319-25.
73. Bertelli, AP. **Uncommon tumors of the tongue (lipoma and leiomyofibroma): report two cases.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 19: 771-5.
74. Utz N. **Contribution to the clinical picture and pathology of leiomyoma in the oral cavity.** *Stoma* 1965; 18: 190-2.
75. Frenkel G. **Auftrten eines Leiomyofibroangioms (glomangiomo) im Wangen- und Jochbogenbereich.** *Deutsch Zahnärztl Z* 1965; 20: 168-72.
76. Pettini P. **Su un raro caso di leiomioma della guancia.** *Ann Stomato* 1965; 14: 965-79.

77. Nomura. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gingiva: a case and review of the Japanese literature.** J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 671-5.
78. Merrill RG, Downs JR. **Oral Leiomyomas: report of two cases.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1967; 23: 438-42.
79. Collins LR, Elzay RP. **Leiomyoma of the oral cavity. Report of a case.** J Oral Surg 1968; 26: 142-4.
80. Manhold JH, Doyle JL. **Leiomyoma of the oral cavity. Repot of a case.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968; 25: 729-31.
81. Mc Donald DG. **Smooth muscle tumors of the mouth.** Br J Oral Surg 1969; 6: 107-14.
82. Garret JR. **Angiomioma of the palate. Report of a case.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1969; 27: 103-105.
83. Colangelo G, Benagiano E. **Su alcun i particolari aspetti istopatologici dei tumori angiomatici del caso orale.** Ann Stomat 1969; 18: 507-21.
84. Weisinger E, Doyle JL, Ladov MJ. **Case reports: leiomioma of the oral cavity.** J New Jersey State Dent Soc 1969; 40: 355-6.
85. Tereyama I, Nimura M. **Angioleiomyoma of the hard palate.** Hifuka no Rinsyou 1969; 11:975.
86. Costas JB, Curuchaga E. **Leiomioma de la cavidad bucal (informe de un caso).** An Esp Odontostomatol 1970; 29: 385-92.
87. Ohta. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gingiva: a case and review of the Japanese literature.** J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 671-5.

88. Emori. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gíngiva: a case and review of the Japanese literature.** J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 671-5.
89. Papadinos E. **Vascular leiomioma of the oral cavity.** Nosokom Chon 32: 406-8, 1971.
90. Brizuela AF, Lewin L, Ferrario F. **Leiomioma bilateral en paladar duro.** Trib Odonto 56: 274-5, 1972.
91. Fuyaka M, Takai K. **Leiomyoma of the oral cavity.** Jpn J Oral Surg 1972 ; 18: 112.
92. Kawai. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gíngiva: a case and review of the Japanese literature.** J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 671-5.
93. Ogina G, Morinaga F. **Leiomyoma of the tongue.** Jpn J Oral Surg 1975; 20: 225.
94. Araki. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gíngiva: a case and review of the Japanese literature.** J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 671-5.
95. Gombos F, Mazzarella G, De Rosa G. **Su di un caso di leiomioma vascolare del pavimento della bocca.** Arch Stomatol 1976; 17: 201-3.
96. Migita O, Kawano N. **Leiomioma of the lower alveolus.** Jpn J Oral Surg 1976; 24: 968.
97. Shirota. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gíngiva: a case and review of the Japanese literature.** J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 671-5.

98. Kelly DE, Harrigan WF. **Leiomyoma of the tongue: report of a case.** J Oral Surg 1977; 25: 316-8.
99. Ravidranathan N, Heslop IH. **Oral leiomyoma: a case report and review of the literature.** Br J Oral Surg 1978; 16: 93-9.
100. Nakamura H, Kanai M, Tokita M, Matsumoto Y, Seto K, Niiyama M, Sugawara S. **Two cases of angioleiomyoma of the palatal region.** Tsurimi Shikaku. 1978; 4: 123-9.
101. Holst E. **Intraoral angioleiomyom.** Tandlaegebladet 1978; 82: 580-3.
102. Tomita O, Nagai T. **Angiomioma of the upper lip: report of a case.** Jpn J Oral Surg 1978 24: 362.
103. Kinoshita Y, Kawabata M. **Leiomyoma of the oral cavity: report of two cases.** Jpn J Oral Surg 1978; 24: 1141.
104. Yanagawa J, Sato M. **Leiomioma of the tongue.** Jpn J Oral Surg 1978; 24: 1364, 1978.
105. Okada Y, Kamegama Y. **Light and electron microscopic observations of lip angioyoma.** Jpn J Oral Surg 1979; 25: 65.
106. Davis GB. **Angiomyoma of the palate.** Int J Oral Surg 1980; 9: 484-5.
107. Praal FR, Ioannides CA, van der Molengraft F. **Oral Leiomyomas.** J Maxillofac Surg 1982; 10: 229-35.
108. Takasaki K, Sasaki J. **Leiomyoma of the maxilla.** Jpn J Oral Surg 1980; 26: 529.
109. Shiromiya M, Honjov I. **Leiomyoma of the tongue.** Oto-rhino-laryngol 1980 23: 649.

110. Masuda N, Kawai K. **Leiomyoma of the lip.** Otolaryngol 1980; 52: 355.
111. Iannidis, Molengraft. *cp* Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gingiva: a case and review of the Japanese literature.** J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 671-5.
112. Yamamoto H, Takagi M, Otake Sh, Ohmori M. **Leiomyoma of the right lower gingiva: a case and review of the Japanese literature.** J Oral Maxillofac Surg 1983; 41: 671-5.
113. White DK, Selinger LR, Behr MM, Damm DD. **Primary angioleiomyoma of the mandible.** J Oral Maxillofac Surg 1985; 43: 640-4.
114. Raffaini M, Baggi MT, Bozzetti A, Sesenna E, Gabrielli M. **Mandibular leiomyoma in an infant. Report of a case.** Int J Oral Maxillofac Surg 1990; 19: 367-9.