

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



# **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

LESIONES PIGMENTADAS DE LA REGIÓN MAXILOFACIAL EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL DE LA DEPeI, DEL AÑO 2012 AL 2023.

# TRABAJO TERMINAL ESCRITO DEL PROGRAMA DE TITULACIÓN POR ALTO PROMEDIO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

PRESENTA:

GIOVANNA GUERRERO CLAVERIE

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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

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

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

# ÍNDICE

I. INTRODUCCION	1
1. GENERALIDADES	3
1.1. Los melanocitos	3
1.2 Pigmentaciones endógenas no neoplásicas	6
1.2.1 Melanosis racial o pigmentación fisiológica	6
1.2.2 Mácula melanótica	8
1.2.3 Pigmentaciones reactivas	10
1.2.3.1 Melanoacantoma	10
1.2.3.2 Melanosis post-inflamatoria	12
1.2.3.3 Melanosis del fumador	14
1.3 Pigmentaciones endógenas neoplásicas	16
1.3.1 Nevos melanocíticos	16
1.3.2 Melanoma	20
1.4 Pigmentaciones exógenas	22
1.4.1 Tatuaje por amalgama y pigmentación a cuerpo extraño	22
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
3. JUSTIFICACIÓN	26
4. OBJETIVOS	26
5. DISEÑO DE ESTUDIO	27
6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	28
8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	28
9. METODOLOGÍA	28
10. RESULTADOS	29
11. DISCUSIÓN	45
12. CONCLUSIONES	49
13. GLOSARIO	51
14. BIBLIOGRAFÍA	52

### **AGRADECIMIENTOS**

Le agradezco a Dios por permitirme culminar esta etapa de mi vida, por siempre guiarme en la adversidad, y en la fortuna, por brindarme todas las bellas oportunidades que he tenido en mi vida. Gracias a mis padres por estar en cada paso de este proceso, apoyarme y alentarme. A mis abuelos por ser mis raíces. A mis hermanos por ser mi mejor regalo. Mis bellas mascotas, que solo han traído amor y felicidad a mi vida, gracias.

Gracias totales a mi tutora, que me ha acompañado durante este paso tan importante de mi vida, gracias por su paciencia, todas sus enseñanzas académicas y personales.

Gracias a todos aquellos docentes que me han inspirado a ser una mejor persona y profesionista, gracias por amar y honrar su profesión.

A todas las personas que me aman, y que han estado para mí en mis peores y mejores momentos, gracias por ser pieza clave de este logro, gracias por llegar en el momento adecuado y permanecer a mi lado.

Gracias UNAM por brindarme educación de calidad, amistades, y oportunidades únicas, ha sido un placer estudiar aquí.

# I. INTRODUCCIÓN

Las lesiones pigmentadas constituyen uno de los grupos de lesiones más comunes en cavidad oral y piel, pueden localizarse en cualquier zona anatómica y sus características clínicas pueden variar dependiendo de su naturaleza, entre los aspectos clínicos más relevantes están su color y morfología. Estas se pueden presentar como máculas o manchas de color café, gris, negro y azul, pueden ser planas, simétricas y de bordes bien delimitados, así como lesiones exofíticas, asimétricas y de bordes mal delimitados.

Se dividen en dos grupos: pigmentaciones exógenas y pigmentaciones endógenas. Las pigmentaciones endógenas son causadas por pigmentos propios como la hemoglobina, melanina, hemosiderina, entre otras. Las pigmentaciones exógenas a su vez son causadas por reacciones a cuerpo extraño, como metales pesados, grafito, pigmentos vegetales o sustancias que hayan sido introducidas a los tejidos. 1

La etiología de las lesiones pigmentadas es multifactorial <sup>2</sup>, la expresión clínica de estas puede ser a causa de: factores genéticos, traumatismos, consumo de sustancias nocivas, medicamentos, exposición a rayos ultravioleta (UV), anticonceptivos orales, restauraciones metálicas, así como enfermedades sistémicas.

Debido a los múltiples factores que pueden ocasionar la aparición de lesiones pigmentadas, es de suma importancia realizar una buena anamnesis y exploración física, tanto intraoralmente como intraoralmente. Además, es indispensable el conocimiento del cirujano dentista sobre dichas lesiones para el correcto manejo clínico.

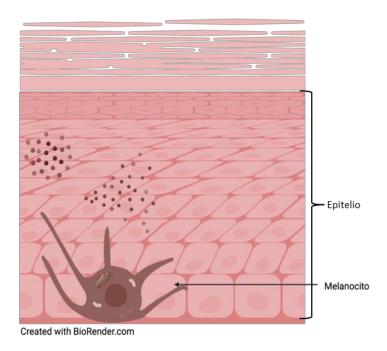
En este trabajo se realizó una revisión de la literatura de lesiones pigmentadas exógenas y endógenas, así como los subgrupos que las componen, abordándose su etiología, características clínicas, características histopatológicas, diagnóstico y tratamiento de cada una de ellas. Se realizó una revisión de 11 años en la Clínica de Medicina Bucal y Servicio de Diagnóstico Histopatológico de la DEPel, donde

se recopiló la información clínica de los pacientes, así como las características histopatológicas de aquellos individuos que fueron sometidos a estudio histopatológico.

### 1. GENERALIDADES

### 1.1 Los melanocitos

Los melanocitos son células dendríticas que poseen un cuerpo redondeado y ligeramente pigmentado del que parten numerosas prolongaciones ramificadas.<sup>3</sup> La ubicación del melanocito es en el estrato basal del epitelio escamoso estratificado y son las células productoras de pigmento de melanina. <sup>3</sup> Constituyen alrededor del 5% de las células del epitelio (Figura 1).<sup>4</sup>



**Figura 1**. Representación gráfica de la morfología y ubicación del melanocito. Imagen creada con BioRender, modificada de Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. <sup>4</sup>

### Embriología

Durante la vida embrionaria los melanocitos tienen un origen a partir del ectodermo de la cresta neural, migran como melanoblastos introduciéndose en el epitelio en desarrollo, aparecen como melanocitos durante la décimo primera semana de vida intrauterina. <sup>5, 6, 7</sup>

Después del nacimiento, dentro del epitelio se mantiene el número de melanocitos por división celular, no obstante, la cantidad de melanocitos disminuye con la edad. <sup>6, 7</sup>

### Histología

La melanina se distingue como gránulos pardo-amarillentos, en condiciones normales se encuentran en las prolongaciones y en escasa cantidad, ya que se distribuyen a los queratinocitos circundantes.<sup>7</sup> En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), los melanocitos se observan en el estrato basal, y sus núcleos se muestran alargados, rodeados por un citoplasma claro. <sup>4</sup>

En los cortes comunes, los melanocitos tienden a encogerse, ya que ellos no poseen desmosomas que les permitan unirse con las células vecinas <sup>7</sup>, sin embargo, con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se pueden identificar fácilmente por los gránulos de melanina en desarrollo y gránulos maduros presentes en el citoplasma <sup>4</sup>, también es posible demostrar la presencia de los melanocitos mediante inmunohistoquímica, con marcadores como S-100, HMB-45 y Melan A. <sup>7</sup>

### Fisiología

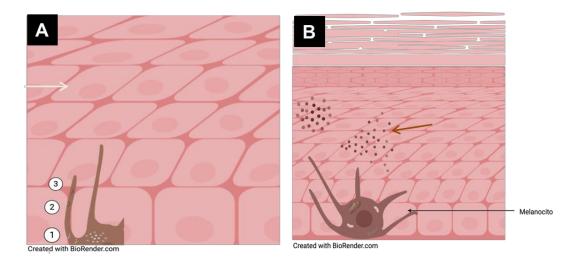
Los melanocitos generan y liberan el pigmento llamado melanina cuya función principal y la más importante es proteger al organismo contra los efectos dañinos de la radiación UV no ionizante. La melanina se produce por la oxidación de la tirosina derivando en la formación de 3-4- dihidroxifenilalanina (DOPA) por medio de la acción de la tirosinasa y la subsecuente transformación a melanina. <sup>4</sup> Estas acciones ocurren en la membrana inicialmente en estructuras llamadas premelanosomas, las cuales se derivan del aparato de Golgi. La síntesis de melanina es regulada por la acción de la hormona estimuladora de melanocitos (MSH)<sup>7, 8</sup> producida en el lóbulo anterior de la hipófisis, la cual se une al receptor de la melanocortina 1 (MC1R) en los melanocitos y a través de la cascada de señalización de la proteína G, incrementa la actividad de tirosinasa, de este modo estimulando la síntesis de melanina. <sup>4</sup>

Los premelanosomas y los melanosomas tempranos tienen menor contenido de melanina. Los premelanosomas se concentran cerca del aparato de Golgi, los melanosomas casi maduros en las bases de los procesos del melanocito y los melanosomas maduros con mayor frecuencia en los extremos de los procesos. Los melanosomas en desarrollo y su contenido de melanina se transfieren a los queratinocitos vecinos por donación pigmentaria (Figura 2). <sup>4, 7, 8</sup>

Este proceso implica la fagocitosis de las puntas de los melanocitos por parte de los queratinocitos, es un tipo de secreción citocrina porque también se fagocita una pequeña cantidad del citoplasma que rodea al melanosoma. <sup>4</sup>

Los melanosomas y su contenido se degradan en el proceso de macroautofagia con diferentes tasas dependiendo del fototipo. En individuos de piel oscura la melanina es degradada lentamente y los melanosomas permanecen discretos, en aquellos de piel clara, la melanina es degradada rápidamente. <sup>4</sup>

Debido a la complejidad de la biogénesis de la melanina, el tráfico de proteínas, movimiento de orgánulos y la interacción de célula a célula dentro de la unidad epitelio-melanina, hasta los menores cambios en el ambiente celular, puede afectar a la estructura de los melanosomas y el proceso de donación de pigmentación.<sup>4, 8</sup> Numerosos factores, tanto extrínsecos como intrínsecos son también responsables de la pigmentación de la piel, incluyendo edad y sexo, niveles hormonales variables y afinidades de sus receptores; defectos genéticos, radiación, cambios de estación y clima, así como, exposición química a toxinas y contaminantes. <sup>4, 7</sup>



**Figura 2. A)** Se muestran los premelanosomas **(1)** que participan en la síntesis de la melanina. Se produce melanina a partir de la tirosina mediante una serie de reacciones enzimáticas y su acumulación se observa en los melanosomas **(2).** Comienza la maduración, los melanosomas migran hacia los extremos de los procesos de los melanocitos. Los melanosomas maduros **(3)** contienen altas concentraciones de melanina y se acumula en los extremos de los procesos de los melanocitos. **B)** Los queratinocitos fagocitan las puntas de los melanocitos que contienen melanosomas. La melanina se transporta en forma de vesículas a los queratinocitos. Imagen creada con BioRender, modificada de Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. <sup>4</sup>

# 1.2 Pigmentaciones endógenas no neoplásicas

Las lesiones pigmentadas no neoplásicas pueden aparecer en cavidad oral por múltiples factores, su etiología puede ser: fisiológica, reactiva, idiopática o un signo de enfermedad sistémica. Si bien la función de los melanocitos en la mucosa oral es incierta, se localizan en el estrato basal y producen melanina que puede ser absorbida por las células epiteliales o por el tejido conjuntivo subyacente. Determinar la causa específica de la pigmentación en la mucosa oral, requiere de pericia y una cuidadosa evaluación clínica. <sup>2</sup>

### 1.2.1 Melanosis racial o pigmentación fisiológica

La melanosis racial es muy común y es resultado de un aumento en la producción de melanina por los melanocitos siendo más frecuente en personas de piel oscura.

#### Características clínicas

La melanosis racial clínicamente se presenta como áreas pigmentadas maculares de formas y tamaños variables, en pacientes de diversos orígenes étnicos. El color de la pigmentación puede variar desde marrón claro hasta casi negro, pudiendo aumentarse asociado a factores como la edad, hábito de tabaquismo, niveles hormonales y/o uso de medicamentos sistémicos.<sup>9, 2</sup>

Este tipo de pigmentación puede estar presente en cualquier parte de la cavidad oral, sin embargo, el sitio más común es en la encía adherida (Figura 3). Otros sitios involucrados en orden decreciente de frecuencia incluyen: la mucosa labial, piel de labios y paladar. En localizaciones no gingivales, la pigmentación tiende a tener una forma irregular con bordes menos definidos. En el dorso de la lengua, la pigmentación puede involucrar únicamente las puntas de las papilas fungiformes. <sup>2</sup>



Figura 3. Melanosis racial en la encía adherida. <sup>2</sup>

### Características histopatológicas

Cuando se examina al microscopio, la melanosis racial, muestra un aumento de melanina en el estrato basal del epitelio e incontinencia de melanina dentro de la lámina propia. <sup>2</sup>

### Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de la melanosis racial se basa en la examinación clínica y no se requiere tratamiento.<sup>2</sup>

#### 1.2.2 Mácula melanótica

La mácula melanótica es una de las pigmentaciones más comunes en cavidad oral, causada por un aumento de producción de melanina con ocasional aumento en el número de melanocitos. <sup>10</sup> Este tipo de lesión ha sido reportada en un amplio rango de edad, con una media de 42 años, con predilección en mujeres. <sup>2,</sup>

#### Características clínicas

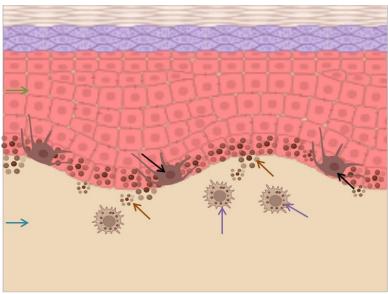
La mácula melanótica se presenta como una lesión solitaria, bien definida, uniformemente pigmentada y plana, que varía de color canela a marrón (Figura 4). Las lesiones varían desde 0.1 a 2 cm, sin embargo, la gran mayoría son menores a 1 cm. <sup>2</sup> La localización más común es en labios.<sup>9</sup> Las lesiones son generalmente asintomáticas, incluso muchos pacientes no son conscientes de su presencia, mientras que otros refieren un tiempo de evolución de semanas a años.



**Figura 4.** Mácula melanótica, en el labio inferior, correspondiente a una lesión pequeña, solitaria, bien circunscrita de color café. <sup>12</sup>

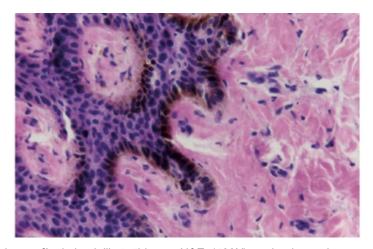
### Características histopatológicas

Se caracteriza por una mayor producción *in situ* de melanina por melanocitos basales con características morfológicas normales, la melanina es también observada en melanófagos en la porción superior de la lámina propia. <sup>9</sup> (Figura 5 y 6).



Created with BioRender.com

**Figura 5.** Representación gráfica de las características histopatológicas de la mácula melanótica. Epitelio (flecha verde), tejido conjuntivo (flecha azul), melanocitos en el estrato basal del epitelio (flecha negra), incontinencia pigmentaria (flecha café), melanófagos (flecha morada). Imagen creada con BioRender.



**Figura 6.** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (400X) en donde se observa un incremento de producción de melanina en el estrato basal del epitelio. <sup>12</sup>

### Diagnóstico y tratamiento

Generalmente para obtener un diagnóstico certero es recomendado realizar una biopsia incisional para distinguir esta lesión de otras lesiones orales melanocíticas.<sup>9</sup>

No es necesario ningún tratamiento adicional una vez que se ha realizado un diagnóstico histopatológico de mácula melanótica. <sup>2</sup>

# 1.2.3 Pigmentaciones reactivas

Son lesiones endógenas frecuentes en las que la causa-efecto es evidente ya que pueden ser causadas por traumatismos, irritación constante, radiación, quimioterapia, etc.

#### 1.2.3.1 Melanoacantoma

El melanoacantoma oral es raro, siendo de color café-negro, usualmente asintomático, de repentina aparición y rápido crecimiento. Es encontrado por ser secundario a un trauma tisular y es de naturaleza autolimitada. En la literatura, el 75% de los casos notificados se etiquetan como reactivos. <sup>13</sup>

#### Características clínicas

El melanoacantoma oral es una lesión pigmentada benigna, rara, caracterizada clínicamente por la aparición repentina y rápido crecimiento de una lesión macular de color marrón oscuro. <sup>14</sup> (Figura 7). El sitio más involucrado es la mucosa yugal, sin embargo, estas lesiones han sido reportadas en labio, paladar y en encía.<sup>9</sup>

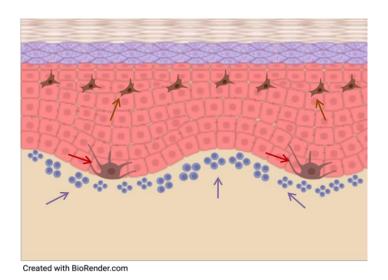


Figura 7. Mácula plana de color café obscuro en la mucosa yugal. 14

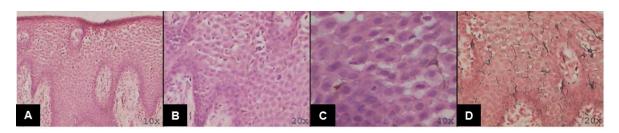
### Características histopatológicas

Microscópicamente se observan melanocitos dendríticos en el estrato espinoso, claramente definidos y contenidos en un epitelio acantósico (Figura 8 y 9). <sup>13</sup> Estudios inmunohistoquímicos son de gran utilidad para el diagnóstico de esta entidad, ya que revelan inmunorreactividad nuclear y citoplasmática difusa de los melanocitos detríticos con la proteína S-100, también pueden llegar a exhibir reactividad citoplasmática moderada con HMB-45. <sup>9</sup>

La presencia de infiltrado inflamatorio puede ser observado por debajo del estrato basal del epitelio, respaldando una etiología reactiva.<sup>2</sup>



**Figura 8**. Representación gráfica de las características histopatológicas del melanoacantoma. Melanocitos inmersos en el estrato espinoso del epitelio (flecha café), melanocitos en el estrato basal del epitelio (flecha roja) y macrófagos (flecha morada). Imagen creada con BioRender.

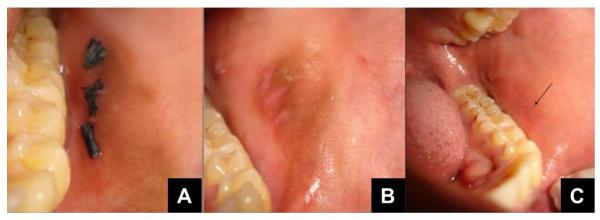


**Figura 9.** Fotomicrografías de laminillas teñidas con H&E (A, B, C), se observa epitelio estratificado no queratinizado que presenta acantosis y numerosos melanocitos dendríticos en todo el espesor del epitelio. En la fotomicrografía (D) de laminilla teñida con Fontana Masson revela numerosos melanocitos en el epitelio.<sup>14</sup>

### Diagnóstico y tratamiento

Debido a la naturaleza progresiva de esta afección, es necesaria una biopsia incisional para descartar un melanoma oral. <sup>11</sup>

El melanoacantoma oral es una entidad benigna sin ningún tipo de riesgo conocido para transformación maligna, por lo que una vez que se diagnostica se sugiere únicamente vigilancia, ya que es frecuente observar una regresión clínica de la misma, posterior a la biopsia incisional (Figura 10). Si se desea tratamiento, la lesión puede extirparse quirúrgicamente con márgenes negativos. <sup>13</sup>



**Figura 10.** Fotografías clínicas posteriores a biopsia incisional. Seguimiento de la lesión después de una semana (A), después de dos semanas (B), después de dos meses (C). <sup>14</sup>

# 1.2.3.2 Melanosis post-inflamatoria

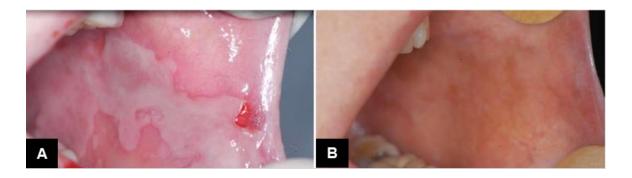
Este tipo de pigmentación se define como una hipermelanosis reactiva del epitelio y/o en el tejido conjuntivo. <sup>11</sup>

Está entidad está asociada a enfermedades inflamatorias de la mucosa oral como; liquen plano oral (LPO) (Figura 11), pénfigo y penfigoide. <sup>9</sup>

#### Características clínicas

En las lesiones asociadas a liquen plano oral se pueden observar múltiples áreas pigmentadas de color café-negro adyacentes a lesiones reticulares, erosivas o

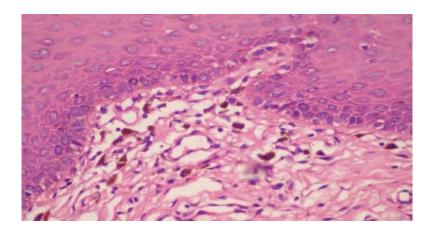
vesiculares. <sup>9</sup> La pigmentación corresponderá a la distribución de la inflamación original. <sup>15</sup>



**Figura 11. A)** Lesiones ulcerativas en mucosa yugal en paciente afectado por LPO. **B)** Fotografía posterior a la resolución de la inflamación. <sup>15</sup>

# Características histopatológicas.

Microscópicamente se observa incremento en la producción de melanina por los melanocitos y acumulación de melanina en melanófagos en la superficie del tejido conjuntivo (Figura 12).<sup>9</sup>



**Figura 12.** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (400X). Se observan melanófagos en la superficie del tejido conjuntivo. <sup>15</sup>

### Diagnóstico y tratamiento.

El diagnóstico es clínico, no obstante, la biopsia puede ser de utilidad. En caso de sospecha de enfermedades sistémicas se deben realizar estudios de laboratorio complementarios. <sup>16</sup>

El tratamiento dependerá del diagnóstico emitido y el primer paso es el tratamiento del trastorno inflamatorio causante si todavía está activo. A menudo se requiere un tratamiento que dure meses o años, la educación del paciente debe establecer la expectativa de que la mejoría de la hipermelanosis es lenta y las recurrencias son comunes. <sup>16</sup>

#### 1.2.3.3 Melanosis del fumador.

La melanosis del fumador es una condición rara, de naturaleza reactiva, como resultado del aumento de pigmentación en la mucosa oral, causada por fumar cigarrillos o pipa. Se piensa que este proceso es resultado ya sea de los químicos que contiene el cigarrillo, o que el calor producido por el cigarrillo sea el causal de estimular a los melanocitos logrando un aumento en la producción de melanina. <sup>2</sup> Esta condición ocurre frecuentemente en adultos y ha sido reportada en el 21 al 30% de los fumadores. Las mujeres comúnmente son más afectadas, algunos autores sugieren que es posible que exista una asociación con los niveles hormonales. <sup>2</sup>

#### Características clínicas.

Clínicamente están presentes múltiples máculas de color café claro u oscuro dependiendo de la duración y cantidad de tabaco fumado (Figura 13). La localización más común es en la encía mandibular anterior, sin embargo, la mucosa yugal, labios, paladar duro y lengua pueden ser afectadas.<sup>2, 17</sup>



**Figura 13.** Melanosis del fumador caracterizada por máculas de color café claro en la encía adherida mandibular. <sup>2</sup>

### Características histopatológicas

Microscópicamente la producción de melanina puede ser observada en el estrato basal del epitelio, se puede identificar melanina, melanófagos e incontinencia pigmentaria en la superficie del tejido conjuntivo. La histopatología de la melanosis del fumador es idéntica a la melanosis racial por lo que es necesaria la correlación clínica. <sup>2, 17</sup>

### Diagnóstico y tratamiento

Para lograr un diagnóstico certero es necesario conocer la historia clínica y antecedentes de tabaquismo, sin embargo, si una lesión es elevada y aparece en un sitio inusual, es necesaria una biopsia para descartar melanoma. <sup>2</sup>

Esta condición no requiere de tratamiento, no obstante, se sugiere hacerle conocer al paciente los riesgos para la salud asociados con el tabaquismo. Dejar de fumar puede resultar en la desaparición gradual de las áreas pigmentadas. Para aquellos pacientes que les preocupe la cuestión estética, la extirpación quirúrgica o ablación con láser puede resolver las áreas pigmentadas, cabe mencionar que la pigmentación puede reaparecer si el hábito persiste. <sup>2</sup>

### 1.3 Pigmentaciones endógenas neoplásicas

Las mutaciones genéticas neoplásicas somáticas y las mutaciones seleccionadas de la línea germinal que desregulan la homeostasis y la proliferación de los melanocitos pueden promover la formación de una variedad de tumores melanocíticos benignos y malignos. Por regla general, las neoplasias benignas de linaje melanocítico se denominan "nevos melanocíticos" y las malignas "melanomas". Los tumores anteriormente mencionados se pueden presentar en sitios cutáneos y mucosos como lesiones de color café, negro o gris. <sup>17, 18</sup>

#### 1.3.1 Nevos melanocíticos

En cavidad oral los nevos melanocíticos más comunes son; el nevo intramucoso, seguido del nevo azul, por otra parte es menos frecuente observar el nevo de unión y nevo compuesto. <sup>18</sup>

Algunos nevos no presentan ninguna evidencia de pigmentación clínica y cualquier sitio de la mucosa puede estar afectado. 11, 17

#### Características clínicas

Las lesiones son típicamente asintomáticas y pueden ser pequeñas, solitarias, cafés o azules, bien circunscritas como nódulos o máculas. Cualquier sitio de la mucosa puede estar afectado, pero el paladar duro, encía, mucosa yugal y labial son los sitios más frecuentes (Figura 14). <sup>17</sup>

**Nevo de unión**: Suele aparecer en pacientes jóvenes, es discreto, en forma de mácula de color uniforme, marrón o gris, de un diámetro aproximado de <0.5 cm. 18

**Nevo compuesto:** Discreto, se pueden presentar como máculas pigmentadas uniformes y/o elevadas en forma de cúpula, de un diámetro aproximado de <0.5 cm. <sup>18</sup>

**Nevo intramucoso/intradérmico:** Discreto, uniformemente pigmentado o no pigmentado, en nódulos en forma de cúpula o cerebriforme, de un diámetro aproximado de <0.5 - 1 cm. <sup>18</sup>

**Nevo azul:** Discreto, puede aparecer como mácula o de nódulo en forma de cúpula con una pigmentación azul-negra de un diámetro aproximado de <0.5 cm. 18

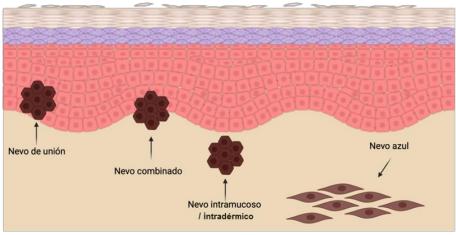
Nevo de unión	Nevo compuesto	Nevo intramucoso	Nevo azul
Α	В	С	D

**Figura 14. A) Nevo de unión.** Se muestra una mácula pequeña de color café oscuro en paladar duro. <sup>18</sup> **B) Nevo compuesto**. Se muestra mácula de color café oscuro en mucosa labial. <sup>18</sup> **C) Nevo intramucoso**. Nódulo pigmentado en mucosa yugal. <sup>19</sup> **D) Nevo azul.** Pigmentación elevada de color azul en paladar duro. <sup>20</sup>

### Características histopatológicas

Las células nevicas son morfológicamente y biológicamente diferentes a los melanocitos localizados en el estrato basal del epitelio. Las células nevicas tienden a ser redondas, ovoides o ahusadas mientras que en la capa basal, los melanocitos son de apariencia dendrítica. <sup>17</sup>

Las diferencias histopatológicas entre las variantes de nevos se relacionan con la localización de las células nevicas en el tejido conjuntivo. <sup>21</sup>(Figura 15).



Created with BioRender.com

**Figura 15.** Representación gráfica de las características histopatológicas de los nevos melanocíticos. Imagen creada por BioRender. Modificada de Oral compound nevus. Dermatol Online <sup>21</sup>

**Nevo de unión:** Se muestran tecas, algunos melanocitos pueden tener un aspecto lentiginoso. <sup>18</sup> Los nevocitos se observan típicamente redondos o poligonales, al igual que sus núcleos (Figura 15y 16). <sup>18</sup>

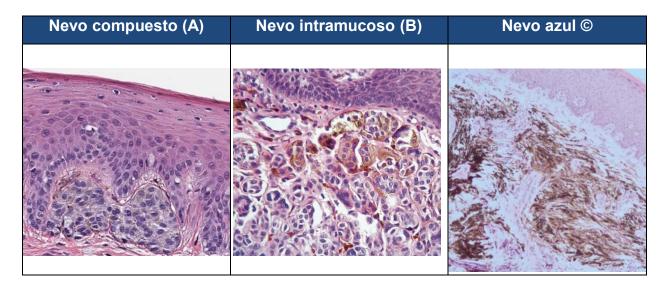
**Nevo compuesto:** Los nevocitos se encuentran en la capa basal del epitelio, así como, en la superficie del tejido conjuntivo (Fig.15 y 16). <sup>22</sup> También el nevo melanocítico compuesto puede presentar una corrugación superficial, hiperqueratosis y fibrosis del estroma que se correlaciona con su apariencia clínica elevada. <sup>18</sup>

**Nevo intramucoso/intradérmico:** Frecuentemente el nevo intramucoso/intradérmico representa el estado final de la maduración de los nevocitos. Las tecas nevocíticas están bien delimitadas y rodeadas de una densa fibrosis y se correlaciona con su aspecto clínico nodular o papular. Ocasionalmente se observa una calcificación en regiones de fibrosis y folículos pilosos destruidos. Las células de nevocitos localizadas a mayor profundidad desarrollan una morfología de células fusiformes/ahusadas y se asemejan a las células de Schwann con citoplasma pálido y núcleos ondulados (Figura 15y 16).<sup>18</sup>

Las glándulas salivales pueden estar envueltas por nevocitos. Independientemente de las diferencias de localización y disposición, es esencial notar que los nevocitos son similares a los melanocitos y tienen morfología nuclear similar, organelos idénticos y sistema de enzimas. <sup>18</sup>

**Nevo azul:** Al igual que los nevos congénitos se originan de una proliferación oncogénica de melanocitos que no están a asociados al epitelio. <sup>18</sup>

El nevo azul es caracterizado por una proliferación dendrítica, ovoide, ahusada o epitelioide de melanocitos dentro del tejido conjuntivo. La proliferación de nevocitos es típicamente observada en el tejido submucoso. Es común observar en este tipo de nevos, proliferaciones de nevocitos pequeños y de forma ahusada con núcleos alargados, es evidente una fibrosis perinevocitaria prominente (Figura 15 y 16).<sup>18</sup>



**Figura 16. A) Nevo compuesto.** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E. Se observan nevocitos en el estrato basal del epitelio, así como, en la superficie del tejido conjuntivo. <sup>18</sup> **B) Nevo intramucoso.** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (200X). Se observan nevocitos inmersos en el tejido conjuntivo. **C) Nevo azul.** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X). Se observan nevocitos inmersos profundamente en el tejido conjuntivo de forma ahusada. <sup>20</sup>

### Diagnóstico y tratamiento

Debido a que el diagnóstico diferencial de las lesiones pigmentadas focales incluye el melanoma maligno, se requiere la realización de una biopsia para emitir un diagnóstico preciso de un nevo melanocítico. <sup>17</sup>

No obstante, la extirpación quirúrgica conservadora es el tratamiento de elección para estas lesiones orales. <sup>17</sup>

#### 1.3.2 Melanoma

El melanoma es un cáncer que surge de melanocitos malignos, este tipo de cáncer muestra un peor pronóstico en mucosas, incluyendo la cavidad oral, la edad de presentación es después de los 30 años con una predilección en hombres.<sup>17</sup> El melanoma se manifiesta en cualquier grupo étnico, sin embargo, existe una alta incidencia en personas asiáticas, la localización más frecuente es en paladar duro. <sup>17</sup>, <sup>18</sup>

#### Características clínicas

La presentación más común del melanoma es descrita como una mácula, placa o aumento de volumen de color café, azul oscuro o negro, algunas veces con eritema o ulceración. (Figura 17) Sin embargo, puede presentarse carente de pigmento. <sup>23</sup> Algunos signos y síntomas no específicos, pueden incluir; ulceración, dolor, parestesia, movilidad dental o exfoliación espontánea, resorción radicular y pérdida de hueso. En algunos casos los pacientes pueden ser asintomáticos. <sup>17</sup>

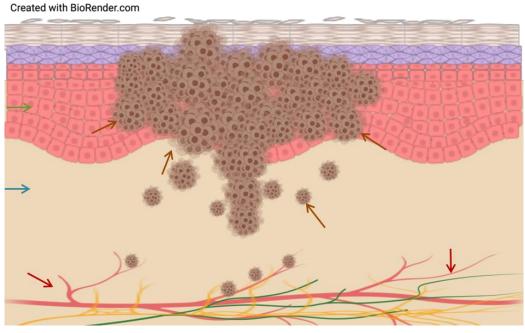


Figura 17. Melanoma oral que compromete a la mucosa yugal, labial y reborde alveolar de lado derecho.<sup>23</sup>

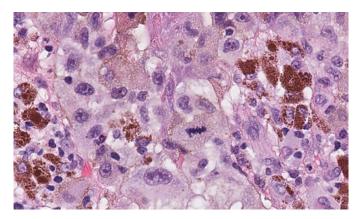
### Características histopatológicas

Microscópicamente se pueden observar dos fases; crecimiento radial (horizontal) y crecimiento invasivo (vertical) (Figura18). El crecimiento radial es caracterizado por invadir el epitelio lateralmente y superiormente (pagetoide) por melanocitos neoplásicos, citológicamente anormales y pleomórficos. 18, 23

La fase de crecimiento vertical del melanoma se caracteriza por láminas infiltrantes y células tumorales no cohesivas unicelulares que pueden ser medianas a grandes, poliédricas, fusiformes, redondas, pleomórficas, epitelioides, microcíticas o con diferente morfología. La desmoplasia estromal relacionada con el tumor y los infiltrados inflamatorios crónicos con predominio linfocitario a menudo son evidentes (Figura 19). <sup>18, 23</sup>



**Figura 18.** Representación gráfica de las características histopatológicas del melanoma oral. Epitelio (flecha verde), tejido conjuntivo (flecha azul), células tumorales (flecha café), representación de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios (flecha roja). Imagen creada en BioRender.



**Figura 19.** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E. Se observan múltiples células pigmentadas de color café oscuro, de morfología diversa, inmersas en tejido conjuntivo. <sup>18</sup>

### Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se determina con una biopsia incisional utilizando tinción de H&E, al igual que realizando inmunohistoquímica, pudiéndose utilizar los siguientes marcadores; S-100, HMB-45 y Melan-A, utilizados para confirmar el diagnóstico de melanoma. <sup>23</sup>

Una vez diagnosticado, el siguiente paso es determinar si la lesión representa una neoplasia primaria o representa metástasis de un sitio distante. <sup>17</sup>

El tratamiento del melanoma es aún controversial, debido a que no hay un consenso sobre el mejor abordaje terapéutico, sin embargo, la cirugía sigue siendo la modalidad principal de tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia adicionales en algunos pacientes para prevenir la recurrencia y metástasis. Cabe mencionar que en algunos pacientes que han recibido tratamientos quirúrgicos agresivos y tratamientos multimodales el pronóstico empeora. <sup>17, 23</sup>

# 1.4 Pigmentaciones exógenas

### 1.4.1 Tatuaje por amalgama y pigmentación a cuerpo extraño

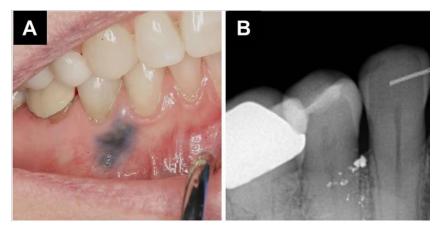
La pigmentación de la mucosa puede ser ocasionada gracias la implantación accidental o intencional de materiales extraños, como los son; amalgama dental,

pigmentos por tatuajes o grafito. La más común es la implantación de amalgama no intencionada, conocida como tatuaje por amalgama. Esto puede ocurrir al momento de colocar la amalgama o de removerla. <sup>2, 17</sup>

### Características clínicas

Se pueden observar pigmentaciones planas de color gris, azul o negro, indoloras, que puede tener bordes bien definidos, irregulares o difusos, la gran mayoría de estas pigmentaciones tienen un diámetro aproximado de 6 mm o menos, sin embargo, puede existir un agrandamiento, reabsorción del hueso y corrosión. La localización más común es la encía o la mucosa alveolar (Figura 20 A), no obstante sitios como la mucosa bucal y piso de boca pueden verse afectados.

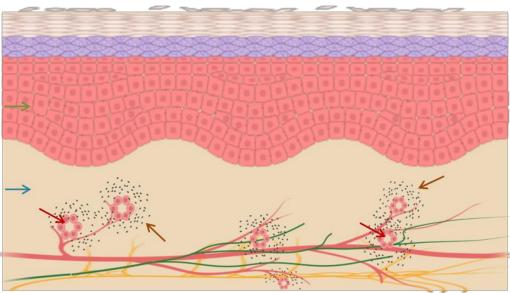
En el caso de pigmentación por amalgama, podemos observar hallazgos radiográficos de fragmentos metálicos (Figura 20 B). <sup>2, 9, 11</sup>



**Figura 20. A)** Mácula grisácea, de bordes irregulares correspondiente a tatuaje por amalgama. **B)** Se observa una radiografía, con zonas radiopacas, correspondientes a fragmentos metálicos. <sup>2</sup>

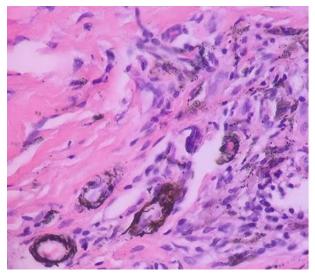
### Características histopatológicas

Microscópicamente se ve material fibrilar o granular pigmentado dentro del tejido conjuntivo dicho material se puede observar perivascularmente con poca o nula respuesta inflamatoria (Figura 21 y 22). <sup>9</sup>



Created with BioRender.com

**Figura 21**. Representación gráfica de características histopatológicas de pigmentaciones exógenas. Epitelio (flecha verde), tejido conjuntivo (flecha azul) pigmentación granular (flecha café) alrededor de vasos sanguíneos (flecha roja). Imagen creada con BioRender.



**Figura 22**. Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E. Se observa material fibrilar y granular pigmentado alrededor de fibras reticulares y de pequeños vasos sanguíneos. <sup>2</sup>

### Diagnóstico y tratamiento

Este tipo de lesión pigmentada puede ser diagnosticada de forma clínica y radiográfica, en dado caso de que no pudiera ser diagnosticada por el clínico, será necesario realizar una biopsia incisional. <sup>2</sup>

No es necesario tratamiento para este tipo de lesiones, no obstante, para mejorar la apariencia estética de lesiones más extensas pueden tratarse con escisión quirúrgica e injerto gingival. <sup>2</sup>

### 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En algunas ocasiones los odontólogos de práctica general pueden tener dificultades para diagnosticar de forma correcta lesiones pigmentadas de diferente naturaleza, lo que puede impactar negativamente en el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Además, durante la búsqueda bibliográfica no se encontraron registros de estudios previos donde se reporte la incidencia de lesiones pigmentadas en población mexicana, y aunque existen series de casos las características de éstas son muy específicas, por lo que los resultados no pueden generalizarse.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Es por ello que el propósito de este trabajo es ampliar el conocimiento existente sobre las lesiones pigmentadas más frecuentes en la región maxilofacial, realizando una amplia revisión de la literatura, así como, la descripción de los casos clínicos e histopatológicos atendidos en el Departamento de Patología y Medicina Bucal de la DEPel, como apoyo para odontólogos de práctica general en el diagnóstico y tratamiento, contribuyendo a la calidad de vida de los pacientes con este tipo de lesiones. Cabe mencionar que, al realizar este trabajo podremos tener un registro más detallado sobre las lesiones pigmentadas más frecuentes en la región maxilofacial en población mexicana.

#### 4. OBJETIVOS

# **Objetivo general**

El objetivo general de este trabajo es realizar una búsqueda de casos de lesiones pigmentadas de pacientes atendidos en la Clínica de Medicina Bucal, así como, en el Servicio de Diagnóstico Histopatológico para identificar las lesiones más

frecuentes en población mexicana, así mismo, las características clínicas e histopatológicas.

### Objetivos específicos

Identificar los casos en el Departamento de Patología y Medicina Bucal de la DEPel de:

- Pigmentaciones endógenas no neoplásicas incluyendo pigmentaciones reactivas.
- Pigmentaciones endógenas neoplásicas.
- Pigmentaciones exógenas.

### 5. DISEÑO DE ESTUDIO.

Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

# 6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Casos de pacientes atendidos en la Clínica de Medicina Bucal durante el periodo comprendido de enero del 2012 a mayo del 2023, con diagnóstico clínico de lesión pigmentada endógena y exógena.
- Los casos que contarán con expedientes clínicos e información clínica completa.
- Casos con registro fotográfico clínico en el archivo de la Clínica de Medicina Bucal de la DEPel.
- Para los casos que se les realizó biopsia escisional o incisional, que contarán con laminillas teñidas con H&E y/o bloques de parafina para su revisión y confirmación del diagnóstico.

# 7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

 Se excluyeron casos con diagnóstico de melanosis racial, melanosis del fumador y/o casos de pigmentaciones múltiples con sospecha de enfermedades o síndromes.

# 8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

El presente estudio se considera SIN RIESGO. Además, se garantiza la confidencialidad de los datos personales de los pacientes; cabe mencionar que durante su desarrollo no se contactó al paciente o a sus familiares. Además, se declara que no existen conflictos de interés.

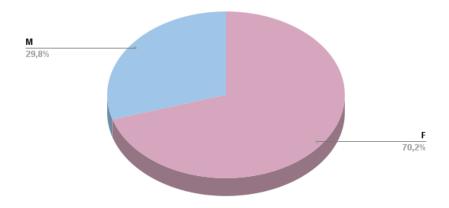
### 9. METODOLOGÍA

- 1. Se realizó una revisión de expedientes en la Clínica de Medicina Bucal, extrayéndose de estos la siguiente información; nombre, edad, sexo, localización, descripción clínica, si fueron o no sometidos a biopsia e identificando el folio de estudio histopatológico correspondiente.
- 2. Se realizó la búsqueda del registro fotográfico de cada caso en el archivo de la Clínica de Medicina Bucal.
- 3. En el Servicio de Diagnóstico Histopatológico se realizó la búsqueda en el archivo de laminillas y bloques de parafina para llevar a cabo la revisión de los casos con el apoyo de una patóloga bucal para corroborar los diagnósticos. En aquellos casos con discrepancia diagnóstica, se revisaron por una segunda patóloga.

- **4.** Aquellas laminillas que se encontraban en mal estado o no fueron ubicadas dentro del archivo, se solicitó su reposición a partir de los cubos de parafina localizados en el mismo.
- **5.** Una vez corroborados los diagnósticos histopatológicos, se agruparon las lesiones por entidad; a) pigmentaciones endógenas no neoplásicas. b) pigmentaciones endógenas neoplásicas. c) pigmentaciones exógenas.
- **6.** Se creó una base de datos ex profeso en Excel para recopilar los datos antes mencionados, para su posterior análisis estadístico.

### 10. RESULTADOS

De un total de 4880 pacientes que acudieron a la Clínica de Medicina Bucal de la DEPel, entre enero del 2012 a mayo del 2023, 160 presentaron lesiones pigmentadas, de los cuales 141 cumplieron con los criterios de inclusión (3%) presentaron lesiones pigmentadas en la región maxilofacial, de los cuales 99 correspondieron al sexo femenino y 42 al sexo masculino (Gráfica. 1). A continuación se describen los resultados por grupo de lesión.

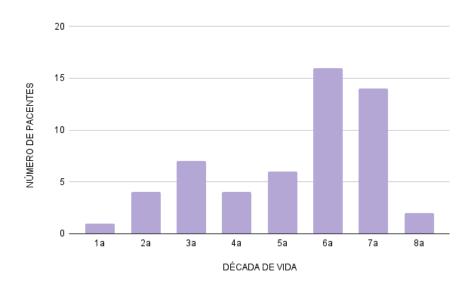


Gráfica 1. Distribución entre sexos en lesiones pigmentadas.

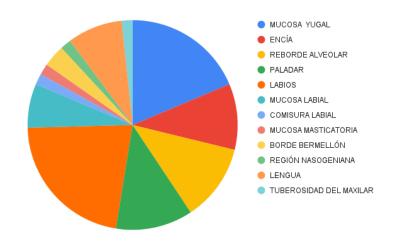
## PIGMENTACIONES ENDÓGENAS NO NEOPLÁSICAS

### Máculas melanóticas.

En 54 pacientes se identificaron máculas melanóticas, observándose con mayor frecuencia entre la 6ª y 7ª décadas de vida (Gráfica. 2), 14 localizadas en labio, seguido de mucosa yugal, paladar, lengua y mucosa labial (Gráfica. 3), 66.7% correspondieron al sexo femenino.



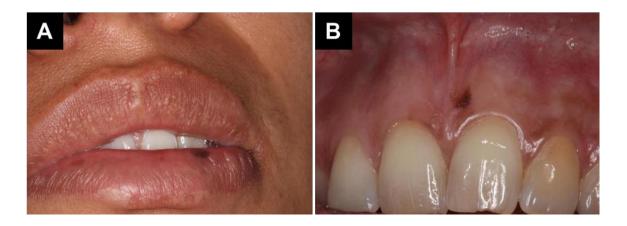
**Gráfica 2.** Distribución por década de vida de máculas melanóticas.



Gráfica 3. Localización de máculas melanóticas.

El tamaño promedio de las lesiones fue de 0.46 cm, la mayoría de los casos presentaron bordes bien delimitados, fueron lesiones planas, de color café y consistencia semejante a la mucosa oral. El tratamiento de elección fue seguimiento y vigilancia.

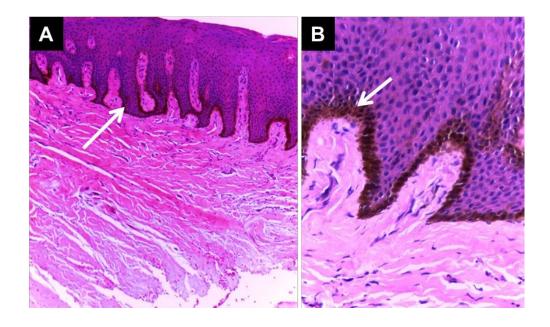
En 11 casos que presentaron color heterogéneo y/o bordes irregulares se optó por realizar biopsia escisional o incisional. En la tabla 1 se describen las principales características histopatológicas.



**Figura 23**. **A)** Se observa mácula melanótica en labio inferior de lado izquierdo, color café oscuro, lisa y de bordes regulares, de 20 años de evolución. **B)** Mácula melanótica en encía, color café oscuro, bordes irregulares y superficie lisa, con tiempo de evolución desconocido.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	NÚMERO DE CASOS
Presencia de melanina en el estrato basal del epitelio	11
Incontinencia pigmentaria en el tejido conjuntivo	9
Melanófagos	7

Tabla 1. Características histopatológicas de máculas melanóticas.

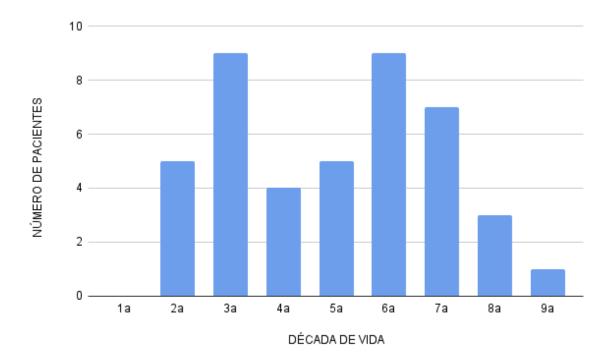


**Figura 24. A)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X) correspondiente a mácula melanótica Se identifica pigmento de melanina a lo largo del estrato basal del epitelio. **B)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (400X) se observa a mayor detalle un incremento de melanina (flecha blanca).

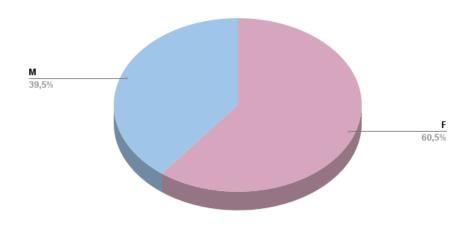
# PIGMENTACIONES ENDOGENAS NEOPLÁSICAS

### **Nevos**

Un total de 43 pacientes presentaron nevos en la región maxilofacial, con mayor frecuencia en la tercera y sexta décadas de vida (Gráfica 4), con predisposición en el sexo femenino (Gráfica 5). En 12 pacientes (27.9%) el tratamiento de elección fue la biopsia escisional y en el resto seguimiento y vigilancia a largo plazo.



Gráfica 4. Distribución por década de vida de nevos melanocíticos.

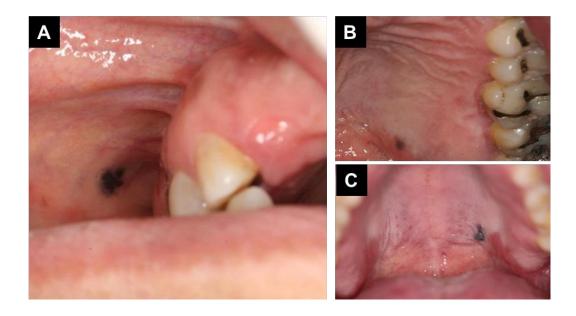


Gráfica 5. Distribución entre sexos en nevos melanocíticos.

La localización más frecuente fue piel de cara incluyendo labios, con un tamaño promedio de 0.75 cm. Las principales características clínicas observadas fueron bordes bien definidos, forma irregular, consistencia firme y color café oscuro.

ZONA ANATÓMICA	NÚMERO DE PACIENTES
Nariz	3
Lengua	2
Ceja derecha	1
Comisura palpebral	1
Fondo de saco	2
Labios	8
Mucosa yugal	5
Región submandibular	1
Paladar	10
Papila interdental	1
Proceso alveolar	2
Pómulo derecho	1
Región geniana	1
Cara sin especificar zona	1

Tabla 2. Localizaciones de nevos melanocíticos.

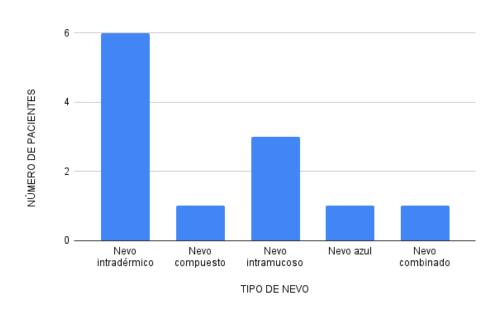


**Figura 25**. **A)** En la imagen se muestra un nevo intramucoso en mucosa yugal derecha, color negro, superficie lisa, bordes irregulares de aproximadamente 0.3 cm. **B)** Se observa nevo intramucoso en paladar duro de lado izquierdo, color gris, bordes regulares de aproximadamente 0.3 cm. **C)** Nevo combinado en paladar duro, color gris, de aspecto nodular y bordes irregulares.

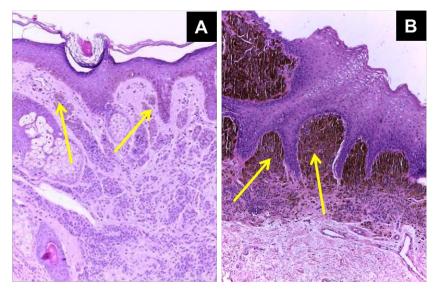
En la gráfica 6 se describen los diferentes tipos de nevos que fueron identificados en el presente trabajo; siendo el más común nevo intradérmico, seguido por el nevo intramucoso, en la tabla 3 se describen las características celulares. Cabe mencionar que se identificó un caso de un nevo combinado con componente de nevo azul y nevo intramucoso neurotizado (Figura 27 C y D).

TIPO DE CÉLULA NÉVICA PREDOMINANTE	NÚMERO DE CASOS
Tipo A. Aspecto epiteloide.	1
Tipo B. Aspecto linfocítico.	9
Tipo C. Aspecto fusiforme.	2

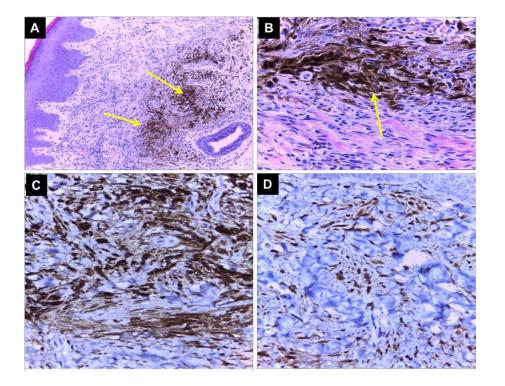
Tabla 3. Tipo de células névicas en nevos melanocíticos.



**Gráfica 6.** Tipos de nevos diagnosticados por medio de estudio histopatológico.



**Figura 26**. **A)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X) correspondiente a nevo intradérmico. Se observan tecas névicas inmersas en dermis. **B)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X) de nevo intramucoso. Se observan múltiples tecas névicas inmersas en el tejido conjuntivo de la mucosa oral.



**Figura 27. A)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X). Células névicas fusiformes inmersas en tejido conjuntivo. Aspecto del nevo combinado donde se identifican las células de aspecto fusiformes. **B)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (400X). A mayor detalle se observan las células fusiformes, así como el componente de nevo intramucoso neurotizado. **C y D)** Fotomicrografía con marcador de inmunohistoquímica MITF (400x) con expresión positiva en ambos componentes confirmando la diferenciación melanocítica.

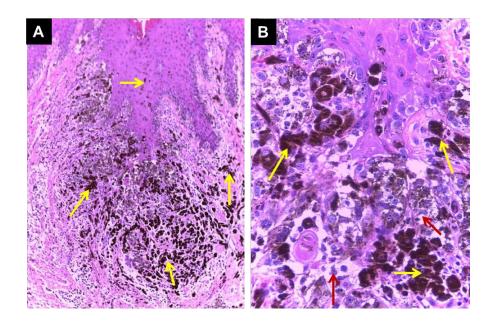
### Melanoma

En este trabajo identificamos un solo caso de melanoma oral en un paciente femenino de 60 años, localizado en encía vestibular y palatina que se extiende desde OD 16 hasta OD 12, color negro, bordes irregulares y mal definidos, consistencia blanda y con 9 años de evolución (Figura 28). Ante las características antes mencionadas se procedió a realizar biopsia incisional.



**Figura 28. A)** En la vista oclusal, la lesión tiene extensión hacia paladar. **B)** Aspecto clínico de la lesión en encía vestibular, se observa lesión exofítica, no ulcerada y color negro. **C)** Proyección dentoalveolar de la zona donde está ubicada la lesión observándose pérdida ósea.

Las características histopatológicas observadas son presencia de melanocitos neoplásicos con atipia, patrón de crecimiento radial y vertical, con infiltración y extensión hacia tejido muscular. En las siguientes imágenes se muestran las características antes descritas (Figura 29).



**Figura 29. A)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X) donde se observa infiltración de las células neoplásicas hacia el tejido conjuntivo, correspondiente a melanocitos atípicos e individuales en las porciones altas del epitelio. **B)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (400X), donde se observa melanocitos atípicos, con diferentes grados de pleomorfismo e hipercromatismo nuclear, con presencia de melanina, así como infiltrado inflamatorio.

### **PIGMENTACIONES REACTIVAS**

### **Pigmentaciones post-inflamatorias**

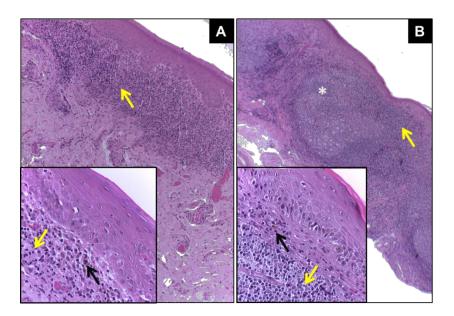
En 3 pacientes se identificaron pigmentaciones post-inflamatorias, todos los casos correspondieron al sexo femenino de la tercera, cuarta y quinta décadas de vida, con localización en labios y mucosa yugal.

La media del tamaño promedio de las lesiones es de 5 cm, color café oscuro a negro, con sintomatología local como sensibilidad y/o molestias al cepillado o palpación, en un caso se corroboró el diagnóstico de liquen plano y en los otros dos casos de quelitis prurigo actínica (Figura 30), cabe mencionar que estos se incluyeron en el trabajo previo de Luviano Moreno et al del 2022. <sup>24</sup>



**Figura 30**. Máculas correspondientes a pigmentación post-inflamatoria. **A)** Máculas negras en labio inferior con diagnóstico clínico de quelitis prúrigo actínica con traumatismo por succión labial. **B)** Máculas en mucosa labial inferior asociada a liquen plano oral.

En 2 de los 3 casos se realizó biopsia incisional y estudio histopatológico. Entre los hallazgos histopatológicos observados está la presencia de infiltrado inflamatorio, depósito de melanina en el estrato basal del epitelio e incontinencia pigmentaria en el tejido conjuntivo (Figura 31).



**Figura 31**. **A)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X). Se observa infiltrado inflamatorio en tejido conjuntivo de disposición subepitelial (flecha amarilla). Recuadro inferior izquierdo se muestra la misma imagen (400X) donde se presenta incontinencia pigmentaria (flecha negra) e infiltrado inflamatorio (flecha amarilla). **B)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X). Se observa infiltrado inflamatorio (flecha amarilla) y folículos linfoides (asterisco). Recuadro inferior izquierdo se observa incontinencia pigmentaria inmersa en tejido conjuntivo (flecha negra), así como, infiltrado inflamatorio (flecha amarilla).

### Melanoacantoma

Se identificaron 12 casos de melanoacantoma, con mayor frecuencia en la cuarta y séptima décadas de vida, sin predisposición por sexo. Entre las características clínicas más frecuentes son media promedio de 1 cm, color café oscuro, bordes bien definidos, forma redonda, superficie lisa y la localización más frecuente fue encía (Figura 32). Cabe mencionar que todos tuvieron diagnóstico clínico inicial distinto, predominando mácula melanótica.



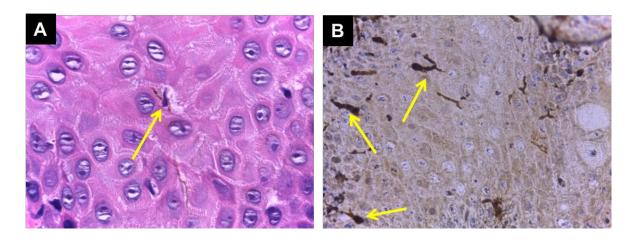


**Figura 32. A)** Melanoacantoma en labio inferior lado izquierdo, color negro, superficie lisa, bordes bien delimitados. **B)** Se observa melanoacantoma en encía interdental del incisivo lateral izquierdo, de café oscuro, superficie lisa forma irregular de 0.4 cm.

A todos los pacientes se les realizó biopsia escisional, y en 3 casos se realizaron marcadores de inmunohistoquímica. Los hallazgos histopatológicos se describen en la tabla 4.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DEL MELANOACANTOMA	NÚMERO DE CASOS
Melanocitos dendríticos en el estrato espinoso del epitelio	12
Melanina en estrato basal del epitelio	11
Acantosis	10
Incontinencia pigmentaria	9
Hiperplasia epitelial	6
Melanófagos	3

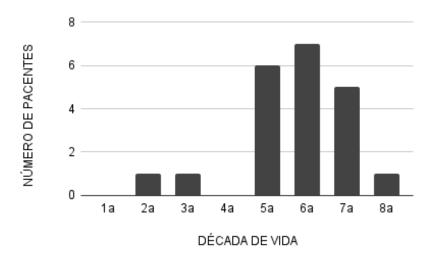
Tabla 4. Características histopatológicas del melanocantoma.



**Figura 33. A)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (1000X), se observa melanocito detrítico en el estrato espinoso del epitelio. **B)** Fotomicrografía (400X), positiva a marcador de inmunohistoquímica proteína S100, mostrando melanocitos dendríticos bien definidos inmersos en el estrato espinoso del epitelio.

## **PIGMENTACIONES EXÓGENAS**

Veintiún pacientes presentaron pigmentaciones exógenas en cavidad oral con mayor frecuencia en la quinta década de vida (Gráfica 7). La localización más común fue encía y el 95.2 % correspondieron al sexo femenino (Gráfica 8).



Gráfica 7. Distribución por década de vida de pigmentaciones exógenas.



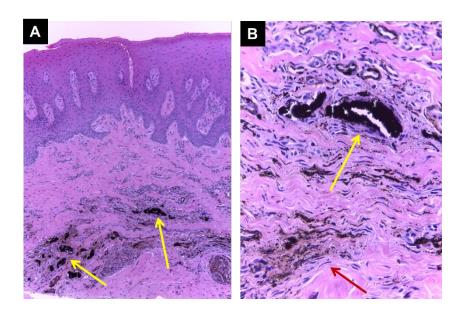
Gráfica 8. Localización de los casos de pigmentaciones exógenas.

Las lesiones correspondientes a este grupo presentaron una media de tamaño de 1.3 cm, color gris, bordes regulares y bien delimitados, consistencia firme, superficie lisa y asintomáticas (Figura 34).

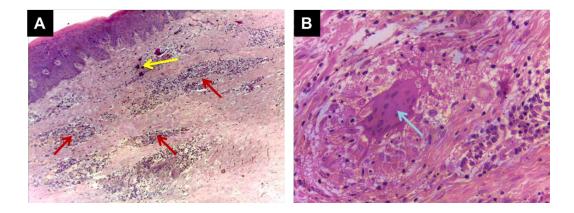


**Figura 34**. **A)** Pigmentación exógena en encía lingual entre OD 34 y 35, color café oscuro, bordes definidos de 1 cm de eje máximo. **B)** Se muestra pigmentación exógena a nivel de OD 25 en la cara palatina, color gris, superficie lisa y bordes definidos de aproximadamente 0.5 cm.

A todos los pacientes se les realizó biopsia, la mayoría de tipo escisional. Las características histopatológicas más comunes fueron presencia de pigmento de color café oscuro a negro y de aspecto granular con localización perivascular, además, en todos los casos se identificó infiltrado inflamatorio crónico y en un caso células gigantes multinucleadas (Figura 35 y 36).



**Figura 35. A)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (100X). Se muestra pigmento granular inmerso en tejido conjuntivo (flecha amarilla). **B)** Fotomicrografía de laminilla teñida con H&E (400X). Pigmento perivascular (flecha amarilla) e infiltrado inflamatorio (flecha roja).



**Figura 36. A)** Fotomicrografía de lamilla teñida con H&E (100X), donde se observa pigmento granular en el tejido conjuntivo (flecha amarilla), al igual que infiltrado inflamatorio (flechas rojas). **B)** Célula gigante multinucleada en tejido conjuntivo presente en infiltrado inflamatorio crónico (flecha azul).

# 11. DISCUSIÓN

Al igual que la literatura consultada, en el presente trabajo, las lesiones pigmentadas se presentaron con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino entre la 3ª y 6ª décadas de la vida.

Cabe resaltar que existen pocos trabajos sobre lesiones pigmentadas realizados a nivel global. Entre los trabajos informados está la revisión sistemática de Santos et al <sup>25</sup>, donde los autores se enfocaron únicamente en lesiones pigmentadas asociadas a individuos con síndromes y en la que revisaron 108 artículos provenientes de 29 países. El 68.46% de los pacientes correspondieron al sexo femenino, la edad con mayor frecuencia fue la quinta década de vida. Cabe mencionar que en el presente trabajo no se incluyeron pigmentaciones asociadas a enfermedades y/o síndromes debido a la falta de datos clínicos por lo que no fue posible comprobar con estudios de extensión dicha asociación.

Por otra parte en el trabajo de Hassona et al del 2016  $^{26}$ , se realizó una revisión de la prevalencia y características clínicas de lesiones pigmentadas orales, durante el período comprendido de febrero del 2015 a febrero del 2016. Los autores realizaron la exploración intraoral en búsqueda de lesiones pigmentadas en pacientes adultos que acudían a la clínica dental del Hospital Universitario de Jordania. La historia clínica incluía características clínicas como número de lesiones, distribución, tamaño, color, y relación con restauraciones de metal. Las historias clínicas incluían preguntas sobre el tiempo de evolución, medicamentos, historia familiar de desórdenes pigmentarios, signos y síntomas propios del paciente. Únicamente fueron sometidos a biopsia aquellos pacientes que presentaban lesiones elevadas solitarias y/o con cambios de tamaño y color, predominando el sexo femenino, la edad media fue de  $41.3 \pm 11.1$  años.

A diferencia del presente trabajo, los autores no incluyeron casos de melanoacantoma y melanoma oral, en contraste, las pigmentaciones más

comunes que identificaron fueron la melanosis racial y la melanosis del fumador, las cuales se excluyeron de esta revisión debido a que no se contó con un registro confiable. Al igual que nuestros resultados, las máculas melanóticas se presentaron con mayor frecuencia en labios.

Hay que hacer notar que en el trabajo de Hassona et al <sup>26</sup>, los pacientes a quienes se les realizó la exploración intraoral fueron únicamente adultos, en un período de tiempo de un año. Cabe mencionar que el período de la presente investigación fue de 11 años y no se excluyó a la población pediátrica.

Dhanuthai et al en 2021 <sup>27</sup>, realizaron un estudio sobre lesiones pigmentadas en facultades de Odontología y Departamentos de Patología Oral, Ciencias, Ciencias Biomédicas y Biología Oral en Tailandia. Los resultados de su casuística muestran que de 241 lesiones pigmentadas, las más frecuentes fueron los nevos melanocíticos intraorales, seguido de máculas melanóticas con predominio en el sexo femenino y 3ª-6ª sexta décadas de vida.

Por otra parte, en el presente trabajo las lesiones pigmentadas más comunes fueron las máculas melanóticas, seguido de los nevos; cabe añadir que de estos últimos se incluyeron tanto lesiones intraorales como cutáneas. Histopatológicamente, en el trabajo de Dhanuthai et al <sup>27</sup>, los nevos más comunes fueron los nevos intramucosos, considerados la contraparte oral de los nevos intradérmicos, los cuales correspondieron a la variante más frecuente en nuestro trabajo.

En Latinoamérica, Tavares et al en 2016 <sup>28</sup>, realizaron un estudio en 458 especímenes histopatológicos del Servicio de Patología Bucomaxilofacial de la Universidad Federal de Minas Gerais en un período de julio de 1952 a abril del 2016, donde describieron al tatuaje por amalgama como el diagnóstico histopatológico más común, cabe mencionar que su población de estudio correspondieron a casos del Servicio de Patología, por lo que los datos clínicos

recolectados fueron escasos. El rango de edad más constante fue la tercera y séptima década de vida, siendo el sexo femenino el más afectado.

Alburquerque et al en 2021<sup>12</sup>, hicieron un análisis retrospectivo en Brasil, los casos fueron recabados del Servicio de Patología Oral y Maxilofacial de la Universidad de Campinas, así como de la Universidad de Río de Janeiro, en un período de 45 años, de enero de 1974 a diciembre del 2019. Las lesiones se presentaron con mayor frecuencia en la cuarta y quinta década de vida. La mayoría de los pacientes correspondieron al sexo femenino. Los autores excluyeron todos los casos de lesiones de labio y piel en contraste con el presente trabajo donde no se excluyeron lesiones cutáneas. La lesión más frecuente fue el tatuaje por amalgama.

Pennacchiotti et al en 2018 <sup>29,</sup> realizaron un estudio en 10 niños que presentaban alguna lesión pigmentada intraoralmente en la Universidad del desarrollo en Chile, las lesiones se presentaron de forma equitativa entre ambos sexos, algunos pacientes fueron sometidos a biopsia, otros permanecieron en vigilancia cada 6 meses, la lesión más frecuente fue máculas melanóticas. En el presente trabajo se incluyó población pediátrica y adulta, sin embargo contamos con 4 casos de pacientes pediátricos.

A nivel nacional, Esquivel et al en 2007 <sup>30</sup>, presentaron un artículo sobre alteraciones de la mucosa bucal en una población reclusa en México en un período comprendido de octubre de 1999 a diciembre de 2004 donde informaron la presencia de lesiones pigmentadas en usuarios de drogas. La población estudiada correspondió a 49 hombres y 5 mujeres, la edad media fue de 27 años y se identificó una mayor frecuencia de lesiones pigmentadas en aquellos individuos que consumían marihuana. Es necesario subrayar que los autores mencionan sobre los posibles sesgos en la información recabada, debido a la falta de confiabilidad en los datos proporcionados por los sujetos de estudio.

Por otra parte, Estrada et al en 2009 <sup>31</sup>, realizaron un estudio transversal donde la población de estudio fueron pacientes que acudieron por primera vez a la Clínica de Admisión de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, durante el período de enero a febrero del 2009 en el turno vespertino. Los pacientes fueron explorados clínicamente de forma extraoral e intraoral; las lesiones pigmentadas más comunes que se presentaron fueron efélides, máculas melanóticas, melanosis del fumador, nevos melanocíticos, melanosis racial y tatuajes por amalgama. Cabe destacar que en este estudio no se llevó a cabo una comparativa entre sexos, la edad de presentación más frecuente fue la tercera década de vida y en ningún caso se realizó diagnóstico histopatológico.

Pérez et al en 2009 <sup>32</sup>, llevaron a cabo una trabajo sobre la prevalencia de lesiones pigmentadas diagnosticadas en Laboratorio de Patología Experimental y Clínica de la DEPel en un período de 1963 al 2008. En dicho trabajo no se informaron características histopatológicas ni clínicas de los casos recabados. Los autores identificaron una mayor frecuencia de lesiones pigmentadas en el sexo masculino y la lesión más frecuente fueron los nevos intradérmicos, la edad promedio de los pacientes fueron la tercera y cuarta década de vida.

### 12. CONCLUSIONES

En el presente trabajo hemos analizado a detalle la amplia variedad de lesiones pigmentadas que pueden afectar la región maxilofacial, estudiando su etiología, características clínicas, histopatológicas, diagnóstico y tratamiento logrando con esto un registro más detallado sobre lesiones pigmentadas más frecuentes en la región maxilofacial en población mexicana.

Las lesiones pigmentadas fueron informadas con mayor frecuencia en el sexo femenino, entre la tercera y sexta década de vida, siendo las máculas melanóticas las lesiones más frecuentes. Cabe mencionar que en varios casos diagnosticados inicialmente como mácula melanótica, se emitió un diagnóstico definitivo de melanoacantomas, por lo que la revisión de las características histopatológicas de forma cautelosa es imprescindible para su correcto diagnóstico.

La siguiente entidad más común correspondió a los nevos melanocíticos dérmicos, lesiones de largo tiempo de evolución, asintomáticas y muy comunes a las que no se les da una adecuada vigilancia y seguimiento. Cabe mencionar, que los pacientes no acuden a consulta oportuna porque pasan desapercibidas, principalmente las lesiones de localización intraoral. Por lo que es de suma importancia educar al paciente para mantener en vigilancia este tipo de lesiones y que ante cualquier cambio de tamaño, color o sintomatología, deberá acudir a revisión ya que se han informado casos donde existe transformación maligna. Dentro de esta investigación, se identificó un caso de melanoma oral, neoplasia poco frecuente pero de comportamiento clínico agresivo, en donde la participación del Departamento, al ser un servicio de primer nivel de atención, se restringió al diagnóstico por lo que el paciente fue remitido a un hospital oncológico para su atención.

Es importante recordar que dentro del grupo de pigmentaciones exógenas no solamente se encuentra el tatuaje por amalgama, ya que otros metales y/o materiales que hayan entrado en contacto con la mucosa oral pueden causar pigmentación. Por ello, es importante realizar una correcta anamnesis y exploración intraoral, identificándose presencia de restauraciones y/o factores que puedan ocasionar pigmentación.

Otras entidades poco comunes, pero no menos importantes son las pigmentaciones post-inflamatorias, en este tipo de lesiones el diagnóstico es clínico, sin embargo un adecuado interrogatorio permitirá relacionar la pigmentación con la enfermedad en curso. Este tipo de pigmentaciones se resuelven una vez tratando la causa etiológica.

Para finalizar, se pretende que la información recopilada en el presente trabajo ayude a que los cirujanos dentistas de práctica general tengan mayor conocimiento sobre las lesiones pigmentadas para un correcto manejo y tratamiento de las mismas. Es importante señalar que debemos reconocer nuestras limitaciones ante este tipo de lesiones, ya que muchas de ellas necesitan ser manejadas por un equipo multidisciplinario para su correcto diagnóstico y tratamiento.

### 13. GLOSARIO

- Fontana Masson: Tinción para identificar gránulos de melanina. 33
- HMB-45: Marcador común para confirmar melanoma, evolución centinela para los ganglios linfáticos para melanoma.
- H & E: Hematoxilina y Eosina. Tinción para observar diferentes estructuras, entre diferentes tonos de rosa/rojo y morado.
- Melan A: Marcador que establece el diagnóstico de melanoma metastásico, para diagnosticar nevos melanocíticos neurotizados.
- MET- Microscopio electrónico de transmisión. 35
- MITF: Marcador de diferenciación melanocítica o síntesis de melanina.
- Lentiginoso: Lesiones que cuentan con crestas reticulares enlongadas, incremento de melanina en los queratinocitos basales y melanocitos, así como, aumento de las mismas.
- S-100: Marcador para identificar células de Schwann y melanocitos, útil para la evolución de tumores de la vaina del nervio periférico y melanomas.<sup>34</sup>
- Secreción citocrina: Transferencia de material secretorio de una célula a otra. 37
- Tecas: Agrupaciones de dos a tres nevocitos. 18

## 14. BIBLIOGRAFÍA

- **1.** Fernández-Blanco G, Guzmán-Fawcett A, Vera I. Lesiones pigmentadas de la mucosa oral. Parte I. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. [Internet] 2015 [Consultado en 2023]; 13(2):139-148. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60086
- **2.** Rosebush MS, Briody AN, Cordell KG. Black and Brown: Non-neoplastic Pigmentation of the Oral Mucosa. Head Neck Pathol. [Internet]. 2019 [Consultado en 2023]; 13(1):47-55. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30671761/
- **3.** Vega C. Tejido epitelial. Ponce B. Histología Básica. 1° edición. México: Editorial Medica Panamericana; 2016. 146- 168.
- **4.** Pawlina W, Ross MH. Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology [Internet]. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [revisión 2018; consultado 2023]. Disponible en: https://meded-lwwhealthlibrary-com.pbidi.unam.mx:2443/book.aspx?bookid=2583
- **5.** Sadler. Langman's Medical Embryology. [Internet] 14a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Lippincott Williams and Wilkins; 2018. [Consultado en 2023]. Disponible en: https://meded-lwwhealthlibrary-com.pbidi.unam.mx:2443/book.aspx?bookid=2487
- **6.** Nanci A. Oral mucosa. Ten Cate's Oral Histology, 8e. Nueva Delhi, India: Elsevier; 2012, 482-535.
- **7.** Geneser F. Histología [Internet]. Madrid, España: Editorial Medica Panamericana; 2015 [revisión 2015: consultado 2023]. Disponible en: http://www.medicapanamericana.com/VisorEbookV2/Ebook/9788411060646
- **8.** Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. Nature. [Internet]. 2007 [Consultado En 2023]. 22; 445(7130):843-50. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17314970/
- **9.** Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. [Internet] 2012 [Consultado en 2023] 17 (6): 919-24. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549672/

- **10.** Alawi F. Pigmented lesions of the oral cavity: an update. Dent Clin North Am. [internet] 2013 [Consultado en 2023] 57 (4):699-710. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24034073/
- **11.** Ko E, Panchal N. Pigmented Lesions. Dermatol Clin. [Internet] 2020 [Consultado en 2023] 38 (4):485-494. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892857/
- **12.** Albuquerque DM, Cunha JL, Roza AL, Arboleda LP, Santos-Silva AR, Lopes MA, Vargas PA, Jorge J, de Almeida OP, Abrahão AC, Agostini M, Romañach MJ. Oral pigmented lesions: a retrospective analysis from Brazil. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. [Internet]. 2021[Consultado en 2023] 26 (3):284-291. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32856618/
- **13.** Jimenez M, Brizuela M. Oral Melanoacanthoma. StatPearls [Internet].2019 [Consultado en 2023] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565855/
- **14.** Lakshminarayanan V, Ranganathan K. Oral melanoacanthoma: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. [Internet] 2009 [Consultado en 2023] 13; 3:11. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631493/
- **15.** Mergoni G, Ergun S, Vescovi P, Mete Ö, Tanyeri H, Meleti M. Oral postinflammatory pigmentation: an analysis of 7 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. [Internet] 2011 [Consultado en 2023]; 16(1):e11-4. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526252/
- **16.** 11. Lawrence E, Al Aboud KM. Postinflammatory Hyperpigmentation StatPearls Publishing. [Internet] 2023 [Consultado en 2023] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559150/
- **17.** Alawi F. Pigmented lesions of the oral cavity: an update. Dent Clin North Am. [Internet] 2013 [Consultado en 2023] 57(4):699-710. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775277/
- 18. Natarajan E. Black and Brown Oro-facial Mucocutaneous Neoplasms. Head Neck Pathol. [Internet] 2019 [Consultado en 2023] (1) 56-70. Disponible: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693458/

- **19.** Freitas DA, Bonan PR, Sousa AA, Pereira MM, Oliveira SM, Jones KM. Intramucosal nevus in the oral cavity. J Contemp Dent Pract. [Internet] 2015 [Consultado en 2023] (1):74-6. Disponible en:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876954/
- **20.** Tavares AT, Pereira A, Pimentel J, Prates M, Fonseca L, Marques MR, Proença F. Blue Nevus of the Hard Palate: The Importance of a Careful Examination in an Emergency Setting. Case Rep Dermatol Med. [Internet] 2022. [Consultado en 2023]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8863491/#:~:text=Oral%20common %20blue%20nevus%20is,or%20early%2Dstage%20malignant%20melanoma.
- **21.** Cardoso LB, Consalaro A, da Silva Santos PS, da Silva Sampieri MB, Tinoco-Araújo JE. Oral compound nevus. Dermatol Online J.[Internet] 2014 [Consultado en 2023]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24612575/
- **22.** Neville B.Ephitelial Pathology.Oral and Maxillofacial Pathology. 5a ed. Elsevier Editora Ltda; 2023. 272-324
- **23.** Warin K, Klanrit P, Pattanajakr N. A Large Oral Melanoma: A Case Report of a Rare but Aggressive Malignancy. Eur J Dent. [Internet] 2021[Consultado en 2023] (4):812-816. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34428837/
- **24.** Luviano M. DIFERENCIAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS ENTRE QUEILITIS ACTÍNICA Y QUEILITIS PRURIGO ACTÍNICA EN PACIENTES DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA, MEDICINA BUCAL Y MAXILOFACIAL DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA. [Internet] Ciudad de México. 2022. [Consultado en 2023]. Disponible en: http://132.248.9.195/ptd2023/enero/0834493/Index.html
- **25.** Ferreira LDS, Calderipe CB, Maass JB, Carrard VC, Martins MD, Abreu LG, Schuch LF, Uchoa Vasconcelos AC. Oral pigmented lesions in syndromic individuals: A systematic review. Oral Dis. [Internet] 2022 [Consultado en 2023] (3):531-540. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33394507/
- **26.** Hassona Y, Sawair F, Al-Karadsheh O, Scully C. Prevalence and clinical features of pigmented oral lesions. Int J Dermatol. [Internet] 2016 [Consultado en 2023] (9):1005-1013. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26711197/

- **27.** Dhanuthai K, Theungtin N, Theungtin N, Thep-Akrapong P, Kintarak S, Klanrit P, Chamusri N, Sappayatosok K. Pigmented Oral Lesions: A Multicenter Study. Eur J Dent. [Internet] 2022. [Consultado en 2023] (2):315-319. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34753186/
- **28.** Tavares TS, Meirelles DP, de Aguiar MCF, Caldeira PC. Pigmented lesions of the oral mucosa: A cross-sectional study of 458 histopathological specimens. Oral Dis. [Internet] 2018 [Consultado en 2023]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29945290/
- **29.** Pennacchiotti G, Oviedo C, Ortega-Pinto A. Solitary pigmented lesions in oral mucosa in Latin American children: A case series. Pediatr Dermatol. [Internet] 2018 [Consultado en 2023]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573458/
- **30.** Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L, Ruíz-Badillo A, et al. Alteraciones de la mucosa bucal en una población cautiva de México. Rev Odont Mex. [Internet] 2007 [Consultado en 2023] (1):38-45. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=11814
- **31.** Estrada D. PREVALENCIA DE LESIONES PIGMENTADAS EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CLÍNICA DE ADMISIÓN DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNAM. [Internet] Ciudad de México. 2009. [Consultado en 2023]. Disponible en: http://132.248.9.195/ptd2009/mayo/0642671/Index.html
- 32. Pérez M. PREVALENCIA DE LESIONES **PIGMENTADAS** DIAGNOSTICADAS EN EL LABORATORIO DE PATOLOGÍA EXPERIMENTAL Y CLÍNICA DE LA DEPel DEL PERIODO DE 1963 AL 2008. [Internet] Ciudad de México. 2009 [Consultado 2023]. Disponible en en: http://132.248.9.195/ptd2010/enero/0653392/Index.html
- **33.** Leyva H. Métodos e instrumentos empleados en microscopia fotonica para el estudio de la histologia. Ponce B. Histología Básica. 1° edición. México: Editorial Medica Panamericana; 2016.17-32.
- **34.** Long TH, Moshiri A. Microphthalmia associated transcription factor (MITF). PathologyOutlines.com website. [Internet]. [Consultado en 2023] Disponible en: https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsmitf.html

- **35.** Ponce B. Métodos e instrumentos empleados en microscopia electrónica para realizar estudios histológicos. Ponce B. Histología Básica. 1° edición. México: Editorial Medica Panamericana; 2016. 33-44.
- **36.** Rubin E, Strayer DS, Rubin R. Patologia de Rubin: Fundamentos clinicopatologicos en medicina. La piel. La Ciudad Condal, España: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1111-1169.
- **37.** Encyclo.co.uk [Internet] [Consultado en 2023]. Disponible: https://www.encyclo.co.uk/