

FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DISFUNCION DE LOS LEUCOCITOS EN PACIENTES  
CON LESIONES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS  
DE LA CAVIDAD ORAL

por

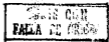
LUIS FELIPE DEL CASTILLO CARRILLO

Tesis

Presentada como requisito para obtener  
el grado de

MAESTRIA EN ODONTOLOGIA

DICIEMBRE 1982





## **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 está 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.

## I N D I C E

1.- Antecedentes Históricos del Cáncer	4
2.- Definición	6
3.- Etiología	7
3.1 Tabaco	7
3.2 Alcohol	8
3.3 Salud Oral	9
3.4 Reacciones Inmunes	10
4.- Grupos Investigados	12
5.- Material	14
5.1 Selección y preparación de la sangre	14
5.2 Quimiotaxis de polimorfonucleares	14
5.3 Fagocitosis y Muerte Intracelular	14
5.4 Determinación de Inmunoglobulinas en Fluidos	15
5.5 Pruebas Serológicas.	16
5.6 Detección de <i>Cándida albicans</i> .	16
6.- Método	17
6.1 Separación de los Leucocitos	17
6.2 Quimiotaxis de poliformonucleares "in vitro"	17
6.3 Prueba de Fagocitosis de <i>Cándida albicans</i> por PMN	19
6.4 Muerte intracelular de la célula Fagocitada	20
6.5 Pruebas serológicas in vitro	20
6.6 Cuantificación de Inmunoglobulinas.	20
7.- Resultados	21
7.1 Pruebas de funciones de los polimorfonucleares	21
7.1.1 Quimiotaxis	21
7.1.2 Fagocitosis	21
7.1.3 Prueba de Muerte intracelular	21

7.2	Concentración de Inmunoglobulinas	26
7.2.1	En sangre periférica	26
7.2.2	En saliva total	26
7.3	Pruebas serológicas	29
7.4	Consumo de tabaco y consumo de alcohol	29
7.5	Desarrollo Micótico	29
8.-	Discusión	32
9.-	Sumario	36
10.-	Bibliografía.	37
11.-	Curriculum Vitae.	41

## Indice de Ilustraciones

### T a b l a s

1) Grupo de pacientes	13
2) Pruebas de funciones de los leucocitos, Quimiotaxis.	23
3) Pruebas de funciones de los leucocitos. Quimiotaxis.	25
4) Concentración de Inmunoglobulinas en Sangre Periférica.	27
5) Pruebas Serológicas.	30
6) Consumo de tabaco, alcohol y pruebas micológicas.	31

### F i g u r a

1) Cámara para Quimiotaxis.	18
-----------------------------	----

### G r á f i c a s

1) Quimiotaxis	22
2) Funciones de los polimorfonucleares. Muerte Intracelular, Fagocitosis.	24
3) Concentración de Inmunoglobulinas en Sangre Periférica.	26

## 1.- ANTECEDENTES HISTORICOS DEL CANCER

El cáncer es una enfermedad reconocida desde tiempos remotos. Una de las observaciones antiguas más conocidas fué realizada por Sir Percival Pott: En 1775 publicó sus escritos sobre el carcinoma del escroto de los deshollinadores de chimeneas de Londres, asociando esta lesión a la permanencia del hollín - en los pliegues del escroto. En el Siglo XIX se notó, en -- obreros checoslovacos empleados en las minas de uranio, un aumento alarmante de casos de cánceres pulmonares que se atribuyen actualmente a humos radioactivos.

Durante el siglo XIX predominó la teoría embrionaria de Conheim, según la cual el cáncer se debía a la retroactividad - de grupos celulares de origen embrionario que habían permanecido estáticos mucho tiempo.

La teoría del desplazamiento tisular fué escrita por Ribbert y se dice que los tumores se forman en base a la existencia de células embrionarias desplazadas de su sitio de origen - por causas mecánicas.

La teoría infecciosa o parasitaria afirma la existencia de - agentes causantes de tumores (microorganismos, virus, parásitos, bacterias). Esta teoría fué desarrollada a raíz de investigaciones destacadas como la realizada por Peyton Rous en Nueva York y publicada en 1911.

La investigación consistió en la transmisión de un sarcoma de pollo a otro por medio de filtrados libres de células.

Virchow desarrolló la teoría irritativa química en la cual sostiene que el cáncer se origina por la incesante irritación química a que están sometidas las células. Esta teoría se fortaleció por los descubrimientos realizados en 1914, por los japoneses Yamagiwa e Ichikawa que lograron producir cáncer experimental pincelado con alquitrán de hulla, durante varios meses, la piel y las orejas de ratas y conejos.

Ernest Kenaway investigó los componentes del alquitrán de hulla encontrando la presencia de hidrocarburos policíclicos del tipo del benzentraceno, uno de los carcinógenos más agresivos.

## 2.-DEFINICION

El cáncer ocurre cuando una célula corporal sufre un cambio genético volviéndose menos sensible a los factores que controlan la población celular y multiplicándose de manera anormal.

El hecho de que estas células de los mecanismos de control de la mitosis se asocia a una pérdida de capacidad de diferenciación funcional.

Las células cancerosas transmiten sus mutaciones a su descendencia y son capaces de invadir otros tejidos y órganos diseminándose principalmente por vía linfática o sanguínea, estableciendo centros secundarios de crecimiento o metástasis.(HAM. A. W. 1975).



### 3.- ETIOLOGIA

La etiología del cáncer oral permanece aun desconocida. Diferentes factores como distribución geográfica, raza, ocupación, clase social, dieta, clima, higiene, hábitos, uso de alcohol y tabaco, sífilis y algunos otros proporcionan definitiva o positiva evidencia que los relaciona con esta enfermedad. (PINDBORG J.J. 1980) (ROITT, I.M. 1980). Una inefectiva vigilancia inmunológica es considerada como factor asociado a la aparición y evolución del cáncer. La posible predisposición genética a padecer cáncer oral es seriamente considerada e investigada por medio de pruebas de inmunogenética. (DJAWARI D. y COL. 1981).

#### 3.1 TABACO

La importancia del uso del tabaco como factor etiológico en el desarrollo del cáncer oral es discutida. Weir y Dunn (1970), señalan que los fumadores tiene 2.76 más posibilidades de padecer cáncer oral que los no fumadores. El riesgo para los hombres que fuman más de 30 cigarrillos podría aumentar hasta 5.32 veces. Wyder y Col. 1975 reportan la asociación entre el hábito de fumar pipa con cáncer de labio, y en 1977 comentan asociación entre el uso de

de cigarro y pipa con el desarrollo de cáncer oral incluso en aquéllas personas que consumen mínimas dosis de tabaco (Wynder y Col. 1977).

El hábito de fumar combinado con mascar tabaco aumenta en 23 veces el riesgo de desarrollar cáncer oral en el hombre y 35 veces en la mujer (Jafarey J. y Col. 1976).

El fumar con el extremo ardiente del cigarro dentro de la boca es asociado con el desarrollo de cáncer en el paladar, sitio poco común de asiento de este padecimiento (Ramulu y Col 1972). Sin embargo, para Quigley y Col. (Quigley y Col. 1965) no fue posible establecer ninguna asociación entre "fumadores al revés" y carcinoma oral.

El hábito de mascar tabaco es sugerido como factor predisponente para el desarrollo de carcinoma verrucoso en la cavidad oral.

### 3.2 ALCOHOL

La relación del consumo del alcohol con el desarrollo de cáncer oral es difícil de precisar, ya que un gran número de consumidores de alcohol son fumadores. La combinación de alcohol y tabaco puede predisponer a una más temprana aparición del cáncer oral que la expectada para individuos que evitan su uso (Rothman y Col. 1972).

El uso del alcohol es considerado como factor predisponente a la aparición de cáncer oral. El incremento en la ingestión de alcohol se asocia a un incremento en el riesgo de desarrollar cambios malignos en la mucosa oral. (-Graham S. 1971).

La asociación entre uso excesivo de alcohol, cirrosis hepática y cáncer oral es reportada por Vincent y Col. 1964.

El mecanismo como suceden estos cambios no ha sido aclarado aún.

### 3.3 SALUD ORAL

Las irritaciones mecánicas por dientes fracturados, restauraciones y prótesis defectuosas son a menudo consideradas como un factor predisponente en el desarrollo de lesiones malignas.

La asociación entre caries, enfermedad Parodontal y en general deficiente cuidado de la salud oral es muy difícil de confirmar. Volger y Col. 1962. no encontraron correlación alguna entre cáncer oral y el ajuste de dentaduras. Es común observar en los pacientes afectados por cáncer oral una higiene bucal negligente, sin embargo, solo la evaluación retrospectiva de las condiciones y cuidados de la salud oral revelará la influencia de estos factores en el desarrollo de las lesiones malignas.

### 3.4 REACCIONES INMUNES

Existe evidencia considerable de asociación del desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas de la cavidad oral como cambios en el aparato inmunológico.

Los cambios en la respuesta inflamatoria son expresión morfológica de una reacción inmunológica de defensa.

Variabiles números de linfocitos y células plasmáticas a menudo se asocian al desarrollo y cuadro histopatológico de los carcinomas. (CHOMETTE G y Col. 1979) (MULLER A. y Col. 1979). La reacción celular en el estroma de los tumores altamente diferenciados es muy pronunciada. (LOENIG T. y Col. 1979) y poseen un mejor pronóstico que los poco diferenciados, evaluando en un rango de supervivencia de 5 años (LAY W.H. y Col. 1971).

En pacientes cancerosos se han reportado modificaciones en las concentraciones de inmunoglobulinas tanto en sangre, (BROWN A.M. y Col. 1975, 1975) como en saliva total (BROWN A.M. y Col. 1975, 1975) MULLER A. 1976), bajo porcentaje de linfocitos T, (JAKOBZA D. y Col. 1979). Deterioro en la capacidad de respuesta de cultivos de linfocitos a agentes mitógenos. (JAKBZA D. y Col. 1977), y un factor de-  
presor de mitosis de linfocitos T contenido en el suero de pacientes con leucoplasia (BIER J. y Col. 1977).

Alteraciones en las funciones de los leucocitos

polimorfonucleares (PMN) en pacientes afectados por leucoplasia precancerosa o cáncer oral son seriamente consideradas. (SIMON Jr. y Col. 1981).

Para el presente estudio se realizaron en pacientes con leucoplasia precancerosa y cancerosa de la mucosa oral pruebas de funciones de los leucocitos (quimiotaxis, fagocitos, muerte intracelular de la célula fagocitada) . cuantificación de inmunoglobulinas en sangre periférica y saliva total, pruebas serológicas (ASL. AST. RF. CRF. WRT.), cultivos para detección de desarrollo micótico en boca y consumo de alcohol y tabaco.

#### 4.-GRUPOS INVESTIGADOS

Un grupo de 11 pacientes afectados por lesiones precancerosas y cancerosas de la cavidad oral (diagnóstico histológico) y un grupo de 100 personas sanas fueron seleccionadas para el presente estudio (Tabla 1).

Se examinaron 8 hombres y 3 mujeres, 4 pacientes (2 hombres, 2 mujeres) muestran lesiones precancerosas de la mucosa bucal, 5 pacientes, (4 hombres, 1 mujer) reportan carcinoma de la lengua o de la mucosa bucal, 1 paciente con carcinoma en las amígdalas y con 1 carcinoma de la laringe.

La edad de los enfermos es entre los 40 años y 71 años, el promedio de edad de los hombres es de 55.5 años y en las mujeres de 51.3 años.

El grupo control se integra por 100 individuos, clínica e inmunológicamente sanos de ambos sexos y de diferentes edades escalonadas.

T A B L A 1

- GRUPO DE PACIENTES -

PACIENTE	FECHA-NACIMIENTO	SEXO	DIAGNOSTICO
CW	160708	M	LEUCOPLASIA PRECANCEROSA/MUCOSA BUCAL
TM	281024	M	LEUCOPLASIA VERRUCOSA PRECANCEROSA
WF	120223	M	CARCINOMA /LARINGE
HS	051139	M	CARCINOMAS/AMIGDALAS
MW	140926	M	CARCINOMA/PROCESO ALVEOLAR
NE	130924	M	CARCINOMA/SUBLINGUAL DERECHO
SF	010510	M	CARCINOMA/BORDE DE LA LENGUA
RR	120234	M	CARCINOMA/FISO DE BOCA
ES	151225	F	LIQUEN (RUBER) PLANUS/LEUCOPLASIA PRECANCEROSA
SE	260526	F	LEUCOPLASIA PRECANCEROSA/LENGUA
SG	230434	F	CARCINOMA/LENGUA

HOMBRES 8

MUJERES 3

GRUPO CONTROL n=100

## 5.- MATERIAL:

### 5.1 Selección y preparación de la sangre.

HEPARINA (20 unidades x ml. de sangre)

DEXTRAN T2000 (Pharmacia Fine Chemical, Sweden)

JERINGAS DE PLASTICO (10ml) (Plastipak-Becton, Dickinson)

### 5.2 Quimiotaxis de polimorfonucleares PMN

PREPARADO CELULAR ( $10^6$  células /ml)

SOLUCION DE HANKS

FILTROS SARTORIUS. Tamaño de los poros  $3\mu\text{m}$ .

GLUCOGENO DE HONGOS

SUERO AB (Behring Institute)

HEMATOXILINA

EOSINA

TUBOS DE ENSAYE

CAMARA PARA QUIMIOTAXIS (MODIFICADA DE BOYDEN, 1962)

### 5.3 Fagocitosis y Muerte Intracelular.

PREPARADO CELULAR  $92 \times 10^6$  células/ml)

SOLUCION DE HANKS

TINCION DE GIEMSA

SUSPENSION DE CANDIDA ALBICANS.



#### 5.4 DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINAS EN FLUIDOS.

- Laser Nefelómetro ((Behring Laser - Nephelometer - Behring Institut).
  - Antisueros específicos para laser Nefelómetro (Behring Institut).
  - Antisuero específico contra IgG (cadena  $\gamma$ ).
  - Antisuero específico contra IgA (cadena  $\alpha$ ).
  - Antisuero específico contra IgM (cadena  $\mu$ ).
- Suero Estandar Proteínico (contenido- IgG- IgA- IgM).
- Suero control.
  - Cúvetas para Laser- Nefelómetro.
  - Micropipetas (5 ul, 50-200 ul, 200-1000 ul) (Socorex- ISBA SA, SUIZA).
  - Agua bidestilada.

### 5.5. PRUEBAS SEROLOGICAS

Cellognost R.F. Hemoaglutinación del factor reumático  
(Behring Institute).

Reactivo para la reacción Antiestafilolisina A S T  
(Behring Institute).

Reactivo para la reacción Antiestreptolicina A S L  
(Behring Institute).

Reactivo para las proteínas C-reactivas (Behring Institute)

Prueba Rose-Waaler (Behring Institute)

### 5.6 DETECCION DE CANDIDA ALBICANS

Medio de cultivo Sabouraud.

## 6. M E T O D O

### 6.1 SEPARACION DE LOS LEUCOCITOS

En 20 ml de sangre heparinizada diluida en igual volúmen de solución de Hanks se agrega Dextran (1 vol. x 10 vol. sangre ).

Se deja sedimentar 45 minutos a temperatura ambiente.

El plasma sobrenadante rico en leucocitos es removido.

Se ajusta el número de células requerido en la suspensión.

### 6.2 QUIMIOTAXIS DE POLIMORFONUCLEARES "IN VITRO"

Suspensión de células ( $10^6$  xml)

Se preparan 4 soluciones para cada paciente:

1) 0.1ml de solución de Hanks.

2) 0.1ml de suero Autólogo + 0.8ml de solución de Hanks.

3) 0.1ml de suero AB + 0.1ml de Glucógeno de Hongos + 0.8ml de solución de Hanks.

4) 0.1ml de suero AB+0.8 de solución de Hanks.

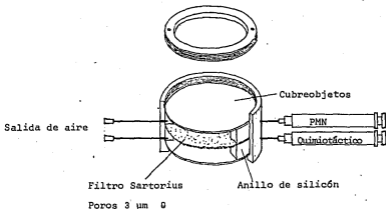
Son necesarias 4 cámaras de quimiotaxis para cada paciente.

La cámara posee 2 compartimientos separados por la membrana

Sartorius.

En el compartimiento superior se deposita la suspensión de células.

En el compartimiento restante se colocan las soluciones preparadas. Una solución para cada una de las cámaras del paciente (fig. 1).



#### CAMARA PARA QUIMIOTAXIS

MODIFICACION DE S. BOYDEN 1962.

Las cámaras preparadas se incuban 30 minutos a 37°C con la preparación de granulocitos en la parte superior. Pasados los 30 minutos la cámara se voltea y se incuba 150 minutos más. Después del tiempo de incubación la membrana se proce-

sará con Hematoxilina y Eosina.

- 1) 10 minutos en Hematoxilina.
- 2) 5 minutos en agua destilada.
- 3) 1 minuto en Eosina.
- 4) 5 minutos en agua destilada.
- 5) 5 minutos en Alcohol Etílico al 70%.
- 6) 5 minutos en Alcohol Etílico al 96%.
- 7) 5 minutos en Alcohol Etílico al 100%.
- 8) 5 minutos en Xilol I
- 9) 5 minutos en Xilol II

El filtro teñido se prepara en un portaobjetos con resina para montaje y se observa al microscopio con el objetivo 40x.

Se cuenta el número de células por campo que atravesaron la membrana.

### 6.3 PRUEBA DE FAGOCITOS DE CANDIDA ALBICANS POR PMN.

( Lehrer R.L. 1972)

La suspensión de PMN es mezclada con candida albicans en solución de Hanks. Se incuba a 37°C por 30 minutos. Después del tiempo de incubación la suspensión se centrifuga a 200g x 5 minutos y el sobrenadante se elimina. Se usa coloración Giemsa y se cuenta el porcentaje de PMN que han fagocitado.

- PRUEBAS DE FUNCIONES DE LOS LEUCOCITOS -

QUIMIOTAXIS

<u>PACIENTE</u>		CW	TM	WF	HS	MW	NE	SP	RR	ES	SE	SG
GRUPO	CONTROL											
I	15/19	12	16	17	12	20	12	13	16	13	16	12
II	7/11	7	8	11	10	12	7	11	9	6	8	7
III	11/15	10	10	14	8	12	7	10	13	7	9	9
IV	5/9	5	6	10	7	8	5	5	9	4	7	6

I- 6

II-1

III-7

IV-1

TABLA # 2

#### 6.4 MUERTE INTRACELULAR DE LA CELULA FAGOCITADA

(Preisig E. y col. 1971)

EL cultivo de PMN es cultivado con candida albicans a 37° en baño de agua, mezclando los tubos cada 15 minutos. Los resultados se observaron a la hora y a las 2 1/2 horas de incubación, contandose el número de candida albicans muertas, identificadas por incluir el colorante azul de metileno.

#### 6.5 PRUEBAS SEROLOGICAS IN VITRO

Son pruebas realizadas mezclando suero del paciente con el reactivo específico y observandose el efecto de aglutinación.

#### 6.6 CUANTIFICACION DE INMUNOGLOBULINAS (SIEBER A.1976)

##### En sangre periférica

Se conocen cinco principales grupos de inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgD y IgE). Clasificadas en cuanto a su tamaño molecular y su composición. La concentración de IgG, IgA, e IgM, se realizó utilizando el laser-Nefelométrico.

##### En saliva total.

La técnica recomendada por los laboratorios del Instituto Behring fué modificada logrando medición de muy bajas concentraciones de Inmunoglobulinas en saliva (Del Castillo 1981.)

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Pruebas de funciones de los Polimorfonucleares

#### 7.1.1. QUIMIOTAXIS

En la prueba de quimiotaxis 6 de 12 pacientes muestran actividad quimiotáctica reducida al ser incubados los PMN en suero autólogo y ser estimulados con glucógeno de hongos (Muschelgykogen). En 8 casos se observó deprimida la actividad quimiotáctica de los PMN al ser incubados en suero ABhomólogo y sin sustancias estimulantes del quimiotactismo. (gráfica 1) (Tabla 2).

#### 7.1.2. FAGOCITOSIS.

En la prueba de fagocitosis de blastoesporas vitales de *Cándida albicans* solo 1 paciente presenta tanto a la hora - como a las 2 1/2 horas de incubación, resultados inferiores a los obtenidos por el grupo de control. (gráfica 2)(Tabla 3).

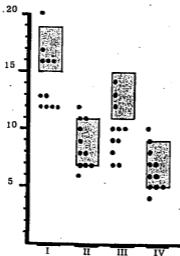
#### 7.1.3. PRUEBA DE MUERTE INTRACELULAR (Killing-Test).

En la prueba de muerte intracelular de la célula fagocitada, usando blastoesporas de *Candida albicans*, después de una hora de incubación. todos los pacientes obtuvieron resultados inferiores a los del grupo control.

A las 2 1/2 horas de incubación sólo 2 pacientes estuvieron en el límite mínimo considerado como normal (gráfica 2, tabla 3).



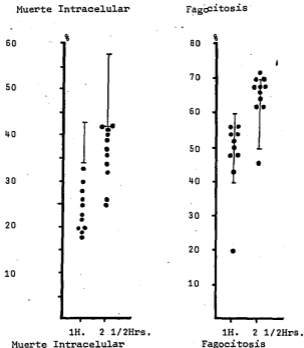
## QUIMIOTAXIS



Quimiotaxis en pacientes. Los resultados de cada paciente (•) así como el porcentaje obtenido por el grupo control y considerado para este estudio como normal están indicados ☐

GRAFICA No. 1

FUNCIONES DE LOS POLIMORFONUCLEARES



Rango de Fagocitosis y de Muerte intracelular de la célula fagocitada por PMN de pacientes con lesiones precancerosas y cancerosas. *Cándida albicans* fué usada como célula blanco. Se indica el resultado de cada paciente (\*) y el rango obtenido por el grupo control y considerado como normal.

- PRUEBAS DE FUNCIONES DE LEUCOCITOS -

PACIENTE	MUERTE INTRACELULAR DE		FAGOCITOS DE ACTIVA	
	CANDIDA ALBICANS		PAS- PARBOREG	
	I	II	I	II
CW	.33	.42	50	62
TM	.20	.40	48	72
WF	.22	.42	56	70
HS	.19	.26	51	66
MW	.18	.25	56	68
NE	.30	.41	48	62
SF	.23	.37	.20	.46
RR	.26	.32	52	68
ES	.20	.34	54	64
SE	.28	.39	54	68
SG	.25	.36	43	70
GRUPO CONTROL %	34-44	42-58	40-60	50-70

TABLA # 3

## 7.2 Concentración de Inmunoglobulinas.

### 7.2.1. CONCENTRACION DE INMUNOGLOBULINAS EN SANGRE PERIFERICA.

Las concentraciones de las inmunoglobulinas IgG, IgA, e IgM, en sangre periférica de los pacientes examinados y del grupo control permanecen dentro del mismo rango, salvo algunas - variaciones aisladas. (Tabla 4), (Gráfica 3).

### 7.2.2. CUANTIFICACION DE INMUNOGLOBULINAS EN SALIVA TOTAL.

IgG, IgA e IgM fueron detectadas en saliva total en concentraciones, sin embargo los resultados no fueron tomados en consideración.

T A B L A 4

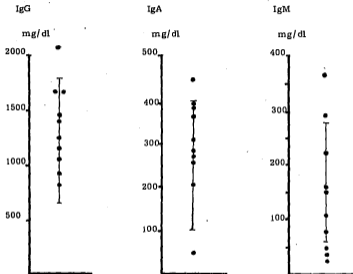
CONCENTRACION DE INMUNOGLOBULINASEN SANGRE PERIFERICA

GRUPO CONTROL	IgG	IgA	IgM
	ng/dl 650-1800	ng/dl 100-400	ng/dl 60-280
<u>PACIENTE</u>			
CW	1700	395	116
TH	1053	371	161
WP	1426	285	* 542
HM	804	* 453	153
NE	910	274	79
SP	1469	386	* 297
RR	1250	310	* 44
ES	1700	* 30	* 34
SE	1150	210	* 32
SG	* 2117	259	224

\*

LOS RESULTADOS SEÑALADOS CON UN ASTERISCO ESTAN FUERA DEL RANGO CONSIDERADO COMO NORMAL.

CONCENTRACION DE Ig EN SANGRE PERIFERICA DEL GRUPO DE  
PACIENTES



GRAFICA DE LAS CONCENTRACIONES DE INMUNOGLOBULINAS (mg/dl) IgG, IgA, e IgM EN EL SUERO DE PACIENTES AFECTADOS POR LESIONES MALIGNAS Y PRE-MALIGNAS DE LA CAVIDAD ORAL. LOS VALORES OBTENIDOS POR EL GRUPO CONTROL ESTAN SEÑALADOS.

### 7.3 PRUEBAS SEROLOGICAS (ASL, AST, RF, CRF, WRT.)

En las pruebas serológicas no se presentaron anomalías en los resultados, salvo 3 casos aislados. Un paciente con títulos elevados de antiestreptolisina (ASL), un paciente con reacción positiva a factor reumático (RF) y uno con reacción positiva a las proteínas c-reativas (CRP) (tabla 4).

### 7.4 CONSUMO DE TABACO Y CONSUMO DE ALCOHOL.

De los 11 pacientes investigados, 9 son fumadores, 8 con un consumo mayor a 20 cigarrillos por día y un fumador de 10 pipas diarias, todos ellos con el hábito durante más de 10 años. Todos los fumadores con excepción de uno (CW) reportan consumir bebidas alcohólicas diariamente durante varios años. (Tabla 5).

### 7.5 DESARROLLO MICOTICO

En los resultados obtenidos de la siembra para desarrollo micótico, 7 pacientes mostraron ser portadores de candida albicans sin manifestaciones clínicas. (Tabla 5).

-PRUEBAS SEROLOGICAS-

PACIENTES	ASL	AST	RF	CRP	WRT
CW	300 IE	1.0 IE	Ø	Ø	Ø
TM	200 IE	1.0 IE	Ø	Ø	Ø
WF	200 IE	.33 IE	Ø	Ø	Ø
MW	200 IE	1.0 IE	Ø	Ø	Ø
NE	200 IE	1.0 IE	Ø	+	Ø
SF	200 IE	.33 IE	Ø	Ø	Ø
RR	200 IE	.33 IE	Ø	Ø	Ø
ES	200 IE	.33 IE	-	-	-
SE	200 IE	.75 IE	+	Ø	Ø
SG	200 IE	.66 IE	-	-	-
<b>Resultados</b>					
Normales	200 IE	2.0 IE	Ø	Ø	Ø

TABLA # 5



CONSUMO DE TABACO, ALCOHOL y PRUEBAS MICROLOGICAS

PACIENTE	CONSUMO TABACO		CONSUMO ALCOHOL		MICOLOGIA
	<u>Cig/día</u>	<u>Tiempo</u>	<u>grms./día</u>	<u>Tiempo</u>	
TM	20	26 años	40	36 años	Cándida albicans
SE	--	-----	--	-----	Cándida albicans
SG	--	-----	--	-----	Ningún desarrollo micótico.
SE	35	12 años	40	20 años	Cándida albicans
NE	20	34 años	80	8 años	Cándida albicans
SF	40	49 años	80	40 años	Ningún desarrollo micótico
MW	20	34 años	80	32 años	Ningún desarrollo micótico
CW	10 pipas	53 años	--	-----	Cándida albicans
RR	20	28 años	40	20 años	Cándida albicans
HS	20	25 años	40	25 años	Cándida albicans
WF	30	32 años	80	25 años	Ningún desarrollo micótico

TABLA # 6

## 8. DISCUSION.

Los leucocitos juegan un papel central en la inducción de la respuesta inmunológica. En nuestros estudios los cultivos de leucocitos de sangre periférica del grupo de pacientes afectados por lesiones premalignas y cancer oral se obtuvieron resultados diferentes a los cultivos del grupo de personas sanas.

En la prueba de quimiotaxis, basada en una modificación al sistema de Boyden (1962), la combinación de las soluciones usadas ofrece la posibilidad de detectar si la alteración en la migración de los PMN es debida a factores contenidos en el suero o es defecto propio de las células. La incubación de los PMN en suero autólogo ó en suero AB no influyó en el resultado de la prueba, sin embargo al incubar los cultivos con agente quimiotáctico (glucógeno de hongos) el 45% de los pacientes mostraron baja estimulación, seis con suero autólogo y siete con suero AB. En estudios previos acerca de alteraciones en el quimiotactismo Roed-Petersen y col. 1973 encuentran un factor de inhibición de la migración de los leucocitos al someterlos a extractos de tejidos neoplásicos, mientras que ante extractos de tejidos normales no fué encontrada inhibición alguna.

La coincidencia de nuestros resultados con lo relatado en la literatura, no obstante el bajo número de pacientes investigados sugiere la existencia de defectos en la quimiotaxis en enfermos cancerosos. Futuros estudios deberán realizarse para aclarar este punto.

En las pruebas referentes a fagocitosis utilizando *Candida albicans* como célula blanco no fué encontrada ninguna anomalía, obteniendo ambos grupos resultados similares, sin embargo resulta interesante el hecho de que en la prueba de muerte intracelular de la célula fagocitada, en este caso *Candida albicans*, casi todos los pacientes registraron resultados bajos, y mas de la mitad de ellos sufrían infección crónica por *Candida albicans*.

Resulta muy difícil interpretar el hecho de la deficiente capacidad de los PMN para destruir la célula fagocitada (*Candida albicans*), y la alta incidencia de infección por *Candida* en nuestros pacientes. Hornstein y col. en 1979 reportan mayor incidencia de *Candida* en pacientes afectados por leucoplasia que en personas sanas y acorde con la malignización de la lesión mayor detección de este hongo. En este estudio se reportó que el 71.5% de los enfermos de cáncer oral padecieron infección crónica por *Cándida* y su incidencia disminuyó cuando menos grave fué la lesión hasta su detección en el 28% de los sujetos sanos.

La presencia de *Candida albicans* en leucoplasia y carcinoma oral puede ser resultado de una infección secundaria en los tejidos dañados, la evidencia de que pueda este hongo inducir transformación carcinomatosa es insuficiente.

La asociación entre la alta incidencia de infección por *Candida* y la dificultad de los PMN para destruir las células ya fagoci-

tadas sugieren una deficiente respuesta inmunológica. La sola presencia de *Candida albicans* no da cabida esta interpretación, los portadores sanos no deben ser considerados como inmunoincompetentes.

La alta incidencia de *Candida albicans* en lesiones precancerosas y cancerosas puede en parte explicarse por la alteración intrínseca de los PMN. La deficiente capacidad de los PMN de nuestros pacientes para destruir *Candida albicans* ya fagocitada proporciona evidencia adicional de daño en las funciones celulares que permiten la supervivencia del microorganismo extraño y que deben intervenir también en la eliminación de células mutantes potencialmente malignas.

Estudios acerca de las alteraciones en la concentración de anticuerpos en cáncer oral han sido realizados. Brown y col. 1975 reporta encontrar altas concentraciones de IgA en suero de pacientes cancerosos mientras que Muller y col. 1979 encuentran en sus pacientes bajos niveles de IgG e IgA en sangre periférica. Nuestros resultados no muestran ninguna alteración que nos haga suponer relaciones entre los niveles de anticuerpos séricos y la enfermedad en cuestión.

Diversos intentos buscando una asociación entre el desarrollo de la enfermedad y los niveles de inmunoglobulinas en saliva total han sido hechos. Brown y col. 1975 reportan altas concentraciones de IgA en saliva total, nuevamente Brown y col.

1975, mencionan altas concentraciones de IgA e IgG en saliva total y reportan niveles normales de IgA en saliva parotidea y Muller A. y col. 1976 solo mencionan altas concentraciones de IgG en saliva total:

Las dificultades que representa, evaluar con certeza la cantidad de inmunoglobulina sérica que pasa a la cavidad oral a través del epitelio dañado por la lesión maligna y la imposibilidad de considerar el daño al epitelio crevicular, cuya área puede incrementarse 10 veces a causa de la enfermedad paradontal crónica, tanto en pacientes, como en personas control y calidad de inmunoglobulina sérica que así se aporta a la saliva total, hacen que estos resultados sean altamente dudosos, obligándonos a desechar nuestros resultados obtenidos en estas pruebas.

## 9.- S U M A R I O

Estudios inmunológicos y clínicos fueron realizados en 11 pacientes (nueve mujeres y 3 hombres, edades entre 40 y - 71 años) con lesiones precancerosas (cuatro), carcinoma - de la mucosa bucal (seis), carcinoma de la laringe (uno)- y de las amígdalas (uno). Similares pruebas se efectuaron en un grupo control de 100 voluntarios inmunológicamente- sanos. Las pruebas incluyeron: cuantificación de Inmuno- globulinas, examinación micológica de la boca, pruebas de funciones de leucocitos polimorfonucleares (Quimiotaxis, - Fagocitosis, muerte intracelular) y pruebas serológicas. (Factor reumático, proteínas C. Recativas, Waaler-Rose Test Antiestafilolisina, Antiestreptomocina). Los parámetros - inmunológicos anormales detectados fueron: Detrimento en- Quimiotaxis (en suero antólogo y suero AB) y Detrimento - marcado en la prueba de muerte intracelular ( usando cándi da albicans como células blanco). La capacidad Fagocítica de los PMN con excepción de 2 casos, estuvo dentro del -- rango control:

En la concentración de IgG, IgA e IgM en suero y las prue- bas serológicas realizados los resultados fueron normales. Infección crónica por cándida albicans fué detectada en 7- pacientes. Nuestros resultados sugieren un detrimento en- la función de los PMN, posiblemente relacionada a la in- fección crónica de Cándida albicans.

## 10 BIBLIOGRAFIA

1. BIER, J., U. NICKLISCH (1977) Zellulare humorale Immunreaktivitat bei Patient mit Plattenepithel-Karzinomen der Mundhöhle. Dtsch Zahn arztl A 32:804
2. BOYDEN, S. (1962) The chemotactic effect of mixture of antibody and antigen on Polymorphonuclear leucocytes. J. Exp. Med. 115:453-466.
3. BROWN, A.M., E.T., Lally, A. Frankel. (1975) IgA and IgG content of the saliva and serum of oral cancer patients. Arch oral Biol. 20:395.
4. BROWN, A.M., E.T. LALLY A. FRANKEI, R. HARWICK, L.W. DAVIS, C.J. ROMINGER (1975) The association of the IgA levels of serum and whole saliva with the Progression of oral cancer. Cancer 35:1154.
5. CHOMETTE, G., M. AURIOL, Y. TEREAU (1979) Leucoplasies et cancers de la cavité bucale. Dénombrement et typage immunofluorescence des plasmocytes. Ann Anat Pathol 24 (3) 203.
6. DJAWARI, D., L.F. DEL CASTILLO-CARRILLO, M. SIMON JR., O.P. HORNSTEIN (1981) Immunpathologische Befunde bei Prakanzerosen und Karzinomen der Mundschleimhaut. Dtsch Med. Wschr. 40:1289.
7. GRAHAM, S. (1971) Management of cancer of the floor of the mouth. Am. J. Surg. 22:487-493.
8. HAM, A.W. (1975)  
Tratado de Histología (Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V. México).

9. HORNSTEIN, O.P., R. GRABEL; E. SCHIRNER, H. SCHELL, (1979) Orale Candida - Besiedlung bei Leukoplakien und Karzinomen der Mundhöhle. Dtsch. Med. Wochr. 104.1033.
10. JAFERY, J. and S.H.M. Zaidi (1976). Carcinoma of the oral cavity and oropharynx in Karachi (Pakistan). An appraisal. Top. Doctor 6, 63-67
11. JAKOBZA, D., A. MULLER, N. SOENNICHSEN (1977) Der Lymphozytentransformationstest bei Plattenepithel-Karzinomen des orofacialen Bereiches. Zahn Mund Kieferheilkd 65 (5):525.
12. JAKOBZA, D. A. MULLER, B. LIEBERMANN (1979) Der Lymphozytentransformationstest und seine Beziehung zur Krankheitsdauer bei Patient mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Arch. Geschwulstforsch 49 (2): 168.
13. LAY, W.H., N.F. MENDEZ, C. BIANCO., V. NUSSENZWEIG (1971) Binding of sheep red blood cells to a large population of human lymphocytes. Nature 230:531.
14. LEHRER, R.L., (1972) The fungicidal activity of human leukocytes. In: Williams Jr. R.C. Fudenberg; H.H. (eds). Phagocytic mechanisms in health and disease. Thieme. Stuttgart, P. 151.
15. LOENING, T., A. BURKHARDT (1979) Plasma cells and immunoglobulin synthesis in oral precancer and cancer correlation with dysplasia, cancer differentiation, radio-and chemotherapy. Virchows Arch. (Pathol Anat) 384 (1) 109.
16. MULLER, A.G. MULLER, C. WITTSTOCK, L. BRAUN, B. LIBERMANN (1976) Zur quantitativen Bestimmung von Immunglobulines in Speichel. Vergleichende Untersuchungen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundschleimhaut.



17. MULLER A., J. HAASE, P. SCHOLZ (1979) Immunglobulinenkonzentrationen und Lymphozytenzahlen im Abfluggebiet von Karzinomen der Mundhöhle und ihre Beziehung zur Kurzzeitprognose. Zahn Mund Kieferheilkd 67 (2) 170.
18. PINDBORG, J.J., (1980) Aetiology of oral cancer. In PINDBORG, J.J. (Ed): Oral cancer and precancer. (Ed. Bristol, John Wright and Son Ltd.) Great Britan.
19. PREISIG, E., W.H. HITZING. (1971) Nitroblue- terrazolium test for the detection of Chronic granulomatous disease. Technical modification. Eur. J. Clin. Invest. 1:409.412
20. QUIGLEY, L.F., C.M. COBB and E.E. HUNT (1965) Measurement of oral burning zone temperatures during conventional and reverse cigarette smoking. Arch. oral Biol: 10.35-44
21. RAMULU, C. and C.R.R.M. REDDY (1972) Carcinoma of the hard plate and its relation to reverse smoking: Int. Surg. 57:636-641.
22. ROED - PETERSEN, B., J. ROED - PETERSEN, G. BENDIX:(1973) Cell-mediated immunity to human oral leukoplakia demonstrated by the leukocyte migration test. Int. J. Cancer 12.66.
23. RITT, I.M., T. LEHNER. (1980) Oral neoplasia. In: RIOTT, I.M., T. LEHNER (Ed.) Immunology of Oral Diseases. Ed. Blackwell Scientific Publication. Oxford.
24. ROTHMAN, K. and A. KELLER (1972) The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J. CHRON, Dis. 25; 711-716.

25. SIMON, JR. M., D. DJAWARI, L.F. DEL CASTILLO-CARRILLO, O.P. HORNSTEIN (1981) Impairment of Microphage Functions in oral precancerous Lesions on Carcinomas. Arch Dermatol Res. 270:197.
26. VINCENT R.G., F.C. MARCHETTA and G. NIGOGOSYAN (1964) Incidence of Cirrhosis in oral cancer. N.Y. State J. Med. 64:2174-2176.
27. VOGLER, W.R., I.J. BROSS and B.K. MILMORE (1962) A retrospective study of etiological factors in cancer of the mouth, pharynx and Larynx: cancer 15: 246-258.
28. WEIR J.M., J.E. DUNN. (1970) Smoking and mortality: a prospective study/cancer. 25:105
29. WYNDER, E.L., I.J. BROSS and R.M. FELDMAN (1957) A study of the etiological factors in cancer of the mouth; Cancer 10, 1300-1323.
30. WYNDER, E.L. and S.D. STELLMAN (1977) Comparative Epidemiology of Tobacco related cancers; Cancer Res. 37; 4608-4622.

## CURRICULUM VITAE

Nombre: Luis Felipe del Castillo Carrillo

Lugar de Nacimiento y fecha: Mixquiahuala, Hidalgo, México  
Junio 2 de 1953.

Instrucción Primaria: y Secundaria de 1960 a 1968 en el -  
Instituto Simón Bolívar.

Preparatoria No. 6 "Antonio Caso" de 1969 a 1972.

Título de Cirujano Dentista obtenido el 8 de Marzo de 1977.  
en la Fac. de Odontología de la Universidad Nacional Autó-  
noma de México.

Curso de Especialización en Parodoncia de 1977 a 1979.

Nombramiento Académico de la Facultad de Odontología de la  
U.N.A.M. desde el 16 de Marzo de 1977. Actualmente asignado  
al Depto. de Parodoncia de la División de Estudios de Pos-  
grado.

Investigador Invitado en la Dermatologische Universität-  
Klinik, Universität Erlangen-Nürnberg, República Federal -  
Alemana por invitación oficial del Director Profesor Otto  
P. Hornstein, de Mayo de 1979 a Mayo de 1981.

Doctoris Medicinae Dentariae. Universität Erlangen -Nürn-  
berg. República Federal Alemana. Fecha de Exámen: 9 de Febrero  
de 1981.

Nombre del Padre: Ing.-Arq. Felipe del Castillo Montúfar.

Nombre de la Madre: Sra Luz Carrillo de del Castillo.