

28
20je.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**MORFOLOGIA MACROSCOPICA E HISTOLOGICA DE
LOS LIPOMAS ESPONTANEOS EN EL RATON DE LOS
VOLCANES (N. a. alstoni), SILVESTRE Y NACIDO EN
EL LABORATORIO**

**TESIS PRESENTADA ANTE LA
DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES DE LA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA
POR
AGUSTIN CARMONA CASTRO**



**ASESORES: DR. ARMANDO MATEOS POUMIAN
DR. HUMBERTO GRANADOS ESPITIA**

MEXICO, D. F.

1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis hubiera resultado imposible sin los esfuerzos conjuntos de varias personas que aportaron desinteresadamente su tiempo y sus conocimientos.

Deseo agradecer al Dr. Humberto Granados Espitia, Jefe del Laboratorio de Biología Animal Experimental de la Facultad de Ciencias, U.N.A.N., y al Dr. Armando Mateos Poulán, Profesor de Patología Animal en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, U.N.A.M., la ayuda otorgada en la supervisión de este texto.

También quiero expresar mi agradecimiento en forma especial a la Sra. María del Carmen Zamora Muñoz, Técnica Académica en Histología de la F.M.V.Z, y a los miembros del Departamento de Microfotografía de la Facultad de Ciencias, U.N.A.M., quienes no omitieron esfuerzo alguno para la elaboración de las ilustraciones utilizadas en este trabajo.

Finalmente, pero no por ello menos meritorio, hago patente un reconocimiento a mi familia, amigos y profesores por el apoyo personal que me han sustentado durante estos últimos años de estudio, que he dedicado a mi formación profesional y científica.

CONTENIDO

| | Página |
|---|--------|
| I. RESUMEN..... | 1 |
| II. INTRODUCCION..... | 3 |
| REVISION DE LA LITERATURA | |
| ----- | |
| CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE LOS TEJIDOS ADIPOSOS..... | 6 |
| -Distribución y localización..... | 8 |
| -Histogénesis..... | 10 |
| -Estructura histológica..... | 14 |
| CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE LAS NEOPLASIAS DERIVADAS DE LOS TEJIDOS ADIPOSOS..... | 18 |
| -Lipoma e Hibernoma..... | 19 |
| -Liposarcoma..... | 22 |
| -Hibernoma maligno..... | 24 |
| III. HIPOTESIS..... | 27 |
| IV. OBJETIVOS..... | 27 |
| V. MATERIAL Y METODOS..... | 28 |
| VI. RESULTADOS..... | 31 |
| ANALISIS ESTADISTICO DE LAS CURVAS DE CRECIMIENTO SEMANAL PROMEDIO DE LOS RATONES LIPOMATOSOS Y UN GRUPO CONTROL..... | 34 |
| CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE LOS LIPOMAS ESPONTANEOS EN EL RATON DE LOS VOLCANES..... | 38 |
| -Anatomía macroscópica..... | 38 |
| -Estructura histológica..... | 44 |
| VII. DISCUSION..... | 51 |
| VIII. CONCLUSIONES..... | 78 |
| IX. LITERATURA CITADA..... | 82 |
| X. FIGURAS..... | 87 |
| XI. CUADROS..... | 111 |

I. RESUMEN

MORFOLOGIA MACROSCOPICA E HISTOLOGICA DE LOS LIPOMAS ESPONTANEOS EN EL RATON DE LOS VOLCANES (*N.a.alstoni*), SILVESTRE Y NACIDO EN EL LABORATORIO. Agustín Carmona Castro (Asesores: M.V.Z. Armando Mateos Poumián, Dr. Humberto Granados Espitia).

Se realizó un estudio macroscópico e histológico de los lipomas espontáneos observados en el ratón de los volcanes (*Neotomodon alstoni alstoni*), con el objeto de establecer su frecuencia en dos grupos: 1. Lote A: Integrado por 58 ratones silvestres; 2. Lote B: Formado por 203 ratones de las dos primeras generaciones nacidas en el laboratorio. Este trabajo se realizó con 26 lipomas obtenidos de ambos lotes (A=12, B=14). Los resultados mostraron que esta especie presenta 3 tipos de neoplasias adiposas benignas: lipoma de tejido adiposo blanco, hibernoma y lipoma mixto. Estas neoplasias pueden ser nodulares, lobuladas o multilobuladas; las más desarrolladas presentan una cápsula de tejido conjuntivo, su consistencia y color son similares a los del tejido adiposo normal, se localizan principalmente en el tejido subcutáneo interescapular y la predisposición a ellas se incrementa con la edad. Los ratones nacidos en el laboratorio presentaron mayor frecuencia de lipomas espontáneos que los silvestres ($P>0.05$). Asimismo, la presencia de estas neoplasias fue mayor en los machos que en las hembras pero esta diferencia no fue significativa ($P>0.05$). Los lipomas de tejido adiposo blanco comparativamente fueron más frecuentes que los hibernomas y

los lipomas mixtos ($P > 0.05$), y aún cuando alcanzan un mayor crecimiento en las hembras que en los machos, esta diferencia no fue significativa ($P > 0.05$). La histología de estos tumores se caracteriza por un incremento cuantitativo de adipocitos uniloculares poligonales, que a veces presentan un núcleo reniforme, excéntrico e hipercromático, cuya relación con el citoplasma generalmente es variable. Los hibernomas son poco frecuentes, en ellos se observan células multiloculares que presentan un carácter hiperplásico exacerbado, regularmente su núcleo es redondo, voluminoso, céntrico e hipercromático, las figuras mitóticas algunas veces son atípicas. En los lipomas mixtos los lóbulos corticales presentan marcada hiperplasia de adipocitos uniloculares, en tanto que en los lóbulos de la zona medular se observa un incremento en el número de células multiloculares. Aunque no se ha definido la influencia que tiene en el desarrollo del tejido adiposo neoplásico la interacción de los trastornos nutricionales con los factores endócrinos y genéticos, que modifican el equilibrio entre el almacén y el gasto de ácidos grasos. La elevada susceptibilidad que presenta el ratón de los volcanes a la formación de neoplasias adiposas benignas aporta datos importantes sobre los efectos que podría tener la acción de uno o más de estos factores en el origen del tejido adiposo neoplásico, pues se ha establecido que un exceso de energía dietética, ocasionado por el cambio nutricional de estos animales de su hábitat natural al cautiverio, así como los importantes cambios hormonales, enzimáticos y bioquímicos que conlleva su adaptación al laboratorio podrían influir en los procesos lipogénicos y lipolíticos que modifican la disponibilidad de ciertos sustratos específicos y el ritmo mitótico.

II. INTRODUCCION

Las investigaciones *in vitro* que hoy se realizan en varios campos biomédicos, han sido y continúan siendo de suma importancia para el progreso de la biología y de la medicina, tal es el caso de los modelos matemáticos, los modelos de simulación, cultivos celulares y otros métodos de investigación, que en muchos casos coadyuban en el avance acelerado de las investigaciones *in vivo* y representan alternativas para disminuir el uso innecesario de los animales de laboratorio en ciertos tipos de investigación. No obstante la importancia de los métodos *in vitro*, en algunos casos su aplicación presenta limitantes, pues no siempre pueden reemplazar completamente al modelo animal, ya que este por su complejidad de un organismo integrado, sigue siendo indispensable para que las investigaciones biomédicas alcancen el éxito que se proponen.

Desde hace mucho tiempo se están utilizando diversas especies como animales de laboratorio, e.g., el ratón y rata albinos, el conejo, el perro, el gato, el cobayo, los primates del viejo mundo y, últimamente, los primates neotropicales, aunque muy pocas de ellas han podido prevalecer como modelos experimentales de uso común en la investigación mundial. Por varias décadas el empleo de estos

mamíferos se ha limitado para estimar la evolución clínica de determinadas enfermedades, y el aprovechamiento de la mayor parte de ellas ha permanecido prácticamente estancado por varios años, pues a este grupo de especies que comenzaron a estudiarse desde hace más de un siglo, en los últimos 65 años sólo se han integrado el jámster dorado y el el jerbo de Mongolia (17,18).

En la actualidad, los informes de las enfermedades humanas y veterinarias se incrementan cada día, pero el número de especies de laboratorio que se utilizan para su estudio sigue siendo el mismo a nivel internacional; esta reducción cuantitativa en la disponibilidad de nuevas especies de investigación, ha determinado que los especialistas de las áreas biomédicas tanto de nuestro país como del extranjero, propongan la urgencia de estudiar diversas especies silvestres con el propósito de obtener nuevos modelos experimentales (18).

Con el interés de solventar una parte importante de los problemas antes planteados, desde 1976 se han venido realizando estudios (16,17) sobre la biología fundamental del ratón de los volcanes (*N.a.alstoni*), principalmente en el Laboratorio de Biología Animal Experimental de la Facultad de Ciencias de la UNAM; este ratón es una especie exclusiva de la fauna mexicana, que tiene como único hábitat

natural el Eje Volcánico Transversal de México, a una altura entre 2440 y 4270 m s.n.m. (9).

Después de 20 años de investigaciones con el ratón de los volcanes, se ha establecido que este roedor posee características específicas que ameritan declararlo como un nuevo animal de laboratorio a nivel internacional, ya que ofrece cualidades multifacéticas para varias investigaciones en biología, fisiología, patología y medicina experimental. Recientemente ha sido declarado como un nuevo animal de experimentación, a nivel internacional (18).

Habiéndose observado que este ratón presenta alta predisposición al crecimiento de lipomas espontáneos, se ha sugerido su aplicación en el estudio de la oncogénesis de este tejido y su aprovechamiento para desarrollar en él diversas opciones de investigación biomédica relacionadas con los mecanismos de acumulación, movilización y remoción del tejido adiposo.

En este contexto, el trabajo que aquí se presenta es el primer estudio sobre el parámetro morfológico (Macroscópico e histológico) de los lipomas espontáneos observados en este roedor. Esta tesis, originalmente planeada sólo con el propósito de caracterizar la anatomía estructural de estas neoplasias y su morfología diferencial con los tejidos

adiposos normales, se complementó con el estudio epidemiológico de estos tumores, y la interrelación de los factores que determinan su desarrollo espontáneo en esta subespecie.

Cabe mencionar que como no existen antecedentes de estudios similares con roedores de la misma línea filogenética que el ratón de los volcanes, se tomaron como patrones comparativos de este estudio los trabajos publicados sobre la materia, en mamíferos de laboratorio y otras especies de importancia zootécnica (1,2,4,12,27,33).

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DE LOS TEJIDOS ADIPOSOS

En la mayor parte de los mamíferos existen dos modalidades de tejido adiposo, el blanco y el pardo. El tejido adiposo blanco es el más abundante de ellos en forma habitual; sin embargo, es posible apreciar que algunas variedades de este tejido presentan una tonalidad amarilla, aspecto que responde normalmente al grado de carotenos de origen dietético depositados a nivel celular, y a la presencia en este tejido de ciertas lipofuscinas endógenas elaboradas por el propio organismo (21).

El tejido adiposo pardo también denominado grasa parda,

grasa hibernante, grasa fetal, glándula de hibernación o glándula interescapular, es menos frecuente y aparece sólo en ciertas áreas corporales. El color pardo de este tejido se atribuye a que posee riego sanguíneo abundante, y a la presencia en sus adipocitos de varias mitocondrias con alta concentración de citocromos, como las enzimas citocromooxidasas que poseen pigmento.

El tejido adiposo cumple simultáneamente varias funciones sobre la estructura orgánica: participa de manera activa en la captación de lípidos por exceso de alimentación; sus adipocitos son capaces de generar activamente la síntesis de grasa a partir de carbohidratos; almacenan y movilizan lípidos neutros, como los triglicéridos, en períodos de ayuno prolongado.

Como muchos otros tejidos, su respuesta fisiológica está regulada por el control nervioso y endócrino de varias hormonas que afectan los procesos de síntesis, almacén, liberación y degradación de las grasas; por ejemplo, resulta altamente sensible a los efectos lipolíticos de la epinefrina, norepinefrina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), glucagon, secretina, alfa-MSH, beta-MSH, metilxantina, hormona tirotrópica (TSH), hormona luteinizante (LH), somatotropina corionica, arginina

(vasopresina), serotonina, glucoesteroides, hormonas tiroideas, cortisona y la hormona del crecimiento; en tanto que la insulina, prostaglandina (PGE), el ácido nicotínico y los bloqueadores beta adrenérgicos favorecen la lipogénesis (7,13,21,24,34).

Distribución y localización de los tejidos adiposos

El tejido adiposo blanco se localiza formando importantes depósitos en varias partes del cuerpo; sin embargo, su distribución presenta diferencias regionales que son determinadas por la edad y el sexo de los individuos. Algunos de estos depósitos superficiales se observan en el pániculo adiposo en la región subcutánea, que se extiende prácticamente por todo el cuerpo. Una buena parte de los depósitos internos de este tejido se distribuyen en el epiplón, los mesenterios, las regiones retroperitoneales, el área perirrenal, el globo ocular, la zona pericárdica y la médula osea (15,27).

Hay algunos sitios de tejido adiposo que parecen tener una actividad mecánica más que metabólica, como son el tejido adiposo de las órbitas oculares y el contenido en las articulaciones de las extremidades. Otras reservas de grasa neutras con carácter metabólico pueden encontrarse en los

hepatocitos y en el epitelio renal de la mayoría de los carnívoros.

El tejido adiposo pardo abunda de manera relativa en los roedores de laboratorio y en algunos mamíferos hibernantes (5,7,13,15,24,34); se observa en el período prenatal, pero no es común observarlo después del nacimiento en las especies destinadas al abasto y en los animales domésticos aprovechados como mascotas por el hombre (29). En los primates se encuentra con menor frecuencia (15,37), pero puede estar presente tanto en los antropoides como en los seres humanos durante la etapa embrionaria y neonatal. Fawcett (15) reporta que en la vida posnatal de los primates puede estar presente una incipiente cantidad en los omóplatos, aunque su persistencia en el adulto es rara, por no llevarse a cabo formaciones de este tejido en períodos subsecuentes al nacimiento.

A diferencia del tejido adiposo blanco que se distribuye por todo el cuerpo, la grasa parda es de distribución más limitada, ya que en las especies en las que persiste a lo largo de toda su vida (7,13,15,34), exclusivamente aparece en ciertas regiones anatómicas.

En algunos animales de laboratorio (Rata, jámster y conejo), el tejido adiposo pardo se observa principalmente

en el área interescapular; sin embargo, es común apreciarlo sobre los músculos que circundan al cinturón escapular, en la fosa axilar y a lo largo de la aorta torácica; en otras ocasiones es posible identificar en estas especies pequeños lóbulos de grasa parda adyacentes a la tiroides, al timo, a la vaina carotídea y al hilio renal (15,19,27).

Aunque el tejido adiposo pardo es menos frecuente en los primates, en la etapa fetal y neonatal pueden localizarse varias masas de grasa parda entre los omóplatos, las axilas, la región cervical y el hilio renal; a veces también cabe observar lóbulos de este tejido sobre las venas yugulares, alrededor de la aorta torácica y a lo largo de la uretra (37).

Histogénesis de los tejidos adiposos

Hoy en día prevalece el punto de vista de que existen dos procesos de formación de los tejidos adiposos, a partir de elementos embrionarios del mesénquima (Fig. 1). Bajo ciertas condiciones las células mesenquimatosas se diferencian subsecuentemente a fibroblastos y a dos tipos de lipoblastos (Células indiferenciadas similares a los fibroblastos, pero con capacidad de acumular grasa en su citoplasma), de

aparéncia fusiforme y estrellada . En el transcurso de la vida fetal, una línea de estos lipoblastos se dispone en agregados glandulares de células de aspecto epitelial, las cuales almacenan múltiples gotas lipídicas, y se transforman en una densa masa de tejido adiposo multilocular (Grasa parda). Durante la vida fetal tardía y al inicio del período posnatal, se hace manifiesta la formación secundaria del tejido adiposo. Los lipoblastos de mayor distribución en el tejido conjuntivo embrionario, relativamente indiferenciados, almacenan vesículas de lípido intracitoplásmico que se fusionan en una vacuola grande, conformando así el típico tejido adiposo blanco unilocular (15).

Algunos científicos admiten la teoría del origen de los adipocitos a partir de lipoblastos, pero también sostienen que otras células provenientes del mesénquima, en la vida posnatal conservan suficiente capacidad para poder convertirse, por diferenciación, en adipocitos o en cualquier otra clase de célula del tejido conectivo (15,21,27).

Por medio de los cultivos *in vitro* de tejido conectivo, especialmente de fibroblastos, se ha observado que durante la vida adulta pueden existir células que mantienen la

facultad de formar nuevos adipocitos; sin embargo, cuando se transplanta *in vivo* tejido fibroso de una porción corporal donde regularmente predomina, a otra donde no se encuentra, las células transplantadas siguen funcionando como tales pero no se forman nuevos lipoblastos (21,24,27). Probablemente, los pericitos (Células perivasculares o de adventicia) sean las células que preservan el mayor potencial mesenquimatoso para dar origen a otros tipos celulares del tejido conectivo laxo, pues varios investigadores consideran que las nuevas células que reemplazan a los adipocitos maduros, quizás puedan tener su origen en células mesenquimatosas indiferenciadas que se distribuyen a lo largo de pequeños vasos sanguíneos, tal como lo hacen los pericitos en el embrión y en el adulto (15,21,24,27).

Numerosas investigaciones se han efectuado para explicar también el origen y estructura histológica de la grasa parda, ya que originalmente fue considerada parte del timo, y después como una glándula individual, particularmente del sistema hematopoyético, pues la organización histológica del tejido adiposo pardo siempre es claramente lobular, y además las características de distribución de los capilares sanguíneos dentro de los lobulillos es muy semejante a la

observada en las glándulas endócrinas (15,21,24,27,34).

En el jámster y en los recién nacidos de la especie humana se ha demostrado que las mitocondrias del tejido multilocular son capaces de activar o inhibir el proceso de fosforilación oxidativa. De este modo, de acuerdo con las necesidades, las mitocondrias pueden producir calor o acumular energía bajo la forma de ATP (5,7,13). Por ejemplo, cuando un animal hibernante comienza a despertar, bajo la acción del frío, muestra un fuerte aumento del consumo de oxígeno y de generación de calor sin escalofríos. La estimulación de los nervios que llegan al tejido adiposo pardo libera norepinefrina en las terminaciones nerviosas, lo cual produce la activación de la lipasa de las células grasas y la hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol. Tiene lugar entonces la oxidación de los ácidos grasos y la reesterificación de algunos de ellos, con el consiguiente consumo de oxígeno y generación del calor que se emplea para calentar la sangre que fluye a través de la grasa y secundariamente para elevar la temperatura del cuerpo en su conjunto (13,34). Si bien se ha aceptado en ciertas especies hibernantes el papel del tejido adiposo pardo como glándula termogénica, dicha función es cuestionable en animales no hibernantes que llegan a

desarrollar grasa parda interescapular durante la vida adulta (e.g., la rata y el conejo). No obstante, la capacidad innata de este tejido para acumular lípido, así como la abundancia de mitocondrias y citocromooxidasas intracitoplásmicas en sus adipocitos, demuestran que la grasa parda funciona como un órgano termogénico y de reserva energética (5,7,13,24).

Estructura histológica de los tejidos adiposos

Tejido adiposo blanco. El parénquima adiposo está dividido por tabiques de tejido conectivo laxo en un gran número de lobulillos de tamaño variable; dentro de cada lobulillo las células adiposas aparecen rodeadas por un estroma de fibras reticulares, colágenas y elásticas (27). Entre estas fibras intercelulares suelen haber fibroblastos, células cebadas y macrófagos, también aparecen abundantes capilares sanguíneos y fibras simpáticas del sistema nervioso autónomo que terminan alrededor de los adipocitos y liberan localmente epinefrina (21).

La estructura fundamental del tejido adiposo blanco está constituida por adipocitos con un diámetro aproximado de 120 μm ; la mayoría de ellos son esféricos, pero pueden adquirir

un aspecto poliédrico por deformación (Fig. 2).

La mayor parte del volumen celular está ocupado por una sola gota de lípido citoplásmico. Por ello, las células adiposas de este tipo, para distinguirlas de los adipocitos de la grasa parda, reciben frecuentemente el nombre de uniloculares. El núcleo es sumamente pequeño, y puede advertirse que su forma depende mucho de la presión que ejerce sobre él la gota del lípido almacenado, pues normalmente lo empuja hacia la pared interna de la membrana celular, confiriéndole un aspecto reniforme, ovoide o aplanado (27).

Al microscopio electrónico puede observarse que cada célula adiposa se encuentra cubierta por un fino estroma de componentes intercelulares fibrosos (Fibras reticulares, colágenas y elásticas); en varias zonas de este tejido también se localizan algunos capilares sanguíneos, fibras nerviosas y una delgada capa de glicoproteína adherida a la membrana plasmática de los adipocitos. El citoplasma adyacente al núcleo contiene moderada cantidad de ribosomas libres, un pequeño complejo de Golgi y abundantes mitocondrias filamentosas. El retículo endoplásmico rugoso se encuentra poco desarrollado, y en ocasiones sólo se aprecian algunos organelos del tipo de superficie lisa

(5,24). Las gotitas lípidas no están envueltas por una membrana; sin embargo, su interfase con el citoplasma a veces está rodeada por filamentos que se tiñen intensamente y dan una imagen falsa de cubierta lipídica (15). La membrana plasmática presenta en su perímetro pequeñas vesículas de pinocitosis (Liposomas), que parecen estar involucradas tanto en la captación de los elementos empleados por la célula para sintetizar lípidos, como en el transporte de los ácidos grasos y el glicerol hacia la superficie de la membrana celular durante la lipólisis, ya que su número se incrementa mucho en el ayuno prolongado y después de la administración de epinefrina (21).

En la emaciación crónica y en el ayuno intensivo, la necesidad energética de los tejidos corporales estimula la degradación del lípido almacenado por los adipocitos; bajo este proceso, el tejido adiposo blanco puede transformarse en una masa grasa altamente vascularizada, donde predominan adipocitos ovoides o poligonales con múltiples gotitas lípidas. Al examen electromicroscópico, el tamaño de estas células disminuye considerablemente por la liberación del lípido acumulado y la membrana celular adquiere una superficie demasiado irregular, pues ésta presenta varias prolongaciones que parecen pseudópodos, y la pared externa se encuentra algo plegada (15).

Tejido adiposo pardo o multilocular. Este grupo celular, al igual que el tejido adiposo blanco, se agrupa en varios lobulillos separados por tabiques de tejido conectivo laxo. En el interior de los lobulillos, los septos del estroma conjuntivo pueden ser muy finos o escasos, pero los vasos sanguíneos que contienen son extremadamente abundantes y su patrón de distribución se asemeja al que se observa en las glándulas endócrinas (27).

Los adipocitos de la grasa parda generalmente son de forma poligonal, pero pueden llegar a presentar un aspecto cuboide de menor tamaño que los adipocitos del tejido adiposo blanco, pues su diámetro alcanza aproximadamente los 12 μm .

Su citoplasma es más abundante que el de los adipocitos uniloculares, y contiene gran cantidad de gotas lipídicas de varios tamaños que le dan una apariencia granular (Fig. 3). El núcleo es esférico y generalmente céntrico, pero algunas veces se desplaza totalmente hacia la periferia de la célula (19).

En su examen electromicroscópico se advierten numerosas mitocondrias esféricas, cuyas crestas son largas y se extienden a todo lo ancho del organelo; pueden descubrirse ocasionalmente perfiles cortos de retículo endoplásmico de superficie lisa, y un número moderado de ribosomas libres.

Además, la matriz citoplásmica de los adipocitos es rica en fosfolípidos, triglicéridos y depósitos de glucógeno (5,24,34).

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LAS NEOPLASIAS DERIVADAS DE LOS TEJIDOS ADIPOSOS.

Estas neoplasias se describen con bastante detalle en las especies que sirven como mascotas del hombre, en algunos animales salvajes mantenidos en cautiverio o semicautiverio, y también en varios animales de laboratorio. La importancia clínica de las neoplasias derivadas de los tejidos adiposos se reduce notablemente en las especies domésticas destinadas al abasto, ya que la mayor parte de estos animales son sacrificados a edades relativamente tempranas, en las cuales la frecuencia de neoplasias es menor (29,35).

La utilidad médica de su estudio es considerable, pues a pesar de que existen amplios conocimientos sobre la fisiología y el carácter anatómico de los tejidos adiposos, las causas que determinan el desarrollo de estos tumores no son lo suficientemente conocidas en las especies animales y en el ser humano (26,28,29,37).

Comúnmente, en las especies animales se distinguen cuatro

tipos de tumores que proceden de los tejidos adiposos. Aunque los lipomas y los hibernomas constituyen las dos formas benignas de estas neoplasias, en ocasiones, dentro de la patología general, hay antecedentes de que algunos lipomas pueden presentar simultáneamente otros componentes también originados del mesénquima, como es el caso de los mixolipomas y los fibrolipomas; en los primeros predomina el tejido conectivo embrionario, mientras que los segundos son tumores de aspecto graso, fundamentalmente formados por células y fibras conectivas (1,29).

Entre las neoplasias malignas de tejido adiposo también son de gran interés clínico los liposarcomas y los hibernomas malignos, cuyas características se describen posteriormente.

Lipoma e Hibernoma

Es frecuente que por su origen común, se designe conjuntamente a estas neoplasias como "lipomas"; sin embargo, dadas las características histológicas de cada una de ellas, es conveniente considerar dos tipos diferentes de tumores grasos benignos, el lipoma propiamente dicho y el hibernoma.

El lipoma es un tumor de tejido adiposo blanco que tiene cierta importancia clínica en los animales domésticos, ya que se encuentra en el perro (6,26,29,30,33,35), en el caballo y en los bovinos; en menor grado suele aparecer en porcinos, gatos, algunas aves domésticas y primates (6,26,28,29). En los animales de laboratorio los lipomas se presentan con frecuencia en ratas albinas, conejos y ocasionalmente en cobayos (10,23,26,35,36).

Estas neoplasias se desarrollan en los lugares donde fisiológicamente abunda el tejido adiposo blanco, por ejemplo, son especialmente frecuentes en el tejido celular subcutáneo, la región del dorso y en el tórax; también es posible encontrarlas adheridas al tejido subseroso retroperitoneal, en la zona interescapular y tejido subcutáneo del abdomen; es ocasional su asiento heterotópico, su presencia en órganos desprovistos de tejido adiposo tales como el hígado, los riñones o el cerebro (28,29,35).

El estudio microscópico revela que los lipomas están conformados por tejido unilocular hiperplásico, cuyos adipocitos por lo regular son de forma poliédrica; su citoplasma es escaso, pero presenta una sola gota de grasa que desplaza al núcleo y a otros organelos hacia la superficie de la membrana celular (35).

Debido a su carácter benigno, los lipomas pueden alcanzar volúmenes considerables, ocasionando hemorragias, edema, torsión de órganos y necrosis focal, no estando exentos de alcanzar malignidad o de adquirir alteraciones tales como degeneración mucosa, fibrosis, calcificación y aún osificación (25,26,35,37).

El hibernoma es un tumor benigno de tejido adiposo pardo que se ha descrito en los roedores hibernantes, primates y otros animales de laboratorio (2,11,15,23,29,37). Se trata de una masa tumoral amarilla de aspecto graso, que suele presentar forma glandular o lobulada, y que primordialmente se establece entre las escápulas, en el cuello, mediastino y región inguinal.

Su estructura histológica es muy semejante a la de las glándulas endócrinas, pues se dispone en varios lóbulos separados por trabéculas de tejido conectivo altamente vascularizadas.

Aunque el hibernoma también se origina del tejido adiposo derivado del mesénquima, sus células tumorales difieren estructuralmente de las del lipoma de grasa blanca, ya que en este último tumor los adipocitos presentan una gran vacuola lípida en su citoplasma, pocas mitocondrias y núcleos periféricos, mientras que los adipocitos de los hibernomas contienen abundantes mitocondrias con crestas

transversales, numerosas gotas de lípido que no coalescen en el citoplasma, y núcleos céntricos de forma esférica (2,35).

Liposarcoma

El liposarcoma es una neoplasia maligna de tejido adiposo unilocular que a menudo se divide en lóbulos y concreciones nodulares (1,28). Regularmente este neoplasma tiene una consistencia blanda y no se encuentra encapsulado; sin embargo, en algunos casos los liposarcomas aparecen delimitados por una cápsula, y su estructura puede ser moderadamente dura. La mayoría de estos tumores son de color rosado, pero presentan una tendencia a desarrollar nódulos abigarrados con varias tonalidades de color gris y amarillo (35). Los liposarcomas pueden tener cualquier localización, aunque especialmente prevalecen en los lugares donde fisiológicamente abunda el tejido adiposo blanco, ya que con frecuencia se reportan neoplasias de este tipo en el tejido subcutáneo, la región torácica, en el peritoneo y mesenterio (26).

Algunas veces, debido a su rápido crecimiento, estos tumores no están exentos de proliferar a formas más malignas que pueden ocasionar efectos mecánicos sobre los órganos

adyacentes o en casos extremos, metástasis, recidivas y caquexia (29).

Histológicamente los liposarcomas muestran poca tendencia a la diferenciación, pues por lo general están constituidos por células anaplásicas (Células de carácter embrionario).

El estroma usualmente es escaso, ya que las fibras intercelulares que rodean a los adipocitos son sustituidas por tejido mucoso; los vasos sanguíneos suelen estar incompletamente formados, y con frecuencia entre los adipocitos se observan lagunas sanguíneas (2,12,33,36).

Los liposarcomas más malignos están constituidos por células pleomórficas rodeadas de fibroblastos anaplásicos y lipoblastos; en ocasiones también son comunes las células multinucleadas, pues las mitosis son abundantes y muchas veces atípicas (12,35).

Los liposarcomas más desarrollados suelen estar formados por células de citoplasma acidófilo, con núcleos de perfiles ovalados, aunque puede haber polimorfismo nuclear. Estos organelos con frecuencia presentan hiperchromatismo, cariomegalia y uno o dos nucléolos yuxtapuestos, a veces la cromatina se encuentra finamente dispersa, aunque regularmente se condensa a lo largo de la cubierta interna del organelo (12,29).

Las preparaciones observadas al microscopio electrónico generalmente indican células anaplásicas, cuyo citoplasma contiene numerosas mitocondrias pleomórficas, abundantes gotas de lípido, algunos perfiles de retículo endoplásmico de superficie lisa, y muy pocas imágenes de lisosomas, polirribosomas y ribosomas libres. Además, se nota la presencia de glucógeno y pinocitosis a lo largo de la membrana citoplásmica (12).

Hibernoma maligno

El hibernoma maligno es un tumor de tejido adiposo pardo, cuya forma puede ser lobulada u ovoide, se trata de una masa de tejido graso de tonalidad amarilla que regularmente se encuentra encapsulada, excepto en su forma invasiva, la cual está desprovista de cápsula y crece por infiltración (2).

Generalmente los hibernomas malignos se desarrollan adheridos a las áreas donde normalmente se encuentra grasa parda; sin embargo, pueden presentarse en el tejido subcutáneo, cavidad torácica, interescapulares, alrededor del cuello, en la pared ventral de la columna vertebral y en el mediastino (2,11).

Los hibernomas malignos son tumores raros en la mayoría de las especies, pues las neoplasias derivadas del tejido

adiposo pardo aparecen con mayor frecuencia en forma benigna, no obstante, cabe señalar que estos tumores son potencialmente malignos (29,35), ya que se han descrito hibernomas invasivos de gran tamaño en primates, perros y roedores (2,8,11,30,37).

Aunque las lesiones orgánicas por los hibernomas malignos son poco frecuentes, se han reportado metástasis de émbolos tumorales en los pulmones y cuadros clínicos de parálisis asociados a los efectos mecánicos de estas neoplasias sobre los vasos sanguíneos y nervios (2,11,36).

Histológicamente el parénquima de estos tumores se distingue por células pleomórficas, casi siempre alargadas, de citoplasma basófilo y multivacuolado. Los rasgos malignos de los núcleos incluyen polimorfismo, distribución imprecisa de la cromatina nuclear, hiperchromatismo, uno o dos nucléolos prominentes e imágenes mitóticas anormales, aunque por lo regular estas últimas se observan en bajo número (2,8,36).

Con frecuencia los focos neoplásicos primarios pueden presentar hemorragias, pequeños puntos de necrosis y algunas regiones que conservan las características de los hibernomas benignos, pues no es evidente la anaplasia celular ni la infiltración del parénquima tumoral en los tejidos adyacentes (36). Los hallazgos citológicos al microscopio

electrónico sólo indican células polimórficas, citoplasma con múltiples vacuolas, abundantes mitocondrias con crestas transversales (en ocasiones mitocondrias pleomórficas), y núcleos generalmente de localización céntrica, pero de forma oval o esférica (25,36).

La riqueza de mitocondrias citoplásmicas permite distinguir a este tumor de los lipomas y de los liposarcomas, ya que regularmente las células de estos dos últimos tumores contienen menor número de mitocondrias (1,4,26,28,33).

Dado que los hibernomas malignos pueden llegar a generar metástasis que ocluyen la luz de los vasos sanguíneos pulmonares, estos focos neoplásicos secundarios deben ser diferenciados de los producidos por los carcinomas de la corteza suprarrenal y de los condromas; en ambos tumores las metástasis tienden a implantarse alrededor del endotelio vascular, pero las células de los émbolos tumorales derivados de los condromas pueden caracterizarse por ser negativas a la tinción con Sudán IV (33,36).

II. HIPOTESIS

Las características macroscópicas e histológicas de los lipomas espontáneos que presenta el ratón de los volcanes (*N. a. alstoni*) silvestre y nacido en el laboratorio, se espera sean similares a las observadas en las neoplasias adiposas benignas que se presentan en otras especies (1,2,4,11,29,30).

IV. OBJETIVOS

1) Describir la morfología macroscópica e histológica de los lipomas espontáneos en el ratón de los volcanes silvestre y nacido en el laboratorio.

2) Definir los aspectos afines y diferentes de la estructura macro y microscópica de los lipomas del ratón de los volcanes silvestre y nacido en el laboratorio, comparándolos con los del tejido adiposo normal.

3) Establecer los tipos de neoplasias del tejido adiposo que se presentan en el ratón de los volcanes silvestre y nacido en el laboratorio.

V. MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó con dos grupos de ratones:

1) Lote A. Integrado por una población de 58 ratones silvestres, que fueron capturados entre enero y junio de 1988, en una zona comprendida entre los km 41 y 45 de la carretera federal a Cuernavaca, con una altura de 2850 m s.n.m. Las capturas se realizaron con trampas Sherman, utilizando como cebo una mezcla de avena con crema de cacahuete.

2) Lote B. Estuvo formado por 203 ratones de las dos primeras generaciones nacidas en el laboratorio, cuyos nacimientos tuvieron lugar entre mayo de 1988 y marzo de 1989.

En el laboratorio los ratones se mantuvieron en jaulas de acrílico transparente con cama de aserrín, bajo condiciones de temperatura y humedad ambientales, y períodos de iluminación con luz artificial de 7 a.m. a 4 p.m. Se les alimentó *ad libitum* con "Nutricubos Purina para roedores pequeños" y agua corriente, suplementando esta dieta con zanahoria y alfalfa (31).

A través de la palpación y biopsia, 14 meses después de la última captura se diagnosticaron lipomas espontáneos en

los ratones silvestres (7♂ y 5♀), y en los nacidos en el laboratorio los tumores se observaron 4 a 6 meses después del último mes de nacimientos (9♂ y 5♀).

Para establecer las características macroscópicas de los lipomas espontáneos, los tumores fueron extirpados y enseguida se precisó su localización anatómica, se realizó su descripción morfológica externa y se determinó el grado de crecimiento de cada uno de ellos.

Mediante los métodos de distribución de frecuencias* y media aritmética se estimó la edad de aparición de estas neoplasias, la frecuencia por sexo, así como el lote de ratones que presentó mayor susceptibilidad al desarrollo de estas neoplasias. Simultáneamente se efectuó el estudio de las curvas de crecimiento a partir de un modelo de regresión** basado en la determinación semanal del incremento de peso promedio; esta cuantificación se realizó durante un período de 30 semanas en 26 ratones lipomatosos y un grupo control sin lipomas.

El estudio epidemiológico terminó con el análisis de los factores y condiciones generales que determinaron la frecuencia y distribución de los lipomas en esta subespecie.

*Se utilizó el sistema de datos agrupados en intervalos de clase.

**El modelo de regresión empleado se representa de la siguiente forma: $Y_i = B_0 + B_1 T_i + B_2 (T_i)^2 + B_3 S_i + E_i$, en donde Y_i representa el incremento promedio en la observación, k -ésima considerando el tiempo (semana) correspondiente a la observación y el sexo observado, $i = 1, 2, \dots, 30$, $T_i =$ tiempo (en semanas), y $S =$ al efecto debido al sexo, siendo $S_i = 0$ (hembra), 1 (macho).

Se realizó la prueba de χ^2 para establecer si había diferencias significativas en la frecuencia de neoplasias exhibida por los ratones silvestres y los nacidos en el laboratorio, entre los machos y las hembras, así como entre los 3 tipos de lipomas espontáneos. Asimismo, a través de la prueba T de Student se analizaron las diferencias del crecimiento de los 3 tipos de neoplasias adiposas y del peso promedio final de los 2 lotes de ratones lipomatosos a las 30 semanas.

Con el propósito de establecer las características histopatológicas de estos tumores se obtuvieron 26 muestras de lipomas; 22 de ellas se fijaron en Formol-Zenker y 4 en formalina amortiguada al 10%.

Para realizar el análisis comparativo con el tejido adiposo normal se fijaron en Formol-Zenker varias muestras de grasa parda y blanca.

Las muestras se procesaron por las técnicas histológicas convencionales, mediante los métodos de tinción de Masson, Sudán IV, Kinyoun y Hematoxilina-eosina (3,14,22,32).

El estudio histopatológico comprendió la descripción, interpretación y toma de microfotografías de cada uno de los cortes (19,20).

VI. RESULTADOS

1) Se determinó que en una población global de 261 ratones de los volcanes (Cuadro 1), el número de casos reportados como lipomas clínicamente diferenciados fue sólo del 9.9% ($n = 1600^{\text{♂♂}} + 1000^{\text{♀♀}}$), es decir, 26 animales presentaron neoplasias con variabilidad en grado de desarrollo, edad de frecuencia, localización anatómica y morfología (Cuadros 2,3 y 4).

2) En el grupo de ratones silvestres (Cuadro 1) se observaron 12 casos de lipomas espontáneos (20.6%); 7 de ellos en ratones machos y 5 en hembras.

En los nacidos en el laboratorio (Cuadro 1) se

registraron 14 ratones con tumores adiposos; 9 machos y 5 hembras, siendo la frecuencia en la F1 de 7.6%, mientras que para la F2 fue del 2.9% (n= 16).

Aunque los ratones nacidos en el laboratorio presentaron una frecuencia mayor de lipomas espontáneos que los silvestres esta diferencia no fue significativa ($P>0.05$).

3) Se observó que bajo las condiciones de laboratorio en que se mantuvieron ambos lotes, el 62% de los machos resultaron ser más susceptibles a las neoplasias derivadas de los dos tipos de tejido adiposo que las hembras, en las cuales la frecuencia de los lipomas alcanzó únicamente 38%, sin embargo, esta diferencia no fue significativa (Cuadro 5).

4) Se observó que la frecuencia de lipomas en este roedor se incrementó gradualmente con la edad: entre los 16 y 18 meses de edad, el número de ratones con neoplasias fue del 19%, entre los 19 y 21 meses de edad las neoplasias prevalecieron en un 50% de los ratones de ambos sexos; su frecuencia siguió una tendencia descendente en un 19% de ellos cuando alcanzaron entre los 22 y 24 meses de edad (Cuadro 6 y Figura 4).

5) Aunque en algunos ratones silvestres la variabilidad

en el grado de desarrollo de los lipomas fue notoria, el 83% de ellos (n= 10) presentaron neoplasias con un peso que osciló entre los 0.500 y 8 gr; un 17% de ellos (n= 2) tuvieron tumores con un peso alrededor de 0.090 a 0.499 gr. En un 71.5% de los ratones nacidos en el laboratorio (n= 10) la aparición de este tipo de neoplasias se redujo cuantitativamente a masas de tejido tumoral de 0.090 a 0.999 gr; no obstante fue posible establecer que en un 28.5% de los ratones de las dos primeras generaciones nacidas en el laboratorio, los lipomas alcanzaron entre los 2 y 8 gr de peso. Es importante hacer notar que en los ratones silvestres y en los nacidos en el laboratorio el peso promedio global de los lipomas de tejido adiposo blanco se estableció en 1.882 gr. Los lipomas de tejido adiposo pardo (hibernomas) tuvieron un peso promedio en ambos lotes de 0.846 gr; para los lipomas mixtos el peso promedio global fue de 0.552 gr. Como puede observarse los lipomas de tejido adiposo blanco tuvieron un peso promedio mayor que los hibernomas y lipomas mixtos, siendo esta diferencia significativa ($P < 0.05$), Cuadros 2,3,7,8 y 9.

6) Con respecto a la distribución anatómica de los lipomas, los resultados de esta investigación han demostrado que en un 92% de los ratones, tanto de origen silvestre como

nacidos en el laboratorio, de ambos sexos, la localización de estas neoplasias se estableció en la región escapular, 35% se limitaron a la superficie interescapular, y 15% estuvieron localizadas en el cinturón escapular; su asiento en el área de la fosa axilar sólo se presentó en un 8.0% de la población (Cuadro 10).

7) Por otra parte, se estableció comparativamente la edad en que se presentan los tres tipos de lipomas en ambos lotes de ratones: se encontró que a una edad promedio de 19 meses, 65% presentó neoplasias de tejido adiposo blanco, mientras que a esta misma edad únicamente el 12% de ellos tuvieron hibernomas, en tanto que el 23% de los animales exhibieron neoplasias con caracteres mixtos, cuya aparición ocurrió alrededor de los 20 meses de edad promedio (Cuadros 12 y 13).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS CURVAS DE CRECIMIENTO SEMANAL PROMEDIO DE LOS RATONES LIPOMATOSOS Y UN GRUPO CONTROL

Los resultados del crecimiento obtenidos durante 30 semanas, se presentan en los cuadros 14 a 16 y las Figuras 8 y 9, en los cuales es posible observar lo siguiente:

1) Los machos silvestres que presentaron lipomas tuvieron

peso promedio inicial de 64 gr (Cuadro 14), a partir del cual los animales decrecieron hasta llegar a obtener un peso promedio mínimo a las 18 semanas de 54 gr. El peso promedio previo a la extirpación de los lipomas a las 8 semanas fue de 58 gr, mientras que el peso promedio postcirugía a las 14 semanas llegó a los 57 gr, para una diferencia con el anterior de -1 gr. Finalmente, el crecimiento promedio alcanzó al final del estudio 58 gr, con una reducción respecto al peso promedio inicial de -6 gr.

2) En las hembras silvestres con lipomas el peso promedio inicial fue de 62 gr (Cuadro 14), se observó que el crecimiento durante las primeras 8 semanas fue relativamente rápido hasta llegar a obtener antes de la extirpación de los lipomas un peso promedio de 70 gr, y un peso promedio mínimo postcirugía de 57 gr a las 14 semanas, observándose una diferencia con respecto al peso a las 8 semanas de edad de -13 gr; durante las 16 semanas subsecuentes hubo un incremento de crecimiento aún más notable por parte de las hembras sobre los machos. Al concluir es estudio el peso promedio fue de 69 gr, siendo la diferencia con relación al peso promedio inicial de +7 gr.

3) Para los ratones machos F1 nacidos en el laboratorio que presentaron lipomas, el promedio de peso al iniciar

este estudio fue de 56 gr (Cuadro 15). La curva de crecimiento (Figura 9) durante las primeras 6 semanas ascendió gradualmente hasta llegar al final de éstas a un peso promedio máximo de 62 gr. El peso de los ratones antes de la extirpación de los lipomas alcanzó 59 gr como promedio a las 8 semanas, y el peso después de la extirpación de las neoplasias a las 14 semanas fue de 56 gr, para una diferencia promedio entre éstos de -3 gr. El peso promedio mínimo fue de 50 gr a las 18 semanas; de esta fecha hasta el final del estudio el peso promedio ascendió a 56 gr, no observándose diferencia con relación al peso inicial.

4) En las hembras F1 nacidas en el laboratorio el peso promedio al inicio del estudio fue de 57 gr (Cuadro 15). El peso de los ratones antes de la extirpación de los lipomas fue a las 8 semanas, de 56 gr promedio, y disminuyó postcirugía a las 14 semanas a 51 gr, siendo la diferencia promedio entre ambos pesos de -5 gr. El peso promedio mínimo llegó a 48 gr a las 28 semanas, mientras que el promedio de peso al final de la investigación fue de 52 gr; su diferencia con el peso promedio al inicio del estudio indicó -5 gr.

5) En los ratones del grupo control (Cuadro 16) se

observó al inicio de la investigación un peso promedio de 51 gr. A las 19 semanas el peso promedio máximo fue de 54 gr, mientras que al final de las 30 semanas de estudio el peso promedio fue de 49 gr, siendo en este caso la diferencia con el peso promedio inicial de -2 gr.

La Figura 8 muestra las curvas de crecimiento durante 30 semanas de los ratones silvestres y del grupo control: en éstas es posible apreciar que en las hembras silvestres hubo una disminución del crecimiento durante las primeras semanas de Agosto mucho más lenta que la de los ratones machos del mismo lote.

A partir de esta fecha, en las 4 semanas siguientes las hembras mostraron fluctuaciones en el crecimiento; sin embargo, a lo largo del estudio el crecimiento fue apreciablemente superior en las hembras silvestres. La caída brusca en el peso ganado de la 8a. a la 14a. semanas por todos los ratones, se explica por ser el periodo durante el cual se realizó la extirpación de las neoplasias.

Aunque después de la extirpación de los lipomas la variación en el crecimiento fue igual para los dos sexos de ambos lotes de ratones, tal como se observa en las curvas de crecimiento (Figs. 8 y 9), que muestran mayor inflexión; las hembras silvestres presentaron diferencias

significativas ($P < 0.05$) en el peso promedio final a las 30 semanas sobre los machos y el grupo control.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS LIPOMAS ESPONTÁNEOS EN EL RATÓN DE LOS VOLCANES

En el ratón de los volcanes se desarrollan dos tipos de neoplasias adiposas benignas, que por su origen común se denominan "lipomas": aquella que conserva las características morfológicas típicas del tejido adiposo blanco, se describe con el nombre genérico de lipoma. La otra variante de estos tumores, con un carácter histogénético propio de la grasa parda, ha sido designada como hibernoma. En ciertos casos se encuentra una variedad de lipoma que se ha descrito como lipoma mixto, pues su morfología patológica preserva la apariencia de las dos clases de tejido adiposo (Fig. 10).

Anatomía macroscópica:

1) Lipoma. Esta es la neoplasia más común en el ratón de los volcanes, que deriva en forma benigna del tejido adiposo

blanco; se encuentra formada por lipocitos bastante diferenciados que se agrupan en varios lobulillos de tamaño variable, los cuales generalmente aparecen cubiertos por una delgada y fina cápsula de tejido conectivo laxo, a partir de la cual se desarrollan tabiques conectivos poco vascularizados, que sirven de sostén y separación para cada lobulillo.

Localización. Esta neoplasia se observa en las regiones donde en forma normal abunda el tejido adiposo blanco; particularmente prevalece en la zona subescapular o entre las escapulas, pero también puede presentarse alrededor del cinturón escapular abarcando casi todo el cuello, y con menor frecuencia entre las paredes de la fosa axilar (ver Cuadros 2 y 3). Como normalmente se desarrolla a partir del pániculo adiposo subcutáneo, puede estar adyacente al tejido muscular vecino o distribuida profundamente entre las cavidades, en donde se adhiere fuertemente a la superficie muscular.

Color. Esta característica en gran medida depende de los pigmentos carotenoides y lipocromos, que normalmente se encuentran contenidos en los componentes celulares de los adipocitos. No obstante, con frecuencia se observan diferencias en la intensidad de colores en este tejido,

predominando tonalidades que van del amarillo blanquecino al amarillo oscuro.

Superficie. Este tumor aparece como una gran masa lobular, a veces multilobular, aunque en ocasiones sólo se desarrolla como una pequeña agrupación amorfa de límites imprecisos. Los contornos de los tumores desarrollados se encuentran definidos y demarcados por una delgada cápsula de tejido conectivo fibroso, que comúnmente se invagina dentro del tumor en conjunción con pequeños capilares sanguíneos procedentes del tejido muscular circundante.

Consistencia. Normalmente esta neoplasia guarda las características macroscópicas del tejido adiposo blanco, pues al tacto es suave, móvil y poco elástica; evidentemente su consistencia es sebácea. Además, las neoplasias más desarrolladas presentan una envoltura capsular, que estructuralmente las hace más definidas, es decir, su forma adquiere la característica de un nódulo hiperplásico de grasa blanca, de consistencia fibrosa (Fig. II).

2) Hibernoma. Esta es una neoplasia benigna poco frecuente en el ratón de los volcanes. Cuando está presente, se caracteriza porque en el parénquima predominan lipocitos agrupados en organizaciones hiperplásicas de forma lobular o

multilobular, casi siempre revestidas por una cápsula de tejido conectivo laxo que, como en los lipomas de tejido adiposo blanco, también se invagina en el interior del tumor, en donde se relaciona con vasos sanguíneos.

Localización. En el ratón de los volcanes los hibernomas pueden estar implantados en el tejido subcutáneo del cinturón escapular, en la pared subescapular en donde su distribución es profunda, y en ocasiones, se localizan interescapularmente (Cuadros 2 y 3) abarcando parte de la columna vertebral en sus porciones cervical y torácica, insertándose entre los músculos deltoides, espinales, trapecio e infraespinoso.

Color. El aspecto de estos hibernomas puede atribuirse particularmente a las características de los elementos celulares propios del tejido y a la amplia red de capilares sanguíneos que lo irrigan, siguiendo un patrón glanduloide. Conjuntamente con la alta vascularización del tejido adiposo y la presencia de lipocromos exógenos y endógenos, la abundante cantidad de citocromooxidasas que poseen las mitocondrias de los lipocitos le brindan al hibernoma un color con tonalidades que varían del café al amarillo pardusco; sin embargo, a veces el tejido adquiere un color pardo rojizo, y se convierte en una masa densa de apariencia

glandular que no tiene parecido con el tejido adiposo pardo normal (Fig. 10).

Superficie. La organización macroscópica del hibernoma es siempre claramente lobular o multilobular. De la misma manera que los lipomas de tejido adiposo blanco, los hibernomas tienen grado variable de desarrollo, encontrándose desde pequeñas agrupaciones hiperplásicas de tejido adiposo pardo, hasta masas de tamaño considerable (Cuadros 2 y 3) más definidas estructuralmente, y por lo tanto, con mayor grado de diferenciación, cuyas características macroscópicas principales son la presencia de una delgada cápsula de tejido conjuntivo fibroso, y el patrón de distribución de los vasos sanguíneos dentro de los lóbulos y lobulillos, que es semejante al que se observa en las glándulas endócrinas normales.

Consistencia. Macroscópicamente esta particularidad física de los hibernomas conserva el mismo patrón que se ha detallado para el tejido adiposo pardo normal; para este aspecto tampoco existe un contraste con el tejido adiposo blanco ni con los lipomas desarrollados por este tejido, pues a semejanza de estos últimos, los hibernomas se encuentran rodeados por una cubierta capsular que envuelve a un nódulo lobulado o multilobulado de tejido graso, cuya

característica principal es la hiperplasia de sus adipocitos y la consistencia blanda y sebácea que presenta a la palpación (Fig. 12).

3) Lipoma mixto. Esta es una neoplasia benigna que tiene características morfológicas especiales, pues su porción cortical se encuentra formada por abundantes lobulillos de tejido adiposo blanco, que rodean a una masa de grasa parda. Las neoplasias de este tipo cuando presentan mayor desarrollo, aparecen revestidas por una cápsula fibrosa de tejido conectivo laxo en la que también se observan algunos vasos sanguíneos de pequeño calibre.

Localización. Esta clase de neoplasias pueden encontrarse en la región interescapular, en donde se observa que tienen una implantación subcutánea, o pueden estar adheridas profundamente al tejido muscular. Con menor frecuencia se aprecia el crecimiento de estos tumores en la zona subescapular, sitio en el que se desarrollan neoplasias incipientes o pequeñas que se implantan profundamente entre los músculos tríceps, deltoides, braquial, dorsal ancho y pectoral mayor.

Color. El examen macroscópico de la superficie de estas neoplasias permite observar varios lobulillos de color amarillo blanquecino que aparecen adheridos a la zona medular adyacente, con mayor vascularización y gran cantidad

de lobulillos de color amarillo rojizo, que en forma típica conservan el aspecto de las glándulas endócrinas.

Superficie. Las neoplasias que tienen forma lobulada o multilobulada se observan sólo como crecimientos tumorales incipientes y pequeños que pueden no estar encapsulados. Sin embargo, los tumores más desarrollados aparecen rodeados por una cubierta capsular fibrosa que envuelve a varios lobulillos, de tal manera que el tumor adquiere una forma seminodular muy característica.

Consistencia. En los lipomas mixtos se observa la misma característica física que se ha descrito para el tejido adiposo normal, ya que al corte la consistencia de las neoplasias de poco desarrollo es la de un tejido blando, que al tacto presenta cualidades oleosas o sebáceas. Sin embargo, los tumores de mayor tamaño que llegan a desarrollar una cápsula, son menos sensibles al tacto y más estables al corte.

Estructura histológica:

1) Lipoma. El estudio microscópico reveló que los lipomas de grasa blanca generalmente se encuentran circundados por una cápsula de tejido conectivo laxo, que suele emitir

prolongaciones en forma de trabéculas hacia el interior del tumor. Estas trabéculas agrupan en varios lobulillos a una población de adipocitos maduros que presentan forma poligonal, aunque comparativamente son más grandes que los adipocitos observados en los hibernomas y la grasa parda normal.

En el estroma de estas neoplasias los tabiques de tejido conectivo se distribuyen junto con vasos sanguíneos de moderado calibre, los cuales emiten pequeños capilares, más escasos que los observados en los hallazgos histológicos de los hibernomas y del tejido adiposo pardo normal (Fig. 13).

Membrana celular. Esta envoltura resulta altamente positiva a los colorantes de Masson y Kinyoun. Fundamentalmente está sostenida por una fina hilera de fibras colágenas que aparecen teñidas de color rosa con H y E, o de rosa mexicano con las técnicas de Masson y Kinyoun. Aunque en ocasiones en algunos adipocitos la membrana celular se observa rota, por lo general en la mayoría de ellos es completa, haciendo que las células conserven una organización arquitectónica ordenada.

Citoplasma. En los cortes histológicos teñidos con H y E, Masson y Kinyoun, el citoplasma sólo se aprecia como un

orificio vacío de forma poligonal. Sin embargo, en los cortes tratados por congelación, en los cuales se logra conservar la grasa citoplásmica, ésta es positiva a la tinción con Sudán IV, y así puede observarse como un gran glóbulo de lípido que expande la célula neoplásica (Fig. 14).

Núcleo. Algunas veces pueden observarse pequeños núcleos hiper cromáticos que generalmente presentan una relación núcleo-citoplasma variable. Por lo general, en estos adipocitos sólo existe una figura nuclear, que se caracteriza por ser excéntrica y reniforme. Debe señalarse que la mayor parte de los núcleos que llegan a conservarse muestran regiones de cromatina condensada, la cual comúnmente se distribuye siguiendo la superficie interna de la membrana nuclear, aunque en algunos casos también se observa esparcida formando una especie de islotes de cromatina.

2) Hibernoma. Si bien hubo casos en los que estos tumores presentaron moderada hiperplasia, histológicamente se observó que los hibernomas más desarrollados generalmente aparecen rodeados por una cápsula de tejido conjuntivo laxo, de la cual se desprenden vasos sanguíneos y segmentos tabicados de tejido conjuntivo hacia el interior de la

neoplasia, que no sólo brindan sostén al tejido sino que también dividen el tumor en varios lobulillos, en los que aparecen adipocitos poliédricos hiperplásicos que presentan relativa uniformidad en su tamaño, aunque suelen ser más pequeños que los adipocitos observados en los lipomas y el tejido adiposo blanco normal.

Membrana celular. La membrana celular de estos adipocitos es altamente eosinófila en los cortes teñidos con H y E, pero también presenta buena afinidad por las tinciones de Masson, Kinyoun y Sudán IV, pues con los dos primeros colorantes se torna de un color rosa mexicano oscuro, mientras que con el tercero normalmente adquiere un tono rojizo o anaranjado. En el estroma adyacente a la membrana celular únicamente se observan algunos capilares sanguíneos y fibras colágenas, cuya disposición le confiere al tumor una organización histológica muy similar a la observada en la grasa parda normal.

Citoplasma. El citoplasma se encuentra formado por múltiples vacuolas de lípido que son positivas a la tinción de Sudán IV. Las imágenes negativas de los lípidos citoplásmicos tienen generalmente forma de círculos vacíos casi perfectos, con límites bien definidos y no se tiñen con las técnicas de H y E, Masson y Kinyoun.

Núcleo. En la mayoría de los adipocitos se observa sólo un núcleo, que en ocasiones es voluminoso, y puede tener una relación variable con el citoplasma. Al examen histológico el núcleo generalmente es de forma redonda, con localización céntrica, y presenta gran parte de la cromatina condensada hacia la pared interna de la membrana nuclear, lo que le brinda a esta cubierta un aspecto hiper cromático; sin embargo, cabe mencionar que también en muchos casos pueden observarse varios agrupamientos de heterocromatina, dispersos en la matriz nuclear en forma de islotes.

Debido a la mayor capacidad de multiplicación del tejido adiposo pardo neoplásico, histológicamente puede apreciarse un incremento cuantitativo de células, y en consecuencia se observan un gran número de núcleos y figuras mitóticas atípicas (Fig. 15).

3) Lipoma mixto. Los tumores más desarrollados de este tipo histológicamente presentan una delgada cápsula de tejido conectivo laxo; a partir de esta cubierta se desprenden algunos tabiques de tejido conjuntivo que dividen el parénquima tumoral en varios lobulillos. Los lobulillos de la zona cortical de esta neoplasia se caracterizan por el incremento cuantitativo de adipocitos uniloculares, que comparativamente son más grandes que los adipocitos

multiloculares observados en los hibernomas.

El estroma de tabiques conjuntivos también se extiende hacia los lobulillos de la porción medular de la neoplasia, donde sólo se aprecian abundantes adipocitos multiloculares que reflejan una multiplicación patológica.

Los lipocitos uniloculares de la corteza tienen formas poligonales y generalmente su tamaño no es uniforme, mientras que los adipocitos multiloculares de la zona medular presentan también formas poligonales, pero son más pequeños que los uniloculares y de tamaño más homogéneo.

El estroma de tabiques conectivos generalmente es más abundante en los lipomas mixtos, en cuyo parénquima se distribuye a manera de trabéculas junto con los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los cuales generalmente forman finas redcillas de capilares que a menudo son más densas en la en la zona medular de la neoplasia.

Membrana celular. Los adipocitos uniloculares de la zona cortical del lipoma mixto tienen una membrana celular poco positiva al colorante H y E, pero altamente afin a las tinciones de Masson y Kinyoun. Por otra parte, los adipocitos multiloculares de la porción medular presentan membranas celulares con gran aceptación tanto a los colorantes de Masson y Kinyoun como al de H y E.

El estroma celular que rodea a los dos tipos de adipocitos está formado por un denso conjunto de fibras colágenas, que se tiñen de un color rosa pálido con H y E, y de rosa mexicano con Masson y Kinyoun.

Citoplasma. En los cortes preparados por el método de parafina, el lípido citoplásmico de los adipocitos se pierde, por lo que el espacio que ocupaba sólo se aprecia como un orificio vacío de forma poligonal. En el citoplasma de los adipocitos multiloculares de la zona medular del tumor, es posible observar orificios circulares de diferentes tamaños que resultan altamente positivos a los colorantes de Masson, Kinyoun y H y E, que son los espacios que ocupaba el lípido.

Núcleo. Aunque generalmente la imagen histológica de este tipo de tumores no muestra la presencia de núcleos, a veces puede advertirse que los adipocitos uniloculares presentan un núcleo pequeño reniforme desplazado hacia la periferia del citoplasma, el cual en ocasiones es muy hipercromático y puede tener una relación variable con el citoplasma.

Los adipocitos multiloculares de la médula del tumor, generalmente muestran sólo un núcleo esférico; este núcleo es céntrico e hipercromático, pero usualmente de mayor tamaño que el de los lipocitos uniloculares.

VII. DISCUSION

Los ratones nacidos en el laboratorio presentaron comparativamente una mayor frecuencia de lipomas espontáneos que los silvestres, aunque esta diferencia no fue significativa (Cuadro 1).

Las hembras silvestres con lipomas presentaron significativamente ($P < 0.05$) un mayor incremento en la ganancia de peso (Fig. 8), lo cual puede atribuirse en parte al mayor crecimiento de las neoplasias que éstas presentaron (Cuadro 9), aunque el desarrollo de los lipomas no fue estadísticamente diferente entre los sexos. Desde el punto de vista biológico, a este nivel no es fácil explicar por qué los tumores adiposos evolucionan con mayor vigor en las hembras silvestres que en los machos y en los ratones de ambos sexos nacidos en el laboratorio; sin embargo, aunque no existen estudios que indiquen la influencia de los factores nutricionales en la formación de las neoplasias de tejido adiposo, posiblemente en estos roedores el desarrollo de los lipomas sea debido principalmente a cambios metabólicos por exceso de energía dietética, ocasionados por la modificación ambiental producida por el traslado de los animales de su hábitat natural al cautiverio. Se debe hacer

énfasis en la importancia que pudiera tener en la etiología de estos lipomas, el cambio nutricional en estos animales. pues aunque no se han realizado estudios sobre los requerimientos nutricionales y los hábitos alimenticios del ratón de los volcanes en vida silvestre, deben existir grandes diferencias en los dos tipos de alimentación. Estos cambios nutricionales de alguna manera deben interactuar con el sistema endócrino para hacer que los ratones silvestres en cautiverio aumenten su predisposición al desarrollo de lipomas.

Los factores antes mencionados son de decisiva importancia en el comportamiento metabólico del tejido adiposo en los diversos mamíferos. El presente estudio demuestra que el incremento en el peso de los ratones con lipomas, responde a un desequilibrio entre el almacén y el gasto de ácidos grasos, el cual no lleva a la formación de grandes depósitos de grasa corporal, como en el caso de la obesidad, sino al desarrollo de neoplasias adiposas localizadas.

Frecuentemente se piensa que el crecimiento de los tumores es paralelo y exponencial a la edad de los individuos; sin embargo, en el presente estudio hay considerable evidencia de que esto no es así estrictamente:

con la mayor parte de los lipomas observados en el ratón de los volcanes puede demostrarse que la tasa de crecimiento de los tumores adiposos benignos decrece con la edad; esta afirmación se basa en el hecho de que algunos ratones de las dos primeras generaciones nacidas en el laboratorio, cuyas edades eran menores que las de sus ancestros silvestres, llegaron a presentar neoplasias con mayor grado de crecimiento que sus progenitores (Cuadros 2 y 3). De esta manera, parece probable que la evolución de los lipomas no sea paralela y exponencial a la edad de los animales, pues aunque la mayor frecuencia de ellos ocurra en los ratones adultos, a menudo se alcanza una meseta en su nivel de desarrollo dentro de determinado período de vida del animal, lo cual también permite pensar en la existencia en este roedor de cierto tipo de susceptibilidad al grado de crecimiento de los lipomas, que no está necesariamente relacionada en proporción directa con una mayor edad.

El crecimiento de la mayor parte de los tumores de tejido adiposo, depende de un aumento del estroma de tejido conjuntivo y del aporte sanguíneo. Los factores que intervienen en el aumento de la producción del estroma y del riego sanguíneo en los lipomas no se conocen; presumiblemente la proliferación espectacular de capilares,

sobre todo en los hibernomas, puede deberse a un factor angiogénético que induce la gran actividad metabólica propia del tejido adiposo pardo (13,24).

En ninguno de los tres tipos de lipomas estudiados en el ratón de los volcanes, los detalles macroscópicos e histológicos no indicaron malignidad, aunque tienen la tendencia de invadir los músculos vecinos por propagación directa (implantación); además, no presentan emisión de células adiposas neoplásicas a la circulación sanguínea y linfática (metástasis). Estos tumores no crecen más rápido que el sistema vascular de sostenimiento, por lo cual no experimentan necrosis o degeneración mucosa, ya que no sobrepasan su aporte sanguíneo o porque la presión mecánica de los lipomas, cuya consistencia es blanda y sebácea, no interfiere prácticamente con el flujo sanguíneo. Por otra parte, ninguna de las alteraciones patológicas que acompañan a los tumores malignos se encontraron en los lipomas del presente estudio (26,33,35,36).

Actualmente no hay informes confiables que indiquen la existencia de propensión al desarrollo de lipomas por alguna especie, raza o sexo en particular. En el ratón de los volcanes los lipomas de tejido adiposo blanco predominan en los machos, siendo más susceptibles los ratones nacidos

en el laboratorio, aunque en ninguno de estos casos la diferencia fue significativa (Cuadros 12 y 13).

Moulton (29) señala que los lipomas son relativamente comunes en los animales domésticos, y que su frecuencia es mayor en los perros, sobre todo en las hembras de edad avanzada, donde suelen aparecer lipomas de grasa blanca e hibernomas con características clínicas benignas o localmente invasivas en el tejido subcutáneo de la región mamaria, profundamente entre los músculos de los muslos, en la zona escapular, en el omento y en la región torácica.

Kitt (28) describe la presencia en el caballo de lipomas de grasa blanca y liposarcomas, que se encuentran preferentemente en forma pedunculada sobre el mesenterio. Baker (4) también indica que en los equinos aparecen lipomas de tejido adiposo blanco de manera infiltrativa en el corazón. En los bovinos se observan generalmente en el abdomen, aunque se presentan algunos casos de lipomas del tejido adiposo blanco con localización meníngea y vaginal (28); su incidencia abdominal es mayor en vacas lecheras con alta producción de grasa láctea (29).

A diferencia de estas observaciones, en el ratón de los volcanes los tumores de tejido adiposo blanco a veces sólo aparecen como una pequeña agrupación de tejido amorfo, de

límites imprecisos, que con frecuencia no está encapsulado y se propaga hacia los músculos adyacentes. Su irrigación es poco abundante, se adhiere al panículo carnoso subcutáneo, y tiene la tendencia a ser móvil y suave al tacto (Fig. 16). En ocasiones también se presentan como masas de tejido graso de gran tamaño, especialmente en las hembras (Cuadros 2 y 3). En estas neoplasias predominan las formas redondas, lobuladas y nodulares; su consistencia a la palpación es la de una tumoración blanda localizada, y de apariencia sebácea. Comúnmente se propagan entre los músculos vecinos, y pueden llegar a implantarse en ellos; sin embargo, con mayor frecuencia sus límites están bien definidos y demarcados, pues presentan una fina cápsula de tejido conjuntivo laxo alrededor. La presencia de vasos sanguíneos en las neoplasias desarrolladas es abundante, y por lo regular el color de estos tumores es el típico de la grasa blanca normal del mesenterio y abdomen, aunque es frecuente la variación de tono del amarillo blanquecino al amarillo oscuro (Fig. 17). También existen neoplasias de grasa blanca muy desarrolladas en estos ratones, la mayoría de ellas son lentas en su crecimiento, y como regla general cuando son extirpadas adecuadamente no se presentan recidivas.

En algunos ratones de los volcanes también pueden

presentarse neoplasias de tejido adiposo pardo benignas (hibernomas), cuya frecuencia resulta ser poco significativa tanto para los ratones silvestres como para los nacidos en el laboratorio, pues comparada con especies afines su ocurrencia en este roedor es ocasional (Cuadros 2,3,12 y 13). En varios animales de laboratorio y en ciertos mamíferos silvestres, el desarrollo de hibernomas es común durante su período de hibernación. La presencia de tejido adiposo pardo con capacidad para desarrollar esta clase de neoplasias se ha observado en neonatos y adultos de especies de por lo menos siete órdenes, incluidos los primates (13,15,24,27,34).

Aunque los hibernomas observados en el ratón de los volcanes a veces sólo manifiestan moderada hiperplasia, los tumores más desarrollados de este tipo (Cuadros 2 y 3) se diseminan entre el tejido subcutáneo y los músculos adyacentes a este plano anatómico. En la bibliografía patológica varios investigadores están de acuerdo en que frecuentemente estas neoplasias pueden tener elevado potencial maligno, o alcanzan un tamaño considerable cuando se desarrollan sus formas localmente invasivas en otros roedores de laboratorio, perros y primates (2,29,30,36,37). Generalmente es rara la presencia de hibernomas en roedores

no hibernantes; sin embargo, en las ratas estas neoplasias se han descrito en su forma benigna en las hembras de las Cepas Sprague Dawley, Wistar y Fischer 344, sobre todo en el tejido subcutáneo del dorso, la región escapular y en el mediastino (2,8,10,11,26,35,36). Ochoa (30) señala que en el perro los hibernomas surgen subcutáneamente en las mismas zonas donde se encuentra la grasa parda normal. El tejido adiposo pardo es menos frecuente en los primates adultos (15,24); no obstante, en los macacos jóvenes y en los niños recién nacidos, existen reportes de casos de hibernomas situados en las axilas, en la porción posterior del cuello y cerca de la glándula tiroides (37).

En el ratón de los volcanes los hibernomas se localizan subcutáneamente en la zona subescapular, en el área interescapular y en el cinturón escapular (Cuadros 2 y 3). La estructura macroscópica de estos tumores no difiere en gran medida de la grasa parda normal, pues prácticamente comparte los mismos patrones morfológicos. Por regla general, los hibernomas más desarrollados aparecen cubiertos por una cápsula de tejido conectivo laxo, que suele emitir trabéculas que dan sostén interno y organizan el parénquima adiposo en grupos separados de tejido tumoral, cuyos rasgos distintivos son su alto carácter hiperplásico de apariencia lobular o multilobular, y un estroma conjuntivo

relativamente escaso, en donde los vasos sanguíneos abundan en forma más aparente que en los lipomas de grasa blanca, y el color del tejido varía del café o amarillo pardusco al pardo rojizo (Fig. 18).

En el ratón de los volcanes los efectos mecánicos de los hibernomas no son lo suficientemente fuertes como para producir lesiones orgánicas; sin embargo, el potencial maligno que se menciona en la literatura patológica para las formas localmente invasivas de estas neoplasias, implica que su diagnóstico diferencial considere algunos trastornos observados particularmente en ratas, tales como el desarrollo de émbolos tumorales en pulmones, y ciertos estados de parálisis asociados a los efectos locativos de las neoplasias sobre los vasos sanguíneos y nervios (2,11,36).

Con frecuencia en el ratón de los volcanes pueden encontrarse tumores adiposos mixtos generalmente bien desarrollados que conservan el esquema general de los dos tipos de tejido adiposo normal. Las masas lobuladas de ambos tejidos aparecen adosadas en diversas áreas dándole un aspecto mixto característico al lipoma; sin embargo, macroscópicamente esta última particularidad a menudo sólo es apreciable por la diferencia en la coloración de los dos

tejidos adiposos (Fig. 19).

Stefanski (36) menciona la formación de este tipo de tumores en una rata hembra de la Cepa SchSPD(SD)BR2, aunque no menciona su descripción morfológica, etiología, edad en que se desarrolla ni frecuencia en otras especies.

Con respecto al ratón de los volcanes, estas neoplasias principalmente se observan en los machos, pero su frecuencia es semejante en los ratones silvestres y en los nacidos en el laboratorio (Cuadros 2,3,12 y 13). Los lipomas mixtos aparecen como una masa única de tejido adiposo con carácter hiperplásico; al tacto son blandos y de apariencia sebácea, pueden estar fuertemente adheridos al panículo carnoso subcutáneo de la región interescapular; también se implantan profundamente en el área subescapular y comúnmente sólo se desarrollan como incipientes tumoraciones de grasa, sin cubierta capsular ni perímetro preciso. Sin embargo, las neoplasias de mayor crecimiento (Cuadros 2,3,9,11,12 y 13) regularmente presentan formas lobuladas o multilobuladas, envoltura de tejido conectivo laxo, y su irrigación es abundante hacia la zona medular.

Clinicamente estos tumores se comportan como entidades benignas, pues no llegan a generar metástasis, recidivas o caquexia ni tampoco se infiltran alrededor de otros tejidos

vecinos. Por su implantación a lo largo de la región interescapular, sus efectos son exclusivamente mecánicos sobre los vasos sanguíneos y nervios, pero no se asocian con trastornos de incapacidad motora, trombosis, embolias o hemorragias cerebrales.

A diferencia de los liposarcomas descritos por Doster (12) y Saik (33), los lipomas de grasa blanca muestran una imagen histológica muy similar a la que se observa en el tejido adiposo blanco normal, pues además de que las células presentan marcada tendencia a una organización normal de su estructura, al estudiarse el patrón de estas neoplasias su parénquima es muy similar tanto morfológica como metabólicamente a la grasa blanca normal.

Por lo general, en el borde cortical de los tumores se localiza una red de fibras conectivas que forman una cubierta capsular; estas fibras se prolongan hacia el parénquima celular en forma de tabiques, y agrupan a los lipocitos en lobulillos. Dentro de éstos, los adipocitos aparecen rodeados por un fino ribete de fibras colágenas que se tiñen de rosa con H y E, y de un tono rosa mexicano oscuro con las técnicas de Masson y Kinyoun. Como se aprecia en la Figura 20, estas fibras colágenas también se encuentran en el estroma de la grasa blanca normal y

alrededor de los vasos sanguíneos en los lipomas del mismo tejido.

Los vasos sanguíneos de mayor calibre entran y salen del tumor a lo largo de los tabiques de tejido conectivo, y al introducirse en los lobulillos emiten redes de capilares al tejido intercelular adyacente que rodea los lipocitos. Sin embargo, estas redes capilares son más escasas que las observadas en el estroma de los hibernomas y de la grasa parda normal.

Según Ham (21) cerca del 50% de las células en el tejido adiposo blanco normal no son adipocitos sino células del estroma; sin embargo, el esquema histológico de los lipomas de grasa blanca no presentan un número considerable de células conjuntivas (fibroblastos, células cebadas, macrófagos u otras), que a menudo sí se encuentran en el tejido graso normal (15;21). Los lipomas de tejido adiposo blanco tienen una organización histológica simple, pues fundamentalmente se encuentran formados por lipocitos que comparativamente son de mayor dimensión que las células de los hibernomas y de la grasa parda normal.

Los lipocitos más desarrollados contienen una gran vacuola de lípido citoplásmico, y frecuentemente toman un aspecto poligonal; también pueden apreciarse formas ovaladas

y redondas, cuyas membranas celulares a veces aparecen rotas, aunque generalmente están completas, y se encuentran separadas por espacios intercelulares más desarrollados que en los hibernomas y en la grasa parda normal.

Como puede observarse en la Figura 21, en los cortes teñidos con H y E el lípido citoplásmico de los lipocitos no se conserva, y en su lugar aparecen pequeños orificios vacíos que carecen de detalles microscópicos.

Aunque en la mayoría de las células no se aprecia el núcleo, cuando éste se logra distinguir aparece como un pequeño corpúsculo reniforme con envoltura hipercrómica, que generalmente está desplazado hacia la periferia del lipocito. Debido a su tamaño, con el microscopio fotónico sólo es posible observar en él ciertos componentes básicos de su estructura, tales como su membrana, la matriz nuclear y algunos gránulos de cromatina, los cuales generalmente tienen especial afinidad por los colorantes de H y E, Kinyoun y Masson. Algunas veces aparecen células binucleadas, y se observa la ruptura de algunas membranas celulares; este aspecto histológico no debe confundirse con la mitosis patológica que caracteriza a las neoplasias malignas y a los tejidos anaplásicos (2,12,29,33,35,36). También es importante indicar que los lipomas de tejido

adiposo blanco no se acompañan de procesos degenerativos o autolíticos; sin embargo, los reportes de estas neoplasias en otras especies indican que pueden cursar con degeneración mucosa, hemorragias y fibrosis, y en algunos casos llegan a edematizarse o necrosarse, y ocasionalmente se calcifican cuando ocurre metaplasia (25,26,35,37).

Desde el punto de vista histológico los hibernomas observados en el ratón de los volcanes generalmente aparecen circunscritos por una densa cápsula de tejido conectivo laxo, cuya superficie se encuentra enriquecida por una extensa red de capilares sanguíneos que se introduce en el parénquima adiposo, el cual está constituido por lipocitos multiloculares que en conjunto se agrupan en lobulillos de carácter hiperplásico, los cuales claramente se encuentran separados por un estroma de tabiques conectivos muy vascularizado.

En contraste con los hibernomas malignos, que fundamentalmente se caracterizan por el crecimiento anárquico de células pleomórficas basófilas, núcleos polimórficos hiper cromáticos e imágenes mitóticas atípicas (2,11,30,35,36,37), los hibernomas observados en el ratón de los volcanes presentan similitud con el patrón morfológico

de la grasa parda normal, pero prevalece en ellos un incremento cuantitativo de células poliédricas de aspecto hiperplásico, que generalmente muestran alta uniformidad en tamaño, polaridad celular y organización arquitectónica, aunque su diámetro es menor que el de los adipocitos uniloculares normales y neoplásicos (2,5,11,13,15,24,30,36). En estos hibernomas la proliferación neoplásica tiene lugar sin que se manifiesten otras formas celulares, pues además de su estructura multilocular básica, estas neoplasias únicamente presentan en el estroma abundantes vasos sanguíneos y algunas fibras colágenas dispersas irregularmente alrededor de los lipocitos. El citoplasma generalmente aparece multivacuolado, y se observan lipocitos con finas vacuolas del desaparecido lípido citoplásmico (Fig. 22).

A semejanza de las neoplasias de grasa parda descritas en otras especies por Al Zubaidy (2), Coleman (11), Moulton (29) y Smith (35), en los hibernomas del ratón de los volcanes la matriz citoplásmica de cada lipocito sólo presenta un núcleo de forma redonda u ovoide, cuyo diámetro es mayor que el del núcleo de las células adiposas uniloculares neoplásicas y normales; su posición casi siempre es céntrica y su membrana hiper Cromática.

Generalmente el núcleo no presenta alteraciones microscópicas, pues raras veces se aprecia desplazado en forma excéntrica, y aún con menor frecuencia se distinguen imágenes mitóticas bipolares y tripolares.

Por otra parte, el ratón de los volcanes tiene una alta predisposición al desarrollo de lipomas mixtos, cuyos rasgos macroscópicos prácticamente son similares a los señalados en las neoplasias adiposas benignas observadas en otras especies (1,2,4,6,11,29). Sin embargo, la imagen histológica de los lipomas mixtos muestra los dos patrones celulares del tejido adiposo, pues los lobulillos periféricos se encuentran formados por adipocitos uniloculares, los cuales aparecen dispuestos alrededor de una masa hiperplásica de células adiposas multiloculares (Fig. 23).

Aunque existe la opinión muy difundida de que la grasa parda normal es una forma embrionaria del tejido adiposo blanco (5,7,13,21,24,27,34), algunos investigadores señalan que en animales adultos no hibernantes, en donde predomina la grasa unilocular, bajo ciertas condiciones orgánicas, por ejemplo en el ayuno prolongado, el tejido adiposo blanco normal puede liberar la mayor parte del lípido almacenado y convertirse en un tejido fuertemente vascularizado, en el cual reaparecen masas de tejido adiposo

pardo en las mismas regiones en las que se encontraba en el neonato (5,13,15,24,34). Además, en muchas especies, inclusive en el hombre, el patrón multilocular del tejido adiposo pardo disminuye gradualmente con la edad, de tal manera que los adipocitos multiloculares se hacen más parecidos a los del tejido adiposo blanco (13,15,21,24,27,34).

Actualmente se piensa que el tejido adiposo puede originarse de células primitivas específicas no derivadas del mesénquima, aunque también se ha postulado que los fibroblastos del tejido conjuntivo pueden acumular lípidos hasta llegar a formar adipocitos (15,21,27). En el tejido subcutáneo se ha descrito la presencia de un sistema vascular que tiene células con acumulaciones lipídicas intracelulares; también se ha observado la asociación de capilares con células perivasculares, las cuales al parecer conservan en la vida posnatal suficiente potencialidad para diferenciarse a células adiposas (5,15,21,24,27).

Experimentalmente, en el tejido subcutáneo de las orejas del conejo se ha observado que la formación del tejido adiposo se inicia después de una fase de inflamación seguida del establecimiento de estructuras vasculares. Este tejido adiposo aparece a partir de la acumulación de pequeñas gotas

de lípido en el citoplasma de células similares a los fibroblastos. En etapas posteriores el número de estas gotas aumenta, desarrollándose una gota lipídica que ocupa la mayor parte del citoplasma y desplaza al núcleo hacia la periferia (13,15,24).

Se ha demostrado también que en la rata se registra un aumento en el número de adipocitos maduros, entre la última semana de vida fetal y la primera semana posnatal. El desarrollo de estas células se produce a partir de una población de fibroblastos en proliferación; sin embargo, los datos experimentales aún no permiten establecer si los adipocitos se derivan de células indiferenciadas del mesénquima, o si los fibroblastos se transforman en células adiposas (5,7,27,34).

En las últimas dos décadas se han puesto en claro varias de las lagunas que existían sobre la diferenciación morfológica y bioquímica de las células adiposas, mediante el empleo de las líneas celulares preadiposas 3T3, 3T6 y 3T12; particularmente con el estudio de la estirpe celular 3T3, que se obtuvo de células disgregadas de un feto de ratón al instante en que los precursores de los adipocitos se observaban por primera vez, se han podido establecer *in vitro* los mismos cambios morfológicos y bioquímicos que

se suceden en la formación del tejido adiposo *in vivo* (15).

Aunque por su carácter hiperplásico de crecimiento progresivo, las células neoplásicas difieren de sus correspondientes normales, se puede pensar que al incrementarse patológicamente la actividad metabólica del tejido adiposo, normalmente regulada por la sincronización de diversos estados fisiológicos y bioquímicos (condición nutricional del individuo y niveles de secreción hormonal y enzimática, etc.), no sólo se modifique la captación o liberación de lípidos de acuerdo a necesidades o excesos del aporte energético, sino que también se produzcan otros trastornos a nivel subcelular y molecular, que aún no se han esclarecido. En el ratón de los volcanes estas lesiones parecen expresar el desarrollo de procesos hiperplásicos de tejido adiposo, que pueden evolucionar hacia la formación de neoplasias benignas.

La actividad celular normal en los organismos biológicos puede transformarse en neoplásica por influencia de varios agentes físicos, químicos, biológicos y hereditarios; como lo han demostrado infinidad de estudios experimentales en diferentes animales (1,8,26,25,28,29). Aunque se han sugerido numerosas teorías en relación con los mecanismos por los que actúan los agentes o factores responsables de la

oncogénesis, en general se acepta un mecanismo común en el cual el agente actúa alterando o destruyendo las informaciones genéticas en la célula normal del huésped.

Este mecanismo posiblemente sea el más acertado, pues muchos agentes son muy reactivos sobre el componente celular, especialmente sobre aquellos elementos que se relacionan con el control genético del crecimiento celular, por ejemplo, el DNA y el RNA. Actualmente casi todas las investigaciones efectuadas al respecto, sugieren que el DNA es el elemento genético que presenta mayor susceptibilidad a los agentes oncógenos; ello podría implicar que el genoma después de ser afectado por estos factores adquiere competencia para transcribir una información modificada de su respuesta al crecimiento y diferenciación celular. El DNA tendría la capacidad de generar el desarrollo de procesos neoplásicos, que con frecuencia derivarían en la formación permanente de células cancerosas, las cuales escaparían al control de los mecanismos que regulan la división de las células normales, y continuarían multiplicándose hasta invadir otros tejidos y matar al individuo. Desde hace algunas décadas se ha propuesto la existencia de un mecanismo intrínseco de retroalimentación negativa, que regula la multiplicación celular normal mediante los genes

que rigen la diferenciación; varios científicos proponen que en las células neoplásicas la actividad de estos genes se encuentra alterada, dado que en los neoplasmas generalmente la diferenciación celular está reducida (sobre todo en los tumores malignos) pero la capacidad de las células para multiplicarse se incrementa (21).

Estas observaciones hacen suponer que buena parte de los factores que contribuyen a la formación de las neoplasias, bajo determinadas situaciones disminuyen la actividad de los genes que regulan la síntesis de las proteínas necesarias para la diferenciación y especialización celular, por lo que se plantea la posibilidad de que el tejido neoplásico no se encuentra restringido por el sistema intrínseco que durante la mitosis controla la función de los genes que normalmente rigen el crecimiento celular; en tal caso, esto permitiría que el proceso mitótico en situaciones extremas se exacerbara para finalmente degenerarse, o ser incompatible con los fenómenos metabólicos fundamentales de la vida celular.

Aunque en algunas especies animales los agentes etiológicos de ciertos tipos de tumores han sido correctamente identificados, en la mayor parte de ellas el conocimiento sobre los factores que determinan el desarrollo

del tejido adiposo neoplásico es muy reducido, pues hasta hoy no se ha definido la influencia que pudieran llegar a tener en su formación los agentes biológicos oncógenos, los trastornos nutricionales que predisponen a la obesidad ni las diversas alteraciones endócrinas y genéticas. El antecedente inmediato para explicar el origen de los lipomas espontáneos en el ratón de los volcanes, podría fundamentarse en el historial genético que muestra la mayoría de las cepas de roedores de laboratorio, y en la elevada susceptibilidad de éstos a la formación espontánea de una gran variedad de procesos tumorales, como es el caso de algunas estirpes de ratones endogamizados, en las cuales se ha encontrado una predisposición natural a carcinomas mamarios, hepatomas y leucemias (8,10,25,26,29,35).

En el caso del ratón de los volcanes, este roedor ha sido expuesto en el laboratorio a varias influencias ambientales, que en buena medida modifican la anatomofisiología del tejido adiposo; así, es factible pensar que la formación de lipomas no sólo responda aquí a la predisposición o cualidades genéticas de este ratón, ya que también puede ser el resultado de la acción conjunta de uno o más factores, por ejemplo, un exceso dietético del aporte energético (carbohidratos-lípidos), así como los importantes

cambios fisiológicos que conlleva su adaptación al laboratorio.

Se ha establecido que el equilibrio homeostático del tejido adiposo se encuentra fuertemente afectado por la actividad hormonal y ciertos procesos enzimáticos y bioquímicos, pues se ha advertido que estos procesos fisiológicos influyen en las acciones lipogénicas y lipolíticas que modifican el ritmo mitótico y la disponibilidad de sustratos celulares específicos, ya que en algunas disfunciones orgánicas, particularmente de tipo endócrino, su actividad metabólica se traduce en diferentes trastornos patológicos en los que el tejido adiposo puede experimentar hipertrofia o hiperplasia de sus elementos celulares. En los últimos años se han acumulado bastantes evidencias acerca de los cambios morfológicos y bioquímicos que suceden en el desarrollo del tejido adiposo, cuando su actividad metabólica es inducida por los estímulos hormonales y enzimáticos: por ejemplo, se sabe que son múltiples las hormonas que afectan la diferenciación morfológica del tejido adiposo y los procesos bioquímicos de captación y liberación del lípido por el adipocito, como es el caso de las hormonas adrenérgicas, los glucoesteroides, las hormonas tiroideas, algunas hormonas hipofisarias, las

prostaglandinas, etc., (5,7,13,15,21,24,27,34). Sin embargo, esta acción no se limita a las hormonas antes mencionadas, pues al excederse la ingestión de carbohidratos la insulina alcanza cifras elevadas en la sangre, desencadenando en los adipocitos fluctuaciones en los niveles de mensajeros hormonales adenilciclase, cuya reducción induce la captación de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres y potasio. Simultáneamente, la insulina activa la biosíntesis de triglicéridos, e inhibe la acción de las enzimas que hidrolizan los lípidos almacenados por el adipocito.

En tales circunstancias la insulina representa el factor fisiológico más importante para la captación de glucosa y el control de buena parte de los fenómenos metabólicos fundamentales del tejido adiposo; estos efectos de la insulina sobre el tejido adiposo podrían aportar datos importantes acerca de cómo ocurre el desarrollo de células adiposas neoplásicas, pues ellos sugieren que al excederse el consumo de carbohidratos y lípidos durante el período en que se lleva a cabo la mitosis de los lipoblastos (posibles células precursoras de los adipocitos), la acción de la insulina pudiera escapar al control orgánico de retroalimentación hormonal, intensificándose la captación de glucosa, la síntesis de triglicéridos a partir de la misma y

la actividad de la lipasa lipoproteínica, subsecuentemente los lipoblastos también aumentarían la absorción de los ácidos grasos derivados de las lipoproteínas integrantes de los lípidos de la dieta, triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. Al incrementarse la acción de la insulina y disminuir la influencia recíproca de la lipasa tisular y de las hormonas lipolíticas, en especial de las adrenérgicas (7,13,15,21,34), la actividad metabólica del tejido adiposo sería afectada de manera considerable, ya que los lipoblastos para almacenar niveles acrecentados del sustrato neosintetizado tendrían que experimentar hipertrofia; como en el caso de la obesidad que se desarrolla en la vida adulta (13,15,21,27), o bien, seguir otra vía e incrementar el número de células, tal como se observa en la obesidad hiperplásica que aparece durante la infancia (15). En consecuencia, el incremento de la función mitótica por agentes inductores específicos, podría ser capaz de generar mutaciones en los sistemas que controlan la división de los lipoblastos, lo cual fomentaría gradualmente que la hiperplasia de estas células pudiera conllevar a la formación de neoplasias.

Aunque se sabe que son múltiples las relaciones funcionales normales y patológicas de la insulina con el

tejido adiposo, los datos experimentales que existen no permiten concluir que los adipocitos neoplásicos se originen de las células primitivas del mesénquima (lipoblastos, fibroblastos), o si alguna población de células no mesenquimatosas se diferencia a células grasas tumorales. Sin embargo, como se ha descrito una dependencia de la diferenciación de los adipocitos a partir de componentes mesenquimatosos específicos, particularmente de lipoblastos, es posible que la formación de lipomas espontáneos tenga su origen durante el proceso mitótico de estos elementos celulares, pues como se sabe, las células adiposas completamente diferenciadas (adipocitos terminales) no se dividen en el individuo adulto (13,15,21), por lo cual la demanda metabólica aumentada en este período de la vida no sería capaz de estimular la proliferación. En consecuencia, si se necesitara de mayor actividad metabólica tendría que existir otro mecanismo por medio del cual los lipoblastos proliferen más rápidamente de lo normal, de tal forma que haya un mayor número disponible de células para diferenciarse en adipocitos terminales.

Dado que los lipoblastos durante la mitosis no están diferenciados, cabría suponer que en gran parte no han adquirido funciones especializadas y, por ello no utilizan

los genes que rigen la síntesis de proteínas específicas, las cuales podrían ser enzimas o algunos mensajeros hormonales que normalmente se presentan en los adipocitos diferenciados. En tal caso, los lipoblastos en cierta forma carecerían de retroalimentación negativa para inhibir la actividad de la insulina, la lipasa lipoproteínica, y por lo tanto la proliferación celular.

Sería importante saber por qué estas células no proliferan indefinidamente, pues sólo incrementan su número ante la demanda funcional, a primera vista podría pensarse que al disminuir de manera drástica la población de lipoblastos, parcialmente se trastornan los mecanismos de retroalimentación y el genoma celular, lo cual daría como resultado la proliferación exacerbada de lipoblastos y su desarrollo en adipocitos terminales con características benignas, puesto que estas células conservan una organización morfológica y funcionalidad bioquímica definidas. Sin embargo, la proliferación de los lipoblastos por esta ruta no sería específica, pues este proceso es muy semejante al curso observado por otros trastornos que de manera similar alteran la actividad mitótica del tejido adiposo, como es el caso de la obesidad hipertrófica e hiperplásica.

Aunque en la actualidad los estudios experimentales y clínicos han demostrado la influencia que tiene la sobrealimentación durante el período neonatal en el desarrollo de un número elevado de precursores de los adipocitos (13,15), no se ha establecido si esto implica un mayor riesgo para la formación de lipomas espontáneos en etapas posteriores de la vida.

Aún en nuestros días el estudio morfológico y bioquímico de las células neoplásicas no ha aportado grandes conocimientos sobre las alteraciones en la multiplicación de las células adiposas, y el análisis de la célula grasa cancerosa por medio de la microscopía electrónica es todavía un campo abierto a la investigación.

VIII. CONCLUSIONES

1. El ratón de los volcanes es una especie susceptible al desarrollo de neoplasias adiposas benignas de tres tipos: lipoma de tejido adiposo blanco, hibernoma y lipoma mixto.

2. Tanto en los ratones silvestres como en los nacidos en el laboratorio se desarrollan con mayor frecuencia lipomas de tejido adiposo blanco, la formación de hibernomas y de lipomas mixtos no es común.

3. Los machos son más susceptibles al desarrollo de los tres tipos de neoplasias adiposas, siendo los nacidos en el laboratorio los más afectados.

4. La predisposición a las neoplasias de tejidos adiposos se incrementa progresivamente con la edad.

5. Los lipomas de tejido adiposo blanco presentan mayor crecimiento, siendo en las hembras en las que se observan más desarrollados.

6. Macroscópicamente, los tres tipos de lipomas pueden presentar una forma nodular, lobulada o multilobulada, pero su aspecto es amorfo cuando su desarrollo es incipiente.

7. En los tumores de grasa blanca predomina el tono amarillo blanquecino, y el color amarillo pardusco para los hibernomas.

8. La consistencia de los tres tipos de lipomas es blanda y en ciertos casos, firme por la presencia de una cápsula de tejido conjuntivo.

9. Las tres formas neoplásicas aparecen generalmente como una masa hiperplásica localizada en el plano subcutáneo de la región interescapular; sin embargo, con frecuencia también se presentan entre las cavidades o sobre el tejido muscular vecino.

10. Los adipocitos en los tres tipos de lipomas se encuentran agrupados en varios lobulillos, separados por

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

trabéculas de tejido conectivo vascularizado. El estroma fibrinovascular es más abundante en los hibernomas que en los lipomas de tejido adiposo blanco.

11. Los lipocitos de los tres tipos de lipomas presentan similitudes con los adipocitos normales, pero se distinguen de ellos por su tendencia a agruparse en una masa hiperplásica, y en la forma exacerbada como realizan su división celular.

12. En los lipomas de tejido adiposo blanco los lipocitos tienen una forma poligonal; alrededor de ellos se observan fibras colágenas positivas con H y E, Masson y Kinyoun. El citoplasma presenta una sola gota de lípido positiva al Sudán IV. Los lipocitos a veces presentan sólo un núcleo reniforme, excéntrico e hiper cromático, que generalmente tiene una relación variable con el citoplasma.

13. En los hibernomas los lipocitos tienen forma poligonal, y su membrana celular se encuentra rodeada por fibras colágenas, las cuales son eosinófilas con H y E, y se tiñen de rosa mexicano oscuro con Masson y Kinyoun. El citoplasma tiene múltiples gotas de lípido positivas al Sudán IV, y generalmente sólo presenta un núcleo voluminoso céntrico de forma redonda, y algunas figuras mitóticas hiper cromáticas atípicas.

14. En los lipomas mixtos se observan lóbulos de los dos tipos de tejido adiposo, agrupados en una sola masa de células de aspecto hiperplásico. La corteza de este tumor presenta un incremento cuantitativo de lipocitos uniloculares, mientras la médula lo presenta de multiloculares.

IX. LITERATURA CITADA

- 1) Ackerman, L. V. and Rosai, J. : Surgical Pathology. Vol. II. 6th. Ed. The C. V. Mosby Company. St. Louis, Toronto, Washington, D. C. 1989.
- 2) Al Zubaidy, A. J. and Finn, J. P. : Brown fat tumours (hibernomas) in rats : histopathological and ultrastructural study. Lab. Anim. Res., 17 : 13-17 (1983).
- 3) Armed Forces Institute of Pathology : Manual of Histologic Staining Methos. 3rd. Ed. McGraw-Hill Book Co., New York, Toronto, London, Sydney, 1968.
- 4) Baker, D. and Kreeger, J. : Infiltrative lipoma in the heart of horse. Cornell Vet., 7 (3) : 258-262 (1987).
- 5) Barnard, T. : The ultrastructural differentiation of brown adipose tissue in the rat. J. Ultrast. Res., 29 : 311-332 (1969).
- 6) Bostock, D. E. : Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. Am. J. Vet. Res., 142 (1) : 1-19 (1986).
- 7) Cameron, I. L. and Smith, R. E. : Cytological responses of brown fat tissue in cold exposed rats. J. Cell Biol., 23 : 89-100 (1964).
- 8) Carter, R. L. : Tumours of the soft tissues. Pathology of

tumours in laboratory animals. Part I. In Turusov VS.
Ed., 1 : 151-168 (1973).

- 9) Ceballos, G. G., Galindo, L. C. : Mamíferos Silvestres de la Cuenca de México. 1a. Ed. Edt. Limusa, México, 1984.
- 10) Cohen, J. B., Fox, G. J. and Loew, M. F. : Laboratory Animal Medicine. Academic Press. Inc. U.S.A. 1984.
- 11) Coleman, G. L. : Four intrathoracic hibernomas in rats. Vet. Path., 17 : 634-637 (1980).
- 12) Doster, A. R., Tomlinson, M. J., Mahaffey, E. A. and Jordan, C. W. : Canine Liposarcoma. Vet. Path., 23 : 84-87 (1986).
- 13) Emrie, S. R. and Horwitz, A. B. : Brown fat and thermogenesis. Physiol. Rev., 49 : 330-425 (1969).
- 14) Estrada, F. E., Peralta, Z. L. y Rivas, M. P. : Manual de Técnicas Histológicas. 1a. Ed. A. G. T. Editor, México, 1982.
- 15) Fawcett, D. W. : Bloom-Fawcett. Tratado de Histología. 11a. Ed. Interamericana-MacGraw-Hill Book Co., Madrid, 1987.
- 16) Granados, H. E. : Estudios sobre la biología del ratón de los volcanes (*Neotomodon alstoni* Merriam 1898). I. Observaciones introductorias. XIX Congreso Nal. Cien. Fisiol., Durango, Dgo., Resúmenes. p. 91 (1976).

- 17) Granados, H. y Ramirez, J. : Estudios sobre la biología del ratón de los volcanes (*N.g.alstoni*). IX. Crecimiento de animales silvestres en el laboratorio. Arch. Investigación Médica (Méx.), 17 : 285 (1986).
- 18) Granados, H. E. : El ratón de los volcanes (*Neotomodon alstoni alstoni*, Merriam 1898), Un nuevo animal de laboratorio : Cepa GFC-UNAM. Fotocopiado e Impreso, México, D.F. 1994.
- 19) Green, E. L. : Biology of the Laboratory Mouse. 2nd. Ed. MacGraw-Hill Book Co., New York, 1966.
- 20) Gresham, G. A. : Color Atlas of General Pathology. Year Book Medical Publisher, Inc. by Arrangement With Wolfe Publishing Limited, England, 1971.
- 21) Ham, A. W. : Tratado de Histología. 8a. Ed. Interamericana, México, 1983.
- 22) Handbook of Histopathological and Histochemical Techniques. 3th. Ed. C. F. A. Culling. Butterworths Co., London, 1974.
- 23) Harkness, E. J. and Wagner, E. J. : The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents. Print number 43. Lea and Febiger, Philadelphia, U.S.A. 1977.
- 24) Johansson, B. : Brown fat. Rev. Metab., 8 : 221-240 (1959).

- 25) Jones, T. G., Bernirschke, K. and Garner, F. M. :
Pathology of Laboratory Animal Vol. I, II.
Springer-Verlag, New York, 1978.
- 26) Jubb, K. V. F., Kennedy, P. C. and Palmer, N. :
Pathology. 4th. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1972.
- 27) Junqueira, L. C. y Carneiro, J. : *Histología Básica*.
Salvat Editores S. A., Barcelona, España, 1978.
- 28) Kitt, T. : *Tratado de Patología General Veterinaria*. 2a.
Ed. Edt. Labor, España, 1954.
- 29) Moulton, J. E. : *Tumors in Domestic Animals*. 2nd. Ed.
University of California Press, Berkeley, California,
1978.
- 30) Ochoa, R. : Hibernoma in a dog. Cornell Vet., 62 :
138-144 (1972)
- 31) O. M. S. : *Manual para Técnicos en Animales de
Laboratorio*. Centro Panamericano de Zoonosis. Trad. de la
publicación 67-3 American Association for Laboratory
Animal Science Joliet. U.S.A. 1977.
- 32) Rhodin, J. G. : *Histology a Text and Atlas*. Oxford
University Press, New York and London, 1977.
- 33) Saik, J. E., Dister, R. W. and Wortman, J. A. :
Metastasis of a well differentiated liposarcoma in dog
and note on nomenclature of fatty tumours. J. Comp.

Path., 93 (3) : 369-373 (1978).

- 34) Sidman, R. L. and Fawcett, D. W. : The effect of peripheral nerve section on some metabolic responses of brown adipose tissue in mice. Anat. Record, 118 : 487-507
- 35) Smith, H. A., Jones, T. C. and Hunt, R. D. : Veterinary Pathology. 4th. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1972.
- 36) Stefanski, S. A. and Elwell, M. R. : Malignant hibernoma in a Fischer 344 Rat. Lab. Anim. Sci., 37 : 347-350 (1987).
- 37) Vallerio, M., London, J. C. and Innes, J. R. M. : Neoplastic diseases in Simlans. J. Nat. Cancer Inst., 40 : 751-756 (1968).

X. FIGURAS

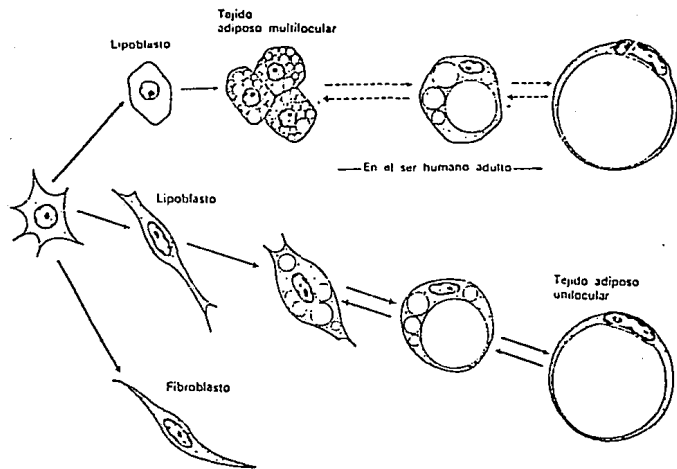


Figura 1. Bosquejo esquemático de la histogénesis de los tejidos adiposos. (Fawcett, D.W.: Tratado de Histología, 11a. ed., pág. 182, 1987).

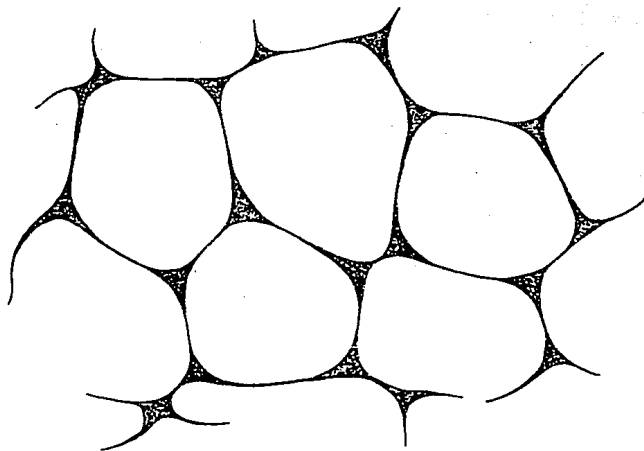


Figura 2. Representación esquemática de un corte de tejido a
diposo blanco (Unilocular), preparado por técnicas
convencionales. La vesícula de grasa de los adipo-
citos se ha disuelto durante el proceso de deshi-
dratación, y únicamente ha quedado una delgada ca-
pa citoplásmica.

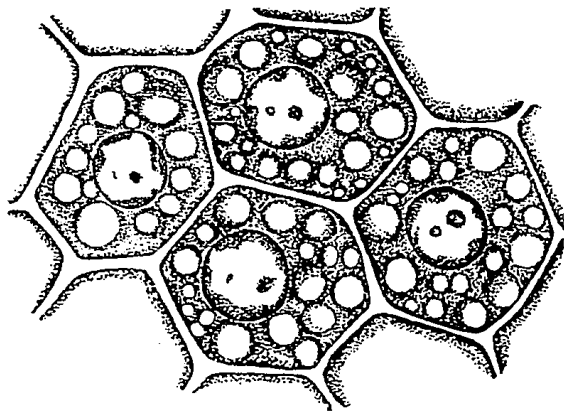


Figura 3. Representación esquemática del tejido adiposo pardo (Multilocular). Histológicamente se caracteriza por adipocitos pequeños de forma poligonal y núcleos esféricos centrales; sin embargo, contienen mayor cantidad de gotas lipídicas intracitoplásmicas que las células de la grasa blanca.

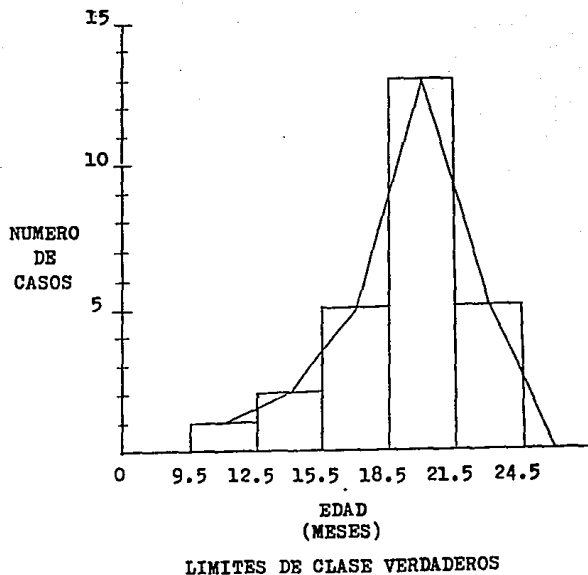
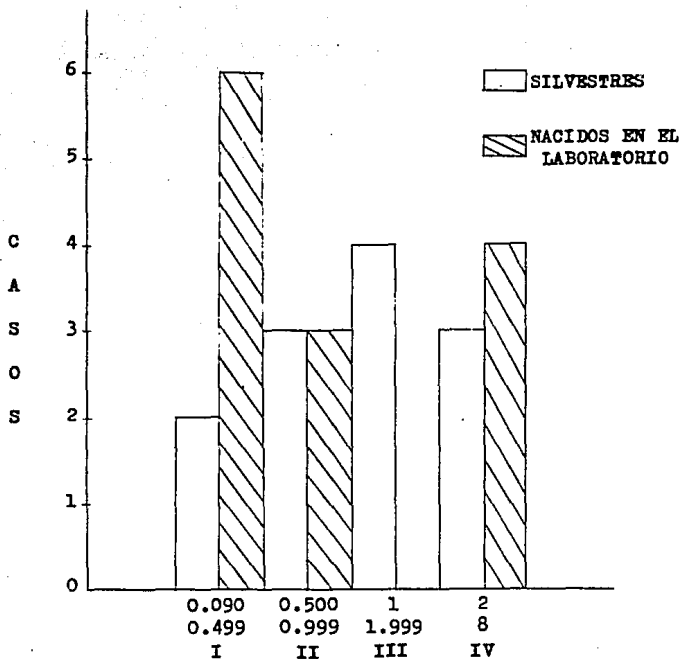
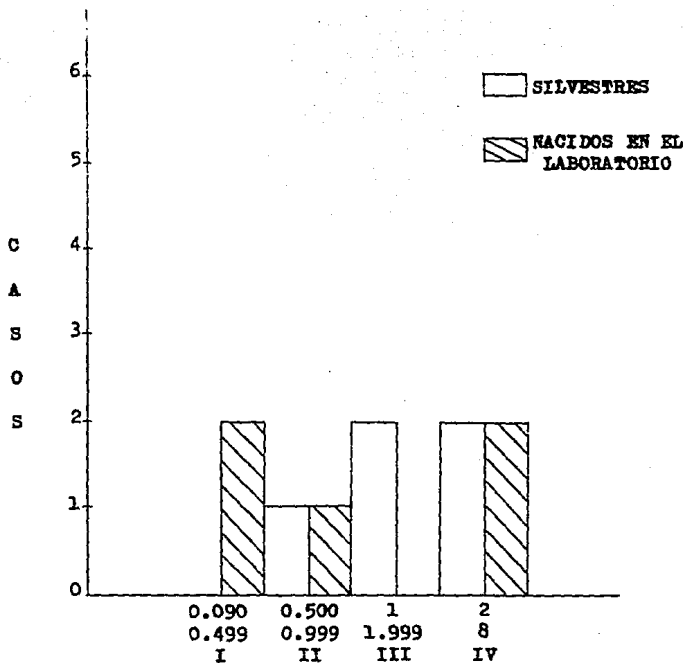


Figura 4. Histograma y polígono de frecuencias del número de casos de lipomas diagnosticados a diferentes edades, en 26 ratones silvestres y nacidos en el laboratorio (F1 y F2), de ambos sexos.



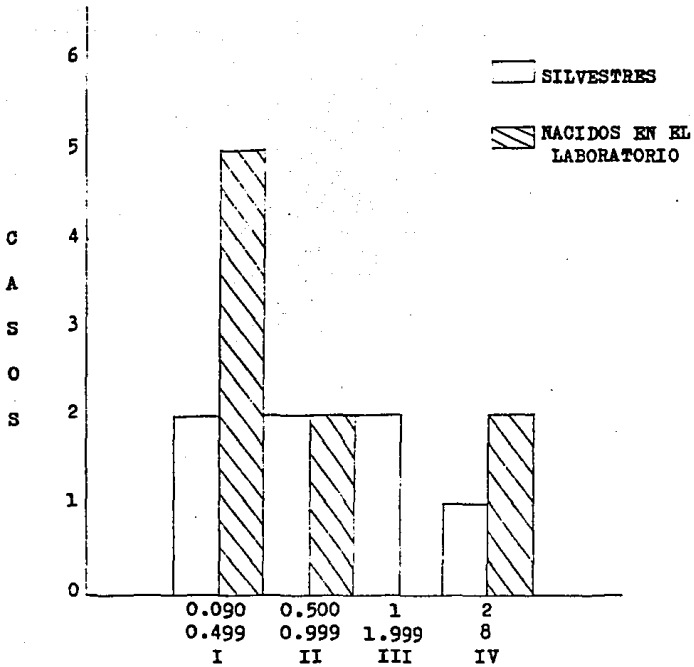
CATEGORIAS Y RANGOS DE PESO DE LOS LIPOMAS (gr)

Figura 5. Número de casos de lipomas reportados en 26 ratones de ambos sexos, según el peso de las neoplasias.



CATEGORIAS Y RANGOS DE PESO DE LOS LIPOMAS (gr)

Figura 6. Número de casos de lipomas en 10 ratones hembras, de acuerdo con el peso de los neoplasmas.



CATEGORIAS Y RANGOS DE PESO DE LOS LIPOMAS (gr)

Figura 7. Comparación del número de casos de lipomas reportados en 16 ratones machos, en relación con los rangos de peso establecidos para las categorías de los neoplasmas.

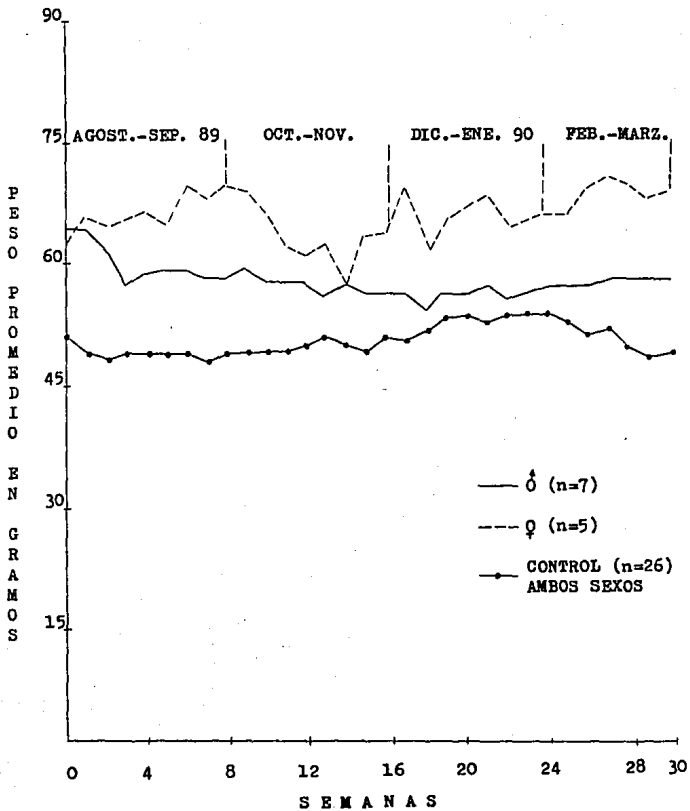


Figura 8. Curvas comparativas de crecimiento de los ratones silvestres con lipomas, y del lote control (Agosto 1989-Marzo 1990).

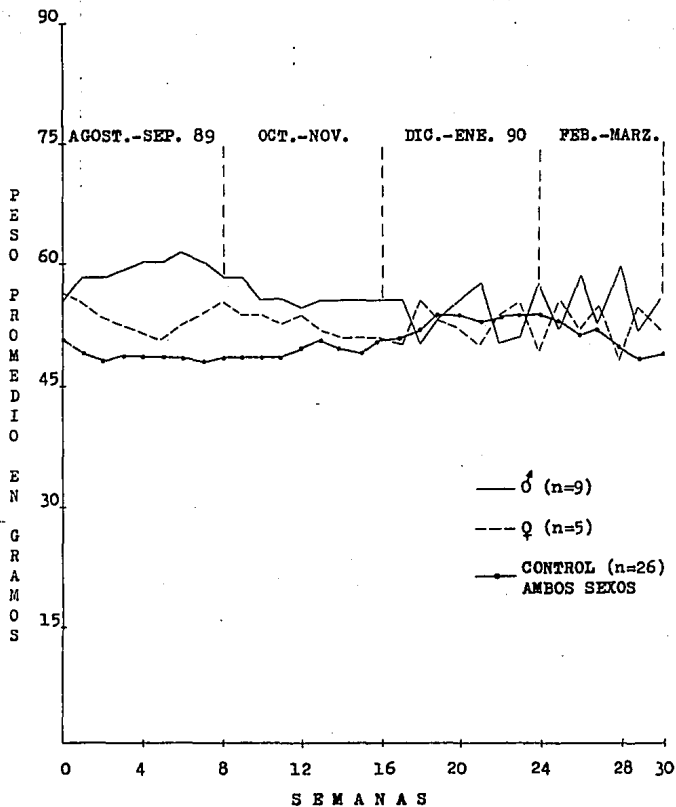


Figura 9. Curvas comparativas de crecimiento de los ratones (F1, F2) nacidos en el laboratorio con lipomas, y del lote control (Agosto 1989-Marzo 1990).

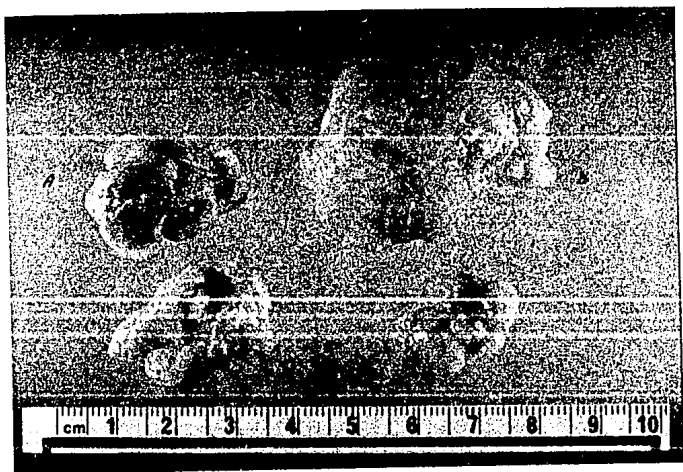


Figura 10. Aspecto macroscópico de los tres tipos de lipomas observados en el ratón de los volcanes: A) Hibernoma; B) Lipoma de grasa blanca; C) Lipomas mixtos.



Figura 11. Lipoma subescapular de grasa blanca extirpado de un ratón de los volcanes silvestre de 20 meses de edad.

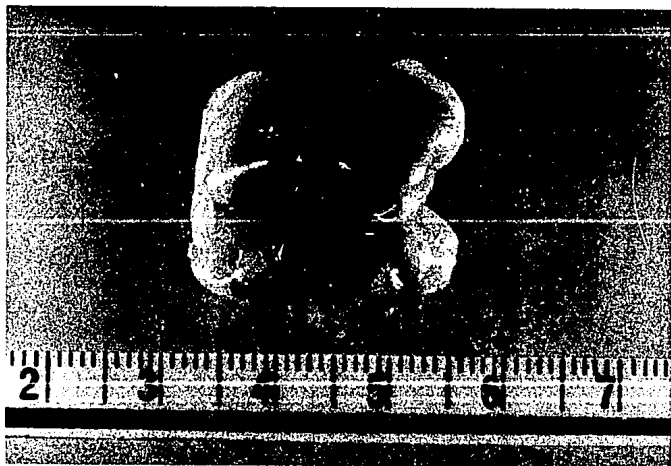


Figura 12. Hibernoma multilobular de la región subescapular de un ratón de los volcanes silvestre de 19 meses de edad.

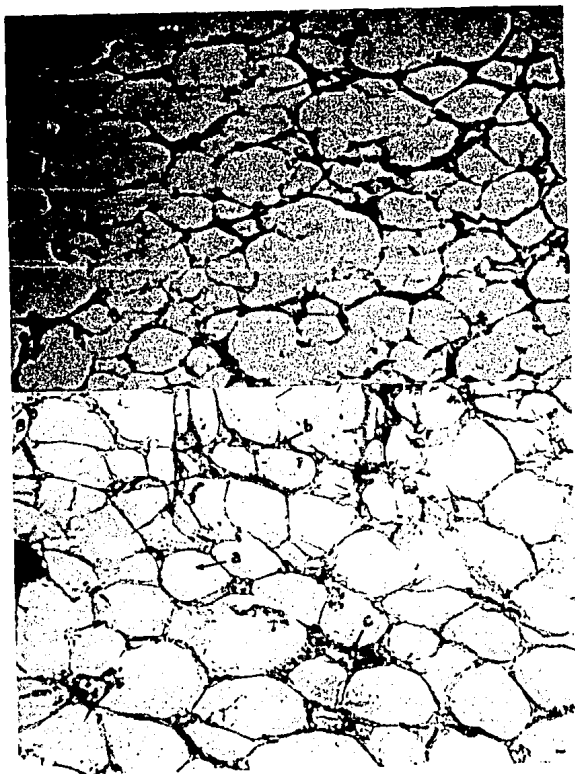


Figura 13. Microfotografías (X400): A) Tejido adiposo blanco normal, teñido por la técnica de Masson; B) Corte de un lipoma de grasa blanca procesado por la misma técnica: (a) las células de esta neoplasia conservan las formas poliédricas de los adipocitos normales, (b) presentan un mayor número de tabiques de tejido conectivo y de capilares (c).

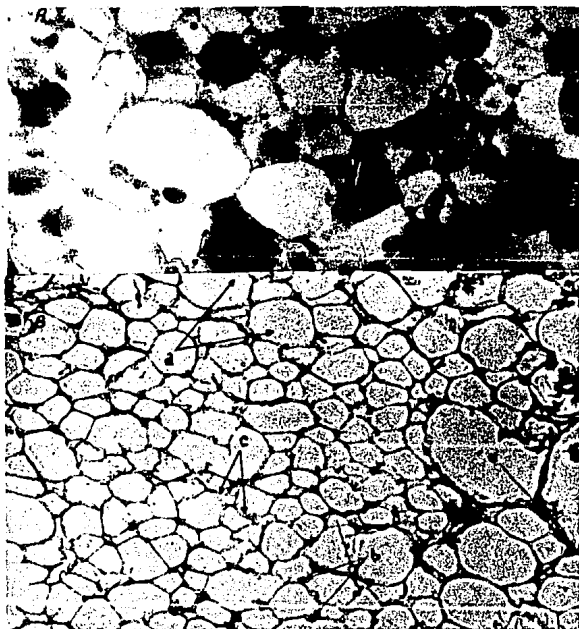


Figura 14. Microfotografías (X400): A) Corte por congelación de un lipoma de tejido adiposo blanco teñido con Sudán IV; el citoplasma conserva el lípido en un buen número de las células adiposas neoplásicas; B) Corte de un lipoma de tejido adiposo blanco teñido con H y E: (a) los lipocitos presentan el aspecto de los adipocitos normales y han perdido el lípido citoplásmico, (b) se observan núcleos excéntricos alargados y pequeños, (c) capas de fibras colágenas rodeando las células, (d) y tabiques de tejido conectivo que separan a los lobulillos.



Figura 15. Microfotografía (X400): Aspecto microscópico de un hibernoma (técnica de Kinyoun): esta neoplasia presenta mayor celularidad que la grasa parda normal, (a) los lipocitos muestran formas poliédricas, (b) el citoplasma es multivacuolado, (c) los núcleos aparecen como estructuras redondas negras de gran tamaño y posición central, (d) también se observan algunas figuras mitóticas que en ocasiones son atípicas.



Figura 16. Lipoma de grasa blanca, extirpado de la fosa axilar de un ratón de los volcanes nacido en el laboratorio. Obsérvese la dimensión de esta neoplasia amorfa, y la aparente carencia de una cápsula de tejido conectivo laxo.

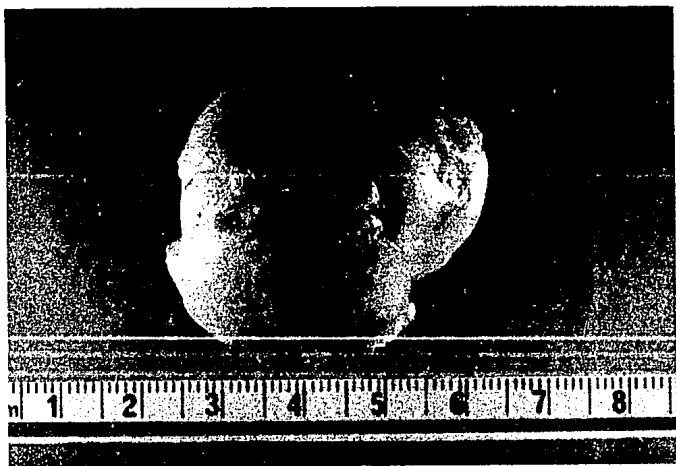


Figura 17. Neoplasia lobulada de tejido adiposo blanco sub-
escapular, extirpada de un ratón de los volcanes
silvestre. Se ilustran las dimensiones de este
lipoma.

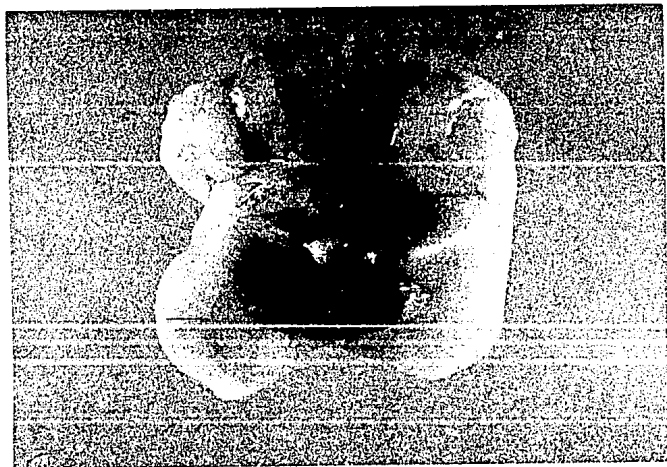


Figura 18. Hibernoma extirpado de la región subescapular de un ratón de los volcanes. Adviértase el aspecto multilobulado de esta neoplasia y sus lóbulos claramente demarcados.

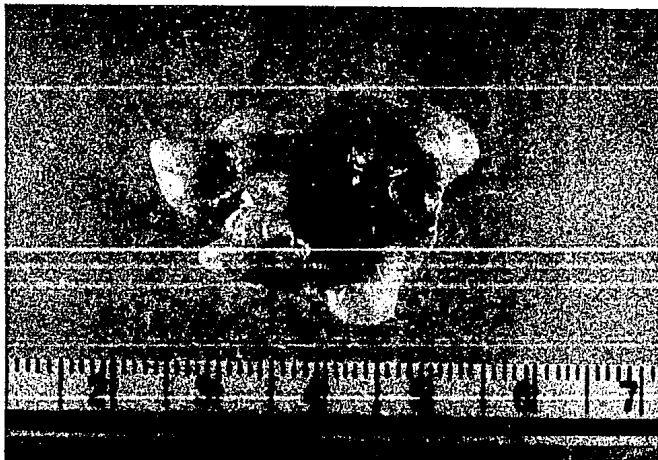


Figura 19. Lipoma mixto interescapular de un ratón de los volcanes silvestre. Este lipoma muestra las dos clases de tejido adiposo conocidas.

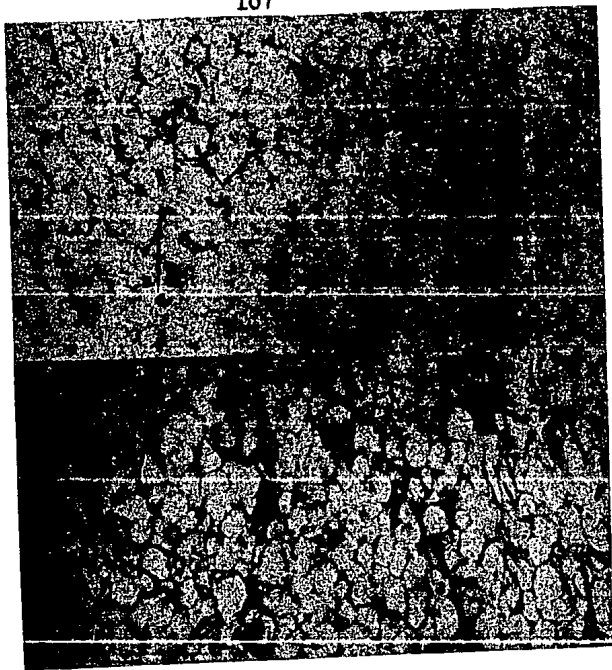


Figura 20. Microfotografías (X100): A) Tejido adiposo blanco normal (tinción de Kinyoun); B) Corte de un lipoma de tejido adiposo blanco (tinción de Masson). En este tumor los lipocitos presentan las mismas características histológicas del tejido adiposo blanco normal: (a) lipocitos poliédricos, (b) han perdido la vacuola de lípido y los núcleos excéntricos alargados que los caracterizan, (c) las membranas celulares están rodeadas por componentes intercelulares, particularmente fibras colágenas y capilares.

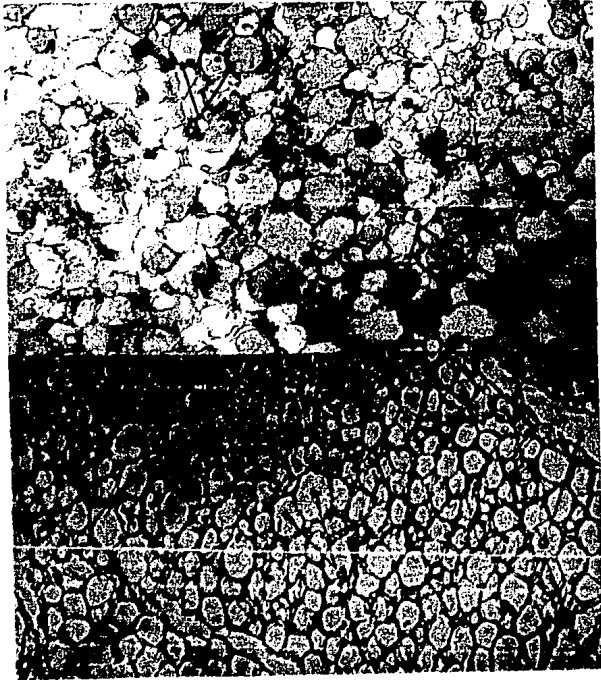


Figura 21. Microfotografías (X100): A) Corte por congelación de un lipoma de tejido adiposo blanco (tinción Su dán IV): (a) lipocitos distendidos por gotas de lípido, (b) formas poliédricas de estas células. B) Corte del mismo lipoma después de la disolución de los lípidos (técnica H y E en parafina): (a) los lipocitos han perdido el lípido citoplásmico, (b) núcleos excéntricos pequeños, (c) fibras colágenas, (d) tabiques de tejido conectivo.

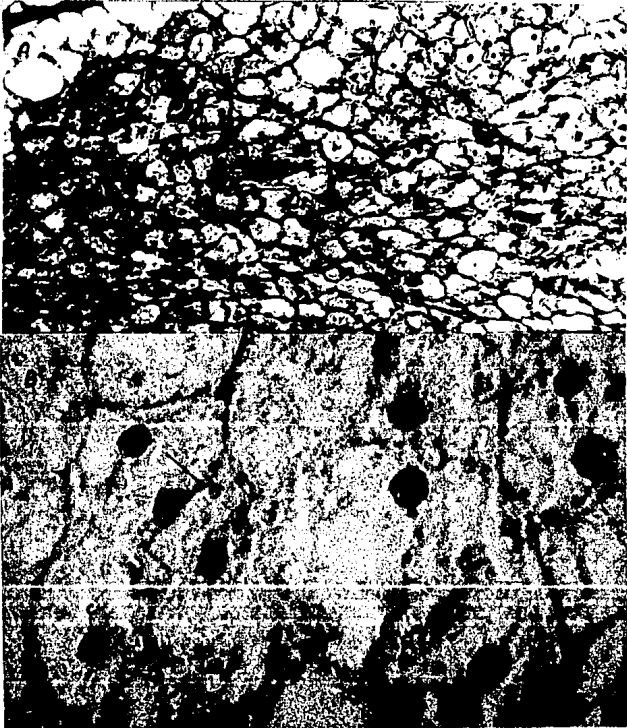


Figura 22. Microfotografías: A) Tejido adiposo pardo normal teñido por el método de Masson (X400); B) Corte de un hibernoma tratado por la técnica de Kin-youn (X1000): (a) lipocitos multiloculares del hibernoma, al igual que los adipocitos de la grasa parda normal, muestran formas poligonales, (b) su citoplasma es multivacuolado, (c) los núcleos redondos y céntricos.



Figura 23. Microfotografía (X100): Corte de un lipoma mixto (tinción de Masson). En el ángulo inferior izquierdo se observa tejido adiposo pardo: (a) los lipocitos conservan formas poligonales, el citoplasma multivacuolado y núcleo esférico en posición central; el cuadrante superior derecho presenta el aspecto histológico característico del tejido adiposo blanco: (b) los lipocitos en esta zona son de forma poliédrica y aparentemente su dimensión es superior a la observada en las células del tejido adiposo pardo, (c) formaciones de tejido conectivo laxo que separan los lobulillos.

XI. CUADROS

CUADRO 1

NUMERO Y PORCENTAJE DE RATONES QUE
PRESENTARON LIPOMAS

| | SILVESTRES | NACIDOS EN | | TOTAL |
|---------------------------------------|------------|-------------|-----|-------|
| | | LABORATORIO | | |
| | | F1 | F2 | |
| Total de ratones en cada lote. | 58 | 169 | 34 | 261 |
| Número de ratones con lipomas. | 12 | 13 | 1 | 26 |
| Porcentaje de ratones con lipomas. | 20.6 | 7.6 | 2.9 | 9.9 |

CUADRO 2
ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS
LIPOMAS DIAGNOSTICADOS EN
LOS RATONES SILVESTRES

| EDAD EN MESES | LOCALIZACION ANATOMICA DEL LIPOMA | PESO (gr) | GRADO DE CRECIMIENTO (+) | TIPO DE LIPOMA (++) |
|-----------------------|---|-------------------|--------------------------------|------------------------------|
| <u>MACHOS (n= 7)</u> | | | | |
| 20 | Subescapular | 4.366 | IV | L.G.B. |
| 24 | Interescapular | 0.516 | II | L.M. |
| 24 | Subescapular | 1.786 | III | L.G.B. |
| 20 | Interescapular | 0.425 | I | L.M. |
| 20 | Interescapular | 0.095 | I | L.G.B. |
| 19 | Subescapular | 0.790 | II | L.G.B. |
| 23 | Subescapular | 1.086 | III | L.G.B. |
| \bar{X} = 21 | | \bar{X} = 1.294 | | |
| <u>HEMBRAS (n= 5)</u> | | | | |
| 24 | Subescapular | 3.438 | IV | L.G.B. |
| 20 | Interescapular | 0.644 | II | L.M. |
| 24 | Cinturón Escapular | 2.780 | IV | L.G.B. |
| 20 | Interescapular | 1.224 | III | L.G.B. |
| 19 | Subescapular | 1.530 | III | L.G.P. |
| \bar{X} = 21 | | \bar{X} = 1.923 | | |

+ Grado de Crecimiento: ++ L.G.B.= Lipoma de Grasa Blanca
 I= 0.090-0.499 gr L.G.P.= Lipoma de Grasa Parda
 II= 0.500-0.999 gr L.M.= Lipoma Mixto
 III= 1-1.999 gr
 IV= 2-3 gr

CUADRO 3

ANALISIS DESCRIPTIVO DE LOS
LIPOMAS DIAGNOSTICADOS EN
LOS RATONES NACIDOS EN EL
LABORATORIO

| EDAD EN MESES | LOCALIZACION ANATOMICA DEL LIPOMA | PESO (gr) | GRADO DE CRECIMIENTO (+) | TIPO DE LIPOMA (++) |
|----------------------|---|--------------|--------------------------------|------------------------------|
| <u>MACHOS (n= 9)</u> | | | | |
| 20 | Interescapular | 0.442 | I | L.G.P. |
| 20 | Interescapular | 0.142 | I | L.G.B. |
| 17 | Interescapular | 0.711 | II | L.M. |
| 17 | Cinturón Escapular | 2.076 | IV | L.G.B. |
| 18 | Subescapular | 0.680 | II | L.M. |
| 14 | Cinturón Escapular | 2.590 | IV | L.G.B. |
| 21 | Fosa Axilar | 0.366 | I | L.G.B. |
| 15 | Fosa Axilar | 0.175 | I | L.G.B. |
| 10 * | Subescapular | 0.622 | III | L.G.B. |

 $\bar{X} = 17$ $\bar{X} = 0.867$ HEMBRAS (n= 5)

| | | | | |
|----|---------------------|-------|----|--------|
| 20 | Interescapular | 8.077 | IV | L.G.B. |
| 17 | Cinturón Escapular. | 0.568 | II | L.G.P. |
| 18 | Subescapular | 2.306 | IV | L.G.B. |
| 21 | Subescapular | 0.336 | I | L.M. |
| 21 | Subescapular | 0.090 | I | L.G.B. |

 $\bar{X} = 19$ $\bar{X} = 2.275$

+ Grado de Crecimiento:

I= 0.090-0.499 gr

II= 0.500-0.999 gr

III= 1-1.999 gr

IV= 2-8 gr

++ L.G.B.= Lipoma de Grasa Blanca

L.G.P.= Lipoma de Grasa Parda

L.M.= Lipoma Mixto

* Unico Caso Reportado en la F2

CUADRO 4
 CLASIFICACION DE LOS LIPOMAS
 DE ACUERDO A SU PESO Y FRE
 CUENCIA EN LOS RATONES

| TAMAÑO DEL LIPOMA | RANGO DE PESO (gr) | RATONES DE SILVESTRES | RATONES NACIDOS EN | | TOTAL DE RATONES | PORCEN TAJES |
|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------|------------------------|-----------------|
| | | | LABORATORIO | | | |
| | | | F1 | F2 | | |
| a) Incipiente | 0.090-0.499 | 2 | 6 | 0 | 8 | 31.0 |
| b) Pequeño | 0.500-0.999 | 3 | 3 | 1 | 7 | 27.0 |
| c) Mediano | 1-1.999 | 4 | 0 | 0 | 4 | 15.0 |
| d) Grande | 2-8 | <u>3</u> | <u>4</u> | <u>0</u> | <u>7</u> | <u>27.0</u> |
| TOTAL: | | 12 | 13 | 1 | 26 | 100.0 |

CUADRO 5
 FRECUENCIA DE LIPOMAS EN
 AMBOS SEXOS DE RATONES

| SEXO | RATONES SILVESTRES | RATONES NACIDOS EN <u>LABORATORIO</u> | | TOTAL | PORCENTAJES |
|---------|-----------------------|--|----------|-----------|-------------|
| | | F1 | F2 | | |
| MACHOS | 7 | 8 | 1 | 16 | 62.0 |
| HEMERAS | <u>5</u> | <u>5</u> | <u>0</u> | <u>10</u> | <u>38.0</u> |
| TOTAL: | 12 | 13 | 1 | 26 | 100.0 |

CUADRO 6

EDAD Y FRECUENCIA DE LOS LIPOMAS
EN EL RATON DE LOS VOLCANES

| EDAD EN MESES | RATONES SILVESTRES | | RATONES NACIDOS EN LABORATORIO | | FRECUENCIA TOTAL | F.A. | PORCENTAJES | |
|---------------------|-----------------------|--------|---|--------|---------------------|------|-------------|--------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | | | F.R. | F.R.A. |
| 10-12 | 0 | 0 = 0 | 1* | 0 = 1 | 1 | 1 | 4 | 4 |
| 13-15 | 0 | 0 = 0 | 2 | 0 = 2 | 2 | 3 | 8 | 12 |
| 16-18 | 0 | 0 = 0 | 3 | 2 = 5 | 5 | 8 | 19 | 31 |
| 19-21 | 4 | 3 = 7 | 3 | 3 = 6 | 13 | 21 | 50 | 81 |
| 22-24 | 3 | 2 = 5 | 0 | 0 = 0 | 5 | 26 | 19 | 100 |
| TOTAL: | 7 | 5 = 12 | 9 | 5 = 14 | 26 | | 100 | |

* Unico caso confirmado en la P2.

F.A. = Frecuencia Acumulada

F.R. = Frecuencia Relativa

F.R.A. = Frecuencia Relativa Acumulada

CUADRO 7

FRECUENCIA DE LIPOMAS Y GRADO DE CRECIMIENTO EN
RATONES SILVESTRES DE DIFERENTES EDADES

| EDAD EN MESES | GRADO DE CRECIMIENTO * | | | | NUMERO DE CASOS | TOTAL | PORCEN TAJES |
|---------------------|------------------------|------|------|------|-----------------------|-------|-----------------|
| | I | II | III | IV | | | |
| | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | | |
| 10-12 | -- | -- | -- | -- | 0 0 | 0 | 0 |
| 13-15 | -- | -- | -- | -- | 0 0 | 0 | 0 |
| 16-18 | -- | -- | -- | -- | 0 0 | 0 | 0 |
| 19-21 | 2 - | 1 1 | - 2 | 1 - | 4 3 | 7 | 58.0 |
| 22-24 | -- | 1 - | 2 - | - 2 | 3 2 | 5 | 42.0 |
| TOTAL: | 2 0 | 2 1 | 2 2 | 1 2 | 7 5 | 12 | 100.0 |
| PORCENTAJES: | 17.0 | 25.0 | 33.0 | 25.0 | | | |

* GRADO DE CRECIMIENTO

Rangos de peso (gr)

I = 0.090-0.499

II = 0.500-0.999

III = 1-1.999

IV = 2-8

CUADRO 8
 FRECUENCIA DE LIPOMAS Y GRADO DE CRECIMIENTO EN RATONES NACIDOS EN EL LABORATORIO (F1 y F2) DE DIFERENTES EDADES

| EDAD EN MESES | GRADO DE CRECIMIENTO * | | | | NUMERO DE CASOS | TOTAL | PORCENTAJES |
|---------------------|------------------------|------|-----|------|-----------------------|-------|-------------|
| | I | II | III | IV | | | |
| | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | | | |
| 10-12 | -- | 1 - | -- | -- | 1 0 | 1 | 7.0 |
| 13-15 | 1 - | -- | -- | 1 - | 2 0 | 2 | 14.0 |
| 16-18 | -- | 2 1 | -- | 1 1 | 3 2 | 5 | 36.0 |
| 19-21 | 3 2 | -- | -- | - 1 | 3 3 | 6 | 43.0 |
| 22-24 | -- | -- | -- | -- | 0 0 | 0 | 0 |
| TOTAL: | 4 2 | 3 1 | 0 0 | 2 2 | 9 5 | 14 | 100.0 |
| PORCENTAJES: | 43.0 | 28.5 | 0 | 28.5 | | | |

* GRADO DE CRECIMIENTO

Rangos de peso (gr)

I = 0.090-0.499

II = 0.500-0.999

III = 1-1.999

IV = 2-8

* Unico caso reportado en la F2.

CUADRO 9
 PESO PROMEDIO DE LOS LIPOMAS
 EN EL RATON DE LOS VOLCANES

| TIPO DE NEOPLASIA | PESO DE LAS NEOPLASIAS (gr) | | | | | | PESO PROMEDIO GLOBAL (gr) |
|------------------------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------------|-------|-------|---|------------------------------------|
| | RATONES SILVESTRES | | RATONES NACIDOS EN LABORATORIO | | | | |
| | | | F1 | | F2 | | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | |
| LIPOMA DE TEJIDO ADIPOSO BLANCO | 1.624 | 2.480 | 1.069 | 3.491 | 0.622 | - | 1.882 |
| HIBERNOMA | - | 1.530 | 0.442 | 0.568 | - | - | 0.846 |
| LIPOMAS MIXTOS | 0.470 | 0.644 | 0.695 | 0.336 | - | - | 0.552 |

En las Figuras 5,6 y 7 se representan comparativamente, mediante histogramas, el número de casos de lipomas en el ratón de los volcanes, estimados a partir del peso establecido para cada una de las categorías de los tumores.

CUADRO 10

LOCALIZACION ANATOMICA, NUMERO DE CASOS Y PORCENTAJES
DE LOS LIPOMAS EN EL RATON DE LOS VOLCANES

| LOCALIZACION ANATOMICA DE LAS NEOPLASIAS | RATONES SILVESTRES | | RATONES NACIDOS EN LABORATORIO | | | | NUMERO GLOBAL DE CASOS | | PORCEN TAJES |
|---|-----------------------|----------|-----------------------------------|----------|----------|----------|------------------------------|----------------|-----------------|
| | | | F1 | | F2 | | | | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | |
| SUBESCAPULAR | 4 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | 6 | 5 = 11 | 42.0 |
| INTERESCAPULAR | 3 | 2 | 3 | 1 | - | - | 6 | 3 = 9 | 35.0 |
| FOSA AXILAR | - | - | 2 | - | - | - | 2 | 0 = 2 | 8.0 |
| CINTURON ESCAPULAR * | - | 1 | 2 | 1 | - | - | 2 | 2 = 4 | 15.0 |
| TOTAL: | 7 | 5 | 8 | 5 | 1 | 0 | 14 | 10 = 26 | 100.0 |

* En un caso además se observó un hibernoma incipiente localizado en los miembros posteriores.

CUADRO 11

LOCALIZACION ANATOMICA Y NUMERO DE CASOS DE
LIPOMAS EN EL RATON DE LOS VOLCANES

| LOCALIZACION ANATOMICA DE LAS NEOPLASIAS | <u>RATONES SILVESTRES</u> | | | | | |
|---|------------------------------------|---|-----------|---|----------------|---|
| | TIPO DE NEOPLASIA | | | | | |
| | LIPOMA DE TEJIDO ADIPOSO BLANCO | | HIBERNOMA | | LIPOMAS MIXTOS | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| SUBESCAPULAR | 4 | 1 | - | 1 | - | - |
| INTERESCAPULAR | 1 | 1 | - | - | 2 | - |
| FOSA AXILAR | - | - | - | - | - | - |
| CINTURON ESCAPULAR | - | 1 | - | - | - | - |
| NUMERO DE CASOS: | 5 | 3 | 0 | 1 | 2 | 1 |

| LOCALIZACION ANATOMICA DE LAS NEOPLASIAS | <u>RATONES NACIDOS EN EL LABORATORIO</u> | | | | | |
|---|--|---|-----------|---|----------------|---|
| | TIPO DE NEOPLASIA | | | | | |
| | LIPOMA DE TEJIDO ADIPOSO BLANCO | | HIBERNOMA | | LIPOMAS MIXTOS | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| SUBESCAPULAR | 1* | 2 | - | - | 1 | 1 |
| INTERESCAPULAR | 1 | 1 | 1 | - | 1 | - |
| FOSA AXILAR | 2 | - | - | - | - | - |
| CINTURON ESCAPULAR | 2 | - | - | 1 | - | - |
| NUMERO DE CASOS: | 6 | 3 | 1 | 1 | 2 | 1 |

* Unico caso en la F2.

CUADRO 12

TIPO DE NEOPLASIA, FRECUENCIA Y PORCENTAJES DE LIPOMAS
EN EL RATON DE LOS VOLCANES

| TIPO DE NEOPLASIA | RATONES SILVESTRES | | RATONES NACIDOS EN LABORATORIO | | | | NUMERO DE CASOS | | GLOBAL PORCENTAJES |
|------------------------------------|--------------------|----------|--------------------------------|----------|----------|----------|-----------------|----------------|-----------------------|
| | | | F1 | | F2 | | | | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | |
| LIPOMA DE TEJIDO ADIPOSO BLANCO | 5 | 3 | 5 | 3 | 1 | 0 | 11 | 6 = 17 | 65.0 |
| HIBERNOMA | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 = 3 | 12.0 |
| LIPOMAS MIXTOS | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 4 | 2 = 6 | 23.0 |
| TOTAL: | 7 | 5 | 8 | 5 | 1 | 0 | 16 | 10 = 26 | 100.0 |

CUADRO 13

EDAD DE APARICION DE LIPOMAS
EN EL RATON DE LOS VOLCANES

| TIPO DE NEOPLASIA | EDAD PROMEDIO DE APARICION (MESES) | | | | | | | | EDAD GLOBAL (MESES) |
|------------------------------------|------------------------------------|----|--------------------------------|----|----|---|------------------|----|---------------------------|
| | RATONES SILVESTRES | | RATONES NACIDOS EN LABORATORIO | | | | RATONES DE AMBOS | | |
| | | | F1 | | F2 | | LOTES | | |
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | |
| LIPOMA DE TEJIDO ADIPOSO BLANCO | 21 | 23 | 17 | 20 | 10 | 0 | 21 | 18 | 19 |
| HIBERNOMA | 0 | 19 | 20 | 17 | 0 | 0 | 20 | 18 | 19 |
| LIPOMAS MIXTOS | 22 | 20 | 18 | 21 | 0 | 0 | 20 | 21 | 20 |

CUADRO 14

CRECIMIENTO SEMANAL PROMEDIO DE LOS RATONES
MACHOS Y HEMBRAS SILVESTRES QUE PRESENTARON LIPOMAS

| NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 7 ♂s. | | | | | | NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 5 ♀s. | | | | | |
|------------------------------------|------|-----|------|-----|------|------------------------------------|------|-----|------|-----|------|
| (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) |
| Pi | 64 | | | | | Pi | 62 | | | | |
| 1 | 64 | 11 | 57 | 21 | 57 | 1 | 66 | 11 | 62 | 21 | 69 |
| 2 | 61 | 12 | 57 | 22 | 55 | 2 | 65 | 12 | 61 | 22 | 64 |
| 3 | 57 | 13 | 56 | 23 | 56 | 3 | 66 | 13 | 62 | 23 | 65 |
| 4 | 58 | 14 | 57 | 24 | 57 | 4 | 67 | 14 | 57 | 24 | 66 |
| 5 | 59 | 15 | 56 | 25 | 57 | 5 | 65 | 15 | 63 | 25 | 66 |
| 6 | 59 | 16 | 56 | 26 | 57 | 6 | 70 | 16 | 64 | 26 | 69 |
| 7 | 58 | 17 | 56 | 27 | 58 | 7 | 68 | 17 | 69 | 27 | 71 |
| 8 | 58 | 18 | 54 | 28 | 58 | 8 | 70 | 18 | 61 | 28 | 70 |
| 9 | 59 | 19 | 56 | 29 | 58 | 9 | 69 | 19 | 65 | 29 | 68 |
| 10 | 57 | 20 | 56 | 30 | 58 | 10 | 66 | 20 | 67 | 30 | 69 |

INCREMENTO DEL CRECIMIENTO

| NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 7 ♂s. | | | | | | NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 5 ♀s. | | | | | |
|------------------------------------|------|-----|------|-----|------|------------------------------------|------|-----|------|-----|------|
| (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) |
| 1 | 0 | 11 | 0 | 21 | 1 | 1 | 4 | 11 | -4 | 21 | 2 |
| 2 | -3 | 12 | 0 | 22 | -2 | 2 | -1 | 12 | -1 | 22 | -5 |
| 3 | -4 | 13 | -1 | 23 | 1 | 3 | 1 | 13 | 1 | 23 | 1 |
| 4 | 1 | 14 | 1 | 24 | 1 | 4 | 1 | 14 | -5 | 24 | 1 |
| 5 | 1 | 15 | -1 | 25 | 0 | 5 | -2 | 15 | 6 | 25 | 0 |
| 6 | 0 | 16 | 0 | 26 | 0 | 6 | 5 | 16 | 1 | 26 | 3 |
| 7 | -1 | 17 | 0 | 27 | 1 | 7 | -2 | 17 | 5 | 27 | 2 |
| 8 | 0 | 18 | -2 | 28 | 0 | 8 | 2 | 18 | -8 | 28 | -1 |
| 9 | 1 | 19 | 2 | 29 | 0 | 9 | 1 | 19 | 4 | 29 | -2 |
| 10 | -2 | 20 | 0 | 30 | 0 | 10 | -3 | 20 | 2 | 30 | 1 |

Pi = Peso inicial

gr = gramos

s = semanas

CUADRO 15

CRECIMIENTO SEMANAL PROMEDIO DE LOS MACHOS
Y HEMBRAS F1 QUE PRESENTARON LIPOMAS

| NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 8 ♂s. | | | | | | NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 5 ♀s. | | | | | |
|------------------------------------|------|-----|------|-----|------|------------------------------------|------|-----|------|-----|------|
| (s) | (gr) | (s) | (gr) | (s) | (gr) | (s) | (gr) | (s) | (gr) | (s) | (gr) |
| Pi | 56 | | | | | Pi | 57 | | | | |
| 1 | 59 | 11 | 56 | 21 | 58 | 1 | 56 | 11 | 53 | 21 | 50 |
| 2 | 59 | 12 | 55 | 22 | 50 | 2 | 54 | 12 | 54 | 22 | 54 |
| 3 | 60 | 13 | 56 | 23 | 51 | 3 | 53 | 13 | 52 | 23 | 56 |
| 4 | 61 | 14 | 56 | 24 | 58 | 4 | 52 | 14 | 51 | 24 | 49 |
| 5 | 61 | 15 | 56 | 25 | 52 | 5 | 51 | 15 | 51 | 25 | 56 |
| 6 | 62 | 16 | 56 | 26 | 59 | 6 | 53 | 16 | 51 | 26 | 52 |
| 7 | 61 | 17 | 56 | 27 | 53 | 7 | 54 | 17 | 50 | 27 | 55 |
| 8 | 59 | 18 | 50 | 28 | 60 | 8 | 56 | 18 | 56 | 28 | 48 |
| 9 | 59 | 19 | 54 | 29 | 52 | 9 | 54 | 19 | 53 | 29 | 55 |
| 10 | 56 | 20 | 56 | 30 | 56 | 10 | 54 | 20 | 52 | 30 | 52 |

INGREMENTO DEL CRECIMIENTO

| NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 8 ♂s. | | | | | | NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 5 ♀s. | | | | | |
|------------------------------------|------|-----|------|-----|------|------------------------------------|------|-----|------|-----|------|
| (s) | (gr) | (s) | (gr) | (s) | (gr) | (s) | (gr) | (s) | (gr) | (s) | (gr) |
| 1 | 3 | 11 | 0 | 21 | 2 | 1 | -1 | 11 | -1 | 21 | -2 |
| 2 | 0 | 12 | -1 | 22 | 2 | 2 | -2 | 12 | 1 | 22 | 4 |
| 3 | 1 | 13 | 1 | 23 | 1 | 3 | -1 | 13 | -2 | 23 | 2 |
| 4 | 1 | 14 | 0 | 24 | 7 | 4 | -1 | 14 | 1 | 24 | -7 |
| 5 | 0 | 15 | 0 | 25 | -6 | 5 | -1 | 15 | 0 | 25 | 7 |
| 6 | 1 | 16 | 0 | 26 | 7 | 6 | 2 | 16 | 0 | 26 | -4 |
| 7 | -1 | 17 | 0 | 27 | -5 | 7 | 1 | 17 | -1 | 27 | 3 |
| 8 | -2 | 18 | -6 | 28 | 7 | 8 | 2 | 18 | 6 | 28 | -7 |
| 9 | 0 | 19 | 4 | 29 | -8 | 9 | -2 | 19 | -3 | 29 | 7 |
| 10 | -3 | 20 | 2 | 30 | 4 | 10 | 0 | 20 | -1 | 30 | -3 |

Pi = Peso inicial

gr = gramos

s = semanas

CUADRO 16

CRECIMIENTO SEMANAL PROMEDIO DEL LOTE CONTROL (AMBOS SEXOS)

| NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 26 | | | | | |
|---------------------------------|------|-----|------|-----|------|
| (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) |
| Pi | 51 | | | | |
| 1 | 49 | 11 | 49 | 21 | 53 |
| 2 | 48 | 12 | 50 | 22 | 54 |
| 3 | 49 | 13 | 51 | 23 | 54 |
| 4 | 49 | 14 | 50 | 24 | 54 |
| 5 | 49 | 15 | 49 | 25 | 53 |
| 6 | 49 | 16 | 51 | 26 | 51 |
| 7 | 48 | 17 | 51 | 27 | 52 |
| 8 | 49 | 18 | 52 | 28 | 49 |
| 9 | 49 | 19 | 54 | 29 | 48 |
| 10 | 49 | 20 | 54 | 30 | 49 |

INCREMENTO DEL CRECIMIENTO

| NUMERO INICIAL DE ANIMALES = 26 | | | | | |
|---------------------------------|------|-----|------|-----|------|
| (S) | (gr) | (S) | (gr) | (S) | (gr) |
| 1 | -2 | 11 | 0 | 21 | -1 |
| 2 | -1 | 12 | 1 | 22 | 1 |
| 3 | 1 | 13 | 1 | 23 | 0 |
| 4 | 0 | 14 | -1 | 24 | 0 |
| 5 | 0 | 15 | -1 | 25 | -1 |
| 6 | 0 | 16 | 2 | 26 | -2 |
| 7 | -1 | 17 | 0 | 27 | 1 |
| 8 | 1 | 18 | 1 | 28 | -3 |
| 9 | 0 | 19 | 2 | 29 | -1 |
| 10 | 0 | 20 | 0 | 30 | 1 |

Pi = Peso inicial

gr = gramos

S = semanas