



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

LESIONES DE ORIGEN MIOFIBROBLÁSTICO BENIGNAS EN MAMA.
CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y EPIDEMIOLOGICAS EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. MARIANA TOVAR ECHÁVARRI

ASESOR DE TESIS:

DRA. MYRNA DORIS ARRECILLAS ZAMORA



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

CIUDAD DE MEXICO

JULIO 2018

DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mi madre, por impulsarme a ser mejor cada día y darme una mano a pesar del cansancio.

A mi padre, porque lo importante no es llegar, si no mantenerse.

A mi hermano, por su confianza en mí desde que inicie esta camino.

A mis abuelos, por brindarme su casa, su fe en mi todos los días.

A Juan Antonio, por su amor y apoyo en cada una de mis locas ideas.

A Sebastián, Mario, Rafael, Alejandra e Italú, por hacer increíble la residencia.

A mis maestros en especial a la Dra. Myrna por su dedicación y su tiempo.

INDICE

Índice de abreviaturas -----	4
1. Introducción -----	5
2. Antecedentes -----	6
3. Planteamiento del problema -----	16
4. Justificación -----	17
5. Hipótesis -----	18
6. Objetivos -----	19
7. Material y métodos -----	20
8. Procedimiento -----	21
9. Resultados -----	22
10. Discusión -----	30
11. Conclusiones -----	32
12. Bibliografía-----	33
13. Anexos-----	36

Índice de abreviaturas

FB Fibroblasto

MFB Miofibroblasto

MFM Miofibroblastoma

HEP Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa

FM Fibromatosis

FN Fascitis nodular

TMI Tumor miofibroblástico inflamatorio

CMTF Carcinoma metaplasico tipo fibromatosis

TP Tumor phyllodes

TPBG Tumor phyllodes de bajo grado

TPSC Tumor phyllodes con sobrecrecimiento estromal.

AML Actina de músculo liso

DES Desmina

PS100 Proteína S100

RE Receptores de estrógeno

RP Receptores de progesterona

CK Citoqueratinas

1. Introducción

El miofibroblasto, es una célula de comparte características tanto del fibroblasto como de la células muscular lisa. Dichas células pueden encontrarse en numerosos procesos tanto reactivos como neoplásicos, entre los que se incluyen respuesta al daño y fenómenos reparativos, proliferaciones pseudo-neoplásicas, como parte de respuesta desmoplásica a neoplasias y neoplasias como tal malignas y benignas. La célula miofibroblásticas se caracteriza por tener núcleo indentando, citoplasma con numerosas prolongaciones y el cual contiene numerosos haces de filamentos que se disponen paralelos al eje mayor de la célula y se unen con cuerpos densos.

Los MFB se encuentran distribuidos prácticamente en todo el cuerpo, y las verdaderas lesiones proliferativas neoplásicas pueden representar un reto diagnóstico, incluso con el uso de técnicas especiales como inmunohistoquímica.

De entre todas las localizaciones de estas lesiones, tenemos las lesiones en glándula mamaria, las cuales a pesar de ser escasas y de presentarse con poca frecuencia, su morfología es similar y se presta a numerosos diagnósticos diferenciales. Las principales lesiones en mama de origen miofibroblástico son:

- Miofibroblastoma (MFM)
- Hiperplasia estroma pseudoangiomatosa (HEP)
- Fibromatosis mamaria desmoides (FM)
- Fascitis nodular (FN)
- Tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI)

Los diagnósticos diferenciales de estas lesiones varían, desde procesos cicatriciales reactivos hasta lesiones tumorales de origen epitelial o tumores bifásicos benignos y malignos. Por el mismo reto diagnóstico que estas lesiones representan en muchos casos se encuentran sub o sobre diagnosticadas y eso conlleva a que no se haya realizado un análisis epidemiológico de las mismas en la población mexicana.

2. Antecedentes.

El miofibroblasto es considerado por la literatura como un fibroblasto modificado por la presencia de fibras muscular contráctiles y la formación de fibras de actina al igual que una célula muscular. Dichas células tiene un papel esencial en la remodelación tisular y en algunos tumores y enfermedades esclerosantes. En 1970 se describió por Gabbiani y algunos colaboradores la presencia de un fibroblasto modificado el cual participaba en la contracción de las heridas durante el proceso de cicatrización. Por medio de microscopía electrónica se observaron microfilamentos contráctiles que corrían en el eje mayor de la célula.⁵ Estas células no presentan una membrana basal real como las células musculares si no que se observa una estructura electrodensa externa a la membrana celular compuesta por fibronectina consistente en las células fibroblásticas.⁷

Se definió al MFB como una célula híbrida de acuerdo a tres características ultra estructurales: 1) La presencia de filamentos contráctiles y cuerpos densos 2) la expresión por inmunofluorescencia de α -actina y 3) su habilidad contráctil.⁵

La diferenciación miofibroblásticas está regulada por la matriz extracelular y específicamente a componentes como la fibronectina, colágena, proteoglicanos (tenascina C, metaloproteinasas y sus inhibidores), serin-proteasas (activador de plasminogeno, inhibidor de plasminogeno 1) y proteínas involucradas en el unión entre la matriz y la células como las integrinas. Sin embargo una de las proteínas con especial importancia en la diferenciación miofibroblásticas es la α -actina de musculo liso (AML).¹⁴ En preparaciones con hematoloxina-eosina son células alargadas pero mas anchas que un FB, con citoplasma eosinófilo, con nucleo ovoide y un nucléolo pequeño, además de que por sus características contráctiles pueden presentar múltiples formas (fusiformes, estrelladas, epitelioides).⁷

Entre las funciones del MFB se encuentra la ya mencionada reparación tisular y su papel en la cicatrización y también a la respuesta tardía a la isquemia como es evidente en órganos como corazón, pulmones e hígado. El MFB se ha encontrado también en otros tejidos de manera normal como lo es en el hígado dispuestos al

lado de los sinusoides, perialveolares en el pulmón y al lado de las criptas colonicas, en los cuales se presume tiene una función meramente contráctil. ⁵

En la glándula mamaria es común encontrar MFB de manera normal en el estroma interlobular e intralobular, además de que comparten un inmunofenotipo similar; son positivos para CD99, Bcl2 y CD34; este último expresado en células mamarias estromales primitivas, además expresan marcadores musculares como AML, desmina y receptores hormonales. ^{2,4,10} Estas células pueden proliferar y crean un espectro de lesiones mamarias poco comunes la mayoría de ellas con comportamiento benigno y cuya morfología puede ser difícil de diferenciar de células de origen muscular, con lesiones bifásicas como fibroadenoma o TP y con lesiones incluso de origen epitelial, por lo que es necesario el conocimiento detallado de los criterios histopatológicos y el perfil inmunohistoquímico que presenta cada una de las lesiones. ³

Por definición las lesiones FB/MFB de la mama deben de tener un componente de mesénquima exclusivo, sin un componente neoplásico epitelial, sin embargo debe de tomarse en cuenta que se pueden encontrar estructuras epiteliales atrapadas entre las células neoplásicas. De igual manera el tejido adiposo presente en las lesiones puede ser parte del mismo componente neoplásico o puede ser el componente adiposo normal atrapado entre la lesión. ^{6,9} El diagnóstico es más complicado cuando se trata de una biopsia por aspiración, pues un pequeño fragmento puede no ser representativo de la lesión.

Según la Organización Mundial de la Salud (Ver anexo 1) en su clasificación del año 2012, presenta un apartado de tumores mesenquimales de la mama, entre los que incluyen lesiones benignas tanto malignas de diferentes orígenes celulares. Las que están clasificadas como de origen fibroblástico son fibromatosis, fascitis nodular, tumor miofibroblástico inflamatorio, hiperplasia estromal pseudoangiomatosa y miofibroblastoma. ^{1,8}

Como se había mencionado previamente el MFB tiene un papel importante en la reparación tisular por lo que alguna de estas lesiones se han visto asociada a trauma o procesos irritativos como al colocación de implantes etc. A pesar de que

estas lesiones en su mayoría son benignas y tienen pronóstico bueno tienden a recurrir, además de que por su morfología, son fácilmente confundidas con sarcomas de bajo grado, TPSE y con CMTF los cuales tienen un pronóstico muy diferente. ¹¹

Los criterios histológicos de cada una de las lesiones son los siguientes:

- Miofibroblastoma.

Se trata de una lesión descrita en el año de 1987 por Wargotz et al. Puede encontrarse tanto en hombres como en mujeres. Abarca menos del 1% de los tumores mamarios y tiene relevancia clínica ya que radiológicamente se presenta como una lesión homogénea bien circunscrita y no calcificada. ¹³ Ultrasonográficamente es difícil diferenciarlo de un fibroadenoma en mujeres jóvenes por su variabilidad ecogénica y sus márgenes bien circunscritos. En hombres se puede prestar a diagnóstico diferencial por estudios de imagen con angioliomas, necrosis grasa e hiperplasia pseudoangiomatosa. (Ver anexo 2 Fig 1). También pueden estar asociados a ginecomastia, además de relación directa con receptores hormonales, ya que se ha encontrado la inmunotinción nuclear para estrógenos, progesterona y andrógenos. ¹⁰ El tamaño del tumor no suele rebasar los 4 cm, aunque se ha descrito uno de 10 cm. Por la célula de origen de dicha lesión (MFB), se considera que puede estar relacionada con procesos postquirúrgicos, sin embargo no se ha asociado. Se trata de una lesión de crecimiento lento, móvil. Los bordes son bien delimitados y empujantes.¹⁵ Histológicamente se han descrito numerosas variantes del MFM, todas ellas derivadas del MFB positivo para CD34. La apariencia clásica está compuesta por múltiples fascículos de células miofibroblásticas con núcleo central oval, con haces gruesos de colágena hialinizada y adipocitos regados (Ver anexo 2. Fig 1). No se observa necrosis y el índice mitótico va de 0-2 mitosis por campo de alto poder. ^{11, 13,}
¹⁷Cuenta con numerosas variantes histológicas.

- Lipomatosa. Abundante tejido adiposo mezclado con el patrón clásico. (Ver anexo 2. Fig 3) ¹¹

- Epiteliode.- Células redondeadas con abundante citoplasma, dispuestas en cordones, nidos o trabéculas. (Ver anexo 2. Fig 2) ¹¹
- Celular.- Se observa un patrón asteriforme y con vasos en “asta de ciervo” o hemangiopericitoides, que pueden formar pseudoempalizada. ¹⁴
- Colagenizados.- El componente colagenoso es mucho más abundante que el componente celular. ¹¹
- Mixoide.- Los MFB están separados entre ellos por abundante material mixoide. ¹¹
- Leiomiomatoso.- Los MFB son células alargadas pero con más citoplasma y con un núcleo en “forma de cigarro”, dicho diagnóstico diferencial se hace con inmunohistoquímica con la presencia de CD34 y receptores de estrógeno.¹²

Se puede observar también metaplasia ósea, muscular y condroide. La expresión inmunohistoquímica está dada por positividad de CD34, receptores de estrógeno, (Ver anexo 2, fig 4) progesterona, andrógenos, CD99 y Bcl2. En algunos casos también ha sido positivo CD10, calponina y AML de manera variable. Para el diagnóstico diferencial depende de la variante del MFB y van desde carcinomas metaplásicos fusiformes de bajo grado (diferencial con la variante clásica), fibromatosis (variante colagenizada), carcinoma apócrino (variante epiteliode) y en leiomiomas o hamartomas mioides (variante leiomiomatosa). Uno de los diagnósticos que no se debe de dejar pasar por sus implicaciones pronósticas y de tratamiento es el tumor phyllodes de bajo grado, pues en biopsias por aspiración, el componente mesenquimal puede ser confundido con una de estas lesiones. En algunos casos se ha documentado la delección 13q14 en el 70% de los casos por medio de hibridación in situ o pérdida del gen retinoblastoma. El tratamiento consiste en la excisión quirúrgica y no presenta recurrencia. ²

- Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (HEP)

Se trata de una proliferación benigna exagerada del estroma mamario secundario a estimulación hormonal. Se asocia a estados postmenopáusicos, anticonceptivos orales o ginecomastia, por lo que su rango de edad es amplio. Se han observado casos en niñas desde los 3 años hasta mujeres mayores de 70 años. El pico de incidencia es en la edad premenopáusica y hay casos reportados en hombres relacionados con ginecomastia. En algunos estudios se ha detectado que hasta el 23% de las piezas de mama se encuentra un grado de HEP. Frecuentemente se encuentra asociados a lesiones bifásicas como el fibroadenoma y el tumor phyllodes, además de que se encuentra con lesiones de células columnares. Clínicamente se puede encontrar en dos formas, aquella donde no se observa una lesión tumoral y la hiperplasia estromal pseudoangiomatosa nodular o tumoral el cual puede ser confundido por estudios de imágenes con otras lesiones, lo más común es confundirlas con fibroadenomas, pues son lesiones bien circunscritas, redondas a ovas. No se observan calcificaciones. Macroscópicamente son lesiones nodulares o tumorales van de 6 mm a 20 cm, no encapsuladas, homogéneas, de color gris claro, a veces de observan algunas zonas quísticas. No se observa necrosis o calcificaciones.^{6,9}

Su apariencia microscópica depende de su grado de celularidad. La variante convencional consiste en la proliferación de células miofibroblásticas que forman septos que se anastomosan formando “canales” vacíos, revestidos por células fusiformes, lo cual les da el aspecto de canales vasculares, sin embargo estos no presentan una capa endotelial verdadera y no se observan eritrocitos o células inflamatorias en dichos espacios. (Ver anexo 3. Fig 1) El índice mitótico va de 1 a 4 mitosis en 10 campos de alto poder. La HEP fascicular es una variante con un aumento de la celularidad, por lo que los fascículos son más gruesos y los canales desaparecen, en dados casos el diagnóstico diferencial es con un miofibroblastoma. En algunos casos se han reportados células gigantes multinucleadas.¹¹ El perfil inmunohistoquímico es positividad para CD34, RP, Bcl2 y expresión variable

de AML, DES, calponina y RE. Es negativo para marcadores endoteliales, (CD31, ERG) y para citoqueratinas y proteína S-100. Se reporta solo como hallazgo y en caso de ser lesiones grandes no evidentes se puede hacer seguimiento clínico. En caso de que la lesión sea muy grande y provoque molestias clínicas es necesario realizar mastectomía. Se ha reportado un 20% de recurrencia en la resección incompleta.^{16, 18}

- Fibromatosis (FM).- Se trata de una proliferación de bajo grado invasiva pero carece de potencial metastásico. También se conoce como fibromatosis desmoides o tumor desmoide extrabdominal. Abarca el 0.2% de las neoplasias mamarias y contrario a su contraparte abdominal, dicha lesión no está relacionada con el síndrome de Gardner, se ha descubierto una asociación con cirugía previa. Se presenta en mujeres de la segunda a la cuarta década de la vida. Clínicamente tiene un impacto importante ya que simula a un carcinoma, pues se trata de una lesión palpable que se puede acompañar de piel en aspecto de “naranja”. En raras ocasiones pueden ser lesiones bilaterales. La FM crece del parénquima mamario o de la fascia profunda y puede invadir los tejidos blandos de la pared costal. Imagenológicamente en la mastografía puede verse como una lesión espiculada con un alta sospecha de malignidad. Macroscópicamente se trata de una lesión que llega a medir hasta 15 cm, pero el tamaño promedio es de 2 a 3 cm, son poco delimitados y pueden tener bordes estelares. Microscópicamente se observa un patrón sólido compuesto por fascículos de células fusiformes, citológicamente benignas, sin atipia ni mitosis.¹⁰ El estroma es variable, puede estar compuesto por haces gruesos de colágena tipo queloide, o áreas laxas con características mixoides. Es frecuente encontrar cúmulos de linfocitos en la periferia de la lesión y bordes infiltrantes entre los componentes mamarios epiteliales y estromales. (Ver anexo 3. Fig 2) Las calcificaciones pueden ser focales y la necrosis es ausente en estos tumores.^{2, 8, 11} La actividad mitótica es baja, varía de 1 a 3 mitosis en diez campos de alto poder. Se estima que al menos la mitad de las fibromatosis mamarias presentan mutaciones en CTNNB1 y mutaciones en el APC en la

mitad restante. Es importante detectar β -catenina nuclear inmunohistoquímicamente en la mayoría de los casos, aunque la interpretación puede ser complicada debido a la interposición nuclear. Su falta de expresión no excluye el diagnóstico de fibromatosis. Contrario a otras lesiones fibroblásticas/miofibroblásticas estas lesiones son CD34 negativos, al igual que queratinas, EMA, CD31, Bcl2. La expresión de PS-100, actina de músculo y desmina puede ser focal.^{1, 9} El diagnóstico diferencial en FM es muy variado, el CMTF, el TPSE, variante colagenizada de MFB. Para su diagnóstico es necesario la evaluación de la excisión completa. El CMTF puede presentar focos de células neoplásicas epiteliales, además de tener atipia celular y un índice mitótico más alto de dos mitosis por 10 campos de alto poder, el infiltrado inflamatorio no se dispone de manera periférica y por inmunohistoquímica este tumor es positivo para queratinas. El TPSE es un diagnóstico diferencial en biopsias por aspiración donde no se aprecia el componente epitelial, además en el TPSE se observan mitosis abundantes, atipia y necrosis. Por inmunohistoquímica el TPSE es positivo para CD34 y la fibromatosis es negativa. Otro diagnóstico diferencial es con tejido cicatricial, el cual se favorece con macrófagos espumosos, necrosis grasa, hemosiderofagos y granulomas de reacción a cuerpo extraño. La recurrencia de FM es de 20 a 30% asociada a resección incompleta hasta tres años después de esta.^{10,18}

- Fascitis nodular (FN). Es una proliferación fibroblásticas/miofibroblásticas muy poco común en la mama. La clínica y la histología de esta lesión es similar a otros sitios extramamarios, el rango de edad es extenso (15-84 años). Puede ocurrir en el tejido subcutáneo o en la fascia profunda, simulando un tumor mamario. En la mastografía suele observarse como una lesión densa, irregular o espiculada con márgenes poco delimitados y suele asociarse a calcificaciones lo que complica el diagnóstico radiológico y simula malignidad. Macroscópicamente se observa como una lesión irregular mal delimitada, que a la superficie de corte es de color gris claro con áreas mixoides. Microscópicamente es una proliferación de células fusiformes con

un estroma laxo y edematoso y presenta una apariencia en “cultivo de tejidos” (Ver anexo 3. Fig 3). Cuenta con eritrocitos extravasados y escasas células inflamatorias, el cual contrasta con el infiltrado periférico de la fibromatosis. Se observan también vasos de paredes delgadas y algunos pueden contener células gigantes tipo osteoclasto. No se observa atipia o necrosis sin embargo el índice mitótico puede ser elevado. Por inmunohistoquímica reaccionan con actina de músculo liso pero son negativos para CD34, Bcl2, queratinas, β -catenina y Ps100. ¹⁸ Los diagnósticos diferenciales son prácticamente los mismos que en fibromatosis tipo desmoides. Estas lesiones tienen regresión espontánea y su recurrencia es poco frecuente.

- Tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI).- Se trata de un tumor visceral o de tejidos blandos que se observa principalmente en la infancia, sin embargo el rango de edad va de 13 a los 26 años, con una media de 9.6 años. Los sitios más comunes de presentación son los pulmones y los tejidos blandos abdominales y de ellos el más común es el mesenterio en un 34%. ^{2, 6, 10} En la mama el rango de edad es más amplio, va de los 13 a los 86 y predominantemente en mujeres. Se trata de un nódulo bien delimitado que mide de 1 a 4.5 cm, no doloroso y no asociado a trauma. Radiológicamente se aprecia un nódulo bien definido. Macroscópicamente es una lesión con bordes bien delimitados, de color gris claro, de apariencia firme. Microscópicamente se trata de un tumor compuesto por un patrón de fascículos cortos dispuestos al azar con un fondo mixoide y abundante vascularización. Se pueden observar también un patrón arremolinado. En ocasiones el citoplasma es más abundante y puede dar el aspecto de una célula rabiomioblástica. Se observan algunas mitosis, sin embargo no sobrepasan las 3 mitosis por campo de alto poder. ^{9,18} El infiltrado inflamatorio está caracterizado por células plasmáticas y linfocitos, pero se pueden observar neutrófilos y eosinófilos de manera escasa. Son positivo para AML, ALK-1 (50%) de los casos, desmina y en ocasiones con citoqueratinas. CD34, Ps100, RE, RP y β -catenina. Se puede ocupar también FISH para detectar la amplificación del gen ALK-1, el cual se encuentra en el

cromosoma 2p23. Su tratamiento es quirúrgico y tienden a recurrir en 10-25%. Menos del 5% suelen dar metástasis y generalmente se asocian con el marcador ALK negativo. ¹¹

Entre los diagnósticos diferenciales principales en general con estas lesiones miofibroblásticas son los siguientes:

- Carcinoma metaplásicos de células fusiformes tipo fibromatosis. Es una variante del carcinoma metaplásicos con buen pronóstico, el cual está compuesto por una patrón de células fusiformes de aspecto benigno con citoplasma eosinófilo con bordes cónicos y cromatina finamente distribuida. Tiene algunas áreas muy colagenizadas y otras muy laxas. ^{13,17} Es importante recalcar que no se observa atipia o es escasa. Las células fusiformes están distribuidas formando un patrón ondulado, haces que se entrelazan o fascículos largos que forman yemas que infiltran el tejido adyacente. ¹² Frecuentemente se pueden encontrar grupos de células epitelioides alrededor de los vasos. Se puede observar diferenciación escamosa focal. Por inmunohistoquímica expresan p63 y queratinas, al contrario de la fibromatosis que no expresa ninguno de estos dos y expresa β -catenina. ¹¹
- Tumor phyllodes con sobrecrecimiento estromal. El tumor phyllodes es una neoplasia de origen bifásico. Representa el 1% de las lesiones en mama y 2.5% de los tumores bifásicos. Ocurren en mujeres predominantemente entre la 4ª y 5ª década de la vida y en cuanto a la distribución geográfica es más frecuente en la población hispanica. Esta constituido básicamente por una doble capa de células epiteliales que revisten a frondas compuestas por abundante tejido mesenquimatoso compuesto por una población celular homogénea de células fusiformes, estroma laxo. ¹³ Dependiendo de la celularidad, atipia, sobrecrecimiento del estroma, componentes heterólogos y actividad mitótica del estroma, el TP se clasifica como benigno, limítrofe y maligno. El sobrecrecimiento estromal se define como una proliferación celular mesenquimatosa, en el cual los elementos epiteliales se encuentran

ausentes al menos en un campo de bajo poder. Este componente mesenquimal puede ser positivo para CD117, p53 o p16 lo que nos ayuda al diagnóstico diferencial con otras neoplasias de origen fusiforme, especialmente en las biopsias por aspiración. ^{1,11}

En cuanto al diagnóstico diferencial de HEP, debemos de tener en cuenta las siguientes entidades:

- Angiomatosis- Se trata de una lesión rara compuesta por vasos dilatados de paredes delgadas con células endoteliales incospicuas, distribuidos irregularmente en un patrón difuso mal circunscrita con lo que hace la diferencia de otras lesiones vasculares. ¹³
- Angiosarcoma.- El angiosarcoma de mama es poco común. Usualmente se desarrolla en piel y tejidos blandos adyacentes, posterior a tratamiento por radioterapia. Sin embargo existe una variante primaria de angiosarcoma mamario primaria, no asociada a factores post-tratamiento. El angiosarcoma primario de mama tiene una incidencia de 0.05% y tienden a ser mayores de 4 cm. Histológicamente se dividen en tres grados; el grado 1 se trata de canales vasculares anastomosados con atipia mínima, el grado 2 consta de áreas sólidas que alternan con áreas de bajo grado y el grado 3 con zonas sólidas, fusiformes que predominan con atipia y necrosis. El diagnóstico diferencial principal siendo un angiosarcoma grado I, son lesiones benignas vasculares, sin embargo el patrón de crecimiento del angiosarcoma es infiltrante. ^{6,13}

3. Planteamiento del problema

Las lesiones neoplásicas fusocelulares en mama representan un reto diagnóstico para el patólogo. Las características histopatológicas se encuentran en múltiples neoplasias tanto malignas como benignas, además de que cada una de estas lesiones tiene diferenciación distinta y por consecuencia pueden tener múltiples tratamientos y evolución clínica. Es importante conocer su morfología además de sus características clínicas que hacen sospechar al clínico y al patólogo que se trata de dicha neoplasia.

Estas neoplasias fusocelulares pueden tener origen epitelial, mesenquimatoso e incluso células derivadas de la cresta neural, pero la morfología suele ser similar. Una de las líneas celulares de las cuales derivan este tipo de neoplasias son células miofibroblásticas, las cuales comparten características celulares y moleculares fibroblásticas y musculares. Este grupo de neoplasias es muy reducido, poco frecuente y poco estudiado, por lo que el desconocimiento de tales lesiones tanto por el médico clínico como por el médico patólogo.

Afortunadamente este grupo de neoplasias miofibroblásticas suelen tener curso benigno, sin embargo, el diagnóstico diferencial puede ser fácilmente confundido con neoplasias sarcomatosas como el angiosarcoma o carcinomas con características metaplásicas.

4. Justificación

Dada la dificultad del diagnóstico histopatológico de las lesiones miofibroblásticas en mama, es necesario conocer la prevalencia, edad de presentación, asociación con otras neoplasias mamarias y el espécimen en el que se efectuó el diagnóstico. El Hospital General de México "Eduardo Liceaga" es conocido por ser un centro de referencia a nivel nacional, por los motivos ya expuestos, se realizó una búsqueda en la base de datos del departamento de Patología Quirúrgica del Hospital General de México de "Eduardo Liceaga" en un periodo de 2001 al 2017

5. Hipótesis

Las lesiones FB/MFB en mama, además de ser poco frecuentes representan gran dificultad diagnóstica y es necesario el estudio de inmunohistoquímica y la correlación clínica para un adecuado diagnóstico. Además que el nivel de dificultad incrementa cuando se trata de biopsias incisionales, biopsias por aspiración y en fragmentos de tejido poco representativo.

6. Objetivos

- **General.**
 - Verificar la prevalencia de las lesiones miofibroblásticas benignas en mama en un periodo de 2002 al 2017 en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga”.
- **Específicos.**
 - Determinar la edad de presentación de lesiones con origen miofibroblásticas benignas en mama
 - Establecer los criterios histopatológicos de cada una de las lesiones miofibroblásticas benignas en mama.
 - Analizar la correlación de lesiones miofibroblásticas benignas en mama con otras lesiones mamarias, ya sean de este mismo tipo o de otro origen.
 - Comparar diagnósticos entre los revisores (autor y asesor) con el diagnóstico previamente emitido.

7. Material y métodos

- **Tipo y diseño del estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y no controlado.

- **Población y tamaño de la muestra.**

Con la base de datos del Servicio de Patología Quirúrgica del Hospital General de México "Eduardo Liceaga", se obtuvieron los registros entre el 1º de enero del 2002 y el 31 de diciembre de 2017, de todas las piezas diagnosticadas con los siguientes rubros (miofibroblastoma, hiperplasia pseudoangiomatosa, fibromatosis, tumor miofibroblástico inflamatorio), todas estas lesiones en glándula mamaria, con lo que se obtuvo un total de 17 casos.

- **Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los casos con los rubros previamente mencionados (miofibroblastoma, hiperplasia pseudoangiomatosa, fibromatosis, tumor miofibroblástico inflamatorio), ya sea en biopsias con aguja cortante, resecciones parciales o mastectomías, que contaran con laminillas y bloques de parafina en el archivo.

- **Criterios de exclusión**

Se excluyeron todos los casos con los rubros previamente mencionados que no contaran con laminillas y con bloques en el archivo.

Se excluyeron todos los casos con los rubros previamente mencionados cuya localización anatómica no fuera en glándula mamaria.

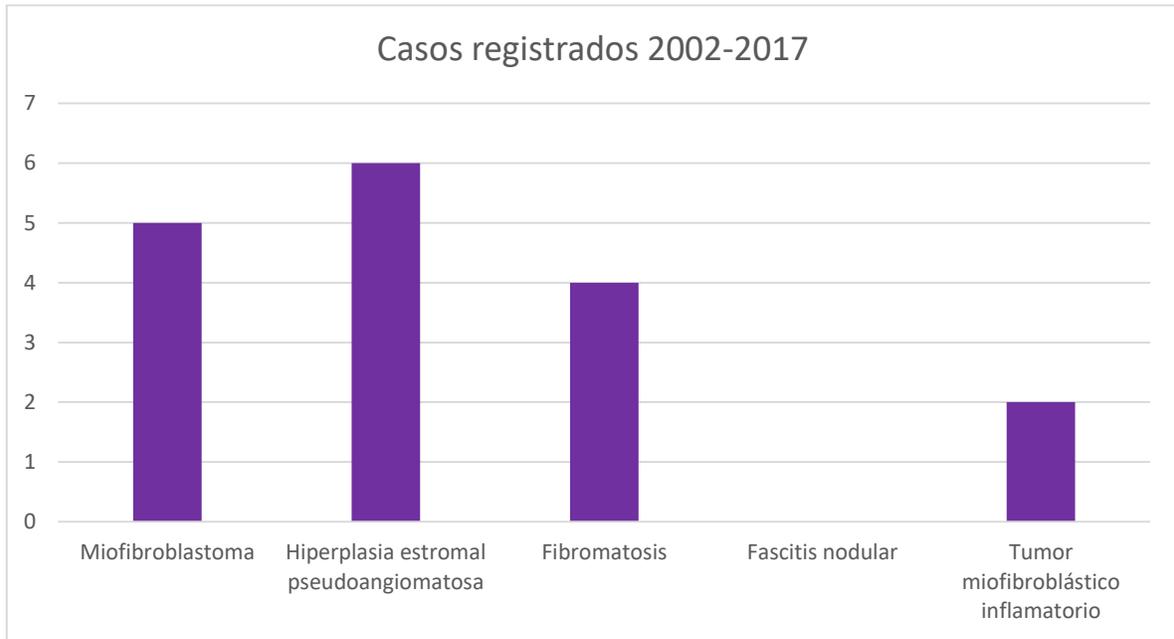
8. Procedimiento

Se revisaron los resultados histopatológicos de lesiones de mama benignas, durante el periodo 2002 al 2017, recolectando aquellas con los diagnósticos ya mencionados como lesiones miofibroblásticas en la mama.

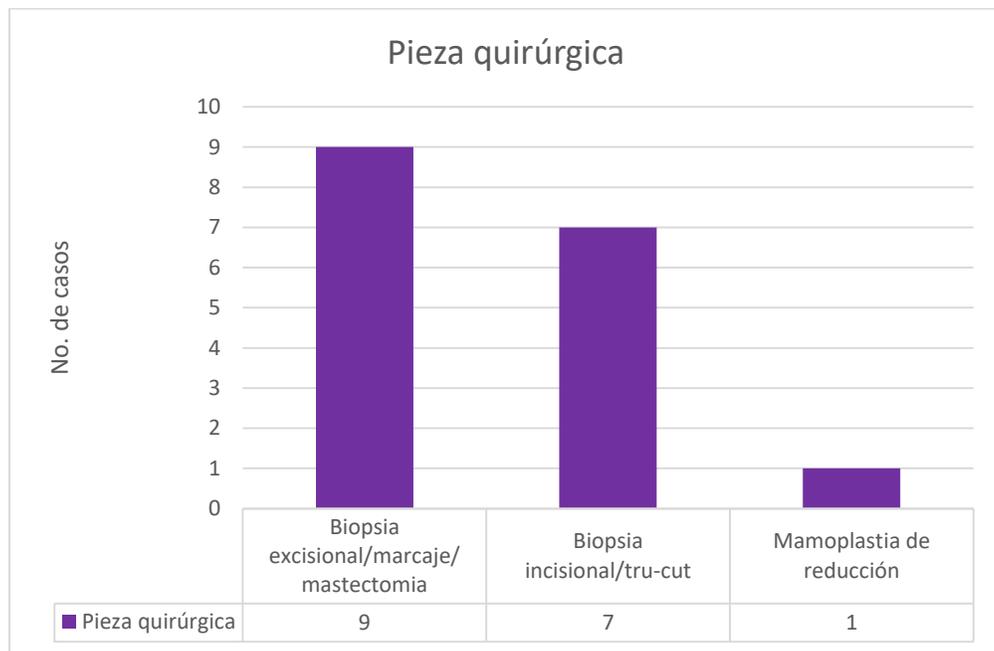
Se obtuvieron y se revisaron las laminillas (cortes histológicos) de las piezas, uno por uno para correlacionar el diagnóstico previamente emitido con los criterios histopatológicos revisados anteriormente, además de su correlación con el género de los pacientes y la edad y si presentan una o más biopsias previas en la base de datos.

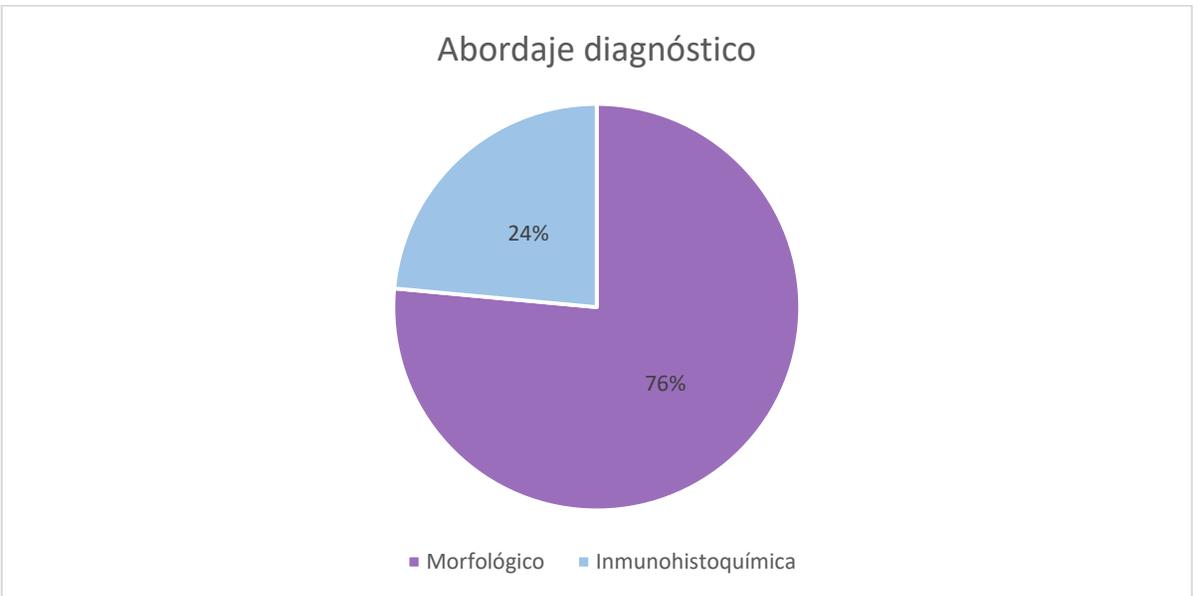
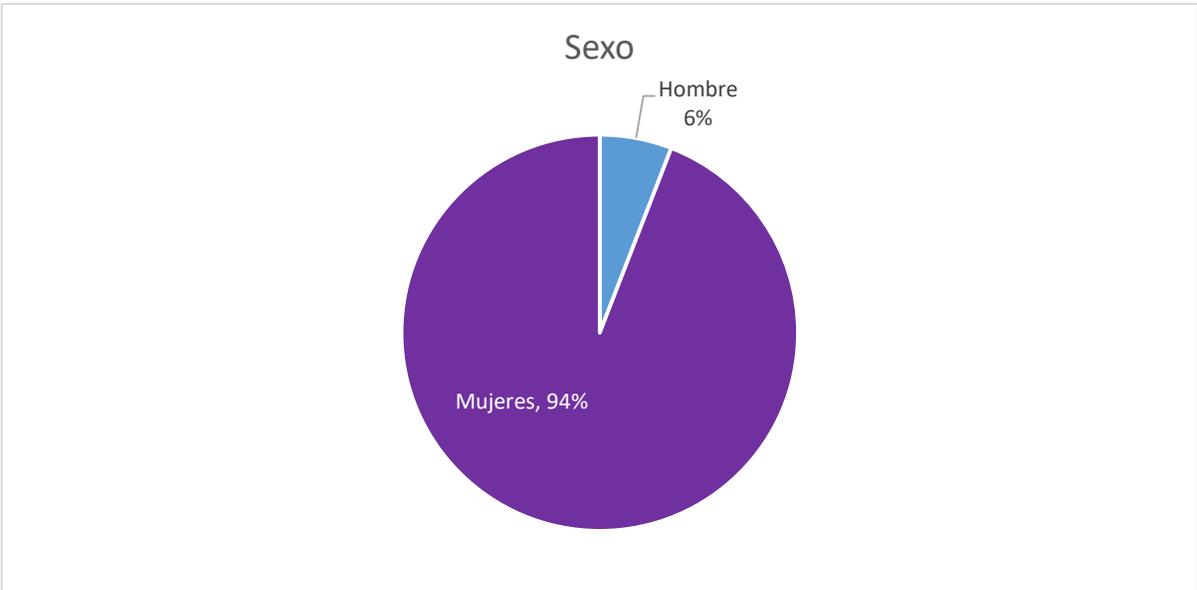
Se cotejo la información en una base de datos.

9. Resultados.



Total: 17 casos

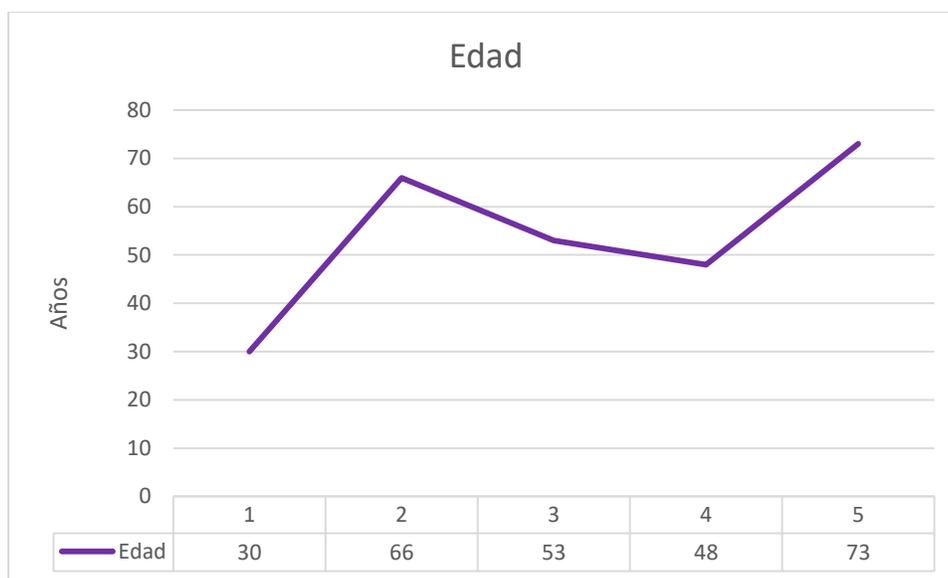




Se enumeraron los casos del 1-17 independientemente de su diagnóstico para facilitar su manejo y categorización.

Miofibroblastoma

No.	Sexo	Edad	Pieza quirúrgica	Diagnóstico clínico	Inmunohistoquímica
1	Mujer	30	Biopsia excisional	Mastopatía fibroquística	No
2	Hombre	66	Mastectomía derecha	Tumor phyllodes	No
3	Mujer	53	Biopsia por tru-cut	Carcinoma de mama	AAML (+) CLP (+) VIM (+) AAME (-) CK (-)
4	Mujer	48	Biopsia por tru-cut	Nódulo mamario	VIM (+) AAML (+) BCL2 (+) CD34 (-) DES (-) RE (-) RP (-)
5	Mujer	73	Biopsia por tru-cut	Carcinoma de mama	CD34 (-) BCL2 (-) RE (-) RP (-)



Durante la revisión de los casos diagnosticados como miofibroblastoma, fue requerida en tres ocasiones la confirmación inmunohistoquímica por el médico anatómo-patólogo y corresponden a biopsia incisional (tru-cut), en dichos casos (Caso 3, 4 y 5) se encontró que ninguno de ellos presentaban la expresión característica de dicha lesión y que el panel no fue extendido para descartar alguno de los diagnósticos diferenciales mencionados previamente, especialmente el CD34 y Bcl2 resultaron negativos. El caso número 3 tiene un resultado de mastectomía

posterior, el cual fue diagnosticado como TP de alto grado. (Ver anexo 6, fig 1) El caso número 4 tiene un resultado posterior también de mastectomía el cual fue diagnosticado como FM. El caso número 2 correspondiente a la mastectomía de un hombre de 66 años, cumple todos los criterios histológicos y morfológicos necesarios para el diagnóstico de un MFB variante clásica y no se realizó estudio de inmunohistoquímica confirmatorio. (Ver anexo 4, fig 1, 2 y 3)

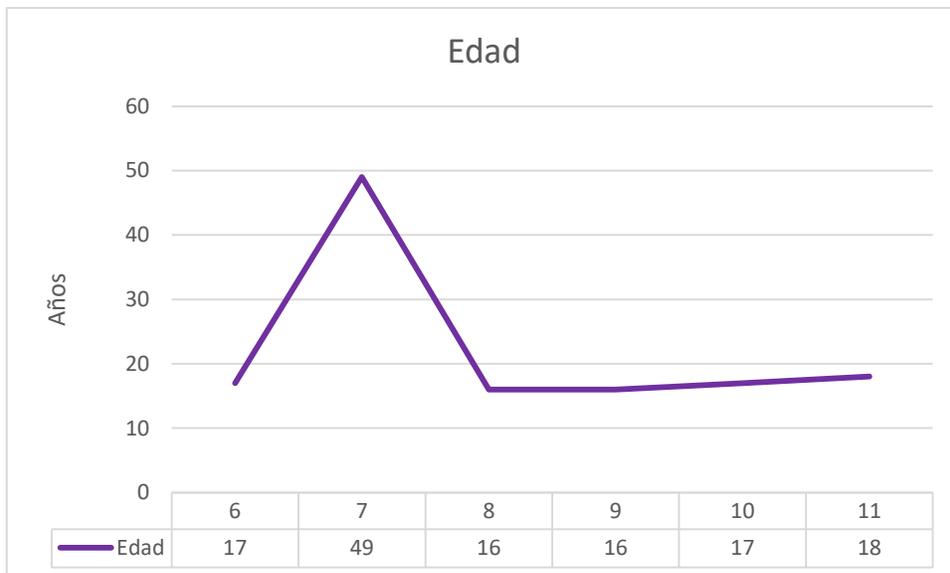
El caso número 1, 4 y 5 fueron clasificados como FM

Caso	CD34	AAML	CLP	VIM	AAME	Bcl2	DES	RE	RP	CK
3	N/R	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	N/R	N/R	N/R	N/R	Negativo
4	Negativo	Positivo	N/R	Positivo	N/R	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo	N/R
5	Negativo	N/R	N/R	N/R	N/R	Negativo	N/R	Negativo	Negativo	N/R

Paneles de inmunohistoquímica que se realizaron a los casos 3, 4 y 5.

Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa.

No.	Sexo	Edad	Pieza quirúrgica	Diagnóstico clínico	Inmunohistoquímica
6	Mujer	17	Biopsia incisional	Tumor gigante mama	No
7	Mujer	49	Biopsia por marcaje	Nódulo mamario	No
8	Mujer	16	Mastectomía	S/D	No
9	Mujer	16	Mastectomía	Tumor phyllodes	No
10	Mujer	17	Biopsia excisional	Fibroadenoma	No
11	Mujer	18	Mamoplastía de reducción	Hipertrofia mamaria	No

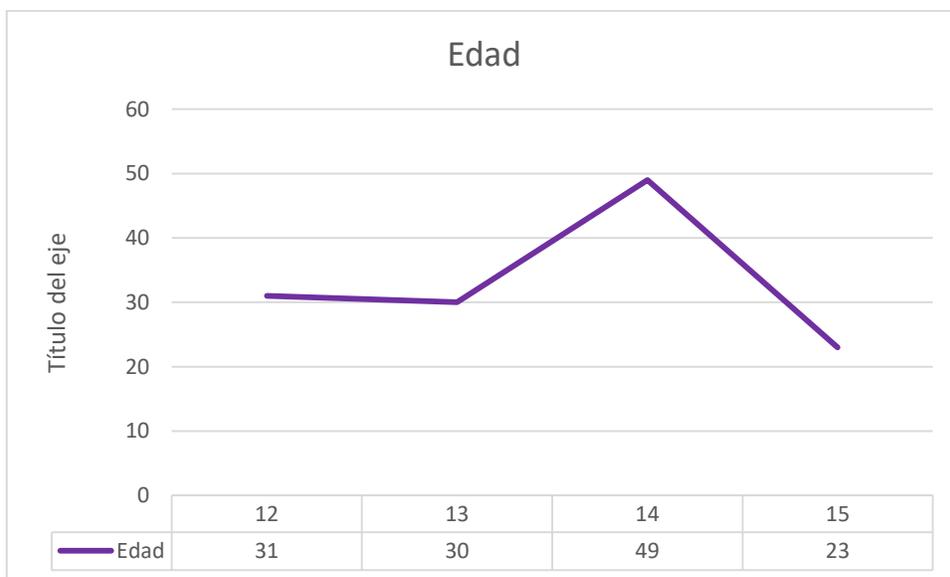


Durante la revisión de casos diagnosticados como HEP, cuatro de ellos correspondían a una resección (mastectomía) o biopsia excisional. Ninguno de ellos contaba con estudio de inmunohistoquímica para la confirmación del diagnóstico y dos de ellos se encontraban asociados a TP de bajo grado (casos 8 y 9). El caso 6 y 7 se asociaban a mastitis crónica y el caso 10 a fibroadenosis. En cuanto al tipo de muestra recibida solo el caso 1 se trató de una biopsia incisional y el caso 11 que corresponde a mamoplastía de reducción. El resto se trató de mastectomías y biopsias por marcaje. En cuanto a los criterios histológicos, solo el caso 6 y el caso 7 cumplieron las características histológicas previamente mencionadas. (Ver anexo 5, fig 1 y 2) Los casos 8 y 9 que están asociado a TP, fueron diagnosticados como angiomatosis (ver anexo 6, fig 3) ya que se encontró la presencia de vasos verdaderos con endotelio y abundantes eritrocitos en su interior. Los casos 10 y 11 fueron re-diagnosticados como FM.

No.	Entidades asociadas a HEP
6	Mastitis
7	Mastitis
8	TP de bajo grado
9	TP de bajo grado
10	Fibroadenosis
11	Ninguno

Fibromatosis

No.	Sexo	Edad	Pieza quirúrgica	Diagnóstico clínico	Inmunohistoquímica
12	Mujer	31	Biopsia incisional	Carcinoma de mama	No
13	Mujer	30	Biopsia incisional con piel	Carcinoma de mama	No
14	Mujer	49	Biopsia por marcaje	Nódulo mamario	No
15	Mujer	23	Mastectomía	Sarcoma	No



En cuanto a los casos revisados con el diagnóstico de FM, dos de ellas corresponden a biopsia incisional y las dos restantes a resección completa. Ninguno de ellos requirió estudio de inmunohistoquímica para su diagnóstico. De acuerdo con los criterios histológicos previamente mencionados los cuatro casos coincidieron con el diagnóstico emitido previamente. (Ver anexo 5, fig 3)

Tumor miofibroblástico inflamatorio

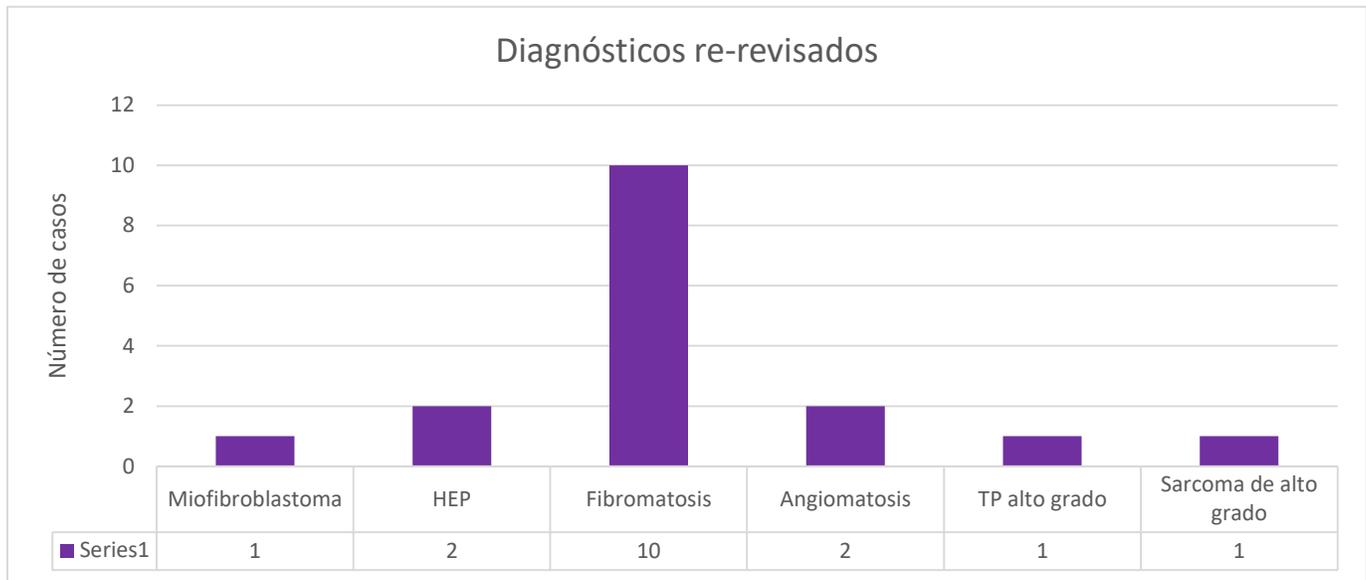
No.	Sexo	Edad	Pieza quirúrgica	Diagnóstico clínico	Inmunohistoquímica
16	Mujer	31	Biopsia incisional	Carcinoma de mama	No
17	Mujer	59	Mastectomía	Carcinoma de mama	CD10 (+) AAML (+) Bcl2 (-) Ps100 (-) Ki67 15%

De los dos casos revisados, los dos corresponden a resecciones completas. El caso 17 cuenta con estudio de inmunohistoquímica, sin embargo no es específico el panel para el TMI, además histológicamente cumple criterios para una lesión sarcomatosa maligna (Ver anexo 6, fig 2). El caso 16 no cuenta con los criterios histológicos para el diagnóstico de TMI, pero cuenta con los criterios histológicos para FM.

No.	Diagnóstico previo	Diagnóstico de re-revisión
1	Miofibroblastoma	Fibromatosis
2	Miofibroblastoma	Miofibroblastoma
3	Miofibroblastoma	TP alto grado
4	Miofibroblastoma	Fibromatosis
5	Miofibroblastoma	Fibromatosis
6	HEP	HEP
7	HEP	HEP
8	HEP	Angiomatosis
9	HEP	Angiomatosis
10	HEP	Fibromatosis
11	HEP	Fibromatosis
12	Fibromatosis	Fibromatosis
13	Fibromatosis	Fibromatosis

14	Fibromatosis	Fibromatosis
15	Fibromatosis	Fibromatosis
16	TMI	Fibromatosis
17	TMI	Sarcoma de alto grado.

Comparación de diagnósticos previamente emitidos contra resultados de tesis.



10. Discusión

Durante el periodo de 15 años, se recabaron solo 17 casos correspondientes a lesiones miofibroblásticas benignas en mama. Durante cada año en el Hospital General de México se revisan entre 20,000 y 23,000 biopsias anuales, lo que equivale a un aproximado de 300,000 biopsias en un periodo de 15 años (2012-2017). Dichas lesiones equivalen a 0.05% de las piezas recibidas. Nueve de ellos corresponden a resecciones (mastectomía/biopsia excisional/biopsia por marcaje), 7 de ellos a biopsias incisionales (biopsia por aspiración) y una a procedimiento terapéutico correspondiente a mamoplastía de reducción. De acuerdo a los datos obtenidos, la HEP es la lesión que se encontró más frecuentemente reportada con un total de 6 casos y la que tiene menor frecuencia es el TMI, con dos casos.

Sin embargo posterior a la revisión con los criterios histopatológicos mencionados, se observa un aumento en el número de casos correspondientes a fibromatosis (10/17), lo que equivale al 58% de la muestra evaluada, MFB 1 de 17 casos (5.8%), HEP 2 de 17 casos (11.7%), angiomatosis 2 de 17 casos (11.7%) y lesiones malignas 2 de 17 casos (11.7%). No se puede realizar un análisis adecuado de MFB, HEP debido al reducido número de casos, sin embargo con FM el rango de edad es amplio y el pico de edad es de 30 años.

El diagnóstico de miofibroblastoma resultó especialmente difícil, pues la amplia morfológica del mismo puede someterse a numerosos diagnósticos diferenciales y correlacionarse directamente con el tipo de muestra enviada. Las biopsias incisionales, son las que presentaron el mayor grado de dificultad diagnóstica, haciendo el diagnóstico final en dos casos de fibromatosis y uno de ellos como TP de alto grado con confirmación en la mastectomía posterior, además de que los paneles de inmunohistoquímica empleados no incluyen los marcadores para realizar los diagnósticos diferenciales mencionados o no son correctamente interpretados.

En cuanto a HEP, el diagnóstico debe sustentarse de manera correcta con inmunohistoquímica. Los haces colagenizados de fibromatosis pueden confundirse fácilmente con los haces localizados en esta neoplasia como se presentó en dos casos. Sin embargo, también se diagnosticaron dos casos de angiomatosis, diagnóstico que hay que vigilar de cerca por su similitud con un angiosarcoma de mama de bajo grado. Se encontró una asociación con mastitis en los dos casos confirmados y los dos casos de angiomatosis asociados a TP de bajo grado.

La FM resultó ser la lesión más frecuente de este género en este estudio, con un pico de edad que oscila entre los 30 años, pero con un rango de edad extenso de 17 a 74 años. A pesar de ser una lesión relativamente sencilla al diagnóstico consideramos que es necesario la realización de inmunohistoquímica para su confirmación, pues puede tener recurrencia.

En cuanto a los casos de TMI es necesario su diagnóstico con inmunohistoquímica sobre todo con el marcador ALK. Dicho marcador no se realizó en ninguno de los dos casos presentados, por lo que no se pudo llegar a dicho diagnóstico. Además tomar en cuenta que dichos tumores carecen o tienen mínima atipia y no confundirlos con lesiones sarcomatosas las cuales presentan atipia marcada y actividad mitótica aumentada.

Otras de nuestras conclusiones de los parámetros histológicos variables puede ser debido a la experiencia heterogénea de los médicos patólogos (aproximadamente 8) ya que las lesiones en mama tienen un alto grado de dificultad y requiere experiencia para su correcto diagnóstico.

Proponemos un diagrama de flujo para el estudio de inmunohistoquímica para el diagnóstico de estas lesiones, sobre todo en cuanto al estudio de la biopsia por aspiración. (Ver Anexo 7)

11. Conclusiones.

Las lesiones fibroblásticas/miofibroblásticas es un grupo de lesiones que se deben de considerar cada vez que se encuentre una lesión fusocelular en mama y para su correcto diagnóstico debe de conocerse la entidad y sus diagnósticos diferenciales. La fibromatosis es la lesión fibroblásticas/miofibroblásticas más frecuente en el Hospital General de México. Al ser un hospital de concentración, se puede esperar que dicha lesión se de las más comunes en la población mexicana, sin embargo consideramos necesaria la confirmación por inmunohistoquímica de dichas lesiones, especialmente en biopsias incisionales o por aspiración, donde la heterogeneidad del tumor puede dar lugar a otros diagnósticos.

Debe realizarse una correcta correlación entre la información clínica y la histología de las lesiones, a pesar de ser lesiones de características benignas algunas de ellas pueden presentar un problema por la alta recurrencia.

11. Bibliografía

1. Aytac, H. O., Aka Bolat, F., Canpolat, T., & Pourbagher, A. (2015). Myofibroblastoma of the Breast. *Journal of Breast Health*, 11(4), 192–194. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.2655>
2. Brogi, E. (2004). Benign and Malignant Spindle Cell Lesions of the Breast. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 21(1), 57–64. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2003.10.007>
3. Cheah, A. L., Billings, S. D., & Rowe, J. J. (2016). Mesenchymal tumours of the breast and their mimics: a review with approach to diagnosis. *Pathology*, 48(5), 406–424. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.05.006>
4. Comer, J. D., Cui, X., Eisen, C. S., Abbey, G., & Arleo, E. K. (2017). Myofibroblastoma of the male breast: a rare entity with radiologic-pathologic correlation. *Clinical Imaging*, 42, 109–112. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.11.022>
5. Hinz, B., & Gabbiani, G. (2003). Cell-matrix and cell-cell contacts of myofibroblasts: Role in connective tissue remodeling. *Thrombosis and Haemostasis*, 90(6), 993–1002. <https://doi.org/10.1160/TH03-05-0328>
6. Kazani, A., Mastoraki, A., Dastamani, C., Stafyla, V., Kairi, E., Psychogios, I., & Arkadopoulos, N. (2015). Myofibroblastoma of the Breast: Diagnostic Challenges of a Rare Benign Tumor. *Indian Journal of Surgery*, 77(December), 501–504. <https://doi.org/10.1007/s12262-013-0896-2>
7. Kim, W., Barron, D. A., San Martin, R., Chan, K. S., Tran, L. L., Yang, F., ... Rowley, D. R. (2014). RUNX1 is essential for mesenchymal stem cell proliferation and myofibroblast differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(46), 16389–16394. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407097111>
8. Krings, G., McIntire, P., & Shin, S. J. (2017). Myofibroblastic, fibroblastic and myoid lesions of the breast. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 34(5), 427–437. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2017.05.010>

9. Lee, A. H. S. (2008). Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology*, 52(1), 45–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02893.x>
10. Magro, G. (2017). Differential Diagnosis of Benign Spindle Cell Lesions. *Surgical Pathology Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.005>
11. Magro, G., Michal, M., & Bisceglia, M. (2001). Benign spindle cell tumors of the mammary stroma: Diagnostic criteria, classification, and histogenesis. *Pathology Research and Practice*, 197(7), 453–466. <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00112>
12. Rakha, E. A., Aleskandarany, M. A., Lee, A. H. S., & Ellis, I. O. (2016). An approach to the diagnosis of spindle cell lesions of the breast. *Histopathology*, 68(1), 33–44. <https://doi.org/10.1111/his.12865>
13. Rakha, E. A., Badve, S., Eusebi, V., Reis-filho, J. S., Fox, S. B., Dabbs, D. J., ... Ellis, I. O. (2016). Breast lesions of uncertain malignant nature and limited metastatic potential: proposals to improve their recognition and clinical management, 45–56. <https://doi.org/10.1111/his.12861>
14. Sandbo, N., & Dulin, N. (2011). Actin cytoskeleton in myofibroblast differentiation: Ultrastructure defining form and driving function. *Translational Research*, 158(4), 181–196. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.05.004>
15. Schwartz, C. J., Schandl, C. A., Morse, J., Ralston, J., Rapkiewicz, A., & Darvishian, F. (2018). Benign Fibromyxoid Lesion of the Breast: A Distinct Entity From Benign Spindle Cell Tumors of the Mammary Stroma? *International Journal of Surgical Pathology*, 106689691876390. <https://doi.org/10.1177/1066896918763901>
16. Tay, T. K. Y., & Tan, P. H. (2017). Spindle cell lesions of the breast – An approach to diagnosis. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 34(5), 400–409. <https://doi.org/10.1053/j.semmdp.2017.05.012>
17. Tse, G. M. K., Tan, P. H., Lui, P. C. W., & Putti, T. C. (2008). Spindle cell lesions of the breast--the pathologic differential diagnosis. *Breast Cancer*

Research and Treatment, 109(2), 199–207. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9652-2>

18. Zahid, M. F., Zafar, I., Din, N. U., Ahmed, A., Fatima, S., & Kayani, N. (2015). Mammary myofibroblastoma: A clinico-pathologic study of six cases. *Breast Disease*, 35(2), 143–148. <https://doi.org/10.3233/BD-140394>

13. Anexos

ANEXO 1

MESENCHYMAL TUMOURS

Nodular fasciitis	8828/0*
Myofibroblastoma	8825/0
Desmoid-type fibromatosis	8821/1
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Benign vascular lesions	
Haemangioma	9120/0
Angiomatosis	
Atypical vascular lesions	
Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	
Granular cell tumour	9580/0
Benign peripheral nerve-sheath tumours	
Neurofibroma	9540/0
Schwannoma	9560/0
Lipoma	8850/0
Angiolipoma	8861/0
Liposarcoma	8850/3
Angiosarcoma	9120/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Osteosarcoma	9180/3
Leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma	8890/3

ANEXO 2

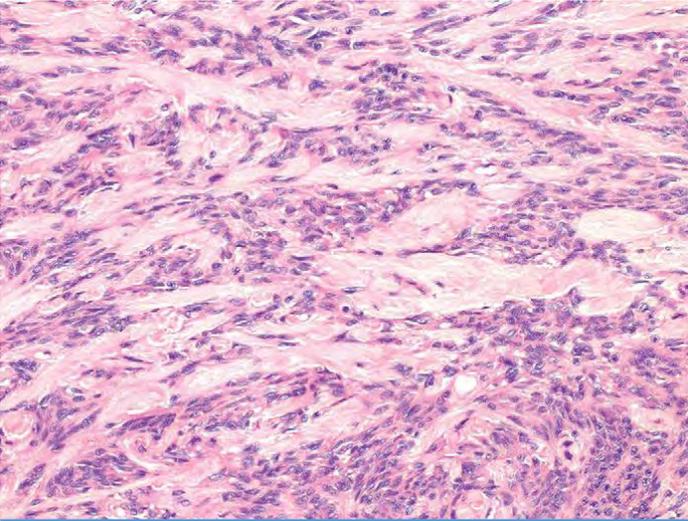


Fig. 1 Miofibroblastoma. Haces células fusiformes, separado por fibras de colágena densa.

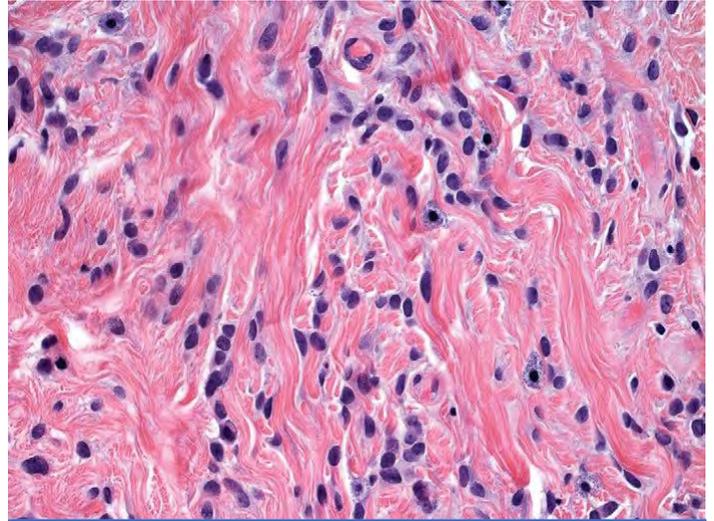


Fig 2. Miofibroblastoma epitelioides. Células redondeadas con amplio citoplasma y fibras de colágena entrelazadas

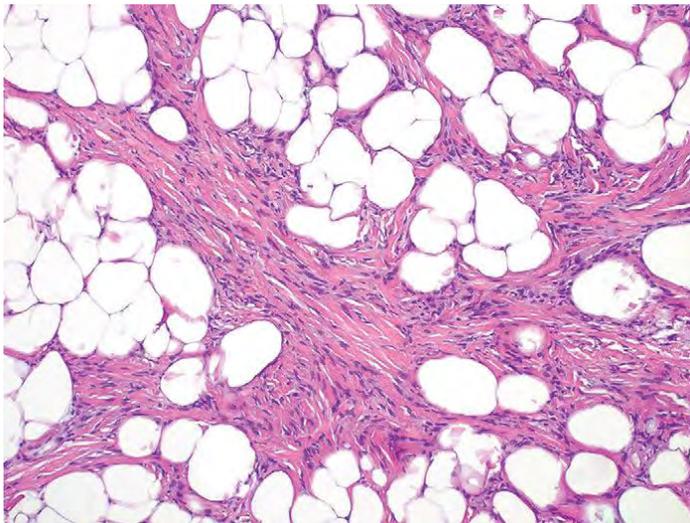


Fig. 3 Miofibroblastoma lipomatoso. Haces células fusiformes, entremezcladas con tejido adiposo maduro.

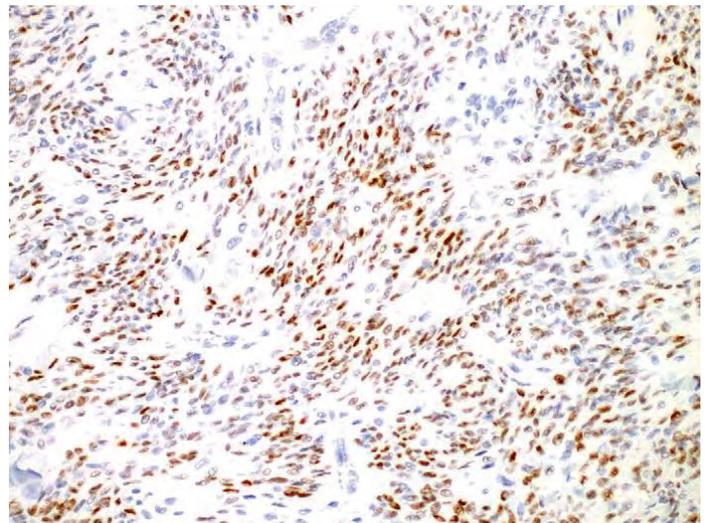


Fig. 4 Miofibroblastoma con receptores de estrógeno nucleares positivo

ANEXO 3.

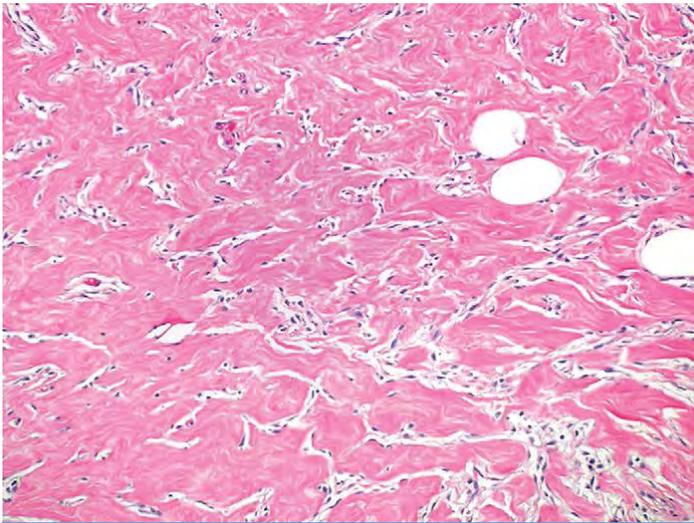


Fig. 1 Hiperplasia pseudoangiomatosa estromal.

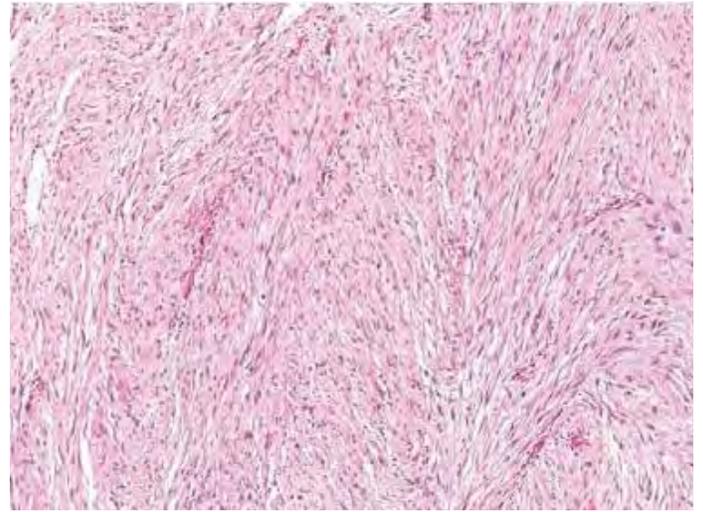


Fig. 2 Fibromatosis. Fascículos de células fusiformes entrelazadas.

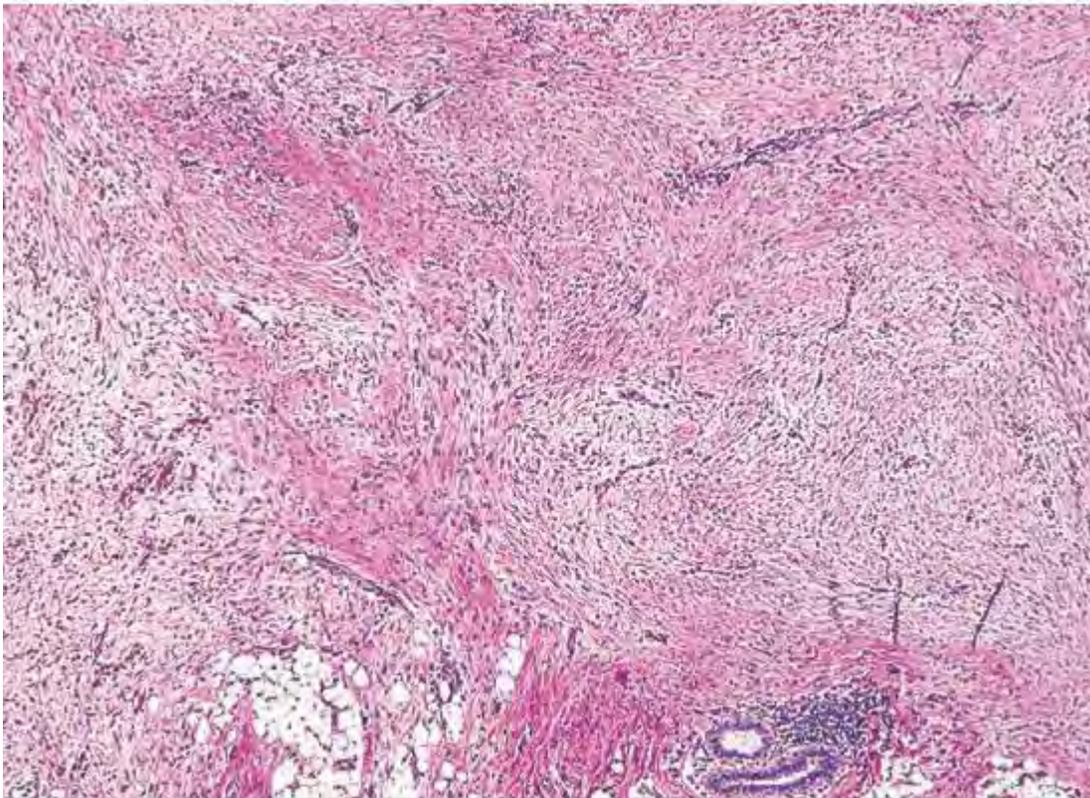


Fig. 3 Fascitis nodular.

ANEXO 4.

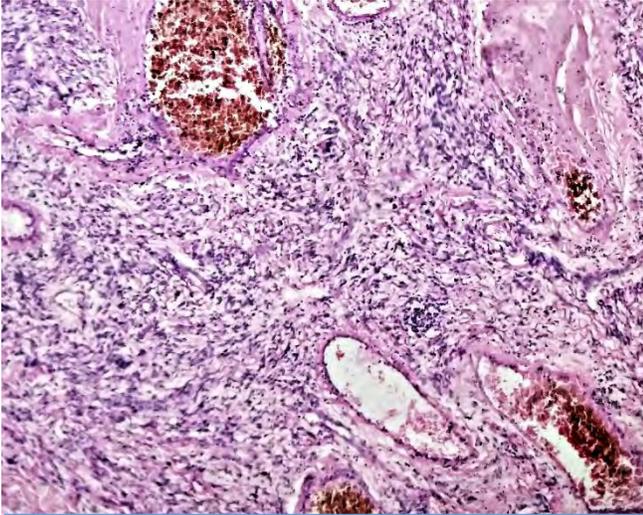


Fig1. Miofibroblastoma. Caso 2. Hematoxilina y eosina. 10 x

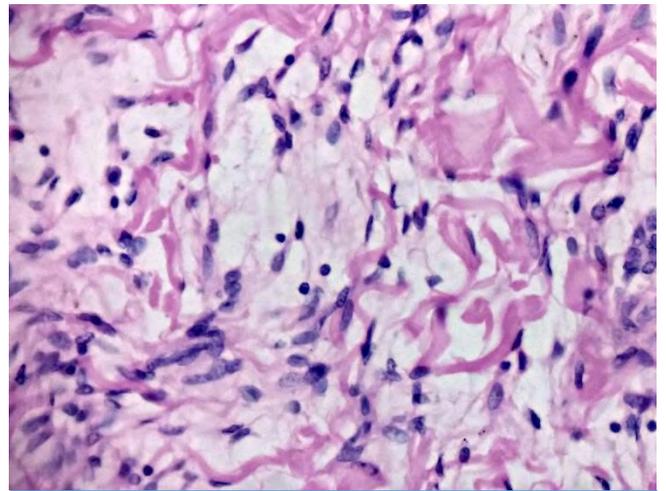


Fig2. Miofibroblastoma. Caso 2. Hematoxilina y eosina. 40 x

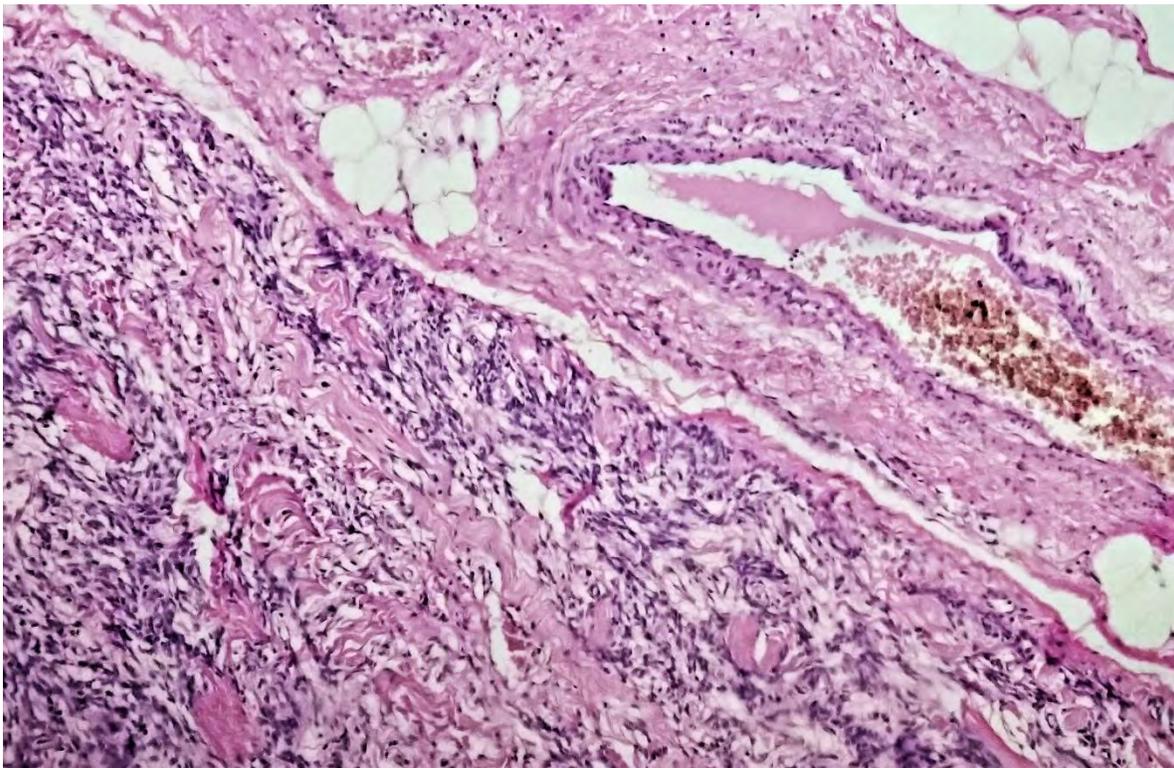


Fig3. Miofibroblastoma. Caso 2. Hematoxilina y eosina. 10 x. Delimitación del tejido mamario

ANEXO 5.

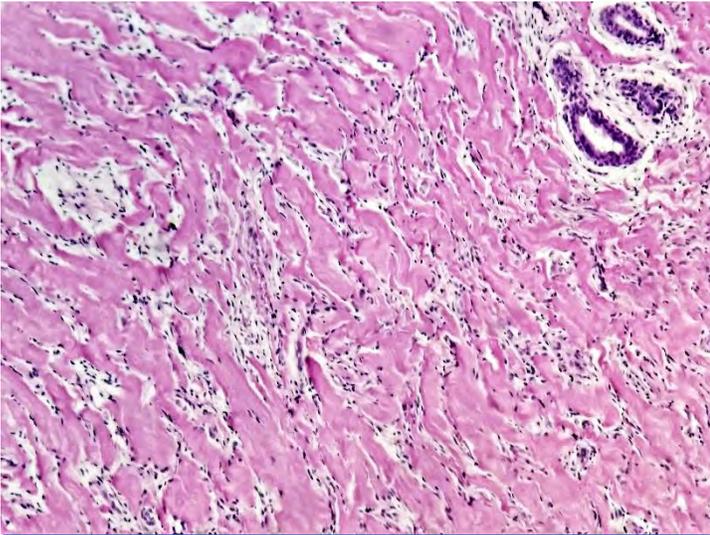


Fig. 1 Hiperplasia estroma pseudoangiomatosa. Caso 6.
Hematoxilina-eosina 10x.

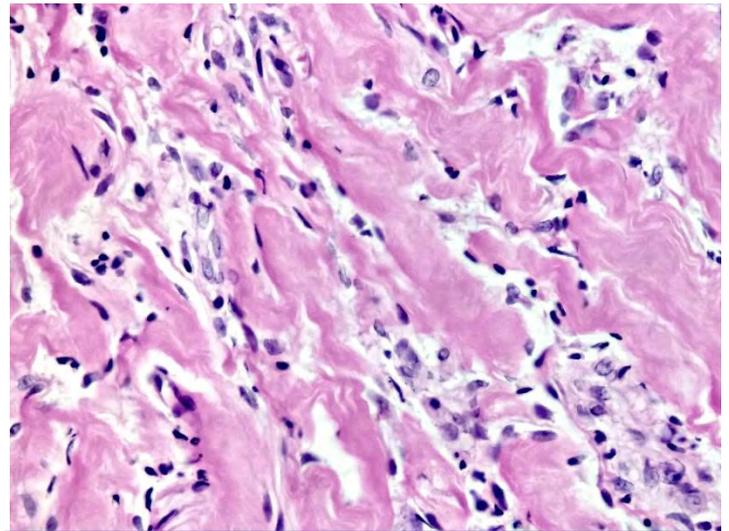


Fig. 1 Hiperplasia estroma pseudoangiomatosa. Caso 6.
Hematoxilina-eosina 40x.

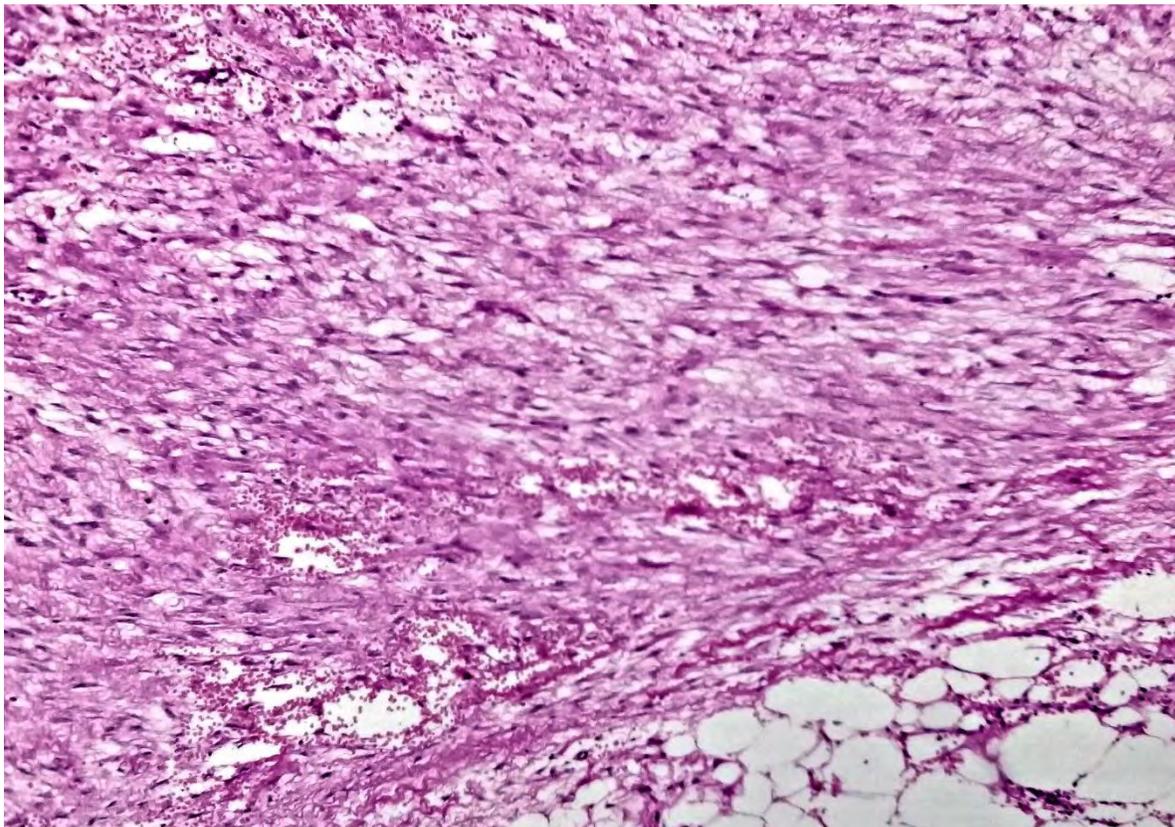


Fig. 3 Fibromatosis. Caso 12. Hematoxilina y eosina 10 x

ANEXO 6.

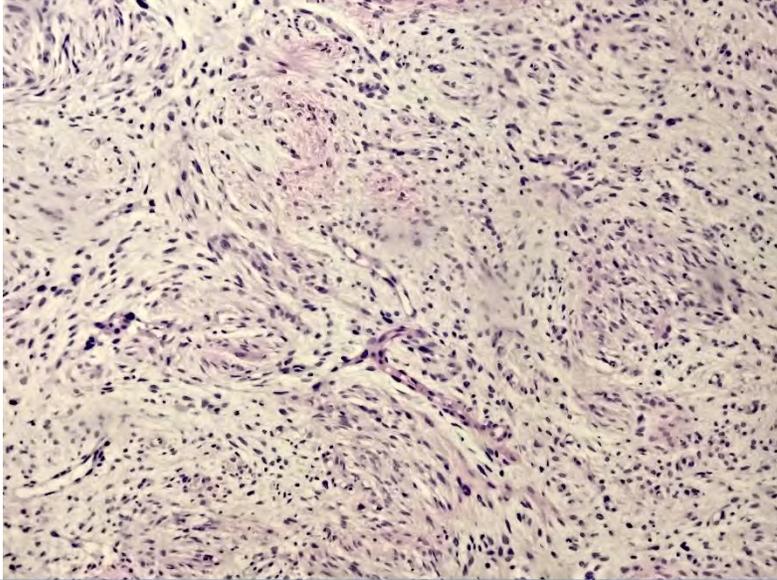


Fig1. Tumor phyllodes con sobrecrecimiento estromal. Caso 3
Hematoxilina-eosina 10x

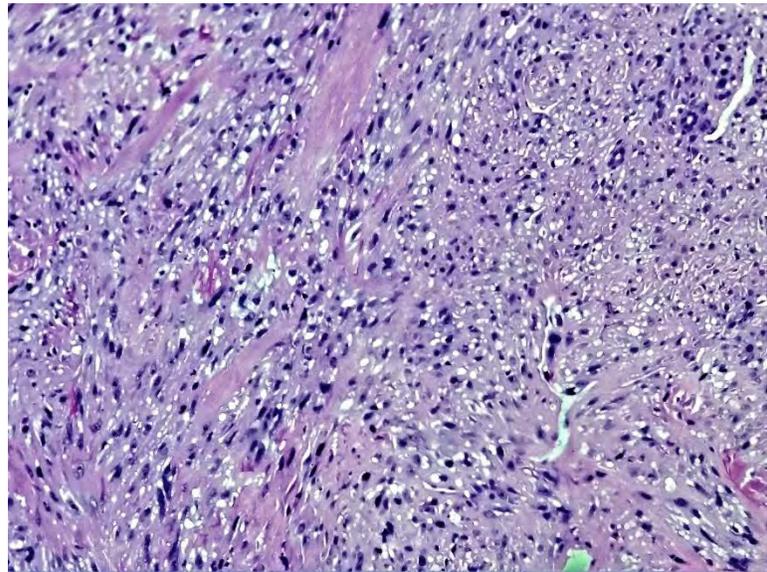


Fig2. Sarcoma de bajo grado. Caso 17
Hematoxilina-eosina 10x

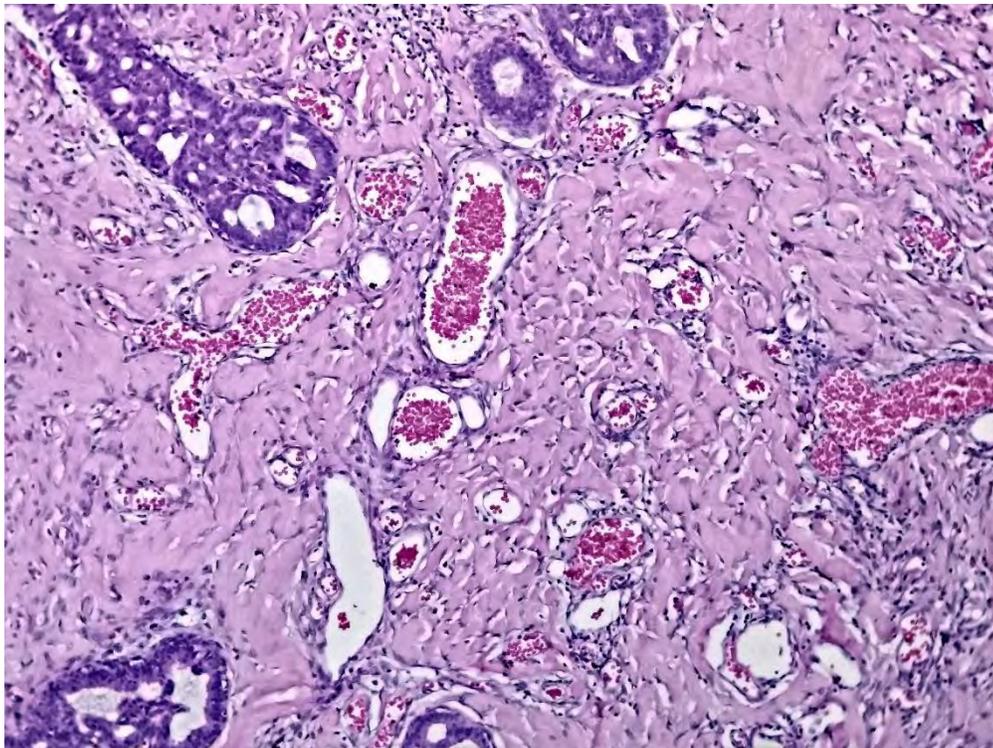


Fig 3. Angiomatosis Caso 8. Hematoxilina-eosina 10 x

ANEXO 7

