



**ISSSTE**

INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**ANÁLISIS MORFOLÓGICO DE TUMORES DE MÚSCULO LISO MAYORES A 10 CM DEL ÚTERO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
**DR. VICTORICO A. ALBORES LOBATO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

ASESOR DE TESIS  
**DR. FERNANDO DE LA TORRE RENDÓN**

NO. DE REGISTRO

**434.2017**

**CIUDAD DE MÉXICO, MAYO DE 2020**



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.

**DR. JULIO CESAR DÍAZ BECERRA**  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**DR. FÉLIX ESPINAL SOLÍS**  
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

**DRA. MARTHA EUNICE  
RODRÍGUEZ ARELLANO**  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

**DR. FERNANDO E. DE LA TORRE RENDÓN**

JEFE DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
ASESOR DE TESIS

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES** Los leiomiomas uterinos son el tumor pélvico más común en mujeres. Son tumores monoclonales benignos que surgen de las células de músculo liso del miometrio en mujeres en edad reproductiva y que pueden presentar síntomas de sangrado uterino anormal y / o dolor o presión pélvica, efectos reproductivos como infertilidad o resultados adversos del embarazo. La patogénesis de los leiomiomas uterinos permanece desconocida. Las mutaciones oncogénicas en el exón 2 de MED12 ocurren en casi el 70% de los casos, y junto con HMGA, representan las anomalías genéticas más frecuentes. Independientemente de la naturaleza del impacto genético, una característica común de los leiomiomas es su capacidad de respuesta a las hormonas esteroides. En la actualidad no hay un consenso global que clasifique los leiomiomas de acuerdo con su tamaño. Se considera que los cambios degenerativos en los leiomiomas se deben a un suministro sanguíneo inadecuado. Hasta la fecha se han elaborado tres estudios transversales con el fin de reconocer la prevalencia y frecuencias de los diversos tipos de cambios secundarios asociados con la degeneración, pero sin tomar en cuenta al crecimiento tumoral como un factor desencadenante.

**OBJETIVO** Atribuir cambios histológicos secundarios al aumento de tamaño  $\geq$  de 10 cm en los leiomiomas uterinos.

**MATERIALES Y MÉTODOS** Se recopilaron 42 estudios con reportes histopatológicos de leiomioma  $\geq$  10 cm emitidos por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital regional Adolfo López Mateos en el periodo comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2018. Mediante microscopía de luz se examinaron las laminillas correspondientes en busca de los patrones histológicos preestablecidos e incluirá un análisis descriptivo por medio de frecuencias.

**RESULTADOS** De los 42 leiomiomas que se examinaron el tamaño y conteo mitótico promedio fue de 13 cm y 1/10 CAP de 40x respectivamente. Los eventos más frecuentes fueron la hiper celularidad (76.2%) y esclerosis gruesa (50%). Entre las variantes de leiomiomas, se identificaron dos lipoleiomiomas, un leiomioma epitelioides, un leiomioma vascular, un leiomioma apoplético y un leiomioma simplástico. Como hallazgos accidentales se reportó un caso con patrón neuroide y reacción de mastocitos y un leiomioma con zonas de estroma-mioma.

**CONCLUSIONES** El crecimiento exponencial de los leiomiomas puede obedecer a factores inherentes de la propia neoplasia como son mutaciones genéticas en la subunidad 12 del complejo mediador (MED12) o externos como la respuesta a hormonas endógenas del organismo y que contribuyen de manera directa con la formación de patrones y variantes dependientes de proliferación celular. Sin embargo, los daños por lesión hipóxica en un tejido con escaso suministro arterial como es el miometrio neoplásico o el compromiso del retorno venoso consideramos que dan como resultado adicional cambios degenerativos en los miocitos por el incremento firme y sostenido de los leiomiomas. En definitiva, podemos concluir que existen ciertas características morfológicas relacionadas con el tamaño del leiomioma.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, por el cariño y apoyo incondicional que me han brindado siempre.

A todos mis compañeros de trabajo del Servicio de Patología, por su apoyo y amistad.

A todos mis profesores, por la oportunidad de aprender lo mejor de cada uno de ellos.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. ANTECEDENTES	9
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4. JUSTIFICACIÓN	14
5. OBJETIVOS	15
6. HIPÓTESIS	16
7. MATERIAL Y MÉTODOS	17
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
9. RESULTADOS	20
10. DISCUSIÓN	25
11. CONCLUSIONES	27
12. ANEXOS	28
13. BIBLIOGRAFÍA	30

## 1. INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas son el tumor uterino más frecuente, y se encuentran en el 75% de los productos de histerectomía. Son más comunes en la cuarta y quinta décadas de la vida y solo alrededor de un tercio de los tumores son sintomáticos. La regresión posmenopáusica ocurre en algunos casos.

Las manifestaciones clínicas están relacionadas con el número, tamaño y ubicación, e incluyen dolor pélvico, sangrado vaginal anormal y agrandamiento uterino. Los leiomiomas son múltiples en el 75% de los casos y, por lo general, se limitan al cuerpo uterino. Los tumores pueden ser intramurales, submucosos o subserosos y suelen ser masas redondas, bien circunscritas, no encapsuladas con superficies blancas, arremolinadas, abultadas y de corte sólido.

Los leiomiomas uterinos son tumores monoclonales benignos que surgen de células del músculo liso uterino y de fibroblastos. Células en huso y alargadas con citoplasma eosinofílico, núcleos centrales, pálidos y fusiformes dispuestos en fascículos que se cruzan entre sí son el hallazgo microscópico más característico.

Hasta la fecha, la patogénesis de los leiomiomas uterinos es desconocida. Los primeros estudios moleculares sugieren que las alteraciones genéticas (especialmente MED12 y HMGA2) y la participación de los mecanismos epigenéticos (metilación del ADN, modificaciones de las histonas y micro ARN) proporcionan el factor desencadenante en este tipo de tumor. La transformación neoplásica de un miocito a una célula de leiomioma es probablemente el resultado de una sola mutación, y se han reportado mutaciones en el gen de la subunidad 12 del complejo mediador (MED12) en aproximadamente el 70% de los leiomiomas uterinos típicos.

Independientemente de la naturaleza del impacto genético, una característica común de los leiomiomas es su capacidad de respuesta a las hormonas esteroides.

El estrógeno y la progesterona conducen a la expansión del tumor al estimular una tasa moderada de proliferación celular y a la producción de grandes cantidades de matriz extracelular, predominantemente colágeno.

Un trabajo reciente sugirió que el estrógeno puede mantener los niveles del receptor de progesterona y, por lo tanto, la progesterona a través de su receptor aumenta la formación de matriz extracelular y la proliferación celular.

La progesterona puede estimular el crecimiento y la supervivencia de las células del leiomioma a través de la regulación al alza de la expresión de la proteína del linfoma B (Bcl) -2 y de la regulación a la baja del factor de necrosis tumoral (TNF) - $\alpha$ .

Además, el estrógeno disminuye significativamente la expresión de la proteína p53 (proteína supresora de tumores) en células de leiomioma cultivadas en comparación con cultivos no tratados, lo que sugiere que el estrógeno puede estimular parcialmente el crecimiento del leiomioma al suprimir las funciones normales de p53.

El estrógeno actúa principalmente a través de dos receptores nucleares, ER $\alpha$  y ER $\beta$ , que se expresan tanto en el miometrio como en el leiomioma.

Debido a que las células madre carecen de receptores de estrógeno- $\alpha$  o de progesterona, las células miometriales circundantes con alta expresión de receptores hormonales median la acción esteroidea a través de mecanismos paracrinós. En la eventualidad de una mutación, la célula madre miometrial puede transformarse y dar lugar a un leiomioma a través de mecanismos de auto-renovación y proliferación. La célula miometrial mutada con el tiempo se diferencia en células maduras con receptores de estrógeno- $\alpha$  y de progesterona.

La suma de estrógeno y progesterona en las células miometriales maduras produce la secreción de ligandos WNT, que actúan en las células progenitoras vecinas de los leiomiomas para inducir la translocación nuclear de  $\beta$ -catenina y activar la expresión de genes críticos para el crecimiento y la proliferación.

Estos hallazgos son consistentes con estudios previos que han mostrado un papel importante para la vía WNT /  $\beta$ -catenina en la formación de leiomiomas y fibrogénesis.

Los leiomiomas están expuestos al estrógeno no solo a través de la esteroidogénesis ovárica, sino también a través de la conversión local de andrógenos por la aromatasa dentro de los tumores.

El tejido del leiomioma envuelve altos niveles de aromatasa y  $17\beta$ -HSD tipo 1 en comparación con el miometrio normal adyacente, lo que, en consecuencia, también conduce a niveles más altos de estrógenos en los leiomiomas. Además, la aromatasa no se encuentra en el miometrio del útero sin leiomiomas.

Es importante resaltar que los marcadores de proliferación y los conteos mitóticos son más altos en el tejido leiomiomatoso durante la fase lútea / secretora cuando la progesterona en sangre es más alta.

Es posible que la formación de un mioma sea el resultado de una lesión, al igual que una placa aterosclerótica se forma en respuesta a la hipoxia del músculo arterial. La hipoxia de las células miometriales durante la menstruación puede promover la transformación de los miocitos normales en miocitos anormales y, posteriormente, en leiomiomas. El hecho de que los factores de riesgo aterogénicos parecen ser más frecuentes en mujeres con leiomiomas apoya esta hipótesis.

El crecimiento del tumor se determina en parte por el estroma, que está compuesto por matriz extracelular, células mesenquimales, vasos, nervios y células inflamatorias. Los fibroblastos producen muchos de los componentes de la matriz extracelular y contribuyen a la homeostasis y renovación. Un sistema de co-cultivo mostró que los fibroblastos derivados de un leiomioma uterino humano pueden estimular la proliferación celular mediante la producción elevada de colágeno tipo I, IGFBP-3, VEGF, EGF, bFGF, PDGF-A y B, TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 3 y también pueden activar los receptores de tirosina quinasa y la señalización del receptor TGF- $\beta$ , sobre todo cuando se obtienen en la fase secretora del ciclo menstrual los leiomiomas parecen expresar niveles más altos de TGF-beta, además de ARN mensajero para receptores y proteínas de TGF-beta a diferencia del miometrio residual.

En la actualidad no hay un consenso global que clasifique los leiomiomas de acuerdo a su tamaño. Se designan clínicamente significativos si el tamaño uterino es equivalente a 9 semanas o más de gestación, al menos un tumor mayor de 4 cm o una lesión submucosa.

De acuerdo con un primer estudio prospectivo que incluía 64 mujeres la tasa de crecimiento promedio de un leiomioma fue de 1.2 cm de diámetro en 2.5 años (rango de 0.9 a 6.8 cm), mientras que un segundo estudio de 72 mujeres con 262 miomas reportó una tasa de crecimiento promedio del 9 % a los seis meses de seguimiento con imágenes de resonancia magnética [9].

## 2. ANTECEDENTES

Los leiomiomas uterinos son el tumor benigno más común en mujeres, se encuentran en el 80% de las mujeres en edad reproductiva, crecen durante el embarazo temprano y regresan durante la menopausia. A pesar del impacto en la salud pública la etiología aún no está descrita.

Se han identificado más de veinte variantes de leiomioma y se han documentado una variedad de cambios secundarios que incluyen degeneración hialina, cambio mixoide, cambio quístico, calcificación y transformación grasa. Las variantes incluyen degeneración roja, apopléctica, celular, simplástica, mitóticamente activa, leiomiolipoma, schwannoide, epitelioides y leiomioma con infiltrado linfocítico. Algunos de los leiomiomas se han categorizado en función del patrón de crecimiento, como cotiledonoide, disecante, parasitario, difuso e intravenoso. Independientemente de las diferentes variaciones morfológicas o hallazgos histopatológicos el tratamiento es el igual en la mayoría de los casos y no están relacionados con los síntomas clínicos [1, 16, 17 y 18].

La acumulación de abundante líquido de edema (degeneración hidrópica) es un hallazgo focal común en el examen macroscópico y microscópico de los leiomiomas uterinos. Zaloudek y Norris estiman que ocurre en hasta el 50% de ellos. La interpretación patológica en tales casos suele ser sencilla. El cambio hidropónico generalmente ocurre dentro de las áreas colagenizadas. Estas áreas de transformación hidropónica consisten en fibroblastos ocasionales y una red dispersa de fibras de colágeno dentro de un fondo claro o pálido. En algunos casos, los cambios hidropónicos se limitan a la periferia del tumor con un patrón de crecimiento multinodular característico. El tumor principal se subdivide en nódulos leiomiomatosos no hidrónicos más pequeños separados por tejido conectivo edematoso. El tejido conectivo hidropónico que rodea los nódulos es escaso o está completamente ausente y puede presentar numerosos vasos sanguíneos, que van desde capilares hasta vasos más grandes con paredes gruesas hialinizadas. Los focos hidropónicos también pueden asociarse con disposiciones plexiformes de células musculares lisas. El proceso generalmente es focal, pero puede reemplazar la mayoría o la totalidad del tumor [3 y 12].

La degeneración hidrópica dentro de los leiomiomas es común y a menudo se confunde con la degeneración mixoide, un hallazgo más frecuente durante el embarazo, aunque puede estar presente de manera focal en el 12% de los leiomiomas comunes. El examen macroscópico puede revelar una apariencia gelatinosa compuesta por mucopolisacáridos ricos en ácido hialurónico. Hendrickson y Kempson se refieren al cambio mixoide como la presencia de núcleos dispersos incrustados en una matriz fibrilar amorfa, de color pálido, ligeramente azul. El término degeneración mixoide está reservado para colecciones de material acelular rico en mucinas ácidas, como lo confirman las tinciones de azul alciano y hierro coloidal. [2, 3, 12 y 18].

La degeneración hialina implica la presencia de bandas o placas eosinófilas homogéneas en el espacio extracelular, que representan la acumulación de tejido fibrótico. La hialinización es el tipo más común de degeneración y ocurre en el 60% de los tumores, típicamente asociados con cantidades variables de colágeno. Estas cantidades variables de colágeno que generalmente aumentan con la edad separan las células tumorales (de ahí el término "fibromioma" utilizado en textos anteriores) y puede reemplazar grandes áreas del tumor. En términos generales, en esta condición, la superficie del mioma es homogénea con pérdida del patrón en espiral [1, 3, 17 y 18].

La hialinización y la degeneración quística con frecuencia acompañan a la degeneración hidrópica. Los grados variables de hialinización están presentes en todos los leiomiomas con cambios hidropónicos y frecuentemente coincidían topográficamente. De hecho, en su trabajo clásico sobre los leiomiomas uterinos de Kelly y Cullen indican que la degeneración hialina generalmente precede a la licuefacción (degeneración hidrópica), que a su vez resulta en degeneración quística [3].

La degeneración roja es un subtipo de infarto hemorrágico de leiomiomas que a menudo ocurre durante el embarazo. Se caracteriza por una apariencia roja (hemorrágica) de los leiomiomas en el

examen macroscópico. La degeneración roja ocurre secundaria a trombosis venosa dentro de la periferia del tumor [18].

En la literatura únicamente se han observado glóbulos hialinos en tumores hipocelulares y no en la variante común del leiomioma uterino. Esto es consistente con su baja frecuencia según lo informado por Dunder et al. (2.3%). Los artículos destacan el alto grado de diferenciación y paucicelularidad, en lugar del tamaño del tumor o el sitio anatómico, como los principales criterios unificadores para presentar glóbulos hialinos, porque hasta el momento no se han documentado en tumores celulares y malignos. La patogenia de estos cuerpos de inclusión se cree que está relacionada con agregados anormales de actina o filamentos intermedios, con un equilibrio desordenado entre síntesis y recambio de las proteínas. El examen ultraestructural sugiere un proceso degenerativo gradual que involucra grupos de filamentos intermedios que eventualmente sufren calcificación. Con base en estas observaciones ultraestructurales e inmunohistoquímica, los glóbulos hialinos en los tumores del músculo liso probablemente representan diferentes etapas de un proceso degenerativo que involucra fibras individuales del músculo liso. La asociación de los glóbulos hialinos con la hipocelularidad y la baja actividad proliferativa contrasta con los glóbulos hialinos designados como "tanatosomas". Estos últimos se presentan característicamente en neoplasias malignas altamente proliferativas como resultado de la muerte celular apoptótica, y representan fagosomas, lisosomas y otras estructuras citoplasmáticas a nivel ultraestructural [14 y 15].

Hay pruebas sustanciales que demuestran que la angiogénesis desregulada desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de los fibromas contribuyendo al desarrollo de los tumores. Múltiples factores de crecimiento angiogénico muestran una expresión alterada en los leiomiomas y probablemente son responsables de las anomalías vasculares observadas en esta enfermedad. Algunos tumores tienen vasos conspicuos, que incluyen arterias musculares grandes, arteriolas y venas y es probable que este desequilibrio angiogénico esté implicado en el incremento de la vascularidad periférica o capsular de los tumores [3 y 11].

Si bien algunas variantes incluyen lesiones con extensión extrauterina o diseminación, esto no les confiere automáticamente un diagnóstico de sarcoma o neoplasia maligna si la histología es benigna. Por otro lado, algunas de las variantes tienen hallazgos histológicos que dificultan la categorización de las lesiones. Las categorías son en gran parte descriptivas por naturaleza y apenas comienzan a caracterizarse en términos moleculares y genéticos.

Los leiomiomas mitóticamente activos tienen un aumento en el recuento mitótico ( $\geq 5$ , pero  $< 15$  mitosis por 10 CAP) pero carecen de atipia o necrosis tumoral de tipo geográfico. A menudo son hipercelulares y los leiomiomas celulares a menudo son mitóticamente activos. Distinguir las células picnóticas o las células degeneradas de las verdaderas figuras mitóticas puede ser un desafío. Para esto, solo las estructuras que son convincentemente figuras mitóticas deben incorporarse al conteo. Cabe destacar que el índice mitótico será mayor cerca de las áreas necróticas o en áreas ulceradas de los leiomiomas, por lo tanto, uno debe evitar contar mitosis en estas áreas. Es más probable que los leiomiomas tengan un alto recuento mitótico si se extirpan durante la fase secretora del ciclo menstrual, durante el embarazo o cuando las mujeres reciben progestágenos exógenos [2 y 13].

Los leiomiomas epitelioides son neoplasias benignas con células redondeadas o poligonales que parecen similares a las células epiteliales y constituyen al menos el 50 % de la neoplasia [2].

Los leiomiomas plexiformes son neoplasias epitelioides que aparecen histológicamente como áreas anidadas o similares a una cinta de células musculares lisas rodeadas por una extensa matriz extracelular. Además, este patrón histológico se encuentra a menudo en la leiomiomatosis intravenosa [2].

El leiomioma con núcleos bizarros tiene atipia focal, multifocal o difusa. Además de la hiper cromasia, el agrandamiento nuclear y el pleomorfismo, son comunes las células gigantes con núcleos múltiples y multilobulados. La atipia debe ser "significativa" (moderada a intensa en términos histológicos). Las neoplasias con cambios leves no se clasifican como leiomiomas atípicos [2].

Los leiomiomas celulares se definen por tener significativamente más celularidad que el miometrio circundante. Una característica histológica de los leiomiomas celulares es la presencia de vasos sanguíneos de pared gruesa [2].

El leiomioma apopléctico revela múltiples zonas estrelladas a ovoides que típicamente tienen una periferia hiper celular y una zona central con hemorragia, necrosis, cambio mixoide o quístico o hialinización. Las zonas hiper celulares a menudo contienen células con citoplasma eosinofílico, núcleos picnóticos y mitosis separadas por bandas de material hialinizado o mixoide [3].

Si un leiomioma sufre degeneración grasa el componente integral del tejido adiposo es maduro. La cantidad de grasa en un lipoleiomioma varía desde focos microscópicos a remplazar la mayoría del tumor. Las células tumorales generalmente carecen de atipia y figuras mitóticas [3].

El patrón schwannoide se caracteriza por tener áreas densamente celulares en empalizada formando cuerpos de Verocay que recuerdan a las áreas de (Antoni A) de los Schwannomas.

Dentro de la literatura se encontraron tres estudios transversales con un análisis enfocado en la frecuencia de variantes y cambios secundarios por degeneración. El primero es un estudio prospectivo de dos años de duración (2010 a 2011) con el fin de reconocer la prevalencia y proporciones de los diversos tipos de cambios degenerativos relacionados con los leiomiomas. Un total de 314 especímenes se sometieron a un examen macroscópico y microscópico y de estos, un total de 136 (45.79%) tumores mostraron cambios degenerativos con un tamaño promedio de 4.8 cm [20].

Tipo de degeneración	Número de casos	Porcentaje
Cambio hialino	128	94.11
Quístico	11	8.09
Calcificación	7	5.15
Mucoide	6	4.41
Graso	2	1.47
Mixomatoso	2	1.47
Hemorrágico	2	1.47
Necrosis	2	1.47
Infección	2	1.47
Infarto	1	0.74
Sarcomatoso	1	0.74
Total	136	100

El segundo estudio, es un estudio retrospectivo de 4 años de duración (de junio de 2010 a junio de 2014) que incluyó 820 muestras de histerectomía diagnosticadas clínicamente como leiomiomas uterinos [19].

Variantes y cambios secundarios	Número	Porcentaje
Hialinización	160	19.51
Cambio quístico	41	5
Cambio mixoide	33	4.03
Hemorragia	18	2.2
Calcificación	08	0.98
Degeneración roja	02	0.25
Lipomatoso	01	0.12
Leiomioma celular	01	0.12
Tumores de potencial maligno incierto	04	0.48
Leiomiosarcoma	01	0.12
Ausente	551	67.19
Total	820	100

El tercer y último estudio, es otro estudio retrospectivo realizado en un periodo de cinco años desde enero de 2013 hasta diciembre de 2017 e incluyeron un total de 964 casos. De los 964 casos, se observaron cambios secundarios en el 66.2% (639 casos) y de igual forma el estudio fue diseñado para determinar las frecuencias de variantes y la presencia de cambios secundarios en los leiomiomas producto de miomectomías e hysterectomías [16].

Cambios secundarios	Número de casos	Porcentaje
Degeneración hialina	565	88.41
Cambio quístico	47	7.35
Calcificación	22	3.44
Degeneración roja	03	0.48
Degeneración mixoide	02	0.32
Total	639	100

Variantes de leiomioma	Número de casos	Porcentaje
Celular	21	51.21
Empalizada (Schwannoides)	08	19.51
Simplástico	05	12.19
Rico en linfocitos	04	9.75
Lipoleiomioma	03	7.31
Total	41	100

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los leiomiomas de gran tamaño son tumores poco frecuentes descritos como casos aislados en la literatura y a pesar de su crecimiento agresivo que compromete el bienestar físico y reproductivo de las pacientes a día de hoy no es posible asociar cambios histológicos secundarios al crecimiento del tumor.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La miomatosis uterina es una de las enfermedades más comunes, afectando hasta la mitad de las mujeres en edad reproductiva y son las lesiones más grandes las que producen la mayoría de los síntomas clínicos sin importar la variante histológica, el potencial de malignidad o las alteraciones genéticas hereditarias o no hereditarias. A pesar de ello la bibliografía actual no designa cambios histológicos significativos en los tumores de gran tamaño.

## 5. OBJETIVO

### OBJETIVO GENERAL

Atribuir cambios histológicos secundarios al aumento de tamaño  $\geq$  de 10 cm en los leiomiomas uterinos.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar los siguientes cambios histológicos en leiomiomas  $\geq$  de 10 cm: hiper celularidad, atipia, edema, cambios isquémicos, alteraciones vasculares, esclerosis, patrón schwannoide y plexiforme, cambios quísticos, globos hialinos intracitoplásmicos, cambio mixoide e índice mitótico.
- b) Analizar las variables histopatológicas por medio de frecuencias.

## **6. HIPOTESIS**

A medida que los leiomiomas se agrandan, pueden superar al suministro de oxígeno y nutrientes, lo que resulta en varios tipos de degeneración que incluyen la degeneración hialina, quística, mixoide, roja o hemorrágica y la calcificación distrófica. El suministro arterial de los miomas es significativamente menor al de un área similar de miometrio normal. Por lo tanto, los cambios degenerativos son más frecuentes en leiomiomas grandes porque la discrepancia entre el crecimiento del mioma y el suministro de sangre es mayor.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio observacional de tipo transversal se incluyeron casos con reporte histopatológico de leiomioma igual o mayor a 10 cm emitidos por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital regional Adolfo López Mateos en el periodo comprendido de enero de 2014 a diciembre de 2018. Con dicho diagnóstico se recopilaron un total de 42 casos.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Casos con reporte macroscópico e histopatológico de leiomioma mayor a 10 cm en el periodo comprendido entre enero 2014 a diciembre 2018.
- Casos con material disponible en archivo (bloques de parafina y laminillas teñidas con hematoxilina y eosina).
- Casos con material en buen estado.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Casos con reporte macroscópico e histopatológico de leiomioma menor a 10 cm en el periodo comprendido entre enero 2014 a diciembre 2018.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Bloques de parafina ausentes del archivo de bloques.
- Casos con laminillas H & E ausentes o dañadas en el archivo de laminillas.
- Material mal conservado.

### CONSTRUCCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Tamaño	Medida de un objeto en escala métrica	Centímetros	Cuantitativa continua
Hiper celularidad	Aumento en el número de células	Relación en (+), (++) y (+++)	Cualitativa ordinal
Atipia	Grado nuclear	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Edema	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Necrosis	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Rarefacción	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Alteraciones vasculares	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Hialinización	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Globos hialinos	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Cambios mixoides	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Patrón schwannoide	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Patrón plexiforme	Cambio histológico	Presente o ausente	Cualitativa nominal
Actividad mitótica	Índice de replicación celular	Número de figuras mitóticas en 10 CAP de 40X	Cuantitativa discreta

El estudio histopatológico se realizó en cortes convencionales de 4-5  $\mu$  de espesor teñidos con hematoxilina y eosina procesados con la técnica de inclusión en parafina. Mediante microscopía de luz se examinaron las laminillas correspondientes a los casos en busca de los patrones histológicos preestablecidos. Posterior a la recolección de la información se creó una base de datos en Excel 2013 y se trazó un plan de análisis que incluyera un análisis descriptivo de las variables.

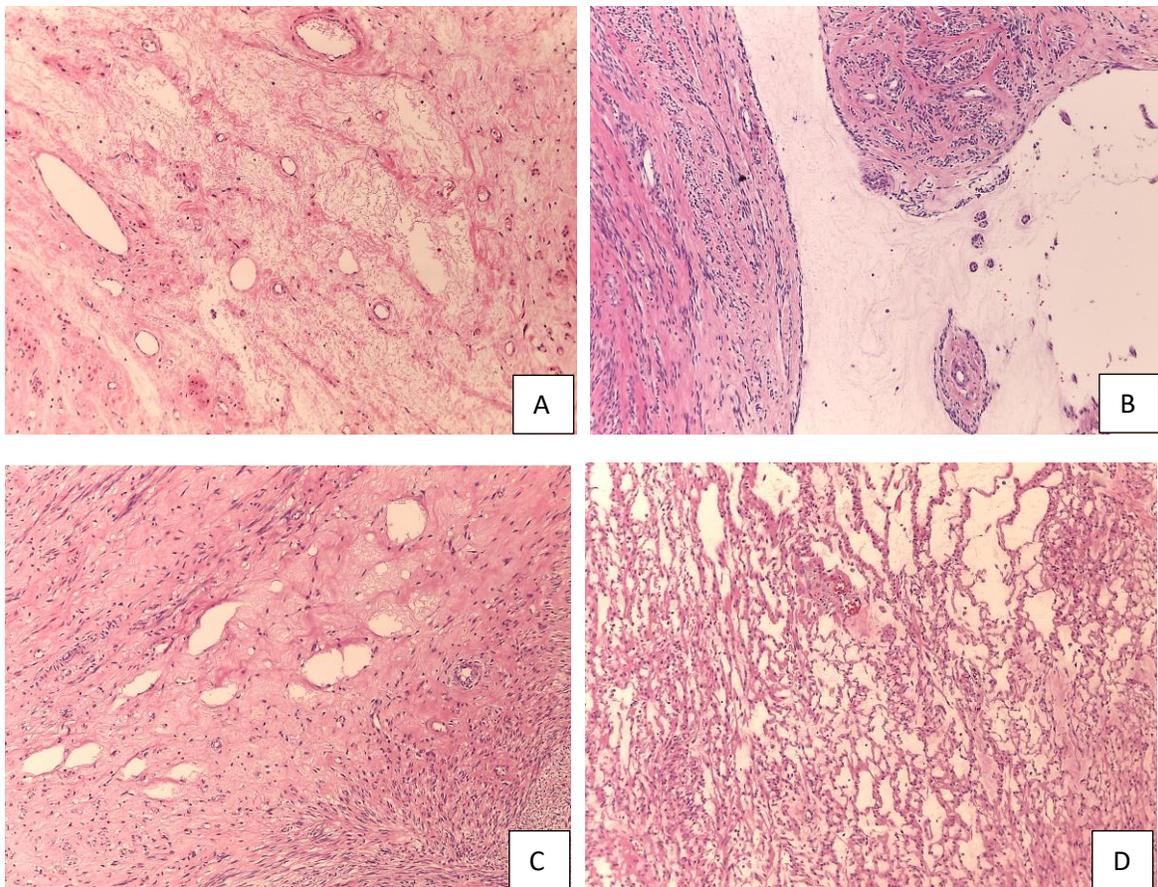
Por el tipo de investigación no es necesario el consentimiento informado de los pacientes a quienes correspondan los casos seleccionados dado que se manejarán los resultados de manera grupal y anónima. De acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la ley General de Salud en materia de investigación para la salud, esta investigación se considera categoría 1, es decir sin riesgo.

## **8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

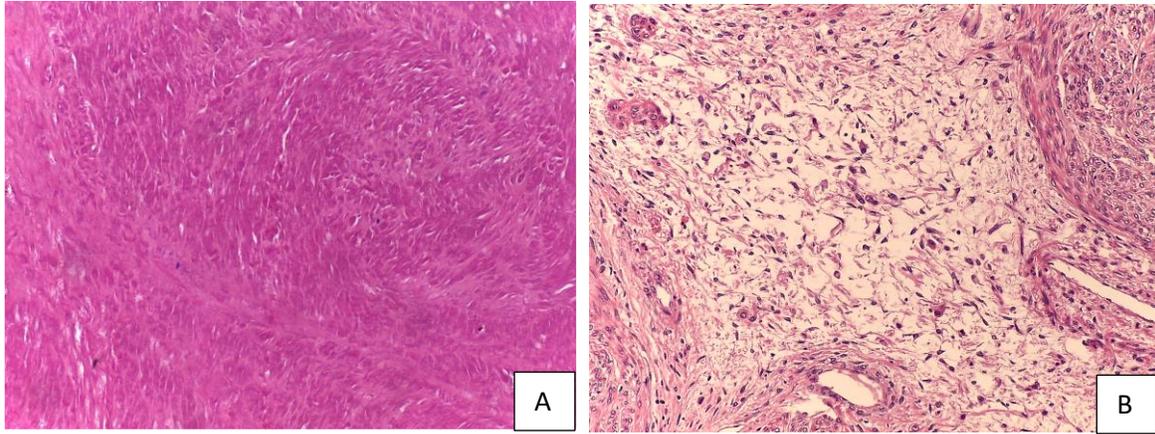
Análisis descriptivo que incluye frecuencias, proporciones y medidas de tendencia central.

## 9. RESULTADOS

Durante el período de estudio, se recopilaron un total de 42 tumores entre 10 a 24 cm de diámetro (media de 13 cm) y un conteo mitótico inferior a 5/10 CAP (campos de alto poder) de 40x (media 1/10 CAP de 40x). Se contabilizaron las variables histológicas en cada uno de los 42 leiomiomas de cuerpo uterino. En términos generales, el 92.8% (39) de los casos mostraron cambios secundarios [Figura 1 a 6]. El cambio secundario más frecuente fue de hipercelularidad, que implicó al 76.2% de los casos seguido de la esclerosis gruesa con 50%. Las frecuencias de otros cambios se dan en la [tabla 1]. Entre las variantes de leiomiomas, se identificó un leiomioma epiteliode, un leiomioma vascular, un leiomioma apoplético y un leiomioma simplástico [Figura 7]. Por último, entre los hallazgos accidentales se observaron dos casos con metaplasia adiposa, dos con patrón neuroide (uno de ellos con reacción de mastocitos), un leiomioma con zonas de estroma-mioma y otro con calcificación distrófica [Figura 8].

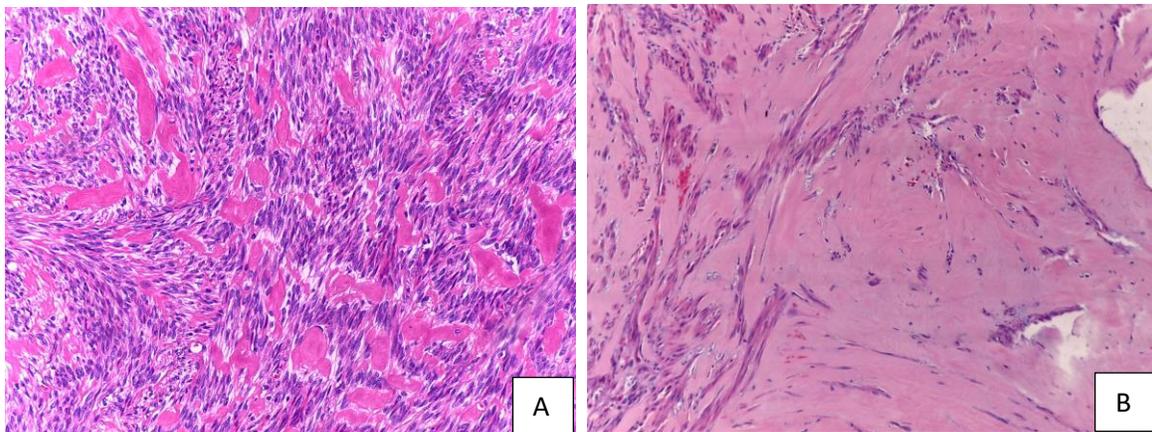
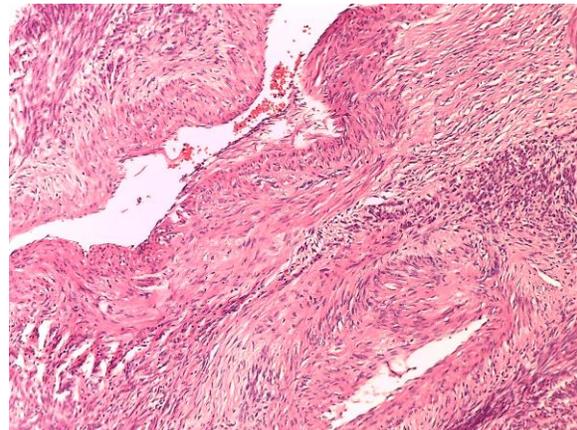


**Figura 1.** Los cambios hidrópicos se pueden presentar como una acumulación de líquido que deseca las fibras musculares en unidades individuales (edema laxo **A**). En la periferia separando al tumor en nódulos pequeños **B**) o con la formación de microquistes **C**) que pueden confluir creando cavidades de gran tamaño **D**).

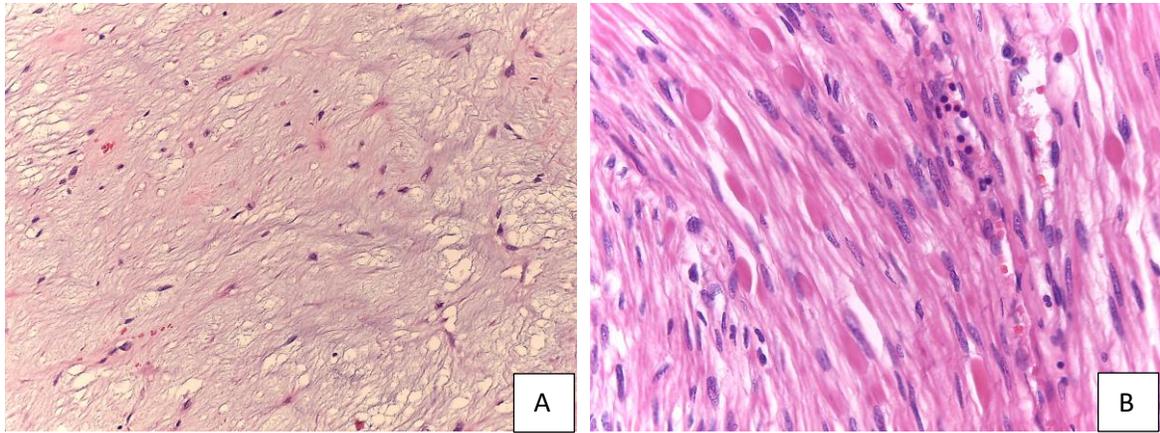


**Figura 2.** Zonas de necrosis coagulativa **A)** y zonas de rarefacción por isquemia **B).**

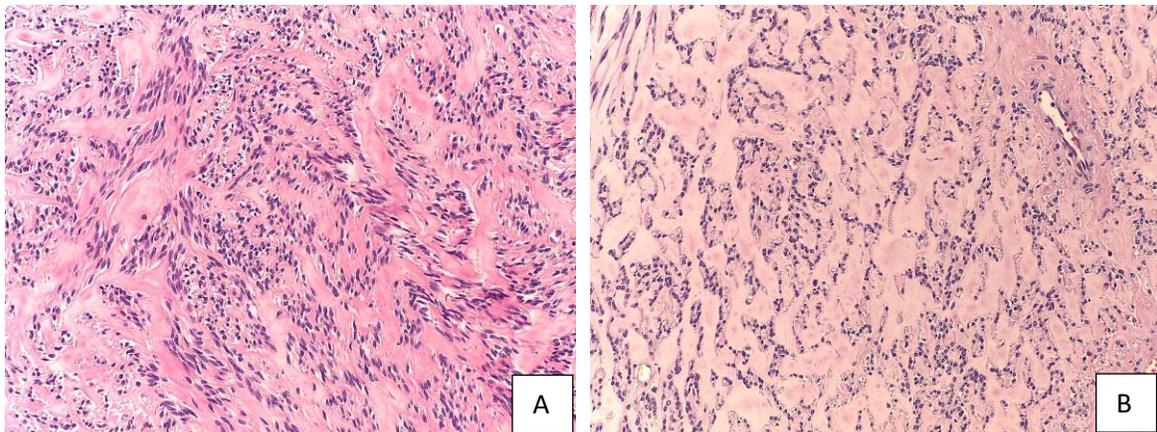
**Figura 3.** Los fibromas más grandes contienen un enredado de vasos sanguíneos, principalmente capilares, arteriolas y vénulas, sin embargo, una característica histológica común de los leiomiomas es la presencia de arterias y venas grandes de pared gruesa.



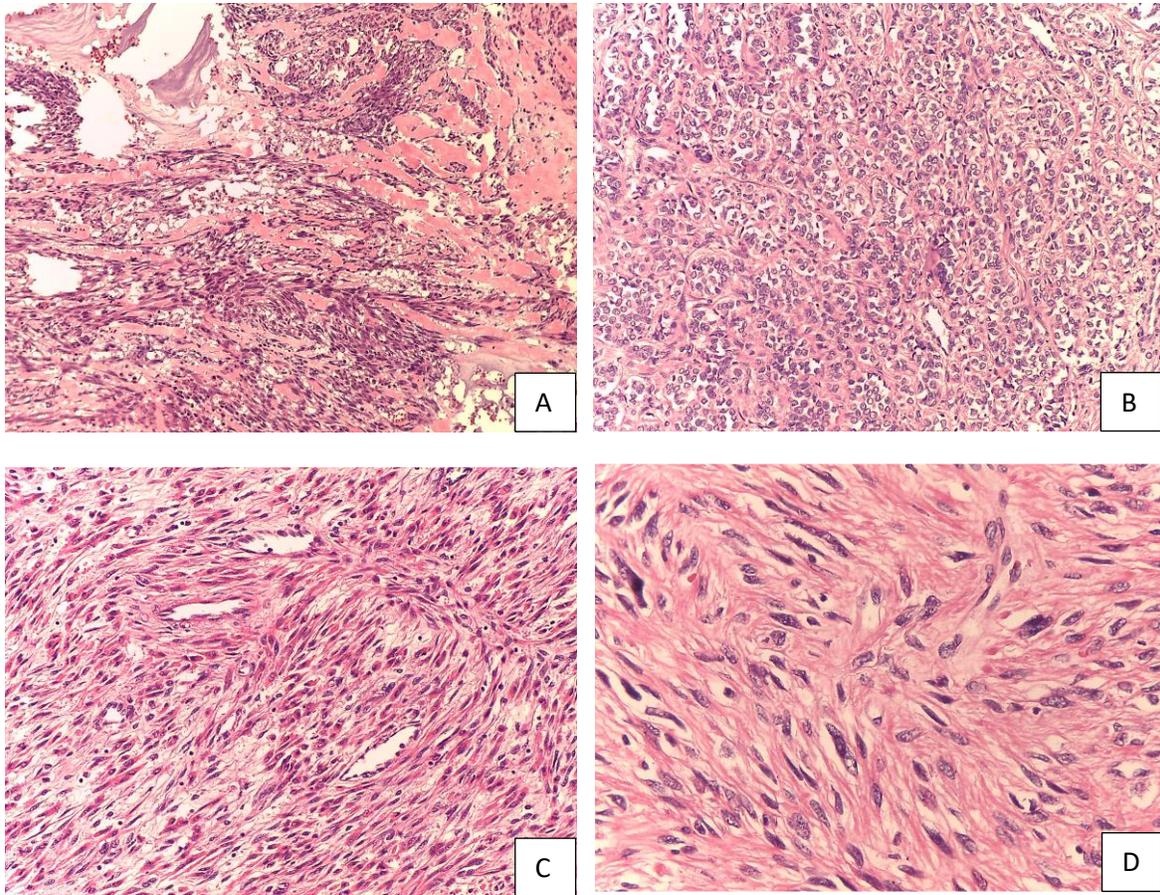
**Figura 4.** Histológicamente, con la degeneración hialina, los detalles celulares se pierden a medida que las células del músculo liso son reemplazadas por tejido conectivo fibroso. El cambio hialino es común y aparece como colágeno homogeneizado acelular que puede formar bandas **A)** o placas **B)** hasta reemplazar grandes áreas del tumor.



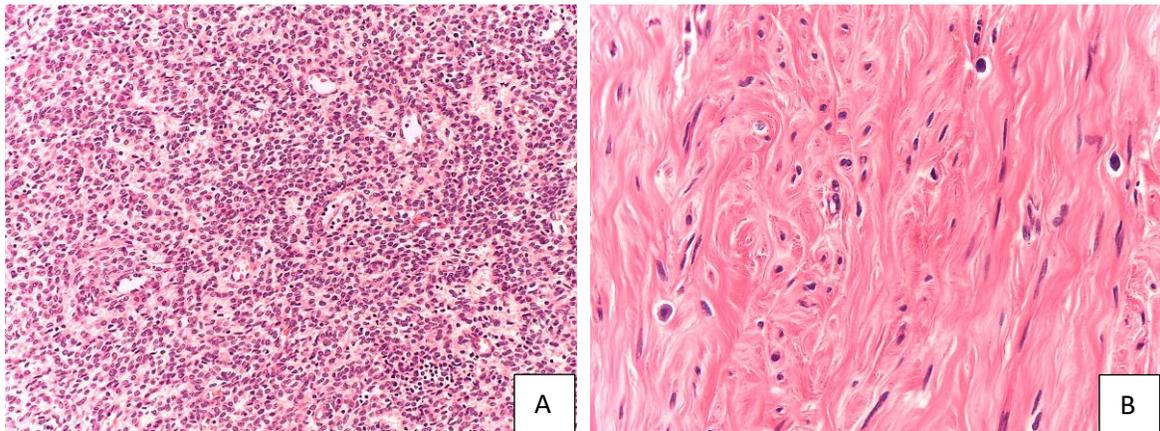
**Figura 5.** El examen microscópico de las áreas mixoides revela células tumorales en huso y estrelladas, ampliamente separadas por abundante material alcianofílico y débilmente basófilo. Las mitosis suelen ser raras **A**). Los glóbulos hialinos se caracterizan por tener una estructura filamentososa con varias proporciones de agregado anormal de filamentos intermedios y de actina. Estas inclusiones son eosinófilas, PAS negativas, y muestran resultados inmunohistoquímicos positivos para Desmina, Actina de músculo liso y Caldesmon **B**).



**Figura 6.** Las células de músculo liso son células fusiformes alargadas con citoplasma eosinófilo y núcleos centrales, pálidos y fusiformes que se disponen en fascículos que se entrecruzan entre sí, sin embargo, la empalizada nuclear es ocasionalmente una característica prominente "schwannoma-like" de los leiomiomas **A**). El patrón plexiforme se caracteriza por la disposición de las fibras musculares en cordones y está asociado con el edema perinodular y la leiomiomatosis intravascular **B**).



**Figura 7.** Leiomioma aplásico con áreas de hiper celularidad, mixoide y de hialinización **A)**, Leiomioma epiteliode **B)**, Leiomioma vascular con fusión de la pared de los vasos y las fibras musculares del tejido tumoral **C)** y Leiomioma simplástico **D)**. La característica microscópica cardinal del leiomioma simplástico es la presencia de células grandes con citoplasma eosinófilo y núcleos de forma extraña, multilobulados o múltiples, hiper cromáticos, que pueden contener pseudoinclusiones citoplasmáticas y nucléolos prominentes, a veces eosinofílicos.



**Figura 9.** Estroma-mioma **A)** y patrón neuroide con reacción de mastocitos **B)**.

<b>Tabla 1. Variables Histopatológicas de Miomas ≥ 10 cm</b>	
<b>Características</b>	<b>Medición n=42</b>
Hipercelularidad [n (%)]	
Ninguna	10 (23.8)
+	22 (52.4)
++	8 (19.1)
+++	2 (4.8)
Atipia [n (%)]	
Sí	6 (14.3)
No	36 (85.7)
Edema laxo [n (%)]	
Sí	13 (31.0)
No	29 (69.1)
Edema perinodular [n (%)]	
Sí	8 (19.1)
No	34 (81.0)
Necrosis [n (%)]	
Sí	9 (21.4)
No	33 (78.6)
Zona de rarefacción [n (%)]	
Sí	12 (28.6)
No	30 (71.4)
Hiperplasia vascular [n (%)]	
Sí	5 (11.9)
No	37 (88.1)
Hipertrofia vascular [n (%)]	
Sí	20 (47.6)
No	22 (52.4)
Esclerosis trabecular [n (%)]	
Sí	19 (45.2)
No	23 (54.8)
Esclerosis gruesa [n (%)]	
Sí	21 (50.0)
No	21 (50.0)
Cambios quísticos [n (%)]	
Sí	4 (9.5)
No	38 (90.5)
Globos hialinos [n (%)]	
Sí	1 (2.4)
No	41 (97.6)
Cambios mixoides [n (%)]	
Sí	2 (4.8)
No	40 (95.2)
Patrón plexiforme [n (%)]	
Si	9 (21.4)
No	33 (78.6)
Patrón Schwannoide [n (%)]	
Si	12 (28.6)
No	30 (71.4)
Actividad mitótica*	1 (2)
Tamaño*	13 (5)
*Mediana (RIQ)	

## 10. DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados finales la hiper celularidad es el cambio secundario con mayor número de registros. Hasta un 76.2% de los tumores presentó un grado mayor de celularidad de manera focal y en el menor de los casos, difusa. Cabe señalar que el primer nivel de hiper celularidad puede estar sujeto al criterio personal de cada evaluador, sin embargo, un nivel superior de (++) y (+++) podría encajar con el resto de los leiomiomas considerados como celulares. Entre las distintas fuentes bibliográficas la hipertrofia vascular forma parte de la descripción habitual de los leiomiomas hiper celulares y en nuestra población son 17 leiomiomas los que comparten cambios sincrónicos de hipertrofia vascular y proliferación celular.

La atipia a pesar de no ser intensa se manifestó en el 14% de los leiomiomas. Entre los cambios nucleares atípicos más comunes destacaron la hiper cromasia, irregularidad de la membrana nuclear, núcleos vacíos y cromatina gruesa. Solo un caso presentó formas bizarras de manera difusa compatible con un leiomioma simplástico Figura 7.B.

Algunos autores han propuesto que la obstrucción del flujo venoso provoca la formación de tumores extremadamente grandes por la acumulación de líquido en los leiomiomas. Advierten que los cambios edematosos pueden ser tan extensos e incluso citan reportes de casos con tumores que alcanzan 40 kg por retención de 34 L de trasudado. En nuestra revisión, la mitad de los casos presentaron cambios secundarios por edema asignados como laxo, perinodular o quístico y cuya proporción es equivalente al porcentaje final estimado en publicaciones previas que no consideran dentro de su análisis las dimensiones del tumor. No obstante, del total de los casos contabilizados por cambios hidrónicos, el 67% supera la media de los 13 cm. De los tres cambios hidrónicos que examinamos se considera al edema perinodular elemento constitutivo del patrón plexiforme en los nódulos leiomiomatosos residuales. Desafortunadamente en nuestra población solo dos leiomiomas con edema perinodular respaldan dicha afirmación como se muestra en la Figura 1.B.

La presencia de necrosis y zonas de rarefacción son consecuencia de la disminución abrupta y transitoria del aporte sanguíneo por compresión de una arteria condicionado generalmente por el incremento de la masa tumoral. A pesar de ello, solo se manifestaron en el 21.4 % y 28.6% de los casos respectivamente.

Otro cambio histológico frecuente es el reemplazo parcial o total de las fibras musculares por fibras de colágeno o hialinización, presente en un 60% de los leiomiomas comunes. En nuestro estudio separamos la categoría en dos grupos tomando en cuenta la configuración de los depósitos de colágeno, ya sea en bandas cortas que se anastomosan entre sí (trabecular) o como nódulos o placas de material eosinófilo homogéneo que involucran grandes extensiones del tumor (gruesa). La esclerosis gruesa por si sola se observó en el 50% de los casos, pero si la incorporamos en un solo apartado junto a la esclerosis trabecular la proporción final asociada a un cambio hialino trasciende el 60% de lo descrito en la literatura. También es cierto que ambos patrones pueden representar distintas etapas y eventos complementarios del mismo proceso crónico y dinámico en el cuál las bandas de colágeno se unen entre sí hasta formar zonas amplias de esclerosis paucicelulares como se aprecia en el 31% de los casos con hialinización.

En la actualidad no disponemos de mucha información con respecto a los globos hialinos citoplasmáticos, únicamente están descritos en tumores hipocelulares de músculo liso sin importar el sitio de origen. Contrario a lo estipulado en la bibliografía, en nuestra población el caso aislado que exhibe globos hialinos está acompañado por atipia leve e hiper celularidad.

De acuerdo con la literatura el edema mixoide es un acontecimiento circunstancial y focal presente en el 12% de los leiomiomas convencionales. En nuestra revisión se observó en el 4.8% de los casos como un hallazgo incidental focal y como parte de los cambios degenerativos asociados a un leiomioma apoplético figura 7.A.

La actividad mitótica permaneció por debajo de las 5 mitosis por CAP de 40x, a excepción de dos casos con índices de tumores considerados como mitóticamente activos, pero que involucraban zonas de necrosis.

En la Tabla 2 comparamos porcentajes asociados a variantes y cambios degenerativos de estudios anteriores con nuestros resultados. En todas las categorías de los trabajos externos las cifras de los porcentajes son menores y pueden interpretarse como significativas si tomamos en cuenta el tamaño de cada muestra.

Tabla 2. Leiomiomas < 10 cm vs Leiomiomas ≥ 10 cm				
Cambios histológicos	1er Estudio (%)	2do Estudio (%)	3er Estudio (%)	Miomas ≥ de 10 cm (%)
Hialinización	40.76	19.5	58.6	69
Quísticos	3.5	5	4.87	9.5
Mixoides	0.63	4	0.2	4.8
Calcificación	2.2	1	2.28	2.4
Necrosis	0.63	-	-	21.4
Lipomatoso	0.63	0.12	0.31	4.8
Celular	-	0.12	2.1	23.8
Schwannoide	-	-	0.82	28.6
Simplástico	-	-	0.51	2.4

## 11. CONCLUSIONES

Aunque el leiomioma uterino es una entidad frecuente los cambios por degeneración son por lo general, omitidos del reporte final del patólogo. Son muchos los obstáculos que impiden desenmascarar el comportamiento poco habitual de los leiomiomas y sus alteraciones. Desde la falta de adiestramiento para reconocer e interpretar oportunamente cambios secundarios, la pobre capacidad para designar de manera puntual terminología representativa de los hallazgos histológicos e incluso la poca familiaridad de los médicos clínicos con el vocabulario técnico.

El crecimiento exponencial de los leiomiomas puede obedecer a factores inherentes de la propia neoplasia como son mutaciones genéticas en la subunidad 12 del complejo mediador (MED12) o externos como la respuesta a hormonas endógenas del organismo y que contribuyen de manera directa con la formación de patrones y variantes dependientes de proliferación celular. Sin embargo, los daños por lesión hipóxica en un tejido con escaso suministro arterial como es el miometrio neoplásico o el compromiso del retorno venoso dan como resultado cambios degenerativos en los miocitos por el incremento firme y sostenido de los leiomiomas. En definitiva, podemos concluir que existe una relación causal y proporcional entre el desarrollo de los cambios secundarios y el tamaño del leiomioma.

## 12. ANEXOS

Casos	Tamaño (cm)	Variante histológica	Laminillas
Q-1076-14	17	Convencional	B1 a B6
Q-1460-14	10.5	Convencional	A a E
Q-3797-14	10	Convencional	D1 a D4
Q-2149-15	10	Epitelioide	B1, B2, B3 y B5
Q-2395-15	17	Atípico	B3 y B4
Q-2448-15	13	Edema	F1 a F3
Q-2548-15	10	Convencional	E1 a E3
Q-3851-15	16	Convencional	B2, B3, B5, B6 y 2 S/N
Q-4782-15	21	Convencional	E1 y E2
Q-6585-15	10	Convencional	A a E
Q-6676-15	10.5	Convencional	B1 y B2
Q-6769-15	11	Convencional	B1 a B3
Q-6891-15	10	Convencional	B1 y B2
Q- 7386-15	15	Convencional	B1 a B5
Q-115-16	10	Convencional	D1 a D3
Q-616-16	13	Atípico	B3 a B6
Q-3156-16	10	Convencional	B3
Q-4427-16	10	Convencional	B1 y B2
Q-4469-16	10	Convencional	D1 y D2
Q-5586-16	13	Convencional	B1 a B7
Q-5779-16	19	Convencional	B1 a B6
Q-295-17	15	Convencional	B1 a B6
Q-1658-17	11	Convencional	B1 a B8
Q-2482-17	13.5	Convencional	B1 y B2
Q-3685-17	13.5	Convencional	B1 a B4
Q-4719-17	14	Convencional	B1 y B2
Q-4890-17	14	Celular	B3 a B6
Q-5740-17	10	Convencional	B1 a B4
Q-6211-17	10	Convencional	B3 y B4
Q-6607-17	16.8	Convencional	B1 a B4
Q-1517-18	17.5	Convencional	1A, 1D y 1E
Q-2009-18	11	Convencional	1G a 1L
Q-3499-18	17	Convencional	1C a 1I
Q-3776-18	13	Convencional	1C a 1F
Q-4782-18	14	Convencional	1L a 1R
Q-5624-18	10.5	Convencional	1Q a 1V
Q-5651-18	11	Infartado	1N a 1P
Q-5995-18	24	Convencional	1G a 1K
Q-6577-18	11.5	Convencional	1M a 1R
Q-6735-18	13	Convencional	1G a 1J
Q-6925-18	14	Convencional	1A a 1H y 1V y 1W
Q-7095-18	18	Convencional	1G a 1N

Folio	Hiper-celularidad	Atipia	Edema Laxo	Edema Peri nodular	Necrosis	Zonas Rare-facción	Hiper-plasia vasos	Hiper-trofia vasos	Esclerosis Banda	Esclerosis Gruesa	Cambios Quísticos	Globos hialinos	Cambios Mixoides	Schwann	Plexiforme	Mitosis	Tamaño	Observaciones
14-1076	0	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	2	17	
14-1460	++	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	7	10.5	
14-3797	+	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	1	10	Epitelioide
15-2149	+++	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	3	10	
15-2395	+	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	1	17	
15-2448	+	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	1	13	
15-2543	0	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	3	10	
15-3851	++	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	1	16	
15-4782	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0	21	
15-6585	+	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	10	10	
15-6676	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	10.5	
15-6769	0	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	11	
15-6891	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	1	10	
15-7386	0	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0	15	
16-115	0	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	1	10	
16-616	+	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	1	13	
16-3156	++	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	1	10	
16-4427	+	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	2	10	
16-4469	+	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	4	10	
16-5586	+	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	13	
16-5779	+	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	3	19	
17-295	0	NO	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	2	15	Calcificación
17-1658	+	NO	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	2	11	Metaplasia Adiposa
17-2482	+	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	2	13.5	
17-3685	+	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	0	13.5	Mastocitos y Neuroide
17-4719	+	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0	14	
17-4890	+++	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0	14	Estroma-mioma
17-5740	+	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	2	10	
17-6211	++	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	1	10	
17-6607	++	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	2	16.8	
18-1517	++	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	1	17.5	
18-2009	+	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	0	11	
18-3499	+	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	4	17	
18-3776	+	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	1	13	
18-4782	++	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	NO	0	14	
18-5624	+	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0	10.5	
18-5651	+	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	0	11	
18-5995	+	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	0	24	Neuroide y metaplasia adiposa
18-6577	++	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2	11.5	Leiomioma vascular
18-6735	0	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	0	13	
18-6925	+	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	0	14	
18-7095	+	NO	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	0	18	

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Smith R & Turek P. (2011). The uterus and cervix. En R Smith & P Turek, *The Netter Collection of Medical Illustrations: Reproductive System* (págs. 153-185). Saunders.
2. Stewart E & Laughlin-Tommaso S. (7 de Noviembre de 2019). *Uterine fibroids (leiomyomas): Variants and smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: Uptodate*. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com>
3. Clement P, Stall J & Young R. (2019). Mesenchymal and Mixed Epithelial Mesenchymal Tumors of the Uterine Corpus and Cervix. En P Clement, J Stall, & R Young, *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology*, (págs. 237-297). Elsevier.
4. E. P. (6 de Noviembre de 2018). *Fibroids (uterine myomas): Clinicalkey*. Obtenido de ClinicalKey: <http://www.clinicalkey.es>
5. Moravek M & Bulun S. (2016 ). Uterine Fibroids. En L Jameson, & L De Groot, *Endocrinology: Adult and Pediatric* (págs. 2255-2259). Saunders.
6. Stewart E & Laughlin-Tommaso S. (22 de Marzo de 2019). *Histology and pathogenesis of uterine leiomyomas (fibroids): Uptodate*. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com>
7. Croce S & Chibon F. (2015). MED12 and uterine smooth muscle oncogenesis: State of the art and perspectives. *Eur J Cancer*, 1603-1610. Doi:10.1016/j.ejca.2015.04.023
8. Islam S et al. (2013). Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril*, 178-193. Doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.007
9. Stewart E & Laughlin-Tommaso S. (13 de Diciembre de 2017). *Uterine leiomyomas (fibroids): Epidemiology, clinical features, diagnosis, and natural history: Uptodate*. Obtenido de Uptodate: <https://www.uptodate.com>
10. Laganà A et al. (2017). Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet*, 855–867. Doi:10.1007/s00404-017-4515-5
11. Tal R & Segars J. (2014). The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update*, 194–216. Doi:10.1093/humupd/dmt042
12. Clement P et al. (1992). Diffuse, Perinodular, and Other Patterns of Hydropic Degeneration Within and Adjacent to Uterine Leiomyomas, Problems in Differential Diagnosis. *The Am J Surg Pathol*, 26-32. Doi:10.1097/0000478-199201000-00004
13. Hanley K et al. (2017). Recent Developments in Surgical Pathology of the Uterine Corpus. *Arch Pathol Lab Med*, 528-541. Doi:10.5858/arpa.2016-0284-SA
14. Agaimy A et al. (2008). Hyaline globules in paucicellular leiomyomas of the gastrointestinal tract are distinct from skeinoid fibers and represent degenerating smooth muscle cells. *Pathol Res Pract*, 417-422. Doi:10.1016/j.prp.2008.12.017
15. Dunder P et al. (2007). Uterine Leiomyomas with inclusion bodies: An immunohistochemical and ultrastructural analysis of 12 cases. *Pathol Res Pract*, 145–151. Doi:10.1016/j.prp.2006.12.008
16. Naz S et al. (2019). Leiomyoma: Its variants and secondary changes a five-year study. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 192-195.

17. Low S & Chong C. (2004). A case of cystic leiomyoma mimicking an Ovarian malignancy. *Ann Acad Med Singapore*, 371-374.
18. Murase, E. (1999). Uterine Leiomyomas: Histopathologic features, MR Imaging findings, Differential Diagnosis and Treatment. *Radiographics*, 1179–1197. Doi:10.1148/radiographics.19.5.g99se131179
19. Geethamala K et al. (2016). Uterine Liomyomas: An enigma. *J Midlife Health*, 22–27. Doi:10.4103/0976-7800.179170
20. Ramesh H et al. (2011). Study of degenerative changes in uterine leiomyomas. *International Journal of Current Research and Review*, 37-41.