



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ADENOSIS POLIQUÍSTICA
ESCLEROSANTE DE LAS GLÁNDULAS
SALIVALES, DESDE PSEUDOTUMOR
HASTA NEOPLASIA. REVISIÓN DE LA
LITERATURA.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ARIANN VARGAS PÉREZ

TUTOR: Esp. JESSICA TAMARA PÁRAMO
SÁNCHEZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2021



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.

Agradecimientos



El presente trabajo está dedicado a mi familia y a todas las personas especiales que me acompañaron y ofrecieron apoyo incondicional a lo largo de mi vida y carrera universitaria. A mis padres, por ser mi principal motor en la vida, por ser mi mayor inspiración, por brindarme la fuerza y confianza para terminar este proceso, que ha sido uno de los sueños más anhelados.

A mi mamá Maribel, por depositar todo tu amor, confianza y sacrificios todos estos años, gracias a ti he llegado hasta aquí y me he convertido en lo que soy.

A mi papá Roberto; sin tu carácter, apoyo constante y años de trabajo dedicados a mi, no estaría donde estoy, tu sabiduría me ha guiado por el camino correcto .

A mi abue Epi, por enriquecerme de conocimiento, amor y tiempo, uno de mis mayores pilares para culminar con éxito esta etapa.

Es un privilegio poder llamarme su hija, y es un honor poder expresar todo el amor y gratitud que tengo hacia ustedes, son lo máspreciado y hermoso de mi vida.

A mi primo Axel, gracias por ofrecerme tu apoyo y confianza en momentos precisos, por reír conmigo.

Valeria; mi mejor amiga por años, eres mi cómplice y compañera, agradezco a la vida por ponerte en mi camino.

Dra. Tamara; agradezco profundamente su ayuda y orientación para este trabajo, mi más sincero aprecio y gratitud.

Índice

1.	Objetivo	1
2.	Introducción	2
3.	Antecedentes	3
4.	Generalidades de las glándulas salivales	4
4.1.	Clasificación de las glándulas salivales.....	4
4.1.1.	Glándulas salivales mayores.....	4
4.1.2.	Glándulas salivales menores.....	8
4.2.	Estructura histológica general de las glándulas salivales...9	9
4.2.1.	Parénquima glandular.....	9
4.2.1.1	Adenómeros.....	10
4.2.1.2.	Sistema ductal.....	13
4.2.1.3.	Unidad histofisiológica glandular.....	14
4.2.2.	Estructura fisiológica de las glándulas salivales mayores.....	16
4.2.3.	Estructura fisiológica de las glándulas salivales menores.....	19
4.3.	Desarrollo embrionario de las glándulas salivales.....	25
4.4.	Vascularización de las glándulas salivales.....	28
4.5.	Inervación de las glándulas salivales.....	28
4.6.	Saliva.....	31
4.6.1.	Participación de la saliva en el organismo.....	31
5.	Adenosis Poliquística Esclerosante	35
5.1.	Definición.....	35
5.2.	Etiopatogenia.....	37
5.3.	Epidemiología.....	38
5.4.	Características clínicas.....	39
5.5.	Características imagenológicas.....	39
5.6.	Características histopatológicas.....	40
5.7.	Perfil molecular.....	44
5.8.	Características macroscópicas	46
5.9.	Diagnósticos diferenciales.....	47
5.10.	Tratamiento.....	48
5.10.1	Pronóstico.....	48
6.	Conclusión	49
7.	Referencias	50

1. Objetivo.

Conocer a profundidad la naturaleza de la Adenosis Poliquistica Esclerosante de las Glándulas Salivales mediante una revisión de la literatura actual, para así poder establecer un diagnóstico, plan de tratamiento y pronóstico adecuados.

ADENOSIS POLIQUÍSTICA ESCLEROSANTE DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES, DESDE PSEUDOTUMOR HASTA NEOPLASIA. REVISIÓN DE LA LITERATURA.

2. Introducción.

La Adenosis Poliquística Esclerosante es una lesión rara de las glándulas salivales, principalmente afecta la glándula parótida; tiene semejanza histopatológica con la enfermedad fibroquística, adenosis esclerosante y proliferaciones epiteliales intraductales de mama, hay predilección por el sexo femenino y está a su vez puede presentarse en cualquier etapa de la vida (de 7-84 años). La OMS en 2017 la clasificó entre las lesiones epiteliales no neoplásicas de las glándulas salivales.

Smith y colaboradores en 1996 describieron y dieron a conocer esta lesión como un proceso inflamatorio pseudoneoplásico en una serie de 9 casos. Sin embargo surgió el debate después de que Skalova logró demostrar la monoclonalidad de la APE (inactivación del cromosoma X), en todos los casos analizados surgió el origen neoplásico clonal mediante el uso de receptores de andrógenos humanos (HUMARA).

El riesgo de recurrencia, la necrosis intraductal, presencia de atipia epitelial ductal nos demuestra que puede variar desde displasia leve hasta un carcinoma in situ en el 40-75% de los casos.

Proponiendo así muchos autores que debería de renombrarse a **“adenoma poliquístico esclerosante”**.

Agregando que la APE es una lesión poco frecuente es importante tener en cuenta sus características histopatológicas y clínicas muy presentes para poder descartar sus posibles diagnósticos diferenciales.

3. Antecedentes.

El término Adenosis Poliquística Esclerosante (APE) fue nombrado por primera vez por Smith en 1996,^{1,2,7,14,24} lo describió como una lesión inflamatoria reactiva de las glándulas salivales ya que en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas se presentaron 9 casos de pacientes con aumentos de volumen de crecimiento lento, 8 casos de la parótida y 1 caso de la glándula submandibular.¹

Esta lesión ha causado controversia ya que es considerada como una lesión inflamatoria pseudotumoral. En 2006 Skalova y colaboradores reportaron en un estudio sobre polimorfismos del receptor de andrógenos (HUMARA) , y logró demostrar monoclonalidad de la APE (inactivación del cromosoma X) en todos los casos analizados, sugiriendo un origen neoplásico clonal, y surgió un debate ya que puede representar un proceso neoplásico.¹

En su etiopatogenia se ha asociado con el virus de Epstein Barr en pacientes con antecedentes de infección crónica y su perfil molecular muy semejante al carcinoma ductal y a la variante del carcinoma intraductal de las glándulas salivales.²

La verdadera naturaleza de la APE se desconoce, sin embargo histológicamente comparte características con la enfermedad fibroquística/adenosis esclerosante y proliferaciones epiteliales intraductales de la glándula mamaria,^{1,2,7,9,10} comparten receptores de progesterona y estrógenos en las células ductales, lo que sugiere una participación de estimulación hormonal en su patogenia.

Se ha visto que la APE tiene un patrón de crecimiento histológico muy similar al de un carcinoma, no existen elementos patognomónicos de esta lesión, el caso reportado del paciente más joven con esta lesión, es un paciente masculino de 7 años de edad.

4. Generalidades de las glándulas salivales.

4.1. Clasificación de las glándulas salivales.

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas que vierten su contenido en la cavidad bucal. Se encargan de la elaboración de la saliva la cual humedece y protege la mucosa bucal.

Se clasifican de acuerdo a su tamaño e importancia funcional, en glándulas salivales mayores y menores.³

- **GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES (PRINCIPALES):**

Las glándulas salivales principales o mayores son las más voluminosas y constituyen verdaderos órganos secretores. Se trata de tres pares de glándulas localizadas fuera de la cavidad oral, que desembocan a ella por medio de sus conductos principales y que se denominan parótidas, submandibulares y sublinguales.³

- **GLÁNDULAS SALIVALES MENORES (SECUNDARIAS):**

También llamadas accesorias se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa bucal. Se designan de acuerdo a su ubicación como: labiales, genianas o bucales, palatinas y linguales. Son glándulas pequeñas y numerosas, donde se estima que el ser humano posee de 450 a 800, todas localizadas muy próximas a la superficie interna de la boca, a la que están conectadas por conductos cortos.³

4.1.1. Glándulas salivales mayores.

- **Glándula parótida:** Esta se localiza a los lados de la cara por delante de las orejas, tiene un peso promedio de 25 a 30 gramos. A pesar de ser el par más grande de las glándulas salivales, solo contribuyen con el 25% de la saliva total, su producción es serosa casi pura, secretan su

contenido por medio del conducto de Stenon que desemboca en una pequeña papila en la cavidad bucal entre el primer y segundo molar superior. ⁴

En cuanto a su forma tiene:

-Una cara lateral: Es plana o ligeramente convexa, se extiende anteriormente a la vaina del músculo esternocleidomastoideo hasta la fascia masetérica. ⁴

-Una cara anterior: Con forma de un canal vertical cóncavo anteriormente. Se relaciona de lateral a medial con el borde posterior del músculo masetero y con el borde posterior de la rama de la mandíbula. ⁴

-Una cara posterior: Orientada posterior, inferior y medialmente; se relaciona de lateral a medial, con el borde anterior de los músculos esternocleidomastoideo, digástrico, estilohioideo y estilogloso. ⁴

-Un extremo o base superior y uno inferior: El extremo superior se relaciona con la articulación temporomandibular anteriormente y con el conducto auditivo externo posteriormente. El extremo inferior reposa en un tabique fibroso que separa a la glándula parótida de la glándula submandibular, que se denomina tabique intersubmandibuloparotídeo. ⁴

-Un borde anterior, medial y posterior: El borde anterior de la glándula se encuentra sobre la cara lateral del músculo masetero. En este borde, el conducto excretor de la parótida o conducto parotídeo emerge de la glándula. ⁴

Frecuentemente, la glándula parótida emite a lo largo del conducto parotídeo una prolongación anterior denominada prolongación masetérica. Ésta se separa a veces de la masa glandular principal y forma una glándula parótida accesoria. ⁴

El borde posterior se corresponde con el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo. El borde medial sigue el ligamento estilomandibular. ³ Puede llegar más medialmente a dicho ligamento

cuando existe una prolongación faríngea de la glándula parótida. ⁴

Además de que su contenido es rico en amilasa, contiene proteínas ricas en prolina, proteína parotídea leucina, cierta cantidad de sialomucinas y sulfomucinas. ⁴ (Figura 1).

- **Glándula submandibular:** Ubicada en el ángulo de la mandíbula, tiene un peso que va de 8 a 15 gramos. Llegar al 60% de la producción salival, su secreción es de tipo mixta (acinos serosos y seromucosos), por lo tanto, desemboca a la cavidad bucal a través del conducto de Wharton, en las carúnculas sublinguales a cada lado del frenillo lingual. La saliva de esta glándula es más viscosa que la parótida y contiene glucoproteínas sulfatadas, cistatinas y otras proteínas. ⁴

Ésta glándula se ubica en la porción lateral de la región suprahiodea. Ocupa la depresión angulosa entre la cara medial de la mandíbula y los músculos suprahiodeos y las caras laterales de la raíz de la lengua y de la faringe por otro. ⁴

La glándula submandibular presenta tres caras, tres bordes y dos extremos:

-La cara superolateral: Se relaciona con la fosita submandibular de la mandíbula, y, posteriormente a ésta, con la cara medial del músculo pterigoideo medial.

-La cara inferolateral: Está recubierta por la lámina superficial de la fascia cervical, el músculo platisma y la piel.

-La cara medial o profunda: Está en relación con los músculos digástrico, milohiideo e hiogloso, y con la pared lateral de la faringe y con el músculo estilgloso.

-El borde lateral: Rodea el borde inferior de la mandíbula.

-El borde superior: Se relaciona con la inserción mandibular del músculo milohiideo con la mucosa del surco alveololingual.

-El borde inferior: Es convexo inferiormente y desborda frecuentemente el hueso hioides.

-El extremo anterior: Situado posterior al vientre anterior del músculo digástrico.⁴

-El extremo posterior: Se relaciona con el tabique intermandibuloparotídeo.⁴ (Figura 1).

- **Glándula sublingual:** Ubicada a cada lado de la línea media por debajo de la mucosa del suelo anterior de la boca, pesa alrededor de 3 gramos. Son las más pequeñas de las glándulas mayores, con una contribución de aproximadamente de 5% de la producción salival, los acinos que presenta son mixtos, pero con predominio en la producción salival mucosa, por lo consiguiente es más viscosa su secreción.⁴

El principal conducto que la dirige a la cavidad bucal es el conducto de Bartholin, (cercano al conducto de Wharton), también posee diversos conductos accesorios que se abren a los lados del frenillo lingual.

Sitúa en el suelo de la boca, profundamente en la mucosa del surco alveololingual. Es alargada en el sentido del surco alveololingual, aplanada transversalmente y un poco afilada en sus extremos.⁴

Presentan 2 caras (lateral y medial), 2 bordes (superior e inferior), y 2 extremos (anterior y posterior):

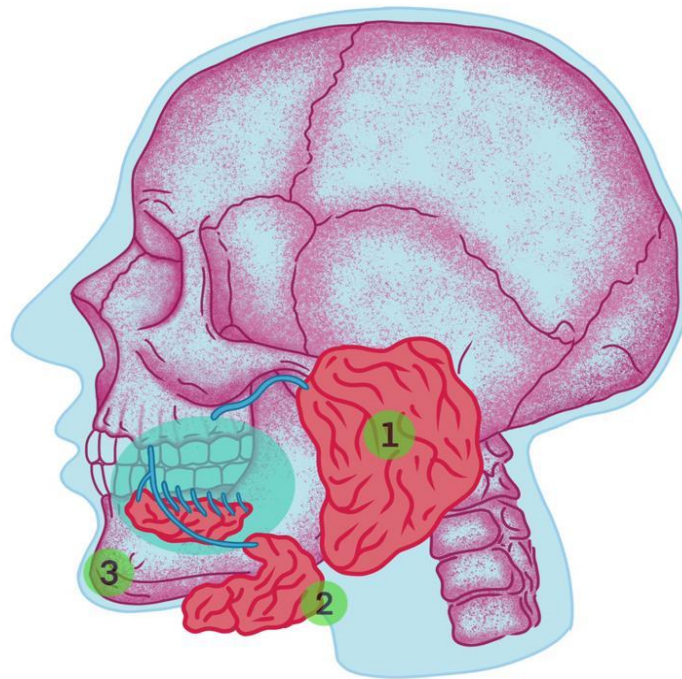
-Cara medial: En relación con los músculos geniogloso y longitudinal inferior de la lengua, con el nervio lingual y el conducto mandibular.

-Borde superior: Recubierto por la mucosa del surco alveololingual, que forma a esta altura el pliegue sublingual.

-Borde inferior: Acompaña al músculo genihiioideo, que ocupa el ángulo formado por los músculos geniogloso y milohioideo.

-Extremo anterior: En relación, posteriormente a la sínfisis mandibular, con la glándula del lado opuesto.

-El extremo posterior: Relacionado con la glándula submandibular y con su prolongación anterior. ⁴(Figura 1).



1 Glándula parótida

2 Glándula submandibular

3 Glándula sublingual

Figura 1. Ubicación de las glándulas salivales mayores. Fuente Directa.

4.1.2. Glándulas salivales menores.

Las glándulas salivales menores también se clasifican como de tipo seroso, mucoso y seromucoso. Estas glándulas se encuentran distribuidas por toda la mucosa de la cavidad bucal. Son glándulas pequeñas y muy numerosas, donde se estima que el ser humano posee de 450 a 800. ⁴

Se designan de acuerdo a su ubicación como: **labiales, genianas, palatinas y linguales.**⁴

-Glándulas labiales: Se encuentran distribuidas en la mucosa labial. La secreción salival es de tipo seromucoso. Aportan una fracción muy pequeña del volumen salival total, aportan más de un tercio de las IgAs que existen en la misma. ⁴

-Glándulas genianas (bucales o vestibulares): Constan de dos grupos: genianas o yugales (distribuidas en toda el área de los carrillos) y las retromolares o molares (en la región de los molares superiores). El tipo de secreción salival es seromucosa. ⁴

-Glándulas palatinas: Ubicadas en tres grupos diferentes:

- a. Paladar duro
- b. Paladar blando y úvula
- c. Pliegue glosopalatino o pilar anterior del istmo de las fauces.

La mayor producción de estas glándulas es la saliva de tipo mucoso y en menor cantidad serosa. Tienen un aporte importante de mucina a la saliva total, también cistatina y amilasa. ⁴

-Glándulas linguales: Tiene tres tipos de secreción salival.

a)En la porción anterior su contenido es seromucoso (aportan mucina a la saliva total).

b)En la zona media de la lengua, en el dorso y bordes laterales (serosa, aportan IgA, lisozima y peroxidasa, que contribuyen a la protección de microorganismos). ⁴

4.2. Estructura histológica general de las glándulas salivales.

4.2.1. Parénquima glandular.

Componentes del parénquima glandular:

4.2.1.1. Adenómeros.

Las unidades secretoras se denominan adenómeros y vierten su secreción a la cavidad bucal por medio de un sistema de conductos excretores. Ambas estructuras, adenómeros y conductos, constituyen el parénquima o porción funcional de las glándulas. ³

Organización del parénquima intralobulillar de las glándulas salivales.

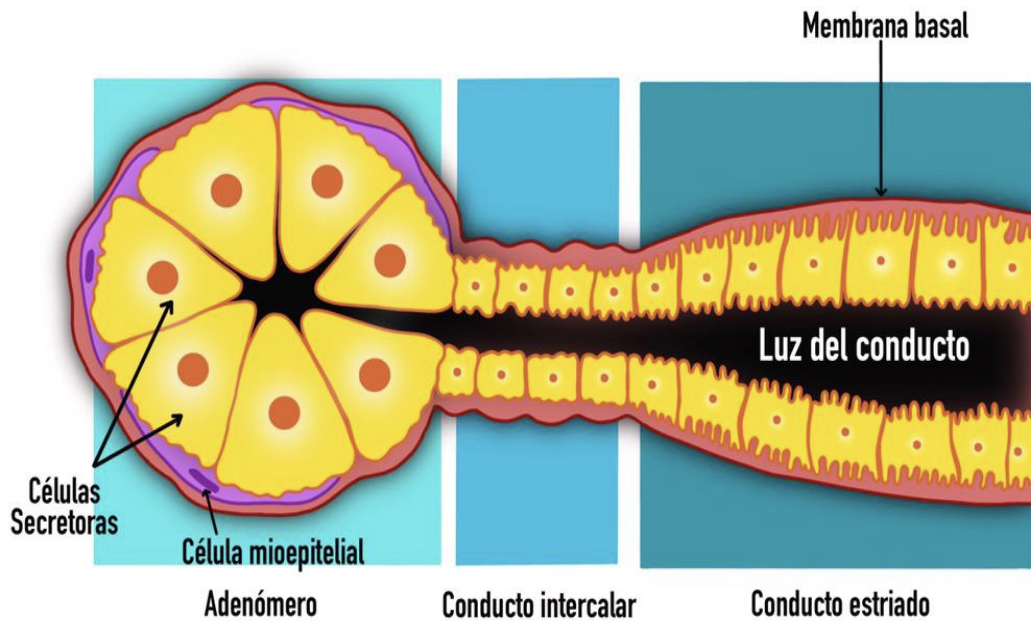


Figura 2. Organización del parénquima intralobulillar de las glándulas salivales. Fuente Directa.

Existen tres variedades de adenómeros, de acuerdo con su organización y al tipo de secreción de sus células: **acinos serosos, mucosos y mixtos.** ³

- **Acinos serosos:** Son pequeños y esféricos, están constituidos por células piramidales con las organelas típicas para poder sintetizar proteínas, almacenarlas y secretarlas. Se llaman serosas porque elaboran una secreción acuosa rica en proteínas.

Histológicamente los acinos serosos presentan un contorno redondeado, el citoplasma basal exhibe una fuerte basofilia alrededor del núcleo esférico, la región apical contiene gránulos acidófilos. ³

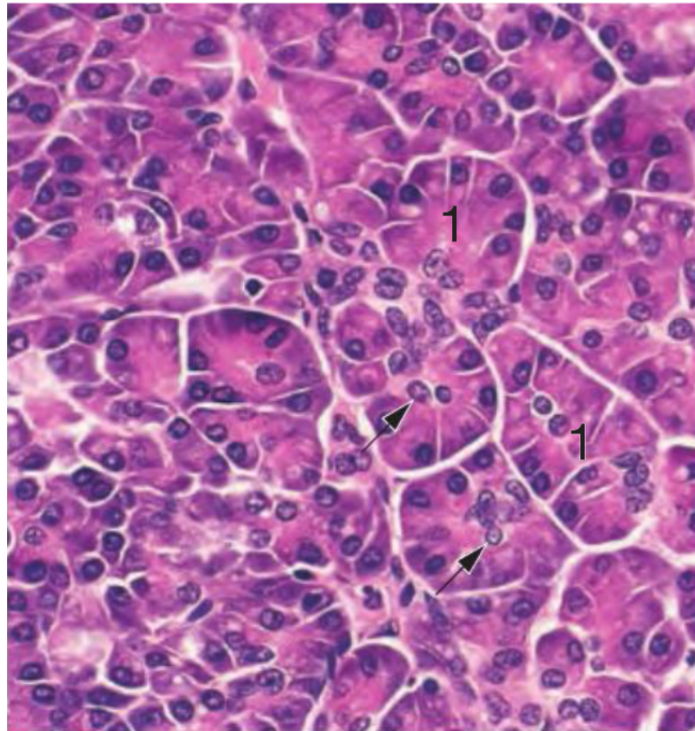


Figura 3. a) Acinos serosos 1) células centroacinosas H&E; 450X

- **Acinos mucosos:** Están constituidos por células cuboideas de tipo globoso, cuya morfología es más voluminosa que la de los serosos y con una luz más amplia. Sus células están cargadas de grandes vesículas que contienen mucinógeno.

Las mucinas de los acinos mucosas actúan como lubricantes y, por lo tanto, colaboran con la masticación, deglución y fonación y protegen al epitelio bucal de traumatismos mecánicos y químicos.

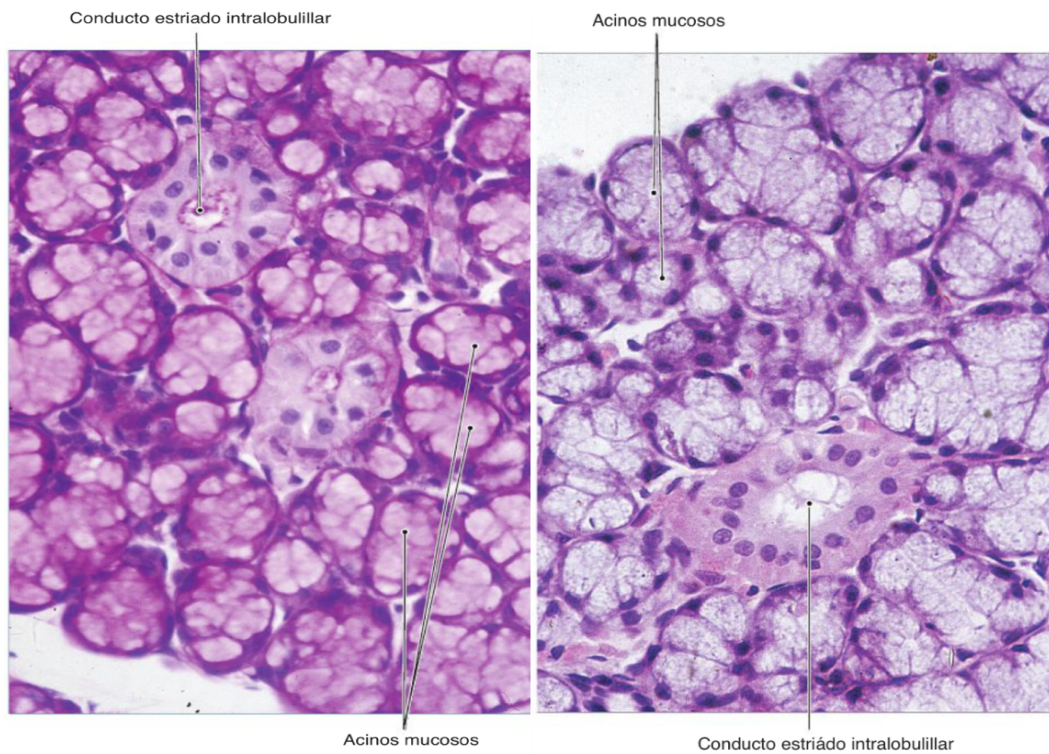


Figura 4. Acinos mucosos. Reacción PAS + con distinto grado de intensidad, a nivel de las membranas basales, contenido luminal de los conductos y citoplasma de las células acinares. Glándula sublingual.³

Figura 5. Acinos mucosos y un conducto estriado. Glándula sublingual. H&E X250.³

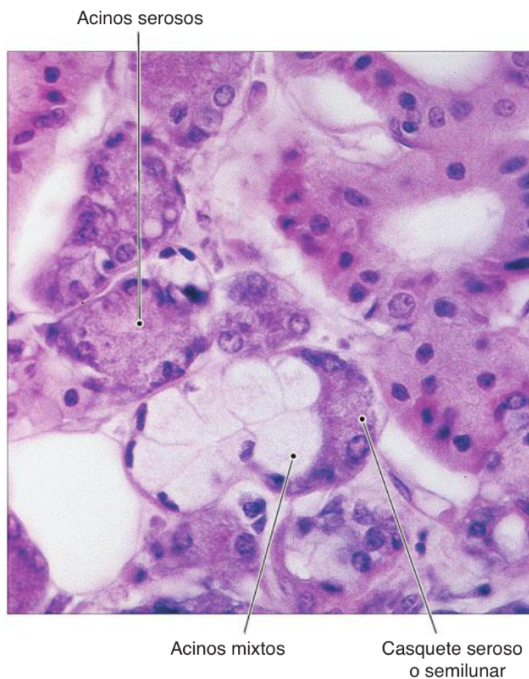


Figura 6. Acinos mixtos. Glándula submandibular H&E X250. ³

- **Acinos mixtos:** Conformados por un acino mucoso provisto de uno o más casquetes de células serosas. Se piensa que la secreción de células de los casquetes serosos pasa por delgados canalículos intercelulares hasta llegar a la luz central del acino, donde se mezcla con la secreción mucosa. ³

Los adenómeros ya sean acinos serosos, mucosos o mixtos, en todos los casos se encuentran rodeados por una membrana basal, dentro de la cual se localizan las células mioepiteliales.³

De acuerdo con el predominio de uno u otro tipo de acinos en la composición de las diferentes glándulas salivales, estas se denominan: **serosas puras**, cuando están íntegramente constituidas por acinos de tipo seroso, **mucosas** cuando predominan los acinos de tipo mucoso, o **mixtas** cuando exhiben en diferentes proporciones acinos serosos, mucosos y mixtos y son estas las más abundantes en el organismo humano.³

4.2.1.2. Sistema Ductal.

En las glándulas salivales mayores cada lobulillo está formado por una cierta cantidad de acino, cuyos conductos excretores se unen progresivamente hasta originar un conducto de mayor calibre que sale del lobulillo. El lobulillo es la unidad elemental glandular que está rodeada, total o parcialmente por tabiques de tejido conectivo. Varios lobulillos constituyen un lóbulo.

Los conductos procedentes de varios lóbulos que se ubican dentro del lobulillo se denominan intralobulillares por esa razón y de ellos hay dos categorías: **Conductos intercalares** y los **conductos estriados**. Los conductos extralobulillares se encuentran en el tejido conectivo fuera del lobulillo.

Primero los conductos interlobulillares y a medida que confluyen entre sí, procedentes de varios lóbulos se denominan interlobulares. La unión de estos originará el **conducto excretor principal**.³

- **Conductos intercalares:** Se originan a partir de cada acino, poseen un calibre muy pequeño y se encuentran comprimidos por las unidades secretoras. La pared de estos conductos está formada por una

sola capa de células cúbicas baja, rodeadas por células mioepiteliales y envueltas por una membrana basal. Estos conductos son largos en las glándulas salivales de secreción predominantemente serosa como la parótida y la submandibular, en las glándulas mucosas presentan escaso desarrollo y con frecuencia se encuentran células mucosas intercaladas en su pared.

Los conductos o piezas intercalares cumplen una función pasiva en el transporte de la saliva primaria formada por las células acinares.³

- **Conductos estriados:** Se originan por la unión de uno o más conductos intercalares. Son de mayor diámetro. Están revestidos por una hilera de células epiteliales cúbicas altas o cilíndricas con citoplasma acidófilo y núcleos esféricos de ubicación central.³

- **Conductos excretores:** Se caracterizan por estar revestidos por un epitelio cilíndrico simple de citoplasma eosinófilo, con pocas estriaciones basales que gradualmente desaparecen.³

4.2.1.3. Unidad histofisiologica glandular.

Sialona.

Unidad fisiológica mínima del parénquima glandular salival. Una sialona comprende, por lo tanto, una pieza secretora o adenómero y las porciones ductales que modifican el producto sintetizado por ese adenómero (incluye al conducto intercalar, el estriado y a la primera parte del conducto excretor).³

ESTROMA GLANDULAR.

El parénquima glandular está inmerso en un tejido conectivo que lo divide, sostiene y encapsula. Este tejido conectivo de sostén recibe la denominación de estroma, y a través de él se lleva a cabo la irrigación y la internación de las glándulas salivales.³

En la glándula parótida y submandibular, la cápsula, de tejido conectivo denso fibroso, está bien desarrollada y la de las sublinguales es muy delgada. De la cápsula surgen tabiques que delimitan los lóbulos y lobulillos del parénquima.³

En las glándulas menores, el tejido conectivo glandular que se encuentra entre los grupos de acinos o alrededor de los conductos se confunde imperceptiblemente con el tejido conectivo circundante y no hay una verdadera cápsula. En los tabiques de las glándulas generalmente se encuentra tejido conectivo semidenso, el cual es más celular en los tabiques más finos. En el interior de cada lobulillo, el estroma está representado por una delgada trama de tejido conectivo laxo, provista de abundantes fibras reticulares que sostienen los acinos y conductos, y acompañan a los numerosos capilares periductales y periacinares y a las terminaciones nerviosas que llegan hasta las células secretoras. Además de fibroblastos, el tejido conectivo estromático contiene abundantes plasmocitos, mastocitos, macrófagos y numerosos linfocitos que a veces migran hacia el epitelio ductal. En el caso de las glándulas parótida y submandibular, se observan abundantes adipocitos, cuyo número aumenta con la edad.³

4.2.2 Estructura fisiológica de las glándulas salivales mayores.

- **Glándulas parótidas.**

Son las glándulas salivales más grandes, puesto que alcanzan un peso promedio de 25 a 30 gramos. Son de localización extraoral y se ubican en la celda parotídea, atrás del conducto auditivo externo. El extremo inferior de cada glándula contacta con un tabique fibroso que la separa de la glándula submandibular. El conducto excretor principal de las parótidas, llamado conducto parotídeo o de Stenon, se abre en una pequeña papila de la mucosa de la mejilla, a la altura del primero o segundo molar superior. El nervio facial (VII par craneal) atraviesa la glándula parótida. Las parótidas son glándulas acinares compuestas y contienen únicamente acinos de tipo seroso, aunque en recién nacidos se ha descrito la presencia de algunas unidades secretoras mucosas.³

Estas glándulas pares (a cada lado de la cara) poseen una gruesa cápsula y una tabicación nítida en lóbulos y lobulillos. Los conductos intralobulillares están bien desarrollados, particularmente los intercalares que son muy largos, por lo que se identifican fácilmente en las preparaciones histológicas. En los conductos estriados de la parótida humana se han descrito, además de las células claras y oscuras, otros dos tipos de células, el tipo I que correspondería a células mioepiteliales y el tipo II con núcleo dentado y escasos filamentos que correspondería a una célula madre precursora. Tanto en los tabiques como dentro de los lobulillos existe una gran cantidad de adipocitos. Con la edad, gran parte del parénquima funcional puede ser reemplazado por tejido adiposo. La secreción salival de las glándulas parótidas es rica en amilasa y contiene, además, proteínas ricas en prolina, proteína parotídea secretora rica en leucina y cierta cantidad de sialomucinas y sulfomucinas.³

- **Glándulas submandibulares.**

Estas glándulas pueden pesar de 8 a 15 gramos. Se localizan en el triángulo submandibular atrás y debajo del borde libre del músculo milohioideo y desembocan a través del conducto de Wharton en las carúnculas salivares o sublinguales, a cada lado del frenillo lingual. Poseen una cápsula bien desarrollada y, en general, por la organización del parénquima y del estroma son comparables a la glándula parótida. De acuerdo con el tipo de acinos y la secreción producida, las submandibulares son glándulas tubuloacinares de secreción seromucosa, dado que existen en ellas acinos serosos y mixtos (esto permite diferenciarlas desde el punto de vista histológico de las glándulas parótidas). Se estima que la relación de las estructuras serosas con respecto a las mucosas es de diez a una. En el estroma de las glándulas submandibulares existen abundantes adipocitos, pero estos no llegan a ser tan numerosos como en la parótida. El sistema ductal se caracteriza porque los conductos intercalares son más cortos que los de la glándula parótida, mientras que los conductos estriados son más largos e identificables fácilmente con el MO.³

Desde el punto de vista ultraestructural, se ha comprobado que las células serosas de las glándulas submandibulares, humanas presentan plegamientos basales e interdigitaciones con células vecinas más desarrolladas que las que existen entre las células acinosas de las glándulas parótidas. La saliva producida por las glándulas submandibulares, es más viscosa que la parotídea y contiene considerables cantidades de glicoproteínas sulfatadas, cistatinas y otras proteínas. En esta secreción se han identificado factores de crecimiento nervioso y epidérmico; este último favorece la cicatrización en caso de heridas a la altura de la mucosa bucal.³

- **Glándulas sublinguales.**

Son las más pequeñas de las glándulas salivales principales; con un peso aproximado de 3 gramos. A cada lado hay una glándula mayor y varias unidades más pequeñas, con sistemas ductales propios. El conducto excretor principal es el conducto de Bartholin, que desemboca en la carúncula sublingual muy próximo al conducto de Wharton de la glándula submandibular. Existen además cierto número de conductos excretorios accesorios, pertenecientes a las unidades glandulares menores, que se abren a los lados del frenillo lingual, de los cuales el más importante es el conducto de Rivinius. La cápsula que envuelve a las glándulas sublinguales está poco definida y con cierta frecuencia se forma durante el desarrollo un complejo capsular que engloba tanto a la submandibular, como a la sublingual. De acuerdo con su estructura, las glándulas sublinguales están compuestas tubulares y tubuloacinares y la secreción que estas producen es mucoserosa. Presentan un predominio neto de componentes mucosos, de los cuales la mayoría son en realidad acinos mixtos, dado que cuentan con pequeñas semilunas serosas. Son muy escasos los acinos serosos puros. Los conductos intercalares son muy cortos y en las preparaciones histológicas prácticamente solo se distinguen conductos intralobulillares comparables a los estriados; sin embargo, sus células no presentan el desarrollo típico de los pliegues basales. La notable heterogeneidad histológica que se observa en las glándulas sublinguales humanas se atribuye en especial a los diferentes estadios de maduración que pueden presentar las células mucosas.³

	Glándula parótida	Glándula submandibular	Glándula sublingual
Localización	Detrás del conducto auditivo externo (fosa parotídea)	Triángulo submandibular, cerca del ángulo de la mandíbula.	Región anterior del piso de la boca.
Secreción	Serosa pura	Mixta (seromucosa)	Mixta (mucoserosa)
Acinos	Serosos	Serosos y mixtos, con predominio seroso	Mucosos y mixtos, con predominio mucoso
Conductos intercalares	Largos y delgados	Cortos	Muy poco desarrollados
Conductos estriados	Bien desarrollados	Más largos que en la parótida	Muy cortos, con pocas estriaciones
Conducto principal	Stenon	Warthon	Bartholin (varios conductos menores)
Cápsula	Bien definida	Bien definida	Muy delgada, poco definida
Otras características	Adipocitos muy abundantes	Numerosos adipocitos	Ausencia de adipocitos

Tabla 1. Resumen de las características de las glándulas salivales mayores ³

4.2.3 Estructura fisiológica de las glándulas salivales menores.

Son pequeñas unidades formadas por grupos de acinos que se encuentran en la mucosa o submucosa de las diferentes regiones de la cavidad bucal, con la única excepción de las encías y la parte anterior y media del paladar duro. Estas glándulas se denominan también glándulas

salivales secundarias, accesorias o intrínsecas. Las glándulas salivales menores están rodeadas por un tejido conectivo que nunca llega a constituir una verdadera cápsula.

Algunas de ellas se encuentran distribuidas entre haces de fibras musculares, como por ejemplo las glándulas linguales. En algunas unidades glandulares se observa una subdivisión en lobulillos. El sistema ductal es rudimentario y no siempre se identifican conductos intercalares o estriados. Los conductos excretores son relativamente cortos. A excepción de las glándulas linguales de Von Ebner, que son serosas, las restantes glándulas salivales menores son mixtas, con predominio mucoso. Están compuestas por acinos mucosos, muchos de los cuales presentan semilunas serosas. Los casquetes serosos están poco desarrollados en las glándulas labiales, linguales dorsoposteriores y palatinas anteriores; por ello, algunos autores las consideran glándulas mucosas puras. Con frecuencia se observa una gran variedad en cuanto al aspecto citológico de las células mucosas, debido a las diferentes etapas de actividad funcional en las que estas pueden encontrarse. Las grandes vesículas de secreción, por lo general, poseen un contenido electrolúcido, pero se ha descrito también la presencia de un pequeño número de gránulos llenos de material filamentoso. Las características histológicas y el tipo de inervación, que es predominantemente parasimpática, hacen que estas glándulas salivales menores se asemejen, en líneas generales, a las glándulas sublinguales. Se ha calculado que la secreción diaria de las glándulas salivales menores representa solo un 6 a 10% del volumen total de la saliva. Sin embargo, se estima que estas glándulas elaboran más del 70% de las mucinas de la saliva bucal y producen cantidades importantes de IgAs, lisozimas y fosfatasas ácidas salivales. Estas sustancias participan en la prevención de la caries dental, puesto que provocan la aglutinación de microorganismos cariogénicos e impiden la colonización de la superficie

de los dientes. Además, como se ha explicado previamente, las glándulas salivales menores producen una secreción salival continua que desempeña un papel fundamental en el mecanismo de protección de la mucosa bucal y en la conformación de la película adquirida que recubre y protege la superficie del esmalte. Las glándulas salivales menores constituyen un modelo biológico de gran importancia para el diagnóstico clínico, ya que se ha demostrado que estas estructuras se afectan al igual que las glándulas mayores por la acción de drogas, malnutrición, enfermedades metabólicas, consumo crónico de alcohol, entre otras. Además, la biopsia de las glándulas salivales menores es más sencilla y de menor riesgo que la de las glándulas mayores, aunque algunos investigadores consideran que las glándulas sublinguales presentan similares ventajas de accesibilidad.³

- **Glándulas labiales.**

Están constituidas por numerosos cúmulos de adenómeros, cada uno provisto de pequeños y cortos cordones excretores que se abren en la cara interna de los labios. La presencia de estas glándulas le confiere un aspecto granular a la superficie de la mucosa labial. Las unidades glandulares son mucosas o mixtas que se alojan en la submucosa labial, aunque algunas de ellas pueden estar dispersas en el músculo orbicular. En estas glándulas los conductos estriados, de diferente longitud, presentan células con escasas estriaciones basales. En personas adultas se ha observado una gran variación individual en cuanto a la cantidad de glándulas salivales labiales por área y también en cuanto a la cantidad de saliva que produce cada unidad. En general, se acepta que la ubicación estratégica de estas glándulas les permite proteger a los dientes de la acción nociva de las bacterias. La secreción que producen limpia las caras vestibulares de los dientes anteriores, mientras que las caras linguales, a su vez, son limpiadas por las glándulas linguales anteriores.

Las glándulas labiales aportan solo una fracción muy pequeña del volumen total de saliva, sin embargo, esa contribución es fundamental, dado que provee más de un tercio de la IgAs que existen en esta.³

- **Glándulas genianas o bucales.**

Son llamadas también vestibulares y, desde el punto de vista anatómico, comprenden dos grupos: las yugales o propiamente genianas, distribuidas en toda el área de las mejillas y las retromolares o molares, localizadas cerca de la desembocadura del conducto parotídeo, en la región de los molares superiores. Son masas de adenómeros que contienen unidades mucosas, serosas y mixtas. En la zona molar las glándulas estas se ubican en la profundidad de la mucosa y algunas se mezclan con los haces de fibras musculares de la región. No poseen cápsula propia, pero el tejido conectivo se dispone como una envoltura muy fina. Los conductos excretores poseen luz amplia y están revestidos por epitelio pseudoestratificado o estratificado.³

- **Glándulas palatinas.**

Según su localización, las unidades glandulares constituyen tres grupos diferentes ubicados, la mayoría, en la submucosa de la zona posterior del paladar duro (unos 250 lobulillos), pero también en el paladar blando y la úvula y finalmente en el pliegue glosopalatino o pilar anterior del istmo de las fauces (glándulas glosopalatinas). En el paladar duro, se localizan en las regiones laterales y en la zona posterior de la bóveda palatina y se alojan entre la mucosa y el hueso e inmersas en un tejido conectivo que se une al periostio. Los conductos excretores de estas pequeñas glándulas se abren a cada lado del rafe palatino o entre éste y la encía. La zona anterior y media (rafe) del paladar duro carece de submucosa y, por tanto, de glándulas salivales. En el paladar blando existen glándulas

mixtas, con un importante componente seroso, que se abren hacia la superficie nasal, mientras las glándulas que desembocan en la mucosa oral son predominantemente mucosas y forman masas más voluminosas. Las glándulas palatinas poseen un sistema ductal bien desarrollado y las células del epitelio expresan la citoqueratina. Pueden observarse conductos intercalares que presentan células mucosas dispuestas entre las células cuboideas típicas de la pared. Algunos autores sugieren que las células mucosas de estos conductos funcionan como parte de los acinos, lo que aumenta su capacidad secretora. Las glándulas palatinas presentan dos tipos de conductos excretores: unos largos y ondulados, tapizados por epitelio cilíndrico o pseudoestratificado, pertenecientes a los adenómeros de localización más profunda y otros cortos, rectos, con epitelio estratificado plano o cuboideo, pertenecientes a los adenómeros más superficiales. Ambas variedades se continúan con los conductos principales que se abren en la mucosa palatina. Las glándulas palatinas, como los otros tipos de glándulas menores de la variedad mucosa, cumplen una función protectora tanto a nivel local como por su aporte de mucinas a la saliva total. La saliva que producen contiene también una considerable proporción de cistatinas y amilasa.³

- **Glándulas linguales.**

El órgano lingual se caracteriza por presentar tres grupos de formaciones glandulares: las glándulas linguales anteriores, llamadas también de Blandin y Nuhn, las dorsoposteriores o de Weber y las glándulas serosas de Von Ebner.³

-Glándulas de Blandin y Nuhn: Son dos masas glandulares voluminosas, constituidas por numerosos islotes o lobulillos de acinos

localizados entre los adipocitos y los haces musculares de la región de la punta de la lengua, próxima a la superficie ventral. Desde el punto de vista histológico, estas glándulas pueden compararse a las sublinguales tanto por su predominio de estructuras mucosas heterogéneas como por su arquitectura en general.

En ellas se ha descrito la presencia de una pequeña cantidad de acinos serosos entre los numerosos acinos tubulares mucosos, la mayoría de los cuales se encuentra provisto de semilunas serosas. La mayor parte de los conductos que se distinguen en los lobulillos glandulares pueden ser considerados intercalares; son escasos los conductos con células típicamente estriadas. Los conductos excretores, pequeños y numerosos, tienen epitelio cuboideo simple o estratificado, o cilíndrico estratificado sin células caliciformes y desembocan en la cara ventral de la lengua, en las proximidades del frenillo. En estas glándulas se ha descrito con frecuencia la presencia de oncocitos. La secreción de estas glándulas cumple un papel fundamental a nivel local en la protección de la cara lingual de los dientes anteriores, además de proveer mucinas a la saliva total.³

-Glándulas de Weber: Son formaciones glandulares bilaterales básicamente mucosas, que se localizan en la zona dorsal de la raíz lingual. Sus conductos desembocan en el fondo de las criptas amigdalinas linguales. La secreción de estas glándulas cumple una función mecánica y defensiva, limpia las mencionadas criptas, evita la acumulación de restos celulares y la proliferación de microorganismos.³

-Glándulas de Von Ebner: Se trata de un grupo impar de pequeñas masas glandulares que se distribuyen en el dorso y bordes laterales de la lengua, en la región de la V lingual. Sus conductos excretores desembocan en el surco circunvalado de las papilas caliciformes y en el

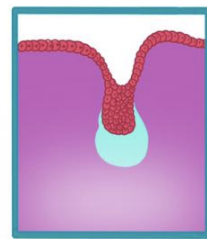
pliegue que separa cada papila foliada. Las glándulas de Von Ebner se destacan de las demás glándulas salivales menores por sus características estructurales y funcionales: son las únicas constituidas exclusivamente por acinos serosos y tienen una particular participación en los procesos sensoriales, defensivos y digestivos. Por una parte, su secreción cumple un importante papel de limpieza local, puesto que elimina los restos de alimentos y las células descamadas de los surcos

que rodean las papilas caliciformes y foliadas. Al mismo tiempo, esa secreción renueva y disuelve las partículas responsables del sabor para que estas puedan llegar a los poros de los botones gustativos, muy abundantes en esos dos tipos de papilas linguales. Con respecto a su participación en la digestión, la saliva de las glándulas de Von Ebner contiene una potente lipasa capaz de iniciar la digestión de los componentes lipídicos de la dieta y continuar actuando en el medio gástrico, ya que se vuelve más activa con pH ácido.³

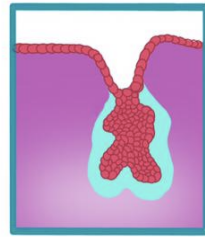
4.3. Desarrollo embrionario de las glándulas salivales

La formación de las glándulas salivales empieza entre la sexta y octava semana del período embrionario. El proceso morfogénico e histogénico es común a todas las glándulas salivales, cada una de ellas se origina en un lugar específico de la mucosa que tapiza el estomodeo o cavidad bucal primitiva.³

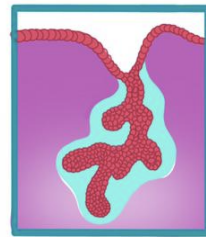
Esquema de la histogénesis de las glándulas salivales.



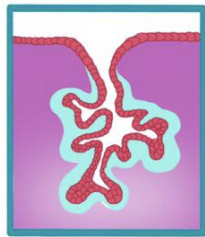
A



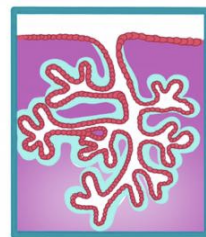
B



C



D



E

A) Invaginación del brote epitelial.

B-C) Crecimiento y bifurcación terminal.

D) Formación de una luz central.

E) Diferenciación de conductos y acinos.

Primero se produce un engrosamiento del epitelio del estomodeo en el sitio del futuro osmium en el que la glándula verterá su secreción en la boca. ³

Después, el brote epitelial se elonga, lo que origina un cordón celular macizo que se invagina en el ectomesénquima subyacente y más tarde se ramifica a partir de su extremo distal romo.

Figura 7. Esquema de la histogénesis de las glándulas salivales. Fuente Directa

Cada una de las ramas hijas continúa creciendo y ramificándose repetidamente. ³

La morfogénesis ramificante induce la formación de una estructura arboriforme de cordones epiteliales sólidos, con extremos redondeados engrosados. En una segunda fase, los cordones desarrollan una luz en su interior, transformándose en conductos, mientras que los extremos distales se diferencian en adenómeros o unidades secretoras. Progresivamente se producen las diferenciaciones citológicas a la altura de las diferentes porciones ductales y de las unidades secretoras terminales, originándose los distintos tipos celulares de acuerdo con las funciones que cumplirán cada uno. Si bien clásicamente se ha aceptado

que la canalización de los cordones epiteliales para formar los conductos se produciría por degeneración de las células centrales, no se ha demostrado todavía con claridad que la necrosis o la apoptosis tengan lugar en este sitio. También se postula que los nervios que se van extendiendo por el estroma glandular en desarrollo tendrían un papel importante en relación con la diferenciación funcional del parénquima salival.³

Con respecto al origen embriológico del parénquima glandular, se acepta que prácticamente todas las **glándulas salivales menores y las parótidas**, son de **origen ectodérmico**.³

Las **glándulas de Von Ebner** se desarrollan en la región de la membrana bucofaríngea, junto con las submandibulares, y sublinguales, que se forman en el piso o suelo de la boca, son de origen **endodérmico**.³

El desarrollo de la glándula parótida se inicia entre la 5ta y 6ta semana, en forma de un brote epitelial que se invagina en la cara interna de cada mejilla y se ramifica cerca de la zona del oído.³

La formación de las **glándulas submandibulares**, comienza al finalizar la **sexta semana**. Los primarios epiteliales de cada glándula se originan en el suco perilingual (hendidura entre la mandíbula y la lengua). Las **glándulas sublinguales** aparecen **después de la séptima u octava semana** de desarrollo, y se inician en forma de varios cordones epiteliales que se invaginan a partir de la cara anterior del surco perilingual.³

En los tres pares de glándulas salivales mayores, la formación de la luz en los conductos y la diferenciación de los acinos tiene lugar aproximadamente entre el tercer y cuarto mes del desarrollo.³

4.4. Vascularización de las glándulas salivales.

Las glándulas salivales poseen abundante irrigación.³

Las ramas principales de las arterias y venas salivales se distribuyen por los tabiques, junto con los grandes conductos excretores. Las ramificaciones vasculares más pequeñas acompañan a los conductos de menor calibre y dan origen a una profusa red capilar que rodea los axones y conductos intralobulillares la cual se encuentra particularmente bien desarrollada alrededor de los conductos estriados.³

La extensa irrigación es necesaria para la rápida secreción salival que está compuesta por un alto porcentaje de agua.³

La red de microcirculación que existe alrededor de ella posee sistemas de esfínteres precipitares que tras la estimulación nerviosa, permiten un marcado incremento del flujo sanguíneo en un período de 2 a 5 segundos. El bloqueo del retorno venoso de la microcirculación hace posible una elevación súbita de la presión capilar que facilita la secreción de saliva.³

Los vasos sanguíneos linfáticos que abandonan las glándulas salivales mayores drenan en los ganglios linfáticos ubicados en la periferia de estas y en aquellos de localización intraglandular, como en el caso de la parótida. Los linfáticos colectores desembocan en las cadenas cervicales profundas.³

4.5. Inervación de las glándulas salivales.

El sistema nervioso autónomo es el encargado de la secreción salival .

Las glándulas salivales poseen una doble inervación secreto-motora simpática y parasimpática.

La salivación fisiológica es el resultado de los efectos concertados por ambas internaciones, si predomina una sobre la otra, varía la composición de la saliva. También se describen en las glándulas salivales receptores de dolor o nociceptores, correspondientes a vías sensoriales conducidas por el nervio trigémino (V par).³

A diferencia de lo que ocurre con otras glándulas exocrinas, la actividad de las glándulas salivales se encuentra controlada casi exclusivamente por el sistema nervioso.³

Las glándulas salivales mayores (parótidas y submandibulares) que producen la mayor parte del volumen diario total de saliva, exhiben principalmente una secreción discontinua que se desencadena a causa de la estímulos locales (contacto químico o mecánico sobre receptores gustativos y táctiles de la mucosa bucal, respectivamente) o indirectos (ver, oler o pensar en una comida).³

A las glándulas mayores llegan fibras simpáticas posganglionares que proceden del ganglio cervical superior.

La inervación parasimpática se conduce a través de las fibras nerviosas de los pares craneales VII (facial) y IX (glossofaríngeo) que inervan las glándulas submandibular-sublingual y parótida.³

Dentro de las glándulas, los axones de cada tipo se entremezclan y forman haces nerviosos que se distribuyen por los tabiques y acompañan a los vasos sanguíneos hasta originar plexos terminales alrededor de los acinos y conductos menores. Los axones amielínicos de estos haces inervan las células del parénquima glandular, así como el músculo liso de la pared de las arteriolas.³

En los acinos se han observado terminaciones nerviosas intraepiteliales, con botones axónicos cargados de vesículas de neurotransmisores que se sitúan en relación con las células secretoras y también con las células mioepiteliales.

Se estima que un mismo axón intraepitelial puede contactar con varias células secretoras, así como con células mioepiteliales. También se ha descrito un tipo de inervación subepitelial particularmente en el caso de las células serosas y de las células del sistema ducal.³

La unión de un neurotransmisor al receptor de membrana pone en marcha mecanismos de transacción precisos que permiten la transmisión de la señal nerviosa al interior de la célula. Esta acción provoca al menos una de las siguientes respuestas en la célula parenquimatosas: hidrocínética o de movilización de agua, proteocinética o de secreción de proteínas, sintética o inducción de síntesis, mantenimiento del tamaño funcional normal o respuesta trópica. En el caso de las células mioepiteliales, la estimulación nerviosa da origen a la contracción celular que facilita la secreción salival.³

Existe una íntima relación entre estímulo y la calidad de la saliva. En este sentido, está demostrado que existen interacciones complejas entre los nervios simpáticos y parasimpáticos, ambos sistemas activan la secreción salival; la **estimulación parasimpática** provoca una secreción abundante y acuosa, el **sistema simpático** causa la secreción de un escaso volumen de saliva espesa, viscosa y con predominio de mucoproteínas.³

Los mecanismos descritos anteriormente se han comprobado fehacientemente en las glándulas parótidas y submandibulares,. En las glándulas sublinguales y salivales menores humanas se han podido identificar claramente axones colinérgicos, pero la inervación adrenérgica aparece escasamente desarrollada y se relaciona especialmente con la musculatura de los vasos sanguíneos. La escasa inervación adrenérgica en estas glándulas estaría relacionada con un mecanismo de regulación diferente al que controla la parótida y a la mandíbula.³

La secreción depende de un estímulo parasimpático mantenido mediante la liberación constante de pequeñas cantidades de acetilcolina.³

4.6. Saliva.

Las funciones principales de la saliva se relacionan con las actividades iniciales de la digestión puesto que es necesaria para el procesamiento del alimento en la boca y paso hacia la faringe y el esófago, por otra parte la saliva ejerce acciones **anticariogénicas e inmunológicas** con la mucosa bucal, la superficie de los dientes y la flora bacteriana. ³

Las grandes cantidades de saliva que participan en el procesamiento de los alimentos provienen principalmente de las glándulas salivales mayores y son secretadas como respuesta a los estímulos sensoriales relacionados básicamente con la alimentación. ³

Las funciones protectoras están desempeñadas principalmente por el pequeño flujo permanente que corresponde a la secreción salival basal, aportada en gran medida por las glándulas salivales menores y sublinguales. ³

4.6.1 Participación de la saliva en el organismo

- **Preparación del bolo alimenticio:** El alto contenido acuoso de las secreciones parotídeas humedece los alimentos, a la vez que las mucinas sintetizadas por las glándulas submandibulares, sublinguales y menores los recubren; esto facilita la masticación, la formación del bolo alimenticio y su deglución.
- **Funciones digestivas:** La enzima más abundante en la saliva mixta es la amilasa salival o ptialina, producida por las células serosas o seromucosas de la parótida y la submandibular. Su principal importancia consiste en la degradación de restos alimenticios ricos en almidón que pueden quedar retenidos alrededor de los dientes, lo que contribuye así a la acción limpiadora de la saliva.

- **Funciones gustativas:** La saliva es el medio a través del cual las partículas responsables del sabor de los alimentos, denominadas **sápidas**, pueden alcanzar los corpúsculos gustativos y estimularlos químicamente. Si bien la saliva total participa de esta función, la saliva parcial de las glándulas linguales de Von Ebner tiene especial importancia, puesto que se vierte en directa proximidad con las papilas linguales caliciformes y foliadas que presentan una gran concentración de corpúsculos gustativos.³

- **Propiedades lubricantes y mantenimiento de la integridad de la mucosa bucal:** Las mucinas salivales son glucoproteínas provistas de numerosas cadenas laterales de polisacáridos complejos que se encuentran muy hidratadas y poseen propiedades características, como baja solubilidad, alta viscosidad, elasticidad y adhesividad. Esto les permite concentrarse sobre la superficie de la mucosa y facilitar los movimientos linguales y la correcta fonación, además de proveer una barrera efectiva contra la desecación y las agresiones producidas por agentes irritantes o carcinógenos, como alimentos muy duros, muy calientes o fríos, prótesis en mal estado. La saliva tiene la capacidad de

disminuir el tiempo de hemorragia de los tejidos bucales por la presencia de lisozima y Ca^{++} que activan la coagulación. También facilita la rápida cicatrización de las heridas bucales.³

- **Acción antimicrobiana y mantenimiento del balance ecológico bucal:** Las mucinas salivales pueden actuar al modular la flora microbiana bucal, dado que causan la aglutinación de las bacterias e impiden que se adhieran y colonizan los tejidos bucales duros y blandos.. En la saliva se han detectado pequeñas cantidades de fibronectina; esta molécula, que sería producida principalmente por las glándulas salivales mucosas, participa también en la aglutinación de microorganismos potencialmente

patogénicos. El flujo físico salival se suma a la acción limpiadora del movimiento de labios y lengua, interfiere con la adherencia bacteriana, lava y arrastra células descamadas, restos de alimentos, hongos, bacterias y virus, a la vez que diluye los productos derivados de la actividad bacteriana (toxinas y ácidos). La saliva también ejerce una **acción antibacteriana directa**, gracias a un grupo de proteínas salivales, como las lisozimas, lactoferrinas y sialoperoxidasas, las cuales, al funcionar en conjunto con otros componentes salivales, pueden tener un efecto inmediato sobre las bacterias bucales, interferir en su capacidad para multiplicarse o causar su destrucción. Y las histatinas, péptidos salivales ricos en histidina, pueden ser efectivas como **antifúngicos**, especialmente frente a *Candida albicans*, agente productor de candidiasis bucales.³

- **Mantenimiento del pH bucal:** La neutralidad del ambiente bucal se mantiene principalmente gracias a la existencia de sistemas amortiguadores (*buffers* o tampones) en la saliva, como el sistema bicarbonato/ácido carbónico, péptidos salivales ricos en histidina y los fosfatos los que contribuyen a mantener el pH cercano a la neutralidad. En la placa bacteriana, el metabolismo de los hidratos de carbono por parte de microorganismos anaerobios conduce a la producción de ácidos que desmineralizan los tejidos duros dentarios. El bicarbonato, el fosfato y los péptidos ricos en histidina de la saliva se difunden en cierta medida en la placa y actúan directamente como tampones, lo que contribuye a restablecer el pH neutro, previniendo la destrucción de los tejidos dentarios. Se ha comprobado que, en individuos con caries activas, el pH salival y el de la placa son generalmente más bajos de lo normal. Un pH salival de 3-3,5 se asocia a una alta prevalencia de caries.³

- Mantenimiento de la integridad del diente:** Contrarresta la acidez de la placa, la saliva contribuye a la protección del esmalte. Las mucinas de bajo peso molecular son más eficientes en la agregación bacteriana y en la depuración de la cavidad bucal. Se ha comprobado que en los individuos resistentes a las caries predominan las mucinas de bajo peso molecular y una mayor actividad de una proteasa producida por la glándula submandibular, que es capaz de transformar las mucinas de alto peso molecular en mucinas de bajo peso molecular.³
- Participación en los mecanismos de excreción y de mantenimiento del equilibrio hídrico:** Se considera que las glándulas salivales son parte integrante del sistema que controla el nivel apropiado de hidratación. La sed y la necesidad de beber para recuperar líquido se manifiestan por una sensación de boca seca, que se produce por la disminución de la secreción salival basal y la activación de receptores de la cavidad bucal.³

PROCESAMIENTO DE LOS ALIMENTOS	FUNCIONES PROTECTORAS	FUNCIONES REGULADORAS
Formación del bolo alimenticio	Lubricación y protección de las mucosas	Mantenimiento del pH
Funciones digestivas	Limpieza física-mecánica	Integridad dentaria
Funciones gustativas	Control microbiano	Excreción y equilibrio hídrico

Tabla 2. Resumen de las participaciones de la saliva en el organismo. ³

5. Adenosis Poliquística Esclerosante.

5.1. Definición.

La enfermedad está compuesta de 3 palabras que podemos definir de la siguiente manera:

- **Adenosis:** Enfermedad o cambio anormal en una glándula.
- **Poliquística:** Enfermedad genética que causa el crecimiento de muchos quistes.
- **Esclerosante (Esclerosis):** Endurecimiento patológico de un órgano o tejido.

La Adenosis Poliquística Esclerosante (**APE**) es una afección pseudotumoral poco común de las glándulas salivales, principalmente de las mayores, hay predilección por la glándula parótida (80%)¹⁹ y menos frecuente en las glándulas salivales menores como en la glándula submandibular.¹⁰ Según la OMS:

Es una lesión benigna de las glándulas salivales con características morfológicas semejantes a los cambios fibroquísticos y la adenosis esclerosante de mama²¹, e incluye los siguientes sinónimos:

*Adenosis esclerosante, Sialoadenopatía poliquística esclerosante, Adenosis poliquística, Adenoma poliquístico esclerosante.²¹

LESIONES EPITELIALES NO NEOPLÁSICAS	LESIONES BENIGNAS DE TEJIDOS BLANDOS
Adenosis poliquística esclerosante nodular	Hemangioma Lipoma/Sialolipoma
Hiperplasia oncocítica	Fascitis nodular
Sialadenitis linfoepitelial	Tumores hematolinfoides
Hiperplasia de conductos	Linfoma extraganglionar de la zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosas (Linfoma de MALT)

TUMORES MALIGNOS	TUMORES BENIGNOS
Carcinoma mucoepidermoide	Adenoma pleomórfico
Carcinoma adenoide quístico	Mioepitelioma
Carcinoma de células acinares	Adenoma de células basales
Adenocarcinoma polimorfo	Tumor de Warthin
Carcinoma de células claras	Oncocitoma
Adenocarcinoma de células basales	Linfoadenoma
Carcinoma intraductal	Cistoadenoma
Adenocarcinoma, NOS	Sialadenoma papilliferum
Carcinoma del conducto salival	Papilomas ductales
Carcinoma mioepitelial	Adenoma sebáceo
Carcinoma epitelial-mioepitelial	Adenoma canalicular / Adenomas ductales
Carcinoma ex adenoma pleomórfico	
Carcinoma secretor	POTENCIALMENTE MALIGNO INCIERTO
Adenocarcinoma sebáceo	Sialoblastoma
Carcinosarcoma	
Carcinoma pobremente diferenciado	
Carcinoma indiferenciado	
Carcinoma neuroendocrino de cél.grandes	
Carcinoma neuroendocrino de cél.pequeñas	
Carcinoma linfoepitelial	
Carcinoma de células escamosas	
Carcinoma oncocítico	

Tabla 3. Clasificación de tumores de las glándulas salivales.¹⁸

5.2 Etiopatogenia.

La APE tiene una serie de características histológicas, lo cual, algunas nos recuerdan los cambios histopatológicos que ocurren en la glándula mamaria (enfermedad fibroquística / adenosis esclerosante y proliferaciones epiteliales intraductales).^{1,2,7,9,10}

Su etiología y patogenia aún son controvertidas, suele presentarse con un ligero predominio en pacientes femeninos, ocurre en un amplio rango de edades 7-84 años, pero se han llegado a documentar casos raros con multifocalidad.

Se ha sugerido una posible relación con el virus de Epstein Barr en pacientes con enfermedad crónica y se ha caracterizado genéticamente describiendo un perfil molecular muy semejante al carcinoma ductal y a la variante apocrina del carcinoma intraductal de glándulas salivales, se ha propuesto llamarlo “**Adenoma Poliquístico Esclerosante**”² ya que inicialmente se presenta un proceso inflamatorio reactivo pero con la demostración de monoclonalidad de la APE de Skalova ya que histológicamente se observa como un lesión circunscrita, con componentes ductales y acinares, a su vez las células tienen una morfología variable: vacuoladas, mucosas, apocrinas, células claras, escamosas y oncocíticas, estroma esclerótico variablemente inflamado lo que a su vez los focos de inflamación pueden simular un adenocarcinoma intralesional. Puede observarse atipia epitelial y variar desde una displasia leve hasta carcinoma in situ.⁷

También puede presentarse una hiperplasia atípica de células acinares que llegan a confundirse con un carcinoma de células acinares.¹

5.3 Epidemiología.

La APE es una lesión infrecuente a nivel mundial, su estudio no es concluyente sobre la etiología y patogénesis debido a la complejidad de su origen y a los escasos casos reportados hasta la actualidad.

Inicialmente se pensó que era de naturaleza reactiva/inflamatoria, sin embargo con la metodología HUMARA, Skalova estableció la clonalidad (inactivación no aleatoria de los cromosomas X), lo que a su vez se piensa actualmente la APE puede ser en realidad un proceso neoplásico.²⁴

En el mundo se han presentado entre 60-100 casos ²² con una edad media del paciente de 40 años (rango: 7-84) siendo más frecuente en mujeres que en hombres con una proporción aproximada de 3:1. ²¹

La incidencia máxima se ha registrado durante la 5ta década de vida.¹

El sitio más común es la glándula parótida (80% de los casos), menos frecuente en la glándula submandibular.¹⁰

Se estima que el 29% de los casos es recurrente, no se ha informado de un carcinoma invasivo, metástasis o mortalidad asociada.

En 1976 a un paciente masculino de 23 años se le detectó y extirpó una masa firme y móvil en la glándula parótida derecha, a los 32 años se le detectó un nuevo tumor (probable tumor de Warthin), siete años después se le diagnosticó un adenoma pleomórfico en la glándula parótida izquierda, el 1999 se notó una recaída y los hallazgos morfológicos eran compatibles con la APE, descrita por Smith en 1996. En el año 2008 reapareció la lesión en la parótida derecha, se le hizo una biopsia por aspiración con aguja fina, los hallazgos citológicos fueron compatibles con APE y se realizó parotidectomía total derecha con disección de cuello

ipsilateral. La histopatología arrojó un diagnóstico de carcinoma invasivo que surge en uno de los múltiples nódulos de adenosis poliquística esclerosante.²⁴

5.4. Características clínicas.

Las manifestaciones clínicas llegan a aparecer de los 4 a los 12 meses antes de que se haga un diagnóstico, una de las principales características clínicas de esta enfermedad es el aumento de volumen de crecimiento lento y progresivo de la zona afectada^{9,15}, en ocasiones los pacientes presentan la siguiente sintomatología:⁹

-Dolor¹⁵

-Parestesia¹⁵

-Pacientes con historia de parotiditis crónica.¹⁵

-La APE se ve con mayor frecuencia como una sola lesión, pero se han documentado casos raros con multifocalidad.^{1,2,18}

-El rango de tamaño informado oscila entre 0.7 y 12 cm¹⁰

5.5 Características imagenológicas.

En una Resonancia Magnética con contraste se observa cómo un nódulo bien delimitado con pequeñas áreas quísticas, hipotensa en T1 y con leve realce en T2 fuertemente potenciado por gadolinio.² En una ecografía se va a observar como una lesión hipoecoica, con áreas microquísticas bien delimitadas.

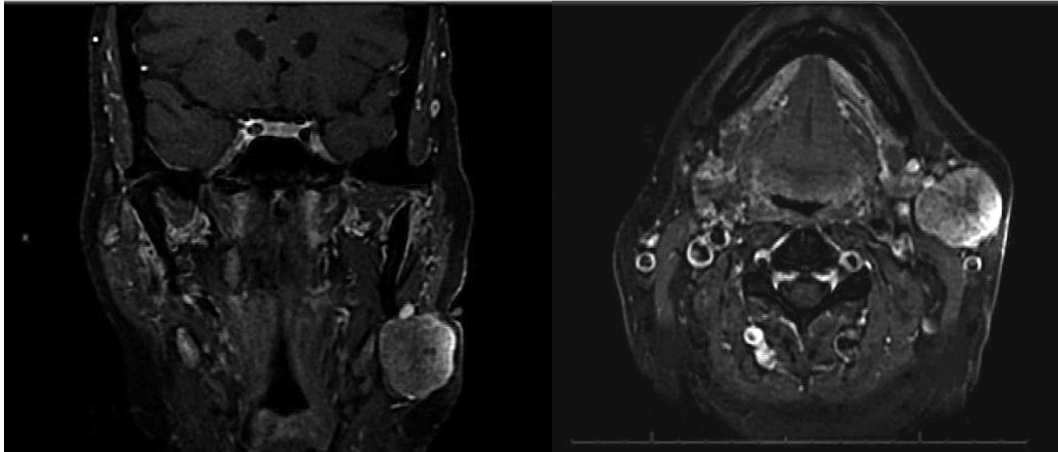


Figura 8. Imagen de una Resonancia Magnética, corte coronal. Figura 9. Imagen de una Resonancia Magnética, corte ax. Imagen coronal T1 del tumor, muestra una masa en la parótida izquierda Imagen axial T1 del tumor muestra una masa de lóbulo 3.5 cm bien definida y con realce periférico.¹⁹

5.6 Características histopatológicas.

Histopatológicamente la APE se presenta como una lesión nodular, redonda u ovalada muy circunscrita, la lesiones frecuentemente no están encapsuladas pero pueden llegar a tener una pseudocápsula y están compuestas por componentes acinares y ductales con características variables, como espumosas, vacuoladas, apocrinas, mucosas, transparentes escamosas, células columnares y similares a oncocitos, sostenido sobre un estroma fibroesclerótico.¹⁰

Lo más característico de la APE es la presencia de células acinares con abundantes gránulos citoplasmáticos eosinofílicos. El tamaño de los gránulos varía de fino a muy grande.¹⁰

En la mayoría de los casos está presente un componente quístico-ductal dilatado de prominencia variable, ocasionalmente puede albergar conductos dilatados con disposición cribiforme compuestos por células con actividad secretora intraluminal. Más comúnmente el estroma en la APE se compone de colágeno denso y esclerótico, aunque en algunos casos se llega a observar mixoide.

En algunas ocasiones la APE presenta proliferaciones intraductales pleomorfismo nuclear y una necrosis luminal notables, en ese caso, el diagnóstico de carcinoma ductal in situ de bajo grado es uno de los diagnósticos diferenciales más frecuentes. . En otros casos presenta una proliferación intraductal con patrón cribiforme y diferenciación luminal distinta similar a la hiperplasia ductal atípica mamaria/ carcinoma ductal in situ de bajo grado.¹

Algunas proliferaciones intraductales en la APE pueden mostrar características tanto glandulares, lumbinales como escamosas, ocasionalmente algunos conductos pueden mostrar una proliferación celular con características mucoepidermoides, es decir, con células escamosas intermedias mezcladas con células mucosecretoras.²¹

Presencia de células acinares con citoplasma granular eosinófilo-rojo. Algunos conductos de contenido sólido de aspecto cribiforme y en algunos casos células vacunadas con apariencia sebácea.¹¹

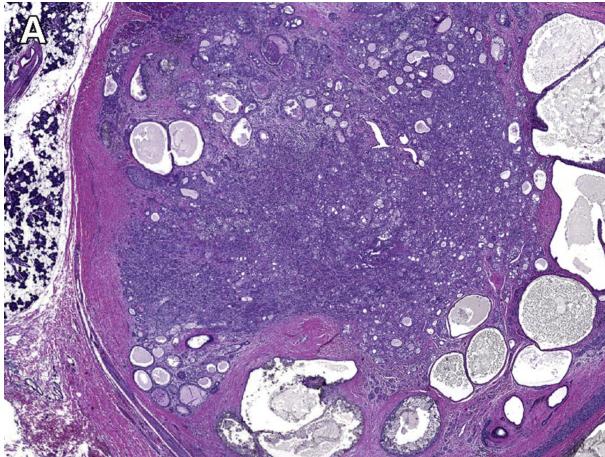


Figura 10. Fotomicrografía teñida con H&E donde se observa una proliferación de células con áreas quísticas y microquísticas, bien delimitada por una delgada cápsula.¹³

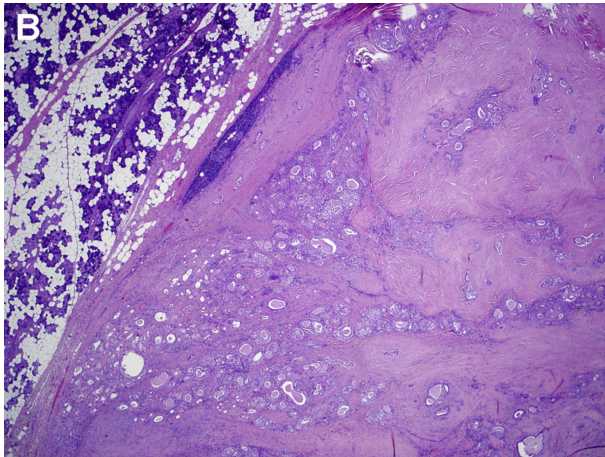


Figura 11. Fotomicrografía teñida con H&E donde podemos observar áreas de esclerosis.¹

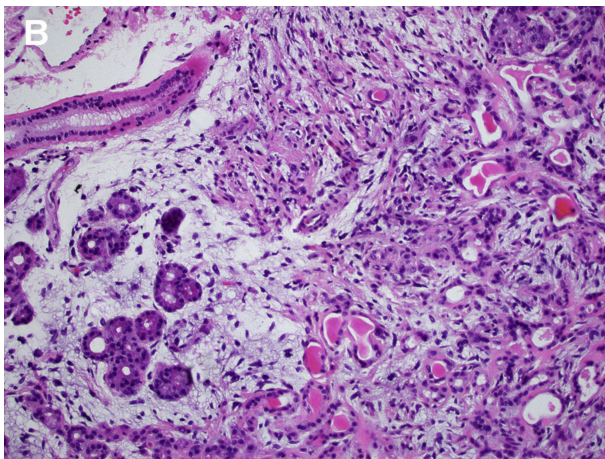


Figura 12. Fotomicrografía teñida con H&E dónde se observa un estroma con atrás mixoides.¹³

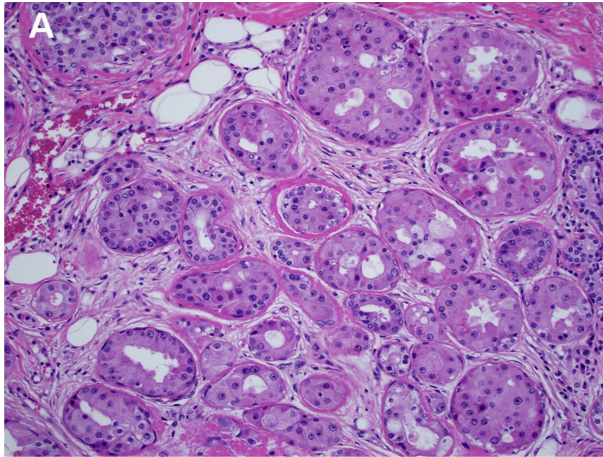


Figura 13. Fotomicrografía teñida con H&E en la cual observamos proliferación celular apocrina intraductal con aspecto cribiforme.¹³

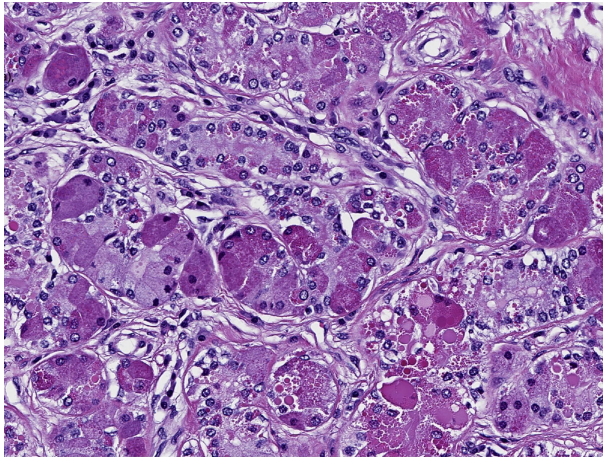


Figura 14. Fotomicrografía teñida con H&E en la cual observamos células acinares con citoplasma granular eosinofílico.¹³

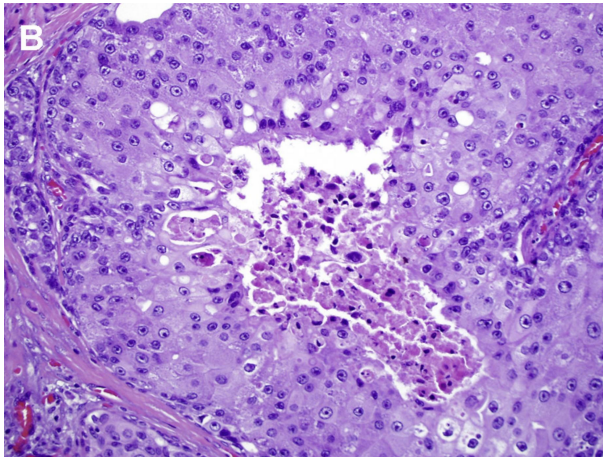


Figura 15. Fotomicrografía teñida con H&E donde podemos observar una proliferación celular intraductal con necrosis central.¹³

La células acinares ductales son positivas a:

ANTICUERPO	TIPO DE CÉLULA	EXPRESIÓN	LOCALIZACIÓN
CK AE1-3 CAM 5.2	Células ductales y acinares	+	Citoplasma
EMA		+	Membrana
S100		+/-	Núcleo y citoplasma
CEA		-	Citoplasma
P53		-	Núcleo
HER-2/neu		-	Membrana
Calponina	Células mioepiteliales	+	Citoplasma
SMA		+	Citoplasma
P63		+	Núcleo
PTEN	Células ductales y acinares	-	Núcleo
	Células mioepiteliales	+	Núcleo

Tabla 4. Panel de inmunohistoquímica.¹¹

5.7 Perfil molecular

La APE se caracteriza por alteraciones genéticas en la vía PI3K, con PTEN mutaciones observadas con mayor frecuencia. Este perfil molecular es similar al carcinoma del conducto salival y la variante apocrina del carcinoma intraductal (es decir carcinoma del conducto salival in situ). Se ha encontrado alteraciones de la vía de PI3K en casos con y sin proliferaciones apocrinas intraductales, la inmunohistoquímica de PTEN sugirió que las células ductales y acinares, pero no las células mioepiteliales, estaban afectadas.

En algunos casos hay PTEN mutaciones, lo que sugiere una pérdida bialélica de la función proteica, además algunos casos albergan mutaciones activadoras bien descritas de PIK3CA y tenían PIK3R1 alteraciones (una variante de un solo nucleótido y una delección en marco).¹¹

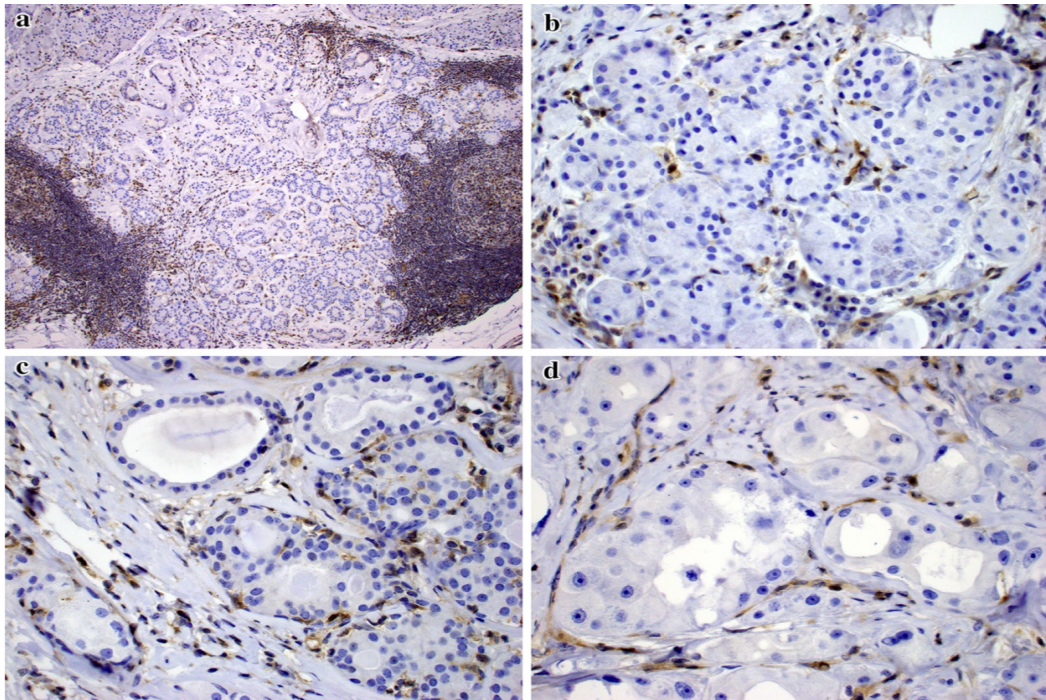


Figura 16. La Inmunotinción de PTEN demuestra la pérdida de expresión en los casos de adenosis poliquística esclerosante, con retención en las células inflamatorias y estromales. a) Pérdida de PTEN en el acinar, b) ductal, c) y apocrino atípico, d) elementos epiteliales.¹¹

Debido a su parecido superficial con los cambios fibroquísticos y una apariencia diferente a cualquier neoplasia conocida, originalmente se creía que el SPA era un proceso reactivo no neoplásico, un pseudotumor. La APE todavía está clasificada como tal en la CLASIFICACIÓN DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO de la OMS. Sin embargo, la APE tiene muchas características que sugieren que es una neoplasia. En primer lugar, está bien circunscrito y a menudo encapsulado, además de reportes con un riesgo bajo pero significativo de recurrencia local (alrededor del 10%). Además la mayoría de los casos contiene una proliferación de células ductales apocrinas con una apariencia y atipia

nuclear que se asemeja a la neoplasia intraductal apocrina de la mama ya que la APE alberga mutaciones en genes que están bien establecidos como impulsores de neoplasias humanas. Estas mutaciones estaban en genes que incluían PTEN, PIKCA y PIK3R1, todos los cuales son miembros de la vía PI3K de regulación del ciclo celular. La vía PI3K se muta de forma recurrente en una variedad de tipos de tumores, y su inhibición es el tema de muchos estudios clínicos en curso.

La inmunotinción de PTEN demuestra pérdida de expresión de proteínas en todos los APE, no restringida a cambios apocrinos, estos hallazgos apoyan la noción de que APE en sí mismo es un hecho de y debería denominarse “ADENOMA POLIQUÍSTICO ESCLEROSANTE”.¹¹

5.8 Características macroscópicas.

Macroscópicamente la APE es una lesión bien delimitada, firme¹⁸ y gomosa^{1,10}, al corte se puede observar que va desde un color blanco crema pálido⁸ a un amarillo, puede llegar a presentar múltiples quistes pequeños dispersos .¹ Con un tamaño medio de 3.0 cm.¹⁸

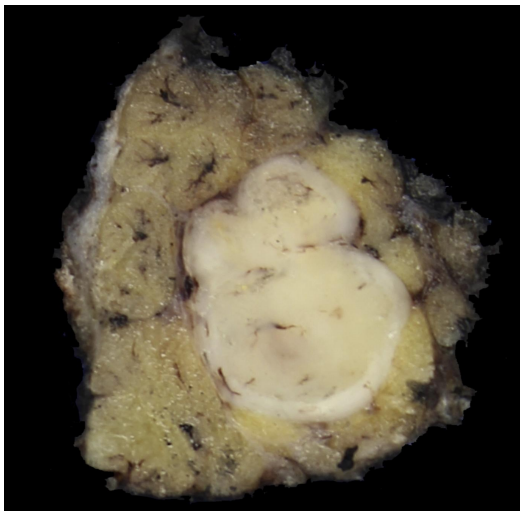


Figura 17. Las lesiones suelen tener una superficie de corte macroscópicas multiquística.¹³

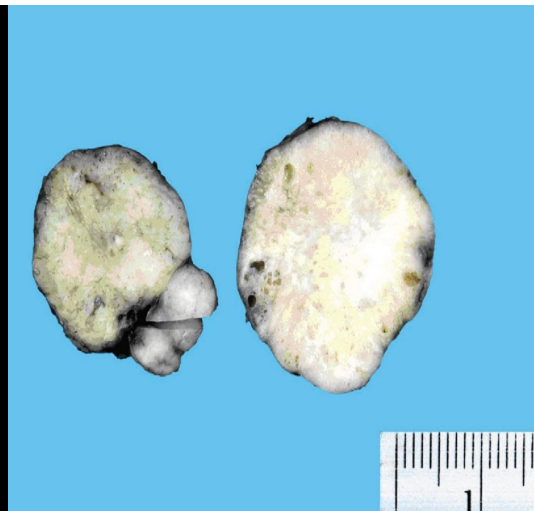


Figura 18. Imagen macroscópica de las masas parótidas que muestra una superficie de corte amarillo blanquecino firme, bien circunscrita, con pequeños quistes dispersos.

5.9. Diagnósticos diferenciales.

APE se ha descrito como una lesión inflamatoria benigna y reactiva de las glándulas salivales ¹⁹. Para el diagnóstico diferencial es importante tener en cuenta que existen algunas afecciones muy parecidas a la APE como:

REACTIVA

- Sialodentitis esclerosante crónica / Tumor de Kurtner.

Enfermedad rara y reactiva de la glándula submandibular, con características histopatológicas muy parecidas a la APE, muestra la aparición de parénquima salival. Para poder diferenciar de APE se utiliza atrofia e infiltrados linfoplasmacíticos intensos.¹⁹

MALIGNA

- Cistadenocarcinoma.
- Carcinoma mucoepidermoide.
- Carcinoma del conducto salival.
- Carcinoma de células acinares.¹⁹

BENIGNA

- Adenoma pleomorfo

Neoplasia más común de las glándulas salivales con proliferación de un componente mioepitelial en el fondo del estroma fibromixoide/condromixoide. La falta de un intraductal, la proliferación y los cambios metaplásicos ayudan a diferenciar de la APE.¹⁹

5.10 Tratamiento

Se recomienda la parotidectomía superficial para las lesiones iniciales, y la parotidectomía total para lesiones recurrentes. Sugieren que lograr márgenes claros¹⁴ con los dos últimos procedimientos puede producir una tasa de recurrencia más baja que con el primero, pero se deben de dar a conocer las complicaciones asociadas a una cirugía radical.

Las recurrencias son poco frecuentes y esto llega a suceder si se realizó una excisión quirúrgica incompleta o por una enfermedad multifocal oculta. La recurrencia ocurre entre el 9% y 30 % de los casos.¹⁴

No hay hasta la actualidad datos sobre metástasis o mortalidad asociada a APE.⁶

5.10.1 Pronóstico

Se ha reportado recurrencia en el 11% de los casos que son multifocales o extirpados de forma incompleta.

Un caso mostró transformación maligna después de 3 recurrencias en un lapso de 32 años.²⁴

Gnepp reforzó la importancia de una evaluación cuidadosa de este patrón pseudo-invasivo para evitar un diagnóstico erróneo de malignidad.

Existe una preocupación sobre la historia natural de la APE debido al corto periodo de seguimiento de estas lesiones.²⁴

Rita Cana Marqués y Ana Félix plantean la hipótesis de que la radioterapia puede contribuir a la patogenia de la APE, a su recurrencia y a su transformación a maligna, ya que la radiación se considera un factor de riesgo importante en las neoplasias de glándulas salivales.²⁴

6. Conclusión.

A modo de conclusión pensamos que la Adenosis Poliquistica Esclerosante de Glándulas Salivales ya no debe de considerarse reactiva, sino ya como una neoplasia maligna.

Los autores Verónica García Yllán, Vladimir Pérez Béz y Elena Mengual en su artículo “Adenosis Poliquistica Esclerosante de la Parótida. Presentación de un caso” y Minerva Lazos Ochoa en su artículo “Sialadenitis poco frecuentes. Conceptos actuales” sugieren que es una lesión inflamatoria reactiva, sin embargo a la investigación realizada con base en la literatura y lo que se propone desde el año 2020 por Bishop y colaboradores se va a reclasificar esta enfermedad NO como una lesión benigna sino como una NEOPLASIA EPITELIAL DE GLÁNDULAS SALIVALES por lo que seguramente la clasificación de la OMS del 2017 tendrá que cambiar y hacer una reestructuración con una nueva clasificación de Neoplasias de glándulas salivales, y la APE se deberá incluir dentro de las lesiones malignas.

Por lo consiguiente a partir de esto dentro de los diagnósticos diferenciales de una lesión clínicamente benigna de parótida principalmente, nodular, de crecimiento lento y progresivo, en un paciente femenino de la 5ta década vida, deberá ahora incluirse como diagnóstico diferencial a la APE.

Es probable también que algunos casos de carcinomas del conducto salival, mucoepidermoides o adenoideos quísticos de bajo grado hayan sido mal diagnosticados en algún momento; sin embargo el conocimiento actual sobre la APE permitirá a los patólogos considerar el hecho de estar ante esta lesión.

7. Referencias.

1. Pompetchpracha A, Chaiprasithikul. Sclerosing Polycystic Adenosis of the parotid gland: Report of a case with multifocality. Bangkok Tailandia; 2020; 1-8.
2. García Yllán V, Pérez Báez V, Mengual E. Adenosis poliquística esclerosante de la parótida. Presentación de un caso. 2.^a ed. Archivos de patología; 2020; 27-32.
3. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A. Histología, Embriología e Ingeniería Titular Bucodental. 4.^a ed. Madrid España: Editorial Médica Panamericana; 2019; 128-154.
4. Zaragoza Meneses MT de J, Velasco Molina JA. La saliva, auxiliar de diagnóstico. [Internet]. 1.^a ed. UNAM, FES Zaragoza.; 2018.
5. Pereira A. Glándulas Salivales.
6. Lara Sánchez H, Vallejo Valdezate MA, Velasco Fernandez M del C, Vielva JA. Sclerosing polycystic adenosis of the parotid gland. Valladolid Spain: Elsevier; 2015; 37(4): 239-242.
7. Flórez -Flórez I, Archilla P, Parra-Medina R, Adenosis poliquística esclerosante de la glándula parótida. Reporte de caso. Patología Rev Latinoam. 2016;54 (1): 35-38
8. Meer S, Altini M. Sclerosing Polycystic Adenosis of the Buccal Mucosa. Sudafrica: Springer; 2008; 2 (1): 31-35.
9. Lazos Ochoa M. Sialadenitis poco frecuentes. Conceptos actuales. México: Revista Médica del Hospital General de México; 2010; 73 (2): 120-128.
10. Petersson F. Sclerosing Polycystic Adenosis of Salivary Glands: A review with some emphasis on intraductal epithelial proliferations. New York : Springer; 2013; (Supl.1): 97-106

11. A. Bishop J, Gagan J, Baumhoer D, L.McLean-Holden A, Oliai B, Couce M, Thompson LD. Sclerosing Polycystic "Adenosis" of Salivary Glands: A Neoplasm Characterized by PI3K Pathway Alterations More Correctly Named Sclerosing Polycystic Adenoma. 2019; 630-636.
12. Skálová A, Gnepp DR, Lewis JS, Hunt JL, Bishop JA, Hellquist H, Rinaldo A, Vander Poorten V, Ferlito A. Newly Described Entities in Salivary Gland Pathology. Wolters Kluwer Health ; 2017; 1-15.
13. Bishop JA, Thompson LD. Sclerosing Polycystic Adenoma. Dalla TX,USA: Elsevier; 2021; 17-24.
14. Mumtaz S, Ali A, Singh M. Sclerosing polycystic adenosis of the oral cavity. Broomfield Court Road Reino Unido : Elsevier 2018; 10:676-678.
15. Guduguntla P, Korlepara R, Guttikonda VR. Sclerosing polycystic adenosis of hard palate: A rare entity in salivary glands. Contemp Clin Dent 2019; 10: 676-678.
16. Swelam WM. The pathogenic role of Epstein-Barr virus (EBV) in sclerosing polycystic adenosis. Saudi Arabia: Elsevier; 2010; 206: 565-571
17. Appasani S, Remadas PT, Gangadharan J, Mathews A, Sclerosing polycystic adenosis: A case report with review of the literature. Indian J Pathol Microbiol 2019;62:136-138.
18. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. 11.^a ed. New York : Springer; 2017.
19. Tang CG, Fong JB, Axelsson KL, Gurushanthaiah D. Sclerosing Polycystic Adenosis: A Rare Tumor of the Salivary Glands. Spring; 2016 20 (2): 113-114

20. Beena VT, Kavitha A, Stephan MM, Cherian LM, Mohammad R, Banu MD. Sclerosing Polycystic Adenosis: A Rare and Unusual Lesion of the Salivary Gland. Kerala India: Oral and Maxillofacial Pathology Journal; 2019; 95-98.
21. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumor. 4.^a ed. France: International Agency for Research on Cancer; 2017; 159-202.
22. Gneep DR, Bishop J a. Diagnostic surgical pathology of the head and neck . 3.^a ed. France: Elsevier; 2020.
23. Welsch, Ulrich, autor Sobotta, Histología. 3^a ed. Buenos Aires : Editorial Médica Panamericana, 2014; 89.
24. Canas Marqués R, Félix A. Invasive carcinoma arising from sclerosing polycystic adenosis of the salivary gland. Springer; 2014: 1-5