

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Ultraestructura de los tumores de partes blandas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**José Jerónimo Navas Palacios**

DIRECTOR:

**Felipe de la Cruz Caro**

Madrid, 2015

José Jerónimo Navas Palacios

7P  
1982  
086-I



\* 5 3 0 9 8 5 8 4 1 7 \*  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-055928-4

ULTRAESTRUCTURA DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS

TOMO I

Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1982



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales.    Nº 86/82

© José Jerónimo Navas Palacios  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1981  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-1898-1982

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

ULTRAESTRUCTURA DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.

DR. JOSE JERONIMO NAVAS PALACIOS.

DIRECTOR:

PROF. DR. FELIPE DE LA CRUZ CARO.

CATEDRATICO DE PATOLOGIA QUIRURGICA.

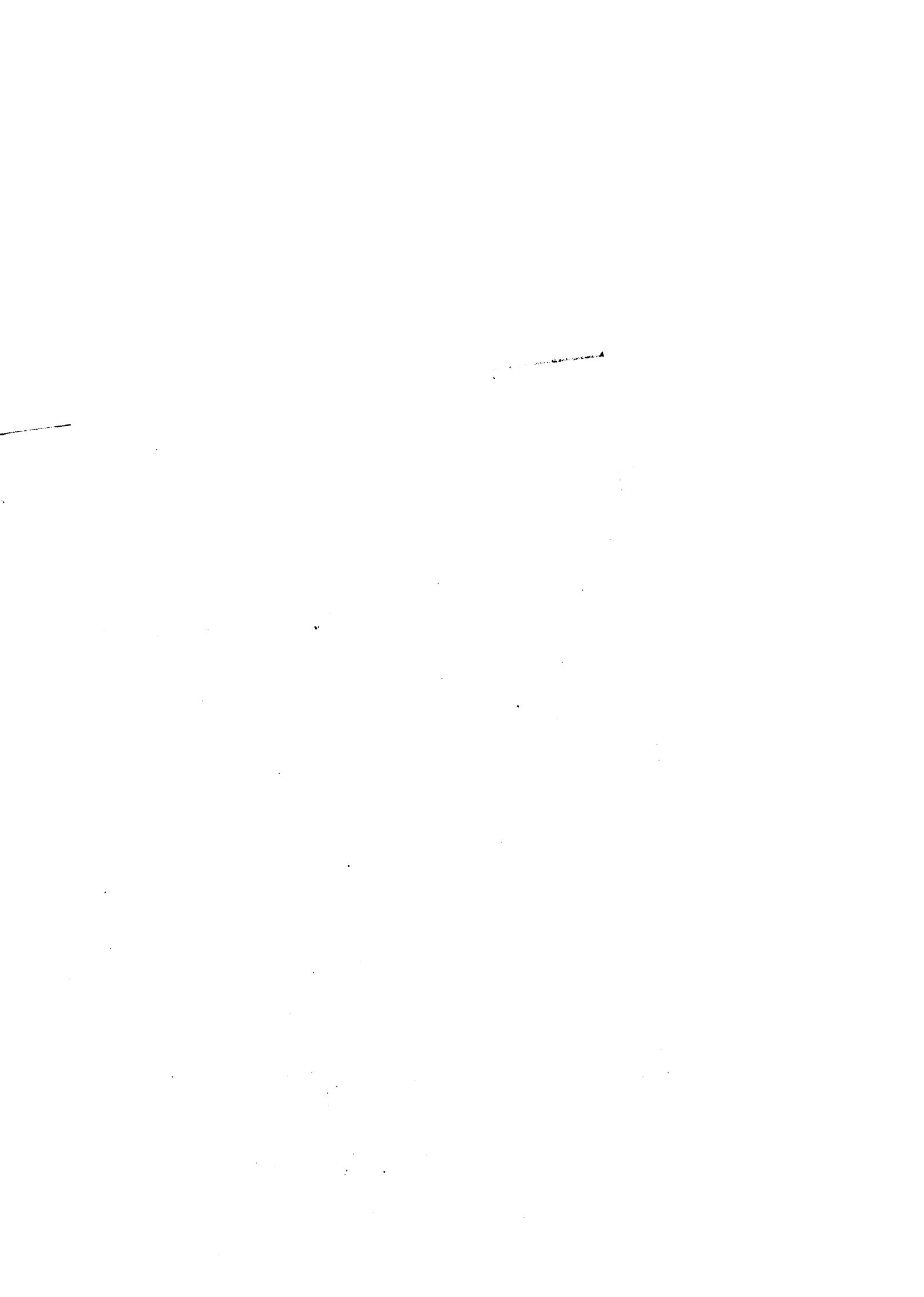


FELIPE DE LA CRUZ CARO, CATEDRATICO DE PATOLOGIA QUIRURGICA  
CONTRATADO POR LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE Y JEFE DE ESTUDIOS  
DE LA CIUDAD SANITARIA DE LA SEGURIDAD SOCIAL " 1º DE OCTUBRE "  
DE MADRID.

C E R T I F I C A: Que la Tesis realizada por D. José Jerónimo  
Navas Palacios sobre " ULTRAESTRUCTURA DE  
LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS " , ha sido  
llevada a cabo bajo mi dirección y en el  
momento actual está en condiciones de ser  
leída y juzgada.

Y para que conste y a los efectos oportunos,  
expido el presente certificado en Madrid,  
a diecinueve de Mayo de mil novecientos ochenta y uno.

*Felipe de la Cruz Caro*



INDICE.

VOLUMEN I.

<u>INDICE</u> .....	1
<u>AGRADECIMIENTOS</u> .....	viii
<u>ABREVIATURAS</u> .....	xi
<u>INTRODUCCION</u> .....	1
I.- MOTIVACION DEL TRABAJO.....	3
II.- ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	4
III.- ANTECEDENTES HISTORICOS.....	7
IV.- OBJETO DEL ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL.....	10
<u>MATERIAL Y METODOS</u> .....	13
I.- MATERIAL.....	15
A.- Casufstica.....	15
B.- Procedencia de los tumores.....	24
II.- PROCESO DEL TEJIDO.....	25
A.- Fijación Deshidratación. Inclusión.....	25
B.- Cortes de control. Cortes finos.....	30
C.- Tinción de las rejillas.....	31
D.- Microscopio electrónico. Fotografía.....	32
III.- METODO DE EVALUACION MORFOLOGICA.....	33
<u>RESULTADOS</u> .....	36
<u>PRIMERA PARTE: INTRODUCCION</u> .....	38
<u>SEGUNDA PARTE: EXPOSICION DE RESULTADOS</u> .....	39
I.- TUMORES DEL TEJIDO FIBROSO.....	39
A1.- Fibroma duro.....	39

A3.- Dermatofibroma. Histiocitoma. ....	40
B.- Fibromatosis. ....	45
C.- Dermatofibrosarcoma protuberans. ....	53
D.- Fibrosarcoma. ....	57
II.- TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSO. ....	60
A1.- Lipoma. ....	60
A4.- Angiomiolipoma. ....	61
A8.- Lipoma fusocelular. ....	62
B.- Liposarcoma. ....	65
III.- TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR. ....	71
A.- Músculo liso. ....	71
1a.- Leiomioma. ....	71
1b.- Angiomioma. Leiomioma vascular. ....	76
1c.- Leiomioma epiteloide. ....	78
2a.- Leiomiosarcoma. ....	82
B.- Músculo estriado. ....	88
1a.- Rabdomioma adulto. ....	88
2a.- Rabdomiosarcoma. ....	92
IV.- TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS. ....	97
A1,2 y 8.- Hemangiomas. ....	97
A5.- Hemangiopericitoma benigno. ....	102
A6.- Tumor glómico. ....	105
A9.- Hemangioendoteloma intravascular vegetante de Masson. ....	108
B1.- Hemangioendoteloma maligno. Angiosarcoma. ....	111

B2.- Hemangiopericitoma maligno.....	115
V.- TUMORES DE LOS VASOS LINFATICOS.....	118
A1b.- Linfangioma cavernoso.....	118
VI.- TUMORES DEL TEJIDO SINOVIAL.....	120
A1.- Sarcoma sinovial.....	120
VII.- TUMORES DEL TEJIDO MESOTELIAL.....	124
B.- Mesotelioma maligno.....	124
VIII.- TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.....	128
A1.- Neuroma traumático.....	128
A2.- Neurofibroma.....	129
A3.- Schwannoma. Neurilemmoma.....	133
A4.- Neurofibromatosis. Enfermedad de von Recklin- ghausen.....	142
B1.- Schwannoma maligno.....	146
IX.- TUMORES DE LOS GANGLIOS SIMPATICOS.....	148
A1.- Ganglioneuroma.....	148
B1.- Neuroblastoma.....	151
B2.- Ganglioneuroblastoma.....	155
X.- TUMORES DE LAS ESTRUCTURAS PARAGANGLIONARES.....	158
A1.- Feocromocitoma.....	158
B1.- Quemodectoma.....	162
B2.- Paragangliomas no clasificables.....	166
XI.- TUMORES DEL MESENQUIMA MULTIPOTENCIAL.....	168
XII.- TUMORES DE ESTRUCTURAS EMBRIONARIAS VESTIGIALES.....	169
A.- Cordoma.....	169

XIII.- TUMORES GERMINALES EXTRAGONADALES.....	172
B.- Seminoma.....	172
XIV.- TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.....	175
A.- Benignos.....	175
1.- Tumor de células granulares.....	175
2.- Condroma de partes blandas.....	179
6.- Tumor adenomatoide del tracto genital.....	182
7.- Mixoma.....	187
8.- Progonoma melanótico.....	189
B.- Malignos.....	192
1.- Sarcoma alveolar de partes blandas.....	192
3.- Condrosarcoma de partes blandas.....	195
6.- Fibrohistiocitoma maligno.....	199
7.- Sarcoma de Kaposi.....	204
8.- Sarcoma de células claras.....	211
9.- Sarcoma de Ewing extraesquelético.....	214
XV.- LESIONES NO NEOPLASICAS O CUESTIONABLEMENTE NEOPLASICAS.	
A3.- Xantogranuloma juvenil.....	220
A5.- Tenosinovitis nodulovelloso pigmentada. Tumor de células gigantes de las vainas tendinosas.....	223

VOLUMEN II.....227

DISCUSION.....228

PRIMERA PARTE: GENERALIDADES CONCEPTUALES. REVISION DE LA LITERATURA

ULTRAESTRUCTURAL.....230

I.- TUMORES DEL TEJIDO FIBROSO.....231

II.- TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSEO.....251

III.- TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR.....262

IV.- TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS.....287

V.- TUMORES DE LOS VASOS LINFATICOS.....305

VI.- TUMORES DEL TEJIDO SINOVIAL.....310

VII.- TUMORES DEL TEJIDO MESOTELIAL.....317

VIII.- TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.....324

IX.- TUMORES DE LOS GANGLIOS SIMPATICOS.....343

X.- TUMORES DE LAS ESTRUCTURAS PARAGANGLIONARES.....357

XI.- TUMORES DEL MESENQUIMA MULTIPOTENCIAL.....372

XII.- TUMORES DE LAS ESTRUCTURAS EMBRIONARIAS VESTIGIALES.....373

XIII.- TUMORES DE ORIGEN GERMINAL EXTRAGONADAL.....378

XIV.- TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.....384

XV.- LESIONES NO NEOPLASICAS O CUESTIONABLEMENTE NEOPLASICAS..426

SEGUNDA PARTE: DISOCIACIONES ENTRE LOS DIAGNOSTICOS DE MICROSCOPIA

OPTICA Y ELECTRONICA.....434

I.- GENERALIDADES.....435

II.- TIPIFICACION DE LOS TUMORES MALIGNOS INDIFERENCIADOS.....436

III.- CONFUSION ENTRE DISTINTOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.....439

IV.- TUMORES CON PATRON " EPITELIAL " QUE CORRESPONDIERON A

TUMORES DE PARTES BLANDAS.....	441	
V.- TUMORES CON PATRON " SARCOMATOIDE " NO CLASIFICABLES COMO TUMORES DE PARTES BLANDAS. ....	442	
<u>TERCERA PARTE: TUMORES DE PARTES BLANDAS DE HISTOGENESIS</u>		
INCIERTA.....	444	
I.- GENERALIDADES.....	445	
II.- RECLASIFICACION DE ALGUNAS ENTIDADES TUMORALES.....	447	
III.- SUGERENCIAS HISTOGENETICAS.....	449	
<u>CUARTA PARTE: TUMORES DE PARTES BLANDAS INCLASIFICABLES.....</u>		451
I.- GENERALIDADES.....	452	
II.- EXPOSICION Y COMENTARIO DE LOS CASOS NO CLASIFICABLES.....	453	
<u>QUINTA PARTE: COMENTARIOS FINALES SOBRE LOS RESULTADOS.....</u>		455
I.- UTILIDAD DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL DIAGNOSTICO DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.....	456	
II.- UTILIDAD DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL ESTUDIO HISTOGENETICO DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.....	467	
III.- LIMITACIONES DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL DIAGNOSTICO.....	469	
<u>CONCLUSIONES.....</u>	471	
<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>	475	

VOLUMEN III. .....634

FOTOGRAFÍAS Y LEYENDAS EN EL ORDEN EXPRESADO EN EL CAPÍTULO

DE RESULTADOS. .....635-875.

## AGRADECIMIENTOS.

Es este uno de los capítulos mas difíciles de completar satisfactoriamente en cualquier trabajo. Aunque se trate de una labor puramente profesional, esta faceta de la vida humana está determinada por multitud de factores. En mi caso, no puedo olvidar una serie de etapas en la formación de mi personalidad profesional: la familia, los primeros educadores y mis profesores, tanto en la Universidad como en el periodo postgraduado y de ejercicio de la especialidad. No me cabe duda que gran parte de mi condicionamiento y dedicación profesionales se la debo a mi familia, por su entrega y sacrificios durante muchos años.

A los primeros educadores debo la regulación de mi conducta, un tanto anárquica. También ellos empezaron a mostrarme el método de estudio adecuado y una escala de valores que aun siguen siendo aceptables para mí.

En la Universidad, a pesar de ser una época muy conflictiva ( 1965-1971 ), en la que muchos cursos no llegaron a completarse, observé ante todo un espíritu de lucha encomiable para solucionar problemas tan graves como la falta de medios para la investigación, la frustración por la escasa receptividad de la sociedad ante la situación de la Universidad, y los primeros intentos de racionalización de la enseñanza universitaria. En la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Hospital Clínico de San Carlos, y en la Fundación Jiménez Díaz, pasé seis años, en los que el contacto con muchos profesionales de la docencia y asistencia influyeron de modo importante en mi futuro profesional.

Durante la formación postgraduada: tres años en la Fundación Jiménez Díaz ( mi agradecimiento a los Dres Oliva Aldamiz y Navarro Berástegui ),

y dos años en Northwestern University, Chicago, USA ( mi gratitud a los Dres Scarpelli, Battifora y Eisenstein ), empecé a obtener los primeros conocimientos morfológicos y a establecer mis planes de estudio de la especialidad, así como un aprendizaje específico de diversos métodos morfológicos aplicables a la Anatomía Patológica.

Siempre es difícil establecer diferencias entre las personas que mas influencia han ejercido sobre la personalidad científica ; pero debo reconocer que el contacto diario con los Dres Oliva y Battifora ( Fundación Jiménez Díaz y Northwestern University ) fue decisivo; en ambos casos encontré una gran dedicación y entusiasmo por la Anatomía Patológica, además de una generosa entrega a la dura tarea de repetir una y otra vez los conocimientos básicos a los que empezábamos.

Acabada la formación postgraduada, llegó el momento de encontrar el lugar adecuado para desarrollar un ejercicio profesional satisfactorio. Mi agradecimiento en este punto va dirigido al Dr. Martínez Tello ( Jefe del Departamento de Anatomía Patológica de la C.S.S.S. " 1º de Octubre " ) debido a la confianza depositada en mi persona. Todo tipo de facilidades técnicas estuvieron a mi alcance para obtener el máximo rendimiento del laboratorio de Microscopia Electrónica, lugar donde se ha desarrollado la mayor parte de esta tesis.

La experiencia profesional y académica del Prof.Dr. D. Felipe de la Cruz Caro ( Jefe del Departamento de Cirugía de la C.S.S.S. " 1º de Octubre " ) ha sido de gran valor en la estructuración y síntesis de toda la información acumulada durante un periodo de cinco años. La amplitud de la casuística examinada se debe en gran parte a la colaboración íntima con el Departamento de Cirugía, el cual ha puesto a nuestra disposición, de modo sistemático, los partes diarios de quirófano, haciendo posible con ello

- . X . -

el estudio en fresco de los tejidos tumorales. Mi reconocimiento tambien a la ayuda prestada por los compañeros del Departamento de Anatomia Patológica en la recolección de algunos casos para este estudio ultraestructural.

Finalmente agradecer a mis colaboradores mas inmediatos: José L. Mota Rodriguez, Francisco Sánchez Margallo, Angel Méndez García ( A.T.S.s ) y Pilar Suarez Chapinal ( A. S. ) la ayuda diaria prestada en el proceso y fotografia de los tumores sometidos a estudio, sin la cual hubiera sido imposible la realización de este trabajo.

**ABREVIATURAS.**

Abreviaturas utilizadas, por orden de aparición en el texto.

TPB.....	Tumores de partes blandas.
TMPB.....	Tumores malignos de partes blandas.
ME.....	Microscopio electrónico. Microscopia electrónica.
MO.....	Microscopio óptico. Microscopia óptica.
OMS.....	Organización Mundial de la Salud.
U.S.A. ....	United States of America.
NU.....	Northwestern University.
C.S.S.S. ....	Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social.
OV.....	C.S.S.S. " Nuestra Señora de Co- vadonga ( Oviedo ).
DDSA.....	Anhidrido dodecenil succínico.
MNA.....	Anhidrido metil nadic.
DMP.....	Tridimetil aminometil fenol.
RE.....	Reticulo endoplásmico.
RER.....	Reticulo endoplásmico rugoso.
REL.....	Reticulo endoplásmico liso.
mic. ....	Micras.
Å .....	Armsgtron.
Cromatina: H .....	Heterocromatina.
E .....	Eucromatina.

Nucleolo: P .....	Pequeño.
M .....	Mediano.
Gr .....	Grande.
Inclusiones: G .....	Glucógeno.
L .....	Lípidos.
Filamentos: CD .....	Cuerpos densos.
LZ .....	Lines Z.
Organelas especiales: W.-P. ....	Cuerpos de Weibel - Palade.
Otros hallazgos: NE .....	Norepinefrina.
E .....	Epinefrina.
Uniones intercelulares: D .....	Desmosomas.
H .....	Hemidesmosomas.
EEC .....	Espacio extracelular.
EEC : CN .....	Colágeno nativo.
Ret. ....	Fibras de reticulina.
Prot. ....	Proteoglicanos.
FLSC .....	Colágeno fibroso de espacio largo.
Tipo celular: F .....	Fibroblasto.
MF .....	Miofibroblasto.
H .....	Histiocito.
Condr. ....	Condroblasto.
Endot. ....	Endotelial.
Mesen. ....	Mesenquimal.
ML .....	Músculo liso.

MLBD.....	Músculo liso bien diferenciado.
MLPD .....	Músculo liso pobremente diferenciado.
Sinov. ....	Sinovial.
CP .....	Célula perineural.
FE .....	Fibroblasto endoneural.
CS .....	Célula de Schwann.
ATS .....	Ayudante técnico sanitario.
AS .....	Auxiliar sanitario.



INTRODUCCION

INTRODUCCION.

I.- MOTIVACION DEL TRABAJO.

II.- ENUNCIADO DEL PROBLEMA.

A.- Situación actual.

B.- Importancia del problema diagnóstico de los TPB.

III.- ANTECEDENTES HISTORICOS.

A.- Microscopia óptica. Otras técnicas.

B.- Microscopia electrónica.

IV.- OBJETO DEL ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL.

## I.- MOTIVACION DEL TRABAJO.

Cualquier patólogo interesado en los tumores de partes blandas (TPB) ha podido comprobar la dificultad diagnóstica que plantean. Las razones fundamentales que originan tal dificultad son:

- A.- La rareza de estos tumores. Necesitándose varios años para conseguir experiencia en este campo.
- B.- La gran variedad de patrones arquitecturales en los TPB.
- C.- La tendencia de las distintas líneas celulares mesenquimales a producir elementos celulares primitivos con rasgos morfológicos semejantes.
- D.- La falta de criterios objetivos suficientes para la tipificación celular.

Todo ello conduce a que aun patólogos experimentados cifren el número de tumores malignos de partes blandas (TMPB) inclasificables, con criterios microscópicos ópticos, entre el 8<sup>163</sup> y el 25%<sup>297</sup>. Esta es también nuestra experiencia ( 15,6% ). Sin embargo, el incluir un número elevado de tumores en el grupo de los tumores inclasificables provoca, en algunas ocasiones, inhibiciones y errores terapéuticos importantes. Por ello el patólogo está obligado a responsabilizarse y cumplir con uno de los axiomas oncológicos fundamentales: " no debe comenzarse ningún tratamiento hasta que no se haya realizado un diagnóstico histológico correcto de la tumoración ". Esto nos ha estimulado en todo momento a encontrar nuevos parámetros morfológicos que permitan la tipificación del mayor porcentaje posible de los TPB.

En el análisis de las razones fundamentales de nuestra incapacidad diagnóstica se observa que en la mayoría de ellas esta presente la insuficiencia de nuestros métodos de estudio morfológico. El examen microscópico óptico, lleva implícita una comprobación sistemática de una serie de parámetros morfológicos, que corresponden a criterios estructurales ( patrón histológico ) y citológicos ( forma y propiedades tintoriales del núcleo y del citoplasma ), los cuales son escasos y poco específicos.

La aplicación del microscopio electrónico (ME) permite aumentar el número de variables o parámetros a examinar. La mayor resolución del ME proporciona más información acerca de la morfología, cantidad y distribución de las organelas, así como resulta indispensable para la búsqueda de ciertas organelas de valor histogenético.

Por todo ello, el ME es un instrumento de gran utilidad para resolver total o parcialmente algunas de nuestras insuficiencias diagnósticas.

## II.- ENUNCIADO DEL PROBLEMA.

### A.- Situación actual.

La gran profusión de clasificaciones y sinonimias para los tumores de partes blandas (TPB), fue la causa para que una de las primeras clasificaciones del Centro de Referencia Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Clasificación Histológica de los Tumores, estuviese dedicada a los TPB ( 1969 )<sup>290</sup>. El Director de dicho centro, F. M. Enzinger, basándose en criterios microscópicos ópticos, consideró 16 grupos tumorales, uno de ellos incluía a los " TPB de histogénesis incierta ", y otro a los " TPB no clasificables ". Mas recientemente ( 1977 )<sup>297</sup>, dicho

autor ha manifestado que la gran complejidad de los tumores mesenquimales ha condicionado que el planteamiento diagnóstico básico deba orientarse hacia tres grandes grupos de TPB:

- 1.- Tumores de histogénesis conocida.
- 2.- Tumores de histogénesis incierta.
- 3.- Tumores de tipo indeterminado o pobremente diferenciados.

En los últimos quince años se han efectuado múltiples estudios ultraestructurales de los TPB; si bien, en la mayoría de las publicaciones se trata de casos aislados o series cortas, con resultados insuficientes y a veces contradictorios. Solamente existen algunos estudios ultraestructurales dedicados a series amplias de ciertos grupos de TPB: músculo liso<sup>791</sup>, músculo estriado<sup>790</sup>, vasos sanguíneos<sup>1213</sup>, y fibrohistiocitarios<sup>1147</sup>. Pero faltan estudios globales de casuísticas amplias. El trabajo más completo es el de Taxy y Battifora ( 1980 )<sup>1303</sup>, que incluye datos acerca de 139 TPB. Ante el planteamiento de Enzinger, y la incompleta información ultraestructural existente, surgió nuestro plan de trabajo, dirigido hacia la mejor comprensión de esos tres grupos tumorales. De modo resumido, las finalidades de este trabajo han sido las siguientes:

- 1.- Obtener una serie de parámetros ultraestructurales de los distintos grupos de TPB de histogénesis conocida.
- 2.- Investigar el origen de los TPB de histogénesis incierta, utilizando parámetros ultraestructurales de valor histogénético.
- 3.- Reducir el grupo de tumores inclasificables.

Para ello se han estudiado durante cinco años 326 TPB con el ME.

B.- Importancia del problema diagnóstico de los TPB.

La necesidad de este plan de trabajo surge no solamente por interrogantes de carácter histogenético, sino de la importancia real del problema diagnóstico y sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Existen pocas estadísticas completas acerca de los TPB. No obstante, hay algunos datos acerca de los tumores malignos de partes blandas (TMPB). En el año 1966, fallecieron en U. S. A.<sup>1216</sup> 300.000 personas por cancer; de ellos, 1250 ( 0,42% ) padecieron algún tipo de sarcoma de partes blandas. Si se tiene en cuenta que la incidencia de cancer fue aquel año de 570.000 casos, se puede aceptar como cifra aproximada que hubo 2.400 nuevos casos de sarcoma de partes blandas. La incidencia real de los TPB ( benignos y malignos ) debe ser muy superior. Aunque estos números son muy inferiores a los de los grandes problemas neoplásicos como el cancer del tracto digestivo ( 45% de las causas de muerte por cancer ), pulmón ( 17% ) y mama ( 8% ); su importancia es similar al de las muertes causadas por tumores endocrinos ( 0,5% ).

En que modo un diagnóstico correcto de los TPB mejora el pronóstico de los mismos ?. Esta pregunta tiene una respuesta en sentido positivo obvia, que desde el punto de vista de los tumores en general ha sido analizada por algunos autores<sup>869</sup>. La conducta biológica de los TPB varia según múltiples parámetros, y el pronóstico depende de varias categorías de factores:

1.- Factores dependientes del tumor.

- a.- Tamaño y localización.
- b.- Tipo histológico.

- c.- Invasión local.
- d.- Metástasis.
- 2.- Factores dependientes del huesped.
  - a.- Edad. Sexo.
  - b.- Estado general.
  - c.- Situación inmunológica.
- 3.- Factores dependientes del medio.
  - a.- Diagnóstico precoz.
  - b.- Tratamiento adecuado.
  - c.- Seguimiento del paciente.

A la vista de estos factores se puede apreciar la importancia del patólogo en los factores concernientes al estudio macro y microscópico de la tumoración y al diagnóstico precoz. Solo con la solución correcta de estas premisas se aplicará el protocolo terapeutico adecuado.

### III.- ANTECEDENTES HISTORICOS: 461,734,1206

#### A.- Microscopia óptica. Otras técnicas.

En un primer periodo las clasificaciones reunieron criterios macro y microscópicos. De ahí términos tales como sarcoma gelatinoso y tumores albuminofibrosos utilizados por Rokitanski ( 1842 ). De las contribuciones de Virchow ( 1858 ), Wilks ( 1859 ), Gross ( 1859 ), Hamilton ( 1892 ), y Adami ( 1898 ) quedan algunos términos en la nomenclatura actual.

La primera clasificación de los tumores mesenquimales que alcanzó gran difusión fue la de Borst ( 1902 ), en la que realizó un primer in-

tento de clasificación histogenética, distinguiendo entre tumores conectivos, musculares, endoteliales e indiferenciados.

Mallory ( 1914 )<sup>713</sup> consideró que los tumores debían ser clasificados como los tejidos normales, teniendo en cuenta bases histológicas. El tipo celular era el elemento fundamental de cada tumor, y según dicho tipo celular debía ser nombrado el tumor. Las publicaciones de Ewing ( 1940 )<sup>306</sup> y Stout<sup>1095-1112</sup> son un ejemplo de como se llevo a la práctica esa idea. En el fascículo de TPB del Atlas de Patología Tumoral ( 1953 ) Stout dejó sentadas las bases de las clasificaciones posteriores.

De un modo paralelo, Masson ( 1956 )<sup>734</sup> y Willis ( 1967 )<sup>1249</sup> concluyeron que la mejor clasificación es la histogenética, considerando inapropiadas las de tipo regional, embriológico o etiológico.

Aunque no hay clasificación universalmente aceptada hemos escogido la de la OMS ( 1969 )<sup>290</sup> como elemento de referencia para este trabajo. Con posterioridad a la publicación de la misma se han descrito nuevas entidades tumorales de partes blandas; mixofibrosarcoma, lipoma fusocelular, condrosarcoma mixoide, tumor de Ewing extraesquelético y sarcoma epitelioides, que hemos añadido en este trabajo a los distintos grupos tumorales establecidos por la OMS, en un intento de englobar todo el espectro de los TPB.

Con el progresivo desarrollo de la terapéutica oncológica se ha intensificado la búsqueda de una correlación más íntima entre el tipo de tumor y su pronóstico y tratamiento. En este punto conviene señalar que no siempre la clasificación histogenética tiene una correlación pronóstica predecible. Por ello existen actualmente intentos de completar la clasificación histogenética con un sistema de grados de malignidad citológico-

ca que la haga mas útil desde el punto de vista clínico<sup>910,1116</sup>.

A la microscopia óptica se han venido añadiendo otras técnicas complementarias para conseguir una mejor tipificación de los TPB. Hay que señalar sin embargo, que la microscopia óptica (MO) sigue siendo la técnica de mayor valor diagnóstico; de hecho, los criterios de malignidad como: celularidad, número de mitosis, infiltración local e invasión vascular son evaluados mejor con el microscopio óptico (MO) que con cualquier otra técnica. Los estudios histoquímicos<sup>334,592</sup> y de cultivos de tejidos<sup>803-805, 854,855,1023,1097</sup>, aunque han proporcionado información adicional acerca de la estructura y conducta biológica de los tumores, no son técnicas de gran utilidad práctica. Recientemente, estudios de marcadores inmunológicos de caracter histogenético, parecen abrir una nueva posibilidad técnica al diagnóstico de los TPB<sup>882,1296,1297</sup>.

Distintas tecnicas radiológicas se han aplicado al diagnóstico de los TPB<sup>489,497,718</sup>, pero los resultados no han sido tan afortunados como con los tumores oseos.

#### B.- Microscopia electrónica<sup>462,570</sup>.

La aparición del primer ME comercial ( Rudenberg, 1931; Siemens ) y su posterior aplicación al estudio de material biológico dió lugar a una serie de descubrimientos morfológicos que han sido el origen de una disciplina puente entre la morfología y la bioquímica, la Citología Molecular.

La microscopia electrónica (ME) deajo de estar relegada al reino de la investigación para ser hoy una técnica muy útil en el diagnóstico diario<sup>697</sup>. En un estudio reciente<sup>1246</sup> se ha revisado la actividad de 42 unidades de ME encuadradas en el sistema hospitalario de la Veterans Administration ( U. S. A. ), obteniéndose los siguientes resultados: hasta el 4%

de las biopsias estudiadas en esos hospitales fue susceptible de estudio ultraestructural; de las biopsias procesadas para estudio ultraestructural el 24% correspondieron a tumores, el 20% a biopsias renales, el 15% a material hematopoiético, etc.

La aplicación práctica del ME en el diagnóstico tumoral ha recibido gran atención en algunos campos: tumores linfoides<sup>412,495,664</sup>, tumores endocrinos<sup>575,1139,1281,1282,1292,1298</sup>, tumores del sistema nervioso central<sup>690,915</sup>, etc.; así como en planteamientos globales de diagnóstico diferencial<sup>113,453,960,1077</sup>.

En el campo de los TPB la literatura es abundante, si bien el 80% de las publicaciones corresponde a casos únicos, existiendo solo algunas series amplias<sup>75,437,593,790,791,1213</sup>. De todo ello se hará una revisión detallada en el capítulo de discusión de resultados.

En muchos trabajos ultraestructurales se observa cierta tendencia a encontrar una respuesta inequívoca en la utilización del ME. Esta tentación es muy peligrosa; nunca debería emitirse un diagnóstico ultraestructural sin conocer previamente la MO del tumor. La ME encuentra su mayor utilidad en la confirmación de las sospechas surgidas del examen MO, y en el enfrentamiento con los problemas no resueltos por el MO, pero nunca sustituir a este.

#### IV.- OBJETO DEL ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL.

El planteamiento de un estudio ultraestructural prospectivo de los TPB ha sido aplicado, en esta tesis, solamente a lesiones tumorales de carácter neoplásico<sup>1249</sup>, descartándose todas aquellas tumefacciones de tipo inflama-

matorio. El grupo de las fibromatosis, ha sido incluido, a pesar del carácter " reactivo " no neoplásico de estas lesiones, debido al gran interés teórico y práctico que encierran.

Una segunda puntualización que es necesario hacer en esta introducción es el porqué del término de " tumor de partes blandas ". Aunque poco apropiado por su vaguedad, ha sido ampliamente aceptado. Se originó en publicaciones de los patólogos quirúrgicos americanos, y con la publicación de las clasificaciones del Atlas de Patología Tumoral<sup>1112</sup> y de la OMS<sup>290</sup> el término " partes blandas " ha alcanzado difusión y aceptación universales. Esta nomenclatura sigue teniendo muchos detractores, que exigen con razón, un mayor rigor en la denominación. McKenzie ( 1975 )<sup>755</sup> resume esta controversia del modo siguiente: " el término sarcoma de partes blandas no es científico ni preciso, sin embargo, su uso lo ha hecho razonablemente inteligible a la mayoría de los oncólogos y es seguro que permanecerá ".

Existen también distintas concepciones en cuanto a lo que engloba el concepto de TPB. Enzinger ( 1969 )<sup>290</sup> propuso la siguiente definición de partes blandas: " todos los tejidos extraesqueléticos no epiteliales, a excepción del sistema reticuloendotelial, la glia y los tejidos de sostén específicos de órganos y vísceras ". Otras interpretaciones de los TPB son más precisas, Albores Saavedra ( 1967 )<sup>11</sup> estableció que " los sarcomas de partes blandas constituyen un grupo heterogéneo y amplio de neoplasias en el que arbitrariamente se incluyen todos los tumores malignos primarios situados entre la piel y los huesos, excepción hecha de aquellos que se originan en los ganglios linfáticos, vísceras y sistema nervioso central. La mayoría de estas neoplasias son de estirpe mesenquimal y aparentemente se derivan de las diferentes estructuras que forman las partes blandas del cuerpo, como los tejidos fibroso, adiposo, muscular liso, muscular esquelé-

tico, vasos sanguíneos y vasos linfáticos. Un pequeño número de ellos, tales como los tumores derivados de los nervios periféricos, son de origen ectodérmico; en otros la histogénesis es incierta ".

En realidad, el desarrollo de la clasificación de la OMS coincide con la descripción pormenorizada de Albores Saavedra. Como se observará más adelante, en nuestra casuística se han incluido, además de los TPB genuinos, otros tumores mesenquimales de localización visceral u ósea para completar el estudio histogenético de los tumores mesenquimales independientemente de su localización.

El plan de trabajo ha seguido cuatro etapas sucesivas:

- A.- Estudio sistemático de las características ultraestructurales de los TPB tipificados de modo inequívoco por MO, tratando de encontrar los rasgos ultraestructurales comunes a los diferentes grupos histogenéticos.
- B.- Investigación del origen histogenético de ciertos tumores que poseen patrones microscópicos ópticos conocidos ( tumor de células granulares, tumor adenomatoide del aparato genital, progono- ma melanótico, sarcoma alveolar de partes blandas, fibrohistiocitoma maligno, sarcoma de células claras, sarcoma de Ewing extra-esquelético, etc. ) pero cuyo origen histogenético no es bien conocido.
- C.- Tipificación de las neoplasias indiferenciadas basándonos en los rasgos ultraestructurales considerados característicos de los distintos grupos tumorales.
- D.- Comparación de nuestros hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL Y METODOS.

I.- MATERIAL.

- A.- Casufstica general.
- B.- Procedencia de los tumores.

II.- PROCESO DEL TEJIDO PARA ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL.

- A.- Fijación. Deshidratación. Inclusión.
- B.- Cortes de control. Cortes finos.
- C.- Tinción de las rejillas.
- D.- Microscopio electrónico. Fotografía.

III.- METODO DE EVALUACION DE LAS DISTINTAS ESTRUCTURAS CELULARES.

## I.- MATERIAL.

### A.- Casuística.

El número de tumores incluidos, por criterios microscópicos ópticos, en el plan de estudio ultraestructural de los TPB fue de 326. De estos, 25 correspondieron a recidivas tumorales, por lo que el número real de casos estudiados ha sido de 301. Siguiendo la nomenclatura de la clasificación de la OMS ( 1969 )<sup>290</sup>, se expresan a continuación el número de casos de cada grupo tumoral, indicando como referencia el número de la inclusión en el Laboratorio de Microscopia Electrónica. Solo se mencionan de la clasificación de la OMS, aquellos grupos tumorales que están representados en nuestra casuística. Las entidades tumorales de partes blandas descritas posteriormente a la clasificación de la OMS, se citan sin número de orden al final de cada grupo tumoral relacionado con las mismas.

### I.- TUMORES Y LESIONES PSEUDOTUMORALES DEL TEJIDO FIBROSO.

#### A.- Fibromas.

1.- Fibroma duro. ( 1 caso ).

(1):2678.

3.- Dermatofibroma. Histiocitoma. ( 10 casos ).

(1):NU7800; (2):NU7061; (3):855; (4):1228; (5):1783; (6):2144;  
(7):2568; (8):647; (9):3359; (10):3514.

#### B.- Fibromatosis.

1.- Fibromatosis cicatricial. ( 1 caso ).

(1):2519.

3.- Fascitis nodular. ( 1 caso ).

(1):NU6677.

7.- Fibromatosis palmar. ( 11 casos ).

(1):1140; (2):1210; (3):1425; (4):2177; (5):2264; (6):2320;  
(7):2602; (8):2725; (9):2726; (10):2776; (11):2682.

8.- Fibroma aponeurótico juvenil. ( 1 caso ).

(1):2550.

11.- Fibromatosis abdominal. Desmoide abdominal. ( 4 casos ).

(1):1451; (2):1468; (3):3095; (4):3516.

12.- Fibromatosis agresiva. Desmoide extraabdominal. ( 4 casos ).

(1):996; (2):1714; (3):1885; (4):3369.

14.- Fascitis proliferativa. ( 1 caso ).

(1):416.

C.- Dermatofibrosarcoma protuberans. ( 8 casos ).

(1):NU5450; (2):2456; (3):2485; (4):3001; (5):3234; (6):3456;  
(7):3519; (8):3191.

D.- Fibrosarcoma. ( 3 casos ).

(1):NU7673; (2):712; (3):3299.

E.- Mixofibrosarcoma. ( 1 caso ).

(1):2800.

## II.- TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSO.

A.- Benignos.

1.- Lipoma. ( 2 casos ).

(1):489; (2):1037.

4.- Angiomiolipoma. ( 1 caso ).

(1):1241.

8.- Lipoma fusocelular. ( 1 caso ).

(1):2237.

B.- Malignos.

1.- Liposarcoma. ( 12 casos ).

a.- Predominantemente bien diferenciado.

(1):807; (2):1076; (3):1388; (4):2838.

b.- Predominantemente mixoide.

(1):NU7563; (2):494; (3):1279; (4):2541; (5):3434.

d.- Predominantemente pleomórfico.

(1):1724; (2):3108.

e.- Tipo mixto.

(1):517.

III.- TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR.

A.- Musculo liso.

1.- Benignos.

a.- Leiomioma. ( 11 casos ).

(1):390; (2):1300; (3):1472; (4):1580; (5):1610; (6):598;

(7):2785; (8):3183; (9):2563; (10):3325; (11):3196.

b.- Angiomioma. ( 2 casos ).

(1):984; (2):1782.

c.- Leiomioma epitelioides. ( 7 casos ).

(1):NU7013; (2):350; (3):475; (4):2386; (5):3012; (6):3059;

(7):3167.

2.- Malignos.

a.- Leiomiomasarcoma. ( 20 casos ).

(1):383; (2):442; (3):471; (4):493; (5):638; (6):681; (7):938;

(8):1287; (9):1573; (10):1635; (11):2468; (12):1780; (13):2465;

(14):2543; (15):693; (16):2962; (17):3074; (18):3487;  
(19):3159; (20):3531.

**B.- Musculo estriado.**

**1.- Benignos.**

a.- Rabdomioma adulto. ( 1 caso ).

(1):NU8110.

**2.- Malignos.**

a.- Rabdomyosarcoma. ( 14 casos ).

- Embrionario.

(1):840; (2):1246; (3):1422; (4):3433; (5):3279.

- Alveolar.

(1):NU8108; (2):357; (3):839; (4):1177; (5):1308; (6):1548.

-Pleomorfico.

(1):NU6879; (2):2991.

**IV.- TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS.**

**A.- Benignos.**

1.- Hemangioma. ( 4 casos ).

b.- Hemangioma capilar.

(1):525; (2):1051; (3):3479.

c.- Hemangioma cavernoso.

(1):3349.

2.- Hemangioma intramuscular. ( 1 caso ).

(1):1298.

5.- Hemangiopericitoma benigno. ( 5 casos ).

(1):462; (2):1408; (3):1589; (4):2255; (5):2371.

6.- Tumor glómico. ( 5 casos ).

(1):2114; (2):2375; (3):1160; (4):521; (5):3181.

8.- Hemangioma tipo tejido de granulación. ( 1 caso ).

(1):2803.

9.- Hemangioendoteloma intravascular vegetante de Masson. ( 4 casos ).

(1):443; (2):1610; (3):1671; (4):2674.

B.- Malignos.

1.- Hemangioendoteloma maligno. Angiosarcoma ( 6 casos ).

(1):NU5428; (2):NU3811; (3):1445; (4):1709; (5):2022; (6):2145.

2.- Hemangiopericitoma maligno. ( 1 caso ).

(1):NU8025.

V.- TUMORES DE LOS VASOS LINFATICOS.

A.- Benignos.

1.- Linfangioma.

b.- Cavernoso. ( 3 casos ).

(1):2957; (2):3319; (3):3179.

VI.- TUMORES DEL TEJIDO SINOVIAL.

A.- Malignos.

1.- Sarcoma sinovial. ( 7 casos ).

a.- Bifásico.

(1):NU9562; (2):3665.

b.- Monofásico.

(1):1965; (2):2350; (3):2261; (4):3000; (5):3007.

VII.- TUMORES DEL TEJIDO MESOTELIAL.

B.- Malignos. ( 9 casos ).

1.- Predominantemente epitelioide.

(1):1280; (2):961; (3):2565; (4):3518; (5):3596.

2.- Predominantemente fibroso.

(1):298; (2):699.

3.- Bifásico.

(1):958; (2):

VIII.- TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.

A.- Benignos.

1.- Neuroma traumático. ( 1 caso ).

(1):3524.

2.- Neurofibroma. ( 7 casos ).

(1):NU7350; (2):NU7407; (3):NU7763; (4):NU8010; (5):1466;

(6):2802; (7):3062.

3.- Schwannoma. Neurilemmoma. ( 23 casos ).

(1):NU6987; (2):NU7080; (3):NU7319; (4):NU7743; (5):NU8030;

(6):NU8131; (7):618; (8):744; (9):1575; (10):1879; (11):1966;

(12):2072; (13):2770; (14):2641; (15):894; (16):1717;(17):1935;

(18):1944; (19):2891; (20):3282; (21):3198; (22):3651;

(23):

4.- Neurofibromatosis de von Recklinghausen. ( 3 casos ).

(1):NU6990; (2):NU7719; (3):511.

B.- Malignos.

1.- Schwannoma maligno. ( 3 casos ).

(1):NU6976; (2):2629; (3):3527.

IX.- TUMORES DE LOS GANGLIOS SIMPATICOS.

A.- Benignos.

1.- Ganglioneuroma. ( 3 casos ).

(1):NU8201; (2):3391; (3):3430.

B.- Malignos.

1.- Neuroblastoma. ( 3 casos ).

(1):497; (2):2125; (3):3430.

2.- Ganglioneuroblastoma. ( 2 casos ).

(1):2754; (2):3297.

X.- TUMORES DE LOS PARAGANGLIOS.

A.- Feocromocitoma. ( 5 casos ).

1.- Benigno.

(1):227; (2):1757; (3):1898; (4):2349; (5):3733.

B.- Quemodectoma. ( 2 casos ).

1.- Benigno.

(1):2409; (2):0V93.

C.- Paraganglioma. Inclasificado. ( 2 casos ).

(1):1624; (2):2773.

XII.- TUMORES DE LAS ESTRUCTURAS EMBRIONARIAS VESTIGIALES.

A.- Benigno.

1.- Cordoma. ( 2 casos ).

(1):NU6455; (2):2446.

XIII.- TUMORES DE POSIBLE ORIGEN EN LAS CELULAS GERMINALES EXTRA  
GONADALES.

B.- Maligno.

1.- Seminoma. ( 2 casos ).

(1):426; (2):2759.

XIV.- TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.

A.- Benignos.

1.- Tumor de celulas granulares. ( 3 casos ).

(1):NU3988; (2):1569; (3):2799.

2.- Condroma de partes blandas. ( 1 caso ).

(1):1450.

6.- Tumor adenomatoide del tracto genital.( 1 caso ).

(1):EV74131.

7.- Mixoma.( 1 caso. ).

(1):747.

8.- Progonoma melanotico. ( 1 caso ).

(1):1207.

B.- Malignos.

1.- Sarcoma alveolar de partes blandas. ( 1 caso ).

(1):NU9168.

3.- Condrosarcoma de partes blandas. ( 3 casos ).

(1):1557; (2):2651; (3):2616.

6.- Fibrohistiocitoma maligno. ( 7 casos ).

(1):NU8122; (2):NU8161; (3):1367; (4):1880; (5):275; (6):1411;

(7):1335.

7.- Sarcoma de Kaposi. ( 11 casos ).

(1):1042; (2):1353; (3):1831; (4):2090; (5):2114; (6):2495;  
(7):2531; (8):2631; (9):3411; (10):3169; (11):0V296.

8.- Sarcoma de células claras. ( 2 casos ).

(1):229; (2):2372.

9.- Sarcoma de Ewing. ( 19 casos ).

(1):1174; (2):2041; (3):2405; (4):2410; (5):2617; (6):NU7222;  
(7):1013; (8):1840; (9):2444; (10):2643; (11):2646; (12):3097;  
(13):3130; (14):3233; (15):3327; (16):3424; (17):3707;  
(18):3828; (19):3889.

XV.- LESIONES NO NEOPLASICAS O CUESTIONABLEMENTE NEOPLASICAS.

A.- Grupo xantoma.

3.- Xantogranuloma juvenil. ( 3 casos ).

(1):1827; (2):3080; (3):1877.

5.- Tenosinovitis nodulovelloso pigmentada. Tumor de células gigantes de las vainas tendinosas. ( 9 casos ).

(1):1290; (2):1064; (3):2221; (4):0909; (5):2663; (6):2257;  
(7):2632; (8):3038; (9):3184.

XVI.- TUMORES NO CLASIFICADOS. ( 10 casos ).

(1):814; (2):1203; (3):1406; (4):1841; (5):2355; (6):2373;  
(7):2820; (8):2995; (9):NU 8071; (10):NU 6201.

OTROS TUMORES INICIALMENTE INCLUIDOS EN LA CASUISTICA. ( 8 casos ).

(1): 902 ; (2): 444 ; (3): 2268; (4):2246; (5):2503; (6):2960;  
(7):2927; (8):3694.

#### B.- Procedencia de los tumores.

La gran mayoría de los casos ( 288 ) han sido procesados y estudiados personalmente en el Laboratorio de Microscopia Electrónica de la Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social " 1<sup>o</sup> de Octubre " ( Madrid ). Los restantes 38 tumores fueron estudiados también personalmente por el autor durante el periodo de residencia en el Departamento de Anatomía Patológica de Northwestern University ( Chicago, U.S.A. ); los números correspondientes a estos últimos casos, están precedidos en la casuística por las siglas NU.

Los casos estudiados en la Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social " 1<sup>o</sup> de Octubre ", procedían de la propia institución ( 269 casos ) o fueron remitidos ( 19 casos ) para estudio ultraestructural de otros hospitales.

El periodo de estudio ha estado comprendido entre Junio del año 1974 y Junio del año 1976 ( Northwestern University ), y entre Enero del año 1977 y Octubre del año 1980 ( C. S. S. S. " 1<sup>o</sup> de Octubre " ), ocupando por tanto un espacio de seis años.

Los casos seleccionados para estudio ultraestructural fueron escogidos con dos fines; en primer lugar, obtener una representación amplia de los TPB; y en segundo término, insistir sobre los tumores malignos, fundamentalmente aquellos con problemas de clasificación histogenética. De ello se deriva, que la casuística presentada no es representativa, desde el punto de vista estadístico, de la incidencia real de los TPB.

Otro dato a señalar, es que se han incluido de modo excepcional casos que aunque son tumores mesenquimales, no están dentro del concepto

de TPB en sentido estricto, como algunos ejemplos de sarcomas de Ewing oseos, fibrohistiocitomas malignos oseos, y leiomiomas viscerales. Estos casos se incluyeron en el presente trabajo en orden a completar los resultados en tumores con patrones histológicos idénticos independientemente de la localización.

## II.- PROCESO DEL TEJIDO PARA ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL.

### A.- Fijación. Deshidratación. Inclusión.

#### 1.- Fijación.

El tejido, obtenido en fresco, se talló inmediatamente en bloques de  $1\text{mm}^3$  y se introdujo en el fijador conservado en nevera a  $4^{\circ}\text{C}$ . Las soluciones fijadoras utilizadas variaron a lo largo del periodo en que se desarrolló el estudio. La mayoría de los casos se fijaron en la solución modificada de Karnovsky<sup>561,563</sup>, cuya preparación se expone a continuación:

Metodo de Karnovsky con paraformaldehido-glutaraldehido.

Solucion A:

- 1<sup>o</sup>.- Se disuelven 20 gramos de paraformaldehido en polvo en 250 cc. de agua destilada calentada a  $60^{\circ} - 70^{\circ}\text{C}$ , agitando continuamente.
- 2<sup>o</sup>.- Se añaden varias gotas de hidróxido sódico 1N hasta que la solución pierda su aspecto lechoso y se haga transparente,
- 3<sup>o</sup>.- Se enfria la solución y se añaden 50cc. de glutaraldehido al 50%, agitando continuamente.
- 4<sup>o</sup>.- Se ajusta el volumen hasta 500cc., añadiendo cacodilato sódico 0,2M de pH 7,4-7,6; agitar continuamente.

5<sup>o</sup>.- Añadir 250 mgr. de cloruro cálcico.

Solución B:

Tampón de cacodilato sódico 0,1M de pH 7,4 ( 10,7 gramos de cacodilato sódico en 500cc. de agua destilada ).

Solución fijadora: 500cc. de solución A , mas 500cc. de solución B.

Ajustar el pH final a 7,4.

Lavados en solución tampón.

Después de 3 a 5 horas de permanencia del tejido en la solución fijadora a 4<sup>o</sup>C, se realizaron al menos dos cambios en la solución tampón de cacodilato sódico 0,1M.

Soluciones tampón:

Tampón de cacodilato sódico 0,1M, pH ajustado a 7,4.

- 10,7 gr. de cacodilato sódico.

- 500cc. de agua destilada.

Tampón de cacodilato sódico 0,2M, pH ajustado a 7,4.

- 21,4 gr. de cacodilato sódico.

- 500cc. de agua destilada.

Los casos estudiados en Northwestern University fueron fijados siguiendo otros procedimientos:

- Glutaraldehído al 2% en tampón de cacodilato 0.2M.

- Glutaraldehído al 2% en tampón fosfato de Sorensen.

En aquellos casos en que se estudio material previamente fijado en formol<sup>129</sup>, los bloques del tejido fijados en formol se tallaron en fragmentos de 1mm<sup>3</sup> y se pasaron directamente a la solución tampón, efectuándose un lavado intensivo de los mismos.

En el laboratorio general del Departamento de Anatomía Patológica de la C. S. S. S. " 1<sup>o</sup> de Octubre, se utiliza de modo rutinario una solución de formol tamponada para el estudio microscópico óptico. El método de Carson ( 1973 )<sup>150</sup>, es el que mejor resultado ha proporcionado desde el punto de vista de la preservación ultraestructural.

#### Postfijación.

Después de los lavados en la solución tampon se efectuó la postfijación con tetraóxido de osmio. Este paso es de una hora de duración.

Solución de postfijación:

- 1<sup>o</sup>.- Se disuelve 1 gr. de tetraóxido de osmio en 48cc. de agua deionizada en un frasco de color topacio.
- 2<sup>o</sup>.- Se añaden, mezclando cuidadosamente, los siguientes productos:
  - 20cc. de solución tampon de cacodilato sódico 0,2M.
  - 8,4cc. de agua destilada.
  - 2 gr. de sucrosa.
  - 1,6 gr. de cloruro cálcico 0,5M.
- 3<sup>o</sup>.- Se guarda en refrigerador en botella bien cerrada y se esperan 24-48 horas antes de utilizar.

Debido al carácter irritativo de esta solución, el trabajo con la misma se realizó debajo de una campana de aspiración.

#### 2.- Deshidratación.

Con posterioridad a la postfijación con tetraóxido de osmio se pasan los bloques de tejido por el tampon de cacodilato 0,1M durante 10 minutos. A continuación se procede a la deshidratación del tejido por medio de pases sucesivos por una escala de etanol en concentraciones progresivas, según la siguiente pauta:

- 1<sup>o</sup>.- Etanol al 70% .....15 minutos.
- 2<sup>o</sup>.- Etanol al 80% .....15 minutos.
- 3<sup>o</sup>.- Etanol al 95% .....15 minutos.
- 4<sup>o</sup>.- Etanol al 100% .....15 minutos.
- 5<sup>o</sup>.- Etanol al 100% .....15 minutos.

Sustitución. Impregnación.

A continuación de la deshidratación, se sustituye el etanol al 100% por óxido de propileno, por medio de dos pases de los bloques de tejido a través de óxido de propileno, siendo cada pase de 20 minutos.

Posteriormente se sustituye el óxido de propileno del segundo lavado por una solución a partes iguales de óxido de propileno y mezcla completa de resina con acelerador. El tejido permanece en esta solución durante una hora, procediéndose a continuación con la inclusión.

3.- Inclusión.

Se ha utilizado el método de Luft ( 1961 )<sup>686</sup> de inclusión en Epon 812.

Reactivos: Epon - 812..... Resina.

D.D.S.A. ( anhídrido dodecenil succínico ).... Endurecedor.

M.N.A. ( anhídrido metil nadic ) ..... Endurecedor.

D.M.P. 30 ( tridimetil aminometil fenol ) .... Acelerador.

Soluciones madre:(A).- Epon 812 ( 31cc. ) y D.D.S.A. ( 50cc. ).

(B).- Epon 812 ( 50cc. ) y MNA ( 45 cc. ).

Mezcla completa utilizada para la inclusión:

(A) ( 6 cc. ) + (B) ( 4 cc. ) + DMP 30 ( 0,15 - 0,2 cc. ).

Tanto las soluciones madre, como la mezcla completa de resina necesitan una agitación prolongada para conseguir la mayor homogeneización posible. Ya con agitadores magnéticos como con batidoras especiales para resinas.

En el Laboratorio de Microscopia Electrónica de la C. S. S. S. " 1<sup>o</sup> de Octubre " se practica el proceso de los tejidos remitidos para estudio ultraestructural una vez a la semana. Siguiendose la siguiente pauta de batido de la resina, paso que creemos fundamental para la obtención de una calidad óptima en la preservación estructural del tejido:

- 8 horas: se colocan en dos agitadores magnéticos diferentes las soluciones madre A y B, que se someten a un batido continuo.
- 12 horas: se mezclan A y B en un solo recipiente y se continua batiendo en un agitador magnético.
- 13 horas: a la mezcla de A y B se le añade la proporción correspondiente de DMP 30, se continua la agitación.
- 15 horas: se extrae, de la mezcla completa de resina, la cantidad necesaria para el proceso de impregnación.
- 16 horas: se detiene el batido de la mezcla completa de resina, y se procede a la inclusión propiamente dicha.

De modo paralelo a la preparación de la resina, de las 11 a las 15 horas, se efectúan las operaciones de postfijación, deshidratación y sustitución.

Una vez preparada la mezcla completa de resina, se llenan las capsulas de plástico o de gelatina, y se pasan los bloques de tejido de la solución de impregnación al fondo de dichas capsulas.

La polimerización de la resina se realiza en estufa, en tres pasos de 12 horas, con temperaturas de 35<sup>o</sup>C, 50<sup>o</sup>C, y 60<sup>o</sup>C respectivamente. Finalizada la incubación en la estufa, los bloques de resina están listos para el corte en dos o tres horas.

B.- Cortes de control. Cortes finos.

El tallado de los bloques de resina se ha realizado en un microscopio estereoscópico Leitz, o directamente en los ultramicrotomos LKB III ( C. S. S. S. " 1º de Octubre " ) y Reichert OmU2 ( Northwestern University ).

Los cortes de control de 1 micra de grosor se efectuaron en los ultramicrotomos antes citados. Para su examen, se tiñeron con una solución de azul de toluidina.

Solución de azul de toluidina:

- Reactivos: - Borato sódico .....2gr.
- Azul de toluidina.....1,5 gr.
- Agua destilada .....100 cc.

Preparación: Se disuelve primero el borato en agua destilada y a continuación se añaden los 1,5 gr. de azul de toluidina, se agita y puede utilizarse a partir del día siguiente. La técnica se realiza dejando caer una gota de la solución de azul de toluidina ( previamente filtrada ) sobre el corte de control, los portas con los cortes y la gota de azul de toluidina se colocan en estufa a 60º - 70º, hasta que se forme cerco seco. A continuación se procede al lavado con agua corriente, deshidratación, y se cubre la preparación por los medios usuales.

Una vez seleccionadas, en el corte de control, la zona a estudiar, se procede al retallado del bloque, circunscribiendo la zona delimitada. Los cortes finos se practicaron con los ultramicrotomos antes indicados. Se utilizaron para ello cuchillas de diamante DuPont ( Northwestern University ) y cuchillas de vidrio LKB y de diamante Referi ( C. S. S. S. " 1º de Octubre ). Los cortes finos eran recogidos de los pozillos de dichas cu-

llas por medio de contacto con rejillas de cobre LKB sin cubrir.

C.- Tinción de las rejillas.

La técnica utilizada consta de cuatro pasos:

- 1<sup>o</sup>.- Tinción, por flotación de las rejillas, en solución acuosa saturada de acetato de uranilo, durante 30 minutos, en estufa a 60<sup>o</sup>C.
- 2<sup>o</sup>.- Lavado por flotación en agua destilada ( 5 - 10 minutos ).
- 3<sup>o</sup>.- Tinción, por flotación, en una solución de citrato de plomo, durante 3 - 5 minutos.
- 4<sup>o</sup>.- Lavado por flotación en agua destilada durante 10 minutos.

Las soluciones saturadas de acetato de uranilo se prepararon en el momento de su uso; se obtenían añadiendo 1 - 2 gr. de acetato de uranilo a 50cc. de agua destilada, agitando dicha solución, durante 10 minutos a 60 - 70<sup>o</sup>C. La solución así preparada debe filtrarse antes de ser utilizada. Las rejillas se tiñen por flotación en pequeños pocillos que contienen la solución saturada de acetato de uranilo. El tiempo de tinción fue de 30 minutos en estufa a 60<sup>o</sup>C.

Después del lavado en agua destilada se procede a la tinción con citrato de plomo. La técnica utilizada ha sido la de Reynolds ( 1963 )<sup>944</sup>:

1<sup>o</sup>.- Mezclar:

- Nitrato de plomo .....1,33 gr.
- Citrato sódico .....1,76 gr.
- Agua destilada .....30 cc.

2<sup>o</sup>.- Agitar;

- 1 minuto de modo continuo.
- Reposar durante 30 minutos, con agitación intermitente.

3<sup>o</sup>.- Se añaden a continuación:

- Hidróxido sódico 1 N .....8 cc.

- Agua destilada hasta un total de .....50 cc.
- Mezclar, agitando, hasta que se aclare la solución.

4<sup>o</sup>.- Ajustar el pH a  $12 \pm 0,1$ .

Se espera 24 horas antes de utilizarla, y se centrifuga inmediatamente antes de realizar la técnica. La tinción se efectuó en gotas de citrato de plomo colocadas sobre un vidrio de reloj, depositando sobre ellas las rejillas de modo que la cara con los cortes finos fuese la expuesta a la solución. Los vidrios de reloj se cubrían con placas de Petri invertidas para evitar en lo posible la precipitación de las sales de plomo:

#### D.- Microscopio electrónico. Fotografía.

Se utilizaron durante el desarrollo del trabajo tres modelos:

- Siemens Elmiskop 101 ..... ( Northwestern University ).
- Philips 300 ..... " " .
- Hitachi HU 12A ..... ( C. S. S. S. " 1<sup>o</sup> de Octubre " ).

Con los dos primeros modelos se trabajó con una diferencia de potencial de 60 Kv; en el tercer modelo, con 75 Kv. y una corriente de filamento de 20 microA.

Las fotografías se realizaron con películas Kodak de 9 x 12 cm. . El papel utilizado fue la escala Agfa Brovira, en hojas de 18 x 24 cm. y 12 x 18 cm.. El paso de negativo a papel se efectuó con una ampliadora Leitz Phocomath III.

El revelado y fijado de los negativos y papel se hizo según normas standard de la casa Kodak.

### III.- METODO DE EVALUACION DE LAS DISTINTAS ESTRUCTURAS CELULARES.

En cada caso se valoraron una serie de parámetros morfológicos, examinándose en todos los tumores de una forma sistemática la forma celular, el tamaño, las características nucleares y citoplásmicas, así como las especializaciones de la superficie celular.

Este estudio detallado se hizo para obtener los parámetros morfológicos comunes a cada grupo tumoral, para después ser utilizados desde el punto de vista diagnóstico. Biólogos celulares, como Bernhard ( 1958 )<sup>92</sup> aludían a este análisis morfológico detallado con las siguientes palabras: " es muy deseable el realizar, independientemente de su etiología, una descripción sistemática de los tumores humanos.... ".

Con este fin, se examinaron individualmente todos estos parámetros morfológicos en los TPB aquí considerados:

- A.- Patrón arquitectural.
- B.- Forma celular.
- C.- Tamaño celular.
- D.- Núcleo.
  - 1.- Forma.
  - 2.- Envoltura nuclear.
  - 3.- Cromatina.
  - 4.- Nucleolo.
  - 5.- Inclusiones nucleares.
- E.- Citoplasma.
  - 1.- Mitocondrias.
  - 2.- Reticulo endoplásmico rugoso ( RER ).
  - 3.- Reticulo endoplásmico liso ( REL ).
  - 4.- Aparato de Golgi.

- 5.- Lisosomas.
- 6.- Filamentos.
- 7.- Microtúbulos.
- 8.- Inclusiones.
  - a.- Glucógeno.
  - b.- Lípidos.
  - c.- Otras.
- 9.- Organelas especiales.
  - a.- Melanina.
  - b.- Cuerpos de Weibel-Palade.
- 10.- Otros hallazgos.
- F.- Especializaciones de la superficie celular.
  - 1.- Microvellosidades. Procesos celulares.
  - 2.- Pinocitosis.
  - 3.- Uniones intercelulares.
  - 4.- Lámina basal.
- G.- Espacio extracelular.
- H.- Tipo celular responsable de la lesión.

La expresión de los resultados se hará siguiendo esta tabla, de modo descriptivo y semicuantitativo. Se utilizarán términos geométricos o comparativos cuando se trate de describir una configuración determinada; y un sistema subjetivo de - a +++ para tratar de cuantificar la presencia de ciertas organelas o el desarrollo de estructuras intra o extracelulares. Como se verá mas adelante, el valor - es difícil de adjudicar en este aná-

lisis, ya que prácticamente todas las células presentan en mayor o menor cantidad las mismas organelas citoplásmicas. Por todo ello, el valor - se utilizará para expresar la ausencia de algún rasgo específico de otro tipo celular o para realzar el escaso desarrollo de ciertas estructuras comúnmente presentes en otros tipos celulares.

Finalmente, aquellos atributos considerados como parámetros ultraestructurales de valor histogenético, y por tanto de valor práctico en el diagnóstico diferencial de los tumores mesenquimales, irán indicados con un asterisco ( \* ) en el lado izquierdo de cada tabla.

RESULTADOS

RESULTADOS.

1º. INTRODUCCION.

2º. EXPOSICION DE LOS RESULTADOS.

- I.- TUMORES DEL TEJIDO FIBROSO.
- II.- TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSEO.
- III.- TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR.
- IV.- TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS.
- V.- TUMORES DE LOS VASOS LINFATICOS.
- VI.- TUMORES DEL TEJIDO SINOVIAL.
- VII.- TUMORES DEL TEJIDO MESOTELIAL.
- VIII.- TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.
- IX.- TUMORES DE LOS GANGLIOS SIMPATICOS.
- X.- TUMORES DE LAS ESTRUCTURAS PARAGANGLIONARES.
- XI.- TUMORES DEL MESENQUIMA MULTIPOTENCIAL.
- XII.- TUMORES DE ESTRUCTURAS EMBRIONARIAS VESTIGIALES.
- XIII.- TUMORES DE ORIGEN GERMINAL EXTRAGONADAL.
- XIV.- TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.
- XV.- LESIONES NO NEOPLASICAS O CUESTIONABLEMENTE NEOPLASICAS.

## RESULTADOS. 1º. INTRODUCCION.

La exposición de los resultados se hará siguiendo el orden establecido en la clasificación de la OMS<sup>290</sup>, deteniéndonos de modo especial en aquellos tumores que han sido incluidos en esta casuística.

El estudio de cada grupo tumoral comenzará con una descripción general de las características estructurales y citológicas examinadas con el microscopio electrónico, siguiendo el orden de los parámetros morfológicos presentados en el apartado de material y métodos.

La descripción hará especial mención de los rasgos específicos de cada tumor, y de aquellas características citológicas que sin ser específicas son útiles, consideradas en su conjunto, para el reconocimiento histogenético de la lesión.

Finalmente, se presentarán los hallazgos excepcionales y se intentará una interpretación de los mismos.

De modo resumido, para cada grupo tumoral, se recogerán estas descripciones en una tabla de valoración descriptiva y semicuantitativa de los distintos parámetros morfológicos ultraestructurales evaluados. Los tumores estarán indicados por la numeración utilizada en la clasificación y subdivisiones del fascículo de la OMS sobre tumores de partes blandas. Las características más típicas de cada grupo tumoral se indicarán con uno o dos asteriscos, indicando menor o mayor especificidad, quedando sin marcar aquellos rasgos inespecíficos.

## RESULTADOS. 2º. EXPOSICION DE LOS RESULTADOS.

### I.- TUMORES DEL TEJIDO FIBROSO.

#### I-A1.- Fibroma duro.

A efectos comparativos con los demás tumores del tejido fibroso se incluyó un caso de fibroma pediculado del dorso de un varón de 49 años. Las células tumorales eran fusiformes y estrelladas. Los núcleos, de forma oval, contenían cromatina finamente granular y nucleolos inconspicuos.

Los citoplasmas son amplios, con escaso número de mitocondrias y gran desarrollo del RER, que se dispone en pilas paralelas de cisternas; estas son aplanadas y contienen moderada cantidad de material granular. El complejo de Golgi es poco prominente, y los otros rasgos citoplásmicos como: lisosomas, inclusiones lipídicas y glucogénicas son poco manifiestas. De modo ocasional, algunas células tumorales muestran haces de filamentos citoplásmicos finos ( 50 Å ) asociados a pequeños cuerpos densos, por lo que recuerdan a miofibroblastos.

Las especializaciones de superficie están poco desarrolladas, no existe lámina basal ni uniones intercelulares. Solamente, de modo ocasional, se aprecian algunas vesículas pinocitóticas.

El espacio extracelular es muy amplio, y está ocupado por haces compactos de fibras colágenas, las cuales tienen un diámetro medio de 750 Å. Las fibras colágenas muestran la estriación transversal característica del colágeno nativo ( periodo de 600 a 650 Å ).

El elemento celular predominante es el fibroblasto. Dichas células muestran rasgos de escasa actividad secretora y pocos signos de capacidad proliferativa y contráctil ( miofibroblastos ), todo ello indica que se trata de una lesión constituida por fibroblastos quiescentes.

I-A3.- Dermatofibroma. Histiocitoma.

Se estudiaron 10 tumores pertenecientes a este grupo. El patrón arquitectural y la forma celular de estos tumores muestran ciertas variaciones. Se pueden establecer dos amplios subgrupos: el dermatofibroma ( tipo angio- ma esclerosante ) ( 5 casos: I-A3 (1), (2), (4), (7) y (8) ); y el dermato- fibroma ( tipo fibrohistiocitoma ) ( 5 casos: I-A3 (3), (5), (6), (9) y (10) ). Esta división se basa en el tipo celular predominante y en la disposición arquitectural de los elementos celulares.

En ambos grupos las células son fusiformes; sin embargo, en el primer grupo se asocian en pequeños nidos rodeados por una lámina basal ( Figu- ra 1 ), observándose uniones intercelulares ( Figura 2 ). Por otra parte, en el segundo grupo las células tumorales forman haces entrecruzados sin presencia de lámina basal ni de uniones intercelulares bien desarrolladas. De hecho, los nidos del primer subgrupo son yemas capilares sólidas ( Figu- ras 1 y 2 ), en las que con frecuencia se constituye una luz central. Los haces entrecruzados del segundo subgrupo tumoral están formados por elemen- tos de estirpe fibroblástica e histiocitaria ( Figura 3 ).

Las células de ambos subgrupos presentan rasgos ultraestructurales nucleares semejantes. Los núcleos son ovoides o fusiformes, con envoltura nuclear no ondulada o suavemente escotada. En el caso I-A3,4 la lámina fi- brosa nuclear es muy prominente. La cromatina contiene una proporción seme- jante de hetero y eucromatina. Los nucleolos son de tamaño pequeño o mediano y se presentan entre el 30 y el 50% de las secciones nucleares.

El número y distribución de las mitocondrias, y el desarrollo del re- tículo endoplásmico liso y del aparato de Golgi es similar en ambos subgru- pos. Los filamentos citoplásmicos son especialmente abundantes en algunos de los casos de la variedad angio- ma esclerosante. En algunos casos, los

filamentos citoplásmicos se asocian a cuerpos densos. Las diferencias fundamentales residen en el gran desarrollo del RER y en la presencia de vacuolas lipídicas rodeadas por membrana en el segundo subgrupo. En el primer subgrupo se observa como rasgos típico la existencia de cuerpos cilíndricos tubulados en el citoplasma de las células que forman los nidos y las yemas capilares sólidas; estas formaciones son idénticas a los cuerpos de Weibel-Palade ( 1964 )<sup>1222</sup> ( Figura 4 ).

Las especializaciones de superficie establecen otras diferenciaciones morfológicas entre los dos tipos de lesiones. En la subvariedad angioma esclerosante se observan numerosas vesículas de pinocitosis y desarrollo de lámina basal. Como se indicó previamente, todas estas especializaciones corresponden a las zonas de yemas capilares sólidas.

En el caso I-A3,1 existen masas fibrilares longitudinales, con estriación transversal producida por la alternancia de bandas claras y oscuras; dichas masas fibrilares estaban en el interior de una cisterna en continuidad aparente con el RER ( Figura 5 ); la periodicidad de las estriaciones es de 780 Å. En los casos I-A3, 4 y 7 , se observan masas de este material en el espacio extracelular ( Figura 6 ); los periodos son de 870 y 935 Å. En los tres casos, así como en todas aquellas ocasiones en que a lo largo de este trabajo se cita este hallazgo, dicho material se identifica con " colágeno fibroso de largo espacio " ( " FLSC " ).

Consideramos a los casos del primer subgrupo ( Dermatofibroma, tipo angioma esclerosante ) constituido por células endoteliales ( presencia de: pinocitosis, lámina basal, uniones intercelulares, filamentos citoplásmicos y cuerpos de Weibel-Palade ), miofibroblastos ( células de hábito fibroblástico con filamentos citoplásmicos asociados a cuerpos densos ) ( Figura 7 ) y fibroblastos. En el segundo subgrupo ( Dermatofibroma, tipo fi-

po fibrohistiocitoma ) el elemento celular básico adopta distintos aspectos morfológicos, apreciándose células de hábito fibroblástico y miofibroblástico, así como elementos mesenquimales con rasgos fibroblásticos y gran riqueza de lisosomas y vacuolas lipídicas, adquiriendo por tanto características de tipo histiocitario.

DERMATOFIBROMA. HISTIOCITOMA.

	<u>I-A3,1</u>	<u>I-A3,2</u>	<u>I-A3,3</u>	<u>I-A3,4</u>	<u>I-A3,5</u>
Patron arquitectural.	Vascular	Vascular	Fascicular	Vascular	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Ondulada	Ondulada	Ondulada	Ondulada	Ondulada
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++	H++,E++
Nucleolo.	30%, P.	50%, P.	50%, M.	30%, M.	30%, M.
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	++	+	+
** RER.	++	++	++++	++	+++
REL.	-	-	-	-	-
Aparato de Golgi.	+++	+	+++	+++	+
Lisosomas.	+	++	+++	+	+
* Filamentos.	+++ ,CD	+++ ,CD	+	++	++ ,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-, L-	G-, L-	G-, L+++	G-, L-	G-, L++
Organelas especiales.	W-P +	W-P +	-	-	-
Otros hallazgos.	FLSC,780A	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	++	++	-	+	-
* Uniones.	++	++	-	+	-
* Lámina basal.	++	++	-	+	-
EEC.	Amplio CN	Amplio CN	Amplio CN	Amplio FLSC,870A	Escaso
Tipo celular.	E,MF,F	E,MF,F	F,MF,H	E,MF, F	E,MF,F

DERMATOFIBROMA. HISTIOCITOMA.

	<u>I-A3,6</u>	<u>I-A3,7</u>	<u>I-A3,8</u>	<u>I-A3,9</u>	<u>I-A3,10</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Vascular	Vascular	Fascicular	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Ondulada	Ondulada	Ondulada	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	25%,M.	40%,M.	50%,P.	50%,M.	40%,M.
Inclusiones nucleares.	-	Blebs	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	++	+	+
** RER.	++	++	+	+++	+++
REL.	-	-	-	-	-
Aparato de Golgi.	+	+	+	++	+
Lisomas.	+	+	+	++	+
* Filamentos.	++,CD	+++	+++	+	++
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-, L-	G-, L+	G-, L-	G-, L++	G-, L-
Organelas especiales.	-	W-P +	W-P +	Cilio	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	+	-	-
Pinocitosis.	+	++	+++	+	+
* Uniones.	-	++	++	+	-
* Lámina basal.	-	+++	+++	-	-
EEC.	Escaso	Amplio,CN FLSC, 935A	Amplio,CN	Moderado,CN	Escaso,CN
Tipo celular.	F,MF,H	E,MF,F	E,MF,F	F,MF,H	F,MF,H

### I-B.- Fibromatosis.

Están incluidos en este grupo 23 casos, que pertenecen a las siguientes subdivisiones: fibromatosis cicatricial ( 1 caso ), fascitis nodular ( 1 caso ), fibromatosis palmar ( 11 casos ), fibroma aponeurótico juvenil ( 1 caso ), fibromatosis abdominal ( 4 casos ), fibromatosis agresiva ( 4 casos ) y fascitis proliferativa ( 1 caso ); esta entidad descrita con posterioridad<sup>175</sup> a la clasificación de la OMS.

Todos estos casos muestran rasgos ópticos y ultraestructurales comunes que se describen de modo conjunto. El fibroma aponeurótico juvenil y la fascitis proliferativa presentan algunas peculiaridades que se mencionaran aparte.

La forma celular es de modo genérico fusiforme ( Figura 8 ), ocasionalmente estrellada. Los núcleos presentan asimismo configuración oval o fusiforme. Las envolturas nucleares son lisas o suavemente onduladas. De modo característico, y a diferencia de los dermatofibromas, los núcleos de las células proliferantes en las fibromatosis tienen abundante eucromatina. Los núcleos se observan en el 15-50% de las secciones nucleares y son de talla mediana o grande.

Mitocondrias, REL, y aparato de Golgi están poco desarrollados. El RER ( Figura 9 ) es muy abundante, encontrándose muchas cisternas, algunas de ellas dilatadas y conteniendo material granular que a veces se condensa en masas algodonosas densas. El segundo dato morfológico característico es la presencia de abundantes filamentos citoplásmicos de 50 a 70Å, que frecuentemente se asocian a cuerpos densos ( Figuras 8, 9 y 10 ). La existencia de filamentos citoplásmicos y cuerpos densos es común a todos los casos de fibromatosis. A los elementos celulares de hábito fibroblástico que poseen filamentos asociados a cuerpos densos se les denomina miofibroblas-

tos.

Dos tipos de inclusiones se encuentran en el citoplasma de las células proliferantes. Por una parte, gotas lipídicas rodeadas por membrana ( en ocho casos ); y en segundo lugar, un tipo de inclusión de gran interés, consistente en la presencia de masas de colágeno fibroso de largo espacio en las cisternas citoplásmicas de siete casos de fibromatosis ( Figura 11 )( 4 fibromatosis palmares, 2 fibromatosis agresivas, y un caso de fascitis proliferativa). Los periodos del " FLSC " oscilaron entre 625 y 2343 Å ( Figura 12 ). En uno de los casos además de la presencia intracelular de dicho material fibrilar estriado se pudo evidenciar su existencia en el espacio extracelular ( caso I-B7,4 ).

De modo característico, y a diferencia de los fibroblastos típicos, las células proliferantes en las fibromatosis, muestran especializaciones de superficie: moderada cantidad de vesículas de pinocitosis, ocasionales hemidesmosomas y desmosomas primitivos, así como desarrollo focal de lámina basal ( Figura 10 ). Todos estos signos morfológicos están habitualmente presentes en los miofibroblastos.

El espacio extracelular es amplio, con abundante formación de colágeno nativo. De modo ocasional las fibras de colágeno nativo se encuentran en el interior de los citoplasmas como consecuencia de un proceso de invaginación de la membrana celular ( Figura 13 ).

En cuanto al tipo celular responsable del proceso, no hay duda de que es fundamentalmente de naturaleza miofibroblástica.

Como ya se indicó al principio de la exposición de los resultados en las fibromatosis, dos entidades necesitan atención especial: el fibroma aponeurótico juvenil y la fascitis proliferativa.

El fibroma aponeurótico juvenil ( caso I-B8,1 ) está constituido por

células que con gran frecuencia adoptan una configuración estrellada. Las características citológicas son las descritas para todo el grupo de las fibromatosis. La diferencia fundamental reside en el espacio extracelular, el cual muestra al lado de haces de fibras de colágeno nativo, masas de fibras entrecruzadas sin la estriación transversal del colágeno nativo y de diámetro inferior, dichas fibrillas extracelulares corresponden a fibras de reticulina; a estas masas fibrilares se asocian masas de material fibrilo-granular, que corresponden a la representación ultraestructural de los proteoglicanos que constituyen la sustancia fundamental del tejido conectivo y fundamentalmente de la matriz del cartilago.

El caso de fascitis proliferativa estudiado ( I-B13,1 ) presenta los rasgos submicroscópicos de las fibromatosis. El interés de su estudio ultraestructural reside en la descripción de las células voluminosas que acompañan a la proliferación miofibroblástica, a dichas células voluminosas se las conoce como " células ganglionoides " por su gran semejanza a las neuronas de los ganglios simpáticos. El estudio ultraestructural de estas células demuestra que son miofibroblastos voluminosos, con grandes núcleos esferoides, abundante eucromatina y grandes nucleolos.

FIBROMATOSIS.

	<u>I-B1,1</u>	<u>I-B3,1</u>	<u>I-B7,1</u>	<u>I-B7,2</u>	<u>I-B7,3</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular Mixoide	Fascicular	Fascicular	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Ondulada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	E+++	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	40%,Gr	30%,Gr	15%,P.	30%,M.	50%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+	+	+
** RER.	++++	++++	+++	++	++++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	++	++
Lisosomas.	+	-	-	-	-
* Filamentos.	++,CD	++,CD	++,CD	+++,CD	+,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
** Otros hallazgos.	-	-	-	-	FLSC,625A
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	-	+	++	-
Uniones.	-	-	+,H	-	-
* Lámina basal.	+,Focal	-	+,Focal	-	-
* EEC.	Amplio CN	Amplio CN,Prot.	Amplio CN	Amplio CN	Amplio CN
Tipo celular.	F,MF	F,MF	MF	MF	F,MF

FIBROMATOSIS.

	<u>I-B7,4</u>	<u>I-B7,5</u>	<u>I-B7,6</u>	<u>I-B7,7</u>	<u>I-B7,8</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Ondulada	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	15%,Gr	20%,P.	40%,M.	40%,P.	25%,M.
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	++	+	+	+
** RER.	++	+++	+++	+++	+++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	++	+++	++
Lisomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	+++ <sub>CD</sub>	+++ <sub>CD</sub>	++ <sub>CD</sub>	+++ <sub>CD</sub>	+++ <sub>CD</sub>
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L+	G-,L+	G-,L+	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
** Otros hallazgos.	FLSC,926 <sup>A</sup>	FLSC,781 <sup>A</sup>	CN	FLSC,780 <sup>A</sup>	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	++	+	++	++	++
Uniones.	-	-	-	+,D	+,D
* Lámina basal.	+,Focal	-	+,Focal	++,Focal	+,Focal
* EEC.	Amplio,CN FLSC,781 <sup>A</sup>	Amplio CN	Amplio CN	Amplio CN	Amplio CN
Tipo celular.	MF	MF	MF	MF	MF

FIBROMATOSIS.

	<u>I-B7,9</u>	<u>I-B7,10</u>	<u>I-B7,11</u>	<u>I-B8,1</u>	<u>I-B11,1</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme Estrellada	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Ondulada	Escotada	Compleja	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	80%,M.	25%,M.	30%,Gr	40%,M.	50%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	++	+	+
** RER.	+++	+++	++++	++	++++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	++	++	+	+
Lisomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	+++ <sub>CD</sub>	+++ <sub>CD</sub>	+++ <sub>CD</sub>	+ <sub>CD</sub>	+++ <sub>CD</sub>
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L+	G++,L+	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
** Otros hallazgos.	-	-	FLSC,668 <sup>R</sup> CN	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	+	+	++	+	+
Uniones.	+,H	+,H	+,D	-	-
* Lámina basal.	+,Focal	+,Focal	+,Focal	+,Focal	+,Focal
* EEC.	Amplio CN	Amplio,CN FLSC,821 <sup>A</sup>	Amplio CN	Amplio,CN Prot.	Amplio CN
Tipo celular.	MF	MF	MF	MF,Condr.	MF

FIBROMATOSIS.

	<u>I-B11,2</u>	<u>I-B11,3</u>	<u>I-B11,4</u>	<u>I-B12,1</u>	<u>I-B12,2</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++	H++,E++
Nucleolo.	50%,Gr	30%,Gr	50%,Gr	30%,Gr	30%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+	+	+
** RER.	++++	++++	++++	++++	++++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	++	+	++
Lisomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	+++ <sub>CD</sub>	++ <sub>CD</sub>	++ <sub>CD</sub>	+ <sub>CD</sub>	+ <sub>CD</sub>
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
** Otros hallazgos.	-	-	-	-	FLSC,887 $\bar{A}$
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	+	+	+	-	-
Uniones.	+,H	-	-	+,D	+,D
* Lámina basal.	+,Focal	+,Focal	-	-	-
* EEC.	Amplio CN	Amplio CN	Amplio CN	Amplio CN	Amplio CN
Tipo celular.	MF	MF	MF	MF,F	MF,F

FIBROMATOSIS.

	<u>I-B12,3</u>	<u>I-B12,4</u>	<u>I-B14,1</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	No definido
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme Globoide
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme,Oval Multinucleacion
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	50%,Gr	60%,Gr	50%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	Bolsas nucleares	-
Mitocondrias	+	+	++
** RER.	++++	++++	++++
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	++	++	++
Lisosomas.	+	+	+
* Filamentos.	+,CD	+++ ,CD	+++ ,CD
Microtúbulos.	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L+	G-,L++
Organelas especiales.	-	-	-
** Otros hallazgos.	FLSC,2343 <sup>8</sup>	-	FLSC,812 <sup>8</sup>
Microvellosidades.	-	-	-
Pinocitosis.	++	++	-
Uniones.	+,D	+,D	-
* Lámina basal.	+,Focal	+,Focal	+,Focal
* EEC.	Amplio CN	Amplio CN	Amplio CN
Tipo celular.	MF,F	MF,F	MF,F

#### I-C.- Dermatofibrosarcoma protuberans.

El dermatofibrosarcoma protuberans ( 8 casos estudiados ) presenta unas características citológicas y estructurales homogéneas.

La típica disposición en remolino, molinete, rueda de carro o patrón estoriforme, tiene su traducción ultraestructural en la distribución radiada de los elementos celulares. El eje de cada remolino está proporcionado por un vaso o, en algunas ocasiones, por varias células globulosas y estrelladas (Figura 14 ).

Las células tumorales son fusiformes ( Figura 15 ), de gran longitud o estrelladas con complejas ramificaciones. Los núcleos son ovales o fusiformes y de modo constante presentan envolturas irregulares que producen frecuentes escotaduras profundas que condicionan la aparición de bolsitas nucleares ( " nuclear pockets " ) o bullas nucleares ( " nuclear blebs " ). La cromatina está constituida fundamentalmente por eucromatina. Los nucleolos se observan en el 15-45% de las secciones nucleares, y son de tamaño mediano o pequeño.

El citoplasma es relativamente pobre en organelas, con escasa cantidad de mitocondrias y escaso desarrollo del REL y del aparato de Golgi. En contraste con los otros procesos tumorales y pseudotumorales fibroblásticos, el RER está moderadamente desarrollado. ( Figura 16 ). Asimismo, los filamentos citoplásmicos son menos abundantes y sólo ocasionalmente ( caso I-C,8 ) se asocian a cuerpos densos. Hay que señalar la presencia de moderado número de lisosomas primarios y secundarios, así como de ocasionales vacuolas lipídicas limitadas por membrana.

Las especializaciones de superficie están muy poco desarrolladas, con ausencia prácticamente de lámina basal, pinocitosis, y estructuras de unión.

Las células se disponen de modo apretado en algunas zonas, con íntima asociación de las membranas celulares, las cuales muestran ocasionales interdigitaciones. Dos de los casos ( I-C,4 y I-C,8 ) muestran de modo focal desarrollo incipiente de la lámina basal ( Figura 17 ) en algunas células tumorales; así como excepcionales uniones intercelulares muy primitivas ( Figura 18 ).

El espacio extracelular es moderado o amplio, y se encuentra ocupado por haces de fibras de colágeno nativo.

Las células tumorales presentan en definitiva rasgos fibroblásticos, miofibroblásticos e histiocitarios.

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS.

	<u>I-C,1</u>	<u>I-C,2</u>	<u>I-C,3</u>	<u>I-C,4</u>
* Patrón arquitectural.	Estoriforme	Estoriforme	Estoriforme	Estoriforme
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	E++++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	15%,M	45%,M	40%,P	15%,P
Inclusiones nucleares.	-	Bolsas nucleares	Bolsas nucleares	Bolsas nucleares
Mitocondrias.	++	+	+	+
* RER.	++	++	++	+
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
* Lisosomas.	++	+	++	+
Filamentos.	++	+	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-
* Inclusiones.	G-,L++	G-,L++	G-,L++	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	Cilio
Microvellosidades.	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	+
Uniones.	-	-	-	+,D
Lámina basal.	-	-	-	+,Focal
EEC.	Moderado CN	Moderado CN	Moderado CN	Moderado CN
Tipo celular.	F,H	F,H	F,H	F,H

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS.

	<u>I-C,5</u>	<u>I-C,6</u>	<u>I-C,7</u>	<u>I-C,8</u>
* Patrón arquitectural.	Estoriforme	Estoriforme	Estoriforme	Estoriforme
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	25%,M	15%,P	20%,M	15%,P
Inclusiones nucleares.	-	-	-	Bolsas nucleares
Mitocondrias.	+	+	+	+
* RER.	++	++	++	++
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
* Lisosomas.	+	+	+	+
Filamentos.	+	+	+	+,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-
* Inclusiones.	G-,L+	G-,L++	G-,L-	G-,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	Cristaloide en RER.	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
Pinocitosis.	+	+	-	+
Uniones.	-	-	-	+,D
Lámina basal.	+,Focal	-	-	+,Focal
EEC.	Amplio CN	Moderado CN	Amplio CN	Amplio CN
Tipo celular.	F,H	F,H	F,H	F,H,MF

#### I-D.- Fibrosarcoma.

Se estudian ultraestructuralmente tres fibrosarcomas. Las características citológicas son semejantes , salvo en el primer caso en que se observaron ciertos rasgos diferenciales.

Las células tumorales son fusiformes ( Figura 19 ). Los núcleos son ovoides o fusiformes, y están rodeados por una envoltura nuclear con frecuentes escotaduras suaves. Los núcleos muestran una cantidad semejante de hetero y eucromatina. Los nucleolos son de tamaño mediano, y están presentes en el 20 - 75% de las secciones nucleares.

El citoplasma es amplio, con moderado número de mitocondrias y numerosas cisternas del RER ( Figura 20 ). El REL, aparato de Golgi y los lisosomas son poco prominentes. Los filamentos citoplásmicos son escasos, si bien en el caso I-D,1 son frecuentes y se asocian focalmente a cuerpos densos. El glucógeno está prácticamente ausente, y se observan ocasionalmente algunas vacuolas lipídicas rodeadas por membrana.

No se encuentran especializaciones de superficie. Estando ausentes las microvellosidades, y siendo infrecuentes las vesículas de pinocitosis, las uniones intercelulares, y la lámina basal. Sin embargo, hay que señalar, que en los casos I-D,1 y I-D,3 algunas células tumorales adquirían rasgos miofibroblásticos y desarrollaban focalmente uniones primitivas y lámina basal (Figura 21 ). El espacio extracelular es muy abundante, y está ocupado fundamentalmente por haces de colágeno nativo.

#### I-E.- Mixofibrosarcoma.

Sólo se examina un ejemplo de esta entidad tumoral. Las células tumorales se disponen en haces laxos, inmersos en abundante matriz extracelular ( Figura 22 ).

Las células tumorales son fusiformes, muy alargadas, y muestran núcleos fusiformes con suaves ondulaciones de la envoltura nuclear. Se observa una cantidad semejante de hetero y eucromatina. Los nucleolos son de mediano tamaño y están presentes en el 50% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son moderadamente amplios, observándose discreto desarrollo del RER, el cual aparece en forma de cisternas dilatadas conteniendo material fibrillogranular semejante al del espacio extracelular. Mitocondrias, aparato de Golgi y lisosomas no alcanzan un desarrollo prominente, El citoplasma es rico en filamentos finos ( 40-60 Å ), pero no se evidencian cuerpos densos asociados. Las membranas celulares son rectas y no muestran especializaciones de superficie.

El espacio extracelular es amplio y está ocupado en su mayor parte por material fibrillogranular ( proteoglicanos ) y ocasionales haces de fibras de colágeno nativo.

El hábito celular es semejante al de los fibroblastos inactivos. Estas características se aprecian también en el mesenquima del cordón umbilical y en las células tumorales del mixoma, como se comentará más adelante.

FIBROSARCOMA. MIXOFIBROSARCOMA.

	<u>I-D,1</u>	<u>I-D,2</u>	<u>I-D,3</u>	<u>I-E</u>
* Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Lisa	Ondulada
Nucleolo.	20%,M	75%,M	30%,P	50%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	+	+	+
** RER.	++++	+++	++	++
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+
Filamentos.	+,CD	+	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L-	G-,L+	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	+	-
Uniones.	-	-	+	-
Lámina basal.	-	-	+,Focal	-
Espacio extracelular.	Amplio CN	Escaso	Amplio CN,Prot.	Amplio CN,Prot.
Tipo celular.	F,MF	F	F,MF	F

## II.- TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSEO.

### II-A.- Benignos.

#### II-A1.- Lipoma.

Dos casos han sido incluidos en el presente trabajo, mas como referencia ultraestructural de los tumores adiposo benignos que por su dificultad diagnóstica.

Los hallazgos morfológicos son prácticamente idénticos a los del tejido adiposo adulto.

Las células tumorales son esféricas. Los núcleos son fusiformes y están rechazados a la periferia. Los nucleolos son de tamaño pequeño, y predomina el componente eucromatínico.

El citoplasma es escaso, limitándose a la zona perinuclear y a una estrecha banda periférica que se situa entre la membrana celular y la gran vacuola lipídica central. El citoplasma es pobre en organelas, observándose moderado número de mitocondrias esféricas y cilíndricas, de tamaño pequeño, matriz densa y crestas laminares. El RER y el aparato de Golgi son poco prominentes, si bien el REL alcanza un desarrollo notable. Múltiples vesículas claras se encuentran dispersas por el citoplasma.

A estos rasgos ultraestructurales inespecíficos se añaden dos características constantes: la gran riqueza de filamentos citoplásmicos y la presencia de un acúmulo lipídico masivo. Los filamentos se encuentran distribuidos al azar, sin constituir haces ni otras disposiciones estructurales específicas ( Figura 23 ). El acúmulo lipídico es una gran vacuola, que rechaza todas las organelas a la periferia; dicho acúmulo constituye el rasgo fundamental de las células adiposas presentes en esta tumoración. Además de su carácter ma-

sivo hay otros dos hechos morfológicos importantes: la densidad electrónica media y homogénea ( representación ultraestructural de las grasas neutras ), y la ausencia de una membrana limitante de la vacuola ( Figura 24 ). El estudio a grandes aumentos revela que el límite del acúmulo lipídico consiste en un refuerzo de la trama filamentosa citoplásmica y material de densidad electrónica media que representa al hialoplasma. Por tanto, el depósito lipídico no es de carácter lisosómico, ni el producto de fagocitosis, sino que las grasas parecen sintetizarse y depositarse directamente en el hialoplasma.

El citoplasma contiene múltiples gránulos, que corresponden a ribosomas libres y a glucógeno; este último, constituye ocasionalmente pequeños depósitos localizados.

La membrana celular presenta numerosas vesículas de pinocitosis ( Figuras 23 y 24 ) que forman una fila prácticamente continua siguiendo el contorno de la membrana celular. Sólo de modo ocasional se aprecian densificaciones de la membrana celular que constituyen hemidesmosomas. Toda la célula esta rodeada por una lámina basal gruesa y continua ( Figuras 23 y 24 ). De modo focal el material que constituye la lámina basal parece continuarse con la membrana celular, apareciendo como una cubierta celular o glicocálix.

El espacio extracelular es escaso, y está constituido por fibras de reticulina, material granulofibrilar ( proteoglicanos ) y ocasionales fibras de colágeno nativo.

#### II-A4.- Angiomiolipoma.

Se estudia un caso renal de esta entidad tumoral. Los hallazgos ultraestructurales son los del lipoma mas los componentes de músculo liso y endotelial que serán expuestos en los apartados correspondientes.

II-A8.- Lipoma fusocelular.

Un caso de esta peculiar entidad, descrita posteriormente a la publicación del fascículo de la OMS sobre la clasificación histológica de los tumores de partes blandas, ha sido incluido en el presente trabajo.

El patrón arquitectural consiste en haces paralelos y ocasionalmente entrelazados. En distintas zonas del tumor existe transición entre estas áreas fusocelulares y otras de tejido adiposo.

Dos formas celulares predominan: los elementos fusiformes y las células redondas, univacuoladas del tejido adiposo blanco. Formas transicionales entre estos dos tipos están también presentes.

Los elementos fusiformes ( Figura 25 ) poseen núcleos ovales-fusiformes, ricos en eucromatina y con nucleolos de mediano tamaño en el 50% de las secciones nucleares. La envoltura nuclear es lisa, mostrando ocasionales escotaduras.

El citoplasma presenta un número moderado de organelas, representadas fundamentalmente por mitocondrias, RER, REL muy prominente, y frecuentes vesículas claras. De modo difuso, el citoplasma está ocupado por una densa red de filamentos citoplásmicos, al igual que ocurre con el citoplasma de los adipocitos. La mayor parte de las células fusiformes no contienen vacuolas lipídicas.

El acúmulo lipídico puede ser apreciado en esta entidad tumoral desde su depósito inicial hasta la constitución de una vacuola masiva. Al mismo tiempo que tiene lugar este acúmulo lipídico progresivo, se observa una transformación gradual de los elementos mesenquimales fusiformes ( Figura 26 ) en lipoblastos y células adiposas bien diferenciadas.

Las vacuolas lipídicas tienen una densidad electrónica media y están

constituidas por material homogéneo; esta descripción corresponde a la imagen ultraestructural de los triglicéridos. Al igual que ocurre en el tejido adiposo blanco, las vacuolas lipídicas carecen de membrana limitante, y son el resultado de un depósito hialoplásmico directo que rechaza a las organelas citoplásmicas.

Otro hecho morfológico de interés es el desarrollo progresivo de las especializaciones de superficie en las células de hábito mesenquimal hasta que alcanzan el aspecto de adipocito.

Aun en las células mesenquimales ( Figura 26 ) desprovistas de vacuolas lipídicas, ya existen diferenciaciones superficiales, apareciendo focalmente lámina basal y vesículas de pinocitosis. En las células fusiformes con depósito lipídico incipiente, se observan siempre dichas especializaciones de superficie ( Figura 27 ).

En las células multivacuoladas, la lámina basal es continua. El posterior acúmulo lipídico y la coalescencia de las vacuolas produce la célula adiposa adulta característica.

El espacio extracelular es muy amplio y está constituido en su mayor parte por material granulofibrilar laxo de baja densidad electrónica que corresponde a proteoglicanos. Ocasionalmente aparecen dispersos por dicha matriz extracelular fibras de reticulina y de colágeno nativo.

TUMORES BENIGNOS DEL TEJIDO ADIPOSO.

	<u>II-A1,1</u>	<u>II-A1,2</u>	<u>II-A4,1</u>	<u>II-A8,1.</u>
Patrón arquitectural.	Lobular	Lobular	Fascicular	Fascicular Mixoide
Forma celular.	Esférica	Esférica	Fusiforme Esférica	Fusiforme Esférica
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	10%,P	15%,M	15%,P	50%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	++	++
RER.	+	+	+	++
REL.	+	+	+	++
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+++	+
* Filamentos.	+++	+++	+++	+++
Microtúbulos.	-	-	-	-
** Inclusiones.	G+,L++++	G+,L++++	G+,L+++	G+,L+++
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallagos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
* Pinocitosis.	++++	++++	+++	++
Uniones.	-	-	-	-
* Lámina basal.	++++	++++	+++	++
EEC.	Escaso Ret.	Escaso Ret.	Escaso Ret.	Amplio Prot.,Ret.
Tipo celular.	Adipocito	Adipocito	Adipocito ML, Endot.	Mesen. Adipocito

#### II-B.- Tumores malignos del tejido adiposo. Liposarcoma.

Se estudian ultraestructuralmente 12 liposarcomas: 4 bien diferenciados, 5 casos de la variedad mixoide, 2 liposarcomas pleomórficos, y 1 caso mixto.

La forma celular es variable, predominando el tipo fusiforme-estrellado en el liposarcoma mixoide ( Figura 29 ), y el tipo esférico-fusiforme en los bien diferenciados y pleomórficos ( Figura 28 ).

Los núcleos tienen envolturas ovoides o fusiformes, de trayecto liso en la variedad mixoide, y escotados o extremadamente complejos en los bien diferenciados y pleomórficos. El patrón cromatínico es variable; los núcleos en la variedad mixoide son ricos en eucromatina ( Figura 29 ); por otra parte, la heterocromatina es más abundante en los otros tipos de liposarcoma. El nucleolo está presente en el 50 - 75% de las secciones nucleares, siendo voluminoso y a veces múltiple en las variedades bien diferenciadas y pleomórficas. Dos de los casos estudiados mostraron vacuolas grasas intranucleares, y en otros tres casos se observaron frecuentes " nuclear blebs " asociados a envolturas nucleares complejas.

En el citoplasma existen ciertas peculiaridades en relación con las mitocondrias, filamentos citoplásmicos e inclusiones. Las mitocondrias se observan en cantidad moderada y suelen ser pequeñas, redondeadas, con crestas laminares y matriz densa ( Figura 30 ). Los filamentos citoplásmicos son abundantes, están distribuidos por todo el citoplasma y no se asocian a cuerpos densos. Las inclusiones citoplásmicas son de dos tipos: acúmulos glucogénicos, y vacuolas lipídicas. El acúmulo hialoplásmico de glucógeno es más intenso en la variedad mixoide ( Figura 31 ). Las vacuolas lipídicas constituyen el hecho más característico de este grupo tumoral; están constituidas por depósitos esféricos de material homogéneo con densidad electrónica media ( corresponden fundamentalmente a triglicéridos ). Un rasgo caracterís-

tico del depósito lipídico es que no está limitado por membrana y por tanto el material graso yace directamente en la matriz hialoplásmica ( Figura 32 ). El límite de la vacuola suele corresponder a condensación de filamentos citoplásmicos y a la matriz hialoplásmica.

Además de lo indicado previamente hay que señalar el gran desarrollo del componente microvacuolar del citoplasma, en asociación con un aparato de Golgi muy desarrollado. Los retículos endoplásmico rugoso y liso están presentes en moderada cantidad.

Las especializaciones de superficie constituyen otro grupo de rasgos característicos de los liposarcomas. La membrana celular muestra numerosas vesículas de pinocitosis. No se observan uniones intercelulares bien desarrolladas; si bien, existe una íntima aposición de las membranas plasmáticas de células vecinas, fundamentalmente cuando las células tumorales se disponen en nidos rodeados por la misma lámina basal. Esta es una característica importante en las variedades mixoide y bien diferenciada, por el contrario dicha lámina basal está prácticamente ausente en las variedades esclerosantes y pleomórficas. La lámina basal ( Figura 31 ) asociada a las células tumorales de los liposarcomas presenta varias peculiaridades: en primer lugar, gran anchura; aspecto irregular y algodonoso; y en último término, el hecho de mostrarse en continuidad con la propia membrana celular, sin interposición de una lámina lúcida. Esto hace que más que una lámina basal propiamente dicha, se parezca al glicocáliz o cubierta celular.

El espacio extracelular suele ser amplio, con abundantes fibras reticulares y de colágeno nativo en las variedades bien diferenciadas y pleomórficas. Sin embargo, el tipo mixoide ( Figuras 29 y 33 ) muestra escaso componente fibrilar en el espacio extracelular, el cual está constituido fundamentalmente por un material granulofibrilar de baja densidad electrónica.

El liposarcoma mixoide presenta un rasgo arquitectural constante, que consiste en una gran riqueza vascular constituida por un rico plexo capilar. Las células tumorales se asocian a la pared de estos vasos, observándose imágenes transicionales entre elementos pericitarios y células de morfología semejante a la de los pericitos pero que comienzan a acumular lípidos a medida que se alejan del eje vascular, y finalmente los lipoblastos característicos del liposarcoma mixoide ( Figuras 29 y 33 ).

El tipo celular proliferante en los liposarcomas es la célula adiposa en sus distintos estadios de diferenciación. Quizás la variedad mixoide contenga elementos mesenquimales primitivos de hábito pericitario además de los lipoblastos. En las variedades esclerosante ( bien diferenciado ) y pleomórfico aparecen elementos de hábito fibroblástico, producto de la dediferenciación de las células grasas neoplásicas.

LIPOSARCOMA.

	<u>II-B1a,1</u>	<u>II-B1a,2</u>	<u>II-B1a,3</u>	<u>II-B1a,4</u>
Patrón arquitectural.	Lobular	Lobular	Lobular	Lobular
Forma celular.	Esférica Estrellada	Esférica	Esférica Fusiforme	Esférica Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Redondeada	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Compleja	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Inclusiones nucleares.	Blebs	-	-	Bolsas
Mitocondrias.	+	+	+	+++
RER.	++	+	+++	+
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+
* Filamentos.	++	+++	++	++
Microtúbulos.	-	-	-	+
** Inclusiones.	G+,L+	G+,L++++	G+,L+++	G+,L++
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	++	+	+
Uniones.	-	-	-	-
* Lámina basal.	+,Focal	++++	+,Focal	+,Focal
EEC.	Amplio CN,Ret.	Amplio CN,Ret.	Amplio CN,Ret.	Amplio CN,Ret.
Tipo celular.	Adipoblasto Adipocito	Adipoblasto Adipocito	Adipoblasto Adipocito	Adipoblasto Adipocito

LIPOSARCOMA.

	<u>II-B1b,1</u>	<u>II-B1b,2</u>	<u>II-B1b,3</u>	<u>II-B1b,4</u>	<u>II-B1b,5</u>
* Patrón arquitectural.	Mixoide	Mixoide	Mixoide	Mixoide	Mixoide
* Forma celular.	Fusiforme Estrellada	Fusiforme Estrellada	Fusiforme Estrellada	Fusiforme Estrellada	Fusiforme Estrellada
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	66%,M	60%,M	50%,M	70%,M	60%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	Blebs Grasa	-	-
Mitocondrias.	++	++	++	+++	++
RER.	+	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	+++	+++	++	+++	++++
Microtúbulos.	-	-	-	-	+
** Inclusiones.	G++,L+++	G+++L+++	G+++L++++	G+++L++++	G++L++
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	+	+	+	++
Uniones.	-	-	-	-	-
** Lámina basal.	++++	++++	++++	++++	++++
* EEC.	Amplio CN,Ret,Prot.	Amplio CN,Ret,Prot.	Amplio CN,Ret,Prot.	Amplio CN,Ret,Prot.	Amplio Ret.Prot.
Tipo celular.	Lipoblastos.	Lipoblastos.	Lipoblastos.	Lipoblastos.	Lipobl.

LIPOSARCOMA.

	<u>II-B1d,1</u>	<u>II-B1d,2</u>	<u>II-B1e,1</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular.	Fascicular.	Fascicular.
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme Estrellada	Fusiforme Estrellada
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	50%,G	60%,G	75%,G
Inclusiones nucleares.	Blebs Grasa	-	-
Mitocondrias.	++	++	++
RER.	+	++	+
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisomas.	+	+	+
* Filamentos.	++	+	++
Microtúbulos.	+	+	+
** Inclusiones.	G-,L++	G-,L+	G++,L++
Organelas específicas.	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
* Pinocitosis.	+	-	+
Uniones.	-	-	-
* Lámina basal.	+	+	+++
EEC.	Amplio CN	Amplio CN,Prot.	Amplio CN,Ret,Prot.
Tipo celular	Lipoblasto Fibroblasto	Lipoblasto Fibroblasto	Lipoblasto Fibroblasto

### III.- TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR.

#### A.- Músculo liso.

##### 1.- Benignos.

##### a.- Leiomioma.

Se estudian 11 casos con el microscopio electrónico. Todos ellos tienen rasgos citológicos comunes.

La forma celular es constantemente fusiforme ( Figura 34 ). Los núcleos adoptan también esta morfología. De modo característico la envoltura nuclear muestra escotaduras suaves y profundas que se disponen a lo largo del núcleo, en orientación perpendicular al eje celular. Los grumos de heterocromatina son prominentes, se asocian a la membrana nuclear interna o aparecen dispersos . Los nucleolos son de tamaño medio o grande y están presentes en el 20 - 50% de las secciones nucleares. En dos casos existen inclusiones nucleares del tipo de los " cuerpos nucleares " ( " nuclear bodies " ).

Las mitocondrias, en cantidad moderada, suelen localizarse en los polos nucleares junto a las otras organelas, ya que el resto del citoplasma está ocupado por una densa trama de filamentos. Se observan frecuentes cisternas del retículo endoplásmico rugoso y el retículo endoplásmico liso está bien desarrollado en los tumores del músculo liso ( Figura 35 ). El aparato de Golgi y los lisosomas no son especialmente prominentes.

El rasgo ultraestructural mas característico de estos tumores es la presencia de numerosos filamentos citoplásmicos de 50 -70 $\mu$ , orientados en paralelo al eje celular. Estos filamentos muestran dos tipos de estructuras asociadas: los cuerpos densos, que son masas densas interpuestas en los haces de miofilamentos ( Figura 36 ); y las placas densas, placas de unión o hemi-

desmosomas, que están constituidas por densificaciones de la membrana celular en las que se fijan cierto número de miofilamentos ( Figura 37 ).

De modo ocasional se encuentran vacuolas lipídicas en el citoplasma. En uno de los casos estudiados se encontró fibras de colágeno nativo en el interior de cisternas citoplásmicas lisas.

Las especializaciones de superficie ( Figura 37 ) constituyen otro grupo de rasgos ultraestructurales característicos de los tumores del músculo liso. Existen numerosas vesículas de pinocitosis a lo largo de la membrana celular, alternando su presencia con zonas desprovistas de actividad pinocitótica que corresponden a las placas densas o de unión. La membrana celular es seguida, prácticamente en toda su extensión por una lámina basal gruesa, que en general está separada de la membrana celular por una lámina lúcida de baja densidad electrónica; sin embargo, de modo focal, la lámina basal se continua directamente con la membrana celular, adoptando al igual que ocurre con las células adiposas el aspecto de cubierta celular o glicocálix.

El espacio extracelular es moderado o amplio y está ocupado principalmente por fibras de reticulina, de colágeno nativo y escasa cantidad de proteoglicanos. Las fibras de reticulina suelen disponerse en finos haces en la proximidad de la lámina basal.

De modo focal existen zonas en las que las membranas celulares de elementos vecinos se asocian íntimamente entre sí sin interposición de lámina basal. A este nivel se aprecian con cierta frecuencia desmosomas primitivos y uniones de tipo " nexus " o " gap ". Estas uniones se establecen entre proyecciones laterales conformes de las células tumorales al igual que ocurre con las células musculares lisas normales.

LEIOMIOMA.

	<u>III-A1a,1</u>	<u>III-A1a,2</u>	<u>III-A1a,3</u>	<u>III-A1a,4</u>	<u>III-A1a,5</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	20%,M	25%,M	20%,M	20%,G	50%,M
Inclusiones nucleares.	Nuclear bodies	Nuclear bodies	-	-	-
Mitocondrias.	+	+++	+	++	++
RER.	+	+++	+	++	++
REL.	+	+++	+	++	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	++	+
** Filamentos.	++++,CD	++,CD	++++,CD	+++ ,CD	++++,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G+,L-	G+,L-	G+,L-	G+,L++	G+,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	CN	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
** Pinocitosis.	++++	++	++++	+++	++++
** Uniones.	+H	+H	+H,D	+H	+H
** Lámina basal.	++++	++,Focal	++++	++,Focal	++++
EEC.	Amplio CN,Ret.				
Tipo celular.	MLBD	MLPD	MLBD	MLBD	MLBD

LEIOMIOMA.

	III-B1a,6	III-B1a,7	III-B1a,8	III-B1a,9	III-B1a,10
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Escotada	Lisa	Lisa	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	50%,M	40%,M	30%,M	35%,M	30%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	+++	+	+	+
RER.	++	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+	+
** Filamentos.	++,CD	++,CD	++++,CD	+++ ,CD	+++ ,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G+,L-	G+,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas específicas.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
** Pinocitosis.	+	+	++++	+++	++
** Uniones.	+,H	+,H	++++,H	+++ ,H	+,+D
** Lámina basal.	+,Focal	+,Focal	++++	+++	++++
EEC.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.
Tipo celular.	MLPD	MLPD	MLBD	MLBD	MLBD

LEIOMIOMA.

III-B1a,11

Patrón arquitectural.	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada.
Cromatina.	H++,E++
Nucleolo.	50%,M
Inclusiones nucleares.	-
Mitocondrias.	++
RER.	++
REL.	++
Aparato de Golgi.	+
Lisomas.	+
** Filamentos.	++,CD
Microtúbulos.	-
Inclusiones.	G+,L-
Organelas especiales.	-
Otros hallazgos.	-
Microvellosidades.	-
** Pinocitosis.	+
** Uniones.	+,H
** Lámina basal.	+,Focal
EEC.	Escaso CN,Ret.
Tipo celular.	MLPD

III-Alb.- Angiomioma. Leiomioma vascular.

Se estudian dos casos de esta entidad tumoral. La característica fundamental, que define a este tumor, es de tipo arquitectural; y consiste en la disposición perivascular de las células tumorales ( Figura 38 ).

Los vasos que centran a las estructuras nodulares, están tapizados por células con los atributos ultraestructurales de las células endoteliales: formación de lámina basal, uniones intercelulares, pinocitosis, hemidesmosomas, filamentos citoplásmicos sin cuerpos densos, y presencia constante de cuerpos de Weibel-Palade.

Alrededor de los vasos pueden existir o no elementos pericitarios. Por fuera de los mismos se disponen las células tumorales, las cuales tienen características ultraestructurales idénticas a las descritas en el apartado anterior correspondiente al leiomioma ( Figura 39 ).

ANGIOMIOMA.

	<u>III-A1b,1</u>	<u>III-A1b,2</u>
* Patrón arquitectural.	Canalicular Fascicular	Canalicular Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	10%,M	30%,M
Inclusiones nucleares.	-	-
Mitocondrias.	++	++
RER.	++	++
REL.	+	++
Aparato de Golgi.	+	+
Lisomas.	+	+
** Filamentos.	++++,CD	++++,CD
Microtúbulos.	-	-
Inclusiones.	G+,L-	G+++L+
Organelas especiales.	-	-
Otros hallazgos.	-	-
Microvellosidades.	-	-
** Pinocitosis.	++++	++++
** Uniones.	+,H	+,H
** Lámina basal.	++++	++++
EEC.	Moderado CN,Ret.	Moderado CN,Ret.
Tipo celular.	MLBD	MLBD

### III-A1c.- Leiomioma epitelioides.

Se estudian siete casos, todos ellos con rasgos ultraestructurales comunes. El patrón arquitectural es variable: peritelial, fascicular y en nidos sólidos. La forma celular es asimismo polimórfica de unos casos a otros: fusiforme, poligonal, oval y estrellada; predominando las células de contorno poligonal que son las responsables del aspecto " epitelioides " observado con microscopía óptica ( Figura 40 ).

Los núcleos son ovoides y muestran una envoltura generalmente lisa o con ocasionales escotaduras suaves. Existe proporción semejante de hetero y eucromatina. Los nucleolos son de tamaño mediano y están presentes en el 10-60% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son amplios. Las mitocondrias suelen ser numerosas y están presentes de modo difuso en el citoplasma. Las cisternas del RER y REL son conspicuas. El aparato de Golgi y los lisosomas no constituyen un hallazgo morfológico prominente. Los filamentos citoplásmicos están presentes en escasa o moderada cantidad, y se encuentran distribuidos difusamente por el citoplasma; sólo se encuentran ocasionales cuerpos densos asociados a los filamentos ( Figura 41 ). La densidad filamentosa es a veces baja, lo que junto a la escasa cantidad de organelas proporciona al citoplasma un aspecto electrón-lúcido. El citoplasma claro observado con microscopía óptica está condicionado por este hecho y por la presencia de moderada cantidad de glucógeno distribuido por todo el citoplasma. Aunque se encuentran ocasionales vacuolas lipídicas, en ningún momento éstas fueron lo suficientemente abundantes como para explicar el aspecto claro del citoplasma.

Junto a los filamentos citoplásmicos, focalmente asociados a cuerpos densos, las especializaciones de superficie caracterizan a este grupo de tumores ( Figura 42 ). De modo focal o difuso se aprecia lámina basal. Las mem-

branas celulares presentan frecuentes vesículas de pinocitosis y hemidesmosomas. En las zonas de contacto de las membranas celulares vecinas, en las que no existe interposición de lámina basal, se constituyen uniones intercelulares del tipo desmosoma o nexus.

El espacio extracelular es escaso, con presencia de frecuentes fibras de reticulina y de colágeno nativo. En el caso III-A1c,2 hay FLSC de 750 Å de periodicidad en el espacio extracelular.

El tipo celular que da lugar a esta lesión tiene todos los rasgos de las células musculares lisas, si bien con escasa expresividad, por lo que se pueden considerar elementos musculares lisos pobremente diferenciados.

LEIOMIOMA EPITELIOIDE.

	<u>III-A1c,1</u>	<u>III-A1c,2</u>	<u>III-A1c,3</u>	<u>III-A1c,4</u>
Patrón arquitectural.	Nidos	Peritelial	Nidos	Sólido
* Forma celular.	Poligonal Estrellada	Poligonal Fusiforme	Poligonal	Poligonal
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	10%,M	15%,M	33%,M	60%,M
Inclusiones nucleares.	-	Nuclear bodies	-	Nuclear bodies
Mitocondrias.	+++	+++	+	+++
RER.	+++	++	+	++
REL.	++	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	++	+	+
Lisosomas.	+	++	+	+
* Filamentos.	+,CD	++,CD	++,CD	++++,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
* Pinocitosis.	++	++	++	+
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H,+D	+H,+D
* Lámina basal.	+,Focal	++,Focal	++,Focal	+,Focal
EEC.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret. FLSC,750Å	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.
Tipo celular.	MLPD	MLPD	MLPD	MLPD

LEIOMIOMA EPITELIOIDE.

	<u>III-A1c,5</u>	<u>III-A1c,6</u>	<u>III-A1c,7</u>
Patrón arquitectural.	Nidos	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Poligonal Oval	Poligonal Fusiforme	Poligonal Fusiforme
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Escotada
Óromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	35%,M	40%,M	20%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	++
RER.	+	++	++
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+
* Filamentos.	+,CD	+,CD	+,CD
Microtúbulos.	-	-	-
Inclusiones.	G+,L++	G-,L+	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
* Pinocitosis.	++	+	+
* Uniones.	+D	-	-
* Lámina basal.	+++	++,Focal	+,Focal
EEC.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.
Tipo celular.	MLPD	MLPD	MLPD

### III-A2a.- Leiomioma.

Se estudian 20 leiomiomas. Desde el punto de vista de la microscopía óptica el tipo de leiomioma osciló entre las formas bien diferenciadas ( 15 casos ), fusocelulares pobremente diferenciados ( 2 casos ), leiomiomas epitelioides ( 2 casos ) y pleomórfico ( 1 caso ).

La configuración celular es fusiforme en la mayoría de los casos ( Figura 43 ). En las formas epitelioides y pleomórfica se encuentran elementos poligonales y multinucleados de formas irregulares ( Figura 44 ).

Los núcleos son en general fusiformes, ovoides o pleomórficos. La envoltura nuclear presenta de modo constante frecuentes escotaduras, a veces profundas dando lugar a invaginaciones del citoplasma en el núcleo y a la aparición de bolsas nucleares ( " nuclear pockets " ). La cromatina muestra frecuentes grupos densos, asociados a la membrana nuclear interna y dispersos. Los nucleolos se encuentran en el 25 - 70% de las secciones nucleares; el tamaño de los mismos es mediano o grande, encontrándose formas nucleolares voluminosas y monstruosas.

En el citoplasma destacan por su desarrollo las mitocondrias y el RER. Aquellas se distribuyen de modo difuso; las cisternas del RER alcanzan en algunas células gran desarrollo, proporcionando a las mismas un aspecto fibroblástico. Con cierta frecuencia las cisternas del RER se dilatan y muestran un contenido granular que adquiere la forma de masas algodonosas. El REL, aparato de Golgi y los lisosomas están discretamente desarrollados.

La presencia de filamentos citoplásmicos es muy variable; desde apenas discernibles asociados a ocasionales cuerpos densos o placas densas, a muy abundantes ( Figura 45 ) alcanzando una expresividad semejante a la de los tumores benignos del músculo liso e incluso a las células musculares lisas normales. Por tanto, el desarrollo de las organelas citoplásmicas y del apa-

rato filamentosos produce un amplio espectro de neoplasias malignas del músculo liso, comprendido entre los tumores de hábito fibroblástico y aquellos bien diferenciados semejantes a los leiomiomas.

Las especializaciones de superficie son en general poco prominentes, y se observan sólo de modo focal ( Figura 46 ). Por todo ello, se necesita un examen cuidadoso de múltiples células tumorales para encontrar vesículas de pinocitosis, lámina basal o elementos de unión intercelular.

En las formas epitelioideas ( casos III-A2a,12 y III-A2a,15 ) ( Figura 47 ), la mayoría de los rasgos ultraestructurales del músculo liso pueden encontrarse, si bien se necesita una búsqueda intensiva ya que están ausentes en la mayor parte de las células tumorales. La presencia focal de filamentos citoplásmicos asociados a cuerpos densos ( Figura 48 ), si se considera este dato en el contexto clínico-patológico del tumor, puede ser suficiente.

El espacio extracelular, al igual que en los otros tumores del músculo liso, es escaso. Está ocupado por cantidades variables de colágeno nativo, fibras de reticulina y masas de proteoglicanos.

LEIOMIOSARCOMA.

	<u>III-A2a,1</u>	<u>III-A2a,2</u>	<u>III-A2a,3</u>	<u>III-A2a,4</u>	<u>III-A2a,5</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	66%,M	25%,M	25%,Gr	70%,Gr	70%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	Bolsas nucleares
Mitocondrias.	++	++	++	++	+
RER.	+++	+++	+++	++	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	+,CD	+++ ,CD	+,CD	+,CD	+,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L++	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	++	++	++	+
* Uniones.	+,H	+,H	++,H	++ .H	+,H
* Lámina basal.	+,Focal	++,Focal	++,Focal	+,Focal	+,Focal
EEC.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.
Tipo celular.	MLPD	MLBD	MLBD	MLPD	MLPD

LEIOMIOSARCOMA.

III-A2a,6 III-A2a,7 III-A2a,8 III-A2a,9 III-A2a,10

	III-A2a,6	III-A2a,7	III-A2a,8	III-A2a,9	III-A2a,10
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	33%,M	33%,M	60%,Gr	60%,Gr	40%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	Bolsas nucleares	-	-
Mitocondrias.	++	+	++	++	++
RER.	++++	++	++	+++	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	+,CD	+,CD	+,CD	+,CD	+,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L+	G-,L-	G-,L+	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	+	+	+	+
* Uniones.	+H,+D	+H	+H	+H	+H
* Lámina basal.	+,Focal	+,Focal	+,Focal	+,Focal	+,Focal
EEC.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.
Tipo celular.	MLPD	MLPD	MLPD	MLPD	MLPD

LEIOMIOSARCOMA.

	<u>III-A2a,11</u>	<u>III-A2a,12</u>	<u>III-A2a,13</u>	<u>III-A2a,14</u>	<u>III-A2a,15</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Nidos	Fascicular	Fascicular	Nidos
Forma celular.	Fusiforme	Poligonal	Fusiforme	Fusiforme	Poligonal
Forma nuclear.	Fusiforme	Oval	Fusiforme	Fusiforme	Oval
Envoltura nuclear.	Escotada	Lisa	Compleja	Escotada	Lisa
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	40%,M	60%,M	80%,M	15%,M	50%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	Bolsas nucleares	-	-
Mitocondrias.	++	++	++	++	+++
RER.	++	++	+	+	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	++,CD	+++ ,CD	+,CD	++,CD	+,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	+	+	+	+
* Uniones.	+H	+H,+D	+H	+H	+H,+D
* Lámina basal.	++,Focal	+,Focal	+,Focal	+,Focal	+,Focal
EEC.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.
Tipo celular.	MLPD	MLPD	MLPD	MLPD	MLPD

LEIOMIOSARCOMA.

III-A2a,16 III-A2a,17 III-A2a,18 III-A2a,19 III-A2a,20

Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular Mixoide	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme Estrellada	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval	Fusiforme	Fusiforme	Oval	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Escotada	Escotada	Compleja	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++
Nucleolo.	60%,M	50%,Gr	70%,Gr	70%,Gr	50%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	Bolsas nucleares	Bolsas nucleares	-
Mitocondrias.	++	+++	++	++	+
RER.	++	++	++	++	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	+,CD	+,CD	+,CD	+,CD	++,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L++	G-,L+	G-,L+++	G-,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	+	+	+	+
* Uniones.	+H	+H	+H	-	+H
* Lámina basal.	+,Focal	+,Focal	+,Focal	-	+,Focal
EEC.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Escaso CN,Ret.	Amplio CN,Ret., Prot.	Escaso CN,Ret.
Tipo celular.	MLPD	MLPD	MLPD	MLPD	MLPD

B.- Músculo estriado.

1.- Tumores benignos.

a.- Rabdomioma adulto.

Un caso de este infrecuente tumor ha sido examinado desde el punto de vista ultraestructural. El tumor presenta un patron sólido y difuso. Las células tumorales son poligonales y de gran tamaño ( 30 - 100 micras ) ( Figura 49 ). Los núcleos son ovaes o redondeados y adoptan una posición central. La envoltura nuclear es lisa y existe predominio marcado del componente eucromatínico. Los nucleolos son prominentes, de gran tamaño, y se encuentran en el 80% de las secciones nucleares.

El citoplasma muestra rasgos ultraestructurales altamente característicos del músculo esquelético. Las mitocondrias son numerosas ( Figura 50 ), se distribuyen de modo difuso, tienen forma redondeada u oval y poseen crestas laminares. En algunas de las células tumorales del rabdomioma se observan mitocondrias anormales con crestas concéntricas. El retículo endoplásmico rugoso es escaso, limitándose a escasas cisternas. Sin embargo, otros dos sistemas tubulares alcanzan gran desarrollo: el retículo sarcoplásmico ( representante del REL en el músculo esquelético ), y el sistema T de túbulos transversales. Las cisternas del retículo sarcoplásmico son muy numerosas, encontrándose de forma aislada o agrupadas en formaciones compactas ( Figura 50 ). El sistema T se encuentra bajo dos formas fundamentales: constituyendo túbulos simples o ramificados en continuidad con la membrana celular y por tanto con el espacio extracelular ( Figura 51 ); o en asociación con las líneas Z en orientación perpendicular a los miofilamentos. Estos dos sistemas de cisternas ( retículo sarcoplásmico y sistema T ) se asocian para la formación de estructuras conocidas como " triadas " o " pentadas "; la triada está cons-

tituida por una formación sacular central de contenido claro que corresponde al sistema T, y dos túbulos laterales pertenecientes al retículo sarcoplásmico, cuyo contenido es granular denso. La pentada resulta de añadir dos nuevos elementos a los tres de la triada, conservándose la alternancia del retículo sarcoplásmico y del sistema T ( Figuras 50 y 51 ).

Numerosos filamentos finos de 50-60 Å se encuentran en haces paralelos parcialmente orientados al azar. Estos filamentos finos se asocian a zonas densas con estructura interna paracristalina. En los cortes longitudinales dichas zonas densas muestran una disposición ordenada de líneas paralelas con un periodo de 112 Å. En los cortes transversales se encuentra una doble periodicidad, la correspondiente a la ordenación longitudinal, y otra transversal de 150 Å ( Figuras 52 y 53 ). Estas medidas corresponden aproximadamente a las de la estructura paracristalina de la línea Z. En el caso del rbdomioma adulto, estas zonas densas no presentan el aspecto uniforme del músculo esquelético normal, sino que sus dimensiones son variables, dando lugar a formaciones alargadas densas semejantes a los bastoncillos de la miopatía nemalínica. Las líneas Z modificadas, presentes en el rbdomioma adulto, alcanzan longitudes de 3,2 micras, y son las responsables de las inclusiones cristalinas observadas con microscopía óptica. Siempre es posible observar filamentos finos surgiendo del extremo de las inclusiones.

De modo ocasional, las líneas Z con sus filamentos finos asociados se registran ordenadamente produciendo líneas transversales periódicas, responsables de las estriaciones apreciadas con la microscopía de luz ( Figura 54 ). Sin embargo, no se encuentran, en este caso, filamentos gruesos de 150 Å ni los típicos polirribosomas relacionados con la síntesis de los filamentos de miosina.

Otro hecho característico de las células tumorales es la presencia de abundantes depósitos de glucógeno, en forma de acúmulos masivos subsarcolémicos que rechazan al resto de las organelas. El glucógeno está en forma monoparticulada o de partículas beta de 180 Å a 250 Å ( Figura 49 ).

Todas las células tumorales están rodeadas de una lámina basal continua que se introduce en una longitud variable en las invaginaciones que constituyen el sistema T. Un hecho de gran interés es la presencia de células satélites ( Figura 55 ); es decir, de células mesenquimales poco diferenciadas asociadas, por la lámina basal, a la célula vecina sin interposición de material membranoso. Algunas de estas células satélites muestran filamentos finos, líneas Z e incluso cuerpos aciculares cristalinos.

RABDOMIOMA ADULTO.

III-B1a,1

Patrón arquitectural.	Difuso.Sólido.
* Forma celular.	Poligonal
Tamaño celular.	30 - 100 micras
Forma nuclear.	Redonda-oval
Envoltura nuclear.	Lisa
Cromatina.	H-,E++++
Nucleolo.	80%,Gr
Inclusiones nucleares.	-
Mitocondrias.	++++
RER.	+
** REL.	++( Triadas con sistema T )
Aparato de Golgi.	+
Lisomas.	+
** Filamentos.	++ ,LZ Sarcómeros
Microtúbulos.	+
* Inclusiones.	G++++,L+
Organelas especiales.	-
** Otros hallazgos.	Células satélites Inclusiones cristalinas
Microvellosidades.	-
Pinocitosis.	-
* Lámina basal.	++++
EEC.	Escaso,CN,Ret.
Tipo celular.	Rabdomioblasto.

### III-B2a.- Rabdomiosarcoma.

Se examinan ultraestructuralmente 14 rabdomiosarcomas: 5 de tipo embrionario, 7 de tipo alveolar, y 2 pleomórficos.

El patrón arquitectural en los rabdomiosarcomas pleomórficos y embrionarios es fascicular, con áreas mixoides y necróticas, con tendencia de las zonas más viables del tumor a la disposición perivascular. En el rabdomiosarcoma alveolar, el patrón consiste de nidos celulares constituidos por elementos poco cohesivos.

La forma celular predominante en los tipos embrionario y pleomórfico es la fusiforme ( Figura 56 ), alternando con ocasionales elementos redondeados y ovals. Esta última configuración celular es la que se observa en el rabdomiosarcoma alveolar.

Los núcleos presentan morfología variable: fusiforme, oval, y con envolturas nucleares complejas que muestran profundas indentaciones ( Figura 57 ). En las tres variedades de rabdomiosarcoma la multinucleación es frecuente. La proporción de hetero y eucromatina es semejante. Los nucleolos suelen ser voluminosos, estando presentes en la mayoría de las secciones nucleares ( 40 - 70% ). Se observan asimismo inclusiones nucleares de tipo lipídico rodeadas por una membrana simple, y de modo excepcional se han encontrado inclusiones nucleares fibrilares en dos casos.

El citoplasma es pobre en organelas. Las mitocondrias, en cantidad moderada, se distribuyen de modo difuso. El resto de las organelas: RER, REL, aparato de Golgi y lisosomas están poco desarrollados.

Los rasgos ultraestructurales característicos de los rabdomiosarcomas residen en la presencia de filamentos citoplásmicos. Tanto en los casos de rabdomiosarcoma embrionario, como en los pleomórficos se observan filamentos finos ( 50 Å ), gruesos ( 150 Å ) y ocasionales masas densas representantes

de las líneas Z ( Figura 58 ). Sólo en un caso de rhabdomyosarcoma embrionario no se encontraron líneas Z.

Los filamentos finos se asocian a las líneas Z y los filamentos gruesos se ordenan en paralelo o al azar. En los casos más organizados se forman sarcómeros bien constituidos ( Figuras 59 y 60 ). En las células más primitivas los filamentos se orientan al azar y forman masas electrondensas ( Figura 61 ) que son la contrapartida ultraestructural de las masas eosinófilas citoplásmicas apreciadas con microscopía óptica. De modo característico, los filamentos gruesos de 150 Å llevan asociados longitudinalmente gránulos densos de 150 - 250 Å que se interpretan como ribosomas especializados en la síntesis de miosina ( Figuras 58 y 62 ). De modo constante los rhabdomioblastos contienen una moderada trama de microtúbulos.

En contraste con los rhabdomyosarcomas embrionarios y pleomórficos, los rhabdomyosarcomas alveolares estudiados en el presente trabajo muestran escaso o nulo desarrollo del aparato filamentoso ( Figuras 63 y 64 ). De los siete casos examinados tres mostraron solamente filamentos finos, sin ningún otro signo de diferenciación del aparato contráctil. Este aspecto será revisado ampliamente en la discusión de los rhabdomyosarcomas.

De modo característico, los rhabdomyosarcomas contienen moderada cantidad de vacuolas lipídicas y acúmulos de glucógeno monoparticulado ( Figura 65 ).

Las especializaciones de superficie son poco prominentes o están ausentes en estos tumores. Las células muestran escasa cohesión y dejan escaso espacio extracelular. Las zonas de contacto intercelular son poco prominentes, salvo en la variedad alveolar, cuyas células tumorales aparecen íntimamente asociadas entre sí, desarrollando con frecuencia uniones de tipo desmosómico primitivo. Hay que señalar también que las células tumorales del rhabdomyosarcoma alveolar forman focalmente lámina basal.

RABDOMIOSARCOMA.

	<u>III-B2aE,1</u>	<u>III-B2aE,2</u>	<u>III-B2aE,3</u>	<u>III-B2aE,4</u>	<u>III-B2aE,5</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular Mixoide	Fascicular	Fascicular	Fascicular Nidos	Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme Redonda	Fusiforme Redonda
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Multinuc.	Oval Multinuc.
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Compleja	Compleja
Cromatina.	H+++ ,E+	H+ ,E+++	H+ ,E+++	H+ ,E+++	H++ ,E++
Nucleolo.	50%,Gr	75%,Gr	40%,Gr	90%,Gr	70%,Gr
Inclusiones nucleares.	Fibrilar Lipídica	-	Fibrilar	-	Fibrilar
Mitocondrias.	++	++	+	++	++
RER.	+	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+	+	+
** Filamentos.	+++;50,150 LZ	++;50,150 LZ	++;50,150 LZ	+++;50,150 LZ	+++;50,150 LZ
Microtúbulos.	+	+	+	+	+
* Inclusiones.	G++ ,L+	G++ ,L++	G++ ,L++	G+ ,L+	G+ ,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-	-
Uniones.	-	+D	+D	-	-
* Lámina basal.	-	+ ,Focal	-	+ ,Focal	-
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Rabdomio-blasto	Rabdomio-blasto	Rabdomio-blasto	Rabdomio-blasto	Rabdomio-blasto

RABDOMIOSARCOMA.

III-B2aA,1 III-B2aA,2 III-B2aA,3 III-B2aA,4 III-B2aA,5

Patrón arquitectural.	Alveolar	Alveolar	Alveolar	Alveolar	Alveolar
Forma celular.	Oval Redonda	Oval Redonda	Oval Redonda	Oval Redonda	Oval Redonda
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	40%,Gr	60%,Gr	60%,Gr	80%,Gr	40%,Gr
Inclusiones nucleares.	Lipídica	Fibrilar	-	-	-
Mitocondrias.	+	++	++	++	+
RER.	++	+	+	+	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	++;50,LZ	++;50,LZ	++;50,LZ	-	+++;50,LZ
Microtúbulos.	+	+	+	+	+
* Inclusiones.	G+,L+	G+,L++	G+,L+	G+,L+++	G-,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-	-
Uniones.	+D	+D	-	+D	-
* Lámina basal.	-	-	+,Focal	+,Focal	+,Focal
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Rabdomio- blasto	Rabdomio- blasto	Rabdomio- blasto	Rabdomio- blasto	Rabdomio- blasto

RABDOMIOSARCOMA.

	III-B2aA,6	III-B2aA,7	III-B2aP,1	III-B2aP,2
Patrón arquitectural.	Alveolar	Alveolar	Sólido	Sólido
Forma celular.	Oval	Oval	Fusiforme Irregular	Fusiforme Irregular
Forma nuclear.	Oval	Oval	Fusiforme Multinuc.	Fusiforme Multinuc.
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Compleja	Compleja
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	70%,Gr	60%,Gr	70%,Gr	60%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	++	+	++
RER.	+	+	+	++
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+
** Filamentos.	+;50,LZ	+++;50,150 LZ	+++;50,150 LZ	+++;50,150 LZ
Microtúbulos.	+	+	+	+
* Inclusiones.	G-,L+	G+,L+	G+,L++	G+++;L+++
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-
Uniones.	-	-	-	-
* Lámina basal.	+,Focal	+++	-	+,Focal
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Rabdomio-blasto	Rabdomio-blasto	Rabdomio-blasto	Rabdomio-blasto

#### IV.- TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS.

##### IV-A.- Tumores benignos.

##### IV-A1,2 y 8 .- Hemangiomas.

Se describen en este apartado los hallazgos ultraestructurales correspondientes a 6 hemangiomas de las siguientes variedades: capilar ( 3 casos ), cavernoso ( 1 caso ), hemangioma intramuscular ( 1 caso ), y hemangioma del tipo del tejido de granulación ( 1 caso ). Todos ellos tienen rasgos comunes, y su estructura recuerda al tejido parental normal, los capilares sanguíneos.

El patrón arquitectural está definido por la presencia de yemas sólidas y estructuras vasculares ( Figuras 66,67 y 68 ). Las células presentes es este tipo de tumor pueden clasificarse en tres tipos: endoteliales, pericitarias e intercapilares o intersticiales.

Las células endoteliales adoptan una configuración fusiforme o poligonal. Los núcleos son ovales o fusiformes, y poseen envolturas suavemente onduladas y con escasas escotaduras profundas. Los núcleos son de tamaño mediano o grande y se observan en el 20-50% de las secciones nucleares. La proporción de hetero y eucromatina es semejante.

Los citoplasmas destacan por la escasa cantidad de organelas y la elevada densidad electrónica; ésta es debida a dos hechos: la alta densidad electrónica del hialoplasma, y por la gran riqueza de filamentos citoplásmicos que se disponen en haces paralelos no asociados a cuerpos densos.

Las mitocondrias son redondeadas, de pequeña talla y matriz densa. Su número es moderado y se distribuyen difusamente por el citoplasma. El retículo endoplásmico, aparato de Golgi y los lisosomas son poco prominentes; por otra parte la presencia de vacuolas lipídicas y de glucógeno es escasa.

Las células endoteliales presentan además de los rasgos estructurales

y citológicos característicos ( fundamentalmente las especializaciones de superficie que se señalan en el siguiente párrafo ), unas estructuras citoplásmicas típicas: los cuerpos de Weibel-Palade o " cuerpos cilíndricos de contenido tubular " ( Figura 69 ). A pequeños aumentos aparecen como formaciones cilíndricas de densidad superior a la citoplásmica. Estas formaciones tubulares están limitadas por una membrana y contienen varias formaciones tubulares orientadas en paralelo y en el mismo eje longitudinal del cuerpo de Weibel-Palade. Estas estructuras miden 0,5 x 0,05 micras; los microtúbulos que forman el contenido tienen un diámetro transversal de 200-250 Å. Los cuerpos de Weibel-Palade se suelen localizar en el citoplasma periférico, fundamentalmente en la zona luminal; a veces constituyendo grupos.

Las especializaciones de superficie están muy desarrolladas en las células endoteliales y son uno de los rasgos más típicos de este tipo celular ( Figura 69 ). Las membranas celulares a nivel luminal muestran ocasionales microvellosidades romas y cortas, así como frecuentes vesículas de pinocitosis. Las zonas de contacto intercelular suelen ser sinuosas, con ocasionales interdigitaciones de las membranas celulares vecinas. Estas superficies laterales son de dimensiones variables y presentan frecuentes uniones intercelulares, tanto de tipo desmosómico como de tipo " nexus ". Las superficies celulares basales muestran dos rasgos constantes: la presencia de vesículas de pinocitosis, y la existencia de frecuentes hemidesmosomas. Toda la superficie basal está seguida por una lámina basal continua que rodea toda la estructura vascular o a los cordones celulares sólidos que representan yemas vasculares.

Dos tipos celulares se añaden al endotelial en la estructura de los tumores vasculares benignos: los pericitos, y las células intersticiales o intercapilares.

Los pericitos ( Figura 68 ) muestran su disposición habitual, rodeando a los canales vasculares, por fuera de las células endoteliales. Tienen una morfología general semejante a la de las células endoteliales; si bien se diferencian de éstas en los siguientes puntos: los pericitos no contactan con las luces vasculares; están rodeados por una lámina basal continua; presentan las mismas especializaciones de superficie, pero las uniones intercelulares son ocasionales; carecen de cuerpos de Weibel-Palade; y finalmente, los filamentos citoplásmicos de los pericitos se asocian a cuerpos densos, rasgo que aproxima los pericitos a las células del músculo liso.

Elementos celulares de morfología variable, algunas semejantes a pericitos, y otras a fibroblastos y a histiocitos se localizan de modo laxo en el espacio comprendido entre los canales vasculares.

El espacio extracelular propiamente dicho es amplio, y muestra masas de fibrina, material membranoide, fibras de reticulina y haces de fibras de colágeno nativo. En el caso IV-A1b,3 se observa FLSC de 950 Å de periodicidad en el espacio extracelular.

HEMANGIOMAS.

	<u>IV-A1b,1</u>	<u>IV-A1b,2</u>	<u>IV-A1b,3</u>	<u>IV-A1c,1</u>
* Patrón arquitectural.	Canalicular	Canalicular	Canalicular	Canalicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Poligonal	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme Oval	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escorada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	50%,Gr	45%,M	20%,M	40%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	+	+
RER.	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	++	+	+	+
Lisosomas.	+	+	++	+
* Filamentos.	+++	++	++	++
Microtúbulos.	+	+	+	+
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-
** Organelas especiales.	W.-P.	W.-P.	W.-P.	W.-P.
Otros hallazgos.	-	-	-	-
* Microvellosidades.	+	+	+	+
* Pinocitosis.	++++	++++	++++	++++
* Uniones.	++++	++++	++++	++++
* Lámina basal.	++++	++++	++++	++++
EEC.	Amplio	Amplio	Amplio	Amplio
Tipo celular.	Endotelial Pericito	Endotelial Pericito	Amplio FLSC,950A Endotelial Pericito	Endotelial Pericito

HEMANGIOMAS.

IV-A2,1                      IV-A8,1

* Patrón arquitectural.	Canalicular	Canalicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	33%,Gr	40%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-
Mitochondrias.	++	+
RER.	+	+
REL.	+	+
Aparato de Golgi.	+	+
Lisomas.	+	+
* Filamentos.	++	+++
Microtúbulos.	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-
** Organelas especiales.	W.-P.	W.-P.
Otros hallazgos.	-	-
* Microvellosidades.	+	+
* Pinocitosis.	++++	++++
* Uniones.	++++	++++
* Lámina basal.	++++	++++
EEC.	Amplio	Amplio
Tipo celular.	Endotelial Pericito	Endotelial Pericito

IV-A5.- Hemangiopericitoma benigno.

En la clasificación de la OMS se consideran un apartado benigno y otro maligno para los hemangiopericitomas. Los criterios morfológicos de esta división son poco reproducibles; siendo difícil en la mayoría de los casos predecir el pronóstico de un determinado tumor. En este estudio se examinan 6 casos de hemangiopericitoma, cinco de ellos relativamente bien circunscritos, y uno de gran tamaño, infiltrante y recidivante que se considerará en el apartado de los hemangiopericitomas malignos.

En primer lugar hay que señalar que el patrón perivascular observado con microscopía óptica sigue siendo el criterio más útil para establecer el diagnóstico; dicho patrón se observa también con gran facilidad con la microscopía electrónica ( Figura 70 ). Con esta técnica se aprecia que la célula responsable de la proliferación tumoral es de carácter perivascular y no endotelial. En esta descripción ultraestructural se prestará especial atención a los elementos celulares perivasculares.

Las células son de contorno oval o fusiforme. Los núcleos, de forma ovalada, están rodeados por una envoltura lisa o levemente escotada. La porción eucromatínica es la más abundante. Los nucleolos son de talla media o pequeña y se observan en el 33-90% de los núcleos.

Los citoplasmas son amplios y de matriz hialoplásmica clara. El número de organelas es escaso, y en el existen algunas mitocondrias de talla pequeña y escasas cisternas del RER. El aparato de Golgi y los lisosomas son poco prominentes. Un rasgo morfológico de gran interés es la gran riqueza de filamentos citoplásmicos, que en dos casos estaban asociados a cuerpos densos; esta disposición se encuentra tanto en las células musculares lisas como en los pericitos.

En ningún momento las células neoplásicas mostraron las estructuras citoplásmicas típicas de las células endoteliales ( cuerpos de Weibel-Palade ). Como se señala al principio del párrafo anterior el citoplasma es claro, pobre en organelas y a ello se añade la escasez de depósitos lipídicos o glucogénicos.

Además de los filamentos citoplásmicos y los ocasionales cuerpos densos, los otros rasgos fundamentales de las células tumorales del hemangiopericitoma son las especializaciones de superficie. La presencia de vesículas de pinocitosis ( Figura 71 ) es constante, siendo numerosas en algunos casos. Las membranas celulares se disponen apretadamente dejando escaso espacio extracelular. En las zonas de íntimo contacto intercelular se aprecian uniones de tipo desmosómico. Por otra parte, en contacto con el estroma, se forma una lámina basal bien constituida y se observan hemidesmosomas en la membrana celular. La lámina basal sigue a las membranas celulares, excepto en las zonas de íntimo contacto intercelular, en las que la lámina basal pasa de una célula a otra.

Además de las fibras de colágeno nativo, se observó colágeno fibroso de largo espacio ( "FLSC" ) en el estroma del caso IV-A5,2, con una periodicidad de 1040 Å. Este material fibrilar estaba localizado en la proximidad de las láminas basales.

No cabe duda alguna de que las células tumorales tienen los rasgos ultraestructurales de los pericitos ( filamentos citoplásmicos, cuerpos densos, y especializaciones de superficie ); asimismo la disposición arquitectural de las células tumorales es la que presentan los pericitos de Rouget en las estructuras vasculares normales.

HEMANGIOPERICITOMA BENIGNO.

	<u>IV-A5,1</u>	<u>IV-A5,2</u>	<u>IV-A5,3</u>	<u>IV-A5,4</u>	<u>IV-A5,5</u>
** Patrón arquitectural.	Perivascular	Perivascular	Perivascular	Perivas- cular	Perivas- cular
Forma celular.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	90%,M	30%,M	45%,M	66%,M	33%,M
Inclusiones nucleares	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	++	++	++	+
RER.	+	++	++	+	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+	+	+
* Filamentos.	+	++,CD	++,CD	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L+	G-,L-	G-,L+	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	++	++	+++	++	+
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H,+D	+H	+H
* Lámina basal.	++	++	++	++	++
EEC.	Escaso CN	Escaso CN,FLSC	Escaso CN	Escaso CN	Escaso CN
Tipo celular.	Pericito	Pericito	Pericito	Pericito	Pericito

#### IV-A6.- Tumor glómico.

Se han examinado 5 casos de tumor glómico con el microscopio electrónico. Todos ellos tienen un patrón microscópico óptico semejante. La disposición arquitectural de las células tumorales es perivascular ( Figura 72 ), pero esta estructura es mas organoide que la de los hemangiopericitomas, y recuerdan de modo bastante fiel los glomus neuromioarteriales normales ( Figura 73 ).

La forma celular es poligonal-estrellada. Los núcleos son redondeados u ovales, con envolturas nucleares lisas o con ocasionales escotaduras suaves. Los núcleos se muestran electron-densos por la alta proporción de heterocromatina, la cual se dispone en grumos asociados a la membrana nuclear interna y dispersos. Los nucleolos son de talla media y se observan con escasa frecuencia en las secciones nucleares ( 14-20% ).

Los citoplasmas tienen también alta densidad electrónica. Esto es debido a la abundancia de filamentos citoplásmicos, ya que el número de organelas es escaso. Las mitocondrias son poco numerosas, son de pequeño tamaño, y tienen una matriz densa. El retículo endoplásmico es poco prominente, al igual que el complejo de Golgi y los lisosomas. Los filamentos citoplásmicos tienen un grosor de 50 - 70Å y se disponen en haces paralelos que confluyen en dos tipos de estructuras: los cuerpos densos citoplásmicos y las placas densas de la membrana celular. De modo constante el citoplasma contiene moderada cantidad de glucógeno monoparticulado y ocasionales vacuolas lipídicas.

Al igual que en los tumores del músculo liso y los tumores pericitarios, además de los filamentos y cuerpos densos citoplásmicos, aparecen las especializaciones de superficie como elementos de gran interés diagnóstico e histogenético en estos tumores ( Figura 74 ). El tumor glómico muestra una arquitectura perivascular; esta disposición se observa también en los hemangiopericitomas; sin embargo, las células del tumor glómico son poligonales o estrelladas

y poseen una diferenciación hacia músculo liso mucho más marcada que en los hemangiopericitomas.

Las membranas celulares presentan numerosas vesículas de pinocitosis. Las placas densas son también muy frecuentes. Las células tumorales están envueltas por una lámina basal continua. De modo focal las células tumorales emiten pequeñas prolongaciones sesiles que establecen contactos íntimos con procesos citoplásmicos semejantes procedentes de las células vecinas; en estas zonas no existe interposición de lámina basal y se establecen uniones intercelulares primitivas de tipo desmosómico o de tipo "nexus".

El espacio extracelular es moderadamente amplio y está constituido fundamentalmente por fibras de colágeno nativo, fibras de reticulina y ocasionales masas densas semejantes a la lámina basal (Figura 75).

El tipo celular responsable de la tumoración es la célula "mioepitelioide" de los órganos neuromioarteriales.

TUMOR GLOMICO.

	IV-A6,1	IV-A6,2	IV-A6,3	IV-A6,4	IV-A6,5
** Patrón arquitectural.	Perivascular	Perivascular	Perivascular	Perivascular	Perivascular
Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal
Forma nuclear.	Redonda	Redonda	Redonda	Redonda	Redonda
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+++ ,E+	H+++ ,E+	H+++ ,E+	H+++ ,E+	H++ ,E++
Nucleolo.	14%,M	18%,M	20%,M	20%,M	20%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	++	++	+
RER.	+	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+	+	+
** Filamentos.	+++ ,CD	+++ ,CD	+++ ,CD	+++ ,CD	++++ ,CD
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G+ ,L+	G+ ,L+	G++ ,L+	G++ ,L+	G++ ,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
** Pinocitosis.	++++	++++	++++	++++	++++
** Uniones.	+H ,+D	+H ,+D	+H ,+D	+H ,+E	+H ,+E
** Lámina basal.	++++	++++	++++	++++	++++
EEC.	Moderado CN,Ret.	Moderado CN,Ret.	Moderado CN,Ret.	Moderado CN,Ret.	Moderado CN,Ret.
Tipo celular.	Mioepite- lioide	Mioepite- lioide	Mioepite- lioide	Mioepite- lioide	Mioepite- lioide

IV-A9.- Hemangioendoteloma intravascular vegetante de Masson.

Aunque esta entidad patológica, descrita en 1926 por Masson, no parece ser una neoplasia en sentido estricto, produce masas " tumorales " de difícil diagnóstico diferencial. Se ha incluido en el presente trabajo por su gran interés práctico y para confirmar su origen histogenético, ya que en el momento presente existen escasos trabajos ultraestructurales sobre el mismo, y están pobremente documentados.

Se estudian ultraestructuralmente 4 casos de este tipo de lesión. Uno de ellos originado en un hematoma, otro en un angioma preexistente, y los dos restantes son intraluminales en vasos superficiales de grueso calibre.

El patrón arquitectural de la lesión es canalicular - papilar. Las células proliferantes son poligonales o fusiformes ( Figura 76 ), y se disponen tapizando las estructuras canaliculo-papilares antes citadas. Los núcleos son redondo-ovales, con envolturas lisas o suavemente onduladas. La proporción de hetero y eucromatina es semejante. Los nucleolos son de talla mediana y se observan en el 30 - 60% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son amplios y contienen moderado número de mitocondrias distribuidas difusamente por el citoplasma. El retículo endoplásmico está poco desarrollado; sin embargo, el aparato de Golgi y los lisosomas alcanzan un desarrollo importante. Los citoplasmas están prácticamente llenos de filamentos citoplásmicos de 50-70Å, dispuestos en haces paralelos entrelazados ( Figura 76 ). A pesar de la gran riqueza de filamentos, éstos se asocian excepcionalmente a cuerpos densos citoplásmicos.

De modo constante se encuentran en el citoplasma de algunas células proliferantes estructuras cilíndricas, rodeadas por una membrana, y de contenido microtubular. Los microtúbulos se disponen de modo paralelo y en la misma dirección del eje mayor de la formación cilíndrica. Estas estructuras ci-

toplásmicas son idénticas a los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales ( Figura 77 ).

Parte de la membrana celular es libre, formando luces de espacios vasculares irregulares. Dicha superficie libre muestra algunas microvellosidades cortas que se proyectan hacia la luz. Con cierta frecuencia, se observan vacuolas citoplásmicas electrón-lúcidas que probablemente representan luces intracelulares ( Figura 78 ); a este hallazgo Rosal le da gran valor para confirmar el origen endotelial de una célula.

La membrana celular en las zonas de contacto íntimo intercelular desarrolla uniones de tipo desmosómico y de la variedad " nexus ". En contacto con el estroma se observa una lámina basal bien constituida. Finalmente, se aprecian frecuentes vesículas de pinocitosis asociadas a la membrana celular.

El espacio extracelular contiene abundante fibrina, material membranoide y ocasionales fibrillas de colágeno nativo y de reticulina.

El tipo celular responsable de esta lesión es de origen endotelial, ya que además de los signos morfológicos generales de las células endoteliales: Filamentos citoplásmicos, luces vasculares, y especializaciones de superficie ( pinocitosis, uniones intercelulares y lámina basal ), presentan como rasgo inequívoco de este origen la existencia de cuerpos de Weibel-Palade en el citoplasma.

HEMANGIOENDOTELIOMA INTRAVESCULAR VEGETANTE DE MASSON.

	<u>IV-A9,1</u>	<u>IV-A9,2</u>	<u>IV-A9,3</u>	<u>IV-A9,4</u>
* Patrón arquitectural.	Canalicular Papilar	Canalicular Papilar	Canalicular Papilar	Canalicular Papilar
Forma celular.	Poligonal Fusiforme	Poligonal Fusiforme	Poligonal Fusiforme	Poligonal Fusiforme
Forma nuclear.	Redonda-oval	Redonda-oval	Redonda-oval	Redonda-oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa.
Cromatina.	H++-E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	30%,M	50%,Gr	60%,M	40%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	++	++
RER.	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	++	++	++	++
Lisosomas.	++	++	+++	++
* Filamentos.	++	++++,CD	++	+++
Microtúbulos.	+	+	+	+
Inclusiones.	G-,L+	G+,L+	G+,L+	G-,L+
** Organelas especiales.	W.-P.	W.-P.	W.-P.	W.-P.
Otros hallazgos.	-	-	-	-
* Microvellosidades.	++	+++	+++	++
* Pinocitosis.	++	+++	+++	+++
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H,+D	+H,+D
* Lámina basal.	++	++	+++	+
EEC.	Escaso Fibrina,Ret	Escaso Fibrina,Ret.	Escaso Fibrina,Ret.	Escaso Fibrina,Ret.
Tipo celular.	Endotelial	Endotelial	Endotelial	Endotelial

IV-B.- Tumores vasculares malignos.

IV-B1.- Hemangioendoteliooma maligno. Angiosarcoma.

Se estudian 6 casos de hemangioendoteliooma maligno, cuatro de localización en partes blandas, y los otros dos originados en mama y tiroides respectivamente.

En cuatro casos el patrón arquitectural predominante es vascular ( Figura 79 ); en los otros dos la arquitectura consistía en haces de células fusiformes con ocasionales canales vasculares.

La forma celular predominante es la fusiforme, observándose también células de contornos ovales y poligonales. Los núcleos son ovoides o fusiformes, con envolturas lisas en dos casos y profundamente escotadas en el resto, con formación de bolsas nucleares ( " nuclear pockets " ) y de " nuclear blebs ". Los núcleos contienen una cantidad semejante de hetero y eucromatina. Los nucleolos son grandes o voluminosos, y están presentes en el 20-100% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son moderadamente amplios y contienen escasa cantidad de organelas. El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi son poco prominentes; sin embargo, existen frecuentes lisosomas, algunos conteniendo hemosiderina. El glucógeno es escaso, y se encuentran ocasionales vacuolas lipídicas. El rasgo citoplásmico más llamativo es la gran riqueza de filamentos, en haces ondulantes, que ocupan la mayor parte del citoplasma; estos haces de filamentos no se asocian a cuerpos densos.

En todos los casos, y siempre en las células tumorales que tapizan los espacios vasculares, se encuentran estructuras cilíndricas densas en el citoplasma, las cuales son idénticas a los cuerpos de Weibel-Pálade de las células endoteliales normales ( Figura 80 ). Estas formaciones cilíndricas están



rodeadas por una membrana y contienen microtúbulos de 200-250Å de diámetro, orientados longitudinalmente e inmersos en una matriz granular densa. Estas formaciones cilíndricas miden 1-3 x 0,05-0,2 micras.

Las membranas celulares muestran gran riqueza de especializaciones de superficie. Las células que forman los canales vasculares emiten un moderado número de microvellosidades hacia las luces. Numerosas vesículas de pinocitosis se observan tanto en las membranas celulares de las células tumorales que forman canales vasculares, como en las que constituyen las zonas sólidas del tumor. La asociación de las membranas celulares es íntima y se establecen frecuentes uniones intercelulares de tipo desmosómico y de tipo " rexus ". Por otra parte, en contacto con el estroma se desarrolla una lámina basal focal o continua según el grado de diferenciación del tumor.

El espacio extracelular es escaso y contiene fibras de colágeno nativo, de reticulina, y en uno de los casos ( IV-B1,1 ) de FLSC de 780Å de periodicidad.

Hay que señalar que aunque las células endoteliales son los principales elementos celulares envueltos en esta tumoración, siempre se observan elementos pericitarios formando parte de los canales vasculares neoplásicos. No obstante, se puede considerar que el origen celular de esta tumoración reside en las células endoteliales, las cuales manifiestan todas las características submicroscópicas de sus contrapartidas normales.

HEMANGIOENDOTELIOMA MALIGNO.

	<u>IV-B1,1</u>	<u>IV-B1,2</u>	<u>IV-B1,3</u>	<u>IV-B1,4</u>
** Patrón arquitectural.	Canalicular	Canalicular	Canalicular	Canalicular Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme Poligonal
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	20%,Gr	50%,Gr	50%,Gr	50%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	Blebs	-
Mitocondrias.	+	+	+	++
REX.	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
Lisomas.	+++	+	+	++
* Filamentos.	++	++	++	+++
Microtúbulos.	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L+	G-,L+	G-,L+
** Organelas especiales.	W.-P.	W.-P.	W.-P.	W.-P.
Otros hallazgos.	-	-	-	-
* Microvellosidades.	+	+	+	+
* Pinocitosis.	+++	+++	+++	+++
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H,+D	+H,+D
* Lámina basal.	+++	+++	+++	+++
EEC.	Escaso FLSC 780 $\alpha$	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Endotelial	Endotelial	Endotelial	Endotelial

HEMANGIOENDOTELIOMA MALIGNO.

	<u>IV-B1,5</u>	<u>IV-B1,6</u>
** Patrón arquitectural.	Fascicular	Canalicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa
Cromatina.	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	30%,Gr	75%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-
Mitocondrias.	+	+
RER.	+	+
REL.	+	+
Aparato de Golgi.	+	+
Lisomas.	+	+
* Filamentos.	++++	++
Microtúbulos.	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L+
** Organelas especiales.	W.-P.	W.-P.
Otros hallazgos.	-	-
* Microvellosidades.	+	+++
* Pinocitosis.	+++	+++
* Uniones.	+H,+D	+H,+D
* Lámina basal.	+++	+++
EEC.	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Endotelial	Endotelial

#### IV-B2.- Hemangiopericitoma maligno.

Sólo un caso de este tipo tumoral se ha podido incluir en este estudio. El patrón arquitectural del tumor es variable; existen zonas típicas de hemangiopericitoma ( Figura 81 ) al lado de otras difusamente fusocelulares que recuerdan a un tumor de músculo liso. El estudio ultraestructural corresponde a las áreas con el patrón típico del hemangiopericitoma.

Las células tumorales son fusiformes, y el núcleo adquiere la misma morfología. La envoltura nuclear presenta frecuentes escotaduras y el componente heterocromático es el predominante, encontrándose frecuentes grumos asociados a la membrana nuclear interna y libres, distribuidos al azar. Los nucleolos son prominentes, observándose en el 50% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son moderadamente abundantes y de gran densidad electrónica. Existe escaso número de mitocondrias, las cuales son de talla pequeña y contienen una matriz densa. El RER alcanza gran desarrollo; sin embargo, el REL, aparato de Golgi y los lisosomas son poco prominentes. De modo difuso se encuentra una densa red de filamentos citoplásmicos, los cuales no muestran ninguna disposición especial ni se asocian a cuerpos densos. No hay evidencia de glucógeno ni de vacuolas lipídicas.

En este punto conviene indicar que hay dos tipos celulares en esta proliferación tumoral: las células endoteliales de los capilares existentes en la tumoración; y las células perivascular e intervasculares que constituyen la población neoplásica fundamental.

Las células endoteliales muestran todos los atributos ultraestructurales de estas células en condiciones normales, es decir: cuerpos de Weibel-Palade, filamentos citoplásmicos, uniones intercelulares, lámina basal, y

vesículas de pinocitosis.

A pesar de una búsqueda intensiva, no se encuentran cuerpos de Weibel-Palade en las células peri e intervasculares. Las membranas celulares muestran numerosas vesículas de pinocitosis y de modo focal se asocian a una lámina basal pobremente desarrollada.

El espacio extracelular es amplio, en contraste con lo observado en los hemangiopericitomas benignos. Debido a ello las células tumorales están separadas entre sí y establecen escasos contactos intercelulares. En el material examinado no se encontraron uniones intercelulares.

El contenido del espacio extracelular consiste fundamentalmente de colágeno nativo, fibras de reticulina y material granulo fibrilar.

HEMANGIOPERICITOMA MALIGNO.

IV-B2,1

** Patrón arquitectural.	Perivascular
Forma celular.	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada.
Cromatina.	H+++ , E+
Nucleolo.	50%, Gr
Inclusiones nucleares.	-
Mitocondrias.	+
RER.	+++
REL.	+
Aparato de Golgi.	+
Lisosomas.	-
* Filamentos.	++
Microtúbulos.	-
Inclusiones.	G-, L-
Organelas especiales.	-
Otros hallazgos.	-
Microvellosidades.	-
* Pinocitosis.	+++
Uniones.	-
* Lámina basal.	++
EEC.	Amplio, CN, Ret.
Tipo celular.	Pericito.

V.- TUMORES DE LOS VASOS LINFATICOS.

A.- Tumores benignos.

V-A1b.- Linfangioma cavernoso.

Tres casos han sido examinados ultraestructuralmente. El patrón arquitectural consiste en canales vasculares de gran diámetro. El elemento celular de la neoplasia está representado por las células endoteliales que tapizan los canales vasculares y por los ocasionales elementos perivasculares de hábito pericitario ( Figura 82 ).

Las células endoteliales son fusiformes. Los núcleos poseen la misma morfología y muestran envolturas lisas o suavemente escotadas y abundante heterocromatina. Los nucleolos son pequeños y poco prominentes ( 20 - 30% de las secciones nucleares ).

Los citoplasmas quedan reducidos a delgadas prolongaciones laminares, pobres en organelas y moderadamente ricas en filamentos, los cuales no se asocian a cuerpos densos. No se encontraron cuerpos de Weibel-Palade en ninguno de los tres casos.

La superficie luminal de las células endoteliales muestran pequeñas microvellosidades cortas. Las superficies laterales se disponen íntimamente imbricadas y presentan frecuentes uniones de tipo desmosómico y " nexus ". Las superficies lumbales y basales contienen numerosas vesículas de pinoctosis. Las superficies basales están seguidas parcialmente por una lámina basal; en las zonas en que ésta se interrumpe, existen fibrillas de reticulina que se ponen en contacto directo con las membranas celulares basales ( " fibrillas de anclaje " ); este fenómeno es típico de los vasos linfáticos ( Figura 83 ).

LINFANGIOMA CAVERNOSO.

	<u>V-A1b,1</u>	<u>V-A1b,2</u>	<u>V-A1b,3</u>
** Patrón arquitectural.	Canalicular	Canalicular	Canalicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	20%,P	30%,M	25%,P
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	++	+	+
RER.	+	+	+
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+
* Filamentos.	+	++	+
Microtúbulos.	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-
* Microvellosidades.	+	+	+
* Pinocitosis.	++	++	++
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H,+D
* Lámina basal.	+++	+++	+++
EEC.	Amplio	Amplio	Amplio
Tipp celular.	Endotelio	Endotelio	Endotelio

## VI.- TUMORES DEL TEJIDO SINOVIAL.

### VI-A1.- Sarcoma sinovial.

Se estudian 7 casos; tres de ellos biopsiados dos veces ( VI-A1b,1 ; VI-A1b,3 y VI-A1b,5 ). Dos de los sinoviosarcomas tienen un patrón microscópico bifásico; los otros cinco casos son monofásicos fusocelulares.

El patrón de crecimiento es fundamentalmente en haces paralelos ( Figura 84 ), o entrelazados, a los que se suman estructuras túbulopapilares en la variedad bifásica ( Figura 85 ).

La configuración celular predominante es la fusiforme ( Figura 84 ); este contorno celular es a veces ovoide o poligonal; esta transformación es más prominente en el sarcoma sinovial bifásico. Los núcleos suelen ser ovales o voluminosos; la envoltura nuclear es lisa o suavemente ondulada, de modo excepcional aparecen profundas indentaciones y se producen bolsas nucleares ( " nuclear pockets " ). Los núcleos son poco electron-densos, debido al predominio de la fracción eucromatínica. Los nucleolos, de talla media o grande, están presentes en el 40 - 70% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son abundantes y contienen moderado número de mitocondrias. El RER está bien desarrollado, observándose numerosas cisternas que dan a las células un hábito fibroblástico. El aparato de Golgi y los lisosomas son poco prominentes. Existe una dotación escasa de filamentos citoplásmicos, que en un caso y de modo excepcional se asociaban a un cuerpo denso. La matriz hialoplásmica es clara y no se observan inclusiones.

La superficie celular muestra ciertas especializaciones características. En el caso del sinoviosarcoma bifásico existen amplias lucas o hendiduras ( Figura 85 ) de aspecto glandular, producidas por la confluencia de varias células, y pequeñas lucas unicelulares de localización por tanto intracelular ( Figura 86 ). Las membranas celulares emiten moderado número de mi-

provellosidades cortas ( Figuras 85 y 86 ) hacia dichas luces glandulares. Esta diferenciación luminal no se encuentra en las formas monofásicas fusocelulares.

A diferencia de los tumores musculares lisos y vasculares no se observan vesículas de pinocitosis asociadas a las membranas celulares; éstas se asocian de modo íntimo con las membranas celulares de las células vecinas, desarrollándose con frecuencia desmosomas típicos ( Figura 87 ), algunos de gran longitud y con tonofilamentos asociados a la placa membranosa densa ( Figura 88 ). La presencia de desmosomas es constante en ambas variedades de sarcoma sinovial ( bifásica y monofásica fusocelular ). Asimismo, la existencia de lámina basal se demuestra en todos los casos estudiados; en el sinoviosarcoma bifásico es continua alrededor de nidos celulares o estructuras glandulares ( Figuras 85 y 89 ); en los monofásicos aparece de modo focal, en las zonas de contacto de las membranas celulares con el estroma ( Figura 88 ).

El espacio extracelular es en general escaso, y contiene fibras de colágeno nativo y masas de material membranoide. En el caso VI-A1b,2 se encuentra FLSC de 833 Å de periodicidad.

El tipo celular observado en el sarcoma sinovial corresponde a elementos mesenquimales con diferenciación epitelioides y fibroblástica. Estas dos formas celulares: " epitelial " y " fibroblástica " guardan gran semejanza con las células A y B descritas por Barland<sup>69</sup> en la membrana sinovial normal.

SARCOMA SINOVIAL.

	<u>VI-A1a,1</u>	<u>VI-A1a,2</u>
* Patrón arquitectural.	Túbulo-papilar Fascicular	Túbulo-papilar Fascicular
* Forma celular.	Poligonal Fusiforme	Poligonal Fusiforme
Forma nuclear.	Oval-Fusiforme	Oval-Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	50%,Gr	60%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-
Mitocondrias.	++	++
* RER.	++	+
REL.	+	+
Aparato de Golgi.	++	+
Lisosomas.	++	+
Filamentos.	++	++
Microtúbulos.	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-
Otros hallazgos.	-	-
* Microvellosidades.	++	++
Pinocitosis.	-	-
** Uniones.	+++D	+++D
** Lámina basal.	+++	+++
EEC.	Escaso,CN Material mem- branoide.	Escaso,CN Material mem- branoide.
Tipo celular.	Sinovial	Sinovial.

SARCOMA SINOVIAL.

VI-A1b,1    VI-A1b,2    VI-A1b,3    VI-A1b,4    VI-A1b,5

* Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	40%,Gr	70%,M	50%,M	60%,Gr	70%,Gr
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	++	++	++
* RER.	+++	+++	++	++	+++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+	+	+
Filamentos.	+,CD	+	++	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-	-
* Uniones.	++D	++D	++D	+D	++D
* Lámina basal.	++,Focal	+,Focal	+,Focal	+,Focal	+,Focal
EEC.	Escaso,CN	Escaso,CN	Escaso,CN	Escaso,CN	Escaso,CN
Tipo celular.	Sinovial	Sinovial	Sinovial	Sinovial	Sinovial

## VII.- TUMORES DEL TEJIDO MESOTELIAL.

### VII-B.- Mesoteliomas malignos.

Todos los casos estudiados son de localización pleural ( 9 casos ). Cinco mesoteliomas son de la variedad " epitelioides "; dos del tipo fibroso; y dos bifásicos. De los casos VII-B1,2 y VII-B1,5 se examinan tres biopsias consecutivas; del caso VII-B3,2 se estudian también dos biopsias.

El patrón arquitectural de los mesoteliomas " epitelioides " consiste en cordones y estructuras túbulo-papilares ( Figura 90 ). Los predominantemente fibrosos están constituidos por haces y sábanas fusocelulares ( Figura 91 ). Los mesoteliomas bifásicos muestran una combinación de ambos patrones ( Figura 92 ).

La forma celular en las áreas epitelioides es poligonal o cuboidea ( Figura 90 ); siendo fusiforme en las áreas fibrosas ( Figura 91 ). Los núcleos presentan configuraciones ovales o fusiformes. Las envolturas nucleares son lisas o con suaves ondulaciones. Se observa una proporción semejante de hetero y eucromatina. Los nucleolos son grandes o voluminosos y se encuentran en el 40 - 70% de las secciones nucleares.

Con frecuencia se encuentran bolsas nucleares ( " nuclear pockets " ) y formaciones esferoidales gránulo-filamentosas que constituyen " cuerpos nucleares " o "nuclear bodies " ( Figuras 93 y 94 ).

Los citoplasmas son amplios y ricos en organelas. Las mitocondrias son relativamente numerosas, sobre todo en la variedad epitelioides, de tamaño pequeño y matriz densa. Las cisternas del RER son conspicuas ( Figura 95 ); siendo su desarrollo más prominente en las variedades fibrosas. El aparato de Golgi y los lisosomas están escasamente desarrollados.

Los citoplasmas de las células de hábito epitelioides muestran de modo

difusa una rica red de filamentos de tipo intermedio ( 100 Å ), que se disponen en haces ondulantes entrelazados ( Figura 93 ). De modo constante se aprecian inclusiones de glucógeno monoparticulado y ocasionales vacuolas lipídicas.

Las células de hábito epitelial contienen numerosas microvellosidades largas como rasgo altamente característico de este tipo tumoral. Dichas microvellosidades se proyectan hacia los espacios comprendidos en las estructuras túbulo-papilares ( Figuras 90, 93 y 95 ).

Las membranas celulares se asocian íntimamente entre sí, constituyéndose desmosomas bien desarrollados, con prominentes haces de tonofilamentos asociados a los mismos ( Figura 96 ). El número de desmosomas es muy abundante en la variedad epitelioide; pero también están presentes en los mesoteliomas fibrosos. De modo paralelo la formación de lámina basal, en la interfase célula tumoral - estroma, es más constante en el mesotelioma epitelioide.

El espacio extracelular es abundante en las variedades fibrosas, mostrando gran cantidad de fibras de colágeno nativo y material membranoide; ocasionalmente se observa FLSC de 1214 Å de periodicidad. La cantidad de colágeno nativo y la amplitud del espacio extracelular son menos notables en las áreas de hábito epitelial.

En definitiva, en el estudio de la ultraestructura de los mesoteliomas se observa una transición continua de células mesoteliales típicas hacia elementos celulares de hábito fibroblástico.

MESOTELIOMA MALIGNO,

	<u>VII-B1,1</u>	<u>VII-B1,2</u>	<u>VII-B1,3</u>	<u>VII-B1,4</u>	<u>VII-B1,5</u>
* Patrón arquitectural.	Túbulopapilar.Cordonal	Túbulopapilar	Túbulopapilar	Túbulopapilar	Cordonal
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal
Forma nuclear.	Oval Redonda	Oval Redonda	Oval Redonda	Oval Redonda	Oval Redonda
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+++ ,E+	H+ ,E+++	H++ ,E++	H++ ,E++	H++ ,E++
Nucleolo.	60% ,Gr	60% ,Gr	50% ,Gr	60% ,Gr	70% ,Gr
Inclusiones nucleares.	Nuclear bodies	-	-	Nuclear bodies	-
Mitocondrias.	+++	+++	+++	++	+++
* RER.	+++	++	++	+++	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	++	++	+	++
Lisosomas.	+	+	+	+	+
** Filamentos.	++++	++++	++++	+++	+++
Microtúbulos.	+	+	+	+	+
Inclusiones.	G++ ,L+	G+ ,L+	G+ ,L+	G++ ,L+	G+ ,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
** Microvellosidades.	++++	++++	++++	++++	++++
Pinocitosis.	+	+	+	+	+
** Uniones.	++++D	++++D	+++D	++D	++++D
* Lámina basal.	+ ,Focal	++	++	++	+++
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Mesotelio	Mesotelio	Mesotelio	Mesotelio	Mesotelio

MESOTELIOMA MALIGNO.

	<u>VII-B2,1</u>	<u>VII-B2,2</u>	<u>VII-B3,1</u>	<u>VII-B3,2</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Túbulo-papilar Fascicular	Túbulo-papilar Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Poligonal Fusiforme	Poligonal Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Oval-Fusiforme	Oval-Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H+++ ,E+	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	42%,M	70%,Gr	50%,Gr	60%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	Bolsas nucleares -	-
Mitocondrias.	++	+	++	++
* RER.	++	+++	++	++
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+	+
* Filamentos.	++	+	+++	++
Microtúbulos.	-	-	-	-
Inclusiones.	G++,L+	G-,L-	G+,L+	G+,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	+++	+++
Pinocitosis.	-	-	-	-
* Uniones.	+D	+D	+D	++D
* Lámina basal.	+,Focal	+,Focal	+,Focal	+++
EEC.	Escaso,CN FLSC, 1214Å	Amplio,CN	Escaso,CN	Escaso,CN
Tipo celular	Mesotelial- Fibroblástico	Mesotelial- Fibroblástico	Mesotelial- Fibroblástico	Mesotelial- Fibroblástico

VIII.- TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.

VIII-A1.- Neuroma traumático.

Aunque el neuroma traumático no es una neoplasia en sentido estricto, se ha incluido un caso en este estudio porque viene recogido en la clasificación de la OMS y por su interés a fin de hacer una comparación de los hallazgos ultraestructurales con los de los tumores de las vainas nerviosas periféricas.

La lesión muestra un patrón fascicular y está constituida por fibras mielínicas y amielínicas entrecruzadas ( Figura 97 ). Las células de Schwann muestran las características nucleares y citoplásmicas de sus contrapartidas normales. Los núcleos son ovales, con abundante eucromatina y nucleolo poco prominente. Los citoplasmas son moderadamente abundantes, de matriz hialoplásmica clara, pobres en organelas y con ocasionales vacuolas lipídicas y cuerpos de Reich. La membrana celular esta totalmente rodeada por una lámina basal continua.

#### VIII-A2.- Neurofibroma.

Se estudian siete casos, tres de ellos asociados a una enfermedad de von Recklinghausen.

El patrón arquitectural básico consiste en haces fusocelulares paralelos o entrecruzados, focalmente ondulantes, que dejan un espacio extracelular amplio ( Figura 98 ).

La población celular es fundamentalmente fusiforme. En este punto es conveniente señalar, antes de entrar en la descripción ultraestructural pormenorizada del tumor, que existen poblaciones celulares diferentes dentro de los neurofibromas. Se encuentran en ellos, elementos que recuerdan a los distintos tipos celulares del nervio periférico; es decir: células perineurales, fibroblastos endoneurales, y células de Schwann.

Además de las células fusiformes que presentan los rasgos ultraestructurales de los tipos antes descritos, se aprecian células redondeadas, pequeñas, de hábito " linfocitoide " que muestran los rasgos de células de Schwann modificadas.

Los núcleos son fusiformes en las células perineurales y fibroblastos endoneurales, y más ovoides en las células similares a las células de Schwann. La proporción de hetero y eucromatina es semejante en células perineurales y fibroblastos endoneurales; siendo más abundante la eucromatina en las células de Schwann. Los nucleolos son de talla pequeña o mediana y se observan en el 10 - 50% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas tienen moderada cantidad de organelas, encontrándose escasas mitocondrias, cisternas del RER, y ocasionales filamentos y microtúbulos citoplásmicos. El aparato de Golgi y los lisosomas son poco prominentes.

Además de los elementos celulares descritos, se observan axones mielinizados y amielínicos incluidos en uno de los neurofibromas ( VIII-A2,2 ).

Las especializaciones de superficie establecen las diferencias entre los tres tipos celulares. Frecuentes vesículas de pinocitosis existen asociadas a las membranas celulares de las células perineurales. No se aprecian uniones intercelulares debido a la gran separación que hay entre las células, siendo los contactos intercelulares muy raros. De modo difuso en las células de Schwann, y focal en las células perineurales, se aprecia lámina basal. Algunos elementos celulares tumorales tienen hábito fibroblástico, carecen de lámina basal y contienen numerosas vesículas de pinocitosis, mimetizando con ello a los fibroblastos endoneurales.

Como se señaló al principio el espacio extracelular en los neurofibromas es amplio y rico en fibras de colágeno nativo.

El caso VIII-A2,6 tiene un interés especial ya que todas las células tumorales presentan los rasgos ultraestructurales de las células perineurales, adquiriendo el tumor gran semejanza con los schwannomas. Algunos autores han propuesto para este tipo de tumores el término descriptivo de " fibroblastoma perineural " ( Figura 104 ) ( para más detalles de esta entidad ver la discusión de los tumores de las vainas nerviosas periféricas ).

NEUROMA TRAUMATICO.NEUROFIBROMA.

VIII-A1,1    VIII-A2,1    VIII-A2,2    VIII-A2,3    VIII-A2,4

Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Oval Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Lisa Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolos.	15%,P	10%,P	10%,P	20%,M	50%,P
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+	+	+
RER.	+	++	++	++	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+	+	+
Filamentos.	+	+	+	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L++	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
* Otros hallazgos.	Cuerpos de Reich. Axones	-	Axones.	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	-	+,Perineural-	-	+,Perineural-	-
Uniones.	-	-	-	-	-
** Lámina basal.	++++	++	++	++	++
* EEC.	Amplio,CN	Amplio,CN	Amplio,CN	Amplio,CN	Amplio,CN
Tipo celular.	CP,FE,CS	CP,FE,CS	CP,FE,CS	CP,FE,CS	CP,FE,CS

NEUROFIBROMA.

	<u>VIII-A2,5</u>	<u>VIII-A2,6</u>	<u>VIII-A2,7</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa Ondulada	Lisa Ondulada	Lisa Ondulada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	50%,P	70%,M	50%,P
Inclusiones nucleares.	-	Nuclear blebs	-
Mitocondrias.	+	+	+
RER.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+
Filamentos.	+	+	+
Microtúbulos.	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
* Pinocitosis.	++	++++	+
Uniones.	+H	+H	+H
* Lámina basal.	++	++++	+
* EEC.	Amplio,CN	Amplio,CN	Amplio,CN
Tipo celular.	CP,FE,CS	CP,FE,CS	CP,FE,CS

VIII-A3.- Schwannoma. Neurilemmoma.

Se estudian 23 casos. De ellos, 13 se presentaron como tumores de partes blandas. Los otros 10 casos tenían el mismo patrón microscópico óptico, pero por sus localizaciones se salen del concepto de tumores de partes blandas en sentido estricto. Estos 10 casos se localizaban en el nervio acústico ( 9 casos ), y en la porción intrapetrosa del facial ( 1 caso ); se incluyen en este trabajo a efectos comparativos y para completar la descripción de esta entidad tumoral.

Dos son los patrones arquitecturales básicos de este tumor: haces paralelos de células fusiformes ( Figura 99 ), y células fusiformes y estrelladas orientadas al azar en una matriz mixoide.

La forma celular es difícil de definir. Aunque las células adoptan configuraciones fusiformes y estrelladas, la gran mayoría de ellas emiten múltiples prolongaciones que se interdigitan con las vecinas ( Figura 100 ).

Los núcleos son ovales o fusiformes. La envoltura nuclear suele ser lisa en una proporción alta de células; sin embargo, en algunos casos y de modo focal, se observan células tumorales con envolturas nucleares extraordinariamente complejas, formándose bolsas nucleares y " nuclear blebs ". El componente eucromatínico predomina en la mayoría de los casos, si bien en cinco de ellos los núcleos muestran frecuentes grumos de heterocromatina asociados a la membrana nuclear interna. Los nucleolos son poco prominentes, son de tamaño medio y se encuentran en el 20 - 50% de las secciones nucleares. De modo excepcional se observan inclusiones lipídicas intranucleares rodeadas por una membrana; esta eventualidad se aprecia en un schwannoma acústico intensamente xantomizado. En general, las células tumorales muestran una lámina fibrosa nuclear muy prominente.

Los citoplasmas son moderadamente abundantes y de aspecto claro. Esto es debido a la pobreza de organelas y a la poca densidad electrónica de la matriz hialoplásmica. El número de mitocondrias es escaso o moderado. El RER alcanza asimismo escaso desarrollo, reduciéndose a algunas cisternas dispersas por el citoplasma, al igual que ocurre con ocasionales cisternas del REL. El aparato de Golgi es poco prominente. Existe un número variable de lisosomas primarios y secundarios; éstos son especialmente abundantes en los schwannomas acústicos. De hecho varios de los schwannomas acústicos y uno de localización presaca eran macroscópicamente pigmentados. Estos lisosomas complejos representan al pigmento descrito a veces como neuromelanina, que suele ser Masson-Fon-tana negativos y carecen de la estructura característica de los melanosomas.

De modo constante el citoplasma posee un número abundante de filamentos intermedios ( 70 - 100 Å ) sin ninguna organización ni distribución especial. Igualmente se observan ocasionales microtúbulos ( 200 Å ). Cuatro casos, todos ellos de localización intracraneal, contienen gran cantidad de vacuolas lipídicas limitadas por una membrana.

Las especializaciones de superficie constituyen uno de los rasgos característicos de estos tumores. Las membranas celulares siguen trayectos muy irregulares, emitiendo numerosas prolongaciones que se disponen en paralelo y se interdigitan con las de las células vecinas. Las membranas celulares se asocian, en la mayor parte de su superficie, con una lámina basal continua y bien desarrollada ( Figura 100 ). De modo focal, las membranas celulares entran en contacto sin interposición de lámina basal; en estas zonas de contacto intercelular íntimo, se desarrollan ocasionales desmosomas. Por tanto, las células tumorales no están rodeadas totalmente por una lámina basal, sino que ésta pasa de una célula a otra agrupando a varios elementos celulares en una misma

vaina membranosa.

En algunos de los tumores estudiados, las células presentan múltiples prolongaciones celulares en forma de delgadas láminas citoplásmicas que se adosan entre sí constituyendo pilas de " lenguetas " citoplásmicas amontonadas con o sin interposición de lámina basal. Se observan frecuentes hemidesmosomas en las membranas celulares relacionadas con las láminas basales.

El espacio extracelular es variable. En los tumores celulares es escaso, quedando limitado a hendiduras comprendidas entre las láminas basales; en dichas hendiduras se encuentran: masas de material membranoide ( Figura 101 ), fibras de reticulina y ocasionales fibras de colágeno nativo. En los casos con amplio espacio extracelular, el colágeno nativo es más abundante y se acompaña de cantidades variables de material gránulo-fibrilar. En ambos casos, existen con gran frecuencia masas fusiformes de material finamente fibrilar ( Figura 102 ), orientado longitudinalmente, con una alternancia periódica de bandas claras y oscuras que condicionan una estriación transversal muy marcada. Estas masas fibrilares fusiformes o " cuerpos de Luse ", son bastante característicos, pero no exclusivos, de los tumores de las vainas nerviosas periféricas. Se encuentran en 9 de los 23 schwannomas estudiados ultraestructuralmente en este trabajo; la periodicidad osciló entre 489 y 1320 Å.

Dicho material fusiforme estriado se encuentra siempre en el espacio extracelular, frecuentemente asociado a material membranoide, y en tres casos, claramente asociado a las láminas basales de las células tumorales. ( Figura 103 ).

Las características ultraestructurales de las células tumorales presentan grandes semejanzas con las células perineurales y células de Schwann de

las vainas nerviosas periféricas normales. El aspecto fusiforme y estrellado, así como la asociación de las membranas celulares a unas láminas basales continuas, recuerdan bastante fielmente a las células perineurales. Sin embargo, la gran riqueza de vesículas de pinocitosis de las células perineurales está ausente en las células tumorales de los schwannomas estudiados. Por otra parte, la semejanza con las células de Schwann es muy estrecha; si bien, estas células se asocian en condiciones normales a axones, hecho morfológico no demostrado en nuestros casos.

SCHWANNOMA.

VIII-A3,1 VIII-A3,2 VIII-A3,3 VIII-A3,4 VIII-A3,5

Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme Estrellada	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	20%,M	30%,M	25%,M	30%,M	50%,M
Inclusiones nucleares.	-	Lípidos	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+	+	+
RER.	+	++	++	++	+
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	++	+++	+++	+++	+
Filamentos.	+	+	+	+	+
Microtúbulos.	+	+	+	+	+
Inclusiones.	G-,L+	G-,L+++	G-,L+++	G-,L+++	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	+	+	+	+
* Uniones.	+H	+H,+D	+H,+D	+H,+D	+H,+D
** Lámina basal.	++++	+++	++	++	++++
* EEC.	Escaso,CN Ret.,FLSC 770 Å	Escaso,CN Ret.,FLSC 790 Å	Escaso,CN Ret.	Escaso,CN Ret.	Escaso,CN Ret.,FLSC 489 Å
Tipo celular.	Schwann	Schwann	Schwann	Schwann	Schwann

SCHWANNOMA.

	<u>VIII-A3,6</u>	<u>VIII-A3,7</u>	<u>VIII-A3,8</u>	<u>VIII-A3,9</u>	<u>VIII-A3,10</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa Ondulada	Lisa Ondulada	Lisa	Lisa Escotada	Lisa Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	30%,M	33%,M	35%,M	20%,M	40%,M
Inclusiones nucleares.	Nuclear bleb	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+	+	+
RER.	+	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	+	+	+
Filamentos.	+	+	++	++++	+++
Microtúbulos.	+	+	-	++	++
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	+	+	+	+	++
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H	+H	+H
** Lámina basal.	+++	+++	++++	+	+++
* EEC.	Moderado Ret.,FLSC 1320 Å	Escaço CN,Ret.	Escaço CN,Ret.	Escaço CN,Ret.	Escaço CN,Ret.
Tipo celular.	Schwann	Schwann	Schwann	Schwann	Schwann

SCHWANNOMA.

VIII-A3,11 VIII-A3,12 VIII-A3,13 VIII-A3,14 VIII-A3,15

Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Estrellada Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval	Oval	Fusiforme	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Escotada	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++	H++,E++	H+,E+++
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-	Nuclear blebs
Nucleolo.	30%,M	30%,M	50%,M	30%,P	50%,M
Mitocondrias.	+	+	+	+	+
RER.	+	+	+	+	+
REL.	-	-	-	-	-
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	+	+	++	+++	+
Filamentos.	+++	+++	+	+++	++
Microtúbulos.	-	-	-	+	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L+	G-,L+	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	Inclusión tubular	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	-	+	+	++	-
* Uniones.	+H	+H	+H	+H,+D	+H,+D
** Lámina basal.	++++	++++	+++	+++	++++
* EEC.	Amplio Prot.	Amplio Prot.	Amplio Prot.	Amplio CN, FL, SC 1300 Å	Amplio CN
Tipo celular.	Schwann	Schwann	Schwann	Schwann	Schwann

SCHWANNOMA.

VIII-A3,16 VIII-A3,17 VIII-A3,18 VIII-A3,19 VIII-A3,20

Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme Estrellada	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	50%,M	20%,M	30%,M	30%,M	40%,M
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	++	++	+	+
RER.	+	++	++	++	+
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisomas.	+	+	+++	++	+
Filamentos.	+	+	+	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+++	G-,L-	G-,L+++	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
* Pinocitosis.	-	-	-	+	+
* Uniones.	+H	+H	+H	+H	+H
** Lámina basal.	++++	++++	++++	+++	+++
* EEC.	Amplio CN	Escaso Ret.,FLSC 1250 Å	Amplio Ret.,Prot.	Escaso FLSC,850Å	Escaso FLSC,1000Å
Tipo celular.	Schwann	Schwann	Schwann	Schwann	Schwann

SCHWANNOMA.

	<u>VIII-A3,21</u>	<u>VIII-A3,22</u>	<u>VIII-A3,23</u>
Patrón arquitectural.	Fascicular	Fascicular	Fascicular
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Fusiforme	Fusiforme	Oval
Envoltura nuclear.	Éscotada	Lisa	Lisa
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	40%,M	40%,M	30%,P
Inclusiones nucleares.-	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+
RER.	++	++	+
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisomas .	+	++	+
Filamentos.	++	+	++
Microtúbulos.	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+++	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	Cilio	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
* Pinocitosis.	-	+	-
* Uniones.	+H	+H	+H
** Lámina basal.	++	++++	+++
* EEC.	Moderado	Moderado, FLSC,950Å	Escaso
Tipo celular.	Schwann	Schwann	Schwann

#### VIII-A4.- Neurofibromatosis. Enfermedad de von Recklinghausen.

Se estudian tres casos de neurofibroma plexiforme presentes en tres portadores de la enfermedad de von Recklinghausen o neurofibromatosis múltiple.

El patrón arquitectural del neurofibroma plexiforme se interpreta con mayor facilidad con la ayuda del microscopio electrónico. Existen tres estructuras básicas que serán descritas independientemente: a) las vainas perineurales, b) las células de Schwann asociadas a axones mielínicos y amielínicos preexistentes, y c) los elementos celulares proliferantes.

##### a) Las vainas perineurales ( Figura 105 ).

Están constituidas por varias ( 2 a 5 ) láminas celulares formadas por las células perineurales. Estas células son fusiformes y ramificadas, con núcleos fusiformes ricos en heterocromatina; los citoplasmas son pobres en organelas y muestran diferenciaciones superficiales muy desarrolladas ( numerosas vesículas de pinocitosis, desmosomas y láminas basales continuas ). Entre las láminas celulares se disponen haces de fibras de colágeno nativo.

##### b) Las células de Schwann.

En el espacio delimitado por la vaina perineural están comprendidos los otros dos componentes del neurofibroma plexiforme. Las células de Schwann recuerdan fielmente a sus contrapartidas normales ( Figura 106 ). Los núcleos son ovales, de envoltura lisa y ricos en eucromatina. Los citoplasmas son claros, pobres en organelas y la membrana celular se asocia de modo constante con una lámina basal. Lo que caracteriza a las células de Schwann de modo inequívoco es la asociación de axones mielinizados o amielínicos con sus membranas plasmáticas. Es posible observar la formación de la vaina de mielina en sus distintos estadios, desde la formación inicial del mesoaxon a la aparición de configuraciones espirales de las membranas celulares y la cons-

titución de la mielina definitiva.

c) Las células proliferantes.

En el espacio residual entre la vaina perineural y las células de Schwann se observan células fusiformes y estrelladas ( Figura 107 ), así como abundante espacio extracelular.

Las células de morfología estrellada contienen núcleos fusiformes y ovales con heterocromatina abundante. El citoplasma es amplio y la membrana celular emite múltiples prolongaciones divergentes del soma celular. El RER está bien desarrollado.

De las especializaciones de superficie destaca la presencia de frecuentes vesículas de pinocitosis asociadas a la membrana celular. En definitiva, estas células son similares a su contrapartida normal en el nervio periférico, los fibroblastos endoneurales. Sin embargo, existe una diferencia marcada, que consiste en la aparición de grandes vacuolas en las células tumorales; dichas vacuolas están limitadas por una membrana lisa y contienen un material gránulofibrilar semejante a los proteoglicanos del espacio extracelular. Se interpretan dichas vacuolas como invaginaciones del espacio extracelular en el citoplasma o como grandes dilataciones procedentes del aparato de Golgi, que como es bien conocido es la organela celular especializada en la síntesis de glicoproteínas.

Como ya se ha apuntado, el espacio extracelular es muy amplio y rico en proteoglicanos; también se encuentran haces de fibras de colágeno nativo. En el caso VIII-A4,1 se observan ocasionales masas de colágeno fibroso de largo espacio ( FLSC ) con una periodicidad de 1188 Å.

Tratando de hacer una interpretación histogenética del neurofibroma plexiforme; se puede sugerir después de lo expuesto, que el cambio fundamental reside en la proliferación de fibroblastos endoneurales y en una pro-

ducción excesiva de proteoglicanos, que aumentan el espacio extracelular, distendiendo las vainas perineurales y disgregando las células de Schwann y las fibras mielínicas y amielínicas preexistentes.

NEUROFIBROMA PLEXIFORME.

	<u>VIII-A4,1</u>	<u>VIII-A4,2</u>	<u>VIII-A4,3</u>
** Patrón arquitectural.	Fascicular-Mixoide	Fascicular-Mixoide	Fascicular Mixoide
Forma celular.	Fusiforme.Oval Estrellada	Fusiforme. Oval Estrellada	Fusiforme.Oval Estrellada
Forma nuclear.	Fusiforme.Oval	Fusiforme.Oval	Fusiforme.Oval
Envoltura nuclear.	Lisa.Escotada	Lisa.Escotada	Lisa.Escotada
Cromatina.	CP;FE:H+++ ,E+ CS:H+,E+++	CP;FE:H+++ ,E+ CS:H+,E+++	CP;FE:H+++ ,E+ CS:H+,E+++
Nucleolo.	20%,M	30%,Gr	30%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+
RER.	++	++	++
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisomas.	+	+	+
Filamentos.	+	+	+
Microtúbulos.	+	+	+
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
** Otros hallazgos.	Axones	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
* Pinocitosis.	CP;FE:+++ CS:-	CP;FE:+++ CS:-	CP;FE:+++ CS:-
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H,+D
* Lámina basal.	CP;CS:++++ FE:-	CP;CS:++++ FE:-	CP;CS:++++ FE:-
EEC.	Amplio,CN,Prot. FLSC 1188A	Amplio,CN,Prot.	Amplio,CN,Prot.
Tipo celular.	CP,CS,FE	CP,CS,FE	CP,CS,FE

VIII-B1.- Schwannoma maligno.

Se presentan los hallazgos ultraestructurales de tres casos. Todos ellos muestran un patrón fascicular, estando los elementos celulares fusiformes inmersos en abundante matriz mixoide ( Figura 108 ).

La configuración celular predominante es la fusiforme, existiendo también elementos redondeados y estrellados. Los núcleos son ovoides o fusiformes. La envoltura nuclear es fundamentalmente lisa; sin embargo uno de los casos muestra profundas y complejas escotaduras. El componente eucromatínico predomina lo que da a los núcleos un aspecto claro. Los nucleolos se observan en el 25 - 50% de las secciones nucleares, y son de talla media o grande.

Los citoplasmas tienen una matriz hialoplásmica clara y muestran un número moderado de organelas, destacando el desarrollo del RER. Se observa una fina trama de filamentos y microtúbulos distribuida por todo el citoplasma. De modo ocasional se encuentran acúmulos glucogénicos.

Las membranas celulares establecen con frecuencia contactos intercelulares íntimos con presencia de algunos desmosomas bien desarrollados ( Figura 109 ). De modo focal, las membranas celulares se asocian a una lámina basal ( Figura 110 ).

El espacio extracelular es escaso en el primer caso y abundante en los otros dos. En éstos, el espacio extracelular está ocupado prácticamente en su totalidad por material gránulofibrilar y fibrillas de reticulina.

En conclusión, los rasgos ultraestructurales de las células de Schwann existen solamente de modo focal, siendo la mayor parte de las células elementos fusiformes poco diferenciados de hábito " mesenquimal " primitivo.

SCHWANNOMA MALIGNO.

	VIII-B1,1	VIII-B1,2	VIII-B1,3
Patrón arquitectural.	Fascicular.	Fascicular Mixoide	Fascicular Mixoide
* Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme Estrellada	Fusiforme Estrellada
Forma nuclear.	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Escotada	Lisa.Escotada
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	25%,M	50%,Gr	40%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+
* RER.	++	++	++
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisomas.	+	+	+
Filamentos.	+	+	+
Microtúbulos.	+	+	+
Inclusiones.	G+,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
* Pinocitosis.	-	+	+
* Uniones.	+++D	+D	+D
* Lámina basal.	+,Focal	+,Focal	+,Focal
EEC.	Escaso CN,Prot.	Amplio Ret.,Prot.	Amplio Ret.,Prot.
Tipo celular.	Schwann	Schwann	Schwann

IX.- TUMORES DE LOS GANGLIOS SIMPATICOS.

IX-A.- Tumores benignos.

IX-A1.- Ganglioneuroma.

Tres casos de esta variedad tumoral han sido estudiados ultraestructuralmente. Se han examinado los dos componentes fundamentales de la tumoración: a) Células ganglionares; b) Proliferación de fibras y vainas nerviosas.

El patrón básico del componente periférico de la tumoración es de tipo fascicular o de cordones entrecruzados ( Figura 111 ). Entre los haces de los elementos periféricos de la lesión se encuentran las células ganglionares ( Figura 112 ).

Las células del componente periférico de la lesión tienen todas las características de las células de Schwann. Los núcleos son fusiformes u ovoides, y poseen envolturas lisas. La cromatina es finamente granular. Los citoplasmas son amplios, con escaso número de organelas, destacando el moderado desarrollo del RER.

Las características fundamentales residen en las especializaciones de superficie. Existen frecuentes vesículas de pinocitosis, desmosomas primitivos y una lámina basal continua. Las células de Schwann tumorales se asocian con axones, en los que existe una dotación de microtúbulos de 250 Å, filamentos, algunas vesículas claras y ocasionales mitocondrias. Las relaciones de los axones con las células de Schwann recapitulan todos los estadios del desarrollo de la vaina de mielina: formación del mesoaxon ( Figura 113 ), primeras espirales de las membranas celulares de las células de Schwann, confluencia de las membranas, y formación de la mielina. Se observan en la lesión tanto fibras mielinizadas como amielínicas.

Al patrón en haces y cordones entrecruzados de elementos fusiformes, se añaden focalmente fascículos bien desarrollados con vainas perineurales bien conformadas. Las células perineurales son fusiformes o estrelladas, y se disponen en láminas paralelas; muestran una lámina basal continua y gran riqueza de vesículas de pinocitosis. Entre las vainas perineurales y las células de Schwann se encuentran células de hábito fibroblástico, los fibroblastos endoneurales.

Las características ultraestructurales de las células ganglionares presentes en la tumoración son en todo semejantes a las que se describirán en la exposición de los resultados en los neuroblastomas y ganglioneuroblastomas.

<u>GANGLIONEUROMA</u>			
	<u>IX-A1,1</u>	<u>IX-A1,2</u>	<u>IX-A1,3</u>
Patrón arquitectural.	Cordona] Fascicular	Cordona] Fascicular	Cordona] Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme Ovoide	Fusiforme Ovoide
Forma nuclear.	Fusiforme-Oval	Fusiforme-Oval	Fusiforme-Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	10%,M	20%,M	20%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	++
RER.	++	+++	+++
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisosomas.	+	++	++
Filamentos.	+	+	+
** Microtúbulos.	++++ ( en axones )	++++ ( neuronas )	++++ ( neuronas )
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
* Pinocitosis.	++,CP	++,CP	+++CP
* Uniones.	++D	++D	++D
* Lámina basal.	++++,CP,CS	++++,CP,CS	++++,CP,CS
EEC.	Amplio,CN	Amplio,CN	Amplio,CN
Tipo celular.	CP,CS,FE	CP,CS,FE,Neuronas	CP,CS,FE,Neuronas

IX-B.- Tumores malignos.

IX-B1.- Neuroblastoma.

Se estudian tres casos. De los dos primeros se examinan dos biopsias consecutivas.

Los tres casos son pobremente diferenciados y consisten en células medianas o pequeñas con un patrón de crecimiento en sábana y con escasas rosetas bien definidas.

La forma celular es ovoidea, poligonal o estrellada. La talla celular media oscila entre 9 y 11 micras ( Figura 114 ).

Los núcleos son redondeados-ovales, de envoltura lisa o suavemente ondulada. Existen frecuentes grumos de heterocromatina en el primer caso; si bien, en los otros dos predomina el componente eucromático. Los nucleolos son de tamaño medio o grande, observándose en el 80 - 95% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son amplios, destacando en ellos moderado número de mitocondrias, escasas cisternas del RER y numerosos polirribosomas. El aparato de Golgi es conspicuo y existen frecuentes lisosomas, algunos muy complejos que contienen ocasionalmente estructuras paracrísticas.

El citoplasma muestra dos zonas; una alrededor del núcleo o " pericarion ", que contiene la mayoría de las organelas; y la segunda zona, que se dispone en múltiples procesos o prolongaciones celulares ( Figura 114 ). Esta división es claramente apreciable en el segundo caso, ya que en los casos primero y tercero las células tumorales muestran escasas prolongaciones. Distribuidos por el citoplasma existen numerosos filamentos intermedios ( 100 Å ) y microtúbulos de 250 Å de diámetro ( Figura 115 ). El desarrollo de los microtúbulos es paralelo al de las prolongaciones celulares, de

modo que son escasos en los casos primero y tercero, y numerosos en el segundo, tanto en el pericarion como en las prolongaciones celulares ( Figura 116 ). No se observan depósitos de glucógeno en el citoplasma, y ocasionalmente se encuentran vacuolas lipídicas.

A pesar de describirse en último lugar, el rasgo más característico, junto a los procesos citoplásmicos y al gran desarrollo de los microtúbulos, es la presencia de frecuentes " gránulos secretorios " ( Figura 117 ). Dichos gránulos están rodeados por una membrana simple y contienen un material denso de estructura granular. El tamaño de los mismos oscila entre 800 y 2.000 Å . Además de estos gránulos de contenido denso con características de gránulos neurosecretorios, existen vacuolas de contenido claro con un diámetro de 600 a 800 Å . Los gránulos neurosecretorios están distribuidos tanto por el pericarion como por las prolongaciones celulares; si bien, son más abundantes en este último nivel.

Las membranas celulares se disponen íntimamente asociadas entre sí, desarrollándose frecuentes desmosomas que muestran discretos haces de tonofilamentos asociados a placas de unión ( Figura 118 ). De modo ocasional se establecen uniones de tipo desmosómico entre las prolongaciones celulares y el pericarion, e incluso entre dos prolongaciones celulares. De modo excepcional estas uniones presentan en su proximidad tanto gránulos neurosecretorios como vesículas claras, recapitulando la estructura normal de las uniones sinápticas.

En los casos examinados no se ha apreciado la formación de lámina basal; se observan, sin embargo, grandes masas de material membranoide en el espacio extracelular. Este es escaso o nulo, y en él no existen fibras de

colágeno nativo, salvo en algunas zonas perivasculares.

En los dos primeros casos aparecen en el espacio extracelular masas irregularmente fusiformes, de material fibrilar con estriación transversal de 831 y 844 Å respectivamente. Este material corresponde a colágeno fibroso de largo espacio ( FLSC ).

El tipo celular que constituye la lesión se puede identificar histogenéticamente con neuroblastos primitivos, muy indiferenciados en los casos primero y tercero; mostrando en el segundo caso un desarrollo florido de prolongaciones celulares, microtúbulos y gránulos secretorios. De modo focal las células tumorales adquieren rasgos típicamente neuronales en este segundo caso.

NEUROBLASTOMA.

	<u>IX-B1,1</u>	<u>IX-B1,2</u>	<u>IX-B1,3</u>
Patrón arquitectural.	En sábana	En sábana	En sábana
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal Estrellada	Redondeada
Diámetro medio.	10,5 micras	9,2 micras	10,6 micras
Forma nuclear.	Redonda-oval	Redonda-oval	Redonda-oval
Envoltura nuclear.	Lisa.Escotada	Lisa.Escotada	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	95%,M	80%,Gr	90%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	+
RER.	+	+	+
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	++	+++	+
Lisosomas.	+	+++	+
Filamentos.	+	+	+
** Microtúbulos.	+	++++	+
Inclusiones.	G-,L-	G-,L+	G+++L-
Organelas especiales.	-	-	-
** Otros hallazgos.	Gránulos se- cretorios ++	Gránulos se- cretorios +++	Gránulos se- cretorios +
** Microvellosidades.	Prolongacio- nes +	Prolongacio- nes ++++	Prolongacio- nes +
Pinocitosis.	-	-	-
* Uniones.	++D	++D	+D
Lámina basal.	-	-	-
EEC.	Escaso, FLSC 831 Å	Escaso, FLSC 844 Å	Escaso
Tipo celular.	Neuroblasto	Neuroblasto	Neuroblasto

IX-B2.- Ganglioneuroblastoma.

Se han estudiado dos casos de esta entidad tumoral. Uno de ellos corresponde a la segunda biopsia practicada en el caso IX-B1,2, que fue diagnosticado inicialmente de neuroblastoma. El intervalo entre la primera y segunda biopsia fue de 8 meses.

El patrón arquitectural consiste en la presencia difusa de nidos de tamaño medio, en los que se observan células de talla variable. Se aprecian múltiples pseudorosetas.

Las células tumorales son de forma oval o poligonal, y su diámetro medio oscila entre 8 y 22 micras, considerando solamente el pericarion. Los núcleos son solitarios en la mayor parte de las células, pero frecuentemente existen elementos multinucleados. Las envolturas nucleares son lisas en las células de talla pequeña, y más complejas, con profundas indentaciones, en las células grandes o multinucleadas.

Los núcleos tienen aspecto claro debido al predominio del componente eucromatínico. Los nucleolos son conspicuos, observándose en la mayoría de las células. El tamaño de los mismos es variable, siendo mediano-grande en las células pequeñas y voluminoso con nucleolonema muy prominente en las células de mayor talla.

Los citoplasmas son amplios y la dotación de organelas aumenta con el tamaño celular. Existe moderado número de mitocondrias; el RER está presente de modo difuso, constituyéndose de modo focal pilas paralelas de cisternas (Figura 120). El aparato de Golgi alcanza un desarrollo notable, observándose varios dictiosomas perinucleares en múltiples células tumorales. Los lisosomas, en distintos estadios de transformación, constituyen otro rasgo ultraestructural de estos tumores; los de mayor tamaño contienen ocasionalmente estructuras paracrísticas.

Distribuida por todo el citoplasma hay una rica red de filamentos intermedios ( 100 Å ) y de microtúbulos ( 250 Å de diámetro ). Las células tumorales emiten gran cantidad de prolongaciones, que se entrecruzan produciendo una densa red de procesos citoplásmicos ( Figura 119 ) que ocupa el espacio comprendido entre los somas celulares. Los microtúbulos son especialmente abundantes en esas prolongaciones citoplásmicas, en las que se disponen en paralelo y siguiendo el eje longitudinal de las prolongaciones.

Tanto en el pericarion como en los procesos citoplásmicos se encuentran numerosos gránulos secretorios de contenido denso, delimitados por una membrana simple, y en su proximidad pequeñas vesículas claras de 500 a 1000 Å ( Figura 120 ).

Las membranas celulares se asocian íntimamente entre sí, dejando un espacio extracelular prácticamente nulo. Se constituyen típicos desmosomas entre los somas celulares, las prolongaciones celulares, y entre soma y prolongaciones.

En esta entidad tumoral se aprecia una transición gradual entre neuroblastos primitivos ( células de talla pequeña ) y elementos celulares con características de células ganglionares ( células de talla grande ); entre estos rasgos de células ganglionares hay que citar los siguientes: talla celular grande, nucleolo voluminoso, gran riqueza de lisosomas ( gránulos de lipofuscina ), presencia de pilas paralelas del RER ( substrato ultraestructural de los grumos de Nissl ), y la presencia de prolongaciones celulares altamente desarrolladas ( numerosos microtúbulos y gránulos secretorios ).

GANGLIONEUROBLASTOMA.

	<u>IX-B2,1</u>	<u>IX-B2,2</u>
Patrón arquitectural.	Nidos	Nidos
Forma celular.	Poligonal Estrellada	Poligonal Estrellada
Diámetro medio.	8-22 micras	15-20 micras
Forma nuclear.	Oval.Multinuclea- ción	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa.Escotada	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	95%,Gr	90%, Gr
Inclusiones nucleares.	-	-
Mitocondrias.	++	++
RER.	++	+++
REL.	+	+
Aparato de Golgi.	++	++
Lisomas.	+++	++
Filamentos.	++	++
** Microtúbulos.	++++	++
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-
** Otros hallazgos.	Gránulos secre- torios 500-2000Å	Gránulos secreto- rios 500-2000Å
* Microvellosidades.	Prolongacio- nes,+++	Prolongacio- nes,+++
Pinocitosis.	-	-
* Uniones.	++D	++D
Lámina basal.	-	-
EEC.	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Neuroblastos Neuronas	Neuroblastos Neuronas

## X.- TUMORES DE LOS PARAGANGLIOS.

### X-A1.- Feocromocitoma.

Se examinan cinco casos, todos ellos suprarrenales, con la ayuda del microscopio electrónico.

El patrón arquitectural básico está constituido por nidos sólidos. Las células tumorales tienen forma poligonal y son de gran talla ( 17,1 a 21,4 micras ) ( Figura 121 ). Los núcleos son redondo-ovales, con envolturas frecuentemente escotadas lo que produce frecuentes bolsas nucleares. Existe una proporción semejante de hetero y eucromatina. Los nucleolos son grandes, y están presentes en el 40 - 60% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son muy amplios y ricos en organelas. Las mitocondrias son numerosas y poseen crestas laminares. El RE alcanza gran desarrollo, tanto en su variedad rugosa como en la lisa. Hay que resaltar el hecho de que el feocromocitoma y los tumores productores de hormonas esteroides son los que muestran mayor abundancia de REL, tanto en forma de cisternas paralelas como de canaliculos cilíndricos anastomosados.

El complejo de Golgi y los lisosomas son muy prominentes, siendo fácil encontrar varios dictiosomas en la misma célula. De modo difuso se encuentran frecuentes asociaciones de filamentos y microtúbulos; estos últimos alcanzan un desarrollo importante.

Un componente citoplásmico resalta de modo llamativo, la gran riqueza de gránulos densos rodeados por membrana, que constituyen " gránulos secretorios ". Estos son de dos tipos: a) con contenido granular denso, rodeados por una membrana simple que deja escaso halo periférico concéntrico ( corresponden a gránulos de epinefrina ) ( Figura 122 ); y b) gránulos con un gran halo excéntrico entre la membrana limitante y el contenido granular, el cual adopta una posición periférica dentro del saco membranoso ( gránu-

los de norepinefrina )(Figura 123 ). El tamaño de estos gránulos es diferente, los de epinefrina están comprendidos entre 800 y 3.200 Å; los de norepinefrina entre 3.500 y 10.000 Å. Por otra parte, la proporción de estos dos tipos de gránulos es variable, como se expresa en la tabla resumen de resultados de este tumor.

Las membranas celulares son rectas, y proporcionan un aspecto poligonal al citoplasma ( Figura 121 ). De modo ocasional hay elementos fusiformes y células que emiten procesos citoplásmicos a modo de prolongaciones celulares. Se establecen frecuentes uniones de tipo desmosómico entre las células vecinas. En las zonas de contacto entre las células tumorales y el estroma se forma lámina basal, que es continua alrededor de los nidos celulares.

El espacio extracelular es escaso dentro de los nidos, quedando reducido a una estrecha banda que acompaña a los vasos del estroma tumoral. Además de las fibras de colágeno nativo, se aprecia formación focal de colágeno fibroso de largo espacio ( FLSC ) con una periodicidad de 875 Å ( caso X-A1,2 ).

Las células tumorales recuerdan fielmente a sus contrapartidas normales, las células de la médula suprarrenal. Algunos elementos celulares mas primitivos tienen configuración fusiforme e incluso muestran prolongaciones citoplásmicas ricas en microtúbulos y gránulos secretorios, rasgos éstos que recuerdan a células de estirpe neuroblástica.

<u>FEOCROMOCITOMA.</u>			
	<u>X-A1,1</u>	<u>X-A1,2</u>	<u>X-A1,3</u>
Patrón arquitectural.	Nidos	Nidos	Nidos
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Poligonal
Diámetro medio.	20 micras	21,4 micras	17,1 micras
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	60%,Gr	50%,Gr	55%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	Bolsas nucleares
Mitocondrias.	++	++	++
* RER.	++	++	++
* REL.	+++	++++	++
Aparato de Golgi.	++	++	++
Lisomas.	++	++	++
Filamentos.	+	+	+
Microtúbulos.	+	++	++
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
** Otros hallazgos.	NE:50%(3200-6000 $\text{\AA}$ ) E:50%( 800-3000 $\text{\AA}$ )	NE: 2%(3900-6200 $\text{\AA}$ ) E:98%( 780-3120 $\text{\AA}$ )	NE:30%(3100-10000 $\text{\AA}$ ) E:70%(890-2670 $\text{\AA}$ )
Microvellosidades.	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-
* Uniones.	++D	++D	++D
* Lámina basal.	+++	+++	+++
EEC.	Escaso	Escaso,FLSC 875 $\text{\AA}$	Escaso
Tipo celular.	Feocromocitos	Feocromocitos	Feocromocitos

FEOCROMOCITOMA.

	<u>X-A1,4</u>	<u>X-A1,5</u>
Patrón arquitectural.	Nidos	Nidos
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal
Diámetro medio.	19,5 micras	18,5 micras
Forma nuclear.	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Escotada	Lisa
Cromatina.	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	50%,Gr	60%,Gr
Mitocondria.	++	++
* RER.	++	++
* REL.	++	+++
Aparato de Golgi.	++	++
Lisosomas.	++	++
Filamentos.	+	+
Microtúbulos.	+	+
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-
** Otros hallazgos.	NE:25%(4460-8920 $\text{\AA}$ ) E:75%(1250-3120 $\text{\AA}$ )	NE:5%(4000-8000 $\text{\AA}$ ) E:95%(1000-2000 $\text{\AA}$ )
Microvellosidades.	-	-
Pinocitosis.	-	-
* Uniones.	++D	++D
* Lámina basal.	+++	+++
EEC.	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Feocromocito	Feocromocito

X-B1.- Quemodectoma.

Se ha realizado el estudio ultraestructural de dos quemodectomas, uno correspondiente a un tumor del "glomus," o cuerpo intercarotídeo, y otro de localización intravagal.

El patrón arquitectural está constituido por nidos sólidos de tamaño medio, separados por finos septos bien vascularizados. Dos tipos celulares están presentes en los nidos tumorales; por una parte las células principales o células de tipo I (ricas en gránulos secretorios) que se localizan en el centro de los nidos; y en segundo lugar, las "células sustentaculares" o células tipo II, que no presentan gránulos secretorios; en contraste con las células principales, las sustentaculares son claras y se disponen en la periferia de los nidos (Figura 124).

Las células principales tienen forma variable. Las membranas celulares siguen trayectos tortuosos, por lo que es difícil conocer los límites citoplásmicos. En general, la configuración celular es poligonal, si bien, emiten múltiples prolongaciones que le proporcionan un aspecto estrellado. Los núcleos son de contornos ovales o redondeados. La envoltura nuclear es ondulante, pero no llega a constituir escotaduras profundas. Se observan frecuentes grumos de heterocromatina, tanto asociados a la membrana nuclear interna como dispersos por el nucleoplasma. Los nucleolos son pequeños y están presentes en el 50% de las secciones nucleares.

El citoplasma presenta un aspecto muy abigarrado debido a la gran riqueza de organelas. Las mitocondrias, de contorno esférico, y de crestas laminares, son muy abundantes. Las cisternas del RER son ocasionales. El aparato de Golgi alcanza gran desarrollo, encontrándose múltiples dictiosomas distribuidos por todo el citoplasma. Existen numerosos cuerpos densos rodeados por membrana, la mayoría de ellos oscilan entre 780 y 1200 Å de diá-

metro, correspondiendo a gránulos secretorios ( Figura 125 ); adicionalmente, aparecen ocasionales gránulos densos de mayor talla y contenido no homogéneo que representan crinolisomas.

De modo difuso, ocupando la mayor parte del citoplasma, hay una fina red de filamentos citoplásmicos ( 70 - 100 Å ). Los microtúbulos ( 200 - 250 Å ) son frecuentes, y se encuentran fundamentalmente en las prolongaciones citoplásmicas.

La membrana celular emite múltiples prolongaciones que ocupan la mayor parte del espacio comprendido entre los somas celulares. Por ello, el espacio extracelular es escaso y queda reducido a discretas hendiduras intercelulares. Las membranas celulares se asocian íntimamente entre sí, y desarrollan frecuentes desmosomas bien constituidos, con haces de tonofilamentos anclados a las placas densas.

En la zona de separación entre las membranas celulares periféricas y el estroma se observa de modo focal la presencia de lámina basal. El estroma está discretamente colagenizado, y la vascularización es suministrada por capilares de tipo fenestrado.

Las células sustentaculares o células de tipo II se disponen en la periferia de los nidos tumorales ( Figuras 124 y 126 ). Los núcleos son ovales, con envoltura lisa o escotada. Existen gruesos grumos de heterocromatina asociados a la membrana nuclear interna. El citoplasma es poco abundante y de aspecto claro ( Figura 126 ), en contraste con la alta densidad electrónica de las células principales o células de tipo I. Esta apariencia electron-lúcida se debe a la pobreza de organelas y a la poca densidad del hialoplasma, en el que yacen escasos ribosomas libres y frecuentes filamentos citoplásmicos dispuestos al azar.

En contacto con el estroma, las células sustentaculares presentan una

lámina basal continua. Las membranas celulares desarrollan frecuentes desmosomas. Este tipo celular emite algunas prolongaciones citoplásmicas que a formas de láminas citoplásmicas tratan de formar el límite de los nidos celulares, de modo que las células principales, a pesar de ser mucho más numerosas sólo ocasionalmente contactan con la lámina basal o con el estroma.

El tipo celular causante de la lesión no es único. Predominan los elementos celulares con los rasgos ultraestructurales de las células principales; pero hay que mencionar también la presencia constante en estos dos casos de las células sustentaculares, células de origen neuroectodérmico equivalentes a las células de Schwann; se trata por tanto de tumores muy organoides que mimetizan la estructura normal del órgano en que se originan.



X-B2.- Paragangliomas no clasificables.

Dos casos, no clasificables entre los paragangliomas cromafines o no cromafines, han sido examinados ultraestructuralmente. Ambos pertenecen a la entidad aun no bien definida de paraganglioma de la cauda equina.

Ambos tumores presentan un patrón arquitectural en nidos sólidos o cordones anastomosados. Las células tumorales adoptan una configuración poligonal, y ocasionalmente son de forma columnar o cuboidea ( Figura 127 ). Los núcleos son redondeados-ovales, de envoltura lisa, y poseen una proporción semejante de hetero y eucromatina. Los nucleolos son de mediano tamaño, observándose en el 30 - 33% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son amplios y ricos en organelas, alcanzando notable desarrollo el RER y el aparato de Golgi. Las mitocondrias son numerosas, de mediano tamaño, y se distribuyen de modo difuso por todo el citoplasma.

De modo focal existen masas de filamentos citoplásmicos y una tenue red de microtúbulos. En la periferia del citoplasma, y frecuentemente asociados a los acúmulos filamentosos, se encuentran frecuentes gránulos secretorios de 800 a 2.200 Å ( Figura 128 ); dichos gránulos tienen un contenido denso, discreto halo periférico concéntrico y una membrana limitante.

Las membranas celulares son rectas, emiten algunas prolongaciones romas ( en las que son especialmente frecuentes los gránulos secretorios ), y se asocian íntimamente entre sí constituyendo frecuentes desmosomas bien desarrollados ( Figura 129 ). El espacio extracelular es escaso.

En la interfase célula tumoral-estroma, se observa una lámina basal continua, mostrando las membranas celulares a dicho nivel frecuentes hemidesmosomas.

No se han encontrado células de tipo sustentacular en estos dos casos, interpretándose el tipo celular predominante como " células principales ".

PARAGANGLIOMAS NO CLASIFICABLES.

	<u>X-B2,1</u>	<u>X-B2,2</u>
Patrón arquitectural.	Nidos	Nidos
Forma celular.	Poligonal.Columnnar	Poligonal. Columnnar
Forma nuclear.	Redondeada-Oval	Redondeada-Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa
Cromatina.	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	33%,P	30%,P
Inclusiones nucleares.	-	-
Mitocondrias.	++	++
RER.	++	++
REL.	+	+
Aparato de Golgi.	++	++
Lisosomas.	+	+
* Filamentos.	++	++
Microtúbulos.	+	+
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-
* Otros hallazgos.	Gránulos secretorios. 1000-2000Å.	Gránulos secretorios. 800-2200Å.
Microvellosidades.	-	-
Pinocitosis.	-	-
* Uniones.	++D	++D
* Lámina basal.	+++	+++
EEC.	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Células principales?	Células principales?

XI.- TUMORES DEL MESENQUIMA MULTIPOTENCIAL.

Ningun ejemplo de este grupo tumoral pudo ser estudiado ultraestructuralmente.

## XII.- TUMORES DE ESTRUCTURAS EMBRIONARIAS VESTIGIALES.

### XII-A.- Cordoma.

Se estudian dos casos. En el primero de ellos el patrón arquitectural es cordonal ( Figura 131 ), y las células tumorales tienen un aspecto " epitelioide ". El segundo caso muestra amplio espacio extracelular y aspecto mixoide, apareciendo las células tumorales flotando en dicha matriz.

La forma celular predominante es poligonal o redondeada. Las células tumorales son de gran talla ( 10 - 22 micras ) ( Figura 130 ). Los núcleos son ovales - redondeados y poseen envolturas irregulares que muestran frecuentes escotaduras y ocasionales bolsas nucleares. La cromatina es finamente granular y los nucleolos son de tamaño mediano o grande, estando presentes en el 60 - 90% de las secciones nucleares. En el segundo caso se observan ocasionales inclusiones fibrosas intranucleares.

Los citoplasmas son amplios y moderadamente ricos en organelas. Las mitocondrias son de forma redondeada u oval y se distribuyen por todo el citoplasma; de modo característico, las mitocondrias se encuentran rodeadas por cisternas del RER ( Figura 132 ); esta asociación se repite con gran constancia en el segundo cordoma examinado. El RER está bien desarrollado, observándose numerosas cisternas distribuidas de modo difuso. El aparato de Golgi es prominente; existen múltiples dictiosomas distribuidos perinuclearmente. Lisosomas y cuerpos densos se encuentran en la proximidad de los mismos.

De modo característico las células del cordoma tienen una densa red de filamentos citoplásmicos. Un rasgo común, y altamente significativo, en los cordomas es la presencia de espacios claros citoplásmicos. Estos espacios son los responsables del aspecto microscópico óptico multivacuolado, descrito por

Virchow con el término de células " fisaliforas " . Los espacios claros citoplásmicos son de distinta naturaleza:

a) Lagos glucogénicos ( Figuras 130 y 135 ), constituidos por espacios irregulares citoplásmicos, no delimitados por membrana que contienen gránulos de glucógeno monoparticulado de 150 a 300 Å.

b) Dilataciones del RER ( Figura 133 ).

c) Vacuolas limitadas por membrana, de naturaleza lipídica.

d) Luces intracelulares producidas por las invaginaciones de la membrana celular.

e) Vacuolas de talla media y pequeña ( Figura 134 ), limitadas por membrana y de contenido granular, lo que sugiere un probable origen lisosómico.

La membrana celular muestra varios tipos de especializaciones superficiales. En primer lugar, emite frecuentes microvellosidades cortas; éstas son especialmente abundantes en algunos espacios intercelulares de aspecto pseudoglandular. La membrana celular presenta además frecuentes vesículas de pinocitosis.

De modo focal las células tumorales se disponen asociadas íntimamente entre sí, mostrando ocasionales desmosomas bien desarrollados ( Figura 136 ) con haces de tonofilamentos confluyendo hacia las placas densas. En uno de los casos, aparecen estructuras extracelulares semejantes a la lámina basal, exhibiendo las membranas celulares vecinas algunos hemidesmosomas.

El espacio extracelular es amplio, rico en proteoglicanos, material membranoide y ocasionales fibras de colágeno nativo y de reticulina.

CORDOMA.

	<u>XII-A,1</u>	<u>XII-A,2</u>
Patrón arquitectural.	Cordonal	Cordonal,mixoide
Forma celular.	Poligonal	Redondeada,poligonal
Diámetro medio.	18 micras	15 micras
Forma nuclear.	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	90%,Gr	60%,Gr
Inclusiones nucleares.	Bolsas nucleares	Inclusion fibrilar
* Mitochondrias.	++	+++
* RER.	++	+++
REL.	+	++
Aparato de Golgi.	+	++
Lisomas.	++	+++
Filamentos.	++	+++
Microtúbulos.	-	-
** Inclusiones.	G++,L+	G++++,L+
Organelas especiales.	-	-
** Otros hallazgos.	Vacuolas	Vacuolas
* Microvellosidades.	++	+++
Pinocitosis.	+	++
Uniones.	+H,+D	+H
Lámina basal.	+,Focal	-
EEC.	Amplio,Prot.	Amplio,Prot.

XIII.- TUMORES GERMINALES EXTRAGONADALES.

XIII-B.- Malignos.

Seminoma.

Dos casos de seminomas primarios de mediastino anterior han sido examinados ultraestructuralmente e incluidos en el presente trabajo.

Como se discutirá mas adelante, este tipo tumoral presenta a veces grandes dificultades diagnósticas para su diferenciación de otros tumores de la zona: carcinomas indiferenciados de tiroides, timomas, linfomas y sarcomas pobremente diferenciados. Desde un punto de vista conceptual, y en sentido estricto, los tumores germinales no son tumores de partes blandas; sin embargo, los incluimos en este trabajo por seguir fielmente la clasificación de la OMS y por la razón práctica, señalada por Enzinger, de que este grupo de neoplasias pueden ocurrir primariamente en pelvis, retroperitoneo y mediastino, zonas todas ellas de gran incidencia de tumores de partes blandas.

En los dos casos estudiados, el patrón de crecimiento fue cordonal o en sábana. La presencia de linfocitos y plasmáticas alrededor de los nidos añade otro dato morfológico característico.

La forma celular es redondeada-oval ( Figura 137 ). Las células son voluminosas, y el diámetro medio oscila entre 18,4 y 20 micras. Los núcleos son tambien redondeados y de envoltura lisa. Al igual que las células germinales normales, la distribución de la cromatina y la estructura nucleolar son muy características. Predomina marcadamente el componente eucromatínico, que ocupa difusamente toda el area nuclear; el nucleolo es muy prominente ( 75 - 90% de las secciones nucleares ) y presenta un nucleolonema muy desarrollado.

Los citoplasmas son amplios y de aspecto general claro, debido fundamentalmente a la pobreza de organelas. Existe escaso número de cisternas del RER, estando ocupado la mayor parte del citoplasma por matriz hialoplásmica y frecuentes polirribosomas. El aparato de Golgi está bien desarrollado y se aprecian algunos lisosomas primarios en su proximidad. Filamentos y microtúbulos son poco prominentes.

Dentro de este citoplasma globuloso y claro se encuentran de modo constante vacuolas lipídicas constituidas por grasas neutras, y lagos glucogénicos de distinto tamaño.

La membrana celular suele seguir un trayecto liso, con emisión de escasas microvellosidades cortas o pequeños pseudópodos. La cohesión celular es escasa, si bien en uno de los casos ( XIII-B,1 ) se observan ocasionales desmosomas pobremente desarrollados. De modo focal, en ese mismo caso, las células tumorales forman lámina basal.

El espacio extracelular es escaso y contiene material gránulofibrilar y ocasionales fibrillas colágenas, sobre todo en las zonas periféricas de los nidos, donde también se encuentran frecuentes linfocitos y células plasmáticas.

	<u>SEMINOMA.</u>	
	<u>XIII-B,1</u>	<u>XIII-B,2</u>
Patrón arquitectural.	Nidos, cordones	Nidos, cordones
* Forma celular.	Redondeada	Redondeada
Diámetro medio.	18,4 micras	20 micras
Forma nuclear.	Redondeada	Redondeada
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+, E+++	H+, E+++
* Nucleolo.	75%, Gr	90%, Gr
Inclusiones nucleares.	-	-
Mitocondrias.	+	+
RER.	+	+
REL.	+	+
Aparato de Golgi.	++	++
Lisomas.	+	+
Filamentos.	-	-
Microtúbulos.	-	-
* Inclusiones.	G+++ , L+	G++ , L++
Organelas especiales.	-	-
Otros hallazgos.	-	-
Microvellosidades.	+	+
Pinocitosis.	-	-
Uniones.	+D	-
Lámina basal.	+, Focal	-
EEC.	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Germinal	Germinal

XIV.- TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.

XIV-A.- Tumores benignos.

XIV-A1.- Tumor de células granulares.

Tres ejemplos de esta entidad tumoral han sido estudiados. Los hallazgos ultraestructurales en todos ellos han sido semejantes.

El patrón arquitectural básico consiste en nidos y cordones ( Figura 138 ) sólidos. La forma celular predominante es ovoide o poligonal. Los núcleos, de forma oval, presentan envolturas lisas con ocasionales indentaciones u ondulaciones de la envoltura nuclear. Hetero y eucromatina están presentes en una cantidad semejante. Los nucleolos son de talla mediana o grande, y se observan en el 50 - 90% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son amplios y tienen una apariencia abigarrada debida a la presencia de múltiples inclusiones de morfología muy variada ( Figuras 138 y 139 ). Las organelas citoplásmicas habituales son poco abundantes; alcanzando escaso desarrollo las mitocondrias, el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. De modo difuso se distribuyen por el citoplasma haces de filamentos paralelos, sin ninguna estructura específica asociada ( cuerpos densos, agrupaciones de filamentos finos y gruesos, fijación en placas densas, etc. ); dichos filamentos son de tipo intermedio ( 100 Å ). Ocasionalmente se acompañan de algunos microtúbulos de 250 Å.

Como se ha señalado al principio del párrafo anterior, el rasgo ultraestructural más característico es el aspecto abigarrado de las inclusiones citoplásmicas ( Figuras 138 y 139 ). Tratando de esquematizar se pueden distinguir cuatro tipo de inclusiones, todas ellas limitadas por una membrana simple:

- 1.- Vesículas claras y lisosomas primarios de contenido granular denso.
- 2.- Inclusiones de contenido granular y lamelar.
- 3.- Acúmulos de vesículas de diámetro variable ( 200 - 600 Å ).

4.- Inclusiones de contenido filamentososo ( 50 Å ) y microtúbular ( 80-150 Å ).

Tanto el tamaño como la morfología de estas inclusiones es variable. Mientras los tres primeros tipos son irregularmente esféricos, el descrito en cuarto lugar tiene un contorno romboideo o fusiforme, motivo por el cual se denominan " cuerpos angulados ". Todas estas inclusiones son básicamente lisosomas en distinto estadio de transformación.

Mientras que los tres primeros tipos están presentes en las células que forman los nidos o cordones tumorales, los " cuerpos angulados " están localizados preferentemente en los fibroblastos del estroma tumoral. Sin embargo, y en contra de lo descrito en algunos trabajos, los " cuerpos angulados " están también presentes en las células tumorales propiamente dichas ( Figura 139 ).

Las células neoplásicas se asocian entre sí constituyendo cordones y nidos, los cuales están separados del estroma por medio de una lámina basal continua. Dentro de estos cordones tumorales se observan células y prolongaciones citoplásmicas cilíndricas ( Figura 140 ) que contienen ocasionales vacuolas claras, filamentos intermedios y ocasionalmente algunos microtúbulos de 250 Å de diámetro.

A pesar de la apretada disposición de las células tumorales, y del íntimo contacto intercelular, no se establecen uniones en los tres casos que se examinan en este trabajo.

El espacio extracelular es escaso, quedando reducido a las hendiduras intercelulares sin interposición de lámina basal; ésta, como se ha indicado previamente, forma una banda continua pericordonal.

Entre los nidos tumorales existe tejido conectivo con moderado número de fibras de colágeno nativo, abundantes fibras de reticulina y frecuentes fibroblastos; éstos, como rasgo distintivo, muestran frecuentes " cuerpos angulados ".

El tipo celular responsable de la tumoración es el que se observa en el interior de los nidos y cordones neoplásicos; su origen será considerado en el apartado dedicado a los tumores de histogénesis incierta.

TUMOR DE CELULAS GRANULARES

	<u>XIV-A1,1</u>	<u>XIV-A1,2</u>	<u>XIV-A1,3</u>
* Patrón arquitectural.	Nidos, cordones	Nidos, cordones	Nidos, cordones
Forma celular.	Oval-Poligonal	Poligonal	Poligonal
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Ondulada	Lisa-escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	90%,Gr	50%,M	60%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	+
RER.	+	+	+
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
** Lisosomas.	++++	++++	++++
* Filamentos.	+++	+++	+++
Microtúbulos.	+	+	+
Inclusiones.	G-,L-	G-,L-	G-,L-
Organelas especiales.	-	-	-
** Otros hallazgos.	Inclusiones ves- siculares. Cuer- pos angulados	Inclusiones ve- siculares. Cuer- pos angulados	Inclusiones ve- siculares. Cuer- pos angulados
Microvellosidades.	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-
Uniones.	-	-	-
* Lámina basal.	++++	++++	++++
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	?	?	?

XIV-A2.- Condroma de partes blandas.

Esta entidad es extraordinariamente rara. Se estudia un caso ultraestructuralmente. El tumor está constituido por nidos sólidos de hábito condroide rodeados por tejido fibroso y células gigantes multinucleadas.

Las células tumorales presentan morfología variable, observándose elementos fusiformes, poligonales y estrellados, éstos últimos son los predominantes. Los núcleos son ovales, con suaves ondulaciones de la envoltura nuclear. La cromatina es finamente granular y el nucleolo es pequeño y poco frecuente ( 15% de las secciones nucleares ).

El citoplasma es amplio y dotado de un número moderado de organelas. Tanto las mitocondrias como las cisternas del RER son conspicuas. El aparato de Golgi y los lisosomas son poco prominentes.

De modo difuso el citoplasma está cursado por frecuentes filamentos orientados al azar, sin que constituyan organizaciones fibrilares específicas, si bien de modo focal se asocian a ocasionales cuerpos densos. En algunas células se encuentran moderados depósitos glucogénicos y ocasionales vacuolas lipídicas.

Las membranas celulares son irregulares, y forman frecuentes prolongaciones celulares y proyecciones microvellositarias. Asimismo se aprecian frecuentes vesículas de pinocitosis y de modo excepcional alguna unión intercelular primitiva.

El espacio extracelular es amplio y en el se distinguen varias zonas. El área en inmediata contigüidad con la membrana celular es de poca densidad electrónica, y en ella se observan fragmentos lineales de material membranoso. Por fuera de esta zona existe otra banda irregular ocupada por material gránulofibrilar semejante a la matriz cartilaginosa. En las zonas más aleja-

das, esta matriz presenta formaciones aciculares densas que corresponden a depósitos de sales cálcicas.

Se encuentran por tanto en esta tumoración elementos transicionales entre células mesenquimales pobremente diferenciadas y típicos condroblastos. Por todo ello este tumor debe ser considerado como una entidad neoplásica del tejido mesenquimal formador de cartilago.

CONDROMA DE PARTES BLANDAS.

XIV-A2,1

Patrón arquitectural.	Nodular
Forma celular.	Fusiforme-oval-estrellada
Forma nuclear.	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa
Cromatina.	H+,E+++
Nucleolo.	15%,P
Inclusiones nucleares.	-
Mitocondrias.	++
* RER.	++
REL.	+
Aparato de Golgi.	+
Lisosomas.	+
* Filamentos.	+++
Microtúbulos.	+
* Inclusiones.	G+,L+
Organelas especiales.	-
Otros hallagos.	-
* Microvellosidades.	++
Pinocitosis.	++
Uniones.	-
Lámina basal.	+,Focal
* EEC.	Amplio, matriz condroide
Tipo celular.	Fibroblástico-condroblástico

XIV-A6.- Tumor adenomatoide del tracto genital.

Se estudia ultraestructuralmente un caso de esta entidad tumoral, localizado en el epidídimo derecho.

La arquitectura básica del tumor consiste en un patrón cordonal-canalicular. Las células tienen contornos poligonales ( Figura 142 ).

Los núcleos son de forma oval, con envolturas lisas o suavemente onduladas y frecuentes grumos de heterocromatina. Los nucleolos son grandes, apreciándose en el 50% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son pobres en organelas, con escaso número de mitocondrias y discreto desarrollo del RER. El complejo de Golgi y los lisosomas son poco prominentes. El hecho más destacado es el gran desarrollo de los filamentos citoplásmicos ( 70 - 100 Å ) que se disponen en haces paralelos que ocupan la mayor parte del área citoplásmica. De modo ocasional se observan acúmulos glucogénicos y vacuolas lipídicas.

Los hechos más característicos de este tumor son las especializaciones de superficie. Numerosas microvellosidades ( Figura 142 ) de gran longitud se proyectan hacia los espacios pseudoglandulares constituidos por las células tumorales. Las membranas celulares se disponen en íntimo contacto, con formación de complejas interdigitaciones y presencia de numerosos desmosomas bien desarrollados, algunos de gran longitud. Dichos desmosomas muestran haces de tonofilamentos muy prominentes asociados a las placas de unión del desmosoma.

En contacto con el estroma, las células tumorales forman una lámina basal continua. El espacio extracelular es rico en fibras de colágeno nativo.

La ultraestructura del tumor adenomatoide revela una gran similitud con la variedad epitelial del mesoteloma, por lo que posiblemente se origine en las células mesoteliales de la vaginal testicular y mesotelio pélvico.

TUMOR ADENOMATOIDE DEL TRACTO GENITAL.

XIV-A6,1

* Patrón arquitectural.	Cordonal-canalicular
Forma celular.	Poligonal
Forma nuclear.	Oval
Envoltura nuclear.	Suaves escotaduras
Cromatina.	H+++ , E+
Nucleolo.	50%, Gr
Inclusiones nucleares.	-
Mitocondrias.	+
RER.	++
REL.	+
Aparato de Golgi.	+
Lisosomas.	+
* Filamentos.	++++
Microtúbulos.	+
Inclusiones.	G+, L+
Organelas especiales.	-
Otros hallazgos.	-
* Microvellosidades.	++++
* Pinocitosis.	+
* Uniones.	+++D
* Lámina basal.	+++
EEC.	Amplio, CN
Tipo celular.	Mesotelial

XIV-A7.- Mixoma.

Esta entidad tumoral ha sido muy discutida, ya que puede representar la degeneración mixoide de otros tumores ( cartilago, vainas nerviosas, fibrihistiocitomas, liposarcomas, etc. ). En este trabajo se ha incluido un caso de mixoma intramuscular, que puede ser considerado como mixoma en sentido estricto.

El tumor no presenta un patrón arquitectural definido y consiste de células fusiformes y estrelladas distribuidas laxamente en una matriz mixoide poco vascularizada ( Figura 141 ).

Los núcleos son ovales, con suaves escotaduras y abundante heterocromatina. Los nucleolos son pequeños y se encuentran en el 20% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son poco abundantes y pobres en organelas; observándose escasas mitocondrias, aisladas cisternas del RER y haces dispersos de filamentos citoplásmicos de tipo fino ( 50 Å ). Las especializaciones de superficie ( microvellosidades, pinocitosis, uniones y lámina basal ) están ausentes.

El espacio extracelular es muy amplio y en él se observan fibras de colágeno nativo y de reticulina, y gran cantidad de material gránulofibrilar ( proteoglicanos ).

El tipo celular responsable de la tumoración es de hábito mesenquimal primitivo, no mostrando diferenciación histogenética alguna, careciendo asimismo del notable desarrollo del RER que se encuentra en los fibroblastos.

MIXOMA.

XIV-A7,1

* Patrón arquitectural.	Células dispersas, estroma mixoide
* Forma celular.	Fusiforme-estrellada
Forma nuclear.	Oval
Envoltura nuclear.	Suavemente escotada
Cromatina.	H+++ , E+
Nucleolo.	20%, P
Inclusiones nucleares.	-
Mitocondrias.	+
* RER.	++
REL.	+
Aparato de Golgi.	+
Lisomas.	-
* Filamentos.	++
Microtúbulos.	-
Inclusiones.	G-, L-
Organelas especiales.	-
Otros hallazgos.	-
Microvellosidades.	-
Pinocitosis.	-
Uniones.	-
Lámina basal.	-
* EEC.	Amplio, Prot.
Tipo celular.	Mesenquimal primitivo.

XIV-A8.- Progonoma melanótico.

Este tumor es de una gran rareza, existiendo solamente un centenar de casos publicados. Todos los casos, excepto dos, han tenido una conducta benigna. El caso incluido en este trabajo es excepcional, ya que el tumor, originado en el nervio dentario inferior, destruye el hueso mandibular e infiltra los tejidos blandos vecinos, metastatizando en varios ganglios linfáticos submaxilares. Se trata por tanto del tercer caso de progonoma melanótico maligno de la literatura.

El tumor presenta dos patrones fundamentales; el predominante caracterizado por nidos y alveolos rodeados de un estroma densamente colagenizado; y el segundo patrón constituido por sábanas de células redondas pobremente diferenciadas.

Dos tipos celulares se encuentran en los nidos. Uno de forma cuboidea, que se sitúa en la periferia de los nidos; y el segundo redondeado ( Figura 143 ) o estrellado, localizado en el centro de los nidos. Los elementos celulares de las masas sólidas y sábanas celulares son idénticos a los que existen en las zonas centrales de los nidos.

En la descripción de estos elementos celulares se referirán como células pigmentadas o " melanocíticas " las células cuboideas periféricas; mientras que las centrales serán consideradas " neuroblásticas ". Los hallazgos ultraestructurales permiten sugerir dichos orígenes.

a) Elementos melanocíticos.

Aunque se observan fundamentalmente en la periferia de los nidos, se encuentran también con gran frecuencia en el estroma, donde adquieren un aspecto fusiforme. Los núcleos son ovales, con suaves escotaduras de la envoltura nuclear y abundante heterocromatina. Los nucleolos son de talla media y están presentes en el 40% de los núcleos. El citoplasma es abundante y presen-

ta tres hechos morfológicos predominantes: gran riqueza de melanosomas, densa red de filamentos citoplásmicos y elevado número de mitocondrias.

Los melanosomas aparecen como cuerpos elipsoides rodeados por una membrana, cuyas dimensiones medias son de 0,5 x 0,3 micras. El contenido de dichos cuerpos muestra diferentes estructuras; reconociéndose filamentos sinuosidales longitudinales y concéntricos; esta disposición del interior de los cuerpos elipsoides es característica de los melanosomas en estadio II ( Figura 144 ). Otro contenido típico de los melanosomas en dicho estadio es de estructura cristalina, con estriaciones transversales de 90Å de periodicidad. Estas estructuras cristalinas son el resultado de la condensación de los filamentos antes descritos. También se observan melanosomas en estadios III y IV, que son el resultado del depósito de material granular denso sobre las estructuras filamentosas y cristalinas previamente citadas.

Los elementos melanocíticos muestran ciertas especializaciones de superficie; apreciándose con frecuencia formación focal de lámina basal y desarrollo ocasional de desmosomas primitivos.

b).- Elementos de hábito " neuroblástico " .

Las células de hábito neuroblástico presentan una talla media de 13,2 micras. Los núcleos son redondeados y poseen una envoltura muy compleja, que produce profundas hendiduras y bolsas nucleares. La cromatina es finamente granular, con mínimo componente heterocromático. Los nucleolos son grandes y se aprecian en el 70% de las secciones nucleares.

El citoplasma se dispone perinuclearmente y en múltiples procesos citoplásmicos o procesos celulares ( Figura 145 ). En la zona perinuclear se dispone moderado número de mitocondrias, escasas cisternas del RER y gran cantidad de ribosomas libres. El aparato de Golgi está presente en la mayoría de los cortes citoplásmicos. Dos rasgos morfológicos están presentes de modo

constante: vesículas secretoras, y moderado número de filamentos y microtúbulos, aquellos de 100 Å y estos de 250 Å de diámetro. Las vesículas son de contenido claro ( 625 - 1240 Å ) o denso ( 1250 - 2500 Å ); éstos últimos son típicos gránulos secretorios. Tanto las vesículas como los microtúbulos alcanzan gran desarrollo en las prolongaciones celulares ( Figura 145 ), las cuales forman una densa trama entrecruzada que ocupa el espacio delimitado por los citoplasmas perinucleares.

El espacio extracelular comprendido entre las membranas celulares es prácticamente nulo, quedando reducido a hendiduras intercelulares. Las membranas celulares se disponen íntimamente asociadas entre sí y constituyen desmosomas, tanto entre los somas celulares como entre las prolongaciones y el citoplasma perinuclear.

Esta descripción detallada justifica los términos melanocítico ( células con típicos melanosomas ) y neuroblástico ( gránulos secretorios, microtúbulos, prolongaciones celulares y uniones intercelulares de tipo desmosómico ) aplicados a las células tumorales.

PROGONOMA MELANOTICO.

XIV-A8,1

* Patrón arquitectural.	Nidos y sábanas celulares	
** Tipos celulares.	<u>Melanocítico</u>	<u>Neuroblástico</u>
Forma celular.	Poligonal-fusiforme	Redondeada-estrellada
Forma nuclear.	Fusiforme	Redondeada
Envoltura nuclear.	Suaves escotaduras	Profundas escotaduras
Cromatina.	H+++ , E+	H+ , E+++
Nucleolo.	40% , M	70% , Gr
Inclusiones nucleares.	-	Bolsas nucleares
Mitocondrias.	++	+
RER.	++	+
REL.	+	+
Aparato de Golgi.	+	++
Lisomas.	++++	+
Filamentos.	++	++
Microtúbulos.	-	++
Inclusiones.	G+ , L+	G- , L-
** Organelas especiales.	Melanosomas	-
* Otros hallazgos.	-	Gránulos secretorios
* Microvellosidades.	-	Procesos
Pinocitosis.	-	-
* Uniones.	+D	+D
* Lámina basal.	+ , Focal	-
EEC.	Escaso	Escaso
Tipo celular	Melanocítico	Neuroblástico

XIV.- TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.

XIV-B.- Tumores malignos.

XIV-B1.- Sarcoma alveolar de partes blandas.

Es un tumor extraordinariamente raro del cual existen escasas publicaciones ultraestructurales. Se incluye un caso de esta entidad tumoral en el presente trabajo.

La arquitectura tumoral básica consiste en nidos y alveolos constituidos por células de gran talla ( diámetro medio de 24,2 micras ) y de contornos poligonales ( Figura 146 ).

Los núcleos son redondo-ovales, alternando las envolturas nucleares lisas con otras suaves o profundamente escotadas con formación de bolsas nucleares. El componente eucromático es el predominante, observándose escasos grumos de heterocromatina. Los nucleolos, de gran tamaño, se encuentran en el 50% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son amplios y presentan un aspecto abigarrado. El número de mitocondrias es moderado, y existe un desarrollo semejante del RER y del REL. Los rasgos ultraestructurales más característicos de este tumor residen en el gran número de vacuolas claras, lisosomas e inclusiones cristalinas, así como el gran desarrollo que alcanza el aparato de Golgi representado por numerosos dictiosomas distribuidos por todo el citoplasma ( Figuras 147 y 148 ).

Tanto los gránulos densos como las inclusiones cristalinas son los responsables de la presencia de material PAS positivo en los citoplasmas de las células tumorales.

Los gránulos densos y las inclusiones cristalinas están rodeados de una membrana simple y lisa, por ello se asume que son de origen lisosómico ( Fi-

gura 149 ). Los gránulos son de diámetro variable, comprendido entre 890 y 4460 Å ( Figura 148 ). Las inclusiones cristalinas son de mayor tamaño oscilando entre 4400 y 31250 Å ( 3,12 micras, tamaño fácilmente apreciable con microscopía óptica ) ( Figura 149 ). Es posible encontrar formaciones transicionales entre los gránulos y las inclusiones cristalinas, por lo que se acepta que éstas son el resultado de la transformación de aquellos.

La estructura básica de los cristales es variable, dependiendo de la incidencia del plano de corte. La imagen que se repite con mayor constancia, resulta de la ordenación paralela de líneas constituidas por la asociación de partículas esféricas de 40 Å de diámetro, colocadas a intervalos de 50 Å. A su vez, las partículas de líneas vecinas se organizan en líneas oblicuas, que forman con las anteriores un ángulo de  $100^{\circ}$ ; la distancia entre las partículas de las líneas oblicuas es de 74 Å ( Figura 149 ).

Las membranas celulares son rectas y ocasionalmente emiten microvellosidades cortas, sobre todo en el centro de los nidos, donde se constituyen espacios pseudoglandulares. De modo focal, aparecen vesículas de pinocitosis, pero no se aprecian desmosomas bien constituidos. Las membranas celulares se disponen íntimamente apretadas entre sí, dejando escaso espacio extracelular, el cual está representado por las hendiduras intercelulares. En la periferia de los nidos celulares, y a nivel de la interfase célula tumoral-estroma, se observa una lámina basal continua. Las membranas celulares situadas periféricamente presentan frecuentes hemidesmosomas en relación con la lámina basal.

El tipo celular presente en la tumoración es de origen no determinado. Las células tumorales presentan ciertos rasgos de origen neuroectodérmico ( aspecto epitelial, lámina basal, y gran cantidad de gránulos de tipo secretorio ); no obstante, su histogénesis sigue siendo desconocida como se discutirá más adelante en el apartado correspondiente.

SARCOMA ALVEOLAR DE PARTES BLANDAS.

XIV-B1,1

** Patrón arquitectural.	Nidos-alveolos
Diámetro medio.	24,2 micras
Forma celular.	Poligonal
Forma nuclear.	Oval-redondeada
Envoltura nuclear.	Lisa.Compleja
Cromatina.	H+,E+++
Nucleolo.	50%,Gr
Inclusiones nucleares.	Bolsas nucleares
Mitocondrias.	+++
* RER.	++
* REL.	++
* Aparato de Golgi.	++++
* Lisosomas.	++++
Filamentos.	+
Microtúbulos.	+
Inclusiones.	G-,L-
Organelas especiales.	-
** Otros hallazgos.	Gránulos densos, Inclusiones cristalinas
Microvellosidades.	+
Pinocitosis.	+
Uniones.	+H
* Lámina basal.	+++
EEC.	Escaso
Tipo celular.	?

XIV-B3.- Condrosarcoma de partes blandas.

Se estudian dos casos de condrosarcomas de partes blandas. Uno de ellos de tipo mesenquimal, y el otro de la variedad mixoide. A efectos comparativos se incluye en el trabajo otro caso de condrosarcoma mesenquimal de localización ósea primaria.

En primer lugar se describirán los dos casos de condrosarcoma mesenquimal ( a ), y a continuación el caso correspondiente a la variedad mixoide ( b ).

a.- Condrosarcoma mesenquimal.

El material seleccionado para estudio ultraestructural en los dos casos de condrosarcoma mesenquimal corresponde a las zonas pobremente diferenciadas constituidas por sábanas celulares monótonas ( Figura 150 ) y ricamente vascularizadas, sin presencia de matriz cartilaginosa.

El patrón es muy uniforme, y está constituido por sábanas de células de tamaño y morfología homogéneos. Las células tumorales son poligonales u ova- les, el diámetro oscila entre 10 y 16 micras ( media de 14 micras ) en el ca- so de localización ósea; en el caso localizado en partes blandas el diámetro medio es 11 micras. Los núcleos son ovalados o redondeados, en general con en- volturas lisas, que sin embargo son ocasionalmente escotadas en el caso de partes blandas. El componente eucromatínico predomina de modo marcado. Los nucleolos son de tamaño medio o grande y se encuentran en el 40 - 75% de las secciones nucleares; los nucleolos son esféricos y muestran con gran frecuen- cia separación de los componentes nucleolares, adoptando una disposición con- céntrica en escarapela, con el componente granular en el centro y el fibroso en la periferia.

El índice núcleo-citoplásmico es elevado, quedando el citoplasma redu- cido a una banda perinuclear pobre en organelas. Existe moderado número de mitocondrias y escasas cisternas del RER. El aparato de Golgi y los lisoso-

mas son poco prominentes. Destaca la gran riqueza en ribosomas libres (Figura 151) De modo ocasional los citoplasma contienen vacuolas lipídicas de pequeño tamaño y discretos lagos glucogénicos. Un rasgo ultraestructural bastante constante consiste en la presencia de haces de filamentos ( 70 - 100 Å ) sin ninguna especialización o disposición especial.

Las membranas celulares son rectas, y se disponen íntimamente asociadas a las vecinas dejando escaso espacio extracelular. Con cierta frecuencia se desarrollan densificaciones paralelas de las membranas celulares e incluso desmosomas.

Las células tumorales del condrosarcoma mesenquimal tienen las características ultraestructurales de elementos pobremente diferenciados, cuya estirpe histogenética es difícil de tipificar.

b.- Condrosarcoma mixoide.

El condrosarcoma mixoide examinado en el presente trabajo muestra unas características ultraestructurales completamente diferentes.

El patrón arquitectural es en nidos, los cuales están constituidos por células redondas-poligonales y fusiformes-estrelladas que flotan en una matriz mixoide ( Figura 152 ).

Los núcleos son ovales o fusiformes, con frecuentes escotaduras de la envoltura nuclear, abundante eucromatina y grandes nucleolos ( 50% de las secciones nucleares ).

Los citoplasmas son amplios y muestran elevado número de mitocondrias de gran tamaño y múltiples cisternas dilatadas del RER, las cuales contienen abundante material granular. El aparato de Golgi y los lisosomas no son prominentes.

El citoplasma es de gran densidad electrónica debido a la abundancia de ribosomas libres, vesículas claras y filamentos citoplásmicos que forman

una densa red. Son frecuentes los acúmulos glucogénicos y las vacuolas lipídicas.

Las membranas celulares están muy separadas entre sí, dejando un espacio extracelular amplio. Las células establecen ocasionales contactos intercelulares, pero no llegan a desarrollar especializaciones de superficie. El espacio extracelular contiene gran cantidad de material gránulofibrilar ( proteoglicanos ) y ocasionales haces de fibras de colágeno nativo.

CONDROSARCOMA DE PARTES BLANDAS.

	<u>XIV-B3(a),1</u>	<u>XIV-B3(a),2</u>	<u>XIV-B3(b),1</u>
* Patrón arquitectural.	Sábanas celulares	Sábanas celulares	lobular-mixóide
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Fusiforme Estrellada
Diámetro medio.	11 micras	14 micras	-
Forma nuclear.	Oval-redondeada	Oval-redondeada	Oval-fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa-escotada	Lisa	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	75%,M	40%,M	50%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	+	++	+++
* RER.	+	+	++++
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
Lisosomas.	+	++	+
* Filamentos.	++	++	++
Microtúbulos.	-	-	-
* Inclusiones.	G+,L+	G+,L++	G+++ ,L+
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
Pinocitosis.	+	-	-
Uniones.	+D	++D	-
Lámina basal.	+,Focal	-	-
EEC.	Escaso	Escaso	Amplio,CN,Prot.
Tipo celular.	?	?	Mesenquimal Condrolástico

#### XIV-B6.- Fibrohistiocitoma maligno.

Se han evaluado cuatro fibrohistiocitomas malignos de partes blandas, el tercero de ellos en tres biopsias consecutivas. A efectos comparativos y complementarios se estudian también tres fibrohistiocitomas malignos de localización primaria ósea, de éstos se presenta una información esquemática en una segunda tabla resumen. Los hallazgos ultraestructurales en ambos grupos, de partes blandas y óseo, son superponibles.

Esta tumoración no presenta un patrón arquitectural básico a nivel ultraestructural, y solamente un caso muestra una ordenación radial de las células semejantes a la observada en el dermatofibrosarcoma protuberans, disposición estructural responsable del patrón estoriforme observado con microscopía electrónica. En los otros casos las células tumorales se disponen al azar, en haces o sábanas celulares.

La forma celular es muy variable, encontrándose elementos fusiformes ( Figura 153 ), ovoides o poligonales ( Figura 154 ), y estrellados ( Figura 155 ). Los núcleos poseen envolturas muy complejas, y aunque tienen una configuración ovoide o fusiforme, muestran profundas escotaduras, así como frecuentes polilobulaciones y multinucleación. El contenido nuclear muestra cantidades similares de hetero y eucromatina. Los nucleolos son grandes o voluminosos y están presentes en el 50 - 95% de las secciones nucleares. Asimismo se encuentran frecuentes " nuclear blebs ", bolsas nucleares ( " nuclear pockets " ), cuerpos nucleares ( " nuclear bodies " ) y de modo ocasional inclusiones fibrosas nucleares.

Los citoplasmas son amplios y ricos en organelas, las cuales proporcionan un aspecto abigarrado a los mismos. Las mitocondrias, de tamaño medio, presentan crestas laminares y matriz densa; se observan en gran número y están distribuidas por todo el citoplasma de modo difuso. El RER está muy de-

sarrollado ( Figura 156 ), existiendo frecuentes cisternas dilatadas con contenido granular. El aparato de Golgi y los lisosomas son muy prominentes, observándose frecuentes dictiosomas y numerosos lisosomas primarios y secundarios ( Figura 157 ). En algunas células aparecen varias vacuolas lipídicas limitadas por membrana; el contenido de dichas vacuolas es homogéneo y de densidad electrónica media, representando con toda probabilidad grasas neutras ( Figuras 156 y 157 ).

Distribuidos por todo el citoplasma hay abundantes filamentos que ocasionalmente se asocian a algunos cuerpos densos ( Figuras 156 y 158 ); este hecho que es característico, pero no exclusivo, del músculo liso se puede observar en algunas células fusiformes de los fibrohistiocitomas malignos.

El espacio extracelular es irregular, siendo amplio y rico en fibras de colágeno nativo en algunas zonas , y prácticamente inexistente en otras, en las que las células se asocian íntimamente entre sí. Las membranas celulares en las áreas compactas siguen trayectos paralelos dejando estrechas hendiduras intercelulares; de modo focal, siguen trayectos sinuosos, apareciendo interdigitaciones entre las membranas vecinas. En dos de los casos, las membranas celulares muestran uniones de tipo desmosómico, pobremente desarrolladas en un caso ( Figura 158 ), y bien configuradas, con filamentos asociados en el otro. Por otra parte, uno de los casos, presenta formación focal de lámina basal ( Figura 158 ).

El tipo celular responsable de esta entidad tumoral es difícil de establecer. De hecho, existen elementos celulares con rasgos ultraestructurales encuadrables en diferentes tipos citológicos:

- a.- Células fusiformes ricas en RER, que recuerdan a los fibroblastos.
- b.- Células fusiformes de hábito fibroblástico, pero que contienen frecuentes haces de filamentos citoplásmicos asociados focalmente a cuerpos den-

sos; estas células corresponden a miofibroblastos.

c.- Alternando con las dos anteriores, existen células ovales de citoplasma amplio, escaso RER, y gran número de lisosomas; estas células deben ser consideradas elementos histiocitarios.

d.- Células gigantes multinucleadas ( Figura 159 ), con rasgos histiocitarios.

e.- Finalmente hay células mesenquimales indiferenciadas, no comprometidas en la diferenciación de las líneas celulares antes señaladas.

En definitiva, el fibrohistiocitoma maligno es una proliferación neoplásica de células mesenquimales que adoptan distintos tipos de organización y desarrollo de sus organelas. El origen de todas ellas es de tipo fibrohistiocitario. En la discusión de estos tumores se revisarán los argumentos que apoyan el origen fibroblástico o histiocitario de la lesión.

FIBROHISTIOCIOMA MALIGNO DE PARTES BLANDAS.

	<u>XIV-B6,1</u>	<u>XIV-B6,2</u>	<u>XIV-B6,3</u>	<u>XIV-B6,4</u>
Patrón arquitectural.	No definido	No definido	No definido	Estoriforme
Forma celular.	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval
Forma nuclear.	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval
Envoltura nuclear.	Escotada Multinucleación	Escotada	Escotada Multinucleación.	Escotada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H+,E+++
Nucleolo.	95%,Gr	50%,Gr	75%,Gr	60%,Gr
Inclusiones nucleares.	Bolsas nucleares	Bolsas nucleares	-	-
Mitocondrias.	+++	+++	+++	++
* RER.	+++	+++	++	++
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	++	++	++	+
* Lisosomas.	+++	+++	+++	+
* Filamentos.	++CD	++CD	++CD	+
Microtúbulos.	-	-	-	-
* Inclusiones.	G-,L++	G-,L++	G-,L++	G-,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
Pinocitosis.	+	+	+	+
Uniones.	+D	-	++D	-
Lámina basal.	+,Focal	-	-	-
EEC.	Irregular	Irregular	Irregular	Irregular
Tipo celular.	F,MF,H	F,MF,H	F,MF,H	F,MF,H

FIBROHISTIOCIOMA MALIGNO OSEO.

	<u>XIV-B6,5</u>	<u>XIV-B6,6</u>	<u>XIV-B6,7</u>
Patrón arquitectural.	No definido	No definido	No definido
Forma celular.	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada Multinuclea- ción.	Escotada
Forma nuclear.	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval	Fusiforme Oval
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	40%,M	80%,Gr	60%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	Bolsas nucle- res +++	-
Mitocondrias.	+++	+++	++
* RER.	+++	++	++
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	++	+
* Lisosomas.	++	++++	++
* Filamentos.	++	++CD	+
Microtúbulos.	-	-	-
* Inclusiones.	G-,L+	G-,L++	G-,L+
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	Inclusiones cristalinas en RER	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
Pinocitosis.	-	+	-
Uniones.	-	+D	-
Lámina basal.	-	-	-
EEC.	Irregular	Irregular	Irregular
Tipo celular.	F,MF,H	F,MF,H	F,MF,H

XIV-B7.- Sarcoma de Kaposi.

Se han incluido 11 casos de sarcoma de Kaposi en el presente trabajo para tratar de encontrar la célula responsable de esta proliferación tumoral.

La arquitectura tumoral varía de unas áreas a otras; existen sin embargo dos patrones de crecimiento constantes en todos los casos estudiados: estructuras vasculares ( Figuras 160 y 161 ), y haces de células fusiformes ( Figura 162 ).

Con el fin de esquematizar la descripción de esta variedad tumoral se distinguen tres tipos celulares: endoteliales, pericitos e intersticiales ( Figuras 160 y 161 ).

Se consideran células endoteliales aquellas que constituyen luces vasculares que contienen hematies; dichas células presentan todos los atributos ultraestructurales de este tipo celular. Los pericitos se disponen alrededor de las previamente citadas. Las células intersticiales son aquellas que se localizan en el espacio comprendido entre las estructuras vasculares, sin formar parte de las mismas.

En los casos estudiados se observan dos tipos de estructuras vasculares: unas constituidas exclusivamente por células endoteliales y limitadas por una lámina basal; y otras más complejas y diferenciadas que poseen células endoteliales y pericitos. Las células endoteliales presentan ocasionales microvellosidades luminales, frecuentes complejos de unión intercelulares del tipo de las uniones de hendidura ( " gap junctions " ) y desmosomas ( Figura 163 ). Tanto la membrana celular luminal como la basal muestran frecuentes vesículas de pinocitosis. Una lámina basal ( Figura 164 ) continúa rodea a la porción periférica de las células endoteliales, las membranas celulares a dicho nivel presentan frecuentes hemidesmosomas.

Las células endoteliales son fusiformes, a veces tumefactas adquiriendo un contorno poligonal. Los núcleos son ovoides-fusiformes con predominio del componente eucromatínico. Los citoplasmas son pobres en organelas, las cuales se disponen fundamentalmente alrededor del núcleo. De modo difuso se observan haces de filamentos ( 70 -100 Å ). Ocasionalmente el aparato de Golgi y los lisosomas son prominentes, algunos lisosomas secundarios contienen acúmulos marcados de hemosiderina ( Figura 164 ); en algunos casos las imágenes de eritrofagocitosis son prominentes. El rasgo endotelial más característico, los cuerpos de Weibel-Palade, se encuentra en las células que forman las estructuras vasculares bien diferenciadas ( Figura 165 ); a veces es necesario examinar varias estructuras vasculares para encontrar dichos cuerpos de Weibel-Palade. Estos cuerpos citoplásmicos son de configuración cilíndrica o elipsoide y miden 3 x 0,2-0,6 micras; están limitados por una membrana y contienen una matriz densa en la cual yacen varios microtúbulos ( 250 - 300 Å de diámetro ) que se orientan longitudinalmente en la misma dirección del eje mayor del elipsoide o cuerpo cilíndrico ( Figura 80 ).

Los elementos pericitarios presentan como característica fundamental el disponerse alrededor de las estructuras vasculares bien diferenciadas y el poseer una lámina basal continua ( Figura 160 ). Los pericitos son fusiformes y contienen núcleos ovoides de las mismas características que los endoteliales. Por otra parte presentan todas las características citológicas de las células endoteliales ( excepto los cuerpos de Weibel-Palade ) y se diferencian de las mismas en dos hechos: mayor densidad del citoplasma y marcado desarrollo del RER. La mayor densidad citoplásmica de los pericitos es debida fundamentalmente a la gran riqueza de filamentos que de modo focal se asocian a cuerpos densos, hecho éste muy raro en las células endoteliales.

La membrana celular de los pericitos contiene frecuentes hemidesmosomas y se asocia de modo constante a una lámina basal continua.

Una vez descritos los elementos celulares de las estructuras vasculares hay que mencionar las características morfológicas del espacio comprendido entre dichas estructuras vasculares. En dicho espacio se encuentran elementos celulares fusiformes y estrellados inmersos en un espacio extracelular moderadamente colagenizado. Por conveniencia descriptiva denominamos a dichos elementos fusiformes o estrellados, células intersticiales.

Las células intersticiales ( Figuras 160 y 161 ) tienen características citológicas superponibles a los pericitos, si bien existen dos diferencias básicas: no tienen una lámina basal continua, y no se disponen de modo constante alrededor de los canales endoteliales. Las células intersticiales no muestran cuerpos de Weibel-Palade. Un hecho destacado es la gran riqueza lisosómica y el alto contenido en hemosiderina, más marcado que en las células endoteliales y en los pericitos. El RER está muy desarrollado y en dos de los casos se observan estructuras paracrísticas en su interior ( Figura 166 ).

La interpretación del origen de estas células intersticiales es compleja. Se puede pensar que son células pericitarias modificadas, pero asimismo se puede concluir que su hábito es semejante al de los miofibroblastos. En un examen cuidadoso de los 11 casos aquí presentados se evidencian imágenes transicionales entre las células intersticiales aisladas, grupos de las mismas, desarrollo de lámina basal alrededor de los mismos, aparición de uniones intercelulares, y constitución de yemas vasculares sólidas que posteriormente se hacen permeables y contienen hematies.

Conociendo la evolución histológica de las lesiones del sarcoma de

Kaposi, según la cual las lesiones iniciales son de tipo capilar, apareciendo posteriormente las áreas fusocelulares, se puede concluir que posiblemente existe una transformación en la dirección célula endotelial - pericito - célula intersticial, y que en definitiva la lesión consiste básicamente en una neoplasia endotelial. Estos aspectos histogenéticos serán revisados en profundidad en la discusión de los tumores de histogénesis incierta.

El espacio extracelular es moderadamente abundante y contiene fibrina, material membranoide, fibras de colágeno nativo y de reticulina, así como frecuentes hematíes extravasados.

SARCOMA DE KAPOSÍ.

	<u>XIV-B7,1</u>	<u>XIV-B7,2</u>	<u>XIV-B7,3</u>	<u>XIV-B7,4</u>
* Patrón arquitectural.	Vascular Fascicular	Vascular Fascicular	Vascular Fascicular	Vascular Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Lisa Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	30%,Gr	50%,M	30%,M	30%,M
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-
Mitocondrias.	E+;P,I++	E+;P,I++	E+;P,I++	E+;P,I++
RER.	E+;P,I+++	E+;P,I+++	E+;P,I+++	E+;P,I+++
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
* Lisosomas.	++	++	++	++
* Filamentos.	E++;P,I+++	E++;P,I+++	E++;P,I+++	E++;P,I+++
Micrtúbulos.	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L-	G-,L-	G-,L+
** Organelas especiales.	E:W-P +	E:W-P +	E:W-P +	E:W-P +
Otros hallazgos.	-	-	-	-
* Microvellosidades.	E: ++	E: ++	E: ++	E: ++
* Pinocitosis.	+++	+++	+++	+++
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H,+D	+H,+D
* Lámina basal.	E,P +++	E,P +++	E,P +++	E,P +++
EEC.	Amplio	Escaso	Amplio	Amplio
Tipo celular.	E; P; I	E; P; I	E; P; I	E; P; I

SARCOMA DE KAPOSI.

	<u>XIV-B7,5</u>	<u>XIV-B7,6</u>	<u>XIV-B7,7</u>	<u>XIV-B7,8</u>
* Patrón arquitectural.	Vascular Fascicular	Vascular Fascicular	Vascular Fascicular	Vascular Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Envoltura nuclear.	Escotada	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	70%,Gr	20%,M	70%,M	65%,Gr
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-
Mitocondrias.	E+;P,I ++	E+;P,I ++	E+;P,I ++	E+;P,I ++
RER.	E+;P,I +++	E+;P,I +++	E+;P,I +++	E+;P,I +++
REL.	-	-	-	-
Aparato de Golgi.	+	+	+	+
* Lisosomas.	E+;P,I ++	E+;P,I ++	E+;P,I ++	E+;P,I ++
* Filamentos.	E++;P,I +++	E++;P,I +++	E++;P,I +++	E++;P,I +++
Microtúbulos.	-	-	-	-
Inclusiones.	G-,L+	G-,L-	G-,L+	G-,L+
** Organelas especiales.	E:W-P +	E:W-P +	E:W-P +	E:W-P +
Otros hallazgos.	-	-	-	-
* Microvellosidades.	E+	E++	E+	E+
* Pinocitosis.	+++	+++	+++	+++
* Uniones.	+H,+D	+H,+D	+H,+D	+H,+D
* Lámina basal.	E,P +++	E,P +++	E,P +++	E,P +++
EEC.	Escaso	Amplio	Escaso	Escaso
Tipp celular.	E, P, I	E, P, I	E, P, I	E, P, I

SARCOMA DE KAPOSI.

	XIV-B7,9	XIV-B7,10	XIV-B7,11
* Patrón arquitectural.	Vascular Fascicular	Vascular Fascicular	Vascular Fascicular
Forma celular.	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme
Forma nuclear.	Oval	Oval Fusiforme	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa Escotada	Lisa Escotada	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	60%,M	50%,Gr	70%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-
Mitocondrias.	E+;P,I ++	E+;P,I ++	E+;P,I ++
RER.	E+;P,I +++	E+;P,I +++	E+;P,I +++
REL.	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+
* Lisosomas.	E+;P,I ++	E+;P,I +++	E+;P,I +++
* Filamentos.	E++;P,I +++	E++;P,I +++	E++;P,I +++
Microtúbulos.	-	-	-
Inclusiones.	G-,L-	G-,L+	G-,L++
** Organelas especiales.	E:W-P +	E:W-P +	E:W-P +
Otros hallazgos.	-	-	-
* Microvellosidades.	E++	E+	E++
* Pinocitosis.	++	+++	++
* Lámina basal.	E,P +++	E,P +++	E,P +++
EEC.	Escaso	Amplio	Escaso
Tipo celular.	E, P, I	E, P, I	E, P, I

XIV-B8.- Sarcoma de células claras de las vainas tendinosas y aponeurosis.

Se presentan los hallazgos ultraestructurales de dos ejemplos de sarcoma de células claras de las vainas tendinosas y aponeurosis. Los dos casos muestran rasgos morfológicos idénticos.

El patrón arquitectural consiste en nidos sólidos confluentes. Las células tumorales son fusiformes u ovales. Los citoplasmas son amplios y contienen un hialoplasma claro. Los núcleos son ovales o redondeados y están delimitados por envolturas nucleares lisas. Los nucleolos son muy prominentes, se observan en el 100% de las secciones nucleares y son muy voluminosos ( Figura 167 ). La cromatina es finamente granular debido al predominio de la fracción eucromatínica. De modo ocasional se encuentran " cuerpos nucleares " ( " nuclear bodies " ).

En el citoplasma se encuentra moderada cantidad de mitocondrias y algunas cisternas del RER. El aparato de Golgi es poco prominente y se aprecian frecuentes lisosomas. De modo focal existen pequeños haces de filamentos citoplásmicos de tipo intermedio. Uno de los hechos más destacados es la gran cantidad de glucógeno hialoplásmico, tanto en forma monoparticulada o beta ( 150 Å ) como en rosetas o alfa ( 550 - 780 Å ) ( Figuras 168 y 169 ).

Algunas células tumorales, en cada caso, presentan frecuentes formaciones elipsoides limitadas por membrana que miden entre 0,2 y 0,4 micras de longitud. La mayoría de estas estructuras contienen filamentos de trayecto sinusoidal, orientados tanto longitudinal como concéntricamente. De modo ocasional, dichos cuerpos elipsoides contienen formaciones paracrystalinas con estriaciones transversales de periodo variable ( 85 - 112 Å ). Estas organelas corresponden de modo inequívoco a melanosomas en estadio II. También se observan, aunque en número menor, melanosomas en estadios III y IV ( Fi-

guras 169 y 170 ).

Las membranas celulares presentan trayecto recto y se disponen íntimamente adosadas unas a otras, pero sin llegar a constituir complejos de unión. En relación con el estroma, el cual rodea a los nidos de células tumorales, se forma focalmente lámina basal ( Figura 170 ). Las membranas celulares en la proximidad de la lámina basal desarrollan típicos hemidesmosomas.

El espacio extracelular es escaso o prácticamente nulo en el interior de los nidos. El estroma perinodular muestra gran cantidad de fibras de colágeno nativo y células de hábito fibroblástico.

Las células que constituyen la tumoración presentan signos inequívocos de síntesis de melanina, por lo que se pueden considerar como elementos melanocíticos. Los otros rasgos ultraestructurales de las células tumorales son compatibles con dicho origen.

SARCOMA DE CELULAS CLARAS.

	<u>XIV-B8,1</u>	<u>XIV-B8,2</u>
* Patrón arquitectural.	Nidos	Nidos
* Forma celular.	Oval Fusiforme	Oval Fusiforme
Forma nuclear.	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa
Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++
* Nucleolo.	100%,Gr	90%,Gr
Inclusiones nucleares.	Cuerpos nucleares	-
Mitocondrias.	++	++
RER.	++	++
REL.	+	+
Aparato de Golgi.	+	+
* Lisosomas.	+++	+++
Filamentos.	++	++
Microtúbulos.	-	-
* Inclusiones.	G+++ ,L+	G++ ,L+
** Organelas especiales.	Melanosomas	Melanosomas
Otros hallazgos.	-	-
Microvellosidades.	-	-
Pinocitosis.	+	+
* Lámina basal.	+,Focal	+,Focal
Uniones.	-	-
EEC.	Escaso	Escaso
Tipo celular.	Melanocítico	Melanocítico

XIV-B9.- Sarcoma de Ewing extraesquelético.

El sarcoma de Ewing extraesquelético es una entidad tumoral descrita con posterioridad a la publicación de la clasificación de la OMS. Es un tumor maligno de partes blandas con características arquitecturales y citológicas idénticas al sarcoma de Ewing óseo.

En este apartado se exponen los hallazgos ultraestructurales de cinco casos de sarcoma de Ewing extraóseo, y se comparan con las características submicroscópicas de catorce casos de sarcoma de Ewing óseos primitivos.

Los resultados son totalmente superponibles en ambos grupos, por ello se describen de modo sistematizado los casos extraóseos, mientras que los casos primitivos óseos se resumen en forma de tabla ( casos 6 a 19 ).

El patrón arquitectural está constituido por nidos sólidos confluentes y sábanas celulares ( Figura 171 ). Una característica del tumor es la gran uniformidad celular. Las células son de forma poligonal o redondeada ( Figuras 171 y 172 ). La media de los diámetros celulares oscila entre 9 y 13,3 micras. Los núcleos muestran una gran monotonía, son redondo-ovales, y las envolturas suelen ser lisas o suavemente onduladas. Predomina el componente eucromático y los nucleolos son prominentes, mas que por su tamaño por el gran desarrollo del nucleolonema, el cual proporciona al nucleolo un aspecto reticulado muy característico. Los nucleolos se aprecian en el 35 - 95% de las secciones nucleares.

Los citoplasmas son moderadamente abundantes, pobres en organelas y con gran riqueza de ribosomas libres. Las mitocondrias son escasas y existen ocasionales cisternas del RER. El aparato de Golgi y los lisosomas son poco prominentes. Algunas células tumorales de configuración alargada o fusiforme contienen haces de filamentos intermedios.

Junto con las características nucleares, el contorno poligonal de los límites citoplásmicos y el aspecto claro del citoplasma, son los rasgos fundamentales de esta tumoración. El aspecto claro del citoplasma es debido por una parte a la poca densidad electrónica del hialoplasma, y por otra a la gran cantidad de glucógeno que se acumula en el citoplasma de las células tumorales ( Figuras 171 y 172 ). Con las técnicas de fijación, inclusión y tinción utilizadas en nuestro departamento, el glucógeno aparece como lagos hialoplásmicos claros ( Figura 171 ), que rechazan al resto de las organelas citoplásmicas; dichos lagos no están delimitados por membrana alguna. El glucógeno aparece en su mayor parte bajo forma monoparticulada ( 150-200 Å ) ( Figura 172 ), y ocasionalmente en forma de rosetas ( 500-800 Å ). Con gran frecuencia se asocian vacuolas lipídicas rodeadas por membrana ( liposomas ) a los lagos glucogénicos ( Figura 173 ). La cantidad de glucógeno es variable, pero siempre presente; en algunas áreas tumorales puede ser escaso o inaparente ( Figura 174 ).

Las membranas celulares son rectas y se disponen íntimamente adosadas entre sí, siguiendo trayectos paralelos. De modo ocasional se encuentran densificaciones paralelas de las membranas celulares que representan desmosomas pobremente desarrollados; sin embargo en algunos casos es posible apreciar desmosomas bien constituidos con confluencia de tonofilamentos ( Figura 173 ). No existe formación de lámina basal en la interfase de las membranas celulares con el estroma tumoral.

El espacio extracelular es escaso y solo contiene algunos grumos y masas de material granular denso.

La estirpe celular responsable de la tumoración es difícil de tipificar; de hecho no se conoce de la existencia de una célula semejante en los tejidos normales. Los aspectos histogénéticos serán discutidos detalladamente más adelante.

SARCOMA DE EWING EXTRAESQUELETICO.

	<u>XIV-B9,1</u>	<u>XIV-B9,2</u>	<u>XIV-B9,3</u>	<u>XIV-B9,4</u>	<u>XIV-B9,5</u>
* Patrón arquitectural.	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal
Diámetro medio.	9 micras	9,6 micras	13,3 micr.	10,9 micr.	13 micr.
* Forma nuclear.	Oval	Oval.	Oval	Oval	Oval
* Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa	Escotada
* Cromatina.	H++,E++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	35%,M	95%,M	60%,M	60%,M	80%,M
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	+	++	++	++
RER.	+	+	+	+	+
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	+	+	+
Lisosomas.	-	-	+	+	+
Filamentos.	+	-	-	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
** Inclusiones.	G+,L+	G++,L+	G++++,L+	G++++,L+	G++,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-	-
Uniones.	+D	+D	+D	+D	+D
Lámina basal.	-	-	-	-	-
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	?	?	?	?	?

SARCOMA DE EWING OSEO.

	<u>XIV-B9,6</u>	<u>XIV-B9,7</u>	<u>XIV-B9,8</u>	<u>XIV-B9,9</u>	<u>XIV-B9,10</u>
* Patrón arquitectural.	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Oval Poligonal	Oval Poligonal	Poligonal
Diámetro medio.	10,8 mic.	9,6 mic.	11,1 mic.	10,9 mic.	10,9 mic.
* Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval	Oval
* Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa Ondulada	Lisa	Lisa	Lisa Escotada
* Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H-,E++++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	70%,M	60%,M	60%,M	50%,M	70%,Gr
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+	++	+	+	+
RER.	+	+	+	+	+
REL.	-	-	-	-	-
Aparato de Golgi.	-	+	++	+	+
Lisosomas.	-	+	+	+	+
Filamentos.	-	-	+	+	+
Microtúbulos.	-	-	+	-	+
** Inclusiones.	G++,L+	G+,L-	G+++,L+	G++++,L+	G++,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-	-
Uniones.	-	-	+D	-	+D
Lámina basal.	-	-	-	-	-
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	?	?	?	?	?

SARCOMA DE EWING OSEO.

	<u>XIV-B9,11</u>	<u>XIV-B9,12</u>	<u>XIV-B9,13</u>	<u>XIV-B9,14</u>	<u>XIV-B9,15</u>
* Patrón arquitectural.	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas
* Forma celular.	Oval Poligonal	Oval Poligonal	Oval Poligonal	Oval Poligonal	Oval Poligonal
Diámetro medio.	13,1 mic.	11,6 mic.	11,8 mic.	10,5 mic.	12,2 mic.
* Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval	Oval
* Envoltura nuclear.	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa	Lisa Ondulada
* Cromatina.	H-,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++	H+,E+++
Nucleolo.	80%,Gr	60%,P	50%,Gr	50%,M	50%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	+++	+	+++	++	++
RER.	++	+	+	+	+
REL.	-	-	-	-	-
Aparato de Golgi.	+	-	-	-	-
Lisomas.	+	-	+	-	-
Filamentos.	-	-	-	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-	+
** Inclusiones.	G+,L+	G+++ ,L+	G+,L+	G+++ ,L+	G+,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellósidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-	-
Uniones.	+D	+D	+D	+D	+D
Lámina basal.	-	-	-	-	-
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	?	?	?	?	?

SARCOMA DE EWING OSEO.

	<u>XIV-B9,16</u>	<u>XIV-B9,17</u>	<u>XIV-B9,18</u>	<u>XIV-B9,19</u>
* Patrón arquitectural.	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas	Nidos Sábanas
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal
Diámetro medio.	11,7 mic.	11,2 mic.	12,2 mic.	10,8 mic.
* Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval
* Envoltura nucleár.	Lisa	Lisa Ondulada	Lisa Escotada	Lisa
* Cromatina.	H+,E+++	H+,E+++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	50%,M	70%,Gr	60%,M	50%,P
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	++	+
RER.	+	+	+	+
REL.	-	-	-	-
Aparato de Golgi.	-	-	-	-
Lisosomas.	+++	+	-	-
Filamentos.	+	-	-	-
Microtúbulos.	-	-	-	-
** Inclusiones.	G+,L+	G+,L+	G+,L+	G++,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-
Uniones.	+D	-	+D	-
Lámina basal.	-	-	-	-
EEC.	Escaso	Escaso	Escaso	Escaso
Tipo celular.	?	?	?	?

XV.- LESIONES NEOPLASICAS O CUESTIONABLEMENTE NEOPLASICAS.

XV-A.- Grupo xantoma.

XV-A3.- Xantogranuloma juvenil.

Tres xantogranulomas juveniles han sido examinados ultraestructuralmente. Las células tumorales se disponen en sábanas de aspecto polimorfo en las que alternan células de carácter inflamatorio y células de hábito histiocitario mono o multinucleadas. Las células tumorales son de contornos poligonales y ocasionalmente estrelladas ( Figura 175 ). Los núcleos tienen forma oval, si bien la envoltura nuclear se invagina frecuentemente y llega a constituir bolsas nucleares y " nuclear blebs ". Los nucleolos son poco prominentes y existe ligero predominio del componente eucromatínico. La multinucleación es un fenómeno frecuente ( Figura 176 ).

Los citoplasmas son amplios y muestran una cantidad moderada de mitocondrias y escaso desarrollo del RER y del REL. Existe gran número de lisosomas primarios y secundarios ( Figura 177 ); sin embargo el aparato de Golgi es poco prominente.

Los filamentos citoplásmicos forman una fina trama, pero no adquieren ninguna disposición arquitectural especial. El rasgo más característico de las células proliferantes es la presencia de numerosas vacuolas lipídicas rodeadas por membrana ( Figura 178 ) y con un contenido homogéneo de densidad electrónica media, lo que representa un acúmulo de grasas neutras. A diferencia del acúmulo lipídico de los tumores del tejido adiposo y del tejido adiposo normal, las gotas grasas están rodeadas por membrana, mientras que en el tejido adiposo el material lipídico yace en el hialoplasma sin membrana limitante.

Las membranas celulares se adosan íntimamente entre sí, formando múltiples interdigitaciones ( Figura 179 ), las cuales son altamente caracte-

rísticas de los histiocitos. A pesar de esta íntima asociación, no llegan a establecerse uniones intercelulares, salvo algunas densificaciones paralelas de las membranas celulares. Las otras diferenciaciones o especializaciones de superficie ( microvellosidades, pinocitosis y lámina basal ) están ausentes.

El espacio extracelular es escaso o prácticamente nulo; dicho espacio está poblado de fibras de colágeno nativo.

En los tres casos estudiados el tipo celular proliferante muestra los rasgos ultraestructurales de los histiocitos.

XANTOGRANULOMA JUVENIL.

	<u>XV-A3,1</u>	<u>XV-A3,2</u>	<u>XV-A3,3</u>
Patrón arquitectural.	Sábanas	Sábanas	Sábanas
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Poligonal
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Escotada	Escotada	Escotada
Cromatina.	H+,E+++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	10%,P	20%,P	20%,P
Inclusiones nucleares.	Bolsas nu- cleares	Bolsas nu- cleares	-
Mitocondrias.	++	++	++
RER.	+	+	+
REL.	-	-	-
Aparato de Golgi.	+	+	+
* Lisosomas.	+++	++	++
Filamentos.	+++	+++	++
Microtúbulos.	-	-	-
** Inclusiones.	G-.L+++	G-,L+++	G-,L++
Organelas especiales.	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-
Uniones.	-	-	-
Lámina basal.	-	-	-
EEC.	Escaso,CN	Escaso,CN	Escaso,CN
Tipo celular.	Histiocito	Histiocito	Histiocito

XV-A5.- Tenosinovitis nodulovelloso pigmentada. Tumor de células gigantes de las vainas tendinosas.

En este grupo de lesiones se incluyen cuatro casos de tumor de células gigantes de las vainas tendinosas ( casos 1,2,4 y 5 ) y cinco casos de tenosinovitis nodulovelloso pigmentada ( casos 3,4,7,8 y 9 ). En ambos subgrupos los hallazgos ultraestructurales son semejantes.

El patrón arquitectural consiste en nódulos y sábanas celulares de aspecto polimorfo en las que existe un elemento celular predominante mono o multinucleado y frecuentes células de carácter inflamatorio.

Las células que constituyen la lesión son de forma poligonal y de límites citoplásmicos netos. Son mono o multinucleadas ( Figura 180 ); los núcleos son de forma oval y poseen envolturas suavemente onduladas. Se observan frecuentes grumos de heterocromatina y los nucleolos son de mediano tamaño ( están presentes en el 40 - 80% de las secciones nucleares ).

Los citoplasmas son amplios, con gran riqueza de mitocondrias y de cisternas del RER. Las mitocondrias son especialmente abundantes en las células gigantes multinucleadas ( Figura 180 ). El aparato de Golgi y los lisosomas son muy prominentes; existen además frecuentes vacuolas lipídicas rodeadas por una membrana; algunas células presentan múltiples vacuolas grasas y adquieren un aspecto xantomatoso.

Los citoplasmas contienen gran cantidad de filamentos intermedios ( 100 Å ) los cuales se disponen en gruesos haces ondulantes perinucleares.

Las membranas celulares son extremadamente complejas, y se asocian íntimamente entre sí formando múltiples interdigitaciones ( Figura 181 ). Estas interdigitaciones son especialmente abundantes entre la membrana celular

de las células gigantes multinucleadas y las membranas celulares de las células mononucleadas vecinas. Estas células tienen por tanto rasgos ultraestructurales histiocitarios.

En ciertas áreas, las membranas celulares son rectas y se constituyen desmosomas bien desarrollados ( Figura 182 ). Estas células recuerdan por sus atributos ultraestructurales a las células de la capa íntima sinovial.

No se aprecian otras especializaciones de superficie ( pinocitosis, uniones intercelulares, lámina basal ). El espacio extracelular es variable y está poblado por abundante número de fibras de colágeno nativo.

En cuanto al origen histogenético de la lesión, será discutido ampliamente en el apartado correspondiente.

TENOSINOVITIS NODULOVELLOSA PIGMENTADA. TUMOR DE CELU-  
LAS GIGANTES DE LAS VAINAS TENDINOSAS.

	<u>XV-A5,1</u>	<u>XV-A5,2</u>	<u>XV-A5,3</u>	<u>XV-A5,4</u>	<u>XV-A5,5</u>
Patrón arquitectural.	Sábana	Sábana	Sábana	Sábana	Sábana
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Ondulada	Ondulada	Ondulada	Ondulada	Ondulada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	50%,M	50%,Gr	80%,M	50%,M	50%,M
Inclusiones nucleares.-	-	-	-	-	-
Mitocondrias.	++	++	+++	++	++
RER.	+	++	++	++	++
REL.	+	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	+	+	++	+	+
* Lisosomas.	++	++	+++	++	++
* Filamentos.	+	+++	+++	+	+
Microtúbulos.	-	-	-	-	-
* Inclusiones.	G-,L+++	G-,L+	G-,L+	G-,L+++	G-,L+
Organelas especiales.	-	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	+	-	-	-
* Uniones intercelulares.-	-	+D	+D	-	+D
Lámina basal.	-	-	-	-	-
EEC.	Escaso,CN	Escaso	Escaso	Escaso,CN	Escaso,CN
Tipp celular.	H, Sinov.	H., Sinov.	H, Sinov.	H, Sinov.	H, Sinov.

TENOSINOVITIS NODULOVELLOSA PIGMENTADA. TUMOR DE  
CELULAS GIGANTES DE LAS VAINAS TENDINOSAS.

	<u>XV-A5,6</u>	<u>XV-A5,7</u>	<u>XV-A5,8</u>	<u>XV-A5,9</u>
Patrón arquitectural.	Sábanas	Sábanas	Sábanas	Sábanas
* Forma celular.	Poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal
Forma nuclear.	Oval	Oval	Oval	Oval
Envoltura nuclear.	Ondulada	Ondulada	Ondulada	Ondulada
Cromatina.	H++,E++	H++,E++	H++,E++	H++,E++
Nucleolo.	60%,M	40%,M	45%,M	60%,M
Inclusiones nucleares.	-	-	-	-
Mitocondrias.	++++	++	+++	++
RER.	+++	+	++	++
REL.	+	+	+	+
Aparato de Golgi.	++	+	+	+
* Lisosomas.	++	++	++	++
* Filamentos.	++	+	+	++
Microtúbulos.	-	-	-	-
* Inclusiones.	G-,L++	G-,L++++	G-,L+++	G-,L++
Organelas especiales.	-	-	-	-
Otros hallazgos.	-	-	-	-
Microvellosidades.	-	-	-	-
Pinocitosis.	-	-	-	-
* Uniones.	+D	+D	++D	+D
Lámina basal.	-	-	-	-
EEC.	Escaso	Escaso,CN	Escaso	Escaso
Tipo celular.	H., Sinov.	H., Sinov.	H., Sinov.	H., Sinov.



--228--

DISCUSSION

DISCUSION.

DISCUSION. PRIMERA PARTE.- GENERALIDADES CONCEPTUALES. REVISION DE LA LITERATURA ULTRAESTRUCTURAL.

DISCUSION. SEGUNDA PARTE.- DISOCIACIONES ENTRE LOS DIAGNOSTICOS CON MICROSCOPIA OPTICA Y ELECTRONICA.

DISCUSION. TERCERA PARTE.- TUMORES DE PARTES BLANDAS DE HISTOGENESIS INCIERTA.

DISCUSION. CUARTA PARTE.- TUMORES DE PARTES BLANDAS INCLASIFICABLES CON MICROSCOPIA ELECTRONICA.

DISCUSION. QUINTA PARTE.- COMENTARIOS FINALES SOBRE LOS RESULTADOS.

DISCUSION. PRIMERA PARTE.- GENERALIDADES CONCEPTUALES. REVISION DE LA  
LITERATURA ULTRAESTRUCTURAL.

- I.- TUMORES DEL TEJIDO FIBROSO.
- II.- TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSEO.
- III.- TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR.
- IV.- TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS.
- V.- TUMORES DE LOS VASOS LINFATICOS.
- VI.- TUMORES DEL TEJIDO SINOVIAL.
- VII.- TUMORES DEL TEJIDO MESOTELIAL.
- VIII.- TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.
- IX.- TUMORES DE LOS GANGLIOS SIMPATICOS.
- X.- TUMORES DE LAS ESTRUCTURAS PARAGANGLIONARES.
- XI.- TUMORES DEL MESENQUIMA MULTIPOTENCIAL.
- XII.- TUMORES DE ESTRUCTURAS EMBRIONARIAS VESTIGIALES.
- XIII.- TUMORES DE ORIGEN GERMINAL EXTRAGONADAL.
- XIV.- TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.
- XV.- LESIONES NO NEOPLASICAS O CUESTIONABLEMENTE NEOPLASICAS.

I.- TUMORES DEL TEJIDO FIBROSO.

A.- Características ultraestructurales de los elementos celulares y extracelulares del tejido fibroso normal.

1.- Fibroblasto.

2.- Miofibroblasto.

3.- Espacio extracelular.

B.- Generalidades históricas y conceptuales de las entidades pseudotumorales y neoplásicas del tejido fibroso.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

1.- Fibromatosis.

a.- Elemento celular.

b.- Espacio extracelular.

c.- Consideraciones acerca del fibroma digital recurrente de la infancia y del grupo fascitis-miositis proliferativa.

2.- Tumores benignos del tejido fibroso.

3.- Dermatofibrosarcoma protuberans.

4.- Fibrosarcoma.

A.- Características ultraestructurales de los elementos celulares y extracelulares del tejido fibroso normal.

1.- Fibroblasto.

Aunque el sufijo " blasto " indica a los elementos precursores de los distintos tipos celulares; el termino fibroblasto se utiliza, en general, para describir a las células formadoras de fibras extracelulares del tejido conectivo. Otros autores usan el término fibrocito<sup>106</sup>, que puede ser considerado sinónimo.

El fibroblasto fué descrito por Maximow ( 1927 )<sup>744</sup> como " una célula grande, de forma irregular, con citoplasma abundante que emite varios procesos y núcleo oval o reniforme con pequeñas indentaciones y cromatina delicada ". Maximow señaló además que el citoplasma mostraba poca o ninguna actividad fagocítica, y que la zona perinuclear era basófila.

Las características ultraestructurales de los fibroblastos fueron expuestas detalladamente por Movat ( 1962 )<sup>796</sup>, y de modo resumido son: Forma celular alargada, con frecuentes prolongaciones polares. Los núcleos son fusiformes con algunos grumos periféricos de heterocromatina. En el citoplasma destaca el gran desarrollo del retículo endoplásmico rugoso; la prominencia de esta organela fue la causa de que fuera el fibroblasto una de las primeras células en que se describiera el retículo endoplásmico rugoso ( RER )<sup>421,902</sup>. Fue Fitton ( 1956 )<sup>344</sup> el primero en describir el carácter rugoso de las cisternas del RE en los fibroblastos. El desarrollo del RER es variable, habiéndose descrito distintas apariencias ultraestructurales de los fibroblastos según su estado de actividad. En los fibroblastos que están sintetizando activamente, las cisternas son numerosas, dilatadas y contienen abundante material fibrillogranular; el fibroblasto en re-

posos muestra menor número de cisternas y estas son aplanadas.

Además de la descripción detallada de Movat ( 1962 )<sup>796</sup>, otros autores hicieron ciertas observaciones de interés. Giesecking ( 1959 )<sup>408</sup> describió masas floculares y granulares en cisternas dilatadas, considerando que representaban precursores de las fibrillas de colágeno. Porter ( 1959 ), por otra parte, pensaba que el precursor del colágeno estaba representado por un material filamentosos intracitoplásmico que se observaba junto a la membrana celular. En la actualidad se sabe que dichos filamentos citoplásmicos forman parte del citoesqueleto, y que la biosíntesis de los precursores del colágeno, es un proceso que tiene lugar dentro de las cisternas del RER, y que la configuración final de las fibrillas de colágeno tiene lugar en el espacio extracelular<sup>440,471,1224,1280</sup>.

Las mitocondrias y el aparato de Golgi son poco prominentes, aunque este último puede ser claramente visible en las fases de síntesis activa del fibroblasto.

El hialoplasma fibroblástico es claro, y en él hay una fina red de filamentos de 50 - 70Å<sup>765,968,1270</sup>. Las membranas celulares están separadas por un espacio extracelular ( EEC ) amplio y solo de modo focal se asocian íntimamente entre sí, constituyéndose ocasionalmente uniones intercelulares primitivas<sup>486,969</sup>, consistentes en densificaciones paralelas de las membranas vecinas, de pequeño tamaño y sin confluencia de filamentos citoplásmicos.

## 2.- Miofibroblasto.<sup>711,806</sup>

El término miofibroblasto fué introducido por Majno en 1971<sup>710</sup>, para describir a los fibroblastos contráctiles del tejido de granulación. El estudio multidisciplinario ( farmacológico<sup>710</sup>, inmunológico<sup>508</sup>, y ultraes-

estructural<sup>382,383,984,985</sup> ) de los miofibroblastos proporcionó información acerca de sus características fundamentales.

Hirschel ( 1971 )<sup>508</sup> demostró que el citoplasma de los miofibroblastos tratado con anticuerpos antimúsculo liso marcados con fluoresceína, era intensamente fluorescente. Resultados semejantes se han obtenido con suero antiactinmiosina. Positividades menos intensas se han observado en otros tipos celulares<sup>43,44,78-81,640,641,1182</sup>; esto se explica porque el citoesqueleto es univesal y rico en actina.

Ultraestructuralmente el miofibroblasto presenta características de fibroblasto ( forma alargada y riqueza en RER ), y de músculo liso ( filamentos asociados a cuerpos densos, vesículas pinocitóticas y desarrollo focal de la lámina basal ). Al igual que fibroblastos y células musculares lisas, los miofibroblastos pueden mostrar uniones intercelulares primitivas. Los estudios ultraestructurales de Gabbiani<sup>984,985</sup> demuestran filamentos citoplásmicos de 40 - 50Å y otros menos frecuentes de 120 - 160Å.

Los miofibroblastos han sido descritos en tejidos normales: aorta<sup>397</sup>, intersticio renal<sup>127</sup>, intersticio pulmonar<sup>557</sup>, tejido fibroso normal<sup>984</sup>, y tejido sinovial<sup>404</sup>; y en condiciones patológicas, tanto en procesos de tipo reparativo o cicatricial ( tejido de granulación<sup>382,383,710,711,806,985</sup>, cirrosis<sup>94</sup>, placa carcinoide<sup>331</sup>, estroma tumoral<sup>1018</sup> ) como en lesiones pseudotumorales<sup>112,313,384,417,1090,1091,1265</sup>, y neoplásicas<sup>16,179,207,566,1091,1146,1147</sup>.

### 3.- Espacio extracelular en el tejido fibroso.

Como se indicó antes, es abundante, y está poblado por elementos fibrilares de tipo colágeno o elástico, así como por moderada cantidad de sustancia fundamental.

El colágeno se presenta en haces de 1 a 4 micras de diámetro, cuyas fibras tienen un diámetro de 800 a 1000 Å. Las fibras de colágeno nativo presentan una alternancia de bandas claras y oscuras que producen una estriación transversal con una periodicidad de 640 Å.

El colágeno es una proteína que representa el mayor componente fibroso extracelular. La mejor definición de colágeno es la proporcionada por su patrón de difracción de Rayos X ( Astbury, 1933 )<sup>359</sup>; dicho patrón es la traducción de la organización molecular de dicha proteína. El rasgo característico es el arco meridiano de 2,86 Å, que representa la longitud del residuo aminoácido medio a lo largo de la cadena polipeptídica en triple hélice. Este dato permite identificar el colágeno aun en preparaciones amorfas e impuras<sup>267,359</sup>. La apariencia microscópica electrónica del colágeno tiene asimismo gran interés. Schmitt ( 1942 )<sup>1008</sup> describió las estriaciones periódicas del colágeno nativo, que era de 640 Å. Este aspecto ultraestructural es característico del colágeno en la mayoría de los vertebrados. Sin embargo, el colágeno no tiene periodicidad axial en ciertos animales, como por ejemplo la lombriz de tierra<sup>267</sup>. Por otra parte, en cultivos de tejidos embrionarios de vertebrados se han observado fibras de colágeno con un periodo de 200 Å<sup>903</sup>. Por tanto, la variabilidad o ausencia de las estriaciones no descarta la presencia de colágeno; de hecho, las fibrillas de reticulina<sup>159</sup> no muestran periodicidad y están constituidas por colágeno. Otro tanto ocurre con las membranas basales, en cuya composición el colágeno toma parte.

Esta variada morfología adoptada por el colágeno, viene condicionada por la heterogeneidad de su unidad fundamental, el tropocolágeno, que está constituido por una molécula cilíndrica de 2800 x 15 Å, compuesta por tres

cadenas de tipo alfa. Se conocen cinco variedades de cadenas alfa<sup>471</sup>: alfa<sub>1</sub>I, alfa<sub>1</sub>II, alfa<sub>1</sub>III, alfa<sub>1</sub>IV, y alfa<sub>2</sub>; y se han descrito cuatro variantes de tropocolágeno: I, II, III, y IV, resultantes de la combinación de tres cadenas alfa. Las diferencias fundamentales entre los distintos tipos de tropocolágeno reside en la secuencia de aminoácidos de las cadenas alfa, su grado de hidroxilación, la riqueza en carbohidratos, y el desarrollo de puentes transversales. Estos datos no tienen un interés puramente descriptivo o teórico, ya que la estructura del colágeno esta determinada por su composición. Los colágenos de tipo I y III tienen gran tendencia a producir fibrillas con gran resistencia a la tracción; por el contrario, los colágenos II y IV tienen un gran contenido en carbohidratos y forman uniones con los proteoglicanos de la sustancia fundamental, exhibiendo escasa tendencia a la formación de fibrillas. El tipo II forma la mayor parte de la matriz del cartilago, y el tipo IV es el colágeno de la membrana basal.

Las fibras de reticulina<sup>159</sup> estan tambien constituidas por colágeno, pero el diámetro de las mismas es menor ( 400 Å ) y la estriación transversal puede no ser aparente.

Las fibras elásticas<sup>445,471,971</sup> poseen una parte amorfa central y un componente fibrilar periférico. La parte amorfa esta constituida por elastina. Las microfibrillas periféricas tienen un diámetro de 110 Å.

La sustancia fundamental esta constituida por proteoglicanos, es decir por mucopolisacaridos y proteínas<sup>445,1068</sup>. Desde el punto de vista ultraestructural<sup>32,269,270,1169,1243</sup> se presentan en forma de material homogéneo, de baja densidad electrónica, y en forma granular laxa. En general, este material se suele asociar a cantidades variables de fibras de reticulina, por lo que el estroma mixoide tiene su representación ultraestructu-

ral en un material granulo-fibrilar laxo.

B.- Generalidades históricas y conceptuales de las entidades pseudo-tumorales y neoplásicas del tejido fibroso.

El concepto de fibromatosis fué difundido fundamentalmente por Stout y sus colaboradores<sup>887,1105,1107</sup>, si bien reconocieron que la introducción del término fibromatosis se debe a los patólogos franceses Touraine y Ruel ( 1945 )<sup>1179</sup>. A pesar de que esta nomenclatura es relativamente reciente, procesos semejantes se conocían desde los albores de la anatomía patológica, y ya en 1902 Janssen<sup>1179</sup> habló de " diátesis fibroblástica ". McKenzie ( 1972 )<sup>1295</sup> propuso la siguiente definición de fibromatosis: " proliferación fibroblástica sin signos inflamatorios y que carece de los signos inequívocos de neoplasia ". En el apartado de Material y Métodos se expusieron los distintos cuadros clinicopatológicos de las fibromatosis<sup>290</sup>, que corresponden a la clasificación de la OMS. Otras clasificaciones más recientes completan las formas clinicopatológicas<sup>25,26,1295</sup>. Posteriormente a estas publicaciones se ha descrito una nueva entidad, la fascitis proliferativa<sup>175,222,598</sup>, contrapartida superficial de la miositis proliferativa<sup>289,586</sup>; un ejemplo de la misma será discutido desde el punto de vista ultraestructural.

El grupo de los tumores fibrosos benignos está mal delimitado y su nomenclatura es confusa. Se consideran tres tipos fundamentales; fibroma, dermatofibroma, y elastofibroma. El más complejo es el dermatofibroma, ya que bajo ese término se engloban varias entidades tumorales, que algunos autores consideran sinónimas, mientras otros piensan que se trata de tumores distintos. Rentiers ( 1949 )<sup>939</sup> trató de integrar bajo el concepto de " fibrosis nodular subepidérmica " a todas esas entidades ( hemangioma es-

clerosante<sup>448</sup>, fibrohistiocitoma<sup>4,290,1112</sup>, fibroxantoma, y dermatofibroma ). La razón de estos términos reside en el elemento predominante de la tumoración, si es el fibroblasto, el nombre mas apropiado es el de dermatofibroma; si las células tumorales acumulan hemosiderina y grasas, el término preferido es el de fibrohistiocitoma o fibroxantoma; y si el componente vascular es el predominante, se utiliza el diagnóstico " hemangioma esclerosante ".

El elastofibroma, aunque descrito inicialmente como una neoformación del tejido fibroso<sup>544,1084</sup>, se considera actualmente de carácter pseudotumoral o reactivo<sup>545,779</sup>, y de probable origen isquémico.

El dermatofibrosarcoma protuberans presenta varios aspectos de gran interés; en primer lugar, su histogénesis, aun no bien establecida; su comportamiento biológico; y finalmente las dificultades que surgen en ocasiones al establecer el diagnóstico diferencial con algunos fibrohistiocitomas estoriformes. Esta entidad tumoral fue identificada como " dermatofibroma recurrente y progresivo " por Darier y Ferrand ( 1924 )<sup>229</sup>; un año mas tarde Hoffman<sup>509</sup> le dió el nombre con que actualmente es conocida. Ya en 1948, Stout<sup>1101</sup> comparó el patron de crecimiento característico de este tumor a una " nebulosa espiral " y a un " molinete de viento ". Penner (1951)<sup>876</sup> y Przybora ( 1959 )<sup>912</sup> dieron gran importancia a esta disposición radial de las células tumorales para el diagnóstico de este tumor. En 1962, Taylor y Helwig<sup>1149</sup> introdujeron un término afortunado para describir ese patrón de crecimiento, " patrón en rueda de carro ". Paralelamente, Bednar ( 1957 )<sup>82</sup> hablaba de " patrón esteriforme " ( del griego, storia = alfombrado ) cuando se referia al modo de crecimiento de un tumor muy dis-cutido y semejante al dermatofibrosarcoma protuberans, el " neurofibroma

estoriforme ", el cual presenta con frecuencia pigmentación melánica<sup>82,83,995</sup>

Durante muchos años se consideró que el fibrosarcoma era el sarcoma de partes blandas mas frecuente. Stout ( 1948 )<sup>1101</sup> contribuyó especialmente a delimitar esta entidad tumoral, definiéndola como una tumoración maligna constituida por fibroblastos ( células fusiformes que producen fibras de reticulina y de colágeno ). Sin embargo posteriormente sé ha comprobado que no todos los tumores fusocelulares productores de colágeno estan constituidos por fibroblastos; este hecho, y la introducción del concepto de fibrohistiocitoma maligno, ha disminuido la incidencia del fibrosarcoma, que ha pasado a ser en estadísticas recientes, el tercer a cuarto tipo mas frecuente de sarcoma de partes blandas<sup>142,910</sup>. De hecho, en la actualidad es un diagnóstico muy infrecuente. Este punto es de gran interés, y denota la gran importancia que han adquirido las nuevas técnicas para tipificar los tumores fusocelulares malignos.

Angervall ( 1977 )<sup>38</sup> describió una serie de tumores fusocelulares malignos a los que denomino " mixofibrosarcoma ". Aunque esta entidad tumoral no viene recogida en la clasificación de la OMS, su introducción en la nomenclatura patológica esta justificada, ya que incluye a tumores mesenquimales que no pueden ser identificados con los patrones habituales. El mixofibrosarcoma esta caracterizado por su apariencia nodular mixoide, patrón capilar plexiforme, y proliferación de células de hábito fibroblástico. Angervall, exige descartar la presencia de lipoblastos, rabdomioblastos, y del patrón estoriforme para establecer un diagnóstico de mixofibrosarcoma.

C.- Comparación de nuestros hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

1.- Fibromatosis.

La mayoría de los diferentes tipos de fibromatosis han sido estudiadas ultraestructuralmente. Los trabajos fundamentales se mencionan a continuación: fascitis nodular<sup>1256</sup>, fibroma nasofaríngeo<sup>1125,1146,1214</sup>, fibromatosis músculo-aponeurótica<sup>20,313,1091,1235</sup>, fibromatosis mesentérica<sup>727</sup>, fibromatosis palmar<sup>384,417</sup>, fibroma digital recurrente de la infancia<sup>74,97,133,450,1090</sup>, fibromatosis hialínica múltiple juvenil<sup>600,1264</sup>, fascitis proliferativa<sup>175</sup>, y miositis proliferativa<sup>415,965</sup>.

La discusión de los hallazgos ultraestructurales se hará siguiendo el siguiente orden: a).- Célula proliferante, b).- Espacio extracelular, y c).- Consideraciones acerca del fibroma digital recurrente de la infancia y del grupo fascitis - miositis proliferativa.

a).- Célula proliferante.

La mayor parte de los trabajos ultraestructurales de las fibromatosis han sido realizados con posterioridad a la introducción del concepto de miofibroblasto por Majno ( 1971 )<sup>710,711</sup>. En todos estos estudios se concluye que la célula responsable de las fibromatosis es el miofibroblasto. Revisando las descripciones previas a esa fecha, y examinando las ilustraciones correspondientes, se puede aceptar el mismo resultado. Por tanto, la célula proliferante es de hábito fibroblástico y contiene adicionalmente cierta cantidad de filamentos citoplásmicos, los cuales se asocian con frecuencia a cuerpos densos; además, las membranas celulares presentan vesículas de pinocitosis, hemidesmosomas, y desarrollo focal de lámina basal. Ocasionalmente, se encuentran uniones intercelulares de tipo " ma-

cula adherens " , pero pobremente desarrolladas.

Los resultados aquí presentados, obtenidos del estudio ultraestructural de 23 casos de fibromatosis, son semejantes a los previamente publicados, en cuanto a las características celulares propiamente dichas. Sin embargo, existe un hecho morfológico al que se ha prestado escasa atención en las publicaciones antes mencionadas, dicho hecho consiste en la presencia de características inclusiones intracitoplásmicas en los miofibroblastos.

Es bien conocido, que el RER es la organela mas desarrollada en fibroblastos y miofibroblastos. En los casos estudiados, las cisternas del RER estaban muy dilatadas y contenian material fibrilgranular denso, el cual ocasionalmente adoptaba una configuración fibrilar con estriaciones transversales periódicas. Este material, bajo la forma de masas elipsoides, se observó en ocho casos; el periodo de las estriaciones transversales estuvo comprendido entre 625 y 2343 Å. Inclusiones intracitoplasmicas semejantes han sido descritas por otros autores<sup>97,418,530,824</sup> en la fibromatosis palmar, fibroma digital recurrente de la infancia y en un condrosarcoma. Gokel<sup>418</sup> interpretó a estas inclusiones fibrilares como colágeno fibroso de espacio largo intracelular, localizado en sacos membranosos en continuidad con el RER. Nuestra interpretación coincide con lo descrito por Gokel ( 1977 )<sup>418</sup>.

En uno de los casos, el periodo de las estriaciones transversales de las masas fibrilares fue de 2343 Å. Este tipo de inclusión es parecida a la descrita por Leblond ( 1974 )<sup>1224</sup> en los odontoblastos. Los odontoblastos fueron estudiados como un modelo ideal de la secreción polarizada

del colágeno; observándose en ellos la presencia de fibrillas paralelas con estriaciones transversales en las vesículas apicales del RER. Leblond demostró, inyectando prolina tritiada a ratas cuyos incisivos eran posteriormente procesados para estudio ultraestructural, que dicho material fibrilar estaba siendo sintetizado por la célula, y no fagocitado.

Probablemente ocurra lo mismo en los miofibroblastos de las fibromatosis. De ser así, se trataría de una síntesis no habitual del colágeno, ya que como se mencionó previamente, la biosíntesis del colágeno<sup>440,471,1224</sup>

tiene dos fases, una intracelular, la segunda extracelular; es en esta última donde se produce la asociación de las unidades de tropocolágeno por medio de puentes transversales, dando lugar a la estriación característica del colágeno nativo.

Una interpretación diferente debe hacerse de la presencia intracelular de fibras de colágeno nativo. Este fenómeno se ha observado con frecuencia en los casos aquí examinados, y ha sido mencionado por varios autores, tanto en tejidos normales ( utero<sup>119,261,693,863</sup>, ureter<sup>1074</sup>, ligamento periodontal<sup>239,272,677,1157-1160</sup>, y válvulas cardíacas<sup>937,938</sup> ), y lesiones de carácter reparativo ( tejido de granulación<sup>880</sup> y cicatricial<sup>239,1157-1160</sup> ), como en tumores<sup>20,1235</sup>. De acuerdo con Ten Cate ( 1972 )<sup>1157-1160</sup> y Perez Tamayo ( 1970 )<sup>880</sup>, este hecho morfológico se interpreta como un mecanismo de degradación o remodelación, y no como una síntesis anormal del colágeno<sup>20</sup>. En el examen detenido de las imágenes de colágeno nativo intracelular, es posible apreciar que las membranas que constituyen los sacos membranosos que rodean al colágeno nativo, están en continuidad con la membrana celular.

b).- Espacio extracelular en las fibromatosis.

El espacio extracelular en las fibromatosis es siempre amplio. En el predominan los haces entrecruzados de fibras de colágeno nativo; también se aprecian fibras de reticulina de periodicidad no aparente, y de modo focal masas amorfas granulo fibrilares semejantes al contenido de las cisternas del RER.

En dos casos se observó la presencia de colágeno fibroso de espacio largo en el espacio extracelular de las fibromatosis. La presencia extracelular del colágeno fibroso de espacio largo ( FLSC ) es un hecho bien conocido, asociado tanto a tejidos normales como tumorales<sup>816</sup>, su incidencia es especialmente alta en el estroma de los tumores de las vainas nerviosas periféricas, por lo que este punto será discutido ampliamente en el apartado correspondiente a estos tumores.

c).- Consideraciones acerca del fibroma digital recurrente de la infancia, y del grupo fascitis proliferativa-miositis proliferativa.

Aunque no se incluye ningún caso de fibroma digital recurrente de la infancia en el presente trabajo, se discute brevemente por las hipótesis histogenéticas presentadas en la literatura. El fibroma digital recurrente de la infancia fue descrito en 1965 por Reye<sup>942</sup>. Se distingue morfológicamente de las otras fibromatosis por la presencia de inclusiones intracitoplásmicas<sup>8,23,942,1027</sup>. Se han realizado varios estudios ultraestructurales de la lesión<sup>74,97,133,395,450,533,752,762,1090</sup>, y se ha demostrado la estructura fibrilar de las inclusiones ( filamentos de 80 a 100 Å y la naturaleza miofibroblástica de las células proliferantes. Battifora ( 1971 ) sugirió que dichas inclusiones tenían un origen viral<sup>74</sup>, representando acúmulos de productos virales; por otra parte dicho autor describió estructuras tubulares y esféricas en la periferia de las inclusiones a las que atri-

buyó una naturaleza viral. Pohjanpelto ( 1971 )<sup>895</sup> cultivó la lesión, y aunque no encontró inclusiones de tipo viral, observó cambios fibroblásticos sugestivos de infección viral. Burry ( 1970 )<sup>133</sup> ha descrito la presencia de las inclusiones intracitoplásmicas en las células cultivadas. Finalmente, varios autores<sup>8,762,1027,1090</sup> han concluido que las inclusiones intracitoplásmicas del fibroma digital recurrente de la infancia son el resultado del acúmulo de productos de degradación celular o de los filamentos del citoesqueleto. Hasta el momento no se ha podido aislar ningún virus ni inocular la enfermedad.

El grupo de lesiones Fascitis - miositis proliferativa<sup>175,222,289,586,598</sup>, no está incluido en las fibromatosis propiamente dichas; si bien, al igual que la fascitis nodular, dichas lesiones constituyen masas de partes blandas de probable carácter reactivo y de naturaleza miofibroblástica. En el presente trabajo se incluye un caso de fascitis proliferativa, en el que se trató de tipificar el origen de las células " ganglionoides "; nuestra opinión, al igual que la de otros autores que han estudiado ultraestructuralmente la lesión<sup>175,415,965</sup>, es que se trata de elementos miofibroblásticos hipertróficos, con gran desarrollo del RER e imágenes ocasionales de FLSC en el interior de cisternas probablemente relacionadas con el RER. Por tanto, creemos que son procesos relacionados con las fibromatosis.

## 2.- Tumores fibrosos benignos.

### a).- Fibrohistiocitoma.

Varias publicaciones han estado dedicadas al estudio ultraestructural de este grupo de tumores, ya bajo el término de dermatofibroma<sup>50,341,566,770</sup>, como de angioma esclerosante<sup>152</sup>. Las interpretaciones histogén-

ticas han sido diferentes. Mihatsch ( 1973 )<sup>770</sup> sugirió un origen fibroblástico para estas lesiones; Fisher ( 1968 )<sup>341</sup> describió tanto elementos fibroblásticos como histiocitarios; y Aubock ( 1975 )<sup>50</sup> y Katenkamp ( 1973 )<sup>566</sup> encontraron como elementos celulares fundamentales de la lesión: fibroblastos, histiocitos y miofibroblastos. Por otra parte, Carstens ( 1974 )<sup>152</sup> consideró que el angioma esclerosante era una lesión de origen vascular, presentando las células tumorales las características ultraestructurales de las células endoteliales, como: filamentos citoplásmicos, uniones intercelulares, vesículas de pinocitosis, lámina basal, y conspicuos cuerpos de Weibel - Palade<sup>736,998,1022,1222,1276</sup>.

En la serie aquí presentada ( 10 casos ), cinco mostraron los rasgos ópticos y ultraestructurales del angioma esclerosante; y los otros cinco, eran más compactos y predominantemente fibrohistiocitarios con ocasionales miofibroblastos. Posiblemente se trate de dos grupos tumorales diferentes; sin embargo, áreas mixtas y casos transicionales existen.

Este grupo de tumores es un ejemplo de la dificultad existente en la tipificación de las células mesenquimales, ya que se observan con frecuencia elementos transicionales, desde el punto de vista morfológico, entre miofibroblastos, fibroblastos e histiocitos; no existiendo criterios inequívocos para establecer esa diferenciación. En apartados previos, se indicaron las características ultraestructurales de fibroblastos y miofibroblastos. Los rasgos submicroscópicos de los histiocitos son: núcleo ovalado o reniforme; citoplasma amplio, con moderado desarrollo del RER, mayor número de mitocondrias que fibroblastos y miofibroblastos, y gran riqueza de lisosomas primarios y secundarios como manifestación morfológica

de su actividad fagocítica; las membranas celulares suelen mostrar proyecciones de tipo filopodia, ocasionales microvellosidades, y frecuentes interdigitaciones con las células vecinas. Como datos negativos en la estructura histiocitaria, hay que citar, la ausencia de filamentos asociados a cuerpos densos, ausencia de uniones intercelulares y la falta de lámina basal. Las características ultraestructurales de los histiocitos, son básicamente las mismas que las de los monocitos<sup>312</sup>. Finalmente, las células gigantes multinucleadas presentes en estos tumores se forman por la fusión de los histiocitos; este punto será discutido extensamente junto a los tumores fibrohistiocitarios malignos, en el grupo de los tumores de histogénesis incierta.

Examinadas brevemente la relativa especialización morfológica de estas células, surge necesariamente una actitud prudente para efectuar interpretaciones histogénicas con datos morfológicos exclusivamente, sobre todo en este campo de los tumores fibrohistiocitarios. Por ello, se han realizado estudios de cultivos de tejidos<sup>805,854,855</sup>, y de patología experimental<sup>967,972</sup> para llegar a conocer el origen de estos tipos celulares. La clásica polémica, acerca de quien es el elemento celular originario, el fibroblasto o el histiocito, será revisada más adelante cuando se discutan detalladamente los tumores fibrohistiocitarios.

b).- Elastofibroma.

Los estudios ultraestructurales practicados en esta lesión coinciden en sus resultados<sup>10,63,137,918,1212,1253</sup>. Se describen fibras elásticas irregulares y globulosas, acompañadas de fibras de colágeno nativo. La lesión es pobremente celular, encontrándose escasos fibroblastos y miofibro-

blastos. La presencia de los miofibroblastos apoya el origen reactivo o cicatricial de esta lesión.

### 3.- Dermatofibrosarcoma protuberans.

Varias interpretaciones histogenéticas han sido propuestas para esta entidad tumoral. Desde el punto de vista ultraestructural, varios autores han sugerido un origen fibroblástico<sup>50,1181,1277</sup>, mientras otros piensan en el histiocito como la célula responsable de la tumoración<sup>484,855</sup>. Por ello, y al igual que ocurre con algunos de los tumores fibrosos benignos, se ha incluido al dermatofibrosarcoma protuberans entre los tumores fibrohistiocitarios<sup>4,341</sup>.

Las otras hipótesis histogenéticas: vascular, melanocítica, y neurogénica<sup>82,83</sup> parecían descartadas; sin embargo, los trabajos ultraestructurales recientes de Hashimoto ( 1974 )<sup>482</sup> y Alguacil-García ( 1978 )<sup>16</sup> apoyan un origen en las células perineurales. Estos dos autores basaron sus conclusiones en los siguientes hechos: ausencia de rasgos histiocíticos ( filopodia, Golgi prominente, y numerosos lisosomas ), falta de filamentos citoplásmicos asociados a cuerpos densos ( se descartan miofibroblastos y células musculares lisas ), y en la evidencia de la formación focal de lámina basal y la presencia de desmosomas pobremente desarrollados ( hallazgos que descartan a fibroblastos e histiocitos ).

No cabe duda alguna de que las descripciones de Hashimoto<sup>482</sup> y Alguacil-García<sup>16</sup>, así como la típica disposición lamelar y radiada de las células tumorales tienen una gran semejanza con las células perineurales. No obstante, en los 15 casos estudiados ultraestructuralmente por diver-

Los autores<sup>50,341,484,855,1181,1277</sup>, la formación de lámina basal y el desarrollo de uniones intercelulares fue prácticamente nula. En nuestros 8 casos, la presencia de estas estructuras fue poco prominente, observándose lámina basal en tres casos ( de modo focal ), y uniones intercelulares primitivas en dos casos. De todos modos, estos hallazgos no son suficientes para tipificar esta lesión como de origen neural. En la descripción de los tumores benignos y malignos de las vainas nerviosas ( ver Resultados ), se puede apreciar que la lámina basal y los desmosomas son mucho más conspicuos que en el dermatofibrosarcoma protuberans. En definitiva, sin descartar por completo el origen neural, la teoría fibroblástica sigue siendo la más probable para esta entidad tumoral.

Alguacil García<sup>16</sup> estableció un paralelismo histogenético entre hemangiopericitoma, neurofibroma y dermatofibrosarcoma protuberans; sugiriendo que al igual que el pericito procede del mesénquima primitivo<sup>208,948</sup>, la célula perineural se origina también del mesénquima<sup>389,1166</sup>. De este símil dedujo que el dermatofibrosarcoma protuberans sería el resultado de la proliferación de células fibroblásticas indiferenciadas con una función básica de " célula formadora de vainas nerviosas ". Sin embargo, esta hipótesis choca con lo que parece bien establecido, el origen neuroectodérmico ( cresta neural ) de las células perineurales<sup>478-480,734</sup>.

El cultivo de tejidos ha sido también utilizado con fines histogenéticos en el dermatofibrosarcoma protuberans. Murray y Stout<sup>803-805</sup> demostraron que diferentes tipos celulares como: mesotelio, endotelio, células de Schwann, sinovial, lipoblastos e histiocitos, pueden conducirse como fibroblastos facultativos. Por otra parte, los tumores compuestos de fibro-

blastos facultativos recuperaban, cuando se cultivaban, sus características celulares propias creciendo como sus células ancestrales y desvelando su histogénesis.

Ozzello ( 1976 )<sup>855</sup> utilizó datos obtenidos del cultivo de varios casos de dermatofibrosarcoma protuberans para, junto con los hallazgos ultraestructurales, proponer un origen histiocitario; comportándose por tanto el dermatofibrosarcoma protuberans como un tumor de fibroblastos facultativos. En este punto de la discusión, es necesario señalar, que diversos autores han llamado la atención sobre el riesgo que conlleva el tratar de establecer hipótesis histogenéticas con la técnica de cultivo de tejidos; este problema será revisado mas adelante en la discusión de los tumores fibrohistiocitarios.

#### 4.- Fibrosarcoma.

En los estudios ultraestructurales del fibrosarcoma, se ha comprobado que el tipo celular predominante es de hábito fibroblástico, encontrándose tambien miofibroblastos. Esto ha sido demostrado por varios autores<sup>176, 207,1091,1303</sup>, y ha sido confirmado en dos de los tres casos incluidos en nuestra casuística. Todo ello ha llevado a Vasudev ( 1978 )<sup>1200</sup> a presentar un caso de fibrosarcoma como " sarcoma de miofibroblastos ".

Otros autores<sup>218,432,540</sup> no han observado la presencia de miofibroblastos y solo mencionan la existencia de fibroblastos y de células mesenquimales pobremente diferenciadas. Pero hay que tener en cuenta que algunos de esos trabajos fueron publicados con anterioridad a la introducción del término miofibroblasto por Majno en 1971<sup>710</sup>.

La presencia de miofibroblastos en la mayoría de los fibrosarcomas plantea un problema de diagnóstico diferencial con los leiomiomas

pobremente diferenciados; por ello, como se indicará en la discusión de los tumores del músculo liso, la presencia de filamentos citoplásmicos asociados a cuerpos densos, no es un criterio suficiente para establecer el diagnóstico de leiomioma; necesitándose además otros criterios ultraestructurales ( pinocitosis, lámina basal y hemidesmosomas ).

Como hecho excepcional hay que mencionar que ocasionalmente se observan uniones intercelulares primitivas, y que este hallazgo no descarta el diagnóstico de fibrosarcoma. Uniones intercelulares primitivas han sido descritas tanto en fibroblastos normales<sup>486,969</sup> como en tumores fibroblásticos<sup>725</sup>.

Antes de acabar con la discusión de los tumores fibrosos se comentaran brevemente los hallazgos ultraestructurales en un caso de mixofibrosarcoma.

Kindblom ( 1979 )<sup>594</sup> en un estudio microscópico electrónico de 11 casos de mixofibrosarcoma llegó a la conclusión de que el tipo celular predominante era de hábito fibroblástico en los casos de bajo grado ( I y II ), y de tipo histiocítico en los de alto grado ( III y IV ). Por tanto debe ser considerado un tumor fibrohistiocitario, que según su grado se parecerá al fibrosarcoma o al fibrohistiocitoma maligno. No se trata pues de una entidad histogenética, sino de un patrón microscópico óptico que se acompaña de relativamente buen pronóstico.

El caso incluido en esta casuística estaba constituido por elementos fibroblásticos como corresponde a los mixofibrosarcomas de bajo grado.

**II.- TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSO.**

**A.- Características ultraestructurales del tejido adiposo.**

**1.- Desarrollo del tejido adiposo.**

**2.- Ultraestructura del tejido adiposo blanco y del tejido adiposo pardo.**

**B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores del tejido adiposo.**

**C.- Comparación de nuestros hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.**

**1.- Tumores benignos del tejido adiposo.**

**2.- Tumores malignos del tejido adiposo ( Liposarcoma ).**

A.- Características ultraestructurales del tejido adiposo.

1.- Desarrollo del tejido adiposo.

Los distintos patrones arquitecturales y las diferentes apariencias citológicas de los tumores adiposos, obligan a revisar los rasgos ultraestructurales del tejido adiposo en su desarrollo, y a considerar las distintas teorías acerca del origen y diferenciación del tejido adiposo<sup>1045,1217</sup>.

Las teorías clásicas del desarrollo del tejido adiposo son las siguientes:

- a).- Las células adiposas pertenecen al mesénquima ( Flemming, 1871 ).
- b).- Las células adiposas son células específicas del tejido conectivo, con un sistema vascular propio ( Toldt, 1870 ).
- c).- Las células adiposas se originan de células de carácter fibroblástico. Kolliker ( 1886 ) observó que las vacuolas grasas aparecían en grupos de células mesenquimales localizados a lo largo de los vasos sanguíneos y sus ramificaciones. Kolliker introdujo el término de " órganos primitivos " para dichas colecciones celulares.
- d).- Hammar ( 1895 ) observó la disposición perivascular descrita por Kolliker, pero le dió un significado limitado, representaban los órganos primitivos del tejido adiposo pardo, y no al tejido adiposo blanco.

Estas cuatro interpretaciones histogenéticas tenían varios puntos en comun. Fue Wasserman<sup>1217</sup> quien en 1926 trató de presentar una teoría unitaria para explicar el origen del tejido adiposo; dicho autor describió, en

embriones humanos, la presencia de "órganos primitivos del tejido adiposo blanco". Estos órganos aparecen como cuerpos ovoides, con una rica red capilar; las células del órgano primitivo son de hábito mesenquimal y contienen pequeñas gotas grasas y cierta cantidad de glucógeno. Los órganos primitivos se forman a partir de arteriolas y vénulas que contienen una capa conspicua de células adventiciales. Wasserman estableció que las células del órgano primitivo se formaban por el crecimiento de las células endoteliales y adventiciales, y propuso que dichos órganos estaban en relación con el sistema reticuloendotelial, siendo una prueba de ello la aparición de hematopoyesis en los órganos primitivos del tejido adiposo blanco.

Segun Wasserman, las células mesenquimales acumularían grasa en forma de inclusiones lipídicas; en este estadio se constituiría el adipoblasto o lipoblasto. Si el núcleo permanece central y el acúmulo lipídico es multivesicular, el resultado sería el tejido adiposo pardo; en cambio, si se forma una gran vacuola, y el núcleo es rechazado a la periferia, se originaría el adipocito, representante celular del tejido adiposo blanco.

Sheldon ( 1965 )<sup>1030</sup> señaló que no solo se observa la transición adipoblasto multivesicular - adipocito, sino que en situaciones de depleción del tejido adiposo, los adipocitos pasarían al estadio multivesicular.

La teoría unitaria de Wasserman no fué aceptada por otros autores<sup>106</sup>, 309,465,809,810. Fawcett ( 1957 )<sup>106</sup> añadió a las diferencias morfológicas existentes entre tejido adiposo blanco y pardo, otras de orden cualitativo, encontrando ciertas diferencias en la composición de estos tejidos grasos. El tejido adiposo pardo contiene menor proporción de grasas neutras y mayor cantidad de fosfolípidos y ácidos grasos saturados. Se acepta en la actualidad que existe evidencia anatómica, histológica, histoquímica y fisiológica de que los tejidos adiposos pardo y blanco son diferentes.

Desde el punto de vista ultraestructural, las teorías clásicas sobre el origen celular de los adipocitos ( Flemming - célula mesenquimal; Kolliker - fibroblasto ) han sido corroboradas por Dardick ( 1976 )<sup>227</sup> y Green ( 1974 )<sup>443</sup>. Por otra parte, Zucker-Franklin ( 1978 )<sup>1278</sup> ha descrito la transformación de monocitos en células grasas, si bien estas células carecen de algunos atributos de la célula adiposa parda o blanca.

Los estudios ultraestructurales sobre el desarrollo del tejido adiposo son escasos. Desde el punto de vista citológico destaca el trabajo de Napolitano ( 1963 )<sup>809</sup>. Recientemente, Iyama ( 1979 )<sup>534</sup> ha demostrado ultraestructuralmente la interpretación histogenética de Wasserman, es decir, ha observado que los pericitos se diferencian en adipoblastos y adipocitos.

## 2.- Ultraestructura del tejido adiposo blanco y del tejido adiposo pardo.

Los estudios ultraestructurales básicos del tejido adiposo son los de Napolitano ( 1963,1965 )<sup>809,810</sup>, Cushman ( 1970 )<sup>211</sup>, Slavin ( 1972 )<sup>1048</sup> y Usuku. ( 1978 )<sup>1196</sup>.

Las células adiposas blancas diferenciadas presentan un núcleo ovoide o fusiforme, de localización periférica. La mayor parte del citoplasma está ocupado por una inclusión lipídica masiva, no existiendo una membrana delimitando el contenido homogéneo de densidad electrónica media del resto del citoplasma. Se observan frecuentes mitocondrias esféricas, de talla media-pequeña, y numerosas vesículas y cisternas lisas; el aparato de Golgi alcanza un desarrollo moderado. De modo difuso, existe una trama densa de filamentos citoplásmicos, escasos ribosomas libres y leves acúmulos glucogénicos; no se suelen encontrar grandes depósitos de glucógeno en la cé-

Tula adiposa adulta. La membrana celular contiene numerosas vesículas de pinocitosis y está asociada a una lámina basal bien desarrollada y continua.

Durante la diferenciación del tejido adiposo blanco, se puede observar como elementos celulares de hábito fibroblástico ( Napolitano<sup>809,810</sup> ) o pericitario ( Iyama<sup>534</sup> ), con un RER prominente, comienzan a acumular pequeñas gotas de grasa hialoplásmica, sin membrana limitante. En los periodos iniciales el glucógeno es muy abundante. En estadios posteriores, tienen lugar los siguientes cambios: aparición de la lámina basal, disminución del RER, aumento del retículo endoplásmico liso ( REL ), coalescencia de las gotas grasas, disminución del glucógeno, y transición del contorno fusiforme al esferoide.

La célula adiposa parda<sup>70,524,1121</sup>, muestra un núcleo redondo-ovalado de posición central. El citoplasma, de contornos poligonales, contiene múltiples gotas lipídicas sin membrana limitante. Las mitocondrias son numerosas, de mayor talla ( hasta 6 micras ) que las del adipocito blanco, y mas pleomórficas, adoptando configuraciones en Y, en T, y en anillo. El aparato de Golgi, y sobre todo el sistema de vesículas y cisternas lisas están escasamente desarrollados. Se observa moderada cantidad de glucógeno. Las células adiposas pardas presentan las mismas diferenciaciones de superficie que las células adiposas blancas, es decir: lámina basal y gran número de vesículas de pinocitosis asociadas a la membrana celular.

#### B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores del tejido adiposo.

##### 1.- Tumores benignos del tejido adiposo.

Conocidos genéricamente como lipomas, se reconocen diferentes varie-

dades histológicas dependiendo de los componentes tisulares del tumor, de ahí los términos: fibrolipoma, angiolipoma, angiomiolipoma, mielolipoma, etc. . Formas especiales por su patrón de crecimiento son el " lipoma infiltrante "251,589,671, y los lipomas atípicos<sup>302</sup> o " lipomas pleomórficos "296. El límite entre los lipomas atípicos o pleomórficos y los liposarcomas bien diferenciados es difícil de establecer. Otra entidad tumoral benigna del tejido adiposo que presenta problemas de diagnóstico diferencial con los liposarcomas bien diferenciados y mixoides, es la " lipoblastomatosis "174 o " lipoma fetal "290.

Por sus caracteres citológicos el " hibernoma " constituye una entidad tumoral benigna del tejido adiposo pardo. Además de las diferencias morfológicas de las células del hibernoma con las células de los otros tipos de lipoma, existe una composición lipídica distinta entre la grasa del hibernoma y la de los tumores del tejido adiposo blanco, encontrándose distintas proporciones de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos; esto se ha demostrado tanto en estudios analíticos<sup>34,662,936</sup> como citoquímicos<sup>309</sup>. Al igual que fue señalado previamente entre la grasa parda y blanca.

Con posterioridad a la publicación de la clasificación histológica de la OMS<sup>290</sup>, se ha descrito otra entidad tumoral benigna del tejido adiposo: el " lipoma de células fusiformes "599,1283.

## 2.- Tumores malignos del tejido adiposo. Liposarcoma.

Los tumores malignos del tejido adiposo han recibido distintos nombres, y debido al aspecto mixoide de cierto número de ellos la nomenclatura ha sido confusa. Una buena revisión histórica se encuentra en el artículo de Kindblom ( 1975 )<sup>591</sup>.

Virchow ( 1857 ) introdujo el término " mixoma lipomatodes ", Waldeyer ( 1865 ) el de " lipomixoma ", y Robertson ( 1916 ) utilizó otro semejante " lipoma mixomatodes "; pero fue Stout ( 1944 )<sup>1099</sup> el que consagró definitivamente la denominación " liposarcoma ", para el tumor maligno de los lipoblastos, presentando la primera clasificación útil de los liposarcomas: a).- mixoide bien diferenciado, b).- mixoide pobremente diferenciado, c).- de células redondas, y d).- mixto. Enterline ( 1960 )<sup>278</sup> además de los cuatro grupos de Stout, consideró otro tipo, el liposarcoma ( lipoma-like ) semejante a lipoma. En 1962 Enzinger<sup>279</sup> estableció una nueva clasificación en cuatro tipos: a).- liposarcoma bien diferenciado, b).- liposarcoma mixoide, c).- liposarcoma de células redondas, y d) .- liposarcoma pleomórfico. La clasificación de la OMS<sup>290</sup> recoge la clasificación de Enzinger y añade un quinto grupo, el mixto.

C.- Comparación de nuestros hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

1.- Tumores benignos del tejido adiposo.

Los estudios ultraestructurales de este grupo de tumores son escasos y se refieren exclusivamente al hibernoma, esto es debido fundamentalmente a que no hay dificultades diagnósticas en cuanto a la histogénesis de estos tumores. En el presente trabajo y desde el punto de vista comparativo con los tumores malignos del tejido adiposo, se han incluido los hallazgos ultraestructurales de dos lipomas. Las características submicroscópicas de las células del lipoma son idénticas a las del tejido adiposo blanco esto es: vacuola lipídica única no delimitada por membrana; núcleo rechazado a la periferia; moderado número de mitocondrias de talla

pequeña; gran riqueza en filamentos citoplásmicos; y notable desarrollo de las especializaciones de superficie ( membrana basal continua y gran número de vesículas de pinocitosis ).

Los hallazgos ultraestructurales en un caso de angiomiolipoma renal, en un enfermo de esclerosis tuberosa, confirmaron la presencia de tejido adiposo blanco, músculo liso y estructuras vasculares de aspecto habitual.

En cuanto al lipoma fusocelular, solo hay dos menciones breves en la literatura acerca de sus características ultraestructurales<sup>599,1283</sup>. Nuestros hallazgos son de gran interés histogenético, ya que demuestran la transformación de células mesenquimales primitivas en células adiposas diferenciadas. En esta transición, el elemento celular fusiforme adquiere gradualmente las características del adipocito. Inicialmente, aparecen de modo focal la lámina basal y pequeñas vacuolas lipídicas; posteriormente dichas vacuolas se fusionan y dan lugar a grandes vacuolas, al mismo tiempo que la célula adquiere forma estrellada y finalmente esferoide, con una lámina basal continua. La célula fusiforme presente en el lipoma fusocelular, no muestra características fibroblásticas, y se puede considerar como una célula mesenquimal primitiva comprometida en el desarrollo del tejido adiposo.

Aunque en esta casuística no se ha podido incluir ningún caso de hibernoma, se comentaran brevemente los aspectos ultraestructurales publicados en la literatura<sup>130,228,437,438,662,1017</sup>. Los rasgos citológicos son semejantes a los de la grasa parda; las células tumorales estan rodeadas por una membrana basal continua y la membrana celular muestra numerosas vesículas de pinocitosis; en el citoplasma destacan dos hechos: múltiples

vacuolas lipídicas no limitadas por membrana ( Levine ( 1972 )<sup>662</sup> es el único autor que describe membrana limitante en algunas vacuolas ), y numerosas mitocondrias de gran tamaño, ricas en crestas laminares y de matriz densa; finalmente, el núcleo es de situación central.

## 2.- Tumores malignos del tejido adiposo. Liposarcoma.

En los últimos años se han publicado una serie de trabajos ultraestructurales sobre los liposarcomas<sup>241,247,316,437,438,555,593,633,929,932,1005,1238,1279,1284</sup>. Los estudios fundamentales son los de Battifora ( 1980 )<sup>1279</sup>, Gould ( 1979 )<sup>437,438</sup> y Kindblom ( 1979 )<sup>593</sup>. En el apartado de resultados se expusieron los hallazgos morfológicos en los 12 casos de liposarcoma estudiados por el autor.

Los rasgos ultraestructurales en los liposarcomas bien diferenciados ( 4 casos ) coinciden con los previamente publicados<sup>438,593</sup>. Se observan tres elementos celulares fundamentales: mesenquimal - fibroblástico, adipoblasto y adipocito. Estos dos últimos tipos celulares presentan las características morfológicas del tejido adiposo blanco.

Gran interés desde el punto de vista histogenético tienen los hallazgos en los liposarcomas mixoides ( 5 casos ), tanto por nuestras observaciones como por las previamente publicadas<sup>247,316,437,438,593,633,1238,1279,1284</sup>. Las descripciones, en los distintos trabajos, son en líneas generales coincidentes. Sin embargo, en dichas publicaciones se insiste casi exclusivamente en las características citológicas; sólo Battifora ( 1980 )<sup>1279</sup>, da importancia a lo que el autor cree fundamental, el patrón arquitectural y los tipos celulares que forman parte de la tumoración. En el apartado de resultados se insiste especialmente en estos dos puntos. Las características básicas del patrón arquitectural de los liposarcomas mixoides son: gran

riqueza vascular manifestada por una rica red capilar; los vasos están constituidos por endotelio y elementos pericitarios dispuestos en una o dos capas; los elementos pericitarios más periféricos presentan vacuolas lipídicas y glucógeno; los elementos intersticiales adoptan formas estrelladas y globoides al mismo tiempo que muestran una lámina basal continua y múltiples vacuolas lipídicas que tienden a fusionarse.

La interpretación de los hechos que propone el autor, considera que este tumor recapitula los estadios más primitivos de la formación del tejido adiposo blanco. Las imágenes ultraestructurales son prácticamente idénticas a las recientemente publicadas por Iyama ( 1979 )<sup>534</sup> en un estudio sobre la génesis del tejido adiposo blanco; dicho autor considera a las células perivasculares como el origen de los lipoblastos. Los estudios de Iyama ( 1979 )<sup>534</sup>, así como la interpretación aquí presentada de la histogénesis del liposarcoma mixoide vienen a corroborar la teoría de los " órganos primitivos " de Kolliker ( 1886 )<sup>1217</sup>, posteriormente desarrollada por Wassermann ( 1965 )<sup>1217</sup> para explicar el desarrollo del tejido adiposo blanco.

Tanto en los liposarcomas bien diferenciados, como en la variedad mixoide, los problemas de diagnóstico diferencial desde el punto de vista de la microscopía óptica son escasos. El liposarcoma bien diferenciado presenta como único problema su diferenciación de los lipomas atípicos e infiltrantes, pero es este un diagnóstico diferencial que debe basarse en criterios estructurales y citológicos fácilmente apreciables con MO, ya que no hay duda alguna acerca de la histogénesis del tumor, campo en el que el ME es de gran valor. En cuanto al liposarcoma mixoide, el problema de diagnóstico diferencial con el mixoma intramuscular, schwanno-

ma mixoide, y otros tumores mesenquimales mixoides, se resuelve fundamentalmente por la presencia de vacuolas lipídicas y de las especializaciones de superficie.

Mas dificultades encierra el diagnóstico diferencial de los liposarcomas de células redondas y pleomórficos, con otros tumores pleomórficos, principalmente con las variedades pleomórficas de los fibrohistiocitomas malignos, rhabdomyosarcomas, leiomyosarcomas, sin olvidar nunca las posibilidades de un carcinoma pleomórfico, o de un melanoma.

Los estudios ultraestructurales de estas dos últimas variedades de liposarcoma<sup>241,437,438,593</sup> y los datos expuestos en el capítulo de resultados, demuestran como criterios morfológicos del liposarcoma pleomórfico, la presencia de vacuolas lipídicas citoplásmicas sin membrana limitante y el desarrollo focal de las especializaciones de superficie. Los fibrohistiocitomas malignos pleomórficos pueden contener vacuolas grasas, si bien, al igual que ocurre en otros tumores de probable origen histiocitario, las vacuolas lipídicas están limitadas por una membrana, sugiriendo este hecho que dicha grasa ha sido fagocitada y no sintetizada por la célula tumoral. Por otra parte, las especializaciones de superficie no están presentes en los tumores fibrohistiocitarios. No obstante, hay que señalar, que existen casos de difícil tipificación en este campo, tanto desde el punto de vista óptico<sup>296</sup> como electrónico.

III.- TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR.

A.- Generalidades sobre filamentos citoplásmicos.

- 1.- Citoesqueleto.
- 2.- " Maquinaria contráctil ".

B.- Tumores del músculo liso.

- 1.- Características ultraestructurales del músculo liso.
- 2.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores del músculo liso.
- 3.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.
  - a.- Leiomioma.
  - b.- Leiomioma vascular.
  - c.- Leiomioblastoma.
  - d.- Leiomiosarcoma.

C.- Tumores del músculo estriado.

- 1.- Características ultraestructurales del músculo estriado.
  - a.- Desarrollo del músculo esquelético.
  - b.- Rasgos ultraestructurales básicos.
- 2.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores del músculo estriado.
- 3.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.
  - a.- Tumores benignos.
  - b.- Tumores malignos.

A.- Generalidades sobre filamentos citoplásmicos.

1.- Citoesqueleto.<sup>424,899</sup>

La presencia de filamentos citoplásmicos dispuestos en organizaciones arquitecturales periódicas o asociados a estructuras citoplásmicas especiales, constituye la característica morfológica básica del tejido muscular estriado o liso. Su demostración en el citoplasma de las células tumorales es un criterio de gran utilidad para el diagnóstico de los tumores del músculo estriado o liso.

Sin embargo, no todos los filamentos citoplásmicos deben ser considerados miofilamentos, ya que existen otros de distinta estructura y significado biológico.

De modo universal, todas las células contienen dos sistemas filamentosos responsables de la forma y movimiento celulares. La trama filamentosa responsable de la forma celular esta constituida por una red de filamentos y microtúbulos que recibe el nombre de " citoesqueleto ". Por otra parte, el movimiento celular depende de una maquinaria contráctil que tiene como substrato morfológico cierto tipo de filamentos contráctiles o miofilamentos. Ambos sistemas estan conectados entre si y con la membrana celular por lo que son responsables responsables de la modificacion de la forma celular, motilidad, contracción y fagocitosis.

En el examen ultraestructural del citoplasma se pueden observar filamentos cuyo grosor oscila entre 40 y 160 Å. En este amplio intervalo se pueden establecer tres grupos de filamentos: de 40 - 60 Å ( media 50 Å ), de 80 - 110 Å ( media 100 Å ), y de 130 - 160 Å ( media 150 Å ). Con técnicas de inmunofluorescencia y de difracción de rayos X, se ha podido de-

mostrar que los filamentos de 50 y 150 Å son de actina y miosina respectivamente, y son los componentes fundamentales de la "maquinaria contráctil". Aunque presentes de modo universal, el desarrollo de los filamentos contráctiles y la constitución de estructuras especializadas tiene lugar de modo preferente en el músculo liso y en el músculo estriado, por ello serán discutidos mas adelante.

Los filamentos de 100 Å, tambien conocidos como filamentos "intermedios", estan representados en todas las células, si bien su desarrollo es mas marcado en las células epiteliales (tonofilamentos), mesoteliales y endoteliales.

Los filamentos intermedios se muestran bajo una morfologia constante, si bien su composición varia de unos tipos celulares a otros. Por medio de estudios de extracción de los filamentos citoplásmicos y análisis de su composición proteica, se han demostrado distintos polipéptidos en los filamentos intermedios procedentes de distintos tipos celulares; los mas conocidos son los siguientes<sup>356,357,1049,1050</sup>:

- a.- Filamentos de "vimentina" ( peso molecular, 57.000 ), fundamentalmente en células mesenquimales.
- b.- Filamentos de "citoqueratina" ( peso molecular, 48.000 - 68.000 ), en células epiteliales.
- c.- Filamentos de "desmina" y "esqueletina", presentes en el tejido muscular liso y estriado<sup>189,642,643,644,1059</sup>.
- d.- Filamentos intermedios del tejido nervioso<sup>669</sup>. En los axones estan presentes filamentos intermedios (neurofilamentos) constituidos por tres tipos de polipéptidos ( pesos moleculares: 200.000, 145.000 y 68.000 ). Estos filamentos intermedios son

distintos de los gliales, constituidos por un polipéptido de peso molecular 60.000.

Todos estos polipéptidos tienen distintas propiedades antigénicas y pueden ser diferenciados con técnicas de inmunofluorescencia.

## 2.- Maquinaria contráctil.

Las estructuras responsables del movimiento celular son de carácter filamentoso. Dos tipos de filamentos constituyen esta maquinaria, de 50 Å ( actina ) y de 150 Å ( miosina ). En este apartado nos vamos a referir a los datos concernientes al músculo liso, la descripción ultraestructural somera del músculo esquelético se hará mas adelante.

Tanto con técnicas de inmunofluorescencia como de difracción de rayos X se ha determinado la presencia de actina y tropomiosina en los filamentos finos ( 50 Å ) del músculo liso<sup>802</sup>. Asimismo, se ha detectado miosina en los filamentos gruesos ( 150 Å ). En los cortes longitudinales de la célula muscular lisa es difícil observar filamentos gruesos, apreciándose mas fácilmente en los cortes transversales. Se ha establecido una proporción de 15 - 18 filamentos finos por cada filamento grueso. Los filamentos de actina tienen una longitud media de 1,5 micras y los de miosina de 2,2 micras.

Los filamentos finos se asocian a dos tipos de estructuras: las " placas de unión " ( densificaciones de la membrana celular ), y los " cuerpos densos " intracitoplásmicos. En ambas estructuras, se ha demostrado la presencia de alfa-actinina, proteína que también forma parte de las líneas Z del músculo esquelético.

Mientras que se ha comprobado que la unión de los filamentos finos

a las placas densas o placas de unión es polarizada ( de modo que el extremo opuesto a la placa tiene la capacidad de unirse a la meromiosina pesada ), no se ha podido confirmar este punto en relación con los cuerpos densos citoplásmicos.

B.- Tumores del músculo liso.

1.- Características ultraestructurales del músculo liso.<sup>973,974</sup>

Las células musculares lisas son fusiformes, con núcleo ovalado o en huso, y envoltura nuclear ondulante con múltiples escotaduras en dirección perpendicular al eje celular. El citoplasma es pobre en organelas, las cuales se disponen predominantemente en ambos polos nucleares, muestra escaso número de mitocondrias, y moderado desarrollo del retículo endoplásmico; también se observa moderado número de lisosomas y discreto depósito glucogénico. A estos datos generales de carácter no específico, hay que añadir los cinco signos capitales del músculo liso<sup>106,405,791</sup>:

- a.- Lámina basal.
- b.- Vesículas de pinocitosis.
- c.- Placas densas o de unión.
- d.- Miofilamentos.
- e.- Cuerpos densos intracitoplásmicos.

La lámina basal está bien desarrollada, siguiendo de modo paralelo a la membrana celular alrededor de toda la célula. La continuidad de la lámina basal se interrumpe focalmente a nivel de las proyecciones laterales romas del músculo liso, proyecciones similares de las células vecinas establecen contactos íntimos sin interrupción de lámina basal, la cual pasa de una superficie celular a otra. Uniones intercelulares del tipo

" union estrecha " variedad " nexus ", e incluso desmosomas primitivos del tipo " mácula adherens " se establecen a nivel de estas zonas de contacto intercelular<sup>244-246</sup>.

La membrana celular sigue un trayecto rectilíneo y presenta numerosas vesículas de pinocitosis. Este hecho es constante en las células musculares lisas, tanto en las paredes vasculares, como en el músculo liso de las vísceras huecas. La disposición seriada de las vesículas de pinocitosis se ve interrumpida en ciertas áreas en las que se constituyen las placas de unión, consistentes en densificaciones de la membrana celular.

Los filamentos citoplásmicos del músculo liso son de tres tipos: 50 Å ( actina ), 100 Å ( intermedios ), y de 150 Å ( miosina )<sup>106,243,580 581,802,1192</sup>. Durante el desarrollo del músculo liso<sup>1192</sup> son especialmente prominentes los de 50 y 100 Å, posteriormente aparecen los cuerpos densos. La aparición de los filamentos gruesos ha sido muy discutida, esto se justifica por su rareza ( 1 grueso por cada 18 finos )<sup>802</sup> y en segundo lugar por la labilidad de los filamentos de 150 Å, los cuales son de difícil conservación y desaparecen por motivos técnicos<sup>966</sup>. Kelly ( 1968 )<sup>580</sup> estableció de modo definitivo la presencia de miosina y de dos sistemas filamentosos contractiles ( 50 y 150 Å ) en el músculo liso, demostrando además que el aspecto de los filamentos variaba según el estado de relajación o contracción de la célula, aumentando los filamentos gruesos en esta última situación.

Los cuerpos densos intracitoplásmicos son estructuras constantes del músculo liso. Son de configuración ovoide y en ellos confluyen los filamentos finos, al igual que ocurre con las placas densas. Los cuerpos densos fueron comparados como equivalentes a las líneas Z del músculo esquele-

tico<sup>900</sup>, este punto parece encontrar confirmación en la presencia de alfa-actinina en estas estructuras, al igual que ocurre en las líneas Z.

2.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores del músculo liso. 284,290,1112

a.- Tumores benignos del músculo liso.

Existen tres variedades tumorales benignas del músculo liso: leiomioma, angiomioma ( leiomioma vascular ) y leiomioma epitelioides ( leiomioblastoma ).

Tanto el leiomioma como el angiomioma tienen patrones histológicos bien definidos y no suelen presentar problemas diagnósticos.

El leiomioma epitelioides merece una revisión especial por los problemas conceptuales y de diagnóstico diferencial que presenta<sup>42,627,639,722,986,1110,1135</sup>. Esta entidad tumoral fué descrita inicialmente por Martin ( 1960 )<sup>722</sup>, dicho patólogo francés estudió 6 casos de lo que denominó " tumores mioides intramurales ", de localización gástrica. Dichos tumores estaban constituidos por células redondas o poligonales de citoplasma claro o eosinófilo, en contigüidad con áreas fusocelulares claramente reconocibles como de origen muscular liso. En 1962, Stout<sup>1110</sup> describió 69 casos gástricos e introdujo el término " leiomioblastoma bizarro ". Stout observó que dos casos metastatizaron, asimismo uno de los casos de Martin metastatizó, por lo que el diagnóstico de leiomioma epitelioides puede ser incorrecto en algunos casos. En revisiones posteriores<sup>639</sup> se describieron nuevas localizaciones: intestino delgado, retroperitoneo, útero, omento, partes blandas, etc. , observándose un 35% de casos malignos. Otros autores, como Appelman ( 1976 )<sup>42</sup> consideran que el término

leiomioblastoma es mas apropiado que el de leiomioma epiteliode, ya que bajo la denominación leiomioblastoma se incluirían una serie de tumores epitelioides y bizarros en el espectro leiomioma - leiomiosarcoma.

b.- Tumores malignos del músculo liso. Leiomiosarcoma.

Aunque el leiomiosarcoma es mas frecuente en útero y tracto digestivo, se encuentran, en las series amplias, hasta un 27% de los leiomiosarcomas localizados en partes blandas<sup>1035</sup>. En retroperitoneo<sup>848</sup>, es el segundo sarcoma de partes blandas ( 12% ) a continuación del liposarcoma ( 17% ).

Los patrones histológicos del leiomiosarcoma son múltiples, habiéndose utilizado distintos términos descriptivos para cada uno de ellos<sup>11</sup>: leiomiosarcoma bien diferenciado, leiomiosarcoma pobremente diferenciado ( pleomórfico, de células gigantes ), leiomiosarcoma vascular, leiomiosarcoma epiteliode, de células claras, etc. . Con ello se trata de expresar el amplio rango arquitectural y citológico de estos tumores, que comprende desde tumores semejantes a leiomiomas benignos, a tumores pleomórficos en los que el diagnóstico diferencial con otros sarcomas pleomórficos ( fibrohistiocitoma maligno, rabdomiosarcoma, liposarcoma ) puede ser de gran dificultad. Por otra parte, en los casos de patrón fusocelular monótono se plantea el diagnóstico diferencial con otros sarcomas fusocelulares ( fibrosarcoma, sinoviosarcoma monofásico, schwannoma maligno ). En estos dos campos problemáticos, la ME puede ser de gran ayuda.

3.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

a.- Leiomioma.

Varias publicaciones han estado dedicadas al estudio ultraestructural

del leiomioma en distintas localizaciones ( útero<sup>321,791</sup>, estómago<sup>791,1236</sup> y cuerpo ciliar<sup>541,768</sup> ). Mientras los leiomiomas uterinos suelen ser bien diferenciados, con expresión clara y difusa de los cinco rasgos ultraestructurales fundamentales del músculo liso ( lámina basal, pinocitosis, placas densas, miofilamentos, y cuerpos densos ), los casos gástricos estudiados suelen mostrar menor riqueza de filamentos y menor expresión de las especializaciones de superficie ( lámina basal, placas densas y pinocitosis ). Esto conduce a que algunas veces sea difícil identificar, desde el punto de vista ultraestructural, como tumores musculares lisos a leiomiomas típicos con microscopía óptica. Sobre todo, la carencia de filamentos citoplásmicos induce a pensar en la posibilidad de un schwannoma.

Los casos aquí presentados ( 11 ) procedían de tejido dermoepidérmico ( 4 ), tracto gastrointestinal ( 4 ), y retroperitoneo ( 3 ). En los casos superficiales se observó una gran diferenciación, de tal manera que las células tumorales eran prácticamente idénticas a las del músculo liso normal. En los casos gastrointestinales y retroperitoneales existía menor riqueza de filamentos, y las especializaciones de superficie solo estaban desarrolladas focalmente.

b.- Angiomioma.

Solo hay dos referencias en la literatura<sup>249,935</sup> acerca de la ultraestructura del angiomioma o leiomioma vascular. Los dos casos examinados en el apartado de resultados eran superficiales y al igual que los previamente publicados eran muy bien diferenciados. Las células tumorales muestran todos los signos ultraestructurales del músculo liso con gran expresividad y difusión. La disposición perivascular de las células tumorales es semejante a la del tumor glómico, si bien la morfología celular

es completamente diferente; fusiforme en el angiomoma, y poligonal en el tumor glómico.

c.- Leiomioblastoma.

El estudio ultraestructural del leiomioblastoma ha estado dirigido hacia dos puntos fundamentales: confirmar su origen en el músculo liso; y explicar la causa del aspecto claro de las células tumorales. A estas dos tareas han estado dedicados los trabajos publicados previamente<sup>164,193,194</sup> 266,400,458,571,914,988,1234

Los dos primeros trabajos<sup>914,1234</sup> son poco valorables debido a los artefactos de fijación. En las restantes publicaciones los resultados son de distinto carácter. En general, se coincide en que la cantidad de miofilamentos es escasa, la presencia de cuerpos densos es ocasional, y la lámina basal presenta escaso desarrollo<sup>988</sup> o está ausente en algunos casos<sup>571</sup>. Algunos autores encuentran desmosomas<sup>266,988</sup>, y otros no los mencionan<sup>571</sup>.

Se ha sugerido un origen pericitario para este tumor<sup>266,988</sup>, lo que justificaria la íntima asociación de las células tumorales a los vasos y el frecuente patrón peritelial que exhiben estos tumores, al igual que otras entidades tumorales con las que guarda cierta semejanza: angiomoma, tumor glómico, y hemangiopericitoma.

La explicación del aspecto claro del citoplasma de las células tumorales ha sido múltiple. Desde el punto de vista microscópico óptico, Stout (1962)<sup>1110</sup> propuso que dicho aspecto era debido fundamentalmente a la presencia de glucógeno y vacuolas lipídicas. Varios autores<sup>193,458,988</sup> dedujeron de sus estudios ultraestructurales que el citoplasma claro era debido a un artefacto de fijación en el proceso rutinario de MO, no

encontrando substrato morfológico ultraestructural para explicar dicha apariencia. Por otra parte, algunos autores pensaron<sup>164,571</sup> que no existía tal artefacto, y describieron un aspecto vacuolado del citoplasma.

Los hallazgos ultraestructurales obtenidos del estudio personal de 7 casos de leiomioblastoma benigno, permiten asegurar que el leiomioblastoma es un tumor del músculo liso; todos ellos mostraron miofilamentos asociados a cuerpos densos, presencia de vesículas de pinocitosis, lámina basal y placas densas. Asimismo se encontraron ocasionales desmosomas primitivos y uniones estrechas del tipo " nexus ". Existe una gama morfológica continua entre las células poligonales y fusiformes, estas últimas con rasgos musculares lisos mas acentuados.

La justificación del citoplasma claro reside en varios hechos; unos de carácter citológico intrínseco, basados en la pobreza de organelas, escasez de miofilamentos y aspecto electron-lúcido del hialoplasma; a estos hechos morfológicos, se añade la labilidad de las células tumorales que muestran gran tendencia a la degeneración hidrópica, con aumento del agua hialoplásmica. En contra del pensamiento primitivo de Stout ( 1962 )<sup>1110</sup>, se demuestra con facilidad que el glucógeno es escaso, y que las vacuolas lipídicas, aunque presentes, son poco prominentes. Las sugerencias de Kay ( 1969 )<sup>571</sup> y Chang ( 1977 )<sup>164</sup>, no son válidas debido a que sus hallazgos son focales y se circunscriben a casos aislados.

En la serie de tumores musculares lisos estudiados con el microscopio electrónico, había otros dos leiomioblastomas, pero ambos se acompañaban de múltiples metástasis por lo que se revisaran junto a los leiomiosarcomas epitelioides.

d.- Leiomiosarcoma.

A pesar de ser un tumor relativamente frecuente, solo hay un estudio ultraestructural de una serie amplia de leiomiosarcomas ( 14 casos, Morales ( 1975 )<sup>791</sup> ). Existen además múltiples publicaciones referentes a hallazgos ultraestructurales de leiomiosarcomas en localizaciones poco frecuentes 108,321,386,488,491,494,571,681,751,853,993,1077,1171 .

Morales ( 1975 )<sup>791</sup> en su serie de 14 leiomiosarcomas estudiados ultraestructuralmente, comprobó que solamente seis casos mostraron los cinco signos ultraestructurales característicos del músculo liso; otros cinco casos mostraron de uno a cuatro rasgos; y tres casos carecían de todos los criterios morfológicos ultraestructurales del músculo liso. Dicho autor considera que los cuerpos densos y las placas densas son típicos del músculo liso, añadiendo que la incapacidad para demostrarlos en tres casos con evidencia microscópica óptica y de localización anatómica de origen en el músculo liso, sugiere que los tumores del músculo liso pueden adquirir un patrón de crecimiento característico con microscopia óptica, antes de desarrollar organelas específicas del músculo liso.

En nuestro estudio ultraestructural de 20 leiomiosarcomas de diferentes localizaciones ( partes blandas, tracto digestivo, útero ) se pudo demostrar la presencia de filamentos citoplásmicos, cuerpos densos y pinocitosis en todos los casos; sin embargo no se encontraron lámina basal y placas densas en un caso, estando estos dos rasgos presentes en todos los casos restantes. Es necesario señalar que excepto en tres casos en los que existía una gran riqueza de miofilamentos y cuerpos densos, en el resto de los casos la expresión de las características del músculo liso era focal y en células aisladas, siendo necesaria una búsqueda intensiva.

C.- Tumores del músculo estriado.

1.- Características ultraestructurales del músculo estriado.

a.- Desarrollo del músculo esquelético.

En la especie humana, el músculo esquelético se deriva del mesodermo paraaxial ( somítico ) y lateral ( somatopleural ). En la cabeza, el músculo esquelético tiene dos orígenes diferentes; por una parte, los músculos de la lengua y los extraoculares proceden de los somitos craneales, y por otra, los músculos masticadores, laringeos, faringeos y superficiales de la cabeza y cuello proceden del mesodermo de los arcos branquiales. La musculatura del tronco, fundamentalmente la dorsal, deriva de los somitos; sin embargo, la ventral se origina en la placa lateral y no en los miotomos.

Ha existido gran discusión acerca del origen de la musculatura de las extremidades. Parecía ampliamente aceptado que se desarrollaba " in situ " de la diferenciación del mesenquima derivado del mesodermo lateral ( somatopleural ); pero en trabajos recientes<sup>171,535</sup> se apoya que su origen reside en células somíticas, quedando reducida la aportación del mesodermo lateral a los tejidos conectivos intra y perimusculares así como los tendones.

La nomenclatura utilizada para definir los distintos estadios de diferenciación celular en el músculo esquelético es muy confusa. Los términos mioblasto, miocito, y miotubo han sido aplicados a células con rasgos morfológicos distintos según diversos autores<sup>118,1154,1155</sup>. La terminología más ampliamente aceptada ha sido la siguiente:

- Promioblasto, célula muscular primordial indistinguible del mesenquima vecino.
- Mioblasto, célula fusiforme mono o multinucleada, sin miofibrillas.
- Miotubo, célula alargada, multinucleada, con presencia de miofibrillas en la periferia.
- Fibra muscular, célula muscular adulta.

Estos conceptos han cambiado ligeramente con la introducción de nuevas técnicas al estudio del problema: microscopía electrónica, estudio de las proteínas contractiles con inmunofluorescencia, y métodos radioautográficos.

El esquema general de la miogénesis es como sigue. En primer lugar, se reconocen, en los sitios destinados a la formación de músculo esquelético (somitos, rudimentos de las extremidades), poblaciones de células mononucleadas que exhiben gran actividad mitótica. Uno de los signos iniciales de la miogénesis es la elongación de ciertas células que adquieren una forma bipolar. En los somitos, con técnicas de inmunofluorescencia, se han podido detectar los elementos constitutivos de las miofibrillas<sup>513</sup>; esto ha sido corroborado con ayuda de la ME. Estas células mononucleadas con miofibrillas estriadas transversalmente, ya no incorporan timidina triada al DNA, y no muestran actividad mitótica. A estas células se las conoce como "mioblastos"<sup>842</sup>. Con ello se distingue a los mioblastos de otra población celular miogénica, con gran actividad mitótica, pero que no contienen miofibrillas; a las células que forman parte de esta última población se las conoce como "mioblastos presuntivos" o "promioblastos". El siguiente paso morfológico en la miogénesis es la formación de sincitios multinucleados o "miotubos", como resultado de la fusión de los mio-

blastos; y es entonces cuando comienza la síntesis masiva de actina y miosina.

Este esquema general no es tan rígido como propusieron Holtzer (1957) y su escuela<sup>513,842</sup>; existe la evidencia de que células con miofibrillas pueden experimentar mitosis y que los núcleos de los mioblastos pueden incorporar timidina tritiada.

Se han publicado trabajos ultraestructurales sobre células consideradas mioblastos, en aves<sup>21</sup> y mamíferos<sup>580</sup>. En ellos se concluye que en ausencia de miofibrillas o de miofilamentos característicos los rasgos ultraestructurales de los mioblastos no son específicos.

Los núcleos de los mioblastos son ricos en eucromatina y contienen un gran nucleolo, ambos rasgos son típicos de una célula que esta sintetizando activamente RNA. El citoplasma es rico en ribosomas libres, y el RER es poco aparente, este es un rasgo de células poco diferenciadas cuya síntesis esta dedicada a proteínas estructurales y no a productos de secreción. Distribuidos por el citoplasma se observan filamentos de distinta estirpe, de 50 Å compuestos de actina, localizados periféricamente ( " filamentos corticales " ); otros filamentos de 50 Å sin actina, y filamentos de 100 Å ( " intermedios " ); todos ellos forman una fina red microfilamentosa citoplásmica. En los estadios mas primitivos de la miogénesis estos filamentos se acompañan de frecuentes microtúbulos.

Existe acuerdo entre los distintos autores de que el primer elemento de la maquinaria contráctil que aparece son los miofilamentos finos de 50 Å, posteriormente aparecen las líneas Z como densificaciones transversales en los haces de miofilamentos finos, y finalmente aparecen los miofilamentos gruesos de miosina ( 150 Å ). Debido al carácter focal de las

líneas Z, en algunos campos solo se observan miofilamentos finos y gruesos, requisito mínimo para considerar una célula como de estirpe muscular estriada.

Un detalle morfológico de interés en la miofibrillogénesis es la presencia de poliribosomas largos, lineales, asociados longitudinalmente a los miofilamentos gruesos. Se cree que dichos poliribosomas intervienen en la síntesis de los filamentos de miosina. Este dato morfológico tiene gran interés en el diagnóstico tumoral ultraestructural.

Con cierta frecuencia se observan dos hechos interesantes: la presencia de vacuolas lipídicas no limitadas por membrana, y el acúmulo de glucógeno. Estos dos hallazgos no son signos específicos del músculo esquelético, pero pueden ser la causa de errores diagnósticos en el diagnóstico diferencial ultraestructural de los TPB.

El sistema sarcotubular comienza a desarrollarse en el estadio de miotubo. No hay duda alguna de que el sistema T de túbulos transversos está conectado con la superficie celular. El retículo sarcoplásmico aparece como un SER íntimamente asociado a los miofilamentos. En estadios miotubulares avanzados aparecen asociaciones de ambos sistemas constituyendo triadas o pentadas, estructuras características del músculo esquelético.

Finalmente tiene interés el mencionar el desarrollo cronológico de las especializaciones de superficie: uniones intercelulares, y lámina basal<sup>339</sup>. Tanto los promioblastos como los mioblastos presentan desmosomas primitivos y uniones estrechas, y también los miotubos suelen presentarlas. Sin embargo, los promioblastos y mioblastos carecen de lámina basal; ésta aparece de modo focal en los miotubos, y posteriormente se hace continua.

b.- Rasgos ultraestructurales básicos del músculo esquelético maduro.

No es este el lugar para una exposición de tallada de la ultraestructura del músculo esquelético. Existen excelentes trabajos que cubren perfectamente este cometido<sup>106,528,859,909</sup>. No obstante, se mencionaran brevemente las características ultraestructurales indispensables para la identificación de células tumorales de origen muscular esquelético.

- Generalidades.

Las células musculares esqueléticas constituyen largos cilindros también conocidos como fibras musculares. Son células multinucleadas, con localización subsarcolemmal de los núcleos. Cada célula muscular esquelética esta rodeada de una lámina basal continua. De modo ocasional, se observan entre la lámina basal y la membrana celular, células fusiformes pobremente diferenciadas a las que se conoce como " células satélites". Estas células pueden considerarse como promioblastos o mioblastos de reserva. El número de células satélites<sup>19,522,742,945,1011,1012,1025</sup> es mayor en las células inmaduras, y se les atribuye un importante papel en el proceso de regeneración muscular<sup>522,1012,1025</sup>.

- Filamentos.<sup>859</sup>

Existen dos tipos de filamentos contráctiles en el músculo esquelético: finos de 50 Å ( compuestos de actina, tropomiosina y troponina ); y gruesos de 150 Å ( compuestos de miosina ). Los filamentos finos tienen 1 micra de longitud, se disponen en paralelo, y se unen a una línea transversal de anclaje, la línea Z<sup>977,978</sup>. Los filamentos gruesos miden 1,5 micras, se disponen también en paralelo, alternando con los filamentos finos. Filamentos finos y gruesos se disponen de modo seriado, constituyendo unidades conocidas por el nombre de sarcómeros. Estos están comprendidos entre dos líneas Z, y están constituidos por dos juegos de filamentos finos

asociados a ambas líneas Z, y un juego de filamentos gruesos que se sitúa en el centro del sarcómero. La sucesión longitudinal de los sarcómeros constituye las miofibrillas; cada fibra muscular contiene múltiples miofibrillas. La estriación transversal de las miofibrillas es debida a la alternancia de bandas isotrópicas ( I ) y anisotrópicas ( A ) a lo largo de las miofibrillas. Las bandas I están constituidas por parte de los dos juegos de filamentos finos anclados a una misma línea Z. Las bandas A corresponden al haz de filamentos gruesos.

- Sistemas membranosos de las células del músculo esquelético.

En el espacio comprendido entre las miofibrillas se observan los sistemas membranosos del músculo esquelético, mitocondrias, glucógeno y la matriz hialoplásmica. Los sistemas membranosos son dos básicamente: el sistema T de tubulos transversales y el retículo sarcoplásmico. El sistema T de tubulos transversales está en conexión con el espacio extracelular, estando formado por invaginaciones de la membrana celular que se dirigen al interior de la célula en dirección perpendicular a las miofibrillas. El sistema T se presenta bajo la forma de cisternas cilíndricas limitadas por una membrana y con contenido claro. El retículo sarcoplásmico forma una red tupida de cisternas cilíndricas anastomosadas que rodea a las miofibrillas. Las cisternas del retículo sarcoplásmico están también delimitadas por una membrana pero el contenido es más denso que el del sistema T. Como ya se indicó en el apartado de miogénesis, ambos sistemas se asocian entre sí para constituir triadas y pentadas.

## 2.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores del músculo estriado.<sup>284,290,1112</sup>

a.- Tumores benignos del músculo estriado.

Se conocen genéricamente como rabdomiomas. Hay que distinguir entre

tres tipos: fetal, adulto y cardíaco. El rhabdomioma cardíaco<sup>319,1185</sup> es más bien un hamartoma que se asocia con gran frecuencia a la esclerosis tuberosa, y no debe incluirse dentro de los tumores de partes blandas en sentido estricto.

En la literatura existe cierta confusión en el uso del término rhabdomioma; hace varias décadas era frecuente incluir dentro del concepto de rhabdomioma a los tumores de células granulares debido a su descripción bajo el nombre de "mioblastoma de células granulares" utilizado erróneamente para sugerir su origen en el músculo esquelético. Este problema será discutido más adelante al comentar los tumores de histogénesis incierta.

Los rhabdomiomas son tumores extraordinariamente raros. Dehner ( 1972 )<sup>235</sup> revisó 791 tumores del músculo esquelético encontrando los siguientes porcentajes:

- Rhabdomioma fetal .....9 casos .....1,14%
- Rhabdomioma adulto .....9 casos .....1,14%
- Rhabdomyosarcoma pleomórfico .....87 casos .....11 %
- Rhabdomyosarcoma alveolar .....150 casos .....19 %
- Rhabdomyosarcoma embrionario .....536 casos .....67,7%

El rhabdomioma fetal<sup>220,396,419,659</sup> se suele observar en personas jóvenes, localizándose en: cabeza, cuello y área genital femenina. El tumor está constituido por fibras musculares estriadas en distintos estadios del desarrollo.

El rhabdomioma adulto<sup>12,49,58,73,98,192,212,304,323,329,374,425,572,609,772,776,792,815,846,1028,1137,1189,1231,1232,1255,1267</sup> es más frecuente en adultos, y se suele localizar en cuello, boca, laringe y faringe. Está

constituido por grandes células poligonales, de citoplasma eosinófilo, núcleo único o múltiple, y evidencia de estriaciones e inclusiones cristalinas citoplásmicas en algunas células tumorales.

b.- Tumores malignos del músculo estriado. Rabdiosarcoma.

En 1946, Stout<sup>1100</sup> publicó un artículo, que se puede considerar clásico, acerca de las características microscópicas ópticas de 14 casos personales y 107 rabdiosarcomas previamente publicados en la literatura. Describió los rabioblastos malignos como células de tamaño variable que adoptaban una de las tres formas siguientes: redondeada, en hebilla y en raqueta. El citoplasma era acidófilo y granular, con ocasionales estriaciones.

En revisiones posteriores<sup>277,516,857</sup> se distinguieron distintos tipos histológicos de rabdiosarcoma: embrionario, botrioides, alveolar y pleomórfico. El rabdiosarcoma embrionario y el botrioides son la misma variante histológica, el aspecto macroscópico del tipo botrioides es debido a su localización en las cavidades de cabeza, cuello y area urogenital.

El rabdiosarcoma alveolar fue descrito inicialmente por Riopelle (1956)<sup>950</sup>, dicho término ha sido conservado en la clasificación de la OMS<sup>290</sup>, que reduce a tres tipos fundamentales la clasificación histológica de los rabdiosarcomas: embrionario, alveolar y pleomórfico.

Múltiples revisiones han estado dedicadas a las características histológicas y biológicas de estos tumores<sup>291,676,730,771,904,1061</sup>. Como dato de interés práctico hay que mencionar que la presencia de estriaciones citoplásmicas, criterio absolutamente necesario para algunos autores, no es constante; el tipo embrionario las muestra en el 6 - 15% de los casos, el tipo alveolar en el 37%, y el tipo pleomórfico en el 27% de los casos. Esto

quiere decir, que en las series antes citadas<sup>291,676,730,1061</sup>, se hace el diagnóstico de rhabdomyosarcoma por otros criterios citológicos y estructurales además de por la presencia de estriaciones citoplásmicas. Es en el campo de los tumores con características citológicas y estructurales poco expresivas donde la ME es de gran utilidad práctica.

La distinción entre los diferentes tipos histológicos de rhabdomyosarcomas no tiene una finalidad puramente taxonómica, sino que guarda correlación con la conducta biológica de los tumores<sup>258,501,740,741,777</sup>.

### 3.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

#### a.- Tumores benignos del músculo esquelético.

Aunque no se ha podido incluir ningún caso de rhabdomioma fetal en el presente trabajo, se han revisado las características ultraestructurales de los casos publicados<sup>235,419,659</sup>. En todos los casos los tumores están constituidos por células musculares esqueléticas bien diferenciadas en la transición miotubo - célula madura. Los sarcómeros están bien constituidos e incluso se observan miofibrillas idénticas a las de la fibra muscular adulta.

El rhabdomioma adulto ha sido estudiado ultraestructuralmente por varios autores<sup>12,73,192,212,572,776,815,1044,1137,1232,1267</sup>. Al igual que en el caso aquí presentado, todos ellos mostraron una serie de hechos comunes: forma celular poligonal, núcleo central o subsarcolemmal, citoplasma amplio, numerosas mitocondrias, marcado acúmulo glucogénico, gran desarrollo del retículo sarcoplásmico, presencia del sistema T de túbulos transversales, formación de triadas y pentadas, frecuentes inclusiones cristalinas, pre-

sencia de líneas Z, filamentos finos y gruesos, y finalmente, las membranas celulares se asocian a una lámina basal bien desarrollada.

En varios de los estudios ultraestructurales se menciona que no se observaron filamentos gruesos<sup>12,17,212,572,1267</sup>; sin embargo, algunos autores<sup>192,815,1137,1232</sup> describen líneas Z, filamentos finos ( 50 Å ) y gruesos ( 150 Å ).

En el caso aquí presentado se observaron " células satélites "<sup>19,742, 1011,1012</sup> dentro de la misma lámina basal que rodea a algunas células tumorales. Esto, que es un hecho normal en el tejido muscular esquelético, ha sido raramente mencionado en los rabdomiomas, encontrándose solamente una descripción en un caso de rabdomioma cardíaco<sup>1184</sup>. La ultraestructura del rabdomioma cardíaco guarda una gran semejanza<sup>317,319,1043, 1184</sup> con la del rabdomioma adulto esquelético.

De los estudios ultraestructurales y citoquímicos realizados por el autor<sup>815</sup> se sugiere que el rabdomioma adulto está básicamente constituido por células musculares esqueléticas en el estadio de miotubo.

#### b.- Tumores malignos del músculo esquelético. Rabdomiosarcoma.

Existe un gran número de publicaciones acerca de los aspectos ultraestructurales de los rabdomiosarcomas. La mayoría de ellas se refieren a casos aislados o series cortas<sup>46,156,165,180,183,336,360,369,473,493, 518,519,564,614,620,712,847,883,1003,1013,1021,1077,1175</sup>; solo la serie de 15 casos estudiados por Morales ( 1972 )<sup>790</sup> permite sacar conclusiones comparables a las obtenidas de la casuística aquí presentada ( 14 rabdomiosarcomas: 5 embrionarios, 7 alveolares, y 2 pleomórficos ).

Comentaremos en primer lugar los hallazgos relativos a los caracteres ultraestructurales específicos del músculo esquelético; es decir,

aquellos relacionados con el aparato contráctil de la fibra muscular. En segundo lugar nos detendremos brevemente en otros datos morfológicos nucleares y citoplásmicos.

La presencia de miofilamentos finos y gruesos bien ordenados, con los finos anclados a líneas Z y constitución de un sarcómero se observa con cierta rareza en los rhabdomyosarcomas; solamente en dos casos de nuestra serie ( 1 alveolar, 1 pleomórfico ) pudieron documentarse. Líneas Z acompañadas de filamentos finos y gruesos desordenados fueron observadas en siete casos ( 4 embrionarios, 2 alveolares, 1 pleomórfico ). Líneas Z y filamentos finos de modo exclusivo estaban presentes en 1 rhabdomyosarcoma alveolar. En 1 rhabdomyosarcoma embrionario, se detectaron masas de filamentos finos y gruesos desordenados; y finalmente en 3 rhabdomyosarcomas alveolares, el único hallazgo relacionado con el aparato contráctil estaba representado por masas y haces de filamentos finos. Todo esto se puede expresar de modo conciso en los siguientes cinco grupos:

- ( I ).- Sarcómeros .....( 2 ):1 alveolar  
1 pleomórfico
- ( II ).- Líneas Z, filamentos finos y gruesos..( 7 ):4 embrionarios  
2 alveolares  
1 pleomórfico
- ( III ).- Líneas Z y filamentos finos .....( 1 ):1 alveolar
- ( IV ).- Filamentos finos y gruesos .....( 1 ):1 embrionario
- ( V ).- Filamentos finos .....( 3 ):3 alveolares

Como se indicó en el apartado de resultados, a veces se observan masas fibrilares desorganizadas de filamentos finos y gruesos; aunque esto no es específico, la presencia de polirribosomas lineales asociados a los filamentos gruesos ha sido observada exclusivamente en los tumores

del músculo esquelético, por lo que su presencia puede ser considerada como definitiva para establecer el diagnóstico de rhabdomioma. Esta opinión es también compartida por otros autores<sup>619,790</sup>.

Ante el cuadro resumen expuesto en la página anterior, es evidente que si consideramos como criterios mínimos para el diagnóstico de rhabdomioma la presencia de filamentos finos y gruesos, se obtiene la conclusión de que los grupos III y V ( en total 4 casos ) no presentan los requisitos morfológicos antes mencionados y por ello no podrían ser diagnosticados ultraestructuralmente de rhabdomioma. No obstante creemos que la existencia de líneas Z y filamentos finos es suficiente, quedando el problema reducido al grupo V, compuesto de 3 rhabdomiomas alveolares. Dichos rhabdomiomas alveolares fueron incluidos en este trabajo por criterios microscópicos ópticos<sup>290,291,771,950</sup>. Es interesante insistir en un hecho ya señalado en la discusión de los leiomiomas; los tumores pueden mostrar patrones arquitecturales diagnósticos y sin embargo no exhibir la diferenciación de las organelas típicas del tejido parental. A pesar de la escasa diferenciación a nivel celular de estos rhabdomiomas alveolares, todos ellos mostraron ciertos rasgos característicos, como la presencia de desmosomas primitivos ( hecho ya señalado en la revisión de la miogénesis ), y de lámina basal; pero hay que indicar que dicha lámina basal no rodea a las células individualmente sino que se dispone alrededor de los nidos celulares o alveolos.

Mención especial merecen las vacuolas lipídicas y el depósito glucogénico. El acúmulo lipídico es básicamente de grasas neutras y las vacuolas no están delimitadas por una membrana; es decir, que el depósito tiene las mismas características morfológicas que en el tejido adiposo,

lo que sugiere que se origina por síntesis en la propia célula tumoral y no por fagocitosis. Este hecho puede ser una fuente de errores diagnósticos, ya que algunas células tumorales de los rhabdiosarcomas se pueden interpretar como lipoblastos, estableciéndose el diagnóstico incorrecto de liposarcoma o mesenquimoma maligno. El acúmulo glucogénico es a veces muy prominente; esto justifica la PAS positividad, sensible a la diastasa, de algunos rhabdiosarcomas embrionarios, y su posible confusión con el sarcoma de Ewing extraesquelético.

Todas estas consideraciones morfológicas fueron parcialmente discutidas por Morales ( 1972 )<sup>790</sup>; si bien este autor encontró que 9 de los 15 casos estudiados ultraestructuralmente por él, solo mostraron filamentos inespecíficos.

Finalmente, Chapman ( 1963 )<sup>165</sup> insistió sobre el hallazgo de partículas viroides en el núcleo y en el citoplasma de dos casos de rhabdiosarcoma. Esos elementos particulados fueron observados en tres de los catorce casos aquí presentados, así como en tumores malignos de crecimiento rápido ( osteosarcomas, neuroblastomas, etc. ). Nuestra interpretación es que dichos elementos consisten en los productos de la degradación y transformación de la cromatina nuclear, y son por tanto una manifestación de la intensa necrosis que sufren estos tumores.

IV.- TUMORES DE LOS VASOS SANGUINEOS.

A.- Características ultraestructurales de los vasos sanguíneos.

- 1.- Histogénesis vascular.
- 2.- Ultraestructura de los componentes vasculares.
  - a.- Células endoteliales.
  - b.- Pericitos.
  - c.- Músculo liso.
- 3.- Tipos de capilares.
- 4.- Anastomosis arteriovenosas. Glomus neurovascular.

B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de los vasos sanguíneos.

- 1.- Tumores benignos de los vasos sanguíneos.
- 2.- Hemangioendoteloma intravascular vegetante de Masson.
- 3.- Tumores malignos de los vasos sanguíneos.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

- 1.- Tumores benignos de los vasos sanguíneos.
  - a.- Hemangiomas.
  - b.- Hemangiopericitoma benigno.
  - c.- Tumor glómico ( glomangioma ).
  - d.- Angioma ( leiomioma vascular ).
- 2.- Hemangioendoteloma intravascular vegetante de Masson.
- 3.- Tumores malignos de los vasos sanguíneos.
  - a.- Hemangioendoteloma maligno ( angiosarcoma ).
  - b.- Hemangiopericitoma maligno.

A.- Características ultraestructurales de los vasos sanguíneos.

1.- Histogénesis vascular.<sup>467</sup>

Los vasos sanguíneos consisten básicamente en estructuras cilíndricas, constituidas por células endoteliales, que asientan en una lámina basal. A esta estructura básica se añade una cantidad variable de pericitos y células musculares lisas.

Hay dos teorías acerca del origen de las células endoteliales:

a.- La " teoría angioblástica ", según la cual el endotelio intraembrionario procedería de las yemas vasculares procedentes del endotelio de los vasos del saco vitelino; estos a su vez, son los primeros vasos que aparecen en los vertebrados y son producidos por células del mesodermo extraembrionario.

b.- La " teoría local ", que establece que el endotelio procede de la transformación directa del mesodermo intraembrionario. Esta teoría es la más aceptada, y considera que el mesenquima puede transformarse en endotelio si las condiciones ambientales lo determinan.

2.- Ultraestructura de los componentes vasculares.

Al estudio ultraestructural de los capilares<sup>312,326,327,503,789,948</sup>, arteriolas<sup>312,326,537,958</sup> y arterias de mediano y gran calibre<sup>958</sup>, han estado dedicados numerosos trabajos. Desde el punto de vista del diagnóstico tumoral interesan fundamentalmente las características ultraestructurales de las células endoteliales y de los pericitos.

a.- Células endoteliales.

- Rasgos morfológicos generales.

Las células endoteliales tienen forma alargada tanto en los cortes transversales como longitudinales, poseyendo por tanto una configuración aplanada " en losa " con superposición de los extremos de las

células vecinas. Los núcleos son fusiformes, con grumos de heterocromatina adosados a la membrana nuclear interna y nucleolos poco prominentes. El número de organelas es moderado, observándose mitocondrias, lisosomas, ocasionales cuerpos multivesiculares, y escaso número de cisternas del RER en el citoplasma perinuclear. Los rasgos ultraestructurales más destacados en las células endoteliales son: los cuerpos de Weibel-Palade, las uniones intercelulares, la abundancia de filamentos citoplásmicos, vesículas de pinocitosis y la presencia de lámina basal en la superficie no luminal de la célula.

- Cuerpos de Weibel-Palade.

Weibel y Palade ( 1964 )<sup>1222</sup> describieron, en el endotelio de las arterias pulmonares de la rata, unas formaciones cilíndricas, de localización citoplásmica, limitadas por una membrana, y con un contenido denso constituido por microtúbulos orientados paralelamente al eje mayor de la formación cilíndrica. La longitud puede alcanzar hasta 0,6 micras, y el diámetro transversal oscila entre 0,07 y 0,3 micras. Los microtúbulos tienen un diámetro transversal de 200 - 250 Å. Con posterioridad a la descripción original, los cuerpos de Weibel-Palade han sido observados en todos los endotelios sanguíneos<sup>152,405,611</sup> y linfáticos<sup>1130</sup>; habiéndose también referidos en los pericitos<sup>1075,1276</sup>, y en la luz vascular<sup>569</sup>. Por todo ello, constituyen un buen marcador morfológico para las células endoteliales. El origen de esta organela citoplásmica es desconocido; si bien, algunos autores han sugerido que se originan en el aparato de Golgi<sup>1022</sup>.

- Uniones intercelulares.

Las células endoteliales son las células mesenquimales con mayor riqueza de uniones intercelulares. La nomenclatura en este campo

es un tanto confusa, por ello se expondrá brevemente la clasificación y el concepto de las distintas uniones intercelulares, tal y como se han utilizado a lo largo de este trabajo.

Fueron Farquhar y Palade ( 1963 )<sup>308</sup> los primeros en sistematizar el problema de las uniones intercelulares, utilizando para ello el epitelio intestinal de la rata. Distinguieron tres tipos básicos de uniones: " zonula occludens ", " zonula adherens ", y " macula adherens ". Las zó-nulas eran semejantes a cinturones que rodeaban toda la célula; las mácu-las comprendían solamente pequeñas áreas de la superficie celular. A la sucesión espacial de estos tres tipos de uniones se la denominó " comple-jo de unión ". Se interpretó que en las zonula occludens existía una in-terrupción del espacio extracelular, por fusión de las capas externas de las membranas celulares vecinas. El término desmosoma, se utilizó funda-mentalmente para las uniones de tipo adherens, y presentan las siguien-tes característcicas ultraestructurales: típicas densificaciones en la proximidad de la capa interna de la membrana celular ( " placa de unión"), una línea densa intermedia en el hiato intercelular, y confluencia de tonofilamentos hacia las placas de unión.

Pronto surgieron modificaciones a esta concepción, que podemos con-siderar clásica ( obtenida con técnicas de tinción basadas en el osmio, uranilo y plomo ). Utilizando metales pesados, como el lantano, se obser-vó<sup>941</sup> que en algunas uniones de tipo occludens no existía interrupción del espacio extracelular, ya que el lantano permeabilizaba la hendidura intercelular; de ahí que Revel ( 1967 )<sup>941</sup> describiera las " gap junc-tions " o " uniones de hendidura ", también conocidas como " nexus "

( Dewey, 1962<sup>244-246</sup> ) debido a que cumplen una misión fisiológica de unión, de intercomunicación intercelular, y no de interrupción del espacio extracelular. El concepto de " occludens " sigue manteniéndose; existen auténticas uniones oclusivas que no son permeables al iantano, y que por estudios de criofractura y réplicas sombreadas, se sabe que aunque no hay fusión real de las capas externas de las membranas celulares si existen fusiones lineales ramificadas, constituidas por proteínas estructurales comunes a ambas membranas celulares ( " hebras de cierre " ).

Como resumen se presenta una clasificación morfológico-funcional de las uniones intercelulares, así como la sinonimia más utilizada<sup>244-246</sup>, 308,370,759,852,941,956 :

Zonula occludens:

- . impermeables, oclusivas propiamente dichas, unión estrecha, ( " tight junction " ).
- . de comunicación o intercambio, uniones de hendidura, " nexus", ( " gap junction " ).

Zonula adherens.

- . desmosoma en banda.

Macula adherens.

- . desmosoma puntiforme.

Considerando exclusivamente al endotelio, los tipos de unión que exhiben con mayor frecuencia son: zonula occludens ( de los dos tipos, impermeables y de comunicación )<sup>106,124,125,852</sup>; y uniones de tipo " adherens ", pero en general se trata de desmosomas pobremente desarrollados, sin haces de tonofilamentos asociados.

Además de las uniones intercelulares, el endotelio muestra otro tipo

de unión, conocida como heterodesmosoma<sup>86</sup> ( unión entre célula y estructura no celular ) o hemidesmosoma.

- Filamentos citoplásmicos.

Distribuida por todo el citoplasma existe una fina red filamentosa, que de modo focal constituye haces entrecruzados o paralelos en disposición perinuclear. Aunque, como se precisó en la discusión general sobre el citoesqueleto, los filamentos citoplásmicos son estructuras universales, presentes en todos los tipos celulares, en las células endoteliales alcanzan un gran desarrollo.

Se observan fundamentalmente filamentos finos de 50 - 60 Å, compuestos de actina. La propiedad contráctil de las células endoteliales fue demostrada experimentalmente por Majno ( 1969 )<sup>709</sup>. Con técnicas de inmunofluorescencia, usando anticuerpos anti-actinmiosina se ha comprobado la presencia de estas proteínas en el endotelio<sup>78-81,649-651</sup>. Le Beux ( 1977 )<sup>649</sup> demostró la capacidad de los filamentos finos endoteliales de fijar la meromiosina pesada, afinidad típica de la actina. Además de los filamentos finos de actina, se acepta que deben existir filamentos gruesos de miosina, aunque en escasa cantidad. También están presentes los filamentos intermedios de 100 Å.

- Especializaciones de la superficie celular.

Por su gran desarrollo, tres especializaciones de superficie merecen una mención especial: microvellosidades y filopodia; vesículas de pinocitosis; y la lámina basal.

La membrana celular endotelial, en contacto con la luz vascular, muestra ocasionales prolongaciones cilíndricas cortas ( microvellosidades ), o mas gruesas constituyendo procesos pseudopódicos ( filopodia ).

Tanto en la superficie luminal como en la basal se constituyen numerosas " caveolae " o vesículas de pinocitosis, a modo de invaginaciones de la membrana celular, que tienen un tamaño uniforme y se disponen de modo seriado. Los morfólogos<sup>124,125,562,563</sup> piensan que las vesículas de pinocitosis representan un mecanismo de transporte. Pero los fisiólogos, por otra parte, han desarrollado modelos según los cuales el transporte se haría a través de poros ideales, pequeños ( 45 Å ) y grandes ( 400 - 700 Å ). Los estudios con marcadores de alta densidad electrónica ( peroxidasa<sup>562,563</sup>, ferritina<sup>124,125</sup> ) han demostrado que estos materiales pasan a través de las uniones intercelulares y de las " caveolae " .

El cilindro hueco formado por las células endoteliales está rodeado por una vaina granulofibrilar continua constituida por la lámina basal. El grosor es variable, entre 300 y 1000 Å, existiendo ocasionalmente imágenes de duplicación y estratificación de la lámina basal.

Finalmente, hay que señalar que las células endoteliales poseen dos marcadores bastante específicos; uno de carácter morfológico, representado por los cuerpos de Weibel-Palade; y el otro, el Factor VIII, que puede ser demostrado ultraestructuralmente utilizando anticuerpos anti-Factor VIII marcados con ferritina<sup>894</sup>.

#### b.- Pericitos.

Las células endoteliales de los capilares más finos están en contacto directo con la lámina basal, y ésta con las fibras del tejido conectivo. Pero la mayoría de los capilares están rodeados por las células de Rouget o pericitos de Zimmerman<sup>106,349</sup>.

Existen varias descripciones ultraestructurales de los pericitos<sup>47,326,327,349,708,797,947,948,1223</sup>. En todas ellas se coincide con nuestras obser-

vaciones personales. Se trata de células con rasgos comunes a las células endoteliales y a las células del músculo liso.

Prácticamente todo lo dicho para las células endoteliales es aplicable a los pericitos. Si bien, hay varias diferencias importantes: el pericito no establece contacto con las luces vasculares; los cuerpos de Weibel-Palade son excepcionales<sup>1276</sup>; la densidad de filamentos citoplásmicos es mayor y presentan cuerpos densos; la lámina basal rodea al pericito por completo; y no se observan las proyecciones celulares mencionadas en las células endoteliales.

Su semejanza con el músculo liso reside en la morfología celular, en la presencia de cuerpos densos y de las placas densas o de unión de los filamentos citoplásmicos a la membrana celular. Los tres tipos celulares: endotelio, pericito y músculo liso, son ricos en vesículas de pinocitosis.

#### c.- Músculo liso.

Las arteriolas y vasos sanguíneos de mayor calibre están rodeados por una o más capas de células musculares lisas; éstas muestran las características ultraestructurales descritas detalladamente en el apartado de discusión correspondiente a los tumores del músculo liso.

#### 3.- Tipos de capilares sanguíneos.

En primer lugar, hay que distinguir entre capilares y sinusoides. Estos últimos son canales vasculares de calibre relativamente grande, de contorno irregular, y con una envoltura conectiva, entre la lámina basal y el parénquima del órgano, muy tenue.

Los capilares pueden ser continuos o fenestrados. Estos muestran poros que atraviesan todo el grosor del citoplasma. Ejemplo de capilares continuos son los del músculo liso y esquelético. Capilares fenestrados están presentes en el riñón, glándulas endocrinas, y lámina propia intestinal.

Los sinusoides pueden ser continuos y discontinuos, estos presentan espacios amplios sin contactos interendoteliales

#### 4.- Anastomosis arteriovenosas. Glomus neurovascular.

En muchas partes del organismo, las ramificaciones terminales de las arterias se conectan con las venas no sólo a través de los capilares, sino por medio de anastomosis arteriovenosas directas<sup>106,465</sup>.

Además de esas comunicaciones directas, existen formas especiales de anastomosis arteriovenosas conocidas como glomus neurovasculares<sup>734</sup>, u órganos de Hoyer-Grosser. Estas anastomosis especiales se encuentran fundamentalmente en: lecho ungueal, pulpejos de los dedos de las manos y de los pies, y en las orejas. Están constituidas por una arteriola aferente, un canal intermediario o canal de Suquet-Hoyer, y una gran vena eferente.

El estudio ultraestructural de los órganos de Hoyer-Grosser<sup>435</sup> ha demostrado los siguientes hechos:

- La arteriola aferente pierde la lámina elástica interna al penetrar en el glomus.
- El canal de Suquet-Hoyer está tapizado por endotelio rico en cuerpos de Weibel-Palade, presenta una lámina basal bien definida, y está rodeado por " células epitelioides " con todas las características ultraestructurales del músculo liso.
- Se han descrito fibras amielínicas entre las células epitelioides.

#### B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de los vasos sanguíneos.

##### 1.- Tumores benignos de los vasos sanguíneos.<sup>285,290</sup>

Conocidos genericamente como hemangiomas, consisten en proliferaciones, pobremente circunscritas, no encapsuladas, de canales vasculares de diverso

tipo. Al igual que ocurre con otros tumores benignos, la distinción entre neoplasia, hamartoma y lesión reactiva es a veces difícil. Se distinguen varias entidades tumorales según la estructura, localización y naturaleza de los elementos celulares proliferantes. De acuerdo con la estructura de los canales vasculares se distinguen los siguientes tipos de hemangiomas: capilar, cavernoso, racemoso y hemangioendotelioma benigno. Por su localización merece mención especial el hemangioma intramuscular<sup>24</sup>, el cual tiene carácter infiltrante y puede estar compuesto por varios de los patrones antes mencionados. Por otra parte, existen hemangiomatosis sistémicas, afectando a uno o varios órganos ( enfermedad de Rendu-Osler-Weber, enfermedad de Sturge-Weber, enfermedad de Hippel-Lindau, y los síndromes de Bourneville y de Mafucci ), o asociados a fistulas arteriovenosas.

Por la naturaleza de los elementos celulares proliferantes hay que distinguir tres entidades tumorales adicionales: hemangiopericitoma, tumor glómico, y angiomoma; este último ya fue revisado con los tumores del músculo liso.

El hemangiopericitoma fue descrito inicialmente por Stout ( 1942 )<sup>1097</sup> como una neoplasia originada en los pericitos de Zimmerman. Posteriormente, Stout le dedicó varios trabajos, lo que junto a amplias revisiones aparecidas en la literatura<sup>57,295,511,567,757,1104,1108</sup>, contribuyeron a delimitar los criterios histológicos y biológicos del tumor. Desde el punto de vista de la microscopía óptica el hemangiopericitoma muestra un patrón sólido, con múltiples vasos de aspecto capilar finamente arborizados ( " en asta de ciervo " ), rodeados por masas o sábanas de células de aspecto uniforme, las cuales están rodeadas individualmente por una vaina de reticulina.

Los tumores glómicos ( glomangiomas )<sup>45,734</sup> eran conocidos desde hacía muchos años como " tubérculos cutáneos dolorosos " y " peritelomas ". En

1924 Masson<sup>734</sup> ligó su histogénesis a un tipo especial de anastomosis arteriovenosas a las que denominó "glomus neurovasculares", de ahí la introducción del término tumor glómico o angioneuromioma arterial realizada por Masson. Este admirable morfológico reconoció además dos patrones diferentes: compacto o epiteliode, y angiomatoso o telangiectásico. El término glomangioma introducido por Bailey ( 1935 )<sup>59</sup>, es aplicado por algunos autores a la forma cavernosa o telangiectásica. El interés de este tumor radica fundamentalmente en la histogénesis de las " células epitelioides ".

#### 2.- Hemangioendotelium intravascular vegetante de Masson.

Masson ( 1923 )<sup>731,734</sup> describió proliferaciones endoteliales vegetantes en el interior de vasos hemorroidales infectados; a esta lesión la denominó " hemangiendotelium intravascular vegetante ", pensando desde el primer momento que se trataba de lesiones de carácter reactivo.

Henschen ( 1932 )<sup>734</sup> encontró dicha lesión no solo en hemorroides, sino en vasos trombosados y lesiones cavernosas de multitud de órganos.

Esta entidad patológica fue prácticamente olvidada en la práctica diagnóstica durante varios decenios. En la última década aparecieron una serie de términos en la literatura anglosajona, como el de pseudoangiosarcoma, para describir lesiones de aspecto microscópico preocupante, pero de evolución benigna. En publicaciones recientes se presentan varias series amplias<sup>626,962,991</sup>, redescubriendo los hallazgos primitivos de Masson y Henschen.

Lesiones afines a esta entidad han sido publicadas con otros nombres: hiperplasia endotelial papilar intravascular<sup>184</sup>, proliferación vascular atípica intravenosa<sup>962</sup>, y proliferaciones endoteliales intravasculares<sup>203</sup>.

3.- Tumores malignos de los vasos sanguíneos<sup>285,290,1098</sup>

Se reconocen dos tipos básicos, el hemangioendoteliooma maligno o angiosarcoma y el hemangiopericitoma maligno.

El angiosarcoma es un tumor poco frecuente. Está constituido por canales vasculares tapizados por células endoteliales atípicas que de modo focal crecen formando yemas sólidas intravasculares. Las localizaciones más frecuentes son: mama<sup>1082</sup>, piel y tejido subcutáneo<sup>933,963,1250,1251</sup>, hueso<sup>255,1193</sup>, partes blandas profundas y vísceras<sup>5,51</sup>.

En ocasiones, el diagnóstico diferencial es difícil, debiendo establecerse con las siguientes entidades<sup>963,1251</sup>:

- Sarcoma de Kaposi.
- Endoteliomatosis sistémica de Tappeiner-Pfleger.
- Hemangioendoteliooma intravascular vegetante de Masson.
- Angiomatosis inflamatorias.
- Granuloma piogénico atípico.
- Granuloma piogénico intravascular.
- Granuloma piogénico con múltiples satélites.
- Enfermedad de Kimura.
- Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.

Dabska ( 1969 )<sup>214</sup> describió el " angioendoteliooma papilar intravascular maligno ", como una entidad diferente al hemangioendoteliooma intravascular vegetante de Masson; aquél por su potencial maligno debe ser considerado un tipo especial de angiosarcoma. Todos estos aspectos han sido recientemente revisados por Rosai ( 1979 )<sup>964</sup>.

En cuanto al hemangiopericitoma maligno hay que señalar, que la conducta biológica de los hemangiopericitomas en general es impredecible. En algunas series<sup>295</sup> el 15% de los casos metastatizó, siendo la supervivencia

a los 10 años del 70%. En otras series<sup>757</sup>, la supervivencia es menor, solamente el 40% vive a los cinco años del diagnóstico. Se han utilizado varios criterios morfológicos para distinguir los benignos de los malignos, los más útiles son: tamaño, celularidad, mitosis, y necrosis.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

1.- Tumores benignos de los vasos sanguíneos.

a.- Hemangiomas.

Debido a la escasa dificultad diagnóstica existente con la microscopía óptica, no ha recibido gran atención de los patólogos ultraestructurales. Solo hay algunas publicaciones que tratan el problema de un modo superficial, o de modo conjunto con otros tumores mesenquimales benignos formadores de estructuras canaliculares<sup>716,1075,1148,1213</sup>. La variedad conocida como hemangiendoteloma benigno ha sido estudiado ultraestructuralmente en su localización hepática<sup>60,315</sup>.

Aquí se presentan los hallazgos referentes a seis casos ( 3 hemangiomas capilares, 1 hemangioma cavernoso, 1 hemangioma intramuscular, y 1 granuloma piogénico ). En todos ellos el patrón era muy organoide, de modo que los canales vasculares presentaban células endoteliales, lámina basal y pericitos. Las células endoteliales eran prácticamente indistinguibles de las normales, y presentaban todos sus atributos ultraestructurales: cuerpos de Weibel-Palade, filamentos citoplásmicos, vesículas de pinocitosis, y uniones intercelulares de tipo ocludens y desmosomas primitivos. Los pericitos también recapitulaban las características morfológicas de sus contrapartidas normales.

Nuestros hallazgos son superponibles a los previamente publicados, fundamentalmente a los de Waldo ( 1977 )<sup>1213</sup> y Taxy ( 1979 )<sup>1148</sup>.

Los hemangiomas, por tanto, son el resultado de la proliferación de estructuras vasculares ( endotelio, pericitos, lámina basal ), y no de un tipo celular.

b.- Hemangiopericitoma benigno.

Los estudios ultraestructurales del hemangiopericitoma han estado orientados a la identificación histogenética de la célula tumoral. Para ello se han buscado en ellas los caracteres morfológicos de los pericitos, y se ha examinado la disposición arquitectural de las células tumorales.

Diversos autores han estudiado los hemangiopericitomas con la ayuda del microscopio electrónico<sup>75,264,457,567,625,791,800,901,922,931,943,1041,1213</sup>. El trabajo mas detallado y amplio es el de Battifora ( 1973 )<sup>75</sup> sobre 5 casos. Este autor precisó que se observaban canales endoteliales y elementos celulares intersticiales de hábito pericitario, semejantes a fibroblastos, y finalmente células con características intermedias entre las células endoteliales y los pericitos.

En todos los trabajos, y en los 5 casos aquí presentados se observó de modo constante una disposición perivascular de las células tumorales. Excepto en las primeras publicaciones<sup>800,922</sup>, todos los autores encuentran lámina basal asociada, al menos focalmente, a las células tumorales. Asimismo se insiste en la gran riqueza de filamentos citoplásmicos, y en la asociación focal de estos a típicos cuerpos densos. También se menciona repetidamente la presencia de numerosas vesículas de pinocitosis y de uniones intercelulares.

Como se puede observar en la tabla resumen de los hallazgos ultraestructurales de nuestros 5 hemangiopericitomas, no todos los criterios morfológicos estaban siempre presentes. Si bien los filamentos citoplásmicos fueron siempre prominentes, los cuerpos densos solo se encontraron en 2 casos.

Las vesículas de pinocitosis fueron un hecho constante, así como el desarrollo focal de la lámina basal.

En ninguno de nuestros casos, ni en los publicados en la literatura, se han observado cuerpos de Weibel-Palade en las células tumorales. Como se indicó en las generalidades ultraestructurales de las células endoteliales y de los pericitos, los cuerpos de Weibel-Palade han sido descritos en ambos tipos celulares; si bien, en los pericitos son excepcionales<sup>1276</sup>.

Está bien establecido que el hemangiopericitoma es un tumor de estirpe vascular, cuyas células mimetizan a los pericitos tanto citológica como arquitecturalmente. No obstante, todavía no existe una interpretación universalmente aceptada de la morfogénesis del tumor; ¿ se trata de una proliferación neoplásica de los pericitos ?, o es un tumor básicamente endotelial con excesiva producción de pericitos. De hecho, aun no es bien conocido si los pericitos proceden de las células endoteliales, o si son una adaptación de las células mesenquimales a los canales vasculares.

#### c.- Tumor glómico. Glomangioma.

En los cinco casos aquí presentados y en los aisladamente estudiados por otros autores<sup>433,475,791,1142,1176,1203,1213</sup> se identifican las células tumorales ( " células epitelioides " perivasculares ) como células musculares lisas modificadas, al igual que ha sido demostrado ultraestructuralmente en los glomus neurovasculares<sup>435</sup>.

En todos los casos, los rasgos del músculo liso están presentes de modo difuso y bien diferenciados: filamentos citoplásmicos, cuerpos densos, vesículas de pinocitosis, placas densas, y lámina basal.

#### 2.- Hemangioendoteloma intravascular vegetante de Masson.

Esta lesión es de carácter reactivo-hiperplásico. Su interés fundamental reside en que a veces se confunde con tumores vasculares malignos, de ahí

el término de " pseudoangiosarcoma " que a veces se le ha aplicado. Por otra parte, el patrón papilar y epitelioides que a veces presenta puede inducir a confusión con tumores epiteliales; por ello el demostrar el carácter endotelial de la lesión puede tener interés práctico.

Solo recientemente se ha prestado atención a esta lesión desde el punto de vista práctico; esto justifica que sólo se haya encontrado una publicación en relación con los aspectos ultraestructurales del hemangioma intravascular vegetante de Masson o hiperplasia endotelial papilar intravascular<sup>618</sup>. Kreutner ( 1978 )<sup>618</sup> encuentra canales vasculares y estructuras papilares en cuya constitución intervienen células endoteliales, pericitos y células mesenquimales.

En los cuatro casos examinados personalmente con el microscopio electrónico, se determinó que la célula responsable de la lesión es la célula endotelial, mostrando todos sus atributos ultraestructurales: cuerpos de Weibel-Palade, filamentos citoplásmicos ( especialmente abundantes en las formas epitelioides ), uniones de tipo ocludens y adherens, vesículas de pinocitosis, y formación de lámina basal. De modo ocasional, algunas células presentaron cuerpos densos asociados a los filamentos citoplásmicos, recordando a los pericitos. Los ejes papilares y el estroma intercanalicular muestran una estructura variable, existiendo áreas granulo-fibrilares y masas de fibrina en distintos estadios de transformación, con presencia de fibras colágenas en algunas zonas. Todo ello parece indicar que el estroma de la lesión está condicionado por la organización de un trombo, que posterior o coetáneamente es permeabilizado y poblado por yemas y canales endoteliales.

### 3.- Tumores malignos de los vasos sanguíneos.

#### a.- Hemangioendelioma maligno. Angiosarcoma.

De los trabajos ultraestructurales publicados sobre el angiosarcoma<sup>466</sup>,

963,1038,1065,1079,1213, los de Waldo ( 1977 )<sup>1213</sup> y de Rosai ( 1976 )<sup>963</sup> son los más completos. En ellos se insiste en el origen endotelial del angiosarcoma, y se alude a la presencia casi constante de pericitos acompañando a los canales vasculares.

A los rasgos ultraestructurales característicos de las células endoteliales: cuerpos de Weibel-Palade, filamentos citoplásmicos, uniones intercelulares, vesículas de pinocitosis, y lámina basal, Rosai ( 1976 )<sup>963</sup> añade un hecho bastante típico, la presencia de luces intracelulares de pared lisa. Tanto Wilson-Jones ( 1976 )<sup>1251</sup> como Rosai ( 1976 )<sup>963</sup> describieron con microscopía óptica la presencia de vacuolas claras intracitoplásmicas en las yemas y canales endoteliales de los angiosarcomas. La confirmación ultraestructural de que no se trata de un artefacto, hizo que Rosai otorgara gran valor diagnóstico a estas vacuolas. Sin embargo, como se expondrá en el apartado de disociaciones diagnósticas, hemos observado un caso considerado con microscopía óptica como compatible con angiosarcoma, que a pesar de mostrar las típicas vacuolas intracitoplásmicas, fue diagnosticado de carcinoma epidermoide después del estudio ultraestructural.

En los seis casos de angiosarcoma examinados en este trabajo no existió problema alguno para establecer el diagnóstico con microscopía óptica, salvo en un caso de un tumor fusocelular diagnosticado previamente de leiomioma. Es decir, 5 de los 6 casos presentaron el típico patrón canalículo-papilar. A pesar de esta buena diferenciación estructural, típicos cuerpos de Weibel-Palade solo se observaron en tres casos, siendo bastante conspicuos el resto de los atributos endoteliales.

#### b.- Hemangiopericitoma maligno.

Hemos considerado en este apartado un caso de hemangiopericitoma recidivante de antebrazo, con gran destrucción de los tejidos vecinos, evi-

dencia de crecimiento infiltrante y alto índice mitótico.

Dos estudios ultraestructurales del hemangiopericitoma maligno han sido publicados<sup>75,829</sup>. En ambos casos, las células tumorales tenían los rasgos pericitarios; si bien, la densidad de filamentos citoplásmicos era menor, y la lámina basal estaba poco desarrollada. En nuestro caso, se observó una transición entre pericitos bien diferenciados, células con disminución del número de filamentos y sin lámina basal, y finalmente células intersticiales fusiformes sin lámina basal, escasas vesículas de pinocitosis y ausencia prácticamente de filamentos. A pesar de esta desdiferenciación progresiva, a medida que las células se alejan del vaso, la forma y caracteres nucleares y citoplásmicos son semejantes a los de los pericitos.

V.- TUMORES DE LOS VASOS LINFATICOS.

A.- Características ultraestructurales de los vasos linfáticos.

- 1.- Capilares linfáticos.
- 2.- Vasos linfáticos mayores.

B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de los vasos linfáticos.

- 1.- Tumores benignos.
- 2.- Tumores malignos.

C.- Comparación de nuestros hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

- 1.- Tumores benignos.
  - a.- Linfangioma.
  - b.- Linfangioma y linfangiomatosis.
- 2.- Tumores malignos.
  - a.- Linfangiosarcoma.

A.- Características ultraestructurales de los vasos linfáticos.

1.- Capilares linfáticos.

La ultraestructura del capilar linfático<sup>106,355,646,648</sup> difiere de la del capilar sanguíneo en ciertos detalles menores. El endotelio linfático es más aplanado; y aunque muestra el mismo tipo de uniones intercelulares que el endotelio de los vasos sanguíneos, deja amplias hendidas en las que no se produce un contacto intercelular íntimo. Las luces son desproporcionadamente amplias en relación con el grosor de la pared. El contenido de la luz no presenta hematíes; mostrando en cambio ocasionales linfocitos y leucocitos polimorfonucleares.

Al igual que el endotelio de los vasos sanguíneos, el endotelio linfático muestra ocasionales cuerpos de Weibel-Palade<sup>1130</sup>. Los filamentos citoplásmicos y las vesículas de pinocitosis son menos prominentes. La lámina basal es discontinua, faltando en amplias áreas de la superficie basal endotelial. Leak ( 1966, 1968 )<sup>646,648</sup> describió fibras semejantes a las de reticulina en contacto directo con la superficie basal endotelial; a dichas fibras se las conoce como " fibras de anclaje de los linfáticos ". Los capilares linfáticos carecen de pericitos.

2.- Vasos linfáticos mayores.

En ellos aparecen células musculares lisas alrededor del endotelio y de la lámina basal. El número de capas aumenta con el grosor del vaso, existiendo al menos tres capas en los vasos linfáticos de diámetro superior a 0,2 mm. . Por otra parte, en los vasos linfáticos de gran calibre aparecen válvulas lumbales en la dirección del flujo linfático.

B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de los vasos linfáticos.

1.- Tumores benignos.

a.- Linfangioma.

Al igual que en los hemangiomas se trata posiblemente de lesiones hamartomatosas o malformativas en vez de auténticas neoplasias. Se distinguen tres variedades: capilar, cavernoso y quístico ( hígroma ), según el calibre de los vasos que componen la lesión.

b.- Linfangiomioma.

Consiste en una proliferación de fibras musculares lisas alrededor de canales vasculares linfáticos. Se encuentran fundamentalmente en mediastino y retroperitoneo, en relación con el conducto torácico y sus ramas tributarias.

En 1955 Enterline<sup>276</sup> utilizó el término de " linfangiopericitoma " como ya había sido sugerido por Stout. Posteriormente Cornog y Enterline ( 1966 )<sup>191</sup> introdujeron la denominación " linfangiomioma " como más apropiada para describir la lesión. El concepto se ha ampliado con la descripción de casos con nódulos múltiples o con afectación pulmonar en adición a las localizaciones mediastínicas y retroperitoneal; para estos casos se ha utilizado el término " linfangiomatosis ".

c.- Linfangiomatosis sistémica.

En esta condición existen múltiples lesiones o proliferaciones mal definidas de estructuras linfangiomatosas asociadas a hipertrofias o deformidades de determinadas zonas del organismo.

2.- Tumores malignos de los vasos linfáticos.

a.- Linfangiosarcoma.

El linfangiosarcoma originado en un miembro con linfedema crónico

postmastectomía fue descrito por Stewart y Treves en 1948<sup>1088</sup>. Revisiones posteriores<sup>1251,1263</sup> han llegado a coleccionar datos acerca de 223 casos, de ellos 197 asociados a linfedema postmastectomía y 26 asociados a edemas de las extremidades por causas congénitas<sup>62</sup> o adquiridas<sup>442</sup>.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

1.- Tumores benignos de los vasos linfáticos.

a.- Linfangioma.

Este tumor ha sido estudiado raramente desde el punto de vista ultraestructural<sup>274,716</sup>. En nuestra casística se han incluido tres casos de linfangioma cavernoso. Todos ellos presentan las características morfológicas generales señaladas en la revisión de la ultraestructura de los capilares linfáticos<sup>106,355,646,648</sup>. Estos rasgos morfológicos son: células endoteliales aplanadas, moderada riqueza de filamentos citoplásmicos y de vesículas de pinocitosis, cuerpos de Weibel-Palade, desarrollo focal de la lámina basal, y presencia de las fibrillas de anclaje de las células endoteliales. A estos datos hay que añadir la ausencia o escaso desarrollo de los elementos pericitarios.

b y c.- Linfangioma y linfangiomatosis.

Diversos estudios ultraestructurales han confirmado la naturaleza linfática de los canales vasculares, y características del músculo liso en las células proliferantes perivasculares<sup>72,1202,1260</sup>.

2.- Tumores malignos de los vasos linfáticos.

a.- Linfangiosarcoma.

El estudio ultraestructural de esta entidad ha sido efectuado en casos de linfedema crónico postmastectomía<sup>363,584,743,1042,1178</sup>, linfedema

crónico post limpieza ganglionar radical y radioterapia ( en un caso de melanoma metastásico )<sup>442</sup>, y en dos casos asociados a linfedema congénito<sup>259,767</sup>.

En todos ellos se ha evidenciado el carácter endotelial de la lesión, si bien no se ha podido precisar con exactitud el origen linfático o sanguíneo de dicho endotelio. Esto descarta teorías aceptadas hasta tiempos recientes, según las cuales la entidad correspondería a carcinomas modificados por la terapéutica y el edema<sup>630,719,845</sup>.

No se pudo incluir ningún ejemplo de linfangiosarcoma en nuestra casística ultraestructural.

**VI.- TUMORES DEL TEJIDO SINOVIAL.**

**A.- Datos generales básicos sobre el tejido sinovial.**

**1.- Desarrollo de la cavidad articular.**

**2.- Estructura de la membrana sinovial.**

**3.- Ultraestructura de los tipos celulares de la capa íntima de la membrana sinovial.**

**B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores sinoviales.**

**C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.**

A.- Datos generales básicos sobre el tejido sinovial.

El tejido sinovial reviste toda la articulación excepto a nivel de los cartílagos articulares. Se distingue, por una parte, la membrana sinovial; y en segundo lugar, el tejido subsinovial. La membrana sinovial se compone de varias capas celulares y finos capilares, dicha membrana está en contacto con el líquido sinovial. El tejido subsinovial, consiste en un tejido conectivo laxo que separa la membrana sinovial de la cápsula articular<sup>106,465</sup>.

1.- Desarrollo de la cavidad articular<sup>467</sup>.

A continuación de la formación de los moldes cartilaginosos, se constituye una fina banda transversal de mesenquima que forma las " interzonas " a nivel de las futuras cavidades articulares. En el centro de las interzonas solo se observan células mesenquimales aplanadas, acompañadas de una fina red capilar. Los extremos de las interzonas son triangulares, se continúan con el pericondrio, y son más ricamente celulares.

La formación de la " hendidura articular primitiva " tiene lugar por un proceso de degeneración fisiológica de las células mesenquimales y endoteliales de la interzona<sup>673,674,783</sup>. Las células de las partes laterales de las interzonas son las que realmente dan lugar a las distintas capas y células del tejido sinovial.

2.- Estructura de la membrana sinovial.

Se reconocen dos capas en la membrana sinovial: a) la capa interna o capa íntima, en contacto directo con el líquido sinovial; y, b) la capa externa o capa fibrosa. Según la constitución de esta capa fibrosa se distinguen clásicamente tres tipos de membranas sinoviales: fibrosa, areolar y adiposa<sup>465</sup>.

La capa íntima de la membrana sinovial está constituida por 1 a 4 filas de células de aspecto " epitelial ". Desde los estudios de Barlard ( 1962 )<sup>69</sup> se reconocen dos tipos celulares: el tipo A, o célula de hábito histiocitario y macrofágico; y el tipo B, o célula de hábito fibroblástico.

### 3.- Ultraestructura de los tipos celulares de la capa íntima de la membrana sinovial.

Las células A de la membrana sinovial son las que forman de modo fundamental la superficie luminal de la misma y están en contacto directo con el líquido sinovial. La superficie luminal de estas células emite algunas microvellosidades cortas; las superficies laterales se interdigitan laxamente con las vecinas; la superficie basal muestra profundas invaginaciones, y de modo focal se acompañan de lámina basal. Tanto en la superficie luminal como en la basal se observan frecuentes vesículas de pinocitosis. No se han descrito uniones intercelulares en las membranas sinoviales humanas normales<sup>69,199</sup>, observándose sin embargo en ciertos animales y en condiciones patológicas de la sinovial humana<sup>402,403,405,406,1268</sup>. Ghadially ( 1978 )<sup>406</sup> piensa que en condiciones normales, las células A de la íntima sinovial están muy separadas, de ahí la rareza de las uniones intercelulares; en cambio, en ciertas condiciones patológicas en las que existe hiperplasia de las células luminales, éstas se juntan entre sí y se constituyen desmosomas.

Las células A tienen rasgos citoplásmicos histiocitarios: abundantes complejos de Golgi, frecuentes vacuolas y numerosos lisosomas primarios y secundarios, por otra parte el RER es escaso o ausente. El tipo celular A es el más frecuente y parece jugar un importante papel en la síntesis de ácido hialurónico.

Las células B<sup>673,674</sup> tienen hábito fibroblástico, con gran riqueza del RER y frecuentes gránulos densos semejantes a gránulos secretorios. Pre-

sentan ocasionales uniones intercelulares de tipo adherens y occludens. De modo focal forman lámina basal, y ocasionalmente se interponen entre las células A y entran en contacto con el líquido sinovial. A este tipo celular se le relaciona con la síntesis de material polipeptídico, probablemente las proteínas unidas al ácido hialurónico en el líquido sinovial.

#### B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores sinoviales.

La primera descripción de un sarcoma aparentemente originado en la membrana sinovial se debe a Simon ( 1865 )<sup>459-461</sup>. Sin embargo, fue Sabrazés ( 1934 )<sup>459-461</sup> el primero en utilizar el término de sarcoma sinovial. King ( 1952 )<sup>595</sup> dedujo de estudios embriológicos, anatómicos, histológicos e histoquímicos que tumores de estructura semejante se originaban en fascias, tendones, vainas tendinosas y bolsas sinoviales.

En la clasificación de la OMS<sup>290</sup> se consideran tres tipos diferentes de sarcomas sinoviales: bifásico ( mezcla de componentes fusocelular y epitelioide ), y monofásicos fusocelular y epitelioide. Los criterios diagnósticos con microscopía óptica han sido revisados repetidamente<sup>135,290,753,1266</sup>.

En las correlaciones clinicopatológicas efectuadas en las grandes series<sup>135,454,460,461,753,784,856</sup>, se observó que había ciertas variedades de buen pronóstico, como el " sarcoma epitelioide "<sup>292</sup>, el " sarcoma de células claras "<sup>281</sup>, y el "sarcoma cordoide"<sup>637,1228</sup>. Estas entidades tumorales son consideradas limfótrofes con el sarcoma sinovial por algunos autores; mientras que otros las consideran dentro del grupo de tumores de histogénesis incierta.

Una serie de autores propusieron<sup>460,461,595,753,856</sup> que el nombre de sarcoma sinovial no es debido a que el tumor se origine en la membrana sino-

vial, sino que implica que las células tumorales son células de estirpe mesenquimal que dan lugar a patrones que mimetizan a la membrana sinovial de las articulaciones. El hecho de que el tejido sinovial y los sarcomas sinoviales se originen del mesenquima es bien aceptado, tanto por los estudios embriológicos antes mencionados, como por los datos obtenidos en cultivos de tejidos<sup>804</sup>.

Todo lo dicho se refiere a tumores sinoviales malignos; la existencia de sinoviomas benignos es muy discutida. Las sinovitis nodulares y el tumor de células gigantes de las vainas tendinosas se consideren lesiones de carácter reactivo no neoplásico.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Los datos obtenidos en los estudios ultraestructurales de los sinoviosarcomas<sup>252,325,381,426,601,624,691,729,834,841,975</sup> demuestran que los rasgos fundamentales son los siguientes:

1.- En las zonas de hábito epitelial se observa formación de luces glandulares, proyección luminal de filopodia y microvellosidades cortas, presencia de frecuentes desmosomas bien desarrollados ( incluso con aparición de la típica triada o complejo de unión, como describieron Farquhar y Palade ( 1963 )<sup>308</sup> ), formación de lámina basal, y moderado número de vesículas de pinocitosis. Los núcleos son indentados, con nucleolo prominente. Los citoplasmas son amplios, con escaso desarrollo del RER, ocasionales vacuolas lipídicas, y abundantes filamentos que se disponen a veces en haces perinucleares.

2.- En las zonas monofásicas fusocelulares, no se encuentran los rasgos de diferenciación glandular y las células adquieren atributos fibroblásticos, fundamentalmente gran riqueza del RER. A pesar de ello, persisten

ciertas características de diferenciación " epitelial ", como la existencia de frecuentes desmosomas bien constituidos y la formación focal de membrana basal.

En nuestra serie se han incluido 7 casos de sinoviosarcomas estudiados con microscopía electrónica; este es un grupo importante de tumores, ya que la serie más amplia que ha sido publicada ha sido de tres casos, por Dische ( 1978 )<sup>252</sup>.

Cinco casos pertenecían a la variedad monofásica ( 4 fusocelulares y 1 epitelioide ); así mismo se estudiaron dos casos de sinoviosarcoma bifásico.

En los dos casos bifásicos, la parte epitelial tenía las características previamente mencionadas. La formación de luces glandulares era extensa, e incluso se constituían luces intracelulares. En el espacio extracelular se observaban grandes masas de material membranoide. Finalmente, el componente fusocelular era idéntico al de los sinoviosarcomas monofásicos fusocelulares.

En los cuatro casos de sinoviosarcoma monofásico fusocelular examinados, se encontraron al lado de los rasgos fibroblásticos, otros dos características que diferencian a este tumor del fibrosarcoma: la presencia de frecuentes desmosomas bien constituidos ( con haces de tonofilamentos asociados ), y formación focal de lámina basal. En varios casos existía material membranoide extracelular, y en uno de ellos se encontró FLSC de 833 Å de periodicidad, material que se relaciona con bastante constancia a la formación de lámina basal.

El caso del sinoviosarcoma monofásico epitelioide estudiado corresponde a una variedad nodular del sarcoma de células claras en sentido amplio,

en el cual no se observaron grandes nucleolos ni la presencia de melanosomas en el citoplasma de las células tumorales, tal como ocurre en algunos sarcomas de células claras. Este aspecto será discutido mas ampliamente al revisar el " sarcoma de células claras de los tendones y aponeurosis "( apartado XIV B 8 de los tumores de histogénesis incierta ).

Se puede establecer un paralelismo entre las células " epitelioides " y las células A de la membrana sinovial normal; y por otra parte, entre las células fusiformes de hábito fibroblástico y las células B de la membrana sinovial.

VII.- TUMORES DEL TEJIDO MESOTELIAL.

A.- Datos generales básicos sobre el tejido mesotelial.

1.- Desarrollo de las cavidades celómicas.

2.- Ultraestructura del tejido mesotelial.

B.- Generalidades históricas y conceptuales sobre los mesoteliomas.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

A.- Datos generales básicos sobre el tejido mesotelial.

1.- Desarrollo de las cavidades celómicas<sup>467</sup>.

El término mesotelio se aplica a la capa celular que tapiza las cavidades pleurales, pericárdica y peritoneal, derivadas todas ellas del mesodermo intraembrionario.

En la placa mesodérmica lateral aparecen pequeños espacios tapizados por células aplanadas ( mesotelio ). Por confluencia de esas cavidades se constituye el celoma intraembrionario, del que se originan las cavidades pleurales, pericárdica, peritoneal y vaginal testicular. Restos del mesotelio celómico pueden quedar incluidos en estructuras torácicas ( septo interauricular ) y pélvicas ( útero y anejos, epidídimo ) y dar lugar a neoplasias mesoteliales.

2.- Ultraestructura del tejido mesotelial.

Todos los mesoteliomas incluidos en este trabajo son de localización pleural. Por ello revisaremos detalladamente la ultraestructura pleural, teniendo en cuenta los datos publicados en la literatura<sup>654,655,1093</sup>, y nuestra experiencia. Por otra parte, la ultraestructura básica del mesotelio es la misma en todas las localizaciones<sup>67,198,839,840,898</sup>.

El mesotelio adopta distintas configuraciones dependiendo de si está fijo o en descamación. Las células mesoteliales son aplanadas o cúbicas cuando están íntimamente adosadas a una superficie, y adoptan una forma poligonal o esférica cuando se descaman. Los núcleos son ovoides, de envoltura no ondulada o con suaves escotaduras; muestran escasos grumos de heterocromatina y nucleolos prominentes. De modo característico se observan frecuentes " nuclear bodies ". El citoplasma es amplio y con moderado número de orga-

nelas, destacando dos hechos fundamentales: la gran riqueza de filamentos citoplásmicos y la presencia de frecuentes lagos glucogénicos.

Las especializaciones de superficie son las que mejor tipifican a las células mesoteliales. El borde luminal muestra gran riqueza de microvellosidades de 0,5 a 3 micras de longitud y 800 a 900 Å de grosor. Las superficies laterales están unidas por "zonula adherens" y típicos desmosomas. En estudios ultraestructurales del mesotelio peritoneal<sup>198</sup> y pleural<sup>654,655</sup>, cuyos cortes fueron teñidos con sales de lantano, se ha podido demostrar que no existen uniones de tipo impermeable (zonula occludens propiamente dicha). La superficie basal descansa sobre una lámina basal continua y bien desarrollada. Subyacente a la lámina basal existe una primera banda de fibras de reticulina, y por debajo de esta se observan haces de fibras de colágeno nativo.

#### B.- Generalidades históricas y conceptuales de los mesoteliomas.

El término mesotelioma fue introducido por Miller en 1908<sup>181</sup>. Esta entidad tumoral ha sido muy debatida, autores del prestigio de Robertson (1924)<sup>955</sup>, Klemperer (1931)<sup>603</sup> y Willis (1967)<sup>1249</sup> pensaron que era un tumor extraordinariamente raro y que la mayoría de los descritos correspondían a carcinomas metastásicos. Los estudios de cultivo de tejidos de Stout (1942)<sup>1097</sup> y Sano (1950)<sup>994</sup> confirmaron que se trataba de un tumor originado en las células que cubren la superficie pleural o mesotelio. Por otra parte, estudios histológicos detallados han permitido identificar tumores semejantes en todos los derivados del celoma intraembrionario: pleura, peritoneo<sup>786, 1254</sup>, pericardio<sup>1128,1163</sup>, septo interauricular<sup>320</sup>, túnica vaginal del testículo<sup>265</sup> y del cordón espermático<sup>1190</sup>.

Existe gran cantidad de literatura sobre aspectos generales de los mesoteliomas<sup>9,99,181,352,556,881,926,1128,1163,1197,1254</sup>. Los aspectos funda-

mentales son: etiología, patrones histológicos, conducta biológica, técnicas diagnósticas y otros fenómenos asociados.

Desde el punto de vista etiológico tiene gran interés el señalar la relación del mesotelioma pleural con el asbesto, encontrada por Wagner (1960, 1965)<sup>1208,1209</sup> en Sudáfrica. Esta asociación ha sido señalada también en otros países<sup>275,747,748,750,827,1019,1239</sup>. Como confirmación de esta relación etiológica, diversos autores han conseguido inducir experimentalmente mesoteliomas por medio de asbesto<sup>232,1024,1210,1211</sup>. Por estudios epidemiológicos<sup>1019</sup> se ha podido determinar que el periodo de latencia entre el comienzo de una exposición continuada y la aparición del mesotelioma oscila entre 20 y 40 años.

Stout (1942)<sup>1097</sup> dividió a los mesoteliomas en localizados y difusos; ambos tipos macroscópicos podían ser benignos o malignos, señalando que en general los difusos eran malignos. Se han utilizado muchas clasificaciones que en general combinan dos tipos de criterios: 1) macroscópicos (localizado o difuso), y 2) microscópicos (fibroso o epitelial)<sup>290</sup>,<sup>352,606,703,748,926,1066,1124</sup>. Los localizados suelen ser de tipo fibroso y de conducta benigna, y los difusos son epiteliales (patrones cordona-les, glandulares y papilares) o fibrosarcomatosos y suelen ser malignos. A veces se observan formas bifásicas; de hecho la clasificación de la OMS<sup>290</sup> distingue entre mesoteliomas benignos y malignos, y dentro de esas dos subdivisiones considera tres tipos: epitelioide, fusocelular y bifásico.

Los mesoteliomas malignos tienen gran agresividad local, infiltrando partes blandas subyacentes, costillas y superficialmente el parénquima pulmonar. Raramente metastatiza, y sólo ocasionalmente se han descrito metásta-

sis a distancia<sup>926,953</sup>.

El hecho de ser tumores originados en superficies celómicas ha permitido que la citología de los derrames sea un medio diagnóstico útil<sup>605,821,952</sup>. Por otra parte, el contenido en ácido hialurónico de las efusiones asociadas a los mesoteliomas esta elevado, siendo esta una determinación a la que se dio gran valor diagnóstico<sup>109,154,474,924,1168</sup>. De modo ocasional, se han descrito síndromes endocrinos asociados a los mesoteliomas, como hipoglucemia<sup>9</sup> y secreción de hormona antidiurética<sup>881</sup>.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Existen numerosas publicaciones en la literatura acerca de la ultraestructura de los mesoteliomas<sup>30,66,91,231,262,498,573,656,657,694,763,785,851</sup>. Las series mas amplias son las de Stoebner ( 1970 )<sup>1094</sup> de 3 casos, Wang ( 1973 )<sup>1215</sup> de 4 casos, Suzuki ( 1976 )<sup>1124</sup> de 11 casos, y Klima ( 1977 )<sup>606</sup> de 8 casos. En los últimos años se han publicado los hallazgos ultraestructurales en localizaciones mesoteliales infrecuentes: tumores adenomatoides de la esfera genital<sup>204,322,716,832,989,1144</sup>, mesotelioma de la túnica vaginal del testículo<sup>265</sup> y mesotelioma del septo interauricular<sup>320</sup>.

Para la comprensión de los hallazgos ultraestructurales en los mesoteliomas es absolutamente necesario recordar los hechos embriológicos antes mencionados. El mesotelio tiene un origen mesodérmico, y en su ulterior especialización adquiere características que le asemejan a un epitelio; es decir, complejos de unión y delimitación del mesenquima por una lámina basal. Existe por lo tanto durante el desarrollo embriológico una morfología dual para el mesotelio. Stout y Murray ( 1942 )<sup>1097</sup> por medio del cultivo de tejidos pudieron demostrar que el mesotelio es multipotencial y se puede

diferenciar en varios tipos celulares. Los datos embriológicos y de cultivos de tejidos permiten comprender el espectro de patrones histológicos, desde formas epiteliales puras a fibrosarcomatosas; así mismo se interpretan con mayor facilidad la gran variabilidad ultraestructural de las células en el mesotelioma, desde células que conservan todos los atributos citológicos del mesotelio a elementos celulares mesenquimales pobremente diferenciados.

Resumiendo los datos aportados por la literatura y por el estudio de los 9 casos incluidos en este trabajo, los rasgos ultraestructurales más útiles para el diagnóstico de los mesoteliomas son por orden de importancia:

1.- Especializaciones de superficie.

- Gran riqueza de microvellosidades largas proyectadas hacia luces pseudoglandulares y hendiduras comprendidas entre estructuras papilares.

- Presencia de complejos de unión, fundamentalmente de tipo adherens, con confluencia de tonofilamentos hacia las membranas celulares.

- Desarrollo de una lámina basal entre las células mesoteliales y el estroma subyacente.

2.- Características citoplásmicas.

Los citoplasmas son amplios y con moderado número de organelas. En el destacan gran cantidad de filamentos intermedios ( 100 Å ) en haces sinuosos, fundamentalmente perinucleares. De modo focal se observan acumulos glucogénicos.

3.- Características nucleares.

Los núcleos son voluminosos, en general de envoltura no ondulada, con nucleolos prominentes y frecuentes " nuclear bodies ".

Todos estas características están especialmente marcadas en las formas epitelioides de los mesoteliomas. En las variedades fusocelulares la mayoría de estos rasgos se pierden, si bien pueden subsistir los complejos de unión y la formación focal de lámina basal.

De todo lo dicho se puede deducir fácilmente que desde el punto de vista ultraestructural, al igual que ocurre con la microscopía óptica, la diferenciación de un mesotelioma epitelial y un adenocarcinoma puede ser difícil. Clásicamente se ha establecido que las células mesoteliales tumorales son negativas para la tinción con PAS-diastasa y el mucicarmin de Mayer; la positividad con estas técnicas deben inclinar hacia un adenocarcinoma mucosecretor. Esto es trasladable a la microscopía electrónica; la presencia de granulos secretorios de mucoproteina ( gránulos limitados por membrana y conteniendo un material granular laxo ) favorecen un diagnóstico de adenocarcinoma secretor; sin embargo su ausencia no descarta un adenocarcinoma pobremente diferenciado.

VIII.- TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.

- A.- Arquitectura general de las vainas nerviosas periféricas.
- B.- Desarrollo de las vainas de los nervios periféricos.
- C.- Ultraestructura de los diferentes tipos celulares de las vainas nerviosas periféricas.
  - 1.- Célula perineural.
  - 2.- Célula de Schwann.
  - 3.- Fibroblasto endoneural.
- D.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de las vainas nerviosas periféricas.
  - 1.- Consideraciones históricas.
  - 2.- Tumores benignos de las vainas nerviosas periféricas.
  - 3.- Tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas.
- E.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.
  - 1.- Tumores benignos de las vainas nerviosas periféricas.
    - a.- Neurofibroma.
    - b.- Neurofibroma plexiforme.
    - c.- Schwannoma.
    - d.- Comentarios acerca del significado del " colágeno fibroso de largo espacio ".
  - 2.- Tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas.
    - a.- Schwannoma maligno.

#### A.- Arquitectura general de las vainas nerviosas periféricas.

Key y Retzius ( 1876 )<sup>128,923</sup> describieron tres tipos de vainas nerviosas periféricas: epineuro, perineuro y endoneuro. El epineuro constituye el tejido que rodea a los gruesos troncos nerviosos y forma el intersticio comprendido entre ellos. El perineuro es la vaina que individualiza a los fascículos nerviosos. El endoneuro está constituido por el tejido comprendido dentro de la vaina perineural, y separa las fibras nerviosas ( axones y células de Schwann ) entre si.

En 1848, Ranvier<sup>923</sup> estableció la misma distinción pero con una nomenclatura diferente: tejido perifascicular, vaina laminar y tejido intrafascicular.

El fibroblasto es el elemento básico del epineuro. El perineuro o vaina laminar de Ranvier esta formado por las células perineurales, también llamadas: fibroblastos perineurales<sup>916</sup>, endotelio perineural<sup>923</sup> y epitelio perineural<sup>1026</sup>. El endoneuro es más complejo en su composición; en estudios cuantitativos<sup>158,1164</sup> se ha determinado que la población endoneural corresponde a: células de Schwann ( 45% ), fibroblastos endoneurales ( 25% ), células endoteliales ( 10% ), pericitos ( 5% ), y el resto, no clasificadas, debido a la presencia de células con rasgos transicionales entre los tres tipos celulares básicos: células de Schwann, células perineurales, y fibroblastos endoneurales.

#### B.- Desarrollo de las vainas nerviosas periféricas.

Harrison ( 1908, 1924, 1935 )<sup>478,479,480</sup> demostró experimentalmente, por medio de estudios de trasplante de miembros, que las células de Schwann se originaban en las crestas neurales, siendo por lo tanto células neuroectodérmicas.

En 1890 Cajal<sup>1304</sup> describió un ensanchamiento en el extremo distal de los cilindroejes, al que denominó " cono de crecimiento ". Cuando el cono de

crecimiento perfora la limitante externa del tubo neural primitivo, entra en contacto con células procedentes de la cresta neural que constituirán las futuras células de Schwann.

En los estadios tempranos del desarrollo de los nervios periféricos<sup>1220</sup>, haces de cilindroejes o axones entran en contacto con las células de Schwann de modo que una o varias células de Schwann rodean a los haces de axones, los cuales se mantienen en contacto unos con otros<sup>101,102</sup>. Mas adelante, las células de Schwann proliferan y subdividen a los haces de axones, llegando los axones de mayor diámetro a asociarse con una sola célula de Schwann. Cuando los axones alcanzan un grosor de 1 ó 2 micras comienza la formación de mielina a partir de un crecimiento de la membrana celular de la célula de Schwann, la cual se dispone espiralmente alrededor del axon. Durante el posterior crecimiento del axon, las células de Schwann crecen en longitud pero no en número<sup>738,1219,1220</sup>. Grupos de fibras amielínicas, que alcanzan menor diámetro que las mielínicas, quedan englobadas por una célula de Schwann, la cual emite procesos citoplásmicos que individualizan a los axones.

Si bien el origen neuroectodérmico de las células de Schwann y sus relaciones con los axones son hechos bien conocidos y admitidos por la mayoría de los autores, no ocurre lo mismo con el resto de las células de las vainas nerviosas. Masson ( 1956 )<sup>734</sup> concluyó, después del estudio detenido del desarrollo de los nervios embrionarios, que todos los tipos celulares de las vainas nerviosas procedían de los lemnoblastos primitivos o células de la cresta neural. En un primer estadio, se forma alrededor de los haces de axones un " estuche lemnoblástico ", esta vaina o estuche celular sufre posteriormente una diferenciación condicionada por su topografía: las células que entran en contacto con los axones constituyen la " schwannoglia primaria " de la que proceden las células de Schwann definitivas; por otra parte, las células

comprendidas entre las fibras nerviosas ( células endoneurales ) y las que forman las vainas concéntricas ( células perineurales ) constituirían la " schwannoglia secundaria ". Según Masson tanto la schwannoglia primaria como la secundaria serían de origen neuroectodérmico.

Actualmente<sup>1167</sup> se acepta que las células perineurales y endoneurales forman el tejido conectivo del nervio periférico, y que tienen un origen mesodérmico.

Estas dos interpretaciones histogénéticas de las vainas nerviosas periféricas son las responsables de las diferentes clasificaciones de los tumores de las vainas nerviosas periféricas; aspecto que se discutirá con detalle más adelante.

#### C.- Ultraestructura de los diferentes tipos celulares de las vainas nerviosas periféricas.

##### 1.- Células perineurales. 131,817,1026,1164,1167

Las células perineurales tienen una forma alargada, en huso, y se disponen en láminas paralelas concéntricas, de tal manera que su eje principal es perpendicular al eje longitudinal de las fibras nerviosas. Los núcleos son también fusiformes y moderadamente ricos en heterocromatina. El citoplasma forma láminas delgadas, es pobre en organelas y muestra un número moderado de filamentos citoplásmicos y microtúbulos.

Los rasgos ultraestructurales fundamentales de las células perineurales son los correspondientes a las especializaciones de superficie. Las células perineurales están rodeadas de una membrana basal continua, que sólo se interrumpe en las zonas de contacto intercelular, a este nivel se establecen uniones intercelulares de tipo adherens y uniones de hendidura. El tercer carácter ultraestructural constante es la presencia de múltiples vesículas de pinocitosis asociadas a la membrana celular tanto central como perifé-

cas. Todas estas características morfológicas responden a la función de barrera de difusión constituida por las células perineurales<sup>1026</sup>.

2.- Célula de Schwann<sup>101,102,500,838,1164,1167</sup>.

Las células de Schwann, asociadas a las fibras mielínicas y amielínicas de los nervios periféricos, presentan unas características ultraestructurales constantes. El núcleo es ovoide o fusiforme, de envoltura no ondulada, lámina fibrosa nuclear gruesa, y abundante eucromatina. El nucleolo no es muy prominente. El citoplasma es de configuración irregular, hecho condicionado por su asociación a los cilinfroesjes. El número de organelas citoplásmicas es moderado, adoptando una distribución perinuclear; lisosomas, filamentos y microtúbulos aparecen de modo constante en una cantidad moderada. En las células de Schwann de las fibras mielínicas existe un rasgo típico, los granulos pi o gránulos de Reich<sup>101,102</sup>, que están constituidos por formaciones cilíndricas, limitadas por una membrana y con un contenido parcialmente laminar asociado a un componente amorfo. Los gránulos de Reich contienen actividad fosfatasa ácida y corresponden a lisosomas modificados. En las células de Schwann de las fibras amielínicas existe un acúmulo progresivo de lipofuscina en relación con la edad.

La membrana celular presenta escaso número de vesículas de pinocitosis y está seguida en su vertiente extracelular por una lámina basal continua. Tanto en la fibra nerviosa normal como en ciertas neoplasias se observa la formación de un mesoaxon que pone en continuidad la membrana celular periférica con la parte de la misma que rodea al axon.

3.- Fibroblasto endoneural<sup>158,817,1164,1167</sup>.

El fibroblasto endoneural muestra rasgos citológicos transicionales entre los fibroblastos típicos y las células perineurales. Es una célula fusiforme o estrellada, de núcleo alargado, citoplasma claro pobre en organe-

las y con moderado desarrollo del RER. Los fibroblastos endoneurales emiten varias proyecciones citoplásmicas, que muestran ocasionales vesículas de pinocitosis asociadas a la membrana celular. Estas células carecen de lámina basal y raramente establecen contactos intercelulares.

D.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de las vainas nerviosas periféricas.

1.- Consideraciones históricas.

La gran confusión existente en la nomenclatura y clasificación de los tumores de las vainas nerviosas periféricas se origina, como se ha comentado previamente, por la falta de acuerdo sobre la histogénesis de las células de las vainas nerviosas.

Las primeras descripciones de tumores de los nervios periféricos se debe a Chreselden ( 1740 )<sup>734</sup>. Posteriormente comenzó a distinguirse entre tumefacciones circunscritas de los nervios o " neuromas ", y tumefacciones irregulares que afectaban a longitudes variables de los troncos nerviosos o " neuromas plexiformes ". Smith ( 1849 )<sup>461</sup> describió por primera vez que los tumores nerviosos periféricos podían ser únicos o múltiples.

Virchow ( 1858 )<sup>128,461,734</sup> distinguió tres tipos de neuromas: los neuromas puros o verdaderos, debidos a una proliferación exclusiva de las fibras nerviosas; los neuromas falsos constituidos por tejido conectivo fibroso del tejido intersticial del nervio; y los neuromas mixtos, debidos a una mezcla de fibras nerviosas y tejido conectivo.

Von Recklinghausen ( 1882 )<sup>128,461,734</sup> consideró que los neuromas son fibromas que quedan incluidos en el perineuro y disocian las fibras nerviosas. En 1885, Bard<sup>128,461,734</sup> tuvo el mérito de sugerir que los neuromas solitarios se originaban en células de Schwann, y que los neuromas múltiples en los elementos conectivos del nervio. Sin embargo, en aquella época se atri-

buía a la célula de Schwann un origen mesodérmico. Verocay ( 1910 )<sup>1205</sup>, Antoni ( 1920 )<sup>39</sup>, Nageotte ( 1922 )<sup>807</sup> y Del Rio Hortega ( 1934 )<sup>238</sup> aceptaron que la célula de Schwann era el origen de estos tumores.

Después de los trabajos de Harrison<sup>478,479,480</sup> se consideró que las células de Schwann tenían un origen neuroectodérmico. Masson<sup>732,734</sup> introdujo el término de " schwannoglioma " o " schwannoma ", aceptando que tanto los tumores benignos como malignos de los nervios periféricos eran el resultado de la proliferación de las células de Schwann. Por tanto, se constituyó una corriente histórica que apoyaba un origen neuroectodérmico para los tumores de los nervios periféricos.

De modo paralelo se aceptaba el origen mesodérmico para estos tumores. Mallory ( 1914 )<sup>713</sup>, Penfield ( 1932 )<sup>875</sup> y Cushing ( 1938 )<sup>210</sup> son los representantes más notables de esta otra corriente. La razón fundamental esgrimida por estos autores es que la formación de reticulina y de colágeno en estos tumores solo podía ser debida a células de origen mesodérmico.

Stout ( 1935 )<sup>1095</sup> introdujo el término " neurilemmoma " para describir a los tumores originados en las células de Schwann. En 1940, Murray y Stout<sup>803</sup> demostraron en estudios " in vitro " que las células de Schwann eran capaces de formar reticulina y colágeno; ésto ha podido ser comprobado posteriormente por otros autores<sup>182,892,1165</sup>. Aun mas, las propias células epiteliales pueden formar colágeno. Todo ésto es fácilmente comprensible si se tiene en cuenta que las células epiteliales y las células de Schwann producen membrana basal, y que un componente de la misma es el colágeno<sup>471,486,487,635,1180</sup>.

## 2.- Tumores benignos de las vainas nerviosas periféricas<sup>1,472</sup>.

Varias han sido las clasificaciones de estos tumores utilizadas en la práctica diagnóstica<sup>286,290,472</sup>. La menos compleja es la de la OMS<sup>290</sup>.

Dentro de los tumores benignos de las vainas nerviosas periféricas se reconocen básicamente cuatro entidades: neuroma traumático, neurofibroma, neurilemoma ( schwannoma ) y neurofibromatosis ( enfermedad de von Recklinghausen ). Siguiendo los criterios de la OMS<sup>290</sup> dichos tipos tumorales pueden definirse como se expresa a continuación.

El neuroma traumático no es una auténtica neoplasia, sino un crecimiento reactivo e hiperplásico de fibras nerviosas, células de Schwann y tejido cicatricial.

El neurofibroma puede presentarse en tres formas fundamentales: circunscrito, difuso y plexiforme. La estructura de las formas circunscritas y difusas consisten en una proliferación mixta de células de Schwann y fibroblastos. En la variedad plexiforme, el crecimiento de estos tipos celulares se realiza dentro de un nervio preexistente, ensanchando y deformando las vainas nerviosas. Esta última variedad experimenta degeneración maligna con cierta frecuencia ( hasta en un 10% ).

El neurilemoma o schwannoma es un tumor bien encapsulado y en general asociado a un tronco nervioso macroscópicamente visible. Aunque el término neurilemoma es el preferido por el comité de la OMS, el sinónimo schwannoma es más adecuado, ya que el tumor está producido por la proliferación de las células de Schwann y no por el neurilemma ( vaina constituida por la lámina basal de la célula de Schwann y el colágeno subyacente ). El schwannoma benigno solitario sufre degeneración maligna de modo excepcional<sup>151</sup>.

La neurofibromatosis o enfermedad de von Recklinghausen es de carácter sistémico y hereditario, manifestándose con la presencia de schwannomas, neurofibromas ( circunscritos, difusos y plexiformes ), manchas de " café con leche " en la superficie cutánea, tumores gliales en el sistema nervioso central y diversas alteraciones esqueléticas. De todas las lesiones mencionadas,

la existencia de un neurofibroma plexiforme debe hacer pensar en que el enfermo es un portador de la enfermedad de von Recklinghausen.

3.- Tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas.

Garré ( 1892 )<sup>461</sup> fue el primer autor en mencionar la transformación maligna de un " neuroma " ( terminología clásica para los tumores de las vainas nerviosas periféricas ). Hosoi ( 1931 )<sup>520</sup> llamó la atención sobre la frecuencia de la transformación maligna de los neurofibromas en la enfermedad de von Recklinghausen. El término " neurofibrosarcoma " se utilizó para estos tumores malignos. Quick ( 1927 )<sup>913</sup> y Stewart ( 1931 )<sup>1087</sup> denominaron " sarcomas neurogénicos " a los sarcomas fusocelulares y de células redondas originados macroscópicamente en un tronco nervioso, criterio indispensable para considerar a un tumor pobremente diferenciado como procedente de las vainas nerviosas<sup>216,217,407,472</sup>. La capacidad multipotencial de las células de Schwann queda patente con la presencia de elementos metaplásicos en los schwannomas benignos y malignos: cartílago, hueso, músculo liso, rhabdomioblastos y estructuras glandulares. Esto justifica patrones tumorales semejantes a los de los histiocitomas fibrosos, fibrosarcomas, leiomiomas, liposarcomas, rhabdomiomas, y la presencia de áreas glandulares<sup>84,185,348,472,559,622,1087,1261,1262</sup>. Independientemente de las diferenciaciones presentes en un tumor maligno originado en un tronco nervioso periférico, se debe hablar de " schwannoma maligno ".

De modo excepcional, tumores con rasgos neuroblásticos se originan en nervios periféricos, a estos tumores se les engloba bajo la denominación de " tumores neuroectodérmicos primitivos ".

E.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

1.- Tumores benignos de las vainas nerviosas periféricas.

a.- Neurofibroma.

Los datos proporcionados por el estudio ultraestructural de 7 casos de neurofibroma ( 2 circunscritos y 5 difusos ) fueron idénticos en portadores de la enfermedad de von Recklinghausen ( 3 casos ) y en los no asociados a dicho proceso ( 4 casos ). Por otra parte, la descripción detallada incluida en el apartado de resultados no difiere básicamente de las expuestas en la literatura<sup>341,449,690,817,890,893,896,897,915,916,930,1207,1226</sup>; si bien existen ciertas diferencias en cuanto a la interpretación de la composición celular de los neurofibromas. Mientras algunos autores insisten que la célula de Schwann es el elemento fundamental del tumor, otros argumentan que son células de hábito fibroblástico las que constituyen la mayor parte del tumor.

Como se señaló en la descripción de los 7 casos de neurofibromas examinados en este trabajo, los rasgos fundamentales de estos tumores son: en primer lugar, la amplitud del espacio extracelular; las células se disponen de modo laxo, con raros contactos intercelulares; se observan ocasionales fibras nerviosas mielínicas y amielínicas englobadas en la tumoración; y finalmente, la composición celular es heterogénea, encontrándose distintas proporciones de los tres tipos celulares de las vainas nerviosas ( células de Schwann, células perineurales y fibroblastos endoneurales ). Como se puede deducir fácilmente, los criterios ultraestructurales diagnósticos residen en la demostración de células de Schwann y células perineurales, ya que los fibroblastos endoneurales carecen de rasgos morfológicos específicos.

Hay que señalar que esta composición celular es variable, habiendo casos en que la mayor parte de las células son del tipo de la célula de Schwann y por

tanto de difícil distinción de un schwannoma. Por otra parte, existen casos con un predominio de células perineurales, e incluso una composición exclusiva por este tipo celular ( caso VIII A2 (6) ). Casos semejantes han sido descritos en la literatura<sup>645,916</sup> con los términos de " tumor de células perineurales ", y de " fibroblastoma perineural ". Weiser ( 1975 )<sup>1226</sup> ha demostrado que el neurofibroma " paciniano " ( así denominado por constituir estructuras semejantes a los cuerpos de Pacini ) esta compuesto por células perineurales.

b.- Neurofibroma plexiforme.

A pesar de la abundante literatura sobre la ultraestructura de los neurofibromas<sup>341,449,690,893,897,915,916,930,1207,1226</sup>, no hay descripción detallada acerca del neurofibroma plexiforme, y si menciones superficiales incluidas dentro de las interpretaciones globales de los tumores de las vainas nerviosas<sup>896,897</sup>. En un trabajo previo del autor ( Navas ( 1978 )<sup>817</sup> ) se mencionaron los aspectos ultraestructurales fundamentales de esta entidad tumoral, a aquellos datos iniciales se añaden ahora datos referentes a 3 casos de neurofibroma plexiforme en pacientes de la enfermedad de von Recklinghausen.

Como se indicó en los resultados, el elemento responsable de la proliferación fusocelular mixoide es básicamente el fibroblasto endoneural; es decir, se trata de células alargadas o estrelladas, sin lámina basal y con moderado número de vesículas de pinocitosis asociadas a la membrana celular. Algunos de estos " fibroblastos endoneurales " se transforman en células globoides, con grandes vacuolas citoplásmicas, cuyo contenido granulofibrilar es semejante al material existente en el espacio extracelular y que corresponde a la representación ultraestructural de los proteoglicanos<sup>32,269,270,1169,1170,1243</sup>.

Esta proliferación de los fibroblastos endoneurales es la causa intrínseca de la lesión y condiciona dos hechos: en primer lugar, la disociación y degeneración de las fibras incluidas en los fascículos nerviosos, quedando algunas células de Schwann y fibras mielínicas y amielínicas como residuo de las preexistentes; en segundo lugar, la expansión del espacio endoneural produce una dilatación de la vaina perineural, que finalmente se adelgaza y llega a desaparecer. La presencia de láminas paralelas de células perineurales con todos sus atributos ultraestructurales es un hecho constante en el estadio diagnosticable del neurofibroma plexiforme.

c.- Schwannoma.

El estudio ultraestructural comparativo de los schwannomas de los nervios craneales ( 9 casos originados en el acústico y 2 en la porción intrapetrosa del facial ) y de los schwannomas periféricos ( 12 casos ) no demuestra diferencia alguna, siendo los resultados totalmente superponibles, ya que en ambos casos se trata de una proliferación neoplásica de las células de Schwann. Los datos presentados en el apartado de resultados coinciden con las descripciones de la literatura<sup>205,206,307,351,507,682,690,817,890,896,915,930,1207</sup>

Se acepta de modo general que la célula responsable de esta lesión tumoral es la célula de Schwann. Las células tumorales son ovales o fusiformes y se disponen en láminas y fascículos paralelos. Las membranas celulares se asocian a una lámina basal continua excepto en las zonas de contacto íntimo intercelular, zonas en las que se constituyen desmosomas primitivos. Sin embargo, si se acepta que las células de Schwann se caracterizan por asociarse a los axones, la ausencia de estos en los schwannomas hace que las células tumorales de los schwannomas se parezcan a las células perineurales; esto hizo

pensar a ciertos autores ( Raimondi ( 1967 )<sup>916</sup> ) en la posibilidad de que esta célula fuera el origen del tumor, volviendo a resucitar el término de " fibroblastoma perineural " introducido por Tarlov ( 1942 )<sup>1143</sup>. Sin embargo, a pesar de estas consideraciones, la ausencia de vesículas de pinocitosis y las características citológicas generales ( nucleares y citoplásmicas ) de las células tumorales permiten considerar a las células de Schwann como las responsables del schwannoma.

Finalmente, un comentario acerca del " mixoma de las vainas nerviosas " 351,1218. En la casuística revisada en nuestro trabajo se incluyen dos tumores bien encapsulados, con patrón mixoide difuso, constituidas por una población laxa de células fusiformes y estrelladas. El estudio ultraestructural demostró que dichas células correspondían a células de Schwann, y que por tanto dichos " mixomas de vainas nerviosas " debían ser considerados schwannomas con amplio espacio extracelular rico en proteoglicanos.

d.- Comentarios acerca del significado del " colágeno fibroso de largo espacio ".

- Concepto del " colágeno fibroso de largo espacio ".

En el espacio extracelular de los neurofibromas plexiformes, neurofibromas, y schwannomas se observan unas formaciones irregularmente fusiformes constituidas por un material fibrilar con estriación transversal, cuya periodicidad en general excede a la del colágeno nativo ( 640 Å ).

Luse ( 1960 )<sup>690</sup> describió por primera vez estas estructuras en el estroma de varios schwannomas acústicos; la periodicidad de las estriaciones transversales oscilaba entre 1.200 y 1.500 Å. Dicha autora pensó que este material fibrilar correspondía a una forma " in vivo " del " colágeno de largo espacio " producido " in vitro " por Gross ( 1954 )<sup>447</sup>. En este punto de la

exposición interesa comentar brevemente la nomenclatura de los distintos tipos de colágeno. En la discusión de los tumores del tejido fibroso se presentaron los datos fundamentales acerca de la estructura del colágeno.

Después de la descripción ultraestructural del colágeno nativo por Schmitt ( 1942 )<sup>1008</sup> se hicieron los estudios de disolución en ácido acético y posterior neutralización de la solución, observándose la reaparición de un colágeno " reconstituido " con la misma periodicidad, es decir, 640 Å. En 1951, Highberger<sup>504</sup> obtuvo un tipo diferente de colágeno reconstituido tratando soluciones de colágeno nativo en ácido acético con glucoproteínas, este nuevo tipo de colágeno tenía bandas transversales con un periodo de 2.800 Å y fue denominado " colágeno fibroso de largo espacio " ( FLSC ). En 1953, Schmitt<sup>267,359</sup> consiguió otro tipo de colágeno añadiendo ATP a soluciones ácidas de colágeno nativo; se obtuvo de este modo el SLSC ( " segment long spacing collagen " ), constituido por segmentos con espacios no periódicos. Todas estas formas de colágeno son interconvertibles cambiando las condiciones de la solución.

Luse ( 1963 )<sup>692</sup> sugirió que las masas fusiformes con estriaciones transversales encontradas en el espacio extracelular de los schwannomas eran semejantes al " colágeno fibroso de largo espacio " ( FLSC ) obtenido experimentalmente por Highberger en 1951<sup>504</sup>. Raimondi ( 1962 )<sup>915</sup> confirmó los hallazgos de Luse y denominó a estas masas fusiformes " cuerpos de Luse ".

- Presencia del " colágeno fibroso de largo espacio " en tejidos no neoplásicos.

Con anterioridad a los trabajos de Luse ( 1960 )<sup>690</sup> y Raimondi ( 1962 )<sup>915</sup>, la presencia de FLSC había sido observada por diversos autores en distintas localizaciones: trabécula ocular<sup>393,394</sup>, córnea<sup>542</sup>, mácula acústica<sup>367,368</sup>, tejido nervioso<sup>1117,1118</sup>, miocardio<sup>64</sup>, tejido linfoide<sup>196,565,631,739</sup>,

787,788,822, intersticio renal<sup>1010</sup>, paratiroides<sup>1168</sup>, dermis<sup>157,483,816,992</sup>, tejido fibroso<sup>1116</sup>, y en cultivos de fibroblastos<sup>420</sup>; así mismo ha sido descrito en diversos tejidos en el curso de varios estudios de patología experimental en diversos animales<sup>587,812,889,1069</sup>. En la mayoría de estas situaciones el FLSC presentó una tendencia marcada a la disposición perivascular, y en proximidad a las láminas basales.

- Incidencia del FLSC en los tumores de las vainas nerviosas periféricas y del sistema nervioso central.

Desde las descripciones iniciales de Luse ( 1960 )<sup>690</sup> y Raimondi (1962)<sup>915</sup>, han sido múltiples las referencias al hallazgo del FLSC, tanto en tumores de las vainas nerviosas periféricas<sup>205,206,449,588,608,682,816,817,896,897,920,1173,1207</sup>, como del sistema nervioso central<sup>816,920</sup> ( astrocitomas, pinealoma, adenoma cromóforo de hipófisis, meningioma, neuroblastoma ).

En la serie de tumores de las vainas nerviosas periféricas examinada en el presente trabajo ( 37 casos; 34 benignos y 3 malignos ) se observó la presencia de FLSC en 10 casos ( 9 de 23 schwannomas benignos, y 1 de 3 neurofibromas plexiformes ). En todos estos casos se encontró una relación directa entre las láminas basales de las células de Schwann y la presencia de FLSC.

- Incidencia del FLSC en otros tumores y lesiones pseudotumorales de partes blandas.

Aunque en la literatura solo se encuentran descripciones superficiales acerca de la presencia del FLSC en el estroma de los tumores, la incidencia de este hallazgo en nuestra serie es alta, sobre todo en los procesos fibroblásticos. No obstante, su frecuencia es mucho menor que la observada en los tumores de las vainas nerviosas periféricas.

Se encontró FLSC asociado a los siguientes tumores de partes blandas:

fibrohistiocitoma benigno ( 2 de 10 casos; en 1 caso el FLSC era intracelular), fibromatosis ( 10 de 23 casos; en 8 casos intracelular ), leiomioblastoma ( 1 de 39 tumores de músculo liso ), rhabdomyosarcoma alveolar ( 1 de 14 rhabdomyosarcomas ), hemangiopericitoma ( 1 de 24 tumores vasculares ), sinoviosarcoma ( 1 de 7 casos ), mesotelioma ( 1 de 9 casos ), neuroblastoma ( 2 de 3 casos ), feocromocitoma ( 1 de 5 casos ), y finalmente en un sarcoma de Ewing de los 18 estudiados ultraestructuralmente.

En el estudio de tumores de otras localizaciones se observó FLSC en los siguientes casos: timoma, melanoma, seminoma, histiocitosis X, adenoma pleomórfico de las glándulas salivares y carcinomas indiferenciados<sup>816</sup>.

- Significado del FLSC.

Como se señaló previamente y describe con detalle Cravioto ( 1968 )<sup>205</sup> el FLSC constituye masas fusiformes de 0,5 - 3 micras de longitud, estriadas transversalmente con un periodo de 1.200 - 1.500 Å ( aproximadamente el doble del colágeno nativo y la mitad de la longitud del tropocolágeno ), siendo las bandas oscuras de 300 - 400 Å. En las bandas claras se observan fibrillas orientadas longitudinalmente, y de un grosor de 80 Å. Cravioto ( 1968 )<sup>216</sup> insistió en tres hechos: la presencia de estas formaciones en áreas de alta densidad celular y escaso espacio extracelular; la aparente continuidad de las láminas basales de las células de Schwann con dichas formaciones; y la escasez de colágeno nativo a ese nivel. Todos estos hechos, junto a los datos de Luse ( 1963 )<sup>692</sup> sugieren que el FLSC es una forma especial de colágeno, probablemente relacionado con el colágeno que forma parte de las láminas basales. Algunos autores descartan el que se trate de colágeno porque el FLSC carece de las típicas bandas intraperiódicas del colágeno nativo<sup>1117, 1118</sup>; sin embargo, como ya se señaló en los aspectos generales del colágeno

existen formas de presentación del colágeno en las que no es evidente una estructura periódica.

Toda esta discusión enlaza con la presentada en el apartado de los aspectos ultraestructurales de las fibromatosis. En las fibromatosis el FLSC es más frecuente en el interior de las células que en el espacio extracelular. En aquel apartado de la discusión se concluyó que el FLSC intracelular y por tanto el extracelular representan una forma especial de síntesis del colágeno.

En una revisión previa de este problema, efectuada por el autor, se indicó que la periodicidad no es siempre entre 1.200 y 1.500 Å, sino que realmente oscila entre 504 y 1480 Å, con dos casos de periodicidad inferior a la del colágeno nativo ( 640 Å ), siendo por tanto el rasgo fundamental del FLSC no la longitud del periodo, sino la presencia de bandas claras y oscuras en un material constituido por fibrillas paralelas de 80 Å de diámetro.

Finalmente, hay que señalar, como se deduce fácilmente de lo expuesto, que la presencia de FLSC no es específica de los tumores de las vainas nerviosas periféricas; si bien, su demostración en grandes cantidades en el estroma de tumores fusocelulares con láminas basales debe hacer pensar en un schwannoma.

## 2.- Tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas.

### a.- Schwannoma maligno.

A pesar de una revisión cuidadosa de la literatura, sólo se han encontrado dos publicaciones referentes a los aspectos ultraestructurales de los schwannomas malignos<sup>31,1188</sup>. Estos dos trabajos incluyen datos referentes a cuatro schwannomas malignos. Rubinstein ( 1976 )<sup>188,980</sup> ha estudiado ul-

tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas inducidos por etilnitrosourea<sup>610</sup>; los hallazgos morfológicos son semejantes a los señalados previamente para los schwannomas, si bien, las especializaciones de superficie están menos desarrolladas.

En el apartado de resultados se expusieron los hallazgos correspondientes a los tres schwannomas malignos incluidos en esta casuística. Los tumores malignos primarios de los nervios periféricos son raros, y los criterios diagnósticos no están bien establecidos. Stout ( 1949 )<sup>1103</sup> pensaba que era poco seguro clasificar un tumor como schwannoma maligno por el patrón histológico y prefería que se evidenciara macroscópicamente que el tumor se originaba en un tronco nervioso. Del mismo modo se definían Russel y Rubinstein ( 1959 )<sup>981</sup> estableciendo que cuando un tumor fusocelular maligno se originaba en el curso de un nervio se podía aceptar el diagnóstico de schwannoma maligno. En 1963 D'Agostino<sup>216,217</sup> revisó los schwannomas malignos no asociados a enfermedad de von Recklinghausen, estudiados en la Clínica Mayo, y sólo aceptó aquellos originados en un tronco nervioso identificado macroscópicamente. Este requisito fue exigido en nuestros tres casos, cuyos orígenes fueron: plexo braquial derecho, nervio intercostal y pedio.

El microscopio electrónico puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial de los tumores fusocelulares malignos, en los que el origen macroscópico en un tronco nervioso no es evidente. Los rasgos ultraestructurales básicos revisados en la discusión de los schwannomas benignos deben ser los puntos de partida para el diagnóstico de las variantes malignas. Tanto Alvira ( 1976 )<sup>31</sup> como Tsuneyoshi ( 1979 )<sup>1188</sup> observan el desarrollo focal de lámina basal y la presencia de desmosomas en las zonas de contacto intercelular; siendo estos dos los únicos signos de diferenciación de los cuatro schwannomas malignos estudiados por estos dos autores. En nuestros

tres casos se encontró formación focal de lámina basal ; frecuentes desmosomas fueron observados en un caso, siendo poco prominentes en los otros dos.

Recientemente Averbach ( 1978 )<sup>52</sup> ha descrito, en un caso de neurofibrosarcoma originado en un enfermo de von Recklinghausen, inclusiones filamentosas esferoidales en el citoplasma de las células tumorales; dichas inclusiones son semejantes a las descritas en el fibroma digital recurrente de la infancia<sup>74,97,133,395,450,533,752,762,1090</sup>.

Los otros sarcomas fusocelulares con los que se plantea diagnóstico diferencial: fibrosarcoma, leiomioma y sinoviosarcoma monofásico, presentan una serie de rasgos ultraestructurales diferenciales. En el fibrosarcoma no existen especializaciones de superficie, no se forma lámina basal y las uniones intercelulares son excepcionales, mostrando como característica fundamental el gran desarrollo del RER. El leiomioma presenta gran desarrollo de diversas especializaciones de superficie ( lámina basal, pinoctosis, placas densas y uniones intercelulares ) y muestra además como criterio morfológico diferencial la existencia de un número variable de filamentos citoplásmicos asociados a cuerpos densos. Los sinoviosarcomas monofásicos son difíciles de distinguir ultraestructuralmente de los schwannomas malignos, debido a que presentan las mismas diferenciaciones de superficie y no tienen rasgo específico alguno; si bien, las células del sinoviosarcoma son más globulosas y se disponen de modo más compacto.

**IX.- TUMORES DE LOS GANGLIOS SIMPATICOS.**

**A.- Concepto y desarrollo del sistema nervioso vegetativo.**

**B.- Generalidades ultraestructurales acerca de las neuronas.**

1.- Aspectos históricos.

2.- Cuerpo neuronal.

3.- Prolongaciones neuronales.

4.- Sinapsis.

**C.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de los ganglios simpáticos.**

1.- Tumores benignos. Ganglioneuroma.

2.- Tumores malignos.

a.- Neuroblastoma.

b.- Ganglioneuroblastoma.

**D.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.**

1.- Ganglioneuroma.

2.- Tumores malignos.

a.- Neuroblastoma.

b.- Ganglioneuroblastoma.

A.- Concepto y desarrollo del sistema nervioso vegetativo.<sup>128,579,734</sup>

Aunque el grupo IX de los tumores de partes blandas en la clasificación de la OMS<sup>290</sup> se refiere a tumores de los ganglios simpáticos, este es un concepto más restrictivo que el de sistema nervioso vegetativo, autónomo o involuntario. La característica fundamental de este sistema reside en que los ganglios están situados fuera del sistema nervioso central.

En la organización básica del sistema nervioso autónomo hay que distinguir entre: la neurona aferente, cuyo cuerpo celular se encuentra en el ganglio raquídeo; la neurona conectora o internuncial, situada en el asta intermediolateral; y la neurona eferente o efectora, que no se sitúa en el asta anterior, sino que su cuerpo se localiza en los ganglios autónomos, constituyendo las células ganglionares. Según las características funcionales de las fibras pre- y post-ganglionares se habla de sistema nervioso autónomo simpático ( liberación de acetil-colina en las preganglionares y de norepinefrina en las postganglionares ), y de sistema nervioso autónomo parasimpático ( liberación de acetil-colina en las fibras pre y postganglionares ). Además de esta diferenciación fisiológica, hay ciertas diferencias topográficas, el parasimpático tiene una distribución predominantemente craneal y sacra.

Se debe fundamentalmente a Masson<sup>734</sup> la sistematización de la nomenclatura de los diferentes tipos celulares procedentes de la cresta neural y su correspondencia con las distintas entidades tumorales del sistema nervioso autónomo. Masson distinguió en el desarrollo del canal o gotera neural dos porciones: el meduloepitelio, que constituye el tubo neural propiamente dicho y da lugar al neuroeje; y el " lofoneuroepitelio ", que forma dos masas discontinuas de células de distribución lineal a lo largo del tubo neural, las crestas neurales de Lenhossek.

Del lofoneuroepitelio proceden: los neuroblastos que daran lugar a las neuronas de los ganglios raquídeos; las simpatogonias, que son células pobremente diferenciadas que emigran ventralmente y se sitúan a ambos lados de la aorta; los lemnoblastos, o precursores de las células de las vainas nerviosas periféricas; y finalmente, el ectomesenquima o mesoectodermo de Platt, que dará lugar a la leptomeninges.

Las simpatogonias son células de tamaño pequeño, que poseen un núcleo rico en cromatina el cual ocupa casi todo el volumen celular, lo que confiere a estas células un aspecto linfocitoide. Las simpatogonias se diferencian siguiendo dos líneas celulares:

a) las simpatogonias conservan su carácter neuronal, el núcleo adquiere un aspecto vesiculoso y el citoplasma aumenta de tamaño ( simpatoblasto ), para finalmente transformarse en una célula nerviosa adulta ( simpatocito ).

b) las simpatogonias se diferencian siguiendo una línea de caracteres " epiteliales ", dando lugar a los feocromoblastos y feocromocitos, y en general a las células de los paraganglios.

Basándose en la nomenclatura de Masson<sup>734</sup>, los patólogos franceses Alezais y Peyron ( 1907 )<sup>128,734</sup> utilizaron el término simpatoma para englobar a los tumores de los ganglios simpáticos, refiriéndose a los pobremente diferenciados como simpatogoniomas ( hoy neuroblastomas ). Los simpatoblastomas ( ganglioneuroblastomas ) y simpatocitomas ( ganglioneuroma ) serían los tumores constituidos por simpatoblastos y simpatocitos respectivamente.

#### B.- Generalidades ultraestructurales acerca de las neuronas.

##### 1.- Aspectos históricos<sup>106,884</sup>.

La estructura de la neurona esta caracterizada basicamente por la exis-

tencia de un cuerpo celular del que surgen prolongaciones citoplásmicas con distintas propiedades morfológicas y funcionales, y por la presencia de uniones intercelulares especializadas conocidas por el nombre de sinapsis.

El conocimiento de estos hechos básicos ha sido uno de los capítulos históricos más apasionantes para el morfológico, fisiólogo y biólogo. La contribución española a este campo fue fundamental, siendo este uno de los temas más queridos por varias generaciones de histólogos y patólogos de nuestro país. Por todo ello se mencionaran brevemente los jalones históricos más sobresalientes en el desarrollo de la concepción morfológica de la unidad neuronal.

Schleiden ( 1838 ) y Schwann ( 1839 ) establecieron que las células eran las unidades arquitectónicas de los seres vivientes ( " teoría celular" ). El término célula fue introducido por Hooke ( 1665 ) para describir la compartimentalización del corcho. Valentin ( 1836 ) concebía a las células nerviosas como corpúsculos globulares suspendidos entre las fibras nerviosas. Remak ( 1838 ) consideraba que los cuerpos celulares ( pericarión ) de las células nerviosas se continuaban con las fibras nerviosas, no existiendo límites entre las células nerviosas. Deiters ( 1865 ) distinguió por primera vez entre dos tipos de prolongaciones celulares nerviosas: dendritas y axones. En 1891 Waldeyer utiliza por primera vez la palabra neurona para denominar a la célula nerviosa.

La aparición del método de Golgi ( 1873, 1882, 1891 ) y su utilización y modificaciones posteriores, supuso en manos de Ramon y Cajal ( 1888-1903 ) una transformación radical en la concepción de la estructura del tejido nervioso. De la doctrina o teoría reticularista ( células y fibras nerviosas forman una red continua, Held y Apathy ) se pasó a la doctrina

neuronal ( Ramon y Cajal ) que concibe a la neurona como una unidad morfológica , trófica y funcional.

En 1897 Sherrington introdujo el vocablo " sinapsis " para mencionar al punto donde el impulso nervioso es transferido de una célula a otra. La estructura íntima de esta interfase necesitó 50 años para ser conocida. Fue el microscopio electrónico el que permitió el examen de la estructura fina de las sinapsis ( Palay 1956<sup>860</sup> , 1958<sup>861</sup> ).

## 2.- Cuerpo neuronal<sup>106,884</sup> .

Comprende la parte globular o poliédrica de la neurona, sin considerar las prolongaciones celulares. Se consideran desde el punto de vista expositivo tres partes: núcleo, pericarion y membrana celular.

Dado el carácter eminentemente práctico de la orientación ultraestructural de este trabajo se revisaran brevemente los rasgos morfológicos básicos para la identificación celular.

El núcleo es de tamaño grande, tiene forma redondeada, y la envoltura nuclear es en general no ondulada. La cromatina es finamente granular ( gran predominio de la eucromatina ) y el nucleolo es muy voluminoso.

El pericarion comprende la parte de citoplasma que rodea al núcleo y excluye al citoplasma de los procesos o prolongaciones celulares. El pericarion esta dotado de todos los atributos morfológicos habitualmente presentes en los otros tipos celulares; si bien, el desarrollo y distribución de las organelas presentan ciertas peculiaridades. Mencionaremos aquellas que tienen algun interés desde el punto de vista diagnóstico al ayudar en la tipificación celular.

En primer lugar hay que considerar a la substancia de Nissl. que en microscopia óptica aparece como un componente intensamente basófilo, y que con la microscopia electrónica corresponde a agregados mas o menos prominen-

tes de cisternas paralelas de RER, que se acompañan también de frecuentes poliribosomas libres.

Dos elementos de gran interés son los neurofilamentos y los microtúbulos, que alcanzan gran desarrollo en las células nerviosas. Los neurofilamentos tienen un diámetro de 100 Å y corresponden al grupo genérico de los filamentos intermedios ( ver Discusión, apartado IIIA1 ). Estos filamentos son distintos de los gliales, de los que se pueden distinguir por técnicas inmunológicas. Aunque los microtúbulos son estructuras prácticamente universales, y están presentes en todas las células, son especialmente abundantes en las neuronas y se distribuyen fundamentalmente por las prolongaciones celulares de tipo axónico. Los microtúbulos se observan tanto de modo aislado ( formando una red citoplásmica en conexión con los filamentos citoplásmicos y la membrana celular ), como formando estructuras más organizadas ( huso acromático, centriolo, cuerpo basal, cilio ). Las misiones principales de los microtúbulos están en relación con el movimiento, división celular y transporte intracitoplásmico.

Los microtúbulos tienen un diámetro medio de 200 - 270 Å y la pared del tubo hueco que los constituye está formada por la asociación de 12 - 13 filamentos de 50 - 70 Å de grosor. Los filamentos microtubulares son a su vez el resultado de la polimerización de subunidades de 6S y 110.000 unidades de peso molecular a las que se denomina " tubulina "; cada subunidad es a su vez el resultado de un dímero de dos partículas de 55.000 unidades<sup>1029</sup>.

El citoplasma neuronal es rico en organelas, pero estas no muestran rasgos distintivos con respecto a los otros tipos celulares. Mitocondrias, retículo endoplásmico liso, aparato de Golgi, y lisosomas alcanzan un de-

sarrollo marcado. Los lisosomas pueden llegar a ser muy prominentes, apareciendo múltiples lisosomas primarios y secundarios ( cuerpos multivesiculares y gránulos de lipofuscina ).

La membrana celular de la neurona presenta la misma estructura básica que los otros tipos celulares. Como especializaciones de superficie más frecuentes hay que mencionar las uniones intercelulares, que de un modo general fueron revisadas previamente ( ver apartado IVA2a ). Refiriéndonos al tejido nervioso, se sabe que las uniones de tipo impermeable ( subvariedad de las clásicamente conocidas como " occludens " ) no existen en las neuronas, siendo características del epéndimo y de los plexos coroideos; sin embargo las uniones de hendidura ( " gap junction " o " nexus " ) pueden verse ocasionalmente. Las uniones de tipo zonula adherens también quedan limitadas al epéndimo y al epitelio de los plexos coroideos. Los desmosomas del tipo macula adherens son muy raras, si existen, en el tejido nervioso. La mayoría de las uniones entre las células nerviosas son estructuralmente semejantes a las zonula adherens, si bien de pequeña talla, de ahí que se las mencione como punctum adherens. Se puede considerar desde el punto de vista ultraestructural que las sinapsis son puncta adherentia modificados.

### 3.- Prolongaciones neuronales.<sup>884</sup>

Es éste uno de los caracteres ultraestructurales más útiles para establecer el diagnóstico de tumor de estirpe neuronal. Aunque en las neuronas es posible distinguir entre las dendritas y el axón, en las células tumorales esto es prácticamente imposible en la mayoría de los casos, por lo que se hace referencia a " procesos celulares " sin mayor especificación.

Las dendritas se caracterizan por poseer los mismos atributos morfológicos que el pericarion, de tal manera que es difícil establecer el límite entre ambos. Sin embargo, el axon presenta una organización peculiar en su zona de arranque del pericarion, en la que se constituyen dos segmentos: la colina axonal ( forma cónica, escasa o nula cantidad de RER y polarización de los filamentos y microtúbulos ); y el segmento inicial ( con la característica capa densa submembranosa ). El rasgo fundamental de ambos tipos de procesos es la gran riqueza de microtúbulos orientados longitudinalmente, los cuales están más homogéneamente distribuidos en los axones.

#### 4.- Sinapsis.

El término sinapsis fue introducido por Sherrington en 1897 para indicar el sitio donde el axon de una neurona entraba en contacto funcional con una segunda neurona. Dicho término se extendió a la unión neuromuscular o placa motora.

Desde el punto de vista fisiológico y estructural se han distinguido entre sinapsis químicas, eléctricas y mixtas. Cada sinapsis química interneuronal consiste de un elemento presináptico, la hendidura sináptica, y un elemento postsináptico. Desde el punto de vista ultraestructural la sinapsis es semejante a la zonula adherens, sin embargo, la estructura sináptica está polarizada, de modo que la membrana postsináptica presenta una mayor densidad, producida por el velo subsináptico o conjunto de finos filamentos entrelazados y asociados a la membrana postsináptica<sup>240</sup>.

En la mayoría de los casos, el elemento presináptico en una sinapsis química es el extremo terminal de un axon ( " bouton terminal " ) o dis-

tintas áreas a lo largo del axon ( " boutons en passant " ). Se sabe por otra parte que todas estas eventualidades existen: uniones axodendríticas, axosomáticas, axoaxonales, dendrodendríticas, somatosomáticas y somatodendríticas. En el elemento presináptico se observan vesículas sinápticas, típicas modificaciones de la membrana presináptica y ocasionales mitocondrias y neurofilamentos.

Las vesículas sinápticas miden 400 - 500 Å y tienen un contenido claro, que corresponde a acetilcolina o a catecolaminas. Dependiendo de la técnica de fijación se han descrito distintas formas de vesículas<sup>1198</sup>: pequeñas redondas, grandes redondas y aplanadas. Asimismo se ha observado que el predominio de uno u otro tipo de vesículas se correlaciona con el tipo de unión sináptica<sup>1191</sup>. Gray ( 1959 )<sup>441</sup> y Whittaker ( 1962 )<sup>1240</sup> distinguieron dos tipos de sinapsis: tipo 1 y tipo 2. El tipo 1 suele ser de gran extensión, tiene una hendidura amplia de 300 Å que contiene una placa intermedia de material denso extracelular, la cual está más cerca de la membrana postsináptica. El tipo 2 tiene una hendidura menor, de 200 Å, y es de extensión mas reducida. Colonnier ( 1968 )<sup>186</sup> las llamó sinapsis asimétricas y simétricas respectivamente. Anderson ( 1963 )<sup>33</sup> correlacionó los tipos 1 y 2 de Gray con diferentes funciones; las de tipo 1 o asimétricas serían sinapsis excitatorias, y las de tipo 2 o simétricas serían inhibitoras. Por otra parte Uchizono ( 1965 )<sup>1191</sup> propuso que los terminales axónicos con vesículas redondeadas eran excitadoras, y las que contenían vesículas alargadas inhibitoras.

Además de las vesículas sinápticas claras, los elementos presinápticos ( fundamentalmente de las fibras autonómicas ) pueden poseer vesículas que contienen material granular denso, son las vesículas granulares. Dichas vesí-

culas granulares tienen un diámetro de 400 - 600 Å y contienen catecolaminas, principalmente norepinefrina. El término "vesículas neurosecretorias" se empezó a utilizar en aquellas vesículas del sistema neurosecretor representado por los núcleos supraóptico y paraventricular, miden de 1.200 a 1.500 Å y contienen hormonas polipeptídicas. La denominación vesícula neurosecretoria o gránulo neurosecretor se ha generalizado en patología, aplicándose a todos los gránulos de contenido denso, delimitados por una membrana, cuyos diámetros oscilan entre 600 y 3.000 Å.

En definitiva, de esta descripción superficial de los caracteres ultraestructurales de las neuronas, es necesario subrayar como rasgos esenciales para la identificación de tumores neuronales los siguientes:

- procesos citoplásmicos ricos en filamentos y microtúbulos.
- presencia de gránulos secretorios.
- uniones intercelulares de tipo punctum adherens.
- ocasionales uniones semejantes a sinapsis.

C.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de los ganglios simpáticos.

1.- Tumores benignos. Ganglioneuroma.

Es un tumor poco frecuente constituido por células ganglionares, fibras nerviosas mielínicas y amielínicas, y células de las vainas nerviosas periféricas. Suele afectar a individuos jóvenes y se localiza fundamentalmente en mediastino posterior y retroperitoneo. Generalmente es solitario, si múltiple puede estar asociado a otros estigmas de enfermedad de von Recklinghausen.

## 2.- Tumores malignos.

### a.- Neuroblastoma.

Es un tumor constituido por neuroblastos pobremente diferenciados ( simpatogonias - simpatoblastos ). Constituye el 7-8% de los tumores malignos de la infancia<sup>597</sup>. Aproximadamente el 50% de los neuroblastomas ocurren durante el primer año de vida. Del 25 al 75%<sup>596,597</sup> están situados en la glándula suprarrenal, siguiéndole por orden de frecuencia: otras localizaciones abdominales, tórax y pelvis. Aunque raros se han descrito casos en la edad adulta<sup>701</sup>, y en localizaciones periféricas<sup>825</sup>.

Es un tumor muy agresivo, la supervivencia a los cinco años oscila en la actualidad entre el 25 y el 50%<sup>596,597</sup>. Se han descrito casos de maduración espontánea hasta en el 14% de los neuroblastomas<sup>303</sup>. De gran interés diagnóstico es la gran frecuencia con que se detectan niveles elevados de catecolaminas circulantes y de ácido vanilmandélico en orina<sup>1247</sup>.

Desde el punto de vista histológico se caracteriza por formar masas sólidas en las que se observan células de talla pequeña, pobremente diferenciadas inmersas en una matriz finamente fibrilar, y por la formación de rosetas de Homer-Wright.

### b.- Ganglioneuroblastoma.

Este tumor está constituido por una mezcla de células pobremente diferenciadas ( neuroblastos o simpatogonias ) y maduras ( células ganglionares simpáticas o simpatocitos ) con todos los estadios citológicos intermedios.

D.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

### 1.- Ganglioneuroma.

Se han incluido en este trabajo tres ejemplos de ganglioneuroma. En dos de ellos el material examinado correspondía exclusivamente al componente de vainas nerviosas periféricas; en el tercer caso se pudieron estudiar células ganglionares además del componente periférico.

Las áreas constituidas por la parte " neuroma " de la lesión estaban constituidas por típicas células de Schwann asociadas a fibras mielínicas y amielínicas. Las imágenes ultraestructurales presentadas en el apartado de resultados, recapitulan el desarrollo de los nervios periféricos, con presencia de distintos estadios del desarrollo de las vainas nerviosas.

Las células ganglionares estudiadas en uno de los casos contenían todos los rasgos ultraestructurales de las células nerviosas ( neuronas ); observándose procesos citoplásmicos ricos en filamentos y microtúbulos, gránulos secretorios, uniones intercelulares, marcado desarrollo del RER, y presencia de frecuentes lisosomas secundarios ( lipofuscina ).

Esta tumoración tiene cierto carácter hamartomatoso, debido a que consiste de estructuras normales con un patrón arquitectural desordenado, y no a la proliferación neoplásica de un solo tipo celular.

Hallazgos ultraestructurales semejantes han sido publicados por otros autores<sup>930,1073</sup>.

## 2.- Tumores malignos.

### a.- Neuroblastoma.

Tres casos han sido estudiados con el microscopio electrónico; en los dos primeros casos se examinaron dos biopsias consecutivas. El primer caso tiene un gran interés por ser un neuroblastoma del plexo braquial izquierdo en un joven de 18 años, es por lo tanto excepcional por la localización y por la edad de presentación<sup>825</sup>. El segundo caso presentó como hecho destacado una maduración espontánea en un periodo de 9 meses, en la segunda biop-

sia se encontró la imagen histológica de un ganglioneuroblastoma, que será estudiado en el apartado siguiente.

El primer caso es un neuroblastoma pobremente diferenciado que presentó como rasgos ultraestructurales característicos: uniones de tipo zonula adherens, frecuentes gránulos neurosecretorios y vesículas claras, y de modo focal ocasionales disposiciones en roseta. Los procesos celulares eran escasos y los microtúbulos se encontraron de modo ocasional.

El segundo caso, correspondiente a un neuroblastoma bien diferenciado, mostró todos los atributos ultraestructurales de las células de estirpe neuronal, es decir: gran cantidad de prolongaciones citoplásmicas ricas en filamentos y microtúbulos; frecuentes uniones de tipo zonula adherens entre los cuerpos celulares y entre estos y las prolongaciones celulares; gran número de gránulos neurosecretorios y de vesículas claras; finalmente, el espacio extracelular era escaso, limitándose a hendiduras intercelulares, por lo que la trama entrecruzada de los procesos celulares recuerda al neuropilo del sistema nervioso central.

El tercer caso correspondió a un neuroblastoma muy indiferenciado, que como rasgo peculiar mostraba gran cantidad de glucógeno citoplásmico. El parecido del patrón histológico con el del sarcoma de Ewing extraesquelético era grande, y sólo la presencia de niveles elevados de ácido vanilmandélico y la presencia de ciertos rasgos ultraestructurales permitió la tipificación del tumor como un neuroblastoma. El estudio microscópico electrónico demostró la presencia de ocasionales prolongaciones celulares con gránulos secretorios y la presencia de uniones intercelulares.

De modo ocasional se observaron en los neuroblastomas incluidos en este trabajo uniones intercelulares semejantes a las uniones sinápticas, como ha sido descrito por otros autores<sup>690</sup>. El tamaño de las vesículas claras y de

Las vesículas o gránulos secretorios fue semejante en los tres casos, si bien, algo superior al observado en las células normales. Las vesículas claras tenían un diámetro medio de 600 Å, y los gránulos secretorios oscilaron entre 700 y 2.000 Å ( fundamentalmente entre 900 y 1.200 Å ). Algunos autores han encontrado correlación entre la cantidad de gránulos secretorios y la actividad secretora del tumor<sup>444,782,1073</sup>.

Los hallazgos ultraestructurales aquí expuestos coinciden en general con los criterios establecidos en varios trabajos publicados en la literatura<sup>54,444,575,701,782,946,959,1139</sup>; siendo los rasgos morfológicos característicos de esta neoplasia una recapitulación de los diferentes estadios de la diferenciación de los neuroblastos<sup>1162</sup>, así como de las células ganglionares y de la médula suprarrenal<sup>575,884,1139</sup>. Otros tumores íntimamente relacionados con los neuroblastomas, como son los estesi-neuroblastomas, presentan rasgos ultraestructurales semejantes<sup>167,553,849,850,1145,1244</sup>.

b.- Ganglioneuroblastoma.

Dos casos de esta variedad tumoral fueron examinados, uno de ellos corresponde a la recidiva y maduración del segundo de los casos incluido con los neuroblastomas.

Los datos ultraestructurales básicos descritos en los neuroblastomas están también presentes en los ganglioneuroblastomas. En estos últimos, las células tumorales son más diferenciadas, tienen mayor cantidad de citoplasma y los núcleos son de mayor talla recordando a los de las células ganglionares simpáticas; es decir, son ricos en eucromatina, y el nucleolo es de gran tamaño. En uno de los casos el RER estaba muy desarrollado y constituía agrupaciones semejantes a los grumos de Nissl.

X.- TUMORES DE LAS ESTRUCTURAS PARAGANGLIONARES.

A.- Concepto de paraganglios.

B.- Características ultraestructurales de las estructuras paraganglionares.

1.- Médula suprarrenal.

2.- Otros paraganglios.

C.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de los paraganglios.

1.- Feocromocitoma.

2.- Quemodectoma.

3.- Paragangliomas no clasificables.

D.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

1.- Feocromocitoma.

2.- Quemodectoma.

3.- Paragangliomas no clasificables.

#### A.- Concepto de paraganglios.

El término paraganglio fue introducido por Alfred Kohn en 1903<sup>411,734</sup> para englobar tanto a la médula suprarrenal como a aquellos órganos extra-adrenales constituidos por células que tenían una reacción de Heile positiva (aparición de color marrón al ser expuestas al dicromato potásico). Esta reacción cromafin era la característica común a todos los paraganglios, que incluían inicialmente a la médula suprarrenal, al órgano de Zuckerkandl, y a agregados celulares retroperitoneales.

Estas estructuras tenían unas características histológicas, histoquímicas y embriológicas comunes<sup>467,734</sup>. Las células que constituyen los paraganglios se originan de los elementos de la línea simpática de la cresta neural (ver IXA); esta línea da lugar por una parte a las células ganglionares del sistema nervioso autónomo y en segundo lugar a las células de la médula suprarrenal y restantes paraganglios<sup>468,957</sup>.

El nombre de paraganglio se extendió rápidamente al cuerpo carotídeo y a los glomus aórticos y yugulares. Sin embargo, estos órganos presentaban ciertas diferencias histológicas e histoquímicas con los inicialmente incluidos en el concepto de paraganglio, ya que la mayoría de ellos ya no eran cromafines. Esto condujo a que se hicieran distintas clasificaciones de los paraganglios. Goormaghtigh (1936)<sup>434</sup> distinguía entre los paraganglios semejantes a la médula suprarrenal, y que mostraban por tanto afinidad por el dicromato potásico y estarían asociados al sistema ortosimpático; y los paraganglios semejantes al cuerpo carotídeo, asociados a ramas de los nervios craneales. Lattes (1950)<sup>638</sup> propuso la diferenciación entre paraganglios cromafines (semejantes a la médula suprarrenal) y paraganglios no cromafines (semejantes al cuerpo carotídeo).

Por otra parte, De Castro ( 1928 )<sup>234</sup> sostuvo que los quemorreceptores representaban estructuras no relacionadas con los paraganglios cromafines. De ahí es que algunos autores denominaran quemodectomas<sup>798</sup> a los tumores de los quemorreceptores, en vez de utilizar el término más genérico de paraganglioma introducido por Alesais y Peyron<sup>734</sup> en 1908.

Mientras que la concepción original del sistema paraganglionar sigue teniendo validez desde el punto de vista morfológico y embriológico existen diferencias histoquímicas y fisiológicas importantes entre los miembros de este grupo. En la actualidad se puede considerar a los paraganglios como grupos celulares macro y microscópicos asociados al sistema nervioso autónomo, con la facultad de acumular catecolaminas en vesículas de contenido granular denso y rodeadas por una membrana simple; dichos grupos celulares tienen una estructura básica semejante, representada por células principales que poseen los gránulos secretorios, y células de soporte similares a las células de Schwann ( estas células son especialmente prominentes en los quemorreceptores y en los paraganglios intravagales ).

La clasificación más utilizada de los paraganglios es la presentada por Glenner y Grimley en 1974<sup>411</sup>.

1.- Paraganglios braquiométricos.

- paraganglios yugulo-timpánicos.
- " intercarotídeos ( cuerpo carotideo ).
- " subclavios.
- " laríngeos.
- " coronarios.
- " aortopulmonares.
- " pulmonares.

2.- Paraganglios intravagales.

3.- Paraganglios aortosimpáticos.

- ganglio cervical superior.
- tronco simpático.
- órgano de Zuckerkandl.

4.- Paraganglios viscerales.

B.- Características ultraestructurales de las estructuras paraganglionares.

Las células de las estructuras paraganglionares tienen varias características comunes que han sido recogidas bajo el término de " paraneuronas " por Fujita ( 1977 )<sup>378</sup>. Este autor con ocasión de una reunión internacional sobre " Células cromafines, enterocromafines y otras células relacionadas " presentó los criterios generales del concepto de paraneurona:

- capacidad para producir sustancias neurotransmisoras y polipeptídicas.
- poseer gránulos neurosecretorios y vesículas sinápticas.
- tener función receptora - secretora.
- origen común con las neuronas ( el neuroectodermo ).

1.- Médula suprarrenal.<sup>106,377,1139,1272</sup>

a.- Rasgos citológicos generales.

Las células de la médula suprarrenal o feocromocitos son de talla media o grande y de contornos poligonales. Los núcleos son redondo-ovales, de envoltura no ondulada, y proporción semejante de eu y heterocromatina. Los nucleolos son conspicuos y de tamaño medio. Los citoplasmas son amplios y ricos en organelas. Existe un gran desarrollo del retículo endoplásmico liso y ocasionales cisternas de la variedad rugosa. El aparato de Golgi está representado por numerosos dictiosomas repartidos por todo el citoplasma perinuclear. Las mitocondrias son de talla media-pequeña, redondea-

das y con crestas laminares ( a diferencia de la corteza suprarrenal en que son de tipo tubular<sup>376</sup> ). Distribuidos por toda la matriz hialoplásmica se observa una moderadamente rica trama de filamentos y microtúbulos. El dato morfológico más sobresaliente del feocromocito es la presencia de numerosos gránulos de secreción, los cuales serán descritos más adelante.

Ademas de estas caracterfsticas citológicas generales existen otras diferenciaciones morfológicas superficiales. Las membranas celulares son rectas y se disponen en contacto íntimo, constituyéndose un moderado número de desmosomas. En contacto con el estroma los feocromocitos forman una lámina basal continua. En los espacios delimitados por las láminas basales se observan capilares fenestrados y escasa cantidad de colágeno.

b.- Gránulos de secreción.

Los gránulos secretorios están constituidos por una membrana limitante continua y un contenido granular denso. Son muy abundantes y su diámetro oscila entre 1.500 y 3.000 Å.

El contenido de los gránulos comprende los siguientes productos: epinefrina, norepinefrina y sus precursores, ATP, ADP, AMP, cationes divalentes de magnesio , y proteínas. Las proteínas toman parte en la síntesis de las catecolaminas ( enzimas como la dopamina hidroxilasa ) o constituyen sustancias de funcion no conocida ( cromogranina ). Parece ser que la membrana granular posee un sistema ATPasa responsable del transporte activo de las catecolaminas y sus precursores al interior del gránulo.<sup>506</sup>

En condiciones normales la médula suprarrenal humana contiene 80% de epinefrina y 20% de norepinefrina. Algunos autores<sup>200,377</sup> consideran que las células encargadas de la síntesis de norepinefrina pueden ser distinguidas morfológicamente de las que sintetizan epinefrina.

La morfología de los gránulos secretorios es variable; mientras que los

gránulos de epinefrina son redondos u ovales y contienen un material denso que llena la totalidad del saco membranoso, dejando escaso halo periférico concéntrico; los gránulos de norepinefrina suelen ser esféricos, de mayor talla y con el contenido asociado a la membrana, disposición que da lugar a un gran halo excéntrico.

## 2.- Otros paraganglios.

La clasificación de los paraganglios propuesta por Glenner y Grimley ( 1974 ) <sup>411</sup>, es básicamente topográfica, pero contiene también ciertas diferencias histológicas y funcionales. En primer lugar, algunos paraganglios aorto-simpáticos, como el ganglio cervical superior y el órgano de Zuckerkandl son cromafines y poseen una ultraestructura semejante al paraganglio suprarrenal ( médula suprarrenal ). Por otra parte, los paraganglios branquioméricos ( yugulo-timpánicos, intercarotídeos, subclavios, laríngeos, coronarios, aortopulmonares, y pulmonares ) e intravagales, no son en general cromafines, tienen una ultraestructura diferente a la médula suprarrenal, y finalmente la mayoría de ellos realizan una función de quemoceptores.

El patrón ultraestructural de los paraganglios branquioméricos e intravagales <sup>103,143,411,446</sup> se caracteriza por la formación de nidos celulares constituidos por las células principales o células de tipo 1. Estos nidos están rodeados por las células sustentculares o células de tipo 2. Las células principales ( tipo 1 ) tienen forma redondeada o poligonal y son de talla inferior a los feocromocitos, poseen núcleos redondos de envoltura no ondulada, proporción semejante de eu y heterocromatina, y nucleolos poco prominentes. Los citoplasmas son moderadamente abundantes, con escaso desarrollo del retículo endoplásmico liso y rugoso, y frecuentes mitocondrias. El aparato de Golgi es prominente, y como ocurría en el paraganglio suprarrenal el elemento más característico es la presencia de numerosos gránulos

secretorios, de diámetro comprendido entre 1.000 y 2.000 Å, si bien se pueden observar gránulos ovalados y angulados de hasta 3.000 Å.

Las células principales ( tipo 1 ) poseen membranas celulares rectas, íntimamente asociadas a las vecinas, constituyéndose desmosomas bien desarrollados. El espacio intercelular es escaso, sin interposición de fibras extracelulares. De modo ocasional se observan fibras nerviosas y uniones entre éstas y las células principales.

El límite periférico de los nidos está constituido por las células sustentaculares ( tipo 2 ), a las cuales se ha comparado a las células satélites distribuidas alrededor de las células ganglionares del sistema nervioso autónomo. Ambos tipos celulares, células sustentaculares y células satélites, corresponden a células de Schwann modificadas. Las células sustentaculares, no sólo delimitan a las células principales del estroma, sino que al mismo tiempo constituyen el armazón de los nidos celulares, emitiendo prolongaciones que se interdigitan con las células principales.

Las células sustentaculares son fusiformes o estrelladas, poseen núcleos ovalados con moderada cantidad de heterocromatina asociada a la membrana nuclear interna, y contienen un nucleolo poco prominente. El citoplasma muestra una matriz hialoplásmica clara, es pobre en organelas, y no muestra gránulos de tipo secretorio. Se observan ocasionales desmosomas entre las células sustentaculares, y entre estas células y las principales. La interfase de los nidos celulares con el estroma muestra una lámina basal continua, no existiendo contacto entre las células principales y el estroma, ya que en todo momento se interponen prolongaciones laminares de las células sustentaculares. En el estroma se observan frecuentes capilares de tipo fenestrado.

C.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores de los paraganglios.

Siguiendo la clasificación de la OMS<sup>290</sup> se consideran tres entidades tumorales: feocromocitoma, quemodectoma y paraganglioma. Esta división está justificada por las siguientes definiciones: feocromocitoma, tumor benigno o maligno de células cromafines originado en la médula suprarrenal, órgano de Zuckerkandl o en otros paraganglios cromafines; quemodectoma, tumor generalmente benigno de los paraganglios no cromafines con función quemorreceptora; reservándose el término paraganglioma ( no clasificable ) para aquellos tumores de estructuras paraganglionares no tipificables.

Aunque en sentido genérico todos son paragangliomas; y de hecho este término fue introducido por Alezais y Peyron ( 1908 )<sup>734</sup> para englobar a los tumores de la médula suprarrenal ( descritos en 1893 por Manassé<sup>734</sup> ) y los tumores del cuerpo carotídeo ( descritos en 1891 por Marchand<sup>734</sup> ); el uso de los términos feocromocitoma y quemodectoma se sigue manteniendo por su importancia histórica, fisiológica y clínica. La nomenclatura más correcta debería de ser el nombrar estos tumores como paragangliomas, seguido de un nombre de carácter topográfico ( suprarrenal, carotídeo, yugular, etc. ).

1.- Feocromocitoma.<sup>45</sup>

Este tumor es de gran interés por su frecuencia, potencial maligno y gran expresividad clínica. La manifestación clínica fundamental es la hipertensión. Del 0,4 al 0,6% de los hipertensos tienen como causa etiológica un feocromocitoma.

El 10% de los feocromocitomas son extraadrenales, el 25% de los casos es de presentación bilateral, y el 20% de estos tumores son malignos<sup>705</sup>. El feocromocitoma puede aparecer esporádicamente o de forma familiar, ya aislado o asociado a otras neoplasias, como ocurre en las adenomatosis endocrina

múltiple tipo II ( síndrome de Sipple: carcinoma medular de tiroides, hiperplasia o adenoma paratiroideo y feocromocitoma ) o en la adenomatosis endocrina múltiple tipo III ( neuromas orales múltiples, carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma<sup>775</sup> ). No sólo se han observado estas asociaciones a otras neoplasias, sino que se ha demostrado que el feocromocitoma es capaz de sintetizar hormonas de otros componentes del sistema APUD<sup>874</sup>, como ocurre en los feocromocitomas secretores de ACTH y productores de síndrome de Cushing<sup>87,696</sup>.

Su carácter secretor permite un diagnóstico bioquímico por medio de la determinación en suero y orina de epinefrina, norepinefrina y sus catabolitos ( metanefrinas y ácido vanilmandélico ). Si en la glándula normal predomina el contenido de epinefrina ( 80% ) sobre el de norepinefrina ( 20% ), en los feocromocitomas estos porcentajes se invierten.

El tumor recapitula la estructura de la médula suprarrenal, está constituido por nidos y gruesos cordones de células de contorno poligonal y citoplasma eosinófilo, rodeados por una fina red capilar.

Por todo lo dicho se comprende, que como ocurre en la mayoría de los tumores endocrinos funcionantes, el diagnóstico suele ser clínico ( fundamentalmente por los datos de laboratorio ); si bien, existen casos no funcionantes y extraadrenales en los que la microscopía óptica y la microscopía electrónica son de gran ayuda en la confirmación o establecimiento del diagnóstico.

## 2.- Quemodectoma.

El término quemodectoma fue aplicado por Mulligan ( 1950 )<sup>798</sup> a tumores que recordaban en su estructura al cuerpo carotídeo o a paraganglios afines. El patrón histológico mimetiza al cuerpo carotídeo normal; es decir,

nidos con dos tipos celulares ( principales y sustentculares ) rodeados de un estroma colagenizado rico en vasos<sup>411,629</sup>.

Se incluyen en este grupo la mayorfa de los tumores originados en los paraganglios branquioméricos e intravagales. El más frecuente es el paraganglioma intercarotídeo, tumor del cuerpo carotídeo o quemodectoma del cuerpo carotídeo. De modo excepcional muestran evidencia de secreción ( epinefrina y norepinefrina ) con manifestaciones clínicas semejantes a las del feocromocitoma<sup>411</sup>. En series retrospectivas se ha encontrado que el 6,4% de estos tumores son malignos; sin embargo, en estudios prospectivos se han descrito hasta un 23% de casos malignos.

Mención especial merecen los llamados " quemodectomas pulmonares ". Aunque clásicamente han sido considerados paragangliomas<sup>615</sup>, estudios ultraestructurales posteriores<sup>178,197</sup> consideran a esta lesión de tipo mesotelial e incluso ligada a los meningiomas. Estos tumores no muestran la típica disposición en nidos con dos tipos celulares ( principales y sustentculares ), ni hay evidencia de gránulos secretorios.

### 3.- Paragangliomas no clasificables.

Enzinger<sup>290</sup> propuso este grupo para los casos no incluíbles en los dos apartados anteriores. Al igual que Glenner y Grimley ( 1974 )<sup>411</sup> sugirieron, el autor piensa que toda esta confusión se podría evitar si se utilizara una nomenclatura que al nombre genérico de paraganglioma añadiera un término de carácter topográfico.

En este grupo de paragangliomas no clasificables es necesario citar una entidad tumoral muy infrecuente, el " paraganglioma de la cauda equina ". Descrito en 1974 por Horoupian<sup>517</sup>, ha sido considerado de distinta histogénesis por otros autores<sup>660,774</sup>. Los rasgos ultraestructurales serán discutidos más adelante.

D.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

1.- Feocromocitoma.

Existen numerosos trabajos acerca de la ultraestructura de los feocromocitomas, las series más amplias<sup>104,123,444,575,782,843,858,1139,1272</sup> han sido revisadas y sus resultados han sido comparado con los nuestros.

Las descripciones de los rasgos citológicos generales ( forma nuclear y citoplásmica, dotación de organelas y especializaciones de superficie ) son superponibles a la de los feocromocitos normales; detalles morfológicos referidos previamente en la ultraestructura normal de la médula suprarrenal.

El interés fundamental ha estado polarizado al estudio de los gránulos secretorios. La forma de los mismos en los feocromocitomas es similar a la descrita en la glándula normal; sin embargo existen diferencias en cuanto al tamaño y a la proporción de los gránulos de epinefrina y norepinefrina.

Tannebaum ( 1970 )<sup>1139</sup> encuentra que el tamaño de los gránulos en la médula suprarrenal normal oscila entre 700 y 3.000 Å , con la mayoría comprendidos entre 1.500 y 2.000 Å. Por el contrario en los feocromocitomas ( 14 casos estudiados ultraestructuralmente ) el diámetro medio varía entre 1.200 y 4.000 Å; existiendo por lo tanto un incremento en el tamaño de los gránulos. En los cinco casos aquí estudiados , el rango de los diámetros de los gránulos fue mucho mayor, estando comprendido entre 780 y 10.000 Å. Además, y éste es un hecho no señalado por los otros autores, los diámetros de los gránulos de epinefrina y norepinefrina siguen una distribución diferente; mientras que los gránulos de norepinefrina son mayores, con diámetros que oscilan entre 3.000 y 10.000 Å, los de epinefrina son menores y ocupan la porción inferior del rango de los diámetros, que están comprendidos entre 780 y 3.125 Å. Como se puede observar en esos datos, existe escasa superposición entre las dos distri-

buciones de los diámetros granulares. Por todo ello se puede concluir que los gránulos de norepinefrina no sólo tienen diferente morfología sino que su tamaño es superior.

La proporción de los gránulos de epinefrina y norepinefrina es diferente en la médula suprarrenal y en los feocromocitomas. En la médula suprarrenal, el 80% de las catecolaminas obtenidas del homogeneizado tisular está en forma de epinefrina, y solo el 20% en forma de norepinefrina. Por otra parte, desde el punto de vista morfológico el 95% de los gránulos es de tipo epinefrina y el 5% de tipo norepinefrina. Estos porcentajes cambian en los tumores de la médula suprarrenal, en los cuales existe un predominio de tumores secretores de norepinefrina, existiendo correlación entre el porcentaje de gránulos de norepinefrina y la presencia de esta catecolamina en el homogeneizado tisular. En los cinco casos presentados en este trabajo, el porcentaje máximo de gránulos de norepinefrina fue del 30%, no habiendo por tanto en ningún caso el predominio de gránulos de norepinefrina señalado por otros autores.

Finalmente, tiene interés señalar que en uno de los casos ( X A 1(2) ) las células adquirían contornos estrellados y emitían múltiples prolongaciones que mostraban gran riqueza de filamentos y microtúbulos, recapitulando a las prolongaciones neuronales.

## 2.- Quemodectoma.

Varios estudios ultraestructurales de los quemodectomas del cuerpo carotídeo<sup>28,143,411,446,502,629,698,1174</sup>, de los paraganglios yugulares<sup>143,398,431,1052</sup>, y de los paraganglios intravagales<sup>324,554,629,1058</sup> han sido publicados.

Tres aspectos fundamentales han sido tratados en los trabajos referidos:

tipo celular predominante, presencia de células sustentaculares y características morfológicas de los gránulos.

La mayoría de los autores coinciden en que el tipo celular básico de la tumoración es semejante a la célula principal de los paraganglios normales. En algunos trabajos se insiste sobre la división en células claras y oscuras, terminología de la que se ha abusado en la patología ultraestructural de los tumores y que en general no encierra significado funcional o patológico alguno.

Las células tumorales de los quemodectomas muestran los rasgos citológicos generales previamente citados en la ultraestructura de los paraganglios ( forma nuclear, distribución de organelas, presencia de desmosomas y de otras especializaciones de superficie, etc. ).

En los dos quemodectomas estudiados en este trabajo ( 1 quemodectoma carotídeo, y 1 quemodectoma intravagal ) la población celular tumoral predominante estaba constituida por células principales o de tipo 1.

Existe cierta discrepancia en cuanto a la presencia o no de células sustentaculares o de tipo 2. Mientras algunos tumores como Lack ( 1979 )<sup>629</sup> confiesan no encontrarlas en cinco casos estudiados ultraestructuralmente ( 3 carotídeos y 2 vagales ), otros como Glenner ( 1974 )<sup>411</sup> sostienen que si están presentes, pero en una proporción escasa. En este punto nuestros hallazgos son diferentes, ya que en ambos casos ( carotídeo y vagal ) las células sustentaculares formaban parte del tumor, disponiéndose en la parte periférica de los nidos, en relación con una lámina basal limitante continua. No obstante, hay que señalar que en los quemodectomas, las células principales contactan focalmente con la lámina basal, hecho excepcional en los paraganglios normales.

Los gránulos secretorios son abundantes, en general esféricos y ocasio-

nalmente ovalados. Están delimitados por una membrana y el contenido es granular denso, el cual deja escaso halo periférico concéntrico; de modo excepcional se han descrito gránulos semejantes a los de norepinefrina de la médula suprarrenal<sup>28</sup>. El diámetro de los gránulos oscila entre 1.000 y 3.000 Å. En nuestros dos casos los gránulos median entre 780 y 1.500 Å.

### 3.- Paragangliomas no clasificables.

Se aprovecha este apartado para discutir una entidad acerca de la cual existe una gran controversia. Es un tumor muy raro, que ha sido denominado " paraganglioma de la cauda equina " por Horoupian ( 1974 )<sup>517</sup>. Dos ejemplos de esta entidad han sido incluidos en este trabajo.

Horoupian ( 1974 )<sup>517</sup> sostiene, por los hallazgos ópticos y ultraestructurales, que se trata de un paraganglioma. Se basa dicho autor, de modo fundamental, en la presencia de gránulos secretorios. Sin embargo, en su descripción se aprecia un error de interpretación, al identificar como espacios vasculares lo que en realidad son luces formadas por varias células unidas por típicos complejos de unión y exhibiendo microvellosidades. Estos hallazgos apoyarían un origen ependimario, si bien no se ha podido demostrar en el epéndimo normal esa riqueza en gránulos secretorios.

Miller ( 1970 )<sup>774</sup> observó un ejemplo de esta tumoración y la interpretó como un caso de ependimoma " secretor ". Otro caso similar descrito por Lerman ( 1972 )<sup>660</sup> fue considerado un paraganglioma.

Nuestra impresión, obtenida del estudio ultraestructural de dos casos, es que esta entidad tumoral recuerda estructuralmente más a un ependimoma que a un paraganglioma. La formación de luces pluricelulares, con presencia de típicos complejos de unión y frecuentes microvellosidades en el borde luminal de las células, es excepcional en los paragangliomas. Por otra parte, la presencia de gran cantidad de gránulos secretorios en estos tumores de

la cauda equina no es un rasgo que se observe con frecuencia en el epéndimo normal ni en sus tumores.

Por todo ello los " paragangliomas de la cauda equina " descritos por Horoupian ( 1974 )<sup>517</sup> siguen siendo unos tumores de histogénesis no definida.

**XI.- TUMORES DEL MESENQUIMA PLURIPOTENCIAL.**

Ningun ejemplo de mesenquimoma benigno o maligno pudo ser incluido en este estudio ultraestructural.

**XII.- TUMORES DE ESTRUCTURAS EMBRIONARIAS VESTIGIALES.**

**A.- Estructura de la notocorda.**

**B.- Generalidades históricas y conceptuales de los cordomas.**

**C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.**

A.- Estructura de la notocorda.

Existen pocos estudios ultraestructurales acerca de la notocorda<sup>550, 653,999</sup> y de su derivado, el núcleo pulposo<sup>1069</sup>. Las características morfológicas presentes en las células que forman en el embrión el cordón sólido que constituye la notocorda, son comparables a las que muestran las células tumorales del cordoma.

El cordón celular sólido está rodeado por la vaina notocordal, constituido por un material granulofibrilar que representa a los proteoglicanos. No existe membrana basal entre las células de la notocorda y el mesénquima. Los núcleos son redondeados y muestran un nucleolo prominente. Los citoplasmas son moderadamente amplios y en él destaca un marcado acúmulo glucogénico y gran desarrollo del RER, el cual frecuentemente se muestra dilatado. Asimismo, es apreciable cierta polarización de las cisternas del RER alrededor de las mitocondrias. Las membranas celulares son rectas y se asocian íntimamente entre sí, sin que se desarrollen uniones intercelulares bien constituidas.

B.- Generalidades históricas y conceptuales de los cordomas<sup>734,45</sup>.

Los aspectos históricos están ampliamente expuestos en el libro de Masson (1956)<sup>734</sup>. Luschka, en 1856, fue el primero en describir un tumor lobulado, gelatinoso, a nivel de la unión eseno-occipital. En 1857, Virchow pensó que estos tumores estaban formados por tejido cartilaginoso, con una degeneración vacuolar particular, por lo que le dio el nombre de "ecchondrosis physaliphora". En 1858, Muller atribuyó su origen a vestigios de la notocorda. Esta opinión fue combatida por Virchow, pero fue confirmada definitivamente por Ribbert en 1894, con sus clásicos estudios de puntura del núcleo pulposo demostró la producción de lesiones semejantes al cordoma.

Este estudio experimental fue repetido por Congdon ( 1952 )<sup>187</sup>. Se debe a Ribbert la introducción del término " cordoma " para estos tumores.

El cordoma está caracterizado por un patrón lobulado o alveolar, ocasionalmente cordonal. Es un tumor marcadamente polimórfico, distinguiéndose elementos epitelioides compactos, epitelioides vacuolados ( células fisalíforas ) y fusiformes. El espacio extracelular es muy abundante y rico en proteoglicanos.

El 50-60% de los casos es de localización sacrococcígea, 10% de localización vertebral, y 33% en la base del cráneo. Se han descrito también casos en maxilar, nasofaringe y escápula. Son tumores con gran tendencia a la infiltración local, y la recidiva postquirúrgica es la regla. Aunque las metástasis son raras<sup>162,505,1126,1233</sup>, algunos autores como Bouvet ( 1977 )<sup>17</sup>, encuentran hasta un 40% de cordomas metastatizantes.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Los puntos analizados fundamentalmente en los trabajos ultraestructurales del cordoma<sup>141,160,298,366,401,574,632,773,801,999,1057,1069,1126</sup> han sido los siguientes: morfología celular general, especializaciones de superficie, características y distribución de las organelas, así como se han revisado las explicaciones acerca del substrato ultraestructural del aspecto vacuolado de las células fisalíforas.

Se han descrito distintas configuraciones celulares; la mayoría de los autores distinguen tres tipos: fusiformes o estrelladas, intermedias o transicionales, y fisalíforas. De hecho se observa una transición continua entre esos tres tipos básicos<sup>632,773</sup>.

Un dato de interés es la presencia de desmosomas bien desarrollados con confluencia de tonofilamentos; estas uniones eran muy prominentes en nuestros dos casos. Sobre este punto coinciden otros autores<sup>574,632,999</sup>, mientras que en algunas publicaciones no se menciona este hecho. En uno de nuestros casos existía de modo focal una banda de material granular denso asociado a la membrana celular que guarda gran semejanza con una lámina basal; una observación similar ha sido citada por Lagacé ( 1975 )<sup>632</sup>. De modo focal las membranas celulares muestran algunas vesículas de pinocitosis y microvellosidades.

Los citoplasmas de las células tumorales son amplios y con moderado número de organelas, existiendo un desarrollo semejante de cisternas rugosas y lisas del retículo endoplásmico, frecuente número de mitocondrias y complejo de Golgi prominente. Erlandson ( 1968 )<sup>298</sup> observó una peculiar asociación de las mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso, en la que las cisternas del RER rodean a las mitocondrias de modo bastante íntimo. En los dos casos de nuestra casuística se observa este mismo hecho, también señalado por otros autores<sup>632,999</sup>. Sin embargo esta asociación es inespecífica y ha sido descrita en varios tumores.

Otros datos de interés se refieren a la rica red de filamentos citoplásmicos y a la gran riqueza de vacuolas e inclusiones citoplásmicas. El origen del aspecto vacuolado o espumoso del citoplasma de las células físi-liforas es múltiple según nuestra experiencia. Varias son las estructuras responsables de esa morfología; de mayor a menor importancia son las siguientes:

- abundantes depósitos glucogénicos hialoplásmicos.
- vacuolas citoplásmicas claras rodeadas por membranas lisas y rugo-

sas ( resultado de la dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico ).

- luces intracelulares o invaginaciones de la membrana celular que contienen un material granulofibrilar semejante al presente en el espacio extracelular; algunos de estos espacios muestran una formación abortiva de microvellosidades por la membrana limitante.
- elementos vacuolados de talla media y pequeña, de aspecto lisosómico y de contenido granular laxo.

XIII.- TUMORES DE ORIGEN GERMINAL EXTRAGONADAL.

A.- Datos ultraestructurales básicos de las células germinales.

B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores germinales extragonadales.

C.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

A.- Datos ultraestructurales básicos de las células germinales.

Es éste un problema complejo debido a la serie de periodos que se suceden en la diferenciación de las células germinales primordiales, y a los estadios en que las células primordiales germinales emigran desde el intestino posterior hasta las gónadas. Una vez en las gónadas las células germinales primordiales se transforman en oogonias y espermatogonias, que en divisiones sucesivas se transforman en los gonocitos de I y II orden, hasta la constitución del óvulo maduro y de los espermatozoides.

Clásicamente se ha utilizado el término " plasma germinal " para describir una región citoplásmica del huevo que durante las primeras divisiones celulares queda segregada en un número reducido de células del embrión. Las células poseedoras de ese " plasma germinal " quedan determinadas como células germinales primordiales. Estos determinantes citoplásmicos han sido detectados en algunas especies como gránulos fibrilares de RNA citoplásmico<sup>1067</sup>.

Las células germinales primordiales tienen un origen extragonadal, tal como demostró Witschi ( 1948 )<sup>1258</sup> en sus clásicos trabajos. Se ha seguido desde el punto de vista microscópico óptico, histoquímico y ultraestructural la trayectoria de las células germinales primordiales en varias especies animales<sup>1067,1275</sup> y en embriones humanos<sup>375,379</sup>. Se distinguen tres estadios:

- 1.- Estadio intestinal.
- 2.- Estadio de migración o mesentérico.
- 3.- Estadio de asentamiento o gonadal.

Los rasgos ultraestructurales de las células germinales primordiales son bastante característicos. Son células de talla media-grande, con un diámetro medio de 12-20 micras. La forma celular es irregularmente esférica

tanto en el estadio intestinal como gonadal, sin embargo durante la migración a través del mesenterio adquiere forma ameboide y emite frecuentes pseudópodos. El núcleo es esférico, de envoltura no ondulada, contiene abundante eucromatina y el nucleolo es prominente. El citoplasma es relativamente amplio, rico en polirribosomas libres, escaso desarrollo del RER y posee un número moderado de mitocondrias. De modo ocasional se encuentran "annulate lamellae". Una de las características básicas de las células germinales primordiales es la gran abundancia de glucógeno y la presencia de varias gotas lipídicas. El glucógeno es especialmente abundante en el estadio migratorio. Haces de filamentos y microtúbulos se observan por debajo de la membrana celular.

En cuanto a las especializaciones de superficies, hay que señalar que en todos los estadios se ha observado la presencia de uniones poco desarrolladas entre las células germinales, y entre éstas y las células vecinas (según el estadio: intestinales, mesoteliales y del estroma gonadal). Las células germinales primordiales no forman lámina basal en contacto con el estroma.

Las células primordiales germinales sufren en las gónadas femeninas y masculinas una serie de cambios morfológicos que las transforman en los gonocitos de I y II orden y en los elementos definitivos (óvulos y espermatozoides). Estos cambios en los ovarios y testículos han sido estudiados por Gondos (1971)<sup>428,429</sup>.

Son relevantes, desde el punto de vista del diagnóstico, algunos de los rasgos ultraestructurales que aparecen durante el desarrollo de los espermatozoides. Fundamentalmente la presencia de frecuentes puentes intercelulares entre los espermatozoides<sup>310,467</sup>.

B.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores germinales extragonadales.

Tumores germinales extragonadales han sido descritos en: mediastino anterior, retroperitoneo, region presacra, region pineal, y otras zonas anatómicas de la línea media. Localizaciones más infrecuentes son: estómago, hígado, vagina, lengua, etc..

Desde el punto de vista de la orientación de este trabajo, es decir del diagnóstico de los tumores de partes blandas, hay dos localizaciones en las que se presentan frecuentes problemas de diagnóstico diferencial, esas zonas son el mediastino anterior y el retroperitoneo.

Desde el punto de vista de la microscopía óptica el diagnóstico diferencial hay que establecerlo con las siguientes entidades tumorales: linfoma, timoma, carcinoma indiferenciado, melanomas metastásicos, rhabdomyosarcomas y sarcomas de Ewing extraesqueléticos.

Ha existido cierto escepticismo en cuanto al origen extragonadal primario de algunos tumores germinales. Los detractores de esta posibilidad se apoyan en los casos descritos de regresión del tumor testicular primario, interpretando la localización extragonadal como metastásica<sup>911,925</sup>. De todo esto surgió la opinión generalizada de que no se puede confirmar el origen extragonadal de un tumor germinal hasta que no se haya efectuado un examen microscópico del testículo. Esta actitud está justificada en los casos de localización retroperitoneal, pero no en los mediastínicos, debido a la extraordinaria rareza de metástasis de tumores germinales en esta zona, de las que solamente hay dos referencias en la literatura<sup>55,760</sup>.

En nuestra serie se han incluido dos seminomas mediastínicos sin evidencia clínica de afectación testicular ni retroperitoneal ( linfograffa negativa ) criterios aceptados por Luna ( 1976 )<sup>687</sup> como suficientes para

confirmar un origen mediastínico primario.

Todos los tipos histológicos de tumores germinales han sido descritos en el mediastino: teratoma quístico benigno ( quiste dermoide ), teratoma maligno, carcinoma embrionario, seminoma, coriocarcinoma, tumor del seno endodérmico y tumores germinales combinados<sup>202,687,728,1007,1036,1153</sup>. Los tumores germinales benignos ( teratoma quístico adulto o quiste dermoide ) tienen la misma incidencia en ambos sexos; sin embargo, los tumores germinales malignos son más frecuentes ( 88% ) en los varones. El tipo histológico más frecuente es el seminoma, seguido de teratoma maligno-carcinoma, carcinoma embrionario y otros tumores germinales combinados. Mientras el pronóstico en el seminoma es muy bueno, la mortalidad es muy alta en los otros tipos histológicos.

C.- Comparación de nuestros hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

La ultraestructura de los seminomas ha sido estudiada en diversas localizaciones: testículo<sup>512,888,961,1141</sup>, pineal<sup>921</sup> y mediastino<sup>663</sup>. Se han revisado de modo conjunto los hallazgos ultraestructurales en las distintas localizaciones, los cuales coinciden basicamente con nuestra descripción.

Hay una gran coincidencia en cuanto a las características nucleares y citoplásmicas de las células tumorales; existiendo sin embargo, distintas observaciones en cuanto a las especializaciones de superficie.

Las células tumorales son redondeadas, poligonales y ocasionalmente de forma irregular por la emisión de proyecciones citoplásmicas; éstas a veces adoptan un aspecto en " penacho de microvellosidades "<sup>1141</sup>. Los núcleos son esferoidales, con abundante eucromatina y nucleolo prominente con nucleolonema prominente. De modo infrecuente pueden verse figuras cromosómicas de tipo leptotene<sup>961</sup>. El citoplasma es amplio, pobre en organelas y

rico en depósitos glucogénicos. El glucógeno se presenta tanto en forma beta o monoparticulada ( 150 Å ), como en forma alfa o de rosetas ( 600 - 1.000 Å ); ocasionalmente se asocian vacuolas lipídicas al acúmulo glucogénico. El número de mitocondrias y cisternas del retículo endoplásmico es escaso y el aparato de Golgi poco prominente. En la periferia del citoplasma destacan frecuentes filamentos y microtúbulos.

Se han descrito puentes citoplásmicos intercelulares<sup>961</sup>, que recuerdan a estructuras idénticas observadas en la espermatogénesis normal<sup>310,467</sup>. Asimismo, se encuentran de modo ocasional cuerpos basales y raicillas ciliares<sup>961</sup>. Las membranas celulares se apoyan focalmente en láminas basales rudimentarias. La presencia de desmosomas no fue apreciada por Pierce ( 1966 )<sup>888</sup>, pero ha sido demostrada por varios autores<sup>512,663,961</sup> y estaba presente en nuestros dos casos.

XIV.- TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.

Este grupo de tumores agrupa una serie de entidades cuyo único rasgo común es el de no poseer una teoría histogenética conocida. Por ello incluye tumores benignos y malignos de muy diversa morfología. Serán discutidos siguiendo el orden de la clasificación de la OMS<sup>290</sup>.

XIV-A.- Tumores benignos de histogénesis incierta.

Nueve entidades tumorales han sido incluidas en este grupo de la clasificación de la OMS<sup>290</sup>:

- 1.- Tumor de células granulares.
- 2.- Condroma de partes blandas.
- 3.- Osteoma de partes blandas.
- 4.- Glioma nasal.
- 5.- Tumor paciniano.
- 6.- Tumor adenomatoide del tracto genital.
- 7.- Mixoma.
- 8.- Progonoma melanótico.
- 9.- Hamartoma fibroso de la infancia.

Serán revisadas con cierto detalle aquellas entidades tumorales de las que se incluyen resultados ultraestructurales en este trabajo: tumor de células granulares ( 3 casos ), condroma de partes blandas ( 1 caso ), tumor adenomatoide del epidídimo ( 1 caso ), mixoma intramuscular ( 1 caso ), y progonoma melanótico ( 1 caso ).

XIV A1.- Tumor de células granulares.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

La descripción original de este tumor se debe a Abrikossoff ( 1926,1931), que estudió cinco casos localizados en la lengua. En un principio pensó que estaban originados en músculo estriado degenerado, posteriormente atribuyó a este tumor un origen en células musculares embrionarias. Klemperer ( 1934 )  
604 siguió utilizando el término " mioblastoma del músculo estriado ". Sin embargo, esta teoría nunca fue aceptada por los siguientes hechos:

- aparecen en áreas desprovistas de músculo esquelético.
- no existe parecido entre las células musculares embrionarias y las células del tumor de células granulares.
- la conducta biológica de los tumores musculares es más agresiva.

Leroux y Delarue ( 1939 )<sup>661</sup> sugirieron que estos tumores eran acúmulos no neoplásicos de histiocitos. Azzopardi ( 1956 )<sup>56</sup> interpretó la lesión como una tesaurismosis lipoidea, debida a un acúmulo de los productos de degradación de la mielina.

Fust ( 1949 )<sup>380</sup> y Bangle ( 1953 )<sup>65</sup> observaron con microscopia óptica que estos tumores se asociaban con gran frecuencia a fascículos nerviosos, atribuyéndoles por ello un origen neural. Varios autores<sup>56,65,873</sup> estudiaron los lípidos acumulados por las células granulares, encontrando que eran semejantes a los productos de degradación de la mielina. La relación con los fascículos nerviosos era tan obvia que algunos autores, como Feyrter ( 1949,1952 )<sup>332,333</sup>, propusieron el término de " neuroma granular".

Finalmente en estudios ultraestructurales<sup>40,172</sup> se han encontrado rasgos de músculo liso. Resumiendo, las teorías histogenéticas propuestas para el tumor de células granulares han sido:

- origen muscular esquelético<sup>2,3,604</sup>.
- " histiocítico<sup>56,661</sup>.
- " neural<sup>65,332,333,340,380,391,793,1053-1056</sup>.
- " muscular liso<sup>40,172</sup>.

Los trabajos de Sobel ( 1971-1974 )<sup>1053-1056</sup> han contribuido a sistematizar todos los tipos de lesiones con presencia de células granulares. En el primer grupo se incluyen las lesiones relacionadas con el tumor de células granulares:

- Lesiones neurales granulares.
  - . schwannomas con células granulares.
  - . nódulos de células granulares asociados a fascículos nerviosos.
- Epulis congénito de células granulares.
- Lesiones experimentales inducidas por estrógenos<sup>260</sup>.

En el segundo grupo, Sobel menciona una serie de lesiones no relacionadas pero con parecido superficial al tumor de células granulares.

- Adamantinoma de células granulares.
- Sarcoma alveolar de partes blandas.
- Lesión granular apendicular.
- Lesiones granulares reactivas.

En una reciente revisión ultraestructural, Taxy y Battifora ( 1980 ) exponen que las células granulares pueden aparecer como consecuencia de la transformación de las células de Schwann, músculo liso y células epiteliales. De hecho en el adamantinoma de células granulares, las células epiteliales escamosas son las que sufren la transformación granular<sup>813</sup>.

A pesar de toda esta confusión histogenética y de la dificultad existente en la delimitación correcta del " tumor de células granulares ", el patrón arquitectural y citológico de la lesión es lo suficientemente característico como para no plantear problemas diagnósticos. Las células tumorales son de forma poligonal, con núcleo redondo-oval y talla media-pequeña; el citoplasma es amplio, granular y débilmente PAS positivo. Es un tumor prácticamente ubicuo y de conducta benigna; si bien, se han descrito excepcionalmente casos malignos<sup>390,927,1195</sup>.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

La discusión se va a circunscribir a los rasgos ultraestructurales observados en los tumores de las células granulares, descartando las lesiones experimentales, reactivas y los cuadros semejantes pero no relacionados con los tumores de células granulares.

Existen numerosas publicaciones sobre los aspectos ultraestructurales de los tumores de células granulares benignos<sup>40,89,144,145,170,172,190,318,340,391,672,699,717,793,1053-1056,1225,1241</sup> y malignos<sup>29,485,704,1195</sup>.

La serie más amplia es la de Sobel ( 1974 )<sup>1056</sup>. En nuestra serie se han incluido tres casos de tumores de células granulares benignos.

Tres son los aspectos fundamentales de estos tumores:

- Patrón arquitectural del tumor.
- Características citológicas generales.
- Descripción de los distintos tipos de inclusiones citoplásmicas.

El tumor de células granulares se presenta en forma de nidos y células aisladas, rodeados por una lámina basal continua. Esta estructura es muy peculiar y le proporciona al tumor cierto patrón organoide. Este hecho morfológico permite descartar el origen histiocitario propuesto por ciertos autores<sup>56,661</sup>.

Dentro de los rasgos citológicos ultraestructurales, hay que mencionar en primer lugar, que la gran riqueza de filamentos intermedios ( 100 Å ) en las células granulares no permite atribuir un origen muscular liso o esquelético a las células tumorales. En ningún momento se han visto filamentos finos ( 50 Å ) asociados a cuerpos densos, ni filamentos gruesos o líneas Z. Por otra parte, y a pesar de la descripción de Christ ( 1971 )<sup>172</sup> no se ha podido confirmar la presencia de cuerpos densos asociados a los filamentos citoplásmicos, al menos en las células granulares encerradas dentro

de las varinas de lámina basal. Hay que tener cuidado al evaluar este punto, ya que en el estroma tumoral se observan elementos fibroblásticos y miofibroblásticos que pueden contener filamentos y cuerpos densos. Otros rasgos del músculo liso como: pinocitosis y placas densas están ausentes en las células granulares.

Las membranas celulares son rectas, proporcionando una configuración poligonal a las células granulares. Dentro de los nidos las células están en íntima asociación, dejando escaso espacio extracelular entre las membranas celulares. A pesar de esta disposición apretada de las membranas celulares no se constituyen complejos de unión. Un elemento adicional de gran interés está representado por la existencia de procesos citoplásmicos claros que quedan comprendidos entre los citoplasmas de las células granulares. Varios autores<sup>340,391,1053-1056</sup> identificaron a estos procesos citoplásmicos con axones no mielinizados; por otra parte, existe la opinión, que compartimos, de que dichos procesos corresponden a prolongaciones citoplásmicas de las células granulares; de hecho esos procesos celulares no contienen microtúbulos, vesículas secretoras ni uniones intercelulares<sup>40,170,717</sup>.

Finalmente hay que considerar el significado de las inclusiones citoplásmicas, que proporcionan gran parte de su individualidad morfológica a estos tumores. Existe acuerdo en cuanto a que dichas inclusiones pertenecen a tres categorías:

- lisosomas primarios y secundarios de contenido granular.
- lisosomas secundarios ( vacuolas autofágicas ) de contenido complejo.
- cuerpos angulados.

Probablemente todos ellos representen distintos estadios de transformación lisosómica. Todos ellos están delimitados por una membrana y el conteni-

do es variable: granular, laminar, vesicular y mixto. La inclusión más característica es el " cuerpo angulado ", que aunque fue descrito inicialmente en los fibroblastos del estroma tumoral, hemos podido demostrarlos en las células granulares, hecho confirmado por otros autores<sup>170</sup>. El cuerpo angulado está delimitado por una membrana, tiene forma fusiforme o acicular y contiene filamentos ( 60 Å ) y túbulos ( 150 Å ) orientados longitudinalmente; algunos cuerpos angulados alcanzan una talla de 2,5 micras. Todas estas inclusiones de probable origen lisosómico son las responsables de la PAS positividad observada con microscopía óptica. Fisher ( 1962 )<sup>340</sup> y Christian ( 1977 )<sup>170</sup> han demostrado la presencia de fosfatasa ácida ( marcador enzimático de los lisosomas ) en los gránulos citoplásmicos.

Descartadas las teorías histogenéticas relacionadas con el músculo esquelético, músculo liso e histiocitos, queda la célula de Schwann como el origen más aceptable. Los hallazgos ultraestructurales son compatibles con esta posibilidad. A ésto se añaden varios hechos observados por diferentes autores: la presencia de células granulares en los fascículos nerviosos<sup>65, 380</sup>, la existencia de schwannomas con células granulares<sup>1053</sup>, y la aparición de células granulares típicas en schwannomas inducidos experimentalmente<sup>89</sup>.

#### XIV-A2.- Condroma de partes blandas.

##### a.- Generalidades históricas y conceptuales.

Recientemente se han publicado dos grandes revisiones del condroma de partes blandas<sup>177,223</sup>. La tumoración tiene una estructura multinodular confluyente y está constituida por cartilago hialino con algunas areas mixoides. Algunos condromas de partes blandas son más inmaduros; Lichtenstein ( 1964 )<sup>667</sup> describió la variedad condroblástica del mismo. El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con el condroma perióstico, la condromato-

sis sinovial, el fibroma aponeurótico juvenil y la tenosinovitis nodular.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los publicados previamente en la literatura.

Solo hay una referencia ultraestructural de este tumor en el artículo de Chung y Enzinger ( 1978 )<sup>177</sup>, sus hallazgos son superponibles a los del nuestro. Los rasgos citológicos y las características del espacio extracelular recuerdan a sus contrapartidas en el tejido cartilaginoso normal<sup>138, 269,270,413,529,1040,1227</sup> y a la ultraestructura de los proteoglicanos del espacio extracelular<sup>32,269,270,1040,1243</sup>.

Las células tumorales adoptan una configuración poligonal o estrellada, con presencia de procesos citoplásmicos que se proyectan hacia la matriz granulofibrilar intersticial. Los núcleos son ovales, de envoltura no escotada. El citoplasma es de hábito mesenquimal fibroblástico, si bien el RER está menos desarrollado y existe una densa red de filamentos citoplásmicos. De modo ocasional se observan acúmulos glucogénicos.

El espacio extracelular está ocupado por una matriz granulofibrilar que en las zonas alejadas a las células tumorales presenta signos de calcificación. Por todo ello, se puede concluir que el condroma de partes blandas recapitula con bastante fidelidad la estructura del cartílago hialino normal.

XIV-A3, XIV-A4 y XIV-A5 .- Ningun caso de osteoma de partes blandas, glioma nasal y tumor paciniano pudo ser estudiado ultraestructuralmente e incluido en el presente estudio.

#### XIV-A6.- Tumor adenomatoide de la esfera genital.

a.- Generalidades históricas y conceptuales del tumor adenomatoide de la esfera genital.

Esta entidad tumoral ha recibido distintos nombres en relación con la

teoría histogenética propuesta. De este modo, se la denominó linfangioma ( Kermauner, 1907<sup>734</sup> ) y reticuloendotelio linfático ( Nicod, 1934<sup>734</sup> ). Fue en definitiva Masson ( 1942 )<sup>733,734</sup> quien, como en otros campos de la patología, tuvo la brillante idea de intuir, desde el punto de vista de la microscopía óptica, el origen mesotelial de estos tumores, describiéndolos como " mesotelioma benigno de la esfera genital ". Evans ( 1943 )<sup>301</sup> también calificó de mesoteliomas a estos tumores.

El término " tumor adenomatoide " fue propuesto originalmente por Golden ( 1945 )<sup>422</sup>, esta denominación hizo fortuna por su carácter descriptivo, sin prejuzgar origen histogenético alguno.

Durante varios años se propusieron otras hipótesis histogenéticas: mesonéfrica ( Teilum, 1954<sup>1152</sup> ) y mulleriana ( Sundarasivarao, 1953<sup>1119</sup> ) hasta que los estudios ultraestructurales<sup>265,322,700,716,832,989,1144</sup> confirmaron el origen mesotelial de este tumor.

El tumor adenomatoide ha sido descrito en ambos sexos: epidídimo, vaginal del testículo y cordón espermático en el varón; superficie ovárica, subserosa tubárica y uterina en la hembra. Casos con estructura histológica semejante han sido descritos en el mesenterio<sup>204</sup>. La estructura histológica presenta tres patrones básicos: plexiforme, tubular y canalicular. A estas áreas adenomatoides se le asocian tejido muscular liso y agregados linfocitarios.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Los rasgos ultraestructurales del tumor adenomatoide, de localización epididimaria, incluido en este estudio son semejantes a los mencionados por otros autores<sup>265,322,700,716,832,989,1144</sup>. Por otra parte las característi-

cas morfológicas son superponibles a las encontradas en los mesoteliomas; las resumiremos en tres apartados:

- patrón arquitectural y rasgos citológicos generales.
- características nucleares y citoplásmicas.
- especializaciones de superficie.

En cuanto a las características morfológicas generales de las células tumorales hay que señalar en primer lugar que la forma celular es muy variable, adoptando configuraciones condicionadas por la disposición en tapiz o cubierta de cavidades o luces intercelulares; observándose células aplanadas, cúbicas o poligonales.

Los núcleos son ovalados, presentan un nucleolo de tamaño mediano pero conspicuo debido al aspecto finamente granular de la cromatina. Los citoplasmas son amplios, con moderado número de organelas y gran desarrollo del RER. El hecho más destacado es la gran riqueza de filamentos intermedios ( 100 Å ) distribuidos por todo el citoplasma, a veces en forma de haces ondulantes de filamentos paralelos.

Las especializaciones de superficie junto con el patrón arquitectural son los criterios más fidedignos para el reconocimiento del tumor adenomatoide. Aunque, debido al patrón canalicular abigarrado que presentan estos tumores, es difícil reconocer, a veces, entre las superficies luminales, laterales y basales; siempre existen zonas bien estructuradas en que esto es posible. La superficie luminal muestra numerosas microvellosidades largas, sinuosas, proyectadas hacia las luces intercelulares. De modo ocasional se observan luces intracelulares cuya membrana limitante muestra el mismo aspecto microvellositario. Las superficies laterales poseen frecuentes desmosomas bien desarrollados con confluencia de tonofilamentos. La superficie basal se apoya sobre una lámina basal continua bien constituida.

En relación con las otras hipótesis histogenéticas, presentadas con los aspectos generales de esta tumoración, hay que señalar que los tumores mesonéfricos ( por ejemplo, adenocarcinoma renal ) y mullerianos ( por ejemplo, adenocarcinoma de endometrio ) están constituidos por células cúbico-columnares sin la riqueza de filamentos citoplásmicos que presenta el tumor adenomatoide ni la gran dotación de microvellosidades superficiales. Por otra parte, las células mesoteliales del tumor adenomatoide son muy proteiformes debido a su carácter intrínseco de " epitelio " pavimentoso plano con una función de tapiz cavitaria y de barrera morfológica a la difusión.

#### XIV-A7.- Mixoma.

##### a.- Generalidades históricas y conceptuales.

El término " mixoma " fue introducido por Virchow en 1858<sup>1206</sup>, estableciendo que era la contrapartida tumoral del tejido " mucoide " del tejido umbilical o gelatina de Wharton. Stout en 1948<sup>1102</sup> publicó una serie de 49 casos y definió al mixoma como " una neoplasia verdadera compuesta de células estrelladas distribuidas en un estroma mucoide con delicadas fibras de reticulina, y que se parece al mesenquima primitivo ". Hasta 1948, Stout encontró unos 95 mixomas de partes blandas en la literatura, existiendo por esa época unos 100 casos de localización cardíaca. En la actualidad se reconocen varios tipos de mixoma según su localización; por orden de frecuencia son:

- Mixoma cardíaco.
- Mixoma de partes blandas.
  - . simple o solitario.
  - . múltiple, asociado a displasia fibrosa ósea.
- Mixoma óseo.
  - . mandibular ( mixoma odontogénico ).

. perióstico.

El mixoma cardíaco es todavía una entidad discutida<sup>314,330</sup> y no será considerado en esta revisión. Por otra parte, el mixoma óseo ha sido negado como entidad por Ewing ( 1940 )<sup>306</sup> y Lichtenstein ( 1959 )<sup>665</sup>. Dahlin (1978)<sup>224</sup> piensa que el diagnóstico de mixoma óseo debe restringirse a los casos de localización mandibular, donde se originaría en el tejido mesenquimal de la pulpa dentaria ( mixoma odontogénico ). Algunos autores como Scaglietti ( 1961 )<sup>1004</sup> consideran al mixoma perióstico como una entidad<sup>161,1060</sup>.

A pesar de que en la serie inicial de Stout, la localización intramuscular del mixoma de partes blandas era rara ( 1 de 94 casos. ), en revisiones posteriores<sup>280,532,590</sup> esta incidencia fue superior ( 46 de 200 casos, Enzinger ( 1965 )<sup>280</sup> ). Krogius ( 1928 )<sup>1257</sup> describió por primera vez la asociación de mixoma de partes blandas y lesiones fibrosas del hueso. Wirth ( 1971 )<sup>1257</sup> en una revisión de la literatura encontró 11 casos de mixomas intramusculares múltiples asociados a displasia fibrosa ósea. Ireland ( 1973 )<sup>532</sup> encontró en la serie de la Clínica Mayo que el 82% de los mixomas de partes blandas eran intramusculares y que el 5% de los mismos eran múltiples y se asociaban a displasia fibrosa ósea.

El diagnóstico diferencial de este tumor se plantea con los tumores de las vainas nerviosas con gran componente mixoide. Además de los criterios microscópicos ópticos, existen rasgos ultraestructurales útiles para establecer el diagnóstico.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Gran parte de la confusión en torno al mixoma es debida a la vaguedad del término " tejido mixoide ", que se ha aplicado de modo indiscriminado tejidos constituidos por células fusiformes o estrelladas inmersas en una

matriz abundante, basófila, de apariencia homogénea, reticular o vacuolar. Este aspecto puede ser debido a la estructura básica de tejidos mesenquimales primitivos ( por ejemplo, la gelatina de Wharton del cordón umbilical ) o ser la manifestación de fenómenos degenerativos o reactivos en otros tejidos normales y tumorales. Hay varios tipos tumorales que con frecuencia adquieren hábito " mixoide ": liposarcomas, rhabdomyosarcomas, tumores de vainas nerviosas y tumores cartilagosos. Y es precisamente con estos tumores con los que se plantea el diagnóstico diferencial.

En esta discusión se va a intentar en primer lugar definir las características ultraestructurales del tejido mixoide en sentido estricto: es decir, el tejido mesenquimal primitivo de apariencia mixoide, que vamos a considerar representado por la " gelatina de Wharton ". El estudio ultraestructural de Parry ( 1970 )<sup>865</sup>, efectuado sobre cordones umbilicales, demostró los siguientes hechos:

- El elemento celular básico es fusocelular-estrellado, con hábito fibroblástico; ocasionalmente con filamentos citoplásmicos y cuerpos densos ( es decir, elementos celulares a los que posteriormente se ha denominado miofibroblastos<sup>382,383,711,806</sup> ).
- Otros rasgos citológicos de interés fueron: vesículas de pinocitosis y ocasionales uniones intercelulares.
- Espacio extracelular amplio conteniendo fibras de reticulina, colágeno nativo y ocasionales fibras elásticas, inmersas en abundante matriz granulofibrilar ( proteoglicanos )<sup>32,269,270,1040,1243</sup>.

Sólo se ha encontrado una referencia bibliográfica<sup>316</sup> acerca de la ultraestructura del mixoma de partes blandas. Para completar la información en este campo se van a comentar también los rasgos ultraestructurales de entida-

des tumorales afines: el mixoma odontogénico y el mixoma cardíaco.

En el estudio ultraestructural de un mixoma odontogénico realizado por Harrison ( 1973 )<sup>477</sup> el elemento celular básico era de hábito fibroblástico, sin mencionarse la presencia de filamentos citoplásmicos.

Los estudios ultraestructurales del mixoma cardíaco<sup>314,330,791</sup> han demostrado que las células responsables de la lesión tienen características de células mesenquimales primitivas, fibroblastos y miofibroblastos.

Nuestros hallazgos en un mixoma de partes blandas son comparables a los publicados por Feldman ( 1979 )<sup>316</sup> en otro caso de mixoma de partes blandas; en ambos casos se trató de mixomas intramusculares. En estos dos estudios se puede concluir que las células tumorales son de estirpe fibroblástica - miofibroblástica, y son equiparables a las células descritas por Parry ( 1970 )<sup>865</sup> en la gelatina de Wharton. Al utilizar el binomio fibroblástico - miofibroblástico, no se está sugiriendo un origen celular doble, ya que el fibroblasto y el miofibroblasto son variantes morfofuncionales de un tipo celular mesenquimal común.

En cuanto al diagnóstico diferencial ultraestructural con otros tumores mixoides, hay que señalar que la ausencia de lámina basal distingue al mixoma de los tumores de las vainas nerviosas periféricas y del liposarcoma mixoide. La ausencia de diferenciación miofibrilar estriada y de lípidos citoplásmicos son otros datos morfológicos que descartan a los rhabdomiomas y liposarcomas mixoides.

XIV-A8.- Progonoma melanótico ( Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia ).

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

Entre los tumores neurales melanóticos hay una entidad peculiar, el " tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia " ( TMNI )<sup>114</sup>. Este tu-

mor ha sido referido en la literatura bajo distintos nombres, Krompecher ( 1918 )<sup>621</sup> lo describió como " melanocarcinoma congénito ", otros términos utilizados han sido: odontoma epitelial melanótico<sup>799</sup>, tumor del " anlage retiniano "<sup>463</sup> y progonoma melanótico<sup>1113</sup>. Una lista completa de sinónimos puede encontrarse en una revisión reciente de Nozicka ( 1978 )<sup>833</sup>.

Aproximadamente se han publicado un centenar de casos de esta entidad<sup>22</sup>, 121,236,237,254,499,616,831,833,919,1113,1114,1131,1274; la mayoría de ellos localizados en la parte anterior del maxilar superior en niños durante el primer año de la vida. Otras localizaciones referidas han sido<sup>1114</sup>: mandíbula, huesos craneales, epidídimo<sup>794</sup>, piel, cerebro<sup>456,979</sup>, útero, ovario<sup>543</sup> y mediastino<sup>213,781</sup>. Un caso de localización multicéntrica ha sido publicado<sup>549</sup>. Existen casos congénitos<sup>22,675</sup> y se han publicado algunos casos en la edad adulta<sup>689,1114</sup>.

Todos los casos han tenido una conducta benigna, excepto aquellos casos situados en áreas críticas del cerebro<sup>236,237,1114</sup>, y en los dos casos en que se evidenciaron metástasis<sup>675,820</sup>. El segundo de estos casos fue publicado recientemente por el autor y corresponde al caso incluido en este estudio.

El patrón microscópico óptico de la tumoración está caracterizado por nidos de células pobremente diferenciadas, rodeadas por una capa periférica de células con pigmento melánico. Por ello este tumor fue inicialmente ligado a los melanocitos y al epitelio pigmentario de la retina. Borello y Gordin ( 1966 )<sup>114</sup> sugirieron un origen neuroectodérmico para la lesión tanto por la presencia de melanocitos como por la evidencia de niveles urinarios altos de ácido vanilmandélico, rasgo analítico de células secretoras de catecolaminas y por lo tanto de probable origen neuroectodérmico ( cresta neural ). Valores urinarios altos de ácido vanilmandélico han sido men-

cionados por otros autores<sup>121,236,237,1120</sup>, sin embargo, los valores preoperatorios han sido normales en algun caso<sup>1274</sup>. Por otra parte, rasgos de diferenciación neural han sido descritos con técnicas de microscopía óptica<sup>616,721,749,811</sup>.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Nueve ejemplos de TMNI han sido estudiados ultraestructuralmente por otros tantos autores<sup>237,490,781,820,826,831,1131,1274</sup>. En las dos publicaciones más recientes ( Dehner ( 1979 )<sup>237</sup>, Navas ( 1980 )<sup>820</sup> ) se establece de modo definitivo el origen dual de las células tumorales: melanocítico y neuroblástico; tipos celulares que fueron interpretados solo parcialmente por los otros autores. El caso de TMNI que se incluye en este estudio corresponde al de la última publicación citada.

Nuestro caso mostró rasgos neuroblásticos inequívocos ( procesos citoplásmicos, microtúbulos y gránulos secretorios )<sup>444,701,782,959,1139</sup> y signos de diferenciación melanocíticos ( típicos melanosomas estadio II )<sup>209,345</sup>. Taira ( 1-78 )<sup>1131</sup> observó con microscopía la presencia de células de Schwann en esta tumoración, dato que apoya aun mas el origen neuroectodérmico de la lesión. En nuestro caso no se observaron células de Schwann en el material estudiado ultraestructuralmente, pero si se encontraron en el material examinado con microscopía óptica. Un dato de gran interés fue el origen macroscópico de la lesión en el nervio dentario derecho.

Por todo ello se puede concluir que el TNMI se origina en células neuroectodérmicas primitivas que emigran con las células de las vainas nerviosas.

La yuxtaposición de dos líneas celulares en tumores neuroectodérmicos no es excepcional, ocurre en el ganglioneuroma. Por otra parte, la presencia

de células productoras de melanina ha sido descrita tanto en tumores del sistema nervioso central ( meduloblastoma<sup>110,456</sup>, meningioma<sup>585,670,1076</sup>, ependimoma<sup>746</sup>, carcinoma de los plexos coroideos<sup>634</sup> ) como en los tumores de los nervios periféricos<sup>373,439,455,715</sup>.

XIV-A9.- Hamartoma fibroso de la infancia.

No se ha incluido ningun ejemplo de esta entidad tumoral en este estudio ultraestructural.

XIV-B.- Tumores malignos de histogénesis incierta.

Ocho entidades tumorales han sido incluidas en este grupo de la clasificación de la OMS<sup>290</sup>.

- 1.- Sarcoma alveolar de partes blandas.
- 2.- Tumor de células granulares, maligno.
- 3.- Condrosarcoma de partes blandas.
- 4.- Osteosarcoma de partes blandas.
- 5.- Tumor de células gigantes de partes blandas, maligno.
- 6.- Fibroxantoma maligno ( Fibrohistiocitoma maligno ).
- 7.- Sarcoma de Kaposi.
- 8.- Sarcoma de células claras de los tendones y aponeurosis.

Además de estas ocho entidades tumorales se discutirán los aspectos ultraestructurales de los casos de sarcoma de Ewing extraoseo.

XIV-B1.- Sarcoma alveolar de partes blandas.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

Esta entidad tumoral ha sido interpretada de diversas formas dependiendo de la hipótesis histogenética propuesta; así Horn ( 1943 )<sup>515</sup> lo consideró un tumor de células granulares maligno; Smetana ( 1951 )<sup>1051</sup> lo denominó paraganglioma maligno no cromafin; Christopherson ( 1952 )<sup>173</sup> introdujo el término " sarcoma alveolar de partes blandas " que es el más utilizado en la actualidad, ya que ofrece dos ventajas fundamentales sobre las otras denominaciones: en primer lugar, no establece el origen histogenético y por otra parte es un término descriptivo que definió el patrón arquitectural del tumor, el cual se caracteriza por formar alveolos repletos de células de citoplasma eosinófilo amplio cargado de inclusiones PAS positivas resistentes a la diastasa.

La hipótesis histogenética paraganglionar fue ampliamente aceptada, si bien Hamperl ( 1957 )<sup>469</sup> descartó dicho origen al no ser capaz de demostrar gránulos argirófilos o argentafines. Karnauchow ( 1963 )<sup>560</sup> insistía en el parecido del sarcoma alveolar de partes blandas con los tumores del cuerpo carotídeo, pero no fue capaz de demostrar paraganglios en las localizaciones más frecuentes del sarcoma alveolar de partes blandas. Ekfors ( 1979 )<sup>271</sup> demostró que las inclusiones granulares y cristalinas de las células tumorales eran negativas con la técnica de Eranko ( FIF ), descartando por tanto su origen paraganglionar.

Todos estos planteamientos histogenéticos nacieron de observaciones microscópicas ópticas y de ciertas técnicas citoquímicas. La aplicación de la microscopía electrónica al estudio del sarcoma alveolar de partes blandas prometía resolver este problema, cosa que no ha sucedido como se discutirá en el apartado siguiente.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Dos han sido las hipótesis histogenéticas que han seguido manteniéndose después de los estudios ultraestructurales publicados<sup>271,342,652,1034,1194,1237</sup>: origen muscular esquelético, y origen paraganglionar.

Fisher ( 1964 )<sup>342</sup> sugirió un origen miógeno para esta entidad tumoral, debido a las similitudes entre la estructura interna de los cristales intracitoplásmicos del sarcoma alveolar de partes blandas y de las inclusiones cristalinas del músculo esquelético en la miopatía nemalínica<sup>1287,1300</sup>. Sin embargo nuestros hallazgos y los de otros autores<sup>271,652,1194,1237</sup> demuestran de modo inequívoco que los cristales en el sarcoma alveolar de partes blandas están incluidos en sacos membranosos de probable origen lisosómico, mientras que las estructuras cristalinas de la miopatía nemalínica

y de los rhabdomiomas<sup>73,815</sup> son derivados de las líneas Z y yacen directamente en el citoplasma. Por todo ello se puede concluir que esta hipótesis no es definitiva. Leclerc ( 1979 )<sup>652</sup> ha demostrado la negatividad de la actividad ATPasa de las células tumorales del sarcoma alveolar de partes blandas.

La hipótesis paraganglionar se basa en los siguientes hechos: patrón alveolar, presencia de lámina basal rodeando los nidos o alveolos, y rasgos secretorios en las células tumorales ( gran desarrollo del RER, REL, aparato de Golgi y presencia de gránulos de tipo " secretorio " ).

A pesar de esta similitud encontrada en la mayoría de los estudios ultraestructurales<sup>271,652,1034,1194,1237</sup>, en el análisis comparativo del sarcoma alveolar de partes blandas y de los paragangliomas se encuentran dos diferencias importantes: ausencia de estructuras cristalinas en los paragangliomas, y ausencia de células sustentaculares en el sarcoma alveolar de partes blandas.

En definitiva, el sarcoma alveolar de partes blandas sigue siendo un enigma histogenético sin resolver.

#### XIV-B2.- Tumor de células granulares, maligno.

Ningun caso ha podido ser estudiado ultraestructuralmente por el autor.

#### XIV-B3.- Condrosarcoma de partes blandas.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

Stout ( 1953 )<sup>1106</sup> describió la primera serie de condrosarcoma extraesqueléticos, los cuales tenían en general mejor pronóstico que los primitivamente óseos, hecho confirmado por otros autores<sup>35,667</sup>.

En 1959 Lichtenstein y Bernstein<sup>666</sup> describieron además del condrosar-

coma oseo bien diferenciado, dos variedades más infrecuentes de condrosarcomas óseos: los " condrosarcomas mesenquimales " y los " condrosarcomas condroblásticos ". Posteriormente se describieron condrosarcomas mesenquimales de partes blandas<sup>256,452</sup>.

En 1972 Enzinger<sup>293</sup> publicó una serie de "condrosarcomas mixoides" a los que consideró similares a los descritos por Lichtenstein ( 1959 )<sup>666</sup> como condroblásticos y a otros casos publicados en series previas<sup>423,1106</sup>. La gran mayoría de los condrosarcomas mixoides son de localización extraesquelética. Dahlin ( 1978 )<sup>224</sup> encontró que un tercio de los condrosarcomas mesenquimales eran primariamente extraesqueléticos.

Con esta breve introducción histórica parecía clara la distinción entre los tres tipos: bien diferenciado, mesenquimal y mixoide. Sin embargo, la descripción de entidades afines a estos condrosarcomas ha complicado la nomenclatura de estas lesiones. Jacobson ( 1977 )<sup>538</sup> introdujo el concepto de " polihistioma " para englobar una serie de tumores cuya célula básica es similar a la del sarcoma de Ewing; si bien, las células tumorales del polihistioma se diferencian hacia varias estructuras mesodérmicas: cartílago ( en estos casos existe un gran parecido con los condrosarcomas mesenquimales ) y hueso ( mimetizando a los osteosarcomas de células pequeñas ).

La aparición de imágenes transicionales entre estos tipos tumorales provoca grandes problemas de diagnóstico diferencial. Hutter ( 1967 )<sup>526</sup> trató de agrupar a todos estos tumores de células pequeñas con producción focal de hueso y cartílago bajo el término de " sarcoma primitivo multipotencial del hueso ", que sería un sinónimo del concepto de " polihistioma ".

Por otra parte, Weiss ( 1976 )<sup>1228</sup> considera que la entidad descrita bajo los nombres de " paracordoma "<sup>215,637</sup> y " sarcoma cordoide "<sup>724</sup> no es

mas que distintas apariencias histológicas del condrosarcoma mixoide. No obstante, otros autores piensan que es una entidad separada y de un origen histogenético diferente<sup>954</sup>.

Resumiendo, y desde el punto de vista práctico, se deben considerar tres variedades de condrosarcoma de partes blandas: bien diferenciado, mesenquimal y mixoide.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Tres condrosarcomas han sido incluidos en este estudio ultraestructural: dos mesenquimales ( uno de partes blandas y otro óseo ), y uno de la variedad mixoide ( de probable origen óseo ).

Los condrosarcomas bien diferenciados de localización ósea han sido estudiados con detalle por Erlandson ( 1974 )<sup>299</sup>; los rasgos ultraestructurales característicos son: citoplasma amplio, moderado desarrollo del RER y del aparato de Golgi, marcado acúmulo glucogénico y densa red de filamentos citoplásmicos. Las membranas celulares tienen un aspecto festoneado y emiten cortas microvellosidades. La matriz extracelular es gránulofibrilar ( constituida por fibras de colágeno y proteoglicanos ). Estas características morfológicas son las mismas que posee el cartílago normal de tipo hialino<sup>138,139,269,270,413,529,1040,1169,1170,1227</sup> y que muestran los proteoglicanos del espacio extracelular<sup>32,269,270,1169,1170,1243</sup>.

Refiriéndonos concretamente al condrosarcoma mesenquimal, solo hay tres trabajos ultraestructurales en la literatura, acerca de dos casos óseos<sup>714,1080</sup> y uno de partes blandas<sup>371</sup>. En todos ellos se hace una distinción clara entre las áreas condroides y las áreas indiferenciadas; en aquellas, los rasgos citológicos son semejantes a los previamente mencionados en los condrosarcomas bien diferenciados. Tiene más interés desde el punto de

La interpretación histogenética el estudio de las áreas indiferenciadas de células pequeñas. Las descripciones de la literatura son semejantes a nuestros hallazgos ultraestructurales; las células tumorales son de talla media, y poseen núcleos redondeados-ovales, citoplasma escaso y pobre en organelas, moderado depósito glucogénico, filamentos citoplásmicos prominentes y ocasionales uniones intercelulares primitivas. Las células tumorales se disponen de un modo compacto, dejando escaso espacio extracelular.

En cuanto a la interpretación del tipo celular indiferenciado del condrosarcoma mesenquimal, el autor observa transición a rasgos condroblásticos, por lo que dicho tipo celular podría considerarse un precursor condroblástico. Por otra parte hay cierta semejanza entre estas células y las células tumorales del sarcoma de Ewing, lo que provoca un planteamiento más genérico, se trataría de células mesenquimales primitivas relacionadas con la formación de tejido osteocartilaginoso.

Los datos ultraestructurales del condrosarcoma mixoide presentados en la literatura se refieren a cuatro casos, tres de partes blandas<sup>293,761</sup>, y uno óseo<sup>371</sup>. En todos ellos se insiste en que las células tumorales ( al igual que en nuestro caso ) mostraban claros rasgos condroides; si bien las células son fusiformes y estrelladas y la matriz extracelular muy laxa, sin el aspecto compacto del cartilago hialino y del espacio extracelular de los condrosarcomas bien diferenciados.

Finalmente, a pesar de varios estudios ultraestructurales<sup>761,864,954,1136,1228</sup>, sigue la polémica histogenética en torno al denominado " paracordoma " o " sarcoma cordoide "; mientras algunos autores han propuesto que se trata de una entidad semejante al condrosarcoma mixoide<sup>761,1228</sup>, otros proponen otros orígenes tan dispares como el sinovial<sup>954</sup>. No se dis-

cute en profundidad este problema al carecer de ejemplos de esta entidad tumoral.

XIV-B4.- Osteosarcoma de partes blandas.

No se ha estudiado, por el autor, ningun caso de osteosarcoma de partes blandas con la ayuda del microscopio electrónico.

XIV-B5.- Tumor maligno de células gigantes de partes blandas.

Solamente se estudió un caso de esta variedad tumoral . El enfermo sufrió una recidiva y en ella al lado del tumor maligno de células gigantes existían áreas de típico fibrohistiocitoma maligno estoriforme. Pienso, al igual que otros autores<sup>372,451,990,1062</sup>, que se trata de una variante de los histiocitomas malignos y será por tanto estudiado en el apartado siguiente.

XIV-B6.- Fibroxiantoma maligno. Fibrohistiocitoma maligno.

a.- Generalidades históricas y conceptuales de los tumores fibrohistiocitarios.

- Clasificación de los tumores fibrohistiocitarios.

El grupo de los tumores fibrohistiocitarios presenta gran complejidad; debido a los distintos patrones histológicos, la nomenclatura y la clasificación es muy confusa. Por todo ello los tumores fibrohistiocitarios han sido considerados superficialmente y de modo abigarrado en los trabajos clásicos que se utilizan como referencia<sup>290,1103,1112</sup>. Con posterioridad a estas publicaciones Ackerman y Rosai ( 1974 )<sup>4</sup> establecieron una clasificación de gran utilidad práctica y que recoge a todos los tumores fibrohistiocitarios.

- Fibrohistiocitoma maligno.

El " fibrohistiocitoma maligno "<sup>583,1062</sup> fue denominado inicialmente " fibroxantoma maligno " por O'Brien y Stout ( 1964 )<sup>836</sup> y "fibroxantosarco-

ma <sup>583,766</sup>. Se define esta entidad tumoral como una neoplasia maligna, pleomórfica, constituida por fibroblastos e histiocitos, los cuales adoptan con una gran frecuencia un patrón estoriforme ( en el apartado IB de la discusión se hace un comentario amplio sobre el significado de este término ).

Existen varias revisiones generales sobre el fibrohistiocitoma maligno <sup>583,1062,1230</sup>, la más completa es la de Weiss y Enzinger ( 1978 ) <sup>1230</sup>, en ella se trata de establecer los límites de esta entidad tumoral, / se citan los distintos patrones histológicos que han dado lugar a términos descriptivos diferentes para tumores que deben ser incluidos en el concepto de fibrohistiocitoma maligno: fibrosarcoma pleomórfico <sup>647</sup>, histiocitoma o reticulosarcoma de partes blandas <sup>1112</sup>, tumor maligno de células gigantes de partes blandas <sup>372,451,990,1062</sup>, fibrohistiocitoma maligno inflamatorio <sup>628</sup>, y fibrohistiocitoma maligno mixoide <sup>1229</sup>.

Como se puede apreciar por las referencias bibliográficas, el fibrohistiocitoma maligno comienza a describirse hace quince años, y pasa a ser de una curiosidad diagnóstica, a tener una frecuencia semejante al rhabdomyosarcoma y al liposarcoma ( los dos sarcomas de partes blandas mas frecuentes ). No cabe duda de que este tumor siempre existió, y que fue interpretado durante muchos años como una variante pleomórfica de los fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas y liposarcomas.

Dos problemas ha planteado la introducción del concepto del fibrohistiocitoma maligno: uno de orden práctico, el diagnóstico diferencial; y otro teórico, el de su histogénesis. El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con: liposarcomas pleomórficos, rhabdomyosarcomas pleomórficos, fibroxantomas atípicos, y con el dermatofibrosarcoma protuberans. En estos dos campos: diagnóstico diferencial, e interpretación histogenética, la microscopía electrónica es de gran utilidad.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Recientemente se han publicado varios estudios ultraestructurales del fibrohistiocitoma maligno de partes blandas<sup>13,16,179,372,552,647,683,766,862,1147,1204</sup> y de hueso<sup>531,548,828,987</sup>; así como de algunas de sus variedades histológicas: tumor maligno de células gigantes de partes blandas<sup>13</sup> y fibrohistiocitoma maligno mixoide<sup>392</sup>. La mayoría de estos trabajos se refieren a casos aislados, siendo las series más amplias las de Taxy ( 15 casos, 1977 )<sup>1147</sup>, Churg ( 6 casos, 1977 )<sup>179</sup>, Fu ( 4 casos, 1975 )<sup>372</sup> y Alguacil ( 6 casos, 1978 )<sup>16</sup>.

Las descripciones ultraestructurales del fibrohistiocitoma maligno demuestran varios tipos celulares. La mayoría de los autores, encuentran elementos fibroblásticos e histiocitarios; en algunos trabajos se matizan las descripciones y se encuentran otros tipos celulares, como elementos mesenquimales indiferenciados y miofibroblastos<sup>16,179,1147</sup>. Todos estos tipos celulares: fibroblastos, histiocitos mono y multinucleados, células xantomatosas ( histiocitos cargados de lípidos ), miofibroblastos y células mesenquimales indiferenciadas, son las responsables del aspecto polimórfico del tumor.

Nuestra experiencia, obtenida del estudio ultraestructural de cinco fibrohistiocitomas malignos de partes blandas y tres fibrohistiocitomas malignos de hueso, es similar a la de los autores previamente citados.

La interpretación histogenética más común es que se trata de tumores fibrohistiocitarios, siendo los elementos celulares restantes, modificaciones de los dos tipos celulares básicos: el fibroblasto y el histiocito. La posibilidad de transformación bidireccional entre fibroblastos e histiocitos cuenta con el apoyo de múltiples estudios experimentales. Según algunos au-

tores<sup>576,577,866,1083</sup>, los fibroblastos pueden en determinadas condiciones comportarse como fagocitos facultativos y transformarse en elementos histiocitarios. Por otra parte, y por medio de diferentes técnicas, se ha tratado de demostrar la transición de histiocito a fibroblasto. Los estudios iniciales con microscopía óptica comprobaron esta transición<sup>146-149,338,745</sup>. Murray y Stout ( 1958 )<sup>805</sup> y Stout ( 1960 )<sup>1111</sup> establecieron que diferentes tipos celulares como: mesotelio, endotelio, células de Schwann, células sinoviales, lipoblastos e histiocitos pueden conducirse como fibroblastos facultativos y proporcionarle a sus tumores un aspecto fibroblástico; comprobando a su vez, que los tumores constituidos por fibroblastos facultativos, adquieran sus características citológicas ancestrales cuando se cultivaban.

Ozzello ( 1963 )<sup>854</sup> por medio del cultivo de tumores fibrohistiocitarios concluyó que el histiocito se comporta como fibroblasto facultativo, siendo capaz de sintetizar colágeno y adquirir las características morfológicas de los fibroblastos. Otros autores<sup>230,617</sup> obtuvieron resultados semejantes con el estudio de las proliferaciones fibroblásticas obtenidas por implantes peritoneales. Sin embargo, la técnica de cultivo de tejidos tuvo detractores debido a la dificultad para hacer explantes puros histiocitarios sin acompañamiento de vasos y otras células mesenquimales. Por otra parte, Ross ( 1970 )<sup>972</sup> no fue capaz de demostrar la transformación de histiocito a fibroblasto en sistemas parabióticos y técnicas autoradiográficas. Otros autores, con diferentes metodologías, obtuvieron resultados negativos en cuanto a la evidencia de transformación de los histiocitos en fibroblastos<sup>967,970,1122</sup>.

Como se puede apreciar en esta revisión de la literatura, se encuentran distintas interpretaciones de los resultados obtenidos con diferentes técni-

cas, por lo cual no se puede concluir de un modo definitivo. Desde el punto de vista morfológico, se pueden establecer diferencias claras entre el fibroblasto típico ( ver el apartado IAI de la discusión ) y el histiocito típico. Se considera histiocito a las células<sup>312</sup> con las siguientes características morfológicas:

- núcleo oval con envoltura nuclear indentada y predominio del componente eucromatínico.
- citoplasma amplio, con moderado desarrollo del RER, gran prominencia del aparato de Golgi, y numerosos lisosomas primarios y secundarios, así como evidencia de fagocitosis.
- histoquímicamente, la reacción de las esterasas inespecíficas es bastante característica de los elementos monohistiocitarios.
- en cultivo de tejidos, la membrana celular ondulante y el movimiento ameboide son típicos de los histiocitos.

Sin embargo, las diferencias morfológicas entre fibroblastos e histiocitos no son siempre tan claras; observándose elementos fibroblásticos con moderado desarrollo del RER y presencia de lisosomas y gotas lipídicas; estos elementos transicionales son difíciles de tipificar.

Probablemente la causa de todo el problema histogenético de los tumores fibrohistiocitarios ha sido artificialmente creado por el patólogo en un intento académico clásico de clasificar y tipificar todos los elementos celulares de las lesiones tumorales, comparándolos a unos tipos celulares ideales que quizás sólo existan en la mente del investigador. Esta interpretación morfológica estática, probablemente no responde a la realidad, y se trate de instantáneas de un proceso dinámico, el de la adaptación morfofuncional de los elementos mesenquimales primitivos.

Es la hipótesis del autor, y la presentada en otras publicaciones<sup>14</sup>,  
1014,1015, que el fibroblasto y el histiocito no son mas que especializacio-  
nes morfofuncionales de las células mesenquimales primitivas, hacia elemen-  
tos celulares comprometidos en la síntesis de colágeno y en la función fa-  
gocítica respectivamente, existiendo formas intermedias entre los dos tipos  
celulares ideales. A su vez, estas dos tendencias o líneas morfofuncionales  
pueden sufrir ciertas modificaciones morfológicas adicionales. Los fibro-  
blastos pueden desarrollar su citoesqueleto y aparato contráctil, aparecien-  
do haces de filamentos de 50Å asociados a cuerpos densos, dando lugar a lo  
que actualmente se conoce como miofibroblasto<sup>382,383,710,711,806</sup>. Por otra  
parte, su transformación en condroblastos y osteoblastos es ampliamente  
aceptada<sup>1014,1015</sup>.

La línea monohistiocítica<sup>312</sup> puede diferenciarse hacia macrófagos, cé-  
lulas xantomatosas, células epitelioides y células gigantes multinucleadas<sup>6</sup>,  
1122,1123. Estas transformaciones morfológicas responden en general a necesi-  
dades fagocíticas especiales, y se han evidenciado tanto en situaciones ex-  
perimentales, como en tejidos normales y en lesiones tumorales<sup>138,139,430</sup>,  
436,470,685,844,1001,1002,1078.

A la vista de los dos párrafos anteriores se puede comprender la causa  
por la que en los tumores fibrohistiocitarios, al igual que ocurre en el  
estudio ultraestructural de los osteosarcomas<sup>867,1245</sup> existe gran profusión  
de tipos celulares mesenquimales. Alguacil ( 1978 )<sup>16</sup> concluye que el fibro-  
histiocitoma maligno debe ser considerado un sarcoma originado en células  
mesenquimales primitivas, con diferenciaciones que siguen líneas fibroblás-  
ticas e histiocitarias. Esta opinión es compartida por el autor.

#### XIV-B7.- Sarcoma de Kaposi.

##### a.- Generalidades históricas y conceptuales.

Kaposi en 1872<sup>558</sup> describió el " sarcoma idiopático pigmentario múltiple ", que posteriormente denominó " sarcoma idiopático hemorrágico múltiple ", para distinguirlo de otras lesiones malignas pigmentadas.

Aunque inicialmente se consideró una lesión cutánea, en la actualidad se sabe que pueden existir casos de afectación visceral<sup>1037</sup>, ganglionar linfática<sup>263</sup>, cardíaca<sup>169</sup>, oral<sup>388</sup> e intracraneal<sup>983</sup> sin lesión cutánea aparente.

Gran interés suscitó la frecuente asociación de otras neoplasias malignas, fundamentalmente linfomas<sup>201,837</sup>. Se ha sugerido que tanto el sarcoma de Kaposi como el linfoma podrían originarse por una respuesta inmunológica inapropiada; todo ello también justificaría la aparición de anemias hemolíticas autoinmunes y de otros procesos de etiología afín<sup>735,1009</sup>.

La apariencia histológica del sarcoma de Kaposi es muy variada, si bien se puede concretar en tres tipos histológicos<sup>684,1150,1156</sup>: mixto ( componentes vascular y fusocelular ), monomorfo y pleomórfico. Si bien los del primer tipo, mixto o clásico, son los fácilmente diagnosticables, pueden confundirse en sus etapas iniciales con el granuloma piogénico. Los tipos monomórfico y pleomórfico, pueden dar origen a confusión con otros tumores fusocelulares malignos, sobre todo en los casos de Kaposi de presentación extracutánea.

Debido al aspecto polimorfo del sarcoma de Kaposi, se han presentado diversas teorías histogenéticas partiendo de datos ópticos e histoquímicos:

- Endotelio<sup>7,976</sup>.
- Pericito<sup>90</sup>.

- Músculo liso<sup>1085</sup>.
- Fibroblasto<sup>1127</sup>.
- Célula reticular<sup>1089</sup>.
- Célula de Schwann<sup>871,878</sup>.

Con la introducción del microscopio electrónico se planteó nuevamente la histogénesis de este tumor.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

A pesar de la mayor capacidad de tipificación celular proporcionada por el microscopio electrónico, las interpretaciones de los hallazgos ultraestructurales han sido muy diferentes. Pepler ( 1962 )<sup>879</sup> y Yodaiken ( 1962 )<sup>1271</sup> sugirieron que las células de Schwann eran las responsables de la lesión; para llegar a esta conclusión partieron de una base errónea, al considerar como células de Schwann a aquellos elementos celulares que poseían " figuras mielínicas ", nombre este muy desafortunado, que ha hecho pensar a muchos autores en un origen neurogénico para las células portadoras de tales estructuras. Si se tiene en cuenta que las mencionadas " figuras mielínicas " no son más que lisosomas secundarios, se comprenderá fácilmente el error de dichos autores.

Otros autores como Martínez-Peñuela ( 1976 )<sup>726</sup> y Niemi ( 1963 )<sup>830</sup> describen fundamentalmente células de hábito fibroblástico o reticular. No hay duda que debe de existir un error de muestreo en el estudio de estos tumores, ya que las formaciones vasculares son conspicuas. Al igual que en los trabajos mencionados previamente, estas interpretaciones incorrectas nacieron del estudio de un número reducido de casos. Solo en la serie de Barbera ( 1967 )<sup>68</sup>, se estudiaron un número aceptable de sarcomas de Kaposi ( 6 casos ).

En el resto de las publicaciones sobre aspectos ultraestructurales del sarcoma de Kaposi<sup>68,120,253,416,427,476,481,795,1086,1138,1213</sup> se coincide en otorgar un origen endotelial al sarcoma de Kaposi, incluso cuatro autores<sup>120,1086,1138,1213</sup> mencionan específicamente la presencia de cuerpos de Weibel-Palade en las células que tapizan las " hendiduras vasculares " del tumor.

A pesar de esta conclusión común de la mayoría de los autores, el examen detenido de la tumoración ha demostrado otros tipos celulares además de las células endoteliales: pericitos<sup>120,253,427,481,795</sup>, células de hábito fibroblástico<sup>120,427,476,481,72-,795,830</sup>, histiocitos<sup>427,830</sup>, músculo liso<sup>68,476</sup>, y miofibroblastos<sup>476</sup>.

La experiencia obtenida del estudio ultraestructural de 10 casos de sarcoma de Kaposi nos permite considerar a este tumor como : " una neoplasia de células formadoras de estructuras capilares, con áreas menos diferenciadas correspondientes a yemas capilares sólidas y sábanas de células indiferenciadas ". A una conclusión semejante llegan Braun Falco y colaboradores ( 1976 )<sup>120</sup>.

No hay duda de que el elemento fundamental es la célula endotelial, de la cual se aprecian todas las características ultraestructurales: cuerpos de Weibel-Palade, filamentos citoplásmicos abundantes, uniones intercelulares, vesículas de pinocitosis y formación de lámina basal. Dichas células endoteliales constituyen capilares bien desarrollados, yemas sólidas y hendiduras con presencia de hematíes. Los eritrocitos se observan tanto en las luces vasculares como en el espacio extracelular; de modo ocasional se encuentran en luces intracelulares. Finalmente, se observan imágenes de eritrofagocitosis; a este hecho se le dió gran valor diagnóstico, pero imágenes semejantes

están también presentes en casos de hemangiosarcoma<sup>27,514</sup>. Otros hallazgos de carácter secundario son la presencia de hemosiderina y lisosomas secundarios. De modo excepcional se encuentran estructuras cristalinas en el interior de cisternas del RER ( en dos casos ), hecho también mencionado por otros autores<sup>476,1213</sup>; el significado de esas estructuras es oscuro, y han sido observadas por el autor en otras lesiones tumorales ( fibrohistiocitoma maligno, carcinoma de prostata ).

Como se expresó detalladamente en los resultados, los otros dos tipos fundamentales del sarcoma de Kaposi son: los pericitos y las células intersticiales, éstas son semejantes a los pericitos, pero carecen de lámina basal y son semejantes a los miofibroblastos<sup>476</sup>. Otros elementos celulares presentes en la tumoración son los histiocitos, linfocitos y ocasionales fibroblastos.

#### XIV-B8.- Sarcoma de células claras de los tendones y aponeurosis.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

En 1965, Enzinger<sup>281</sup> agrupó una serie de tumores con las siguientes características citológicas y estructurales: citoplasma claro de límites poco netos, núcleo redondo-oval con nucleolo prominente, y patrón arquitectural en nidos sólidos. Estos tumores se presentaban en las extremidades, fundamentalmente inferiores, en la vecindad de estructuras tendinosas y aponeuróticas. El término introducido por Enzinger " sarcoma de células claras de los tendones y aponeurosis " sigue siendo el más útil desde el punto de vista de la práctica diagnóstica<sup>688,755,1187</sup>.

Un caso semejante fue incluido años antes por Bennet ( 1947 )<sup>85</sup> en una revisión de sinoviosarcomas. Asimismo, desde la descripción original de Enzinger, se consideró a este tumor de estirpe mesenquimal y relacionado con las neoplasias originadas en los tendones, aponeurosis y tejido sinovial. Sin

embargo, ya en el trabajo inicial se señaló que uno de los 21 tumores poseía un pigmento que era Masson-Fontana positivo. En 1971, McKenzie<sup>754</sup> publicó seis casos de sarcoma de células claras, e indicó que en esa fecha Enzinger había colectado treinta casos nuevos, de los cuales dos mostraron pigmentación melánica ( en uno de ellos se evidenciaron melanosomas con la ayuda de la microscopía electrónica ). La presencia de pigmento melánico, sin confirmación ultraestructural del mismo, ha sido descrita por varios autores<sup>140,756,1172,1201</sup>.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Hoffman y Carter ( 1973 )<sup>510</sup> fueron los primeros en publicar imágenes ultraestructurales que demostraban la naturaleza melánica del pigmento. El estudio se realizó en una metástasis ganglionar inguinal y no en el tumor primitivo. Estos autores sugirieron que el tumor se trataba de un melanoma atípico. Posteriores trabajos ultraestructurales confirmaron este hallazgo<sup>77,115,819,928,1187</sup>. Por otra parte, Kubo ( 1969 )<sup>623</sup> y Tsuneyoshi ( 1978 )<sup>1187</sup> pensaron que algunos sarcomas de células claras eran de origen sinovial, basándose para ello en la presencia de desmosomas, luces intercelulares, y microvellosidades, rasgos ultraestructurales característicos de las células sinoviales.

Nuestra experiencia se refiere a dos casos, en ambos se demostraron melanosomas en estadio II<sup>209,345,607,780</sup>, y los signos de diferenciación sinovial estaban ausentes<sup>252,381,426,601,834,841,975</sup>. Creemos que cuando el tumor presenta las características citológicas y estructurales descritas por Enzinger el tumor presenta melanina y debe ser considerado un melanoma atípico, por tanto un tumor de origen neuroectodérmico. Creemos también, al igual que Kubo ( 1969 )<sup>623</sup> y Tsuneyoshi ( 1978 )<sup>1187</sup>, que existen sarcomas

con células claras pero sin melanina, y que estos tumores presentan rasgos ultraestructurales sinoviales ( de hecho uno de los sinoviosarcomas estudiados en este trabajo estaba constituido por nódulos de células claras ); pero si se examinan cuidadosamente estos casos se observará que las características nucleares son diferentes a las de la descripción original de Enzinger. Por tanto, en vez de hacer la diferenciación entre sarcomas de células claras de origen melanocítico y de origen sinovial, preferimos hablar de sarcoma de células claras cuando existe pigmento melánico, y de sinoviosarcoma con células claras cuando se observan rasgos ultraestructurales sinoviales.

En conclusión, nuestra interpretación histogenética es que se trata de un tumor neuroectodérmico con la capacidad de producir pigmento melánico, y por ello emparentado con los melanomas y con los schwannomas melanóticos. La pigmentación melánica en los tumores neuroectodérmicos no es excepcional. En el sistema nervioso central se ha descrito pigmentación melánica en: meningiomas<sup>585,670,1076</sup>, meduloblastomas<sup>110,1120</sup>, ependimomas<sup>746</sup>, y carcinoma de los plexos coroideos<sup>634</sup>. En el sistema nervioso periférico ha sido descrita en: neurofibromas<sup>715</sup>, schwannomas<sup>439,715,764</sup>, ganglioneuromas<sup>373,455</sup>, y en el tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia<sup>114, 490,820,831,833,1131</sup>.

#### XIV-B9.- Sarcoma de Ewing extraesquelético.

Aunque esta entidad tumoral no viene incluida en la clasificación de la OMS<sup>290</sup>, se discutirá ampliamente por su interés histogenético. Se le aplica el número de orden XIV-B9 aunque, como es lógico, no viene así recogido en la clasificación de la OMS.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

El sarcoma de Ewing es un tumor maligno de localización preferentemen-

te ósea, constituido por células pequeñas de aspecto indiferenciado. El sarcoma de Ewing representa el 10% de los tumores malignos óseos ( 48% de los tumores malignos óseos de la primera década de la vida )<sup>224,1070</sup>.

Fue descrito por Ewing en 1921<sup>305</sup> como " endotelíoma difuso del hueso ", ya que dicho autor creyó que las células tumorales se originaban en el endotelio vascular. En 1932, Oberling<sup>835</sup> sugirió que las células reticulares de la médula ósea eran el origen de estos tumores. Jaffé ( 1958 )<sup>1290</sup> hipotetizó que la célula tumoral del sarcoma de Ewing procedía de células mesenquimales primitivas de la médula ósea.

En 1956, Masson<sup>734</sup> mencionó en su libro general sobre tumores, que el citoplasma claro de las células tumorales del sarcoma de Ewing se teñía con carmin de Best debido al alto contenido en glucógeno. A este hecho le dio categoría de criterio diagnóstico Schajowicz ( 1959 )<sup>1006</sup>, recomendando la utilización del PAS y PAS-díastasa para la demostración del glucógeno en las células tumorales.

Hasta 1975<sup>36</sup>, este tumor no había sido descrito fuera del hueso; si bien, desde 1940 se habían descrito múltiples ejemplos de tumores óseos extraesqueléticos ( condrosarcomas extraesqueléticos<sup>224,293,423,452,1106</sup>, y osteosarcomas de partes blandas<sup>18,100,335,778</sup> ). Angervall y Enzinger ( 1975 )<sup>36</sup> describieron 34 casos de sarcomas de Ewing extraesqueléticos, que afectaban a ambos sexos, mostraban una edad media de presentación superior a la de los casos óseos, y tenían cierta predilección por la localización paravertebral, retroperitoneal y torácica.

Recientemente ( 1978 ) Soule<sup>1064</sup> menciona que en una revisión de 314 tumores incluidos en la casuística de un " Grupo para el estudio del rabdomiosarcoma ", 26 casos eran semejantes al sarcoma de Ewing. Tanto Soule

( 1978 )<sup>1064</sup> como Angervall ( 1975 )<sup>36</sup> reconocen como único antecedente a sus descripciones el artículo de Teft ( 1969 )<sup>1151</sup> sobre " tumores paravertebrales de células redondas en la infancia ". Sin embargo, Hajdu ( 1979 )<sup>461</sup> en una revisión histórica cuidadosa, menciona que casos semejantes habían sido publicados con anterioridad, incluso con términos tan sugestivos como " tumor de Ewing de partes blandas ". También es bien conocido, que en ciertos sarcomas de Ewing ( Potozky, 1939 )<sup>905</sup>, el componente extraesquelético es muy voluminoso y la afectación ósea mínima, pasando desapercibida radiológicamente. Es éste un punto conflictivo en la delimitación de esta entidad, ya que una posibilidad es que las formas extraesqueléticas sean en realidad formas óseas periféricas con gran crecimiento en las partes blandas.

Patrones histológicos semejantes pueden ser presentados por ciertos " osteosarcomas de células pequeñas "<sup>224</sup> y " condrosarcomas mesenquimales "<sup>224,666</sup>. De hecho, para estos tumores similares al sarcoma de Ewing, pero que muestran diferenciación ósea o cartilaginosa, Jacobson ( 1977 )<sup>538</sup> ha propuesto el término genérico de " polihistioma ".

Otra entidad tumoral " limítrofe " con el sarcoma de Ewing extraesquelético esta constituida por el grupo de tumores descritos por Askin ( 1979 )<sup>48</sup> como " tumores malignos de células pequeñas de la región toracopulmonar en la infancia ", a los que dicho autor atribuye un origen neuroepitelial.

Finalmente, aunque la celularidad de los sarcomas de Ewing es bastante homogénea y de talla pequeña o intermedia, existen casos en que las células son de talla grande, de hecho Dahlin ( 1978 )<sup>224</sup> reconoce dos variedades de sarcomas de Ewing, de células pequeñas y de células grandes.

En este punto de la exposición ya han surgido los problemas que encierra el sarcoma de Ewing; en primer lugar, la histogénesis; y en segundo lugar, las dificultades que plantea el diagnóstico diferencial con: reticulosarcoma, linfoma-leucemia, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, metástasis de carcinomas de células pequeñas, y las entidades tumorales antes indicadas. En estos dos aspectos: histogénesis y diagnóstico diferencial, el microscopio electrónico es de gran utilidad.

En un estudio reciente<sup>61</sup> de 40 tumores de células pequeñas del hueso, realizado por cinco patólogos diferentes, y en el que se valoraron los siguientes criterios: contorno celular, cromatina, nucleolo, pleomorfismo, reticulina y glucógeno, quedaron bastantes casos sin tipificación con la ayuda exclusiva de la microscopía óptica. Todo esto apoya aun mas la necesidad de utilizar nuevas técnicas que permitan el añadir nuevos criterios objetivos al diagnóstico del sarcoma de Ewing.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

La mayoría de los trabajos ultraestructurales se refieren al sarcoma de Ewing óseo<sup>53,364,365,521,551,678-680,706,808,885,906,949,1047,1132,1133,1186</sup>, siendo las series mas amplias las de Ayala ( 1977 )<sup>53</sup> de 40 casos, Llombart ( 1978 )<sup>680</sup> con 28 casos, Mahoney ( 1978 )<sup>706</sup> con 21 casos, y Povysil ( 1977 ) con 10 casos. Los estudios ultraestructurales del sarcoma de Ewing extraesquelético<sup>409,707,1129,1242</sup> comprenden datos acerca de seis casos. En nuestro estudio se han examinado los rasgos ultraestructurales de 15 casos de localización ósea y de 5 casos de partes blandas.

Las descripciones de la literatura y la presentada en los resultados, son en general coincidentes. Las células tumorales son de forma poligonal.

Los núcleos tienen contorno oval y envolturas no onduladas. La cromatina es finamente granular y el nucleolo, de mediano tamaño, presenta frecuentemente un nucleolonema bien desarrollado. El citoplasma es moderadamente abundante, pobre en organelas, y exhibe conspicuos depósitos glucogénicos hialoplásmicos. Las membranas celulares son rectas y se asocian íntimamente a las de las células vecinas, dejando escaso espacio extracelular. De modo ocasional se observan uniones intercelulares que corresponden a desmosomas primitivos. Algunos autores<sup>1132</sup> han observado con frecuencia haces de filamentos citoplásmicos y formación focal de lámina basal.

A partir de las descripciones microscópicas ópticas clásicas y de los rasgos ultraestructurales, se han propuesto distintas teorías histogenéticas:

- Endotelial<sup>305,1132</sup>.
- Célula reticular<sup>680,835</sup>.
- Célula mielomonocítica<sup>551</sup>.
- Célula mesenquimal primitiva<sup>706</sup>.

De estas cuatro proposiciones, la de origen mielóide es descartable fácilmente ya que no se observan los signos morfológicos de esta serie hematopoiética, y por el hecho de que la sugerencia histogenética efectuada por Kadin (1971)<sup>551</sup> se basó en la interpretación de tejido tumoral cultivado, donde la contaminación celular en el momento del explante es siempre un peligro para establecer interpretaciones histogenéticas.

El origen endotelial es difícil de aceptar, ya que de los rasgos ultraestructurales básicos de las células endoteliales: cuerpos de Weibel-Palade, filamentos citoplásmicos, uniones intercelulares, vesículas de pinocitosis y lámina basal; tres de ellos (cuerpos de Weibel-Palade, vesículas de pinocitosis y lámina basal) están ausentes. Por otra parte, el rasgo fundamen-

tal del sarcoma de Ewing, la presencia de glucógeno, no es una característica de las células endoteliales. Actualmente se conoce un marcador inmunológico para las células endoteliales, el factor VIII<sup>894</sup>; su demostración en este tipo de tumores podría ser de gran utilidad.

La célula reticular como originaria del sarcoma de Ewing es otro tema de gran complejidad. Si se acepta la célula reticular como de estirpe linfoide ( correspondiendo a linfocitos activados ), y se tienen en cuenta los caracteres nucleares, citoplásmicos y de superficie de las células tumorales del sarcoma de Ewing, es fácil comprobar que son bastante diferentes. En este punto conviene señalar que serían de gran ayuda estudios de marcadores inmunológicos ( rosetas E, rosetas EAC e inmunoglobulinas de superficie ) para descartar un origen linfoide.

Por otra parte si se considera a la célula reticular como una célula ideal, de hábito mesenquimal y precursora de las células hematopoiéticas, la distinción o similitud son muy difíciles de establecer ya que no se conocen las características ultraestructurales de dicha célula.

La hipótesis menos comprometida es la que considera a las células tumorales como el resultado de la transformación neoplásica de " células mesenquimales primitivas " <sup>706</sup>. Se han descrito células indiferenciadas, redondeadas, con abundante glucógeno, en la placa epifisaria de la rata<sup>1014-1016</sup>, en el osteoma osteoide<sup>1081</sup>, y asociadas al osteoide normal<sup>350</sup>; a estas células se las ha descrito incluso como " preosteoblastos " o " células de Scott " <sup>1014-1016</sup>. No obstante, los rasgos ultraestructurales de los osteosarcomas son completamente diferentes<sup>867,1245</sup>.

Personalmente pienso que células semejantes se encuentran en ciertos rhabdiosarcomas embrionarios y alveolares, en los que hay células con cierta

cantidad de glucógeno y lípidos, en ausencia del desarrollo de filamentos finos y gruesos. Esto explicaría que una serie de sarcomas de Ewing extra-esqueléticos hayan sido extraídos de una revisión amplia de rhabdomyosarcomas<sup>1064</sup>. Un origen neuroepitelial tampoco puede ser descartado, ya que ocasionalmente hemos observado acúmulos de "gránulos secretorios" y presencia de algunas "prolongaciones celulares" con ocasionales microtúbulos. En nuestra experiencia, en todos nuestros casos en que se han estudiado niveles de catecolaminas séricas y de ácido vanilmandélico en orina, los resultados han sido negativos.

Aunque la demostración ultraestructural del glucógeno (para revisar sus características morfológicas examinar los trabajos de DeBruijn (1973)<sup>233</sup> y de Ghadially (1975)<sup>405</sup>) es uno de los criterios morfológicos de mayor valor para establecer el diagnóstico de sarcoma de Ewing, su presencia aun en grandes cantidades, ha sido demostrada en neuroblastomas<sup>613,1183,1273</sup>, así como en otros tumores estudiados personalmente (rhabdomyosarcomas, tumores de células germinales, osteosarcomas).

El diagnóstico diferencial que se plantea ante un tumor de células pequeñas engloba fundamentalmente las siguientes entidades: linfoma-leucemia, reticulosarcoma, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma y carcinoma indiferenciado. Los rasgos ultraestructurales de rhabdomyosarcomas y neuroblastomas han quedado expresados en sus apartados correspondientes. Los tumores correspondientes al grupo linfoma-leucemia<sup>412,495,578,664</sup> y reticulosarcoma<sup>93,365,678-680,949</sup> presentan características ultraestructurales diferentes: núcleos indentados y pleomórficos, nucleolos voluminosos, citoplasmas muy pobres en organelas, ausencia de glucógeno, escasa cohesión intercelular

y ausencia total de uniones intercelulares. Los carcinomas indiferenciados muestran rasgos epiteliales ( desmosomas y lámina basal ) más desarrollados y ocasionalmente evidencia de diferenciación secretora ( gránulos de mucina y luces pluri e intracelulares ).

XV.- LESIONES NO NEOPLASICAS O CUESTIONABLEMENTE NEOPLASICAS.

A.- Xantomas.

1.- Fibroxantoma. Histiocitoma fibroso.

1a.- Fibroxantoma atípico.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

b.- Comentarios acerca de los estudios ultraestructurales del fibroxantoma atípico.

2.- Xantoma.

3.- Xantogranuloma juvenil. Nevoxantoendoteloma.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

4.- Xantogranuloma retroperitoneal.

5.- Tenosinovitis nodular. Sinovitis villonodular pigmentaria.

Tumor de células gigantes de las vainas tendinosas.

B.- Ganglion.

C.- Mixedema localizado.

D.- Miositis osificante.

E.- Miositis proliferativa.

En el grupo XV se incluyen subdivisiones muy heterogéneas. Desde un punto de vista estricto solo el subgrupo de los xantomas puede ser considerado como posiblemente neoplásico; las otras subdivisiones: ganglion, mixe-  
dema localizado, miositis osificante y miositis proliferativa, son con toda probabilidad procesos reactivos. Por todo ello se han considerado en este estudio aquellas lesiones del grupo XV-A que pudieron ser examinadas ultraestructuralmente.

XV-A.- Xantomas.

XV-A1.- Fibroxantoma. Histiocitoma fibroso.

Este tipo tumoral fue discutido en el apartado IA3 de los tumores benignos del tejido fibroso.

XV-A1a.- Fibroxantoma atípico.

Aunque no se pudo estudiar ningún caso de fibroxantoma atípico en nuestra casuística, se discute en cierta extensión debido al interés conceptual de esta lesión tumoral.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

El fibroxantoma atípico fue descrito por Helwig en 1961<sup>492</sup>. Bajo esta denominación consideró a pequeñas tumoraciones, de curso benigno, que aparecían en sujetos ancianos, afectando fundamentalmente la piel de la cara. Los tumores tenían un aspecto histológico pleomórfico, y según Helwig no eran de origen epitelial.

Lesiones tumorales semejantes habían sido interpretadas de modo diferente por otros autores. En 1949, Halpert<sup>464</sup> describió casos semejantes bajo el término " fibrosarcoma del helix de la oreja ". En 1951, Gentile<sup>399</sup> separó 11 casos entre los sarcomas que ocurrían en las zonas cutáneas dañadas actínicamente porque no se comportaban clínicamente como sarcomas y no tenían evidencia de diferenciación epitelial. Bourne ( 1963 )<sup>116</sup> estudió una serie

de tumores de apariencia sarcomatosa, pero clínicamente no agresivos, a los que denominó " fibrosarcoma paradójico de la piel " ( pseudosarcoma ). Kempson ( 1964 )<sup>582</sup> siguió una serie de 21 pacientes con este tipo de tumor y ninguno metastató; consideró este último autor que la lesión se originaba en una proliferación de fibroblastos e histiocitos.

Un planteamiento diferente fue proporcionado por Reed ( 1967 )<sup>934</sup>, que consideró tres grupos de lesiones dentro de un espectro difícil de delimitar: carcinoma epidermoide fusocelular, fibroxantoma atípico bien diferenciado y fibroxantoma atípico pleomórfico. Smith ( 1968 )<sup>362</sup> sugirió, al igual que Reed, que algunos de los fibroxantomas atípicos eran variantes de carcinomas escamosos. Una actitud opuesta adoptó Hudson ( 1972 )<sup>523</sup> reclasificando una serie de 19 carcinomas epidermoides fusocelulares como fibroxantomas atípicos.

A pesar de ser considerado un tumor benigno, se han descrito varios casos con metástasis<sup>221,362,536</sup>.

b.- Comentarios acerca de los estudios ultraestructurales del fibroxantoma atípico.

Resumiendo los hallazgos ultraestructurales publicados del fibroxantoma atípico, los tipos celulares presentes en la tumoración son: fibroblastos, histiocitos y miofibroblastos<sup>14,71,1221,1265</sup>. En uno de los casos estudiados por Alguacil ( 1975 )<sup>14</sup> se observaron gran cantidad de células de Langerhans entremezcladas con los otros elementos celulares; esto condujo a dicho autor a considerar que algunos fibroxantomas atípicos eran el resultado de la proliferación de células de Langerhans atípicas. Nuestra experiencia en este punto, es que las células de Langerhans están presentes en el dermis de lesiones inflamatorias y neoplásicas dérmicas ( linfomas y tumores epite-

liales ) como parte de la reacción al tumor y no como un componente intrínseco de la neoplasia<sup>1299</sup> .

Battifora ( 1976 )<sup>76</sup> estudió ultraestructuralmente dos carcinomas epidermoides fusocelulares y demostró de modo inequívoco el origen escamoso de los elementos de hábito fibroblástico presentes en la tumoración. Durante nuestra estancia en el laboratorio del Dr. Battifora ( Department of Pathology, Northwestern University Medical School ) pudimos ver como uno de esos casos fue enviado para consulta a una institución de gran prestigio, en la cual se estableció el diagnóstico de fibroxantoma atípico. Este es un ejemplo de la confusión existente en este campo y de la probable superposición de entidades tumorales.

Con este breve comentario acerca de una disociación diagnóstica entramos en el oscuro capítulo del carcinoma epidermoide fusocelular, carcinosarcomas y pseudosarcomas, así como en las relaciones de esas entidades con el fibroxantoma atípico.

El carcinoma epidermoide fusocelular es una variante poco común del carcinoma epidermoide. La interpretación de las áreas fusocelulares quedó sin aclarar desde el punto de vista óptico; algunos autores propusieron un origen fibroblástico reactivo, mientras otros se inclinaban por el carácter escamoso de las mismas<sup>720,1000</sup> . Con la aplicación del microscopio electrónico se llegó a la conclusión de que el componente sarcomatoso es el resultado de la transformación de las células escamosas<sup>76,668,1031</sup> ; a pesar de ello algunos autores siguen sosteniendo el carácter mesenquimal de los elementos fusiformes<sup>658</sup> .

El concepto de carcinosarcoma de piel, como un tumor de colisión, no es ampliamente aceptado, y se le considera como un patrón especial del carcinoma epidermoide fusocelular,

Finalmente, la entidad tumoral conocida como pseudosarcoma, debe ser circunscrita a aquellos casos de carácter reactivo, pleomórfico, sin evidencia de carcinoma infiltrante. Tal tipo de lesiones existe y son de carácter mesenquimal; los estudios ultraestructurales así lo han confirmado<sup>414,1265</sup>.

XV-A2.- Xantoma.

Ningun caso pudo ser incluido en este estudio.

XV-A3.- Xantogranuloma juvenil. Nevoxantoendotelioma.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.

El término " nevoxantoendotelioma " fue introducido por Mc Donagh (1912)<sup>1293</sup> para describir unas lesiones nodulares dérmicas en niños, frecuentemente reversibles, constituidas por histiocitos, distintos tipos de células gigantes, linfocitos y plasmáticas. Helwig ( 1954 )<sup>1289</sup> denominó a estas lesiones " xantogranuloma juvenil "; aunque posteriormente se han descrito casos en la edad adulta<sup>1285,1294</sup>, sigue siendo la nomenclatura mas aceptada.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

En los tres casos de xantogranuloma juvenil examinados ultraestructuralmente en este trabajo, los hallazgos han sido semejantes a los observados por otros autores<sup>1286,1288,1294</sup>. No hay duda del carácter histiocitario de la lesión. Las vacuolas lipídicas intracitoplásmicas están rodeadas por una membrana y se interpretan como resultado de fagocitosis y no de síntesis ; además se encuentran todos los rasgos ultraestructurales histiocitarios<sup>312</sup>, y la evidencia morfológica de la formación de las células gigantes a partir de la fusión de los elementos celulares mononucleados.

XV-A4.- Xantogranuloma retroperitoneal.

No se incluyó ningun caso en este estudio.

XV-A5.- Tenosinovitis nodular. Sinovitis villonodular pigmentaria.Tumor

de células gigantes de las vainas tendinosas.

a.- Generalidades históricas y conceptuales.<sup>461</sup>

Ha existido una gran confusión en la literatura en relación con este grupo de lesiones. La nomenclatura ha sido muy variada, apareciendo múltiples sinónimos. Sin embargo, la tendencia general ha sido la de considerar dos grupos semejantes de lesiones: por una parte la " sinovitis villonodular pigmentada " ( término introducido por Jaffe en 1941<sup>539</sup> ); y en segundo lugar, el " tumor de células gigantes de las vainas tendinosas ". Desde el punto de vista microscópico las lesiones son básicamente semejantes, y están constituidas por tres grupos de células : células fusiformes y poligonales del estroma, células gigantes y células xantomatosas. Las diferencias fundamentales entre esos dos tipos básicos de lesiones son de tipo macroscópico, es decir condicionadas por la localización de la lesión; cuando la lesión se localiza junto a las articulaciones adopta la forma de tenovitis nodular o sinovitis villonodular pigmentada, si la lesión afecta a las vainas tendinosas adquiere el patrón de tumor de células gigantes.

La frecuente recidiva ( 10% ) y la ocasional transformación maligna son datos que apoyan el carácter neoplásico de estas lesiones y están en contra de un origen inflamatorio o metabólico.

b.- Comparación de los hallazgos ultraestructurales con los previamente publicados en la literatura.

Se estudiaron ultraestructuralmente 9 casos, cuatro de sinovitis villonodular pigmentada y cinco de tumor de células gigantes de las vainas tendinosas. Los hallazgos fueron superponibles en todos ellos.

Varios estudios ultraestructurales han estado dedicados a este tipo de lesiones<sup>15,153,268,1259,1269</sup>; la mayoría de los casos examinados correspon-

dieron a tumores de células gigantes de las vainas tendinosas<sup>15,1-3,268</sup>, y solo casos aislados de sinovitis villonodular<sup>15,1259,1269</sup>. La interpretación de las células responsables de la lesión ha sido variada; mientras Cartens ( 1978 )<sup>153</sup> y Wolff ( 1972 )<sup>1259</sup> sugieren un origen mesenquimal o histiocítico, otros como Alguacil ( 1978 )<sup>15</sup> y Eisenstein ( 1968 )<sup>268</sup> proponen un origen sinovial, Nuestra experiencia apoya el origen sinovial de la lesión, como se expresa claramente en las ilustraciones correspondientes. La presencia de lámina basal y de desmosomas bien desarrollados identifica a la mayoría de las células tumorales con elementos celulares sinoviales, tal y como se aprecian en las hiperplasias de las células sinoviales de las artritis 403,406 y de los sinoviosarcomas<sup>252,381,426,601,834,841,975</sup>. Elementos comparables a las células sinoviales tipo A y B de Barland ( 1962 )<sup>69</sup> se encuentran en la mayoría de las lesiones.

Los otros tipos celulares presentes en la lesión: fibroblastos, histiocitos, células xantomatosas y células gigantes multinucleadas pueden ser asumidos por las células sinoviales y por los histiocitos. Alguacil ( 1978 )<sup>15</sup> describió también elementos miofibroblásticos.

Las células gigantes multinucleadas serían el resultado de la fusión de las células sinoviales tipo A ( tipo histiocítico de Barland ), por un mecanismo semejante al de la formación de células gigantes en el tumor de células gigantes óseo<sup>41,470,844,1078</sup>, en el granuloma periférico de células gigantes del maxilar<sup>1001</sup> y en las lesiones granulomatosas<sup>6,1122,1123</sup>. El mecanismo íntimo reside en la fusión y reabsorción de las membranas celulares. Una de las imágenes ultraestructurales más sugestivas de este proceso es la íntima interdigitación del borde ondulado de las células sinoviales o histiocitos en la periferia de las células gigantes., como un paso previo

a la fusión. Un detalle ultraestructural de interés es la presencia de múltiples centriolos en las células gigantes, dichos centriolos tienen tendencia a formar agrupaciones. Este fenómeno fue inicialmente observado en los osteoclastos<sup>737</sup>, y se creyó característico de este tipo celular; posteriormente se observó en distintos tipos de células gigantes<sup>1223</sup>. De hecho se acepta que el origen de osteoclastos y de células gigantes es el mismo, la fusión de elementos de hábito histiocítico. La agregación centriolar es interpretada como una consecuencia de la fusión celular y no como el resultado de divisiones nucleares múltiples.

DISCUSION. SEGUNDA PARTE.- DISOCIACIONES ENTRE LOS DIAGNOSTICOS CON MI-  
CROSCOPIA OPTICA Y ELECTRONICA.

- I.- GENERALIDADES.
- II.- TIPIFICACION DE LOS TUMORES MALIGNOS INDIFERENCIADOS.
- III.- CONFUSION ENTRE DISTINTOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.
- IV.- TUMORES CON PATRON " EPITELIAL " QUE CORRESPONDIERON A TUMORES DE PARTES BLANDAS.
- V.- TUMORES CON PATRON " SARCOMATOIDE " NO CLASIFICABLES COMO TUMORES DE PARTES BLANDAS.

#### I.- GENERALIDADES.

En 47 ocasiones ( 15,6% de los tumores incluidos en este estudio, 301 casos ), el diagnóstico final, después de obtenida la información ultraestructural, fue diferente del diagnóstico inicial obtenido con microscopía óptica. Esta disociación fue de distinto carácter en los diferentes casos.

El grupo más numeroso ( 23 casos ) corresponde a tumores pobremente diferenciados con microscopía óptica y que se suelen clasificar bajo las denominaciones descriptivas " tumor mesenquimal fusocelular " o " tumor maligno indiferenciado de células pequeñas ".

Un segundo grupo, esta constituido por aquellos casos en que se establece un diagnóstico específico de un determinado tumor de partes blandas, y que después del estudio ultraestructural se considera otra tumoración de partes blandas.

El tercer grupo de disociaciones esta representado por la rara eventualidad en que se establece el diagnóstico de tumor epitelial, y posteriormente se confirma que se trata de un tumor mesenquimal.

Finalmente, existe un cuarto grupo de tumores que se tipifican como tumores mesenquimales, o se sugiere tal posibilidad, y el estudio microscópico electrónico demuestra un tumor de origen epitelial o melanocítico.

A continuación se describen detalladamente los casos en que se plantearon las distintas situaciones previamente expuestas.

## II.- TIPIFICACION DE LOS TUMORES MALIGNOS INDIFERENCIADOS.

En 23 ocasiones ( 7,6% de los tumores incluidos en este estudio, 301 casos ) la microscopía electrónica permitió el diagnóstico de tumores malignos pobremente diferenciados. A continuación se expresan: el número de orden utilizado en la exposición de los resultados, el diagnóstico inicial con microscopía óptica, y el diagnóstico final después del estudio ultraestructural.

- 1.- ( I-D1 ). Tumor fusocelular maligno.  
Leiomiosarcoma.
- 2.- ( III-A2,a7 ). Tumor mesenquimal maligno.  
Leiomiosarcoma.
- 3.- ( III-A2,a12 ). Tumor maligno indiferenciado.  
Leiomiosarcoma epitelióide.
- 4.- ( III-A2,a14 ). Tumor mesenquimal maligno.  
Leiomiosarcoma.
- 5.- ( III-B2,aE2 ). Tumor maligno indiferenciado.  
Rabdomiosarcoma embrionario.
- 6.- ( III-B2,aA5 ). Tumor maligno indiferenciado.  
Rabdomiosarcoma alveolar.
- 7.- ( III-B2,aA6 ). Tumor maligno indiferenciado.  
Rabdomiosarcoma alveolar.
- 8.- ( III-B2,aP1 ). Tumor mesenquimal maligno.  
Rabdomiosarcoma pleomórfico.
- 9.- ( IV-B1,4 ). Tumor maligno indiferenciado.  
Angiosarcoma.
- 10.- ( VII-B2,1 ). Tumor mesenquimal maligno.  
Mesotelioma fibroso maligno.

- 11.- ( VIII-B1,2 ). Tumor mesenquimal maligno.  
Schwannoma maligno.
- 12.- ( IX-B1,1 ). Tumor maligno indiferenciado.  
Neuroblastoma.
- 13.- ( X-A1,5 ). Tumor maligno pleomórfico.  
Feocromocitoma.
- 14.- ( XIV-B7,11 ). Tumor maligno pleomórfico.  
Sarcoma de Kaposi.
- 15.- ( XIV-B9,1 ). Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.
- 16.- ( XIV-B9,2 ). Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.
- 17.- ( XIV-B9,3 ). Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.
- 18.- ( XIV-B9,4 ). Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.
- 19.- ( XIV-B9,6 ). Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.
- 20.- ( XIV-B9,8 ). Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.
- 21.- ( XIV-B9,11 ). Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.
- 22.- ( XIV-B9,14 ). Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.
- 23.- ( XIV-B9,16 ). Tumor maligno de células pequeñas.  
Sarcoma de Ewing.

Como se puede apreciar en la lista de diagnósticos definitivos, hay seis casos de tumores fusocelulares malignos ( 1,2,3,4,10 y 11 ); cuatro tumores pleomórficos ( 8,9,13 y 14 ); y trece tumores malignos de células pequeñas ( 5,6,7,12,15,16,17,18,19,20,21,22 y 23 ). Es bien conocido que estas tres categorías genéricas de tumores malignos ( fusocelulares, pleomórficos y de células pequeñas ) son las que presentan mayor problema en el diagnóstico diferencial. Existen otros tumores, muy infrecuentes, en los cuales la dificultad diagnóstica reside en su rareza ( sarcoma alveolar de partes blandas, paragangliomas, etc. ), pero que poseen unos patrones arquitecturales bien definidos; debido a ello, una vez que se estudia uno de ellos detenidamente, los siguientes no encierran gran dificultad diagnóstica.

### III.- CONFUSION ENTRE DISTINTOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.

En 13 casos ( 4,3% de los 301 tumores estudiados ), la información obtenida con el microscopio electrónico, substituyó un diagnóstico de tumor de partes blandas por otra entidad tumoral de partes blandas. A continuación se citan las situaciones en que se produjeron dichas disociaciones diagnósticas:

- 1.- ( I-E1 ).- Fibromatosis.....Mixofibrosarcoma.
- 2.- ( II-B1,b3 ).- Mixoma intramuscular...Liposarcoma mixoide.
- 3.- ( III-A1,a10 ).- Neurofibroma.....Leiomioma.
- 4.- ( III-B2,aE1 ).- Estesioneuroblastoma.Rabdomiosarcoma embrionario.
- 5.- ( IV-A5,2 ).- Sinoviosarcoma.....Hemangiopericitoma.
- 6.- ( IV-A5,3 ).- Fibrohistiocitoma .....Hemangiopericitoma.
- 7.- ( IV-A5,5 ).Angioma esclerosante.....Hemangiopericitoma.
- 8.- ( IV-B1,5 ).Leiomiosarcoma.....Angiosarcoma.
- 9.- ( VIII-A3,8 ).- Fibromatosis.....Schwannoma.
- 10.- ( VIII-A3,10 ).- Leiomioma .....Schwannoma.
- 11.- ( VIII-A3,22 ).- Células fusiformes?..Schwannoma.
- 12.- ( IX-B2,2 ).- Glioma.....Ganglioneuroblastoma.
- 13.- ( XIV-A8,1 ).- Schwannoma?.....Progonoma melanótico.

En este grupo de disociaciones se encuentran dos patrones tumorales en que la confusión es frecuente: tumores mixoides ( casos 1 y 2 ), y tumores fusocelulares ( casos 3,8,9,10,11 ). En el grupo de los tumores mixoides, las disociaciones fueron importantes, ya que con microscopía óptica se establecieron diagnósticos de tumores benignos, y sin embargo se trataba de sarcomas de baja malignidad.

Otra enseñanza de este grupo de disociaciones es el constatar la capacidad imitadora de los hemangiopericitomas; en tres casos ( 56 y 7 ) esta variedad tumoral mimetizó en algunos campos a otras variedades tumorales ( sinoviosarcoma, fibrohistiocitoma maligno y angioma esclerosante ).

En los casos 11 y 13, la principal dificultad diagnóstica se originó en la insuficiencia del material biopsico ( en el caso 11 el material procedía de una punción-aspiración ). Pensamos que la microscopía electrónica puede ser de gran valor en la tipificación de tumores en que el material obtenido sea escaso.

IV.- TUMORES CON PATRON " EPITELIAL " QUE CORRESPONDIERON A TUMORES DE PARTES BLANDAS.

Esta eventualidad ocurrió solamente en un caso. Se trataba de una tumoración submaxilar diagnosticada de oncocitoma, en la que a pesar del escaso material obtenido, la microscopía electrónica fue de gran ayuda al demostrar que se trataba de un rabdomioma adulto.

1.- ( III-B1,a1 ). Oncocitoma submaxilar....Rabdomioma adulto.

V.- TUMORES CON PATRON " SARCOMATOIDE " NO CLASIFICABLES COMO TUMORES DE PARTES BLANDAS.

Ocho casos ( 2,6% de los tumores incluidos en este estudio, 301 casos), que fueron considerados inicialmente en este trabajo por su patrón microscópico óptico sarcomatoide, fueron diagnosticados posteriormente como tumores epiteliales o melanocíticos. Dichas disociaciones fueron las siguientes:

- 1.- ( 902 ). Rbdomiosarcoma pleomórfico.  
Carcinoma epidermoide fusocelular.
- 2.- ( 444 ). Sarcoma epitelióide.  
Melanoma.
- 3.- ( 2268 ). Carcinoma o sarcoma indiferenciado.  
Melanoma.
- 4.- ( 2246 ). Carcinoma o sarcoma indiferenciado.  
Melanoma.
- 5.- ( 2503 ). Tumor maligno pleomórfico?. Leiomiosarcoma?.  
Carcinoma renal.
- 6.- ( 2960 ). Carcinoma o sarcoma pleomórfico.  
Carcinoma renal.
- 7.- ( 2927 ). Angiosarcoma.  
Carcinoma epidermoide.
- 8.- ( 3694 ). Rbdomiosarcoma pleomórfico?. Histiocitoma pleomórfico?.  
Carcinoma pobremente diferenciado.

El número incluido entre paréntesis corresponde al número de la inclusión en Epon realizada en el Laboratorio de Microscopía Electrónica de la C.S.S.S. " 1º de Octubre ".

En este grupo de disociaciones se pone de manifiesto una vez mas la diversidad arquitectural y citológica de los carcinomas epidermoides, melanosmas y carcinomas renales. Dichos tumores producen con gran frecuencia patrones histológicos que simulan tumores mesenquimales malignos.

En el caso del melanoma, la demostración de melanosomas en distintos estadios de maduración es el criterio diagnóstico fundamental. En los carcinomas, es la presencia de las especializaciones de superficie ( lámina basal y uniones intercelulares bien desarrolladas ) la que contribuye a establecer el diagnóstico definitivo.

DISCUSION. TERCERA PARTE.- TUMORES DE PARTES BLANDAS DE HIATOGENESIS

**INCIERTA.**

I.- GENERALIDADES.

II.- RECLASIFICACION DE ALGUNAS ENTIDADES TUMORALES.

III.- SUGERENCIAS HISTOGENETICAS.

I.- GENERALIDADES.

Cuando se publicó el fascículo de la OMS<sup>290</sup> de la clasificación histológica de los tumores de partes blandas, el apartado XIV, que comprendía los tumores de histogénesis incierta era el más numeroso; se incluían 17 entidades tumorales en dicho grupo, 9 benignas y 8 malignas.

XIV-A.- Tumores benignos de histogénesis incierta.

- 1.- Tumor de células granulares.
- 2.- Condroma de partes blandas.
- 3.- Osteoma de partes blandas.
- 4.- Glioma nasal.
- 5.- Tumor pacíniano.
- 6.- Tumor adenomatoide del tracto genital.
- 7.- Mixoma.
- 8.- Progonoma melanótico.
- 9.- Hamartoma fibroso de la infancia.

XIV-B.- Tumores malignos de histogénesis incierta.

- 1.- Sarcoma alveolar de partes blandas.
- 2.- Tumor maligno de células granulares.
- 3.- Condrosarcoma de partes blandas.
- 4.- Osteosarcoma de partes blandas.
- 5.- Tumor maligno de células gigantes de partes blandas.
- 6.- Fibrohistiocitoma maligno.
- 7.- Sarcoma de Kaposi.
- 8.- Sarcoma de células claras.

Con posterioridad a esta clasificación se han descrito nuevas entidades tumorales de histogénesis incierta: sarcoma epiteliode, tumor de

Ewing extraesquelético y progonoma melanótico maligno ( tumor melanótico neuroectodérmico de la infancia, maligno )<sup>36,237,292</sup>. Estas tres entidades tumorales serán consideradas en este apartado junto a las expresadas en la clasificación de la OMS.

## II.- RECLASIFICACION DE ALGUNAS ENTIDADES TUMORALES DE HISTOGENESIS

### INCIERTA.

#### A.- Tumores benignos de histogénesis incierta.

De los tumores benignos de histogénesis incierta se estudiaron en este trabajo ejemplos de: tumor de células granulares ( 3 casos ), condroma de partes blandas ( 1 caso ), tumor adenomatoide del tracto genital ( 1 caso ), mixoma ( 1 caso ), y progonoma melanótico ( 1 caso ).

Después de los datos expuestos en los resultados y de la revisión pormenorizada de cada uno de ellos en la primera parte de la Discusión, se puede concluir que el tumor adenomatoide del tracto genital es de stirpe mesotelial, y por tanto debe ser incluido en el grupo VII de la clasificación de la OMS.

El mixoma es un tumor del mesenquima primitivo. No parecen existir argumentos serios para mantener a este tumor como de origen incierto, si bien no existe un nombre específico para la célula mesenquimal primitiva.

Discusión especial merece el progonoma melanótico ( tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia ). Los datos aquí presentados, así como los estudios ultraestructurales previamente publicados, demuestran de un modo inequívoco la presencia de dos tipos celulares: neuroblástico y melanocítico. Por tanto debería ser incluido en el grupo de los tumores del sistema nervioso periférico.

#### B.- Tumores malignos de histogénesis incierta.

En los tumores malignos de histogénesis incierta, se aportan en este trabajo datos, que junto a otros semejantes de la literatura, permiten la reclasificación de algunas entidades tumorales.

En primer lugar hay que considerar al sarcoma de Kaposi. La composi-

ción celular de este tumor consiste básicamente en tres tipos: endotelial, pericitaria e intersticial. Los dos primeros tipos celulares no presentan dudas en cuanto a su origen; en cuanto a la célula intersticial, no es un tipo intrínsecamente diferente; de hecho guarda gran semejanza con los pericitos, de los que se diferencia por su topografía y la ausencia de lámina basal. Con los datos obtenidos en este trabajo, se puede concluir que las células intersticiales son elementos pericitarios modificados. Por todo ello el sarcoma de Kaposi debe ser considerado una variedad de engiosarcoma, y por tanto clasificarse en el grupo IV ( tumores del tejido vascular ).

Algo semejante ocurre con el " sarcoma de células claras de los tendones y aponeurosis ", considerado por un tiempo como un tumor de origen sinovial. La presencia de melanina, demostrada inequívocamente por la existencia de melanosomas en las células tumorales, emparenta a esta variedad tumoral con los melanomas o con los tumores de origen neuroectodérmico en sentido amplio.

### III.- SUGERENCIAS HISTOGENÉTICAS EN LOS TUMORES DE ORIGEN INCIERTO.

El tumor de células granulares sigue siendo un enigma histogenético. De todas las hipótesis presentadas en la literatura, que fueron revisadas detenidamente en la primera parte de la discusión, la que considera a la célula de Schwann como responsable de la tumoración es la más fundada.

Tanto el " condroma de partes blandas " como los condrosarcomas de partes blandas, no deben considerarse de " histogénesis incierta ". Su origen está en la capacidad de diferenciación del mesenquima primitivo, que en su desarrollo adquiere una serie de especializaciones bioquímicas y morfológicas que condicionan la síntesis de la matriz extracelular del cartilago. Por tanto, estos tumores junto al osteoma y osteosarcoma de partes blandas, más que un problema histogenético plantean un problema de nomenclatura que incluya las capacidades histogenéticas del mesenquima. Esto ya viene recogido en las clasificaciones más recientes de Enzinger ( 1977 )<sup>297</sup>, en las que estos tumores ya no forman parte del grupo de los tumores de histogénesis incierta.

Al igual que el tumor de células granulares, el " sarcoma alveolar de partes blandas " presenta un gran problema taxonómico. Como se revisó ampliamente en la primera parte de la discusión, la teoría paraganglionar es la más verosímil. El patrón arquitectural del tumor y la presencia de " gránulos secretorios " sugieren un origen paraganglionar. Sin embargo, la ausencia de las células sustentaculares en el sarcoma alveolar, y la presencia de dos hechos " atípicos " : la existencia de estructuras cristalinas citoplásmicas ( ausentes en los paragangliomas ), y la distribución topográfica ( diferente de la de los paragangliomas ), hacen muy cuestionable esta sugerencia histogenética.

El tumor maligno de células gigantes de partes blandas debe ser incluido con los fibrohistiocitomas malignos, de los que constituye una variedad histológica. Es frecuente observar áreas mezcladas de estos dos patrones diferentes en el mismo tumor. No hay duda de que ambos grupos tumorales son de origen fibrohistiocitario. El problema que se plantea es el de establecer el origen primario en el fibroblasto o en el histiocito. Este problema difícilmente se resolverá por estudios ultraestructurales por las razones discutidas detalladamente en el apartado de discusión dedicado a estos tumores. Existen argumentos experimentales a favor de uno u otro tipo celular como el elemento primigenio; no obstante, el problema de la dualidad fibroblasto-histocito sigue sin resolverse.

Finalmente, en cuanto al sarcoma de Ewing extraesquelético, el problema histogenético sigue planteado en los mismos términos que para los casos de localización ósea. Serán necesarios estudios ultraestructurales detenidos de la osteogénesis, así como un análisis riguroso de los marcadores celulares evidenciables con técnicas inmunológicas, para llegar a conocer el origen celular de esta neoplasia. Estos aspectos fueron examinados en profundidad en el apartado dedicado al sarcoma de Ewing en la primera parte de la Discusión.

DISCUSION. CUARTA PARTE.- TUMORES DE PARTES BLANDAS INCLASIFICABLES CON  
MICROSCOPIA ELECTRONICA.

I.- GENERALIDADES.

II.- EXPOSICION Y COMENTARIOS DE LOS CASOS NO CLASIFICABLES.

#### I.- GENERALIDADES.

Se incluyen en este apartado 10 tumores en los que se efectuó inicialmente un diagnóstico diferencial amplio, en el que se consideraban varias posibilidades, y entre ellas alguno referente a algún tumor de partes blandas. En estos 10 casos, a pesar de un estudio ultraestructural detenido, no se llegó a un diagnóstico definitivo. Este número de casos supone que el 3,3% de los tumores incluidos en este estudio ( 301 casos ) no pudo clasificarse correctamente. Si se tiene en cuenta que los 10 casos eran tumores malignos, y que el número de tumores malignos de partes blandas estudiados fue de 146, se deduce que el 6,8% de los tumores malignos de partes blandas quedó sin clasificar.

Este grupo es difícil de delimitar, ya que en la categoría de tumores inclasificables de partes blandas se pueden superponer otras entidades tumorales como: carcinomas indiferenciados, melanomas y linfomas pobremente diferenciados. Por ello se incluyen solamente aquellos casos, que como se indicó en el párrafo anterior, consideraron entre las posibilidades diagnósticas iniciales a algún tumor de partes blandas.

II.- EXPOSICION Y COMENTARIOS DE LOS CASOS NO CLASIFICABLES.

La lista de casos no clasificables muestra, entre paréntesis, el número de inclusión en el laboratorio de microscopia electrónica de la C.S.S.S. " 1º de Octubre ", y los diagnósticos diferenciales planteados.

1.- ( 814 ).- Tumor maligno indiferenciado pleomórfico.

Carcinoma anaplásico.

Rabdomiosarcoma.

2.- ( 1203 ).- Histiocitoma.

Carcinoma.

Linfoma.

Neuroblastoma.

3.- ( 1406 ).- Tumor maligno indiferenciado de células pequeñas.

Rabdomiosarcoma embrionario.

4.- ( 1841 ).- Tumor maligno indiferenciado pleomórfico.

Rabdomiosarcoma.

Leiomiomasarcoma epiteloide.

Angiosarcoma.

Carcinoma escamoso.

5.- ( 2355 ).- Tumor maligno indiferenciado.

Tumor de células germinales.

Linfoma.

6.- ( 2373 ).- Liposarcoma pleomórfico.

Fibrohistiocitoma maligno pleomórfico.

7.- ( 2820 ).- Tumor maligno indiferenciado.

Tumor de células germinales.

Linfoma.

- 8.- ( 2995 ).- Fibrosarcoma.  
    Mixofibrosarcoma.  
    Schwannoma maligno.
- 9.- ( NU8071 ).- Sarcoma epitelióide.  
    Carcinoma.
- 10.- ( NU6201 ).- Histiocitoma.  
    Carcinoma.  
    Linfoma.

Examinando detenidamente la microscopia óptica y electrónica de estos 10 tumores se pueden englobar en cuatro grupos:

- Tumores malignos pleomórficos ( 1,4,6,9 )
- Tumores malignos de células grandes ( 2,5,7,10 )
- Tumor maligno de células pequeñas ( 3 )
- Tumor maligno fusocelular ( 8 ).

Estos grupos vienen a repetir la clasificación clásica de los sarcomas pobremente diferenciados, en la que se daba un término descriptivo y no se intentaba hacer un estudio histogenético.

Los hallazgos ultraestructurales en esta serie de casos no fue suficiente para establecer un diagnóstico definitivo. Las razones de esta insuficiencia fueron de dos tipos:

- a.- Marcada indiferenciación de las células tumorales que no mostraron los rasgos ultraestructurales de ninguno de los grupos de tumores de partes blandas, ni de tumores de otra estirpe ( linfoide, epitelial o melanocítica ).
- b.- Superposición en las células tumorales de un mismo caso de características citoplásmicas y de superficie correspondientes a distintos tumores de partes blandas o a células de distinta estirpe.

DISCUSION. QUINTA PARTE.- COMENTARIOS FINALES SOBRE LOS RESULTADOS.

- I.- UTILIDAD DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL DIAGNOSTICO DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.
- II.- UTILIDAD DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL ESTUDIO HISTOGENETICO DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.
- III.- LIMITACIONES DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL DIAGNOSTICO.

I.- UTILIDAD DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL DIAGNOSTICO DE  
LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.

El valor práctico del microscopio electrónico en el diagnóstico diario, es decir, su utilidad en un Servicio de Anatomía Patológica de un Hospital General, ha sido presentado la mayoría de las veces en forma de casos particulares o de seminarios en los que se trata de demostrar la gran ayuda prestada por los hallazgos ultraestructurales.

En algunos campos de la patología humana la microscopía electrónica es absolutamente necesaria, como ocurre en la patología renal, siendo una de las técnicas que permite una tipificación correcta de los procesos glomerulares. Para ello, grandes series de biopsias renales han tenido que ser examinadas con el microscopio electrónico, obteniéndose de este estudio una serie de parámetros morfológicos, de cuya evaluación en cada caso particular se obtiene una mayor precisión en la clasificación de las glomerulopatías. Intentos semejantes están siendo desarrollados en diversos campos de la patología tumoral ( endocrinología, sistema nervioso central, tejido hematopoiético y ganglios linfáticos ).

En cuanto a los tumores de partes blandas, existe una gran profusión de publicaciones ultraestructurales, pero como se discutió previamente, la mayoría presentan casos aislados o series muy cortas. Solo hay algunas casuísticas amplias, siendo la mayor la de Taxy y Battifora ( 1980 )<sup>1303</sup>, en la cual se recogen datos referentes a 129 tumores de partes blandas, pero la presentación de los resultados es meramente descriptiva y muy sumaria.

Uno de los motivos fundamentales de este trabajo, ha sido el obtener .

en cada grupo tumoral una serie de parámetros morfológicos de tipo histogénético, que al ser aplicados a una población amplia de tumores de partes blandas permita la mayor precisión diagnóstica. Estos parámetros morfológicos vienen señalados, con uno o dos asteriscos, en los cuadros de evaluación morfológica descriptiva y semicuantitativa, situados al final de los resultados de cada grupo tumoral.

De modo muy resumido, y en forma de esquemas prácticos, los parámetros fundamentales de cada grupo tumoral se recogen en las tablas que se exponen a continuación:

I.-TUMORES DEL TEJIDO FIBROSO.

- Patrón fascicular.
- Células fusiformes.
- Gran desarrollo del RER.
- Filamentos citoplásmicos y cuerpos densos ( rasgos miofibroblásticos presentes fundamentalmente en las fibromatosis ).

II.-TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSO.

- Inclusiones citoplásmicas: lipídicas ( sin membrana limitante ).  
glucogénicas-
- Filamentos citoplásmicos.
- Vesículas de pinocitosis.
- Lámina basal.
- Abundantes proteoglicanos en el espacio extracelular.

IIIA.-TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR LISO.

- Filamentos citoplásmicos.
- Cuerpos densos citoplásmicos asociados a los filamentos.
- Placas densas o de unión.
- Vesículas de pinocitosis.
- Lámina basal.

IIIB.-TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR ESTRIADO.

- Filamentos citoplásmicos: finos.  
gruesos.  
líneas Z.
- Retículo sarcoplásmico y sistema tubular T.
- Inclusiones lipídicas y glucogénicas.
- Lámina basal.
- Células satélites.

IV.-TUMORES DEL TEJIDO VASCULAR.

- Cuerpos de Weibel - Palade.
- Filamentos citoplásmicos.
- Microvellosidades cortas.
- Vesículas de pinocitosis.
- Uniones intercelulares.
- Lámina basal.

VI.-TUMORES DEL TEJIDO SINOVIAL.

- Formas celulares poligonales y fusiformes.
- Núcleos globoides.
- Microvellosidades cortas.
- Uniones intercelulares.
- Lámina basal.
- Moderada cantidad de RER, lisosomas y filamentos.

VII.-TUMORES DEL TEJIDO MESOTELIAL.

- Formas celulares poligonales y fusiformes.
- Abundantes filamentos citoplásmicos.
- Numerosas microvellosidades largas.
- Uniones intercelulares bien desarrolladas.
- Lámina basal.

VIII.-TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFERICOS.

- Células fusiformes.
- Prolongaciones citoplásmicas en láminas paralelas.
- Uniones intercelulares.
- Lámina basal bien desarrollada y continua.
- Presencia de ocasionales axones.
- Frecuente presencia de FLSC en el espacio extracelular.

IX.-TUMORES DE LOS GANGLIOS SIMPATICOS.

- Abundante RER.
- Numerosos lisosomas.
- Gránulos secretorios.
- Filamentos citoplásmicos.
- Microtúbulos.
- Prolongaciones celulares.
- Uniones intercelulares.

X.-TUMORES DE LAS ESTRUCTURAS PARAGANGLIONARES.

- Células poligonales.
- Gran desarrollo del RER y del REL.
- Gránulos secretorios ( Epinefrina y norepinefrina ).
- Uniones intercelulares.
- Lámina basal.
- Células sustentaculares ( en los quemodectomas ).

XII.-CORDOMA.

- Múltiples vacuolas citoplásmicas: Glucógeno.  
RER y REL.  
Lisosomas.  
Invaginaciones de la membrana  
celular.
- Asociación mitocondrias-RER.
- Filopodia.
- Uniones intercelulares.

XIV.-TUMORES DE HISTOGENESIS INCIERTA.

A1.-Tumor de células granulares.

- Patrón en nidos celulares.
- Múltiples lisosomas. Cuerpos angulados.
- Filamentos citoplásmicos.
- Prolongaciones celulares.
- Lámina basal.

A2.-Condroma de partes blandas.

- Prominente RER.
- Filamentos citoplásmicos.
- Inclusiones glucogénicas.
- Procesos celulares cortos.
- Espacio extracelular rico en proteoglicanos.

A6.-Tumor adenomatoide del tracto genital.

- Células poligonales.
- Abundantes filamentos citoplásmicos.
- Numerosas microvellosidades largas.
- Uniones intercelulares bien desarrolladas.
- Lámina basal.

A7.-Mixoma.

- Células fusiformes-estrelladas.
- Moderado desarrollo del RER.
- Filamentos citoplásmicos.
- Espacio extracelular rico en proteoglicanos.

AB.-Progonoma melanótico.

- |                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| - Elementos melanocíticos.  | - Elementos neuroblásticos. |
| . Filamentos citoplásmicos. | . Gránulos secretorios.     |
| . Melanosomas.              | . Filamentos. Microtúbulos. |
| . Uniones intercelulares.   | . Procesos celulares.       |
| . Lámina basal.             | . Uniones intercelulares.   |

B1.-Sarcoma alveolar de partes blandas.

- Células poligonales en nidos.
- Aparato de Golgi prominente.
- Numerosos lisosomas.
- Inclusiones cristalinas, rodeadas por membrana, en el citoplasma.
- Lámina basal.

B3.-Condrosarcoma de partes blandas.

- |                                   |                                    |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| - Mixoide                         | - Mesenquimal.                     |
| . Células fusiformes-estrelladas. | . Células ovales-redondeadas.      |
| . Abundante RER.                  | . Escasas organelas citoplásmicas. |
| . Filamentos citoplásmicos.       | . Filamentos citoplásmicos.        |
| . Inclusiones glucogénicas.       |                                    |
| . Procesos celulares cortos.      |                                    |
| . EEC rico en proteoglicanos.     |                                    |

**86.- Fibrohistiocitoma maligno.**

- Tumor mesenquimal con variada morfología celular.
  - . Células mesenquimales primitivas.
  - . Elementos fibroblásticos.
  - . Elementos histiocitarios.
  - . Elementos miofibroblásticos.
  - . Células gigantes multinucleadas tumorales e histiocitarias.

**87.- Sarcoma de Kaposi.**

- Células endoteliales: . Cuerpos de Weibel - Palade.
  - . Filamentos citoplásmicos.
  - . Microvellosidades cortas.
  - . Vesículas de pinocitosis.
  - . Uniones intercelulares.
  - . Lámina basal.
- Elementos pericitarios.
- Elementos celulares intersticiales.

**88.- Sarcoma de células claras.**

- Núcleos ovales. Nucleolos prominentes.
- Inclusiones glucogénicas citoplásmicas.
- Melanosomas.
- Lámina basal.

**B9.-Sarcoma de Ewing extraesquelético.**

- Células de talla pequeña y contorno poligonal.
- Núcleos ovales. Abundante eucromatina. Nucleolonema prominente.
- Citoplasma pobre en organelas.
- Lagos glucogénicos citoplásmicos.
- Ocasionales uniones intercelulares primitivas.

Para obtener estos datos morfológicos se han estudiado ultraestructuralmente un total de 326 tumores. De éstos, 25 correspondieron a recidivas tumorales, por lo que el número total de tumores diferentes examinados en este trabajo ha sido de 301; de ellos, 8 fueron reclasificados como tumores epiteliales o melanocíticos, y 10 tumores permanecieron inclasificados aun después del estudio ultraestructural. Por lo que el número de tumores de partes blandas de los que se obtuvieron los parámetros morfológicos de valor histogenético fue de 283; 136 malignos y 147 benignos.

Todas estas cifras quedan resumidas en el cuadro siguiente:

A.- Número de casos examinados ultraestructuralmente.....	326
B.- Número de biopsias de recidivas tumorales.....	25
C.- Número de casos tumorales estudiados.....	301
D.- Tumores malignos reclasificados como epiteliales o melanocíticos.....	8
E.- Tumores malignos inclasificables.....	10
F.- Tumores de los que se obtuvieron los <u>parámetros morfológicos de valor histogenético</u> .....	283
G.- Tumores malignos de partes blandas.....	136
H.- Tumores benignos de partes blandas.....	147

Desde el punto de vista diagnóstico, se obtienen de este cuadro las siguientes conclusiones:

a.- El 5,1% ( 8 tumores de 154 ) de los tumores malignos, incluidos inicialmente como tumores malignos de partes blandas por criterios microscópicos ópticos, fueron reclasificados como epiteliales o melanocíticos.

b.- El 6,8% ( 10 tumores de 146 ) de los tumores de partes blandas malignos permanecieron inclasificables aun después del estudio ultraestructural. Si se tiene en cuenta que con microscopía óptica entraron en la categoría de tumores malignos indiferenciados el 15,7% ( 23 tumores de 146 ) de los tumores malignos de partes blandas, la precisión diagnóstica aumenta con la utilización del microscopio electrónico, reduciéndose el número de tumores inclasificables.

Estas dos conclusiones son de gran interés práctico, ya que permiten una aplicación correcta de los protocolos terapéuticos adecuados a un mayor número de pacientes con tumores malignos de partes blandas.

## II.- UTILIDAD DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL ESTUDIO HISTOGENETICO DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.

### A.- Aplicación práctica.

En el apartado anterior se han presentado datos relacionados fundamentalmente con tumores malignos, en los que una tipificación correcta tiene unas implicaciones terapéuticas y pronósticas muy importantes.

En este segundo apartado se consideran las conclusiones obtenidas de la aplicación a un gran número de tumores de los parámetros morfológicos de valor histogenético. Con dicha aplicación, aparecieron una serie de disociaciones diagnósticas entre la microscopía óptica y la microscopía electrónica.

El número total de disociaciones diagnósticas fue del 14,9% ( 45 de 301 casos ). Las mayorías de las disociaciones se tradujeron en una tipificación definitiva de tumores mesenquimales malignos pobremente diferenciados ( 7,6%; 23 de 301 tumores ). En los casos restantes ( 7,3%; 22 de 301 tumores ), la clasificación histogenética cambió después del estudio ultraestructural, corrigiéndose por tanto un 7,3% de errores diagnósticos.

### B.- Clasificación de los tumores de histogénesis incierta.

El estudio detallado del grupo denominado, por el comité de expertos de la OMS, " tumores de histogénesis incierta ", proporcionó hallazgos morfológicos suficientes para establecer las siguientes hipótesis histogenéticas:

- a.- El tumor adenomatoide del tracto genital debe ser considerado un mesotelioma.
- b.- El progonoma melanótico es un tumor de origen neuroectodérmico con dos líneas de diferenciación: neuroblástica y melanocítica.

- c.- El sarcoma de Kaposi es un sarcoma constituido por células endoteliales y elementos pericitarios en diferentes grados de indiferenciación, y debe ser considerado por tanto un angiosarcoma.
- d.- El sarcoma de células claras de los tendones y aponeurosis está constituido por células formadoras de melanosomas, y consecuentemente pertenecientes a una línea melanocítica de origen neuroectodérmico.

### III.- LIMITACIONES DEL MICROSCOPIO ELECTRONICO EN EL DIAGNOSTICO.

Las limitaciones del microscopio electrónico en el diagnóstico de los tumores de partes blandas se concretan en dos puntos fundamentales: tumores inclasificables, y criterios de malignidad.

#### A.- Tumores inclasificables.

A pesar de un estudio intensivo y detallado no es posible clasificar algunos tumores por criterios histogenéticos. Como se indicó en el apartado primero de estos comentarios finales, esto ocurrió en el 6,8% ( 10 de 146 tumores malignos ) de los tumores malignos de partes blandas incluidos en esa categoría por criterios microscópicos ópticos.

Se trata en general de tumores pobremente diferenciados en los que las células neoplásicas no muestran signos de especialización siguiendo las líneas mesenquimales bien establecidas. Esta limitación del microscopio electrónico puede ser debida en parte a un conocimiento insuficiente de los rasgos ultraestructurales de las distintas líneas celulares en todos los estadios de su desarrollo embriológico e histogenético. Sin embargo, hay que considerar que quizás estos tumores sean realmente inclasificables, debido a que las células han sufrido una transformación neoplásica que no tiene que seguir necesariamente unas líneas determinadas de especialización, o que permanecen en estadios primitivos sin especialización morfológica alguna.

#### II.- Criterios de malignidad.

El segundo aspecto en que el microscopio electrónico tiene un poder decisorio limitado, es en el de los criterios de benignidad - malignidad de los tumores.

Aunque esta no ha sido una de las finalidades de este trabajo, hay que

mencionar que los criterios fundamentales para prejuzgar la conducta biológica de un tumor como: localización, tamaño, agresividad local, invasión vascular, celularidad, pleomorfismo e índice mitótico se aprecian mejor con la microscopía óptica; siendo la microscopía electrónica una técnica auxiliar de gran utilidad para el estudio histogenético de los tumores. El microscopio óptico sigue siendo la herramienta fundamental en el diagnóstico morfológico de los tumores.

CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES.

Las conclusiones obtenidas de este estudio ultraestructural han sido las siguientes:

1.- Del estudio ultraestructural de 326 tumores considerados, desde el punto de vista de la microscopia óptica, como originados en las partes blandas, se han obtenido una serie de parámetros morfológicos ultraestructurales de tipo histogenético para cada grupo tumoral de la clasificación de la OMS. Dichos parámetros vienen recogidos en una serie de tablas en el apartado de discusión de resultados.

2.- El conjunto de varios parámetros morfológicos ultraestructurales de tipo histogenético considerados tal y como se expresan en las tablas antes mencionadas, tiene valor diagnóstico.

3.- No se han encontrado atributos ultraestructurales histo-específicos para cada grupo tumoral, que con su sola presencia indicase el origen del tumor. Existiendo solamente dos excepciones: los cuerpos de Weibel-Palade para los tumores de las células endoteliales; y las asociaciones de filamentos finos a líneas Z para los tumores del músculo estriado.

4.- Al aplicar los parámetros de valor histogenético a los tumores de partes blandas de histogénesis incierta, se reduce el grupo de tumores de origen incierto, planteándose las siguientes hipótesis histogenéticas:

- a.- Tumor adenomatoide del tracto genital.....Mesotelial.
- b.- Progonoma melanótico.....Cresta neural.
- c.- Sarcoma de Kaposi.....Endotelial.
- d.- Sarcoma de células claras de los tendones  
y aponeurosis.....Cresta neural.

5.- Todas las entidades tumorales estudiadas han podido ser clasificadas histogenéticamente salvo dos tipos tumorales que permanecen como neoplasias de origen no determinado:

- a.- Sarcoma alveolar de partes blandas.
- b.- Sarcoma de Ewing extraesquelético.

6.- Se detectaron con ayuda de los parámetros histogenéticos un 14,9% ( 45 de 301 casos ) de disociaciones diagnósticas entre la microscopía óptica y la microscopía electrónica.

7.- La mayoría de las disociaciones se tradujeron en la tipificación definitiva de tumores mesenquimales malignos pobremente diferenciados ( 7,6%; 23 de 301 tumores ).

8.- La clasificación histogenética cambió, después del estudio ultraestructural, en un 7,3% ( 22 de 301 tumores ), corrigiéndose por tanto un 7,3% de errores diagnósticos.

9.- La aplicación de los parámetros morfológicos histogenéticos a los tumores malignos de partes blandas, incluidos en este trabajo por criterios microscópicos ópticos ( 154 casos ), permitió reclasificar el 5,1% de dichos tumores malignos como eoiteliales o melanocíticos ( 8 casos ).

10.- Se consiguió reducir el número de tumores malignos de partes blandas inclasificables. Si con criterios microscópicos ópticos, el 15,7% de los tumores malignos considerados en este trabajo eran incluidos en la categoría de inclasificables; esta cifra, después del estudio ultraestructural, queda reducida al 6,8%.

475 .-

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abell, M. R., Hart, W. R., y Olson, J. R. : Tumors of the peripheral nervous system. *Hum. Path.* 1:503, 1970.
- 2.- Abrikossoff, A. : Über myome ausgehend von der quergestreiften willkürlichen muskulatur. *Virchows Arch. Path. Anat.* 260:215, 1926.
- 3.- Abrikossoff, A. : Weitere untersuchungen über myoblastenmyome. *Virchows Arch. Path. Anat.* 280:723, 1931.
- 4.- Ackerman, L. V., y Rosai, J. : *Surgical Pathology. Fifth edition.* C. V. Mosby Co., St. Louis, p. 1112, 1974.
- 5.- Adam, Y. G., Huvos, A. G., y Hajdu, S. I. : Malignant vascular tumors of the liver. *Ann. Surg.* 175:375, 1972.
- 6.- Adams, D. O. : The structure of mononuclear phagocytes differentiating in vivo. I. Sequential fine and histological studies of the effect of *Bacillus Calmette-Guerin (BCG)*. *Am. J. Path.* 76:17, 1974.
- 7.- Aegerter, E. E., y Peale, A. R. : Kaposi's sarcoma. A critical survey. *Arch. Path.* 34:413, 1942.
- 8.- Ahlquist, J., Pohjanpelto, P., Hjelt, L., y Hurme, K. : Recurrent digital fibrous tumor of childhood. Clinical and morphological aspects of a case. *Acta Path. Microbiol. Scand.sect. A* 70:291, 1967.
- 9.- Aisner, J., y Wiernik, P. H. : Malignant mesothelioma. Current status and future prospects. *Chest* 74:438, 1978.

- 10.- Akhtar, M., y Miller, R. M. : Ultrastructure of elastofibroma.  
Cancer 40:728, 1977.
- 11.- Albores-Saavedra, J. : Sarcomas y lesiones seudosarcomatosas de partes blandas. La Prensa Medica Mexicana, Mexico, p. 1, 1967.
- 12.- Albrechtsen, R., Ebbesen, F., y Sang-Pedersen, S. : Extracardiac rhabdomyoma. Light and electron microscopic studies of two cases in the mandibular area, with a review of the previous reports.  
Acta Otolaryng. 78:458, 1974.
- 13.- Alguacil-Garcia, A., Unni, K.K., y Goellner, J. R. : Malignant giant cell tumor of soft parts. An ultrastructural study of four cases.  
Cancer 40:244, 1977.
- 14.- Alguacil-Garcia, A., Unni, K. K., Goellner, J. R., y Winkelmann, R.K.: Atypical fibroxanthoma of the skin. An ultrastructural study of two cases. Cancer 40:1471, 1977.
- 15.- Alguacil-Garcia, A., Unni, K. K., y Goellner, J. R. : Giant cell tumor of tendon sheath and pigmented villonodular synovitis. An ultrastructural study. Am. J. Clin. Path. 69:6, 1978.
- 16.- Alguacil-Garcia, A., Unni, K. K., y Goellner, J. R. : Malignant fibrous histiocytoma. An ultrastructural study of six cases.  
Am. J. Clin. Path. 69:121, 1978.
- 17.- Alguacil-Garcia, A., Unni, K. K., y Goellner, J. R. : Histogenesis of dermatofibrosarcoma protuberans. Am. J. Clin. Path. 69:427, 1978.

- 18.- Allan, C. J., y Soule, E. H. : Osteogenic sarcoma of the somatic soft tissues. Clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Cancer* 27:1121, 1971.
- 19.- Allbrook, D. B., Han, M. F., y Helmuth, A. E. : Population of muscle satellite cells in relation to age and mitotic activity. *Pathology* 3:233, 1971.
- 20.- Allegra, S. R., y Broderick, P. A. : Desmoid fibroblastoma. Intracytoplasmic collagen synthesis in a peculiar fibroblastic tumor: Light and ultrastructural study of a case. *Hum. Path.* 4:419, 1973.
- 21.- Allen, E.R., y Pepe, F. A. ; Ultrastructure of developing muscle cells in the chick embryo. *Am. J. Anat.* 116:115, 1965.
- 22.- Allen, M.S., Harrison, W., y Jahrsdoerfer, R. A. : " Retinal anlage " tumors. Melanotic progonoma, melanotic adamantinoma, pigmented epulis, melanotic neuroectodermal tumor of infancy, benign melanotic tumor of infancy. *Am. J. Clin. Path.* 51:309, 1969.
- 23.- Allen, P. W. : Recurring digital fibrous tumours of childhood. *Pathology* 4:215, 1972.
- 24.- Allen, P. W., y Enzinger, F. M. : Hemangioma of skeletal muscle. An analysis of 89 cases. *Cancer* 29:8, 1972.
- 25.- Allen, P. W. : The fibromatoses: A clinicopathologic classification based on 140 cases. Part I. *Am. J. Surg. Path.* 1:255, 1977.

- 26.- Allen, P. W. : The fibromatoses: A clinicopathologic classification based on 140 cases. Part II. Am. J. Surg. Path. 1:305, 1977.
- 27.- Alpert, L. I., y Benisch, B. : Hemangioendothelioma of the liver associated with microangiopathic hemolytic anemia. Am. J. Med. 48: 624, 1970.
- 28.- Alpert, L. I., y Bochetto, J. F. Jr. : Carotid body tumor: ultrastructural observations. Cancer 34:564, 1974.
- 29.- Al-Sarraf, M., Loud, A. V., y Vaitkevicius, V. K. : Malignant granular cell tumor. Arch. Path. 91:550, 1971.
- 30.- Alvarez-Fernandez, E., y Diez-Nau, M. D. : Malignant fibrosarcomatous mesothelioma and benign pleural fibroma ( localized fibrous mesothelioma ) in tissue culture. Cancer 43:1658, 1979.
- 31.- Alvira, M. M., Mandybur, T. I., y Menefee, M. G. : Light microscopy and ultrastructural observations of a metastasizing malignant epithelioid schwannoma. Cancer 38:1977, 1976.
- 32.- Anderson, H. C., y Sajdera, S. W. : The fine structure of bovine nasal cartilage. Extraction as a technique to study proteoglycans. J. Cell Biol. 49:650, 1071.
- 33.- Anderson, P., Eccles, J. C., y Voorheeve, P. E. : Inhibitory synapses on somas of Purkinje cells in the cerebellum. Nature 199:655, 1963.
- 34.- Angervall, L., Bjorntorp, P., y Stener, B. : The lipid composition of hibernoma as compared with that of lipoma and mouse brown fat. Cancer Res. 25:408, 1965.

- 35.- Angervall, L., Enerback, L., y Knutson, H. : Chondrosarcoma of soft tissue origin. *Cancer* 32:507, 1973.
- 36.- Angervall, L., y Enzinger, F. M. : Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer* 36:240, 1975.
- 37.- Angervall, L., Dahl, I., Kindblom, L. G., y Save-Soderberg, J. : Spindle cell lipoma. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A* 84:477, 1976.
- 38.- Angervall, L., Kindblom, L. G., y Merck, C. : Myxofibrosarcoma. A study of 30 cases. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. A* 85:127, 1977.
- 39.- Antoni, N. R. E. : Ueber ruckenmarkstumoren und neurofibrome. J. F. Bergmann, Munchen, 1920.
- 40.- Aparicio, S. R., y Lumsden, C. E. : Light and electron microscope studies of the granular cell myoblastoma of the tongue. *J. Path.* 97:339, 1969.
- 41.- Aparisi, T., Arborgh, B., y Ericsson, J. L. E. : Giant cell tumor of bone. Detailed fine structural analysis of different cell components. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 376:273, 1977.
- 42.- Appelman, H. D., y Helwig, E. B. : Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma ( leiomyoblastoma ). *Cancer* 38:708, 1976.
- 43.- Archer, F. L., y Kao, V. C. Y. : Immunohistochemical identification of actomyosin in myoepithelium of human tissue. *Lab. Invest.* 18:669, 1968.

- 44.- Archer, F. L., Beck, J. S., y Melvin, J. M. O. : Localization of smooth muscle protein in myoepithelium by immunofluorescence. *Am. J. Path.* 63:109, 1971.
- 45.- Ashley, D. J. B. : Evans' histological appearances of tumours. Third edition. Churchill - Livingstone, Edinburgh, 1978.
- 46.- Ashton, N., y Morgan, G. : Embryonal sarcoma and embryonal rhabdomyosarcoma of the orbit. *J. Clin. Path.* 18:699, 1965.
- 47.- Ashton, N., y Oliveira, F. : Nomenclature of pericytes: Intramural and extramural. *Brit. J. Ophthalmol.* 50:119, 1966.
- 48.- Askin, F. B., Rosai, J., Sibley, R. K., Dehner, L. P., y McAllister, W. H. : Malignant small cell tumors of the thoracopulmonary region in childhood. A distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer* 43:2438, 1979.
- 49.- Assor, D., y Thomas, J. R. : Multifocal rhabdomyoma. Report of a case. *Arch. Otolaryngol.* 78:489, 1969.
- 50.- Aubock, L. : 'Zur ultrastruktur fibroser und histiocytarer hauttumoren ( Dermatofibrom, Dermatofibrosarcoma protuberans, fibroxanthom und histiocytom ). *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 368:253, 1975.
- 51.- Autry, J. R., y Weitzner, S. : Hemangiosarcoma of the spleen with spontaneous rupture. *Cancer* 35:534, 1975.
- 52.- Averback, P. : Spheroidal filamentous inclusion body cells in von Recklinghausen's disease. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 377:363, 1978.

- 53.- Ayala, A. G., y Mackay, B. : Ewing's sarcoma: An ultrastructural study. En " Management of primary bone and soft tissue tumors ". Editado por R.G. Martin, y A. G. Ayala. Year Book Medical Publishers, Chicago, p. 179, 1977.
- 54.- Azzarelli, B., Richards, D. E., Anton, A. H., y Roessmann, U. : Central neuroblastoma: electron microscopic observations and catecholamine determinations. J. Neuropath. Exp. Neurol. 36:384, 1977.
- 55.- Azzopardi, J. G., y Hoffbrand, A. V. : Retrogression in testicular seminoma with viable metastases. J. Clin. Path. 18:135, 1965.
- 56.- Azzopardi, J. G. : Histogenesis of the granular cell myoblastoma. J. Path. Bact. 71:85, 1956.
- 57.- Backwinkel, K. D., y Diddams, J. A. : Hemangiopericytoma: report of a case and comprehensive review of the literature. Cancer 25:896, 1970.
- 58.- Bagby, R. A., Packer, J. T., y Iglesias, R. G. : Rhabdomyoma of the larynx. Report of a case. Arch. Otolaryngol. 102:101, 1976.
- 59.- Bailey, O. T. : The cutaneous glomus and its tumors: glomangiomas. Am. J. Path. 11:915, 1935.
- 60.- Balázs, M., Dénes, J., y Lukács, V. F. : Fine structure of multiple neonatal haemangioendothelioma of the liver. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 379:157, 1978.

- 61.- Ball, J., Freedman, L., y Sissons, H. A. : Malignant round cell tumours of bone : An analytical histological study from the cancer research campaign's bone tumour panel. Brit. J. Cancer 36:254, 1977.
- 62.- Banathy, L. J. : Lymphangiosarcoma arising in a congenitally lymphedematous arm: case report. Pathology 9:65, 1977.
- 63.- Banfield, W. G., y Lee, C. K. : Elastofibroma, an electron microscopic study. J. Natl. Cancer Inst. 40:1067, 1968.
- 64.- Banfield, W. G., Lee, C. K., y Lee, C. W. : Myocardial collagen of the fibrous long spacing type. Arch. Path. 95:262, 1973.
- 65.- Bangle, R. Jr. : An early granular cell myoblastoma confined within a small myelinated nerve. Cancer 6:790, 1953.
- 66.- Bannayan, G. A., Richardson, J. D., Short, A. D, y McFee, A. S. : Peritoneal mesothelioma in a male pseudohermaphrodite with asymmetrical gonadal differentiation. Am. J. Clin. Path. 69:457, 1978.
- 67.- Baradi, A. F., y Hope, J. : Observations on ultrastructure of rabbit mesothelium. Exp. Cell Res. 34:33, 1964.
- 68.- Barbera, V., y Mazzarella, L. : Caratteristiche ultrastrutturali del sarcoma de Kaposi. Tumori 53:379, 1967.
- 69.- Barland, P., Novikoff, A. B., y Hamerman, D. : Electron microscopy of the human synovial membrane. J. Cell Biol. 14:207, 1962.

- 70.- Barnard, T. : The ultrastructural differentiation of brown adipose tissue in the rat. *J. Ultrastruct. Res.* 29:311, 1969.
- 71.- Barr, R. J., Wuerker, R. B., y Graham, J. H. : Ultrastructure of atypical fibroxanthoma. *Cancer* 40:736, 1977.
- 72.- Basset, F., Soler, P., Marsac, J., y Corrin, B. : Pulmonary lymphangiomyomatosis. Three new cases studied with electron microscopy. *Cancer* 38:2357, 1976.
- 73.- Battifora, H. A., Eisenstein, R., y Schild, J. A. : Rhabdomyoma of the larynx. Ultrastructural study and comparison with granular cell tumors ( myoblastomas ). *Cancer* 23:183, 1969.
- 74.- Battifora, H. A., y Hines, J. R. : Recurrent digital fibromas of childhood. An electron microscopic study. *Cancer* 27:1530, 1971.
- 75.- Battifora, H. A. : Hemangiopericytoma: Ultrastructural study of five cases. *Cancer* 31:1418, 1973.
- 76.- Battifora, H. A. : Spindle cell carcinoma. Ultrastructural evidence of squamous origin and collagen production by the tumor cells. *Cancer* 37:2275. 1976.
- 77.- Bearman, R. M., Noe, J., y Kempson, R. L. : Clear cell sarcoma with melanin pigment. *Cancer* 36:977, 1975.
- 78.- Becker, C. G., y Murphy, G. J. : Demonstration of contractile protein in endothelium and cells of the heart valves, endocardium, intimal arteriosclerotic plaques, and Aschoff bodies of rheumatic heart diseases. *Am. J. Path.* 55:137, 1969.

- 79.- Becker, C. G. : Demonstration of actomyosin in mesangial cells of the renal glomerulus. *Am. J. Path.* 66:97, 1972.
- 80.- Becker, C. G. : Contractile and relaxing proteins of smooth muscle and platelets: their presence in the endothelium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 275:78, 1976.
- 81.- Becker, C. G., y Nachman, R. L. : Contractile proteins of endothelial cells, platelets and smooth muscle. *Am. J. Path.* 71:1, 1973.
- 82.- Bednar, B. : Storiform neurofibromas of the skin pigmented and non-pigmented. *Cancer* 10:368, 1957.
- 83.- Bednar, B. : Storiform neurofibroma in the core of naevocellular naevi. *J. Path.* 101:199, 1970.
- 84.- Benenati, U. : Uber einen fall von rhabdomyom in einen verlagerten. *Virchows Arch.* 171:418, 1903.
- 85.- Bennet, G. A. : Malignant neoplasms originating in synovial tissues. ( synoviomata ). *J. Bone Joint Surg. B* 29:259, 1947.
- 86.- Bennet, H. S. : The cell surface: components and configurations. En " *Handbook of Molecular Cytology* ". Editado por A. Lima de Faria. North Holland Publishing Co. Amsterdam. p. 1294, 1969.
- 87.- Berenyi, M. R., Singh, G., Gloster, E. S., Davidson, M. I., y Woldenberg, D. H. : ACTH producing pheochromocytoma. *Arch. Path. Lab. Med.* 101:31, 1977.

- 88.- Berger, L. : Synovial sarcomas in serous bursae and tendon sheaths.  
Am. J. Cancer 34:501, 1938.
- 89.- Berman, J. J., Rice, J. M., y Strandberg, J. : Granular cell  
variants in a rat schwannoma. Evidence of neurogenic origin of  
granular cell tumor ( myoblastoma ). Vet. Path. 15:725, 1978.
- 90.- Bernard, R. : Sarcomata idiopathica multiplicia pigmentosa cutis.  
Arch. Franc. Dermatol. Syph. 49:207, 1899.
- 91.- Bernaudin, J. F., Soler, P., y Basset, F. : Intracytoplasmic tu-  
buloreticular structures in two cases of sarcoidosis and two cases  
of malignant pleural mesothelioma. Path. Europ. 8:277, 1973.
- 92.- Bernhard, W. : Electron microscopy of tumor cells and tumor vi-  
ruses. A review. Cancer Res. 18:491, 1958.
- 93.- Bessis, M., y Thiery, J. P. : Etude au microscope electronique  
des hemosarcomes humaines: III. Leucemies a cellules souches,  
erythemies, reticulo-lympho-sarcomes, maladie de Hodgkin, plasmocytomes. Nouv. Rev. Franc. Hematol. 2:577, 1962.
- 94.- Bhathal, P. S. : Presence od modified fibroblasts in cirrhotic  
liver in man. Pathology 4:139, 1972.
- 95.- Bhawan, J., y Edelstein, L. : Angiofibromas in tuberous sclerosis.  
A light and electron microscopic study. J. Cut. Path. 4:200, 1977.

- 97.- Bhawan, J., Bacchetta, C., Joris, I., y Majno, G. : A myofibroblastic tumor. Infantile digital fibroma. Recurrent digital fibrous tumor of childhood. *Am. J. Path.* 94:19, 1979.
- 98.- Bianchi, C., y Muratti, G. : Rhabdomyoma ( adult type ) of the larynx. *Beitr. Path. Anat.* 156:75, 1975.
- 99.- Bianchi, C., Grandi, G., y Di Bonito, L. : Diffuse pleural mesothelioma in Trieste. A survey based on autopsy cases. *Tumori* 64: 565, 1978.
- 100.- Binkley, J. S., y Stewart, F. W. : Morphogenesis of extraskeletal osteogenic sarcoma and pseudoosteosarcoma. *Cancer* 36:240, 1975.
- 101.- Bischoff, A., y Thomas, P. K. : Microscopic anatomy of myelinated nerve fibers. En " *Peripheral neuropathy* ", volume I. Editado por P. J. Dyck, P. K. Thomas, y E. H. Lambert. W. B. Saunders Co., Philadelphia. p. 104, 1975.
- 102.- Bischoff, A. : The peripheral nerves. En " *Electron microscopy in human medicine* ", volume 6. Editado por J. V. Johannessen. McGraw-Hill, New York. p. 137, 1979.
- 103.- Biscoe, T. J. : Carotid body: structure and function. *Physiol. Rev.* 51:437, 1971.
- 104.- Blaschko, H., Jerome, D. W., Robb-Smith, A. H. T., y Winkler, H. : Biochemical and morphological studies on catecholamine storage in human pheochromocytoma. *Clin. Sci.* 34:453, 1968.

- 105.- Bliss, B. O., y Reed, R. J. : Large cell sarcomas of tendon sheath. Malignant giant cell tumors of tendon sheath. Am. J. Clin. Path. 49:776, 1968.
- 106.- Bloom, W., y Fawcett, D. W. : A textbook of Histology. Tenth edition. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1975.
- 107.- Bloustein, P. A., Silverberg, S. G., y Waddell, W. R. : Epithelioid sarcoma. Case report with ultrastructural review, histogenetic discussion and chemotherapeutic data. Cancer 38:2396, 1976.
- 108.- Bocker, W., y Strecker, H. : Electron microscopy of uterine leiomyosarcomas. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 367:59, 1975.
- 109.- Boersma, A., Degand, P., y Bisart, G. : The role of hyaluronic acid in the diagnosis of mesothelioma of the lung: A study of 100 cases. Biomedicine 22:428, 1975.
- 110.- Boesel, C. P., Suhan, J. P., y Sayers, M. P. : Melanotic medulloblastoma. Report of a case with ultrastructural findings. J. Neuropath. Exp. Neurol. 37:531, 1978.
- 111.- Bolen, J. W., y Thorning, D. : Benign lipoblastoma and myxoid liposarcoma. A comparative light and electron microscopic study. Am. J. Surg. Path. 4:163, 1980.
- 112.- Bonenfant, J. L., y Lagace, R. : Lésions pseudotumorales du tissu conjonctive dense. Essai d'interprétation pathogénique. Ann. Anat. Path. 20:417, 1975.

- 113.- Bonikos, D. S., Bensch, K. G., y Kempson, R. L. : The contribution of electron microscopy to the differential diagnosis of tumors. Beitr. Path. 158:417, 1976.
- 114.- Borello, E. D., y Gorlin, R. J. : Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. A neoplasm of neural crest origin. Report of a case associated with high urinary excretion of vanilmandelic acid. Cancer 19:196, 1966.
- 115.- Boudreaux, D., y Waisman, J. : Clear cell sarcoma with melanogenesis. Cancer 41:1387, 1978.
- 116.- Bourne, R. G. : Paradoxical fibrosarcoma of skin ( Pseudosarcoma ). A review of 13 cases. Med. J. Austral. 1:504, 1963.
- 117.- Bouvet, J. P., Le Parc, J.M., y Auquier, L. : Chordome metastasiant avec sclérose cutanée extensive. Ann. Med. Int. 128:877, 1977.
- 118.- Boyd, J. D. : Development of striated muscle. En " The structure and function of muscle ". First edition. Editado por G. H. Bourne. Academic Press, New York. p. 63, 1960.
- 119.- Brandes, D., y Anton, E. ; Lysosomes in uterine involution: intracytoplasmic degradation of myofilaments and collagen. J. Gerontol. 24:55, 1969.
- 120.- Braun - Falco, O., Schmoekkel, C., y Hubner, G. : Zur histogenese des sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum ( Morbus Kaposi ). Eine histochemische und elektronenmikroskopische studie. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 369:215, 1976.

- 121.- Brekke, J. B., y Gorlin, R. J. : Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. J. Oral Surg. 33:858, 1975.
- 122.- Broders, A. C., Hargrave, R., y Meyerding, H. W. : Pathologic features of soft tissue sarcomas. Surg. Gyn. Obstet. 69:267, 1939.
- 123.- Brown, W. J., Barajas, L., Waisman, J., y De Quatro, V. : Ultrastructural and biochemical correlation of adrenal and extraadrenal pheochromocytoma. Cancer 29:744, 1972.
- 124.- Bruns, R. R., y Palade, G. E. : Studies on blood capillaries. I. General organization of blood capillaries in muscle. J. Cell Biol. 37:244, 1968.
- 125.- Bruns, R. R., y Palade, G. E. : Studies on blood capillaries. II. Transport of ferritin molecules across the wall of muscle capillaries. J. Cell Biol. 37:277, 1968.
- 126.- Bryan, R. S., Soule, E. H., Dobyns, J. H., Pritchard, D. J., y Linscheid, R. L. : Primary epithelioid sarcoma of the hand and forearm. A review of thirteen cases. J. Bone Joint Surg. A 56: 458, 1974.
- 127.- Bulger, R. E., Tisher, L. C., Myers, C. H., y Trump, B. F. : Human renal ultrastructure. II. The thin limb of Henle's loop and the interstitium in healthy individuals. Lab. Invest. 16:124, 1967.

- 128.- Bullon Ramirez, A. : Anatomía Patológica de los tumores del sistema nervioso. Editorial Paz Montalvo, Madrid. 1962.
- 129.- Bullon Sopelana, A., Sala, M. L., y Merchan, J. : Utilización para microscopia electrónica de piezas fijadas en formol. Patología ( Madrid ) 6:259, 1973.
- 130.- Burgos, J., Gorospe, F. G., Cuiñas, C., De Mercado, T., y Rivera, J. M. : Hibernoma: estudio ultraestructural comparativo con la grasa parda fetal de la literatura. Patología ( Madrid ) 12:337, 1979.
- 131.- Burkel, W. E. : The histological fine structure of perineurium. Anat. Rec. 158:177, 1967.
- 132.- Burkhardt, B. R., Soule, E. H., Winkelmann, R. K., e Ivins, J. C. : Dermatofibrosarcoma protuberans. Study of fifty-six cases. Am. J. Surg. 11:638, 1966.
- 133.- Burry, A. F., Kerr, J. F. R., y Pope, J. H. : Recurring digital fibrous tumour of childhood: An electron microscopic and virologic study. Pathology 2:287, 1970.
- 134.- Cade, S. : Soft tissue tumors: Their natural history and treatment. Proc. Royal Soc. Med. 44:1, 1951.
- 135.- Cadman, N. L., Soule, E. H., y Kelly, P. J. : Synovial sarcoma. An analysis of 134 tumors. Cancer 18:613, 1965.

- 136.- Camacho, F., Alonso, J., Sanchez, G., De Dulanto, F., y Diaz-Flores, L. : Dermatofibrosarcoma protuberans. Morf. Norm. Pat. B 2:1, 1978.
- 137.- Camacho, F., Naranjo, R., De Dulanto, F., Linares, J., y Diaz-Flores, L. : Elastofibroma. Ann. Dermat. Venereol. 106:377, 1979.
- 138.- Cameron, D. A. : The fine structure of bone and calcified cartilage. A critical review of the contribution of electron microscopy to the understanding of osteogenesis. Clin. Orthop. 26:199, 1963.
- 139.- Cameron, D. A. : The ultrastructure of bone. En " The biochemistry and physiology of bone ". Second edition, volume I. Editado por G. H. Bourne. Academic Press, New York. p. 191, 1972.
- 140.- Camoun, M., Tabbane, F., Vogt-Hoerner, G., y Murali, N. : Sarcomes a cellules claires des gaines et tendons. Arch. Anat. Path. 18:191, 1970.
- 141.- Cancilla, P., Morecki, R., y Hurwitt, E. S. : Fine structure of a recurrent chordoma. Arch. Neurol. 11:289, 1964.
- 142.- Cantin, J., McNeer, G. P., y Booker, R. J. : The problem of local recurrence after treatment of soft tissue sarcoma. Ann. Surg. 168:47, 1968.

- 143.- Capella, C., y Solcia, E. : Optical and electron microscopical study of cytoplasmic granules in human carotid body, carotid body tumours and glomus jugulare tumours. *Virchows Arch. B Zell Path.* 7:37, 1971.
- 144.- Caputo, R., Bellone, A. G., y Tagliavini, R. : Ultrastructure of the granular cell myoblastoma. *Arch. Dermat. Forsch.* 242:127, 1972.
- 145.- Carbajo, M., Aneiros, J., Puig, A., y Diaz-Flores, L. : Mioblastoma de celulas granulares apendicular. Revision del concepto de celulas granulares en el apendice. *Morf. Norm. Path. B* 3:49, 1979.
- 146.- Carrel, A., y Ebeling, A. H. : Pure cultures of large mononuclear leukocytes. *J. Exp. Med.* 36:365, 1922.
- 147.- Carrel, A., y Ebeling, A. H. : Transformation of monocytes into fibroblasts through action of Rous' virus. *J. Exp. Med.* 43:461, 1926.
- 148.- Carrel, A., y Ebeling, A. H. : Fundamental properties of fibroblast and macrophage. I. Fibroblast. *J. Exp. Med.* 44:261, 1926.
- 149.- Carrel, A., y Ebeling, A. H. : Fundamental properties of fibroblast and macrophage. II. Macrophage. *J. Exp. Med.* 44:285, 1926.

- 150.- Carson, F. L., Martin, J. H., y Lynn, J. A. : Formalin fixation for electron microscopy: A reevaluation. *Am. J. Clin. Path.* 59: 365, 1973.
- 151.- Carstens, P. H. B., y Schrodt, G. R. : Malignant transformation of a benign encapsulated neurilemmoma. *Am. J. Clin. Path.* 51:144, 1969.
- 152.- Carstens, P. H. B., y Schrodt, G. R. : Ultrastructure of sclerosing hemangioma. *Am. J. Path.* 77:377, 1974.
- 153.- Carstens, P. H. B. : Giant cell tumors of tendon sheath. An electron microscopical study of 11 cases. *Arch. Path. Lab. Med.* 102:99, 1978.
- 154.- Castor, C. W., y Naylor, B. : Acid mucopolysaccharide composition of serous effusions: Study of 100 patients with non-neoplastic conditions. *Cancer* 20:462, 1967.
- 155.- Castro, C., y Winkelmann, R. K. : Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in the skin. *Cancer* 34:1696, 1974.
- 156.- Caulfield, J. B. : Case record of the Massachusetts General Hospital. Editado por B. Castleman. *New Eng. J. Med.* 286:205, 1972.
- 157.- Cauna, N., y Ross, L. L. : The fine structure of Meissner's touch corpuscles of human fingers. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 8:467, 1960.

- 158.- Causey, G., y Barton, A. A. : The cellular content of the endoneurium of peripheral nerve. *Brain* 82:594, 1959.
- 159.- Cervos-Navarro, J., y Matakas, F. : The ultrastructure of reticulín. *Acta Neuropath. Suppl.* VI:173, 1975.
- 160.- Cesarini, J. P., y Bonneau, H. : A propos de l'étude ultrastructurale d'un chordome sacre. *Arch. Anat. Path.* 19:95, 1971.
- 161.- Chacha, P. B., y Tan, K. K. : Periosteal myxoma of the femur. A case report. *J. Bone Joint Surg. A* 54:1091, 1972.
- 162.- Chambers, P. W., y Schwinn, C. P. : Chordoma. A clinicopathologic study of metastasis. *Am. J. Clin. Path.* 72:765, 1979.
- 163.- Chang, P. : Management of soft tissue sarcomas: Current status. *Am. J. Med. Sci.* 273:244, 1977.
- 164.- Chang, V., Aikawa, M., y Druet, R. : Uterine leiomyoblastoma. Ultrastructural and cytologic studies. *Cancer* 39:1563, 1977.
- 165.- Chapman, G. B., Jones, I. S., y Spelsberg, W. W. : An electron microscopic study of rhabdomyosarcoma. *Invest. Ophthalmol.* 2:538, 1963.
- 166.- Chapman, J. A. : Fibroblasts and collagen. *Brit. Med. Bull.* 18: 233, 1962.

- 167.- Chaudhry, A. P., Haar, J. G., Kouf, A., y Nickerson, P. A. :  
Olfactory neuroblastoma ( Esthesioneuroblastoma ). A light and  
ultrastructural study of two cases. *Cancer* 44:564, 1979.
- 168.- Chen, C. T. K., Latorraca, R., Fabich, D., Padgug, A., Hafez, G.R.,  
y Gilbert, E. F. : Malignant schwannoma. A light microscopic and  
ultrastructural study. *Cancer* 45:1585, 1980.
- 169.- Choisser, R. M., y Ramsey, E. M. : Angioreticuloendothelioma  
( Kaposi's disease ) of the heart. *Am. J. Path.* 15:155, 1939.
- 170.- Chrestian, M. A., Gambarelli, D., Hassoun, J., Gola, R., Toga, M.,  
y Bonerandi, J. J. : Granular cell myoblastoma. *J. Cut. Path.* 4:  
80, 1977.
- 171.- Christ, B., Jacob, H. J., y Jacob, M. : Experimental analysis of  
the origin of the wing musculature in avian embryos. *Anat. Embryol.*  
150:171, 1977.
- 172.- Christ, M. L., y Ozzello, L. : Myogenous origin of a granular  
cell tumor of the urinary bladder. *Am J. Clin. Path.* 56:736, 1971.
- 173.- Christopherson, W. M., Foote, F. W. Jr., y Stewart, T. W. : Al-  
veolar soft part sarcomas: structurally characteristic tumor of  
uncertain histogenesis. *Cancer* 5:100, 1952.
- 174.- Chung, E. B., y Enzinger, F. M. : Benign lipoblastomatosis. An  
analysis of 35 cases. *Cancer* 32:482, 1973.

- 175.- Chung, E. B., y Enzinger, F. M. : Proliferative fasciitis. *Cancer* 36:1450, 1975.
- 176.- Chung, E. B., y Enzinger, F. M. : Infantile fibrosarcoma. *Cancer* 38:729, 1976.
- 177.- Chung, E. B., y Enzinger, F. M. : Chondroma of soft parts. *Cancer* 41:1414, 1978.
- 178.- Churg, A. M., y Warnock, M. L. : So-called " minute pulmonary chemodectoma ". A tumor not related to paragangliomas. *Cancer* 37:1759, 1976.
- 179.- Churg, A. M., y Kahn, L. B. : Myofibroblasts and related cells in malignant fibrous and fibrohistiocytic tumors. *Hum. Path.* 8: 205, 1977.
- 180.- Churg, A. M., y Ringus, J. : Ultrastructural observations on the histogenesis of alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer* 41:1355, 1978.
- 181.- Churg, J., y Selikoff, I. J. : Geographic pathology of pleural mesothelioma. En " The lung ". Editado por A. A. Liebow, y D. E. Smith. Williams and Wilkins, Baltimore. p. 284, 1968.
- 182.- Churg, R. L., Tauser, M. L., y Pfeiffer, S. E. : Collagen and procollagen production by a clonal line of Schwann cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 70:1943, 1973.

- 183.- Clark, M. A., y O'Connell, K. J. : An ultrastructural study of embryonal rhabdomyosarcoma ( sarcoma botrioides ) of the bladder. J. Urol. 109:897, 1973.
- 184.- Clearkin, K. P., y Enzinger, F. M. : Intravascular papillary endothelial hyperplasia. Arch. Path. Lab. Med. 100:441, 1976.
- 185.- Cohn, I. : Epithelial neoplasms of the peripheral and cranial nerves; report of three cases. Arch. Surg. 17:117, 1928.
- 186.- Colonnier, M. : Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex. An electron microscopic study. Brain Res. 9:268, 1968.
- 187.- Congdon, C. C. : Proliferative lesions resembling chordoma following puncture of nucleus pulposus in rabbits. J. Nat. Cancer Inst. 12:893, 1952.
- 188.- Conley, F. K., Rubinstein, L. J., y Spence, A. M. : Studies on experimental malignant nerve sheath tumors maintained in tissue and organ culture system. II. Electron microscopic observations. Acta Neuropath. 34:293, 1976.
- 189.- Cooke, P. : A filamentous cytoskeleton in vertebrate smooth muscle fibers. J. Cell Biol. 68:539, 1976.
- 190.- Cooper, P. H., y Goodman, M. D. : Multilayering of the capillary basal lamina in the granular cell tumor. A marker of cellular injury. Hum. Path. 5:327, 1974.

- 191.- Cornog, J. L., y Enterline, H. T. : Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma. *Cancer* 19:1909, 1966.
- 192.- Cornog, J. L., y Gonatas, N. K. : Ultrastructure of rhabdomyoma. *J. Ultrastruct. Res.* 20:433, 1967.
- 193.- Cornog, J. L. : The ultrastructure of leiomyoblastoma with comments on the light microscopy morphology. *Arch. Path.* 87:404, 1969.
- 194.- Cornog, J. L. : Gastric leiomyoblastoma. A clinical and ultrastructural study. *Cancer* 34:711, 1974.
- 195.- Corrin, B., Liebow, A. A., y Friedmann, P. J. : Pulmonary lymphangiomyomatosis. *Am. J. Path.* 79:348, 1975.
- 196.- Costanzi, G., Massarelli, G., Bosincu, L., Tanda, F., y Muscatello, V. : An electron microscope study of the proteinaceous material present in lymph nodes in various pathological conditions. *J. Submicr. Cytol.* 10:89, 1978.
- 197.- Costero, I., Barroso-Moguel, R., y Martinez-Palomo, A. : Pleural origin of some of the supposed chemodectoid structures of the lung. *Beitr. Path.* 146:351, 1972.
- 198.- Cotran, R. S., y Karnovsky, M. J. : Ultrastructural studies on the permeability of the mesothelium to horse radish peroxidase. *J. Cell Biol.* 37:123, 1968.

- 199.- Coulter, W. H. : The characteristics of human synovial tissue as seen with the electron microscope. *Arthritis Rheum.* 5:70, 1962.
- 200.- Coupland, R. E., Pyfer, A. S., y Hopwood, D. : A method for differentiating between noradrenaline and adrenaline storing cells in the light and electron microscopy. *Nature* 201:1240, 1964.
- 201.- Cox, F. H., y Helwig, E. B. : Kaposi's sarcoma. *Cancer* 12:289, 1959.
- 202.- Cox, J. D. : Primary malignant germinal tumors of the mediastinum. A study of 24 cases. *Cancer* 36:1162, 1975.
- 203.- Cozzutto, C., Guarino, M., Doderò, P., y Nattero, G. : Intravascular endothelial proliferation in children. *Am. J. Clin. Path.* 71:247, 1979.
- 204.- Craig, J.R., y Hart, W. R. : Extragenital adenomatoid tumor. Evidence for the mesothelial theory of origin. *Cancer* 43:1678, 1979.
- 205.- Cravioto, H., y Lockwood, R. : Long spacing fibrous collagen in human acoustic nerve tumors. In vivo and in vitro observations. *J. Ultrastruct. Res.* 24:70, 1968.
- 206.- Cravioto, H. : The ultrastructure of acoustic nerve tumors. *Acta Neuropath.* 12:116, 1969.

- 207.- Crocker, D. J., y Murad, T. M. : Ultrastructure of fibrosarcoma. in a male breast. *Cancer* 23:891, 1968.
- 208.- Crocker, D. J., Murad, T. M., y Geer, J. C. : Role of the pericyte in wound healing: An ultrastructural study. *Exp. Mol. Path.* 13:51, 1970.
- 209.- Curran, R. C., y McCann, B. G. : The ultrastructure of benign pigmented naevi and melanocarcinomas in man. *J. Path.* 119:135, 1976,
- 210.- Cushing, H., y Eisenhardt, L. Meningiomas: their classification, regional behaviour, life history and surgical end result. Thomas, Baltimore. 1938.
- 211.- Cushman, S. W. : Structure - function in the adipose cell. I. Ultrastructure of the isolated adipose cell. *J. Cell Biol.* 46: 326, 1970.
- 212.- Czernobilsky, B., Cornog, J. L., y Enterline, H. T. : Rhabdomyoma: report of a case with ultrastructural and histochemical studies. *Am. J. Clin. Path.* 49:782, 1968.
- 213.- D'Abrera, V. S., y Burkitt-Williams, W. : A melanotic neuroectodermal neoplasm of the posterior mediastinum. *J. Path.* 111:165, 1973.
- 214.- Dabska, M. : Malignant endovascular papillary angioendothelioma of the skin in childhood. *Cancer* 24:503, 1969.

- 215.- Dabska, M. : Parachordoma. A new clinicopathologic entity.  
Cancer 40:1586, 1977.
- 216.- D'Agostino, A. N., Soule, E. H., y Miller, R. H. : Sarcomas of  
the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with  
multiple neurofibromatosis ( von Recklinghausen's disease ).  
Cancer 16:1015, 1963.
- 217.- D'Agostino, A. N., Soule, E. H., y Miller, R. H. : Primary ma-  
lignant neoplasms of nerves ( malignant neurilemmomas ) in pa-  
tients without manifestations of multiple fibromatosis ( von  
Recklinghausen's disease ). Cancer 16:1003, 1963.
- 218.- Dahl, I., Save-Soderbergh, J., y Angervall, L. : Fibrosarcoma  
in early infancy. Path. Europ. 8:193, 1973.
- 219.- Dahl, I., y Angervall, L. : Cutaneous and subcutaneous leio-  
myosarcoma. A clinicopathologic study of 47 patients. Path.  
Europ. 9:307, 1974.
- 220.- Dahl, I., Angervall, L., y Save-Soderbergh, J. : Foetal rhab-  
domyoma. Case report of a patient with two tumours. Acta Path.  
Microbiol. Scand. Section A 84:107, 1976.
- 221.- Dahl, I. : Atypical fibroxanthoma of the skin. A clinicopatho-  
logic study of 57 cases. Acta Path. Microbiol. Scand. Section  
A 84:183, 1976.

- 222.- Dahl, I., y Angervall, L. : Pseudosarcomatous proliferative lesions of soft tissue with or without bone formation. Acta Path. Microbiol. Scand. Section A 85:577, 1977.
- 223.- Dahlin, D. C., y Salvador, A. H. : Cartilaginous tumors of the soft tissues of the hand and feet. Mayo Clin. Proc. 49: 721, 1974.
- 224.- Dahlin, D. C. : Bone tumors. General aspects and data on 6221 cases. Third edition. Charles C. Thomas, Springfield. p. 437, 1978.
- 225.- Dalton, A. J. : Organization in benign and malignant cells. Lab. Invest. 8:510, 1959.
- 226.- Daniels, D. G., Schrodt, G. R., y Filiegelman, M. T. : Ultrastructural study of a case of angiolymphoid hyperplasia with eosinofilia. Arch. Dermat. 109:870, 1974.
- 227.- Dardick, I., Poznanski, W. J., Waheed, I., y Setterfield, G. : Ultrastructural observations on differentiating human preadipocytes cultured in vitro. Tissue Cell 8:561, 1976.
- 228.- Dardick, I. : Hibernoma: a possible model of brown fat histogenesis. Hum. Path. 9:321, 1978.
- 229.- Darier, J., y Ferrand, M. : Dermatofibromes progressifs et récidivants: ou fibrosarcomes de la peau. Ann. Dermat. Syph. 5: 545, 1924.

- 230.- Davis, J. M. G. : The ultrastructural changes that occur during the transformation of lung macrophages to giant cells and fibroblasts in experimental asbestosis. *Brit. J. Exp. Path.* 44: 568, 1963.
- 231.- Davis, J. M. G. : Ultrastructure of human mesotheliomas. *J. Nat. Cancer Inst.* 52:1715, 1974.
- 232.- Davis, J. M. G. : Histogenesis and fine structure of peritoneal tumors produced in animals by injection of asbestos. *J. Nat. Cancer Inst.* 52:1823, 1974.
- 233.- De Bruijn, W. C. : Glycogen, its chemistry and morphological appearance in the electron microscope. *J. Ultrastruct. Res.* 42:29, 1973.
- 234.- De Castro, F. : Sur la structure et l'innervation du sinus carotidien de l'homme et des mammifères. Nouveau faits sur l'innervation et la fonction du glomus caroticum. *Etudes anatomiques et physiologiques. Trav. Lab. Rech. Biol. Univ. Madrid.* 25:331, 1928.
- 235.- Dehner, L. P., Enzinger, F. M., y Font, R. L. : Fetal rhabdomyoma. An analysis of nine cases. *Cancer* 30:160, 1972.
- 236.- Dehner, L. P., Sauk, J. J., y Vickers, R. A. : Aggressive pigmented neuroectodermal tumor of infancy: histologic, ultrastructural and in vitro characterization. *Lab. Invest.* 34:313a, 1976.

- 237.- Dehner, L. P., Sibley, R. K., Sauk, J. J., Vickers, R. A., Nesbitt, M. E., Leonard, A. S., Waite, D. E., Neely, J. E., y Ophoven, J. : Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy. A clinical, pathologic, ultrastructural and tissue culture study. *Cancer* 43:1389, 1979.
- 238.- Del Rio Hortega, P. : Anatomia microscopica de los tumores del sistema nervioso central y periferico. ( Ponencia del Congreso Internacional de lucha cientifica y social contra el cancer, Madrid 1934 ). *Trab. Lab Histopath.* 6:149, 1934.
- 239.- Deporter, D. A., y Ten Cate, A. R. : Fine structural localization of acid and alkaline phosphatase in collagen containing vesicles of fibroblasts. *J. Anat.* 114:457, 1973.
- 240.- De Robertis, E. : Submicroscopic morphology of the synapse. *Int. Rev. Cytol.* 8:61, 1959.
- 241.- Desai, U., Ramos, C. V., y Taylor, H. B. : Ultrastructural observations in pleomorphic liposarcoma. *Cancer* 42:1284, 1978.
- 242.- De Santo, D. A., Tennant, R., y Rosahn, P. D. : Synovial sarcomas in joint, bursae, and tendon sheaths. *Surg, Gynec. Obstet.* 72:951, 1941.
- 243.- Devine, C. E., y Somlyo, A. P. : Thick filaments in vascular smooth muscle. *J. Cell Biol.* 49:636, 1971.

- 244.- Dewey, M. M., y Barr, L. : Intercellular connection between smooth muscle cells. The nexus. *Science* 137:670, 1962.
- 245.- Dewey, M. M., y Barr, L. : A study of the structure and distribution of the nexus. *J. Cell Biol.* 23:553, 1964.
- 246.- Dewey, M. M. : The anatomical basis of propagation in smooth muscle. *Gastroenterology* 49:395, 1965.
- 247.- Diaz-Flores, L., Linares, J., Alonso, J., Aneiros, J., y Del Olmo, J. C. : Liposarcoma. Estructura y ultraestructura. Comparación entre el liposarcoma mixoide y el mixosarcoma. *Morf. Norm. Pat. B* 1:253, 1977.
- 248.- Diaz-Flores, L., Aneiros, J., Caballero, T., Alonso, J., y Varela, J. : Rabdomiosarcoma alveolar. Ultraestructura e histogénesis. *Morf. Norm. Pat. B* 2:621, 1978.
- 249.- Diaz-Flores, L., Linares, J., Camacho, F., Lopez Campos, J. L., y Varela, J. : Angioleiomioma cutáneo. Naturaleza de los elementos proliferantes en base a su estudio ultraestructural. *Morf. Norm. Pat. B* 2:673, 1978.
- 250.- Diaz-Flores, Alonso, J., Aneiros, J., Lucas, A. R., Caballero, T., Revelles, F., Martos, S., Linares, J., y Salido, E. : Revisión de los tumores mesenquimatosos originados en fibroblastos, miofibroblastos y sistema de fagocitos mononucleares. *Morf. Norm. Pat. B* 3:705, 1979.

- 251.- Dionne, G. P., y Seemayer, T. A. : Infiltrating lipomas and angio-  
lipomas revisited. *Cancer* 33:732, 1974.
- 252.- Dische, F. E., Darby, A. J., y Howard, E. R. : Malignant synovioma:  
electron microscopical findings in three patients and review of the  
literature. *J. Path.* 124:149, 1978.
- 253.- Domagala, W., Czerniak, B., Mietkiewski, J., y Szyroki, J. : Ul-  
trastruktura miesaka Kaposiego. *Pat. Pol.* 26:517, 1975.
- 254.- Dooling, E. C., Chi, J. G., y Gilles, F. H. : Melanotic neuroecto-  
dermal tumor of infancy. Its histological similarities to fetal  
pineal gland. *Cancer* 39:1535, 1977.
- 255.- Dorfman, H. D., Steiner, G. C., y Jaffe, H. L. : Vascular tumors  
of bone. *Hum. Path.* 2:349, 1971.
- 256.- Dowling, E. A. : Mesenchymal chondrosarcoma. *J. Bone Joint Surg.*  
A 46:747, 1964.
- 257.- Drescher, E., Woyke, S., Markiewicz, C., y Tegi, S. : Juvenile  
fibromatosis in siblings ( fibromatosis hyalinica multiplex ju-  
venilis ). *J. Pediat. Surg.* 2:427, 1967.
- 258.- Dritschlo, A., Weichselbaum, R., Cassady, J. R., Jaffe, N., Green, D.,  
y Filler, R. M. : The role of radiation therapy in the treatment of  
soft tissue sarcomas of childhood. *Cancer* 42:1192, 1978.

- 259.- Dubin, H. V., Creehan, E. P., y Headington, J. T. : Lymphangio-sarcoma and congenital lymphedema of the extremity. Arch. Dermat. 110:608, 1974.
- 260.- Dunn, T. B., y Green, A. W. : Cysts of the epididymis, cancer of the cervix, granular cell myoblastoma and other lesions after estrogen injection in newborn mice. J. Nat. Cancer Inst. 31:425, 1963.
- 261.- Dyer, R. F., y Pepler, R. D. : Intracellular collagen in the non-pregnant and IUD-containing rat uterus. Anat. Rec. 187:241, 1977.
- 262.- Echevarria, R. A., y Arean, V. M. : Ultrastructural evidence of secretory differentiation in a malignant pleural mesothelioma. Cancer 22:323, 1968.
- 263.- Ecklund, R. E., y Valaitis, J. : Kaposi's sarcoma of lymph nodes. Arch. Path. 74:224, 1962.
- 264.- Eimoto, T. : Ultrastructure of an infantile hemangiopericytoma. Cancer 40:2161, 1977.
- 265.- Eimoto, T., y Inoue, I. : Malignant fibrous mesothelioma of the tunica vaginalis; A histologic and ultrastructural study. Cancer 39:2059, 1977.

- 266.- Eimoto, T., Miyake, M., y Sasaki, T. : Vascular leiomyoblastoma of the stomach. Observations supporting its origin from Zimmermann's pericyte. Acta Path. Jap. 29:277, 1979.
- 267.- Eisen, A. Z., y Gross, J. : Introduction to connective tissue components. En " Dermatology in General Medicine ". Editado por T. B. Fitzpatrick, K. A. Arndt, W. H. Clark, A. Z. Eisen, E. J. Scott, y J. H. Vaughan. McGraw Hill, New York. p. 147, 1971.
- 268.- Eisenstein, R. : Giant cell tumor of tendon sheath. J. Bone Joint Surg. A 50:476, 1968.
- 269.- Eisenstein, R., Sorgente, N., y Kuettner, K. E. : Organization of the extracellular matrix in epiphyseal growth cartilage. Am. J. Path. 65:515, 1971.
- 270.- Eisenstein, R., Larsson, S. E., Sorgente, N., y Kuettner, K. E. : Collagen proteoglycan relationships in epiphyseal cartilage. Am. J. Path. 73:442, 1973.
- 271.- Ekfors, T. O., Kalimo, H., Rantakokko, V., Latuala, M., Parvinen, M. : Alveolar soft part sarcoma. A report of two cases with some histochemical and ultrastructural observations. Cancer 43:1672, 1979.
- 272.- Eley, B. M., y Harrison, J. D. : Intracellular collagen fibrils in the periodontal ligament of man. J. Period. Res. 10:168, 1975.

- 273.- Elliot, G. B., y McGeachy, W. G. : The monster Purkinje cell nature of so-called " Congenital rhabdomyoma of the heart ". A forme fruste of tuberous sclerosis. *Am. Heart J.* 63:636, 1962.
- 274.- Elliot, R. L., Williams, R. D., y Bayles, D. : Lymphangioma of the duodenum. Case report with light and electron microscopic observations. *Ann. Surg.* 163:86, 1966.
- 275.- Elmes, P. C., McCaughey, W. T. E., y Eade, O. L. : Diffuse mesothelioma of the pleura and asbestos. *Brit. Med. J.* 1:350, 1965.
- 276.- Enterline, H. T., y Roberts, B. : Lymphangiopericytoma. *Cancer* 8: 582, 1955.
- 277.- Enterline, H. T., y Horn, R. C. Jr. : Alveolar rhabdomyosarcoma: A distinctive tumor type. *Am. J. Clin. Path.* 29:356, 1958.
- 278.- Enterline, H. T., Culberson, J. D., Rochlin, D. B., y Brady, L. W.: Liposarcoma. A clinical and pathological study of 53 cases. *Cancer* 13:932, 1960.
- 279.- Enzinger, F. M., y Winslow, D. J. : Liposarcoma. A study of 103 cases. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 335:367, 1962.
- 280.- Enzinger, F. M. : Intramuscular myxoma. A review and follow up study of 34 cases. *Am J. Clin. Path.* 43:104, 1965.
- 281.- Enzinger, F. M.: Clear cell sarcoma of tendons and aponeurosis. *Cancer* 18:1163, 1965.

- 282.- Enzinger, F. M. : Syllabus of tumors of fibrous tissue. WHO reference set no. I. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967.
- 283.- Enzinger, F. M. : Syllabus of tumors of adipose tissue. WHO reference set no. II. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967.
- 284.- Enzinger, F. M. : Syllabus of tumors of muscle tissue. WHO reference set no. III. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967.
- 285.- Enzinger, F. M. : Syllabus of tumors of blood vessels. WHO reference set no. IV. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967.
- 286.- Enzinger, F. M. : Syllabus of tumors of synovial and mesothelial tissues. WHO reference set no. V. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967.
- 287.- Enzinger, F. M. : Syllabus of tumors of the peripheral nervous system. WHO reference set no. VI. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967.
- 288.- Enzinger, F. M. : Syllabus of miscellaneous tumors. WHO reference set no. VII. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1967.

- 289.- Enzinger, F. M., y Dulcey, F. : Proliferative myositis. Report of thirty three cases. *Cancer* 20:2213, 1967.
- 290.- Enzinger, F. M., Lattes, R., y Torloni, H. : Histological typing of soft tissue tumours. International classification of tumours. No. 3. World Health Organization, Geneve. 1969.
- 291.- Enzinger, F. M., y Shiraki, M. : Alveolar rhabdomyosarcoma. An analysis of 110 cases. *Cancer* 24:18, 1969.
- 292.- Enzinger, F. M. : Epithelioid sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer* 26:1029, 1971).
- 293.- Enzinger, F. M., y Shiraki, M. : Extraskelatal myxoid chondrosarcoma. An analysis of 34 cases. *Hum. Path.* 3:421, 1972.
- 294.- Enzinger, F. M., y Harvey, D. A. : Spindle cell lipoma. *Cancer* 36:1852, 1975.
- 295.- Enzinger, F. M., y Smith, B. H. : Hemangiopericytoma. An analysis of 106 cases. *Hum. Path.* 7:61, 1976.
- 296.- Enzinger, F. M. : Benign lipomatous tumors simulating liposarcoma. En " Management of primary bone and soft tissue tumors ". Editado por R. G. Martin, y A. G. Ayala. Year Book Medical Publishers, Chicago. p. 11, 1977.
- 297.- Enzinger, F. M. : Recent developments in the classification of soft tissue sarcomas. En " Management of primary bone and soft tissue tumors ". Editado por R. G. Martin, y A. G. Ayala. Year Book Medical Publishers, Chicago. p. 219, 1977.

- 298.- Erlandson, R. A., Tandler, B., Lieberman, P. H., y Higinbotham, N.L.:  
Ultrastructure of human chordoma. *Cancer Res.* 28:115, 1968.
- 299.- Erlandson, R. A., y Huvos, A. G. : Chondrosarcoma: A light and  
electron microscopic study. *Cancer* 34:1642, 1974.
- 300.- Evans, N. : Mesotheliomas of the epididymis and tunica vaginalis  
testis. *J. Urol.* 50:249, 1943.
- 301.- Evans, N. : Mesotheliomas of the uterine and tubal serosa, and the  
tunica vaginalis testis. *Am. J. Path.* 19:461, 1943.
- 302.- Evans, H. L., Soule, E. H., y Winkelmann, R. K. : Atypical lipoma,  
atypical intramuscular lipoma, and well differentiated retroperi-  
toneal liposarcoma. A reappraisal of 30 cases formerly classified  
as well differentiated liposarcoma. *Cancer* 43:574, 1979.
- 303.- Eversole, T. C., y Coler, W. H. : Spontaneous regression of cancer.  
W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1966.
- 304.- Eveson, J. W., y Merchant, N. E. : Sublingual rhabdomyoma. *Int. J.*  
*Oral Surg.* 7:27, 1978.
- 305.- Ewing, J. : Diffuse endothelioma of bone. *Proc. N. Y. Path Soc.*  
21:17, 1921.
- 306.- Ewing, J. : Neoplastic diseases. W. B. Saunders Co., Philadelphia.  
1940.

- 307.- Factor, S., Turi, G., y Biempica, L. : Primary cardiac neurolemmoma. *Cancer* 37:883, 1976.
- 308.- Farquhar, M. G., y Palade, G. E. : Junctional complexes in various endothelia. *J. Cell Biol.* 17:375, 1963.
- 309.- Fawcett, D. W. : A comparison of the histological organization and histochemical reactions of brown fat and ordinary adipose tissue. *J. Morphol.* 90:363, 1952.
- 310.- Fawcett, D. W. : Intercellular bridges. *Exp. Cell Res. Suppl.* 8:174, 1961.
- 311.- Fawcett, D. W.: Observations on the submicroscopic structure on small arteries, arterioles and capillaries. *Anat. Rec.* 124:401, 1956.
- 312.- Fedorko, M. E., y Hirsch, J. G. : Structure of monocytes and macrophages. *Semin. Hematol.* 7:109, 1970.
- 313.- Feiner, H., y Kaye, G. I. : Ultrastructural evidence of myofibroblasts in circumscribed fibromatosis. *Arch. Path. Lab. Med.* 100:265, 1976.
- 314.- Feldman, P. S., Horvath, E., y Kovacs, K. : Ultrastructural study of seven cardiac myxomas. *Cancer* 40:2216, 1977.
- 315.- Feldman, P. S., Shnedman, D., y Kaplan, C. : Ultrastructure of infantile hemangioendothelioma of the liver. *Cancer* 42:521, 1978.

- 316.- Feldman, P. S. : A comparative study including ultrastructure of intramuscular myxoma and myxoid liposarcoma. *Cancer* 43:512, 1979.
- 317.- Fenoglio, J. J. Jr., McAllister, H. A. Jr., y Ferrans, V. J. : Cardiac rhabdomyoma: A clinicopathologic and electron microscopic study. *Am. J. Cardiol.* 38:241, 1976.
- 318.- Fenoglio, J. J., y McAllister, H. A. : Granular cell tumors of the heart. *Arch. Path. Lab. Med.* 100:276, 1976.
- 319.- Fenoglio, J. J., Diana, D. J., Bowen, T. E., McAllister, H. A., y Ferrans, V. J. : Ultrastructure of a cardiac rhabdomyoma. *Hum. Path.* 8:700, 1977.
- 320.- Fenoglio, J. J., Jacobs, D. W., y McAllister, H. A. : Ultrastructure of the mesothelioma of the atrioventricular node. *Cancer* 40:721, 1977.
- 321.- Ferenczy, A., Richart, R. M., y Okagaki, T. : A comparative ultrastructural study of leiomyosarcoma, cellular leiomyoma and leiomyoma of the uterus. *Cancer* 28:1004, 1971.
- 322.- Ferenczy, A., Fenoglio, J., y Richart, R. M. : Observations on benign mesothelioma of the genital tract ( adenomatoid tumor ). A comparative ultrastructural study. *Cancer* 30:244, 1972.
- 323.- Ferlito, A. : Rhabdomyoma purum of the larynx. *J. Laryngol. Otol.* 89:1131, 1975.

- 324.- Fernandez, B. B., Hernandez, F. J., y Staley, C. J. : Chemodectoma of the vagus nerve. Report of a case with ultrastructural study. *Cancer* 35:263, 1975.
- 325.- Fernandez, B. B., y Hernandez, F. J. : Poorly differentiated synovial sarcoma. A light and electron microscopic study. *Arch. Path. Lab. Med.* 100:221, 1976.
- 326.- Fernando, N. V. P., y Movat, H. Z. : The fine structure of the terminal vascular bed. II. The smallest arterial vessels: terminal arterioles and metarterioles. *Exp. Mol. Path.* 3:1, 1964.
- 327.- Fernando, N. V. P., y Movat, H. Z. : The fine structure of the terminal vascular bed. III. The capillaries. *Exp. Mol. Path.* 3:87, 1964.
- 328.- Fernando, N. V. P., Van Erkel, G. A., y Movat, H. Z. : The fine structure of connective tissues. IV. The intercellular elements. *Exp. Mol. Path.* 3:529, 1964.
- 329.- Ferracini, R., Cavina, C., y Morrone, B. : Rhabdomyoma ( Adult type ) of the sublingual region. *Tumori* 63:43, 1977.
- 330.- Ferrans, V. J., y Roberts, W. C. : Structural features of cardiac myxomas. Histology, histochemistry and electron microscopy. *Hum. Path.* 4:111, 1973.
- 331.- Ferrans, V. J., y Roberts, W. C. : The carcinoid endocardial plaque. An ultrastructural study. *Hum. Path.* 7:387, 1976.

- 332.- Feyrter, F. : Uber die granularen neurogenen gewachse. Beitr.  
Path. Anat. 110:181, 1949.
- 333.- Feyrter, F. : Uber die granularen neurome ( sog. myoblastenmyome ).  
Virchows Arch. Path. Anat. 322:66, 1952.
- 334.- Filipe, M. I., y Mackenzie, D. H. : Histochemical characteristics  
of mucosubstances in three soft tissue tumours. J. Path. 118:  
17, 1976.
- 335.- Fine, G., y Stout, A. P. : Osteogenic sarcoma of the extraskele-  
tal tissues. Cancer 9:1027, 1956.
- 336.- Fine, G., y Hoen, R. C. Jr. : Soft tissue tumors: Aids in diffe-  
rential diagnosis. En " Pathology Annual 1969 ". Editado por S.  
C. Sommers. Appleton Century Crofts, New York. p. 211, 1969.
- 337.- Fine, G., y Morales, A. R. : The ultrastructure of the normal  
human glomus apparatus of the nail bed. Am. J. Clin. Path. 60:  
131, 1973.
- 338.- Fischer, A. : Sur la transformation in vitro des gros leukocytes  
mononucleaires en fibroblastes. C. R. Soc. Biol. 92:109, 1925.
- 339.- Fischman, D. A. : Development of striated muscle. En " Structure  
and function of muscle ". Second edition. Editado por G. H. Bour-  
ne. Academic Press, New York. p. 75, 1973.

- 340.- Fisher, E. R., y Wechsler, H. : Granular cell myoblastoma, a misnomer. Electron microscopic and histochemical evidence concerning its Schwann cell derivation and nature ( granular cell schwannoma ). Cancer 15:936, 1962.
- 341.- Fisher, E. R., y Vuzevski, V. D. : Cytogenesis of schwannoma ( neurilemmoma ), neurofibroma, dermatofibroma, and dermatofibrosarcoma as revealed by electron microscopy. Am. J. Clin. Path. 49:141, 1968.
- 342.- Fisher, E. R., y Reidbord, H. : Electron microscopic evidence suggesting the myogenous derivation of the so-called alveolar soft part sarcoma. Cancer 27:150, 1971.
- 343.- Fisher, E. R., y Horvath, B. : The fibrocytic derivation of the so-called epithelioid sarcoma. Cancer 30:1074, 1972.
- 344.- Fitton-Jackson, J. S. : The morphogenesis of avian tendon. Proc. Roy. Soc. 144:556, 1956.
- 345.- Fitzpatrick, T. B., Quevedo, W. C., Szabo, G., y Seiji, M. : Biology of the melanin pigmentary system. En " Dermatology in General Medicine ". Editado por T. B. Fitzpatrick, K. A. Arndt, W. H. Clark, A. Z. Eisen, E. J. Van Scott, y J. H. Vaughan. McGraw Hill, New York. p. 117, 1971.
- 346.- Flenker, H. : Myxoid liposarcoma. Light and electron microscopic investigation. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 371:171, 1976.

- 347.- Font, R. L., y Jakobiec, F. A. : The role of electron microscopy in ophthalmic pathology. En " Diagnostic electron microscopy ". Editado por B. G. Trump, y R. T. Jones. John Wiley and Sons, New York. p. 199, 1979.
- 348.- Foraker, A. G. : Gland-like elements in a peripheral neurosarcoma. Cancer 1:286, 1948.
- 349.- Forbes, M. S., Rennels, M. L., y Nelson, E. : Ultrastructure of pericytes in mouse heart. Am. J. Anat. 149:47, 1977.
- 350.- Fornasier, V. L. : Osteoid: An ultrastructural study. Hum. Path. 8:243, 1977.
- 351.- Forteza, J., De La Fuente, A., y Vazquez, E. : Mixoma de vainas nerviosas. Estudio de microscopia optica y ultraestructural. Morf. Norm. Pat. B 3:23, 1979.
- 352.- Foster, E. A., y Ackerman, L. V. : Localized mesotheliomas of the pleura. Am. J. Clin. Path. 34:349, 1969.
- 353.- Foster, L. N. : The benign giant cell tumor of tendon sheaths: an example of sclerosing hemangioma. Am. J. Path. 23:567, 1947.
- 354.- Frabel, W. J., Kay, S., Lawrence, W., y Shatzki, P. F. : Epithelioid sarcoma: A light and electron microscopic study. Arch. Path. 95:8, 1973.

- 355.- Frank, R. M., Wiedemann, P., y Fellingner, E. : Ultrastructure of lymphatic capillaries in the human dental pulp. *Cell Tissue Res.* 178:229, 1977.
- 356.- Franke, W. W., Schmid, E., Osborn, M., y Weber, K. : Different intermediate sized filaments distinguished by immunofluorescence microscopy. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 75:5034, 1978.
- 357.- Franke, W. W., Schmid, E., Kartenbeck, J., Mayer, D., Hacker, R.J., Bannash, P., Osborn, M., Weber, K., Denk, H., Wanson, J. C., y Drochmans, P. : Characterization of the intermediate-sized filaments in liver cells by immunofluorescence and electron microscopy. *Biol. Cell.* 34:99, 1979.
- 358.- Franzini-Armstrong, C. : Membranous systems in muscle fibers. En " The structure and function of muscle ". Second edition. Editado por G. H. Bourne. Academic Press, New York. p. 521, 1973.
- 359.- Fraser, R. D. B., y MacRae, T. P. : Conformation in fibrous proteins and related synthetic polypeptides. Academic Press, New York. 1973.
- 360.- Freeman, A. I., y Johnson, W. W. : A comparative study of childhood rhabdomyosarcoma and virus induced rhabdomyosarcoma in mice. *Cancer Res.* 28:1490, 1968.
- 361.- French, W. E., Bale, G. F., y Winborn, W. B. : Lipodystrophy of mesenteric fat. *Surg, Gynec. Obstet.* 122:1046, 1966.

- 362.- Fretzin, D. F., y Helwig, E. B. : Atypical fibroxanthoma of the skin. A clinicopathologic study of 140 cases. *Cancer* 31:1541, 1973.
- 363.- Friederici, H., y Roberts, S. : The fine structure of two postmastectomy angiosarcomas. *Lab. Invest.* 16:644a, 1967.
- 364.- Friedman, B., y Gold, H. : Ultrastructure of Ewing's sarcoma of bone. *Cancer* 22:307, 1968.
- 365.- Friedman, B., y Hanaoka, H. : Round cell sarcoma of bone. A light and electron microscopic study. *J. Bone Joint Surg. A* 53:1118, 1971.
- 366.- Friedman, I., Harrison, D. F. N., y Bird, E. S. : The fine structure of chordoma with particular reference to the physaliphorous cell. *J. Clin. Path.* 15:116, 1962.
- 367.- Friedman, I., Cawthorne, T., y Bird, E. S. : Broad banded striated bodies in the sensory epithelium of the human macula and in neurofibroma. *Nature* 207:171, 1965.
- 368.- Friedman, I., Cawthorne, T., y Bird, E. S. : The laminated cytoplasmic inclusions in the sensory epithelium of the human macula. *J. Ultrastruct. Res.* 12:92, 1965.
- 369.- Friedman, I., Harrison, D. F. N., Tucker, W. N., y Bird, E. S. : Electron microscopy of a rhabdomyosarcoma of the ear. *J. Clin. Path.* 18:63, 1965.

- 370.- Friend, D. S., y Gilula, N. B. : Variations in tight and gap junctions in mammalian tissues. *J. Cell Biol.* 53:758, 1972.
- 371.- Fu, Y. S., y Kay, S. : A comparative ultrastructural study of mesenchymal chondrosarcoma and myxoid chondrosarcoma. *Cancer* 33: 1531, 1974.
- 372.- Fu, Y. S., Gabbiani, G., Kaye, G. I., y Lattes, R. : Malignant soft tissue tumors of probable histiocyte origin ( malignant fibrous histiocytomas ) : General considerations and electron microscopic and tissue culture studies. *Cancer* 35:176, 1975.
- 373.- Fu, Y. S., Kaye, G. I., y Lattes, R. : Primary malignant melanocytic tumors of the sympathetic ganglia, with an ultrastructural study of one. *Cancer* 36:2029, 1975.
- 374.- Fu, Y. S., y Perzin, K. H. : Non epithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. A clinicopathologic study. V. Skeletal muscle tumors ( rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma ) . *Cancer* 37:364, 1976.
- 375.- Fujimoto, T., Miyayama, Y., y Fuyuta, M. : The origin, migration and fine structure of human primordial germ cells. *Anat. Rec.* 188: 315, 1977.
- 376.- Fujita, H. : Adrenal cortex. En " Functional morphology of endocrine glands, Gerg Thieme Publishers, Stuttgart. p. 299, 1974.

- 377.- Fujita, H. : Adrenal medulla. En " Functional morphology of endocrine glands ". Gerg Thieme Publishers, Stuttgart. p. 343, 1974.
- 378.- Fujita, T. : Concept of paraneurons. Arch. Histol. Jap. 40:1, 1977.
- 379.- Fukuda, T. : Ultrastructure of primordial germ cells in human embryo. Virchows Arch. B Cell Path. 20:85, 1976.
- 380.- Fust, I. A., y Custer, R. P. : On the neurogenesis of the so-called granular cell myoblastoma. Am. J. Clin. Path. 19:522, 1949.
- 381.- Gabbiani, G., Kaye, G. I., Lattes, R., y Majno, G. : Synovial sarcoma. Electron microscopic study of a typical case. Cancer 28:1031, 1971.
- 382.- Gabbiani, G., Ryan, G. B., y Majno, G. : Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. Experientia 27:549, 1971.
- 383.- Gabbiani, G., Hirschel, B. J., y Ryan, G. B. : Granulation tissue as a contractile organ: A study of structure and function. J. Exp. Med. 135:719, 1972.
- 384.- Gabbiani, G., y Majno, G. : Dupuytren's contracture, Fibroblast contraction. An ultrastructural study. Am. J. Path. 66:131, 1972.
- 385.- Gabbiani, G., Fu, Y. S., Kaye, G. I., Lattes, R., y Majno, G. : Epithelioid sarcoma. A light and electron microscopic study suggesting a synovial origin. Cancer 30:486, 1972.

- 386.- Gaede, J. T., Postlethwait, R. W., Shelbourne, J. D., Cox, J. L., y Hamilton, W. F. : Leiomyosarcoma of the esophagus. Report of two cases, one with associated squamous cell carcinoma. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75:740, 1978.
- 387.- Galloway, J. D. B., Broders, A. C., y Ghormley, R. K. : Xanthoma of the tendon sheaths and synovial membranes. A clinical and pathologic study. Arch. Surg. 40:485, 1940.
- 388.- Gambardella, R. J. : Kaposi's sarcoma and its oral manifestations. Oral Surg. 38:591, 1974.
- 389.- Gamble, H. J., y Breathnach, A. S. : An electron microscope study of human foetal peripheral nerves. J. Anat. 99:573, 1965.
- 390.- Gamboa, L. G. : Malignant granular cell myoblastoma. Arch. Path. 60:663, 1955.
- 391.- Garancis, J. C., Komorowski, R. A., y Ruzma, J. F. : Granular cell myoblastoma. Cancer 25:542, 1970.
- 392.- Garcia del Moral, R., Diaz-Flores, L., Linares, J., Alonso, J., Lopez, J. L., y Garcia, J. : Estudio optico y ultraestructural del histiocitoma fibroso maligno tipo mixoide. Morf. Norm. Pat. B 1:303, 1977.
- 393.- Garron, L. K., Feeney, M. L., Hogan, M. J., y McEwen, W. K. : Electron microscopic studies of the human eye. I. Preliminary investigations of the trabeculae. Am. J. Ophthalmol. 46:27, 1958.

- 394.- Garron, L. K., y Feeney, M. L. : Electron microscopic studies of the human eye. II. Study of the trabeculae by light and electron microscopy. Arch. Ophthalmol. 62:966, 1959.
- 395.- Gebhart, W., Jaschke, E., y Reichel, K. : Rezidivierende digitalfibrome in Kindesalter. II. Mitteilung: Ultrastruktur. Z. Hautkr. 51:109, 1976.
- 396.- Gee, D. L., y Finckh, E. S. : Benign vaginal rhabdomyoma. Pathology 9:263, 1977.
- 397.- Geer, J. : Fine structure of human aortic intimal thickening and fatty streak. Lab. Invest. 14:1764, 1965.
- 398.- Gejrot, T., Lagerlof, B., y Wersall, J. : Tumors of the glomus jugulare. A light and electron microscopic study. Acta Otolaryngol. suppl:188, 1963.
- 399.- Gentele, H. : Malignant fibroblastic tumors of the skin. Acta Dermat. Venereol. Suppl. I. 31:1, 1951.
- 400.- Gerszten, E., y Kay, S. : Light and electron microscopic study of leiomyoblastoma of duodenum. Am. J. Digest. Dis. 14:350, 1969.
- 401.- Gessaga, E. C., Mair, W. G. P., y Grant, D. N. : Ultrastructure of a sacrococcygeal chordoma. Acta Neuropath. 25:27, 1973.
- 402.- Ghadially, F. N., y Roy, S. : Ultrastructure of synovial membrane in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 26:426, 1967.

- 403.- Ghadially, F. N., y Roy, S. : Ultrastructure of synovial joints in health and disease. Butterworths, London. 1969.
- 404.- Ghadially, F. N., y Mehta, P. N. : Multifunctional mesenchymal cells resembling smooth muscle cells in ganglia of the wrist. Ann. Rheum. Dis. 30:31, 1971.
- 405.- Ghadially, F. N. : Ultrastructural pathology of the cell. A text and atlas of physiological and pathological alterations in cell fine structure. Butterworths, London. 1975.
- 406.- Ghadially, F. N., Laconde, J. M. A., y Dick, C. E. : A mechanism of formation of desmosome-like structures between synovial intimal cells. Experientia 34:1212, 1978.
- 407.- Ghosh, B. C., Ghosh, L., Huvos, A. G., y Fortner, J. G. : Malignant schwannoma. A clinicopathologic study. Cancer 31:184, 1973.
- 408.- Giesecking, R. : Uber die faserige differenzierung des mesenchyms in fruhen stadien der entwicklung. Verhandl. Deut. Ges. Path. 43:56, 1959.
- 409.- Gillespie, J. J., Roth, L. M., Wills, E. R., Einhorn, L. H., y Willman, J. : Extraskeletal Ewing's sarcoma. Histological and ultrastructural observations in three cases. Am. J. Surg. Path. 3:99, 1979.
- 410.- Glazunov, M. F., y Puckov, J. G. : Uber die sogenannten muskelmyxome und myxosarcome des menschen mit zelleinschlussen. Z. Krebsf. 65:439, 1963.

- 411.- Glenner, G. G., y Grimley, P. M. : Tumors of the extraadrenal paraganglion system ( including chemoreceptors ). En " Atlas of tumor pathology ". Fascicle 9. Second series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C. . p. 19, 1974.
- 412.- Glick, A. D., Leech, J. R., Waldron, J. A., Flexner, J. M., Horn, R. G., y Collins, R. D. : Malignant lymphomas of follicular center cell origin in man. II. Ultrastructural and cytochemical studies. J. Nat. Cancer Inst. 54:23, 1975.
- 413.- Godman, G. C., y Porter, K. R. : Chondrogenesis studied with electron microscope. J. Biophys. Biochem. Cytol. 8:719, 1960.
- 414.- Goellner, J. R., Devine, K. D., y Weiland, L. H. : Pseudosarcoma of the larynx. Am. J. Clin. Path. 59:312, 1973.
- 415.- Gokel, J. M., Meister, P., y Hubner, G. : Proliferative myositis: A case report with fine structural analysis. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 367:345, 1975.
- 416.- Gokel, J. M., Kurzl, R., y Hubner, G. : Fine structure and origin of Kaposi's sarcoma. Path. Europ. 11:45, 1976.
- 417.- Gokel, J. M., y Hubner, G. : Occurrence of myofibroblasts in the different phases of morbus Dupuytren ( Dupuytren's contracture ). Beitr. Path. 161:166, 1977.
- 418.- Gokel, J. M., y Hubner, G. : Intracellular " fibrous long spacing" collagen in morbus Dupuytren ( Dupuytren's contracture ). Beitr. Path. 161:176, 1977.

- 419.- Gold, J. H., y Bossen, E. H. : Benign vaginal rhabdomyoma. A light and electron microscopic study. *Cancer* 37:2283, 1976.
- 420.- Goldberg, B., y Green, H. : An analysis of collagen secretion by established mouse fibroblast lines. *J. Cell Biol.* 22:227, 1964.
- 421.- Goldblatt, P. J. : The endoplasmic reticulum. En " *Handbook of Molecular Cytology* ". Second edition. Editado por A. Lima de Faria. North Holland Publishing Co., Amsterdam. p. 1101, 1969.
- 422.- Golden, A., y Ash, J. E. : Adenomatoid tumors of the genital tract. *Am. J. Path.* 21:63, 1945.
- 423.- Goldenberg, R., Cohen, P., y Steinlauf, P. : Chondrosarcoma of the extraskeletal soft tissues. *J. Bone Joint Surg. A* 49:1487, 1967.
- 424.- Goldman, R. D., Milsted, A., Schloss, J. A., Starger, J., y Yerna, M. J. : Cytoplasmic fibers in mammalian cells: cytoskeletal and contractile elements. *Ann. Rev. Physiol.* 41:703, 1979.
- 425.- Goldman, R. L. : Multicentric benign rhabdomyoma of skeletal muscle. *Cancer* 16:1609, 1963.
- 426.- Golomb, H. M., Gorny, J., Powell, W., Graff, P., y Ultmann, J. E. : Cervical synovial sarcoma at the bifurcation of the carotid artery. *Cancer* 35:483, 1975.
- 427.- Gomez-Orbaneja, J., Valle, A., Sanchez, E., y Díaz-Flores, L. : Estudio histoquímico y ultraestructural del angiosarcoma de Kaposi. *Rev. Clin. Esp.* 121:13, 1971.

- 428.- Gondos, B., Bhiraieus, P., y Hobel, C. J. : Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries. *Am. J. Obstet. Gynec.* 110:664, 1971.
- 429.- Gondos, B., y Hobel, C. J. : Ultrastructure of the germ cell development in the human fetal testis. *Z. Zellforsch.* 119:1, 1971.
- 430.- Gonzales, F., y Karnovsky, M. J. : Electron microscopy of osteoclasts in healing fractures of rat bone. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 9:299, 1961.
- 431.- Gonzalez-Angulo, A., Feria-Velasco, A., Corvera, J., y Elias, E.Y.: Ultrastructure of the glomus jugulare tumor. *Arch. Otolaryngol.* 87:12, 1968.
- 432.- Gonzalez-Crussi, F. : Ultrastructure of congenital fibrosarcoma. *Cancer* 26:1289, 1970.
- 433.- Goodman, T. F., y Abele, D. C. : Multiple glomus tumors. *Arch. Dermat.* 103:11, 1971.
- 434.- Goormaghtigh, N. : On the existence of abdominal vagal paraganglia in the adult mouse. *J. Anat.* 71:77, 1936.
- 435.- Gorgas, K., Bock, P., Tischendorf, F., y Curri, S. B. : The fine structure of human digital arteriovenous anastomoses ( Hoyer - Grosser's organs ). *Anat. Embryol.* 150:269, 1977.

- 436.- Gothlin, G., y Ericsson, J. L. E. : The osteoclast. Clin. Orthop. 120:201, 1976.
- 437.- Gould, V. E., Jao, W., Gould, N. S., y Soto, J. M. : Comparative ultrastructure of hibernomas and myxoid and pleomorphic liposarcomas. Lab. Invest. 34:316a, 1976.
- 438.- Gould, V. E., Jao, W., Gould, N. S., y Johannessen, J. V. : Electron microscopy of adipose tissue tumors: comparative features of hibernomas, myxoid and pleomorphic liposarcomas. Pathobiol. Ann. 9:339, 1979.
- 439.- Graham, D. I., Paterson, A., McQueen, A., Milne, J. A., y Urich, H. : Melanotic tumors ( blue naevi ) of spinal nerve roots. J. Path. 118:83, 1975.
- 440.- Grant, M. E., y Prockop, D. J. : The biosynthesis of collagen. Part I, II, y III. New Eng. J. Med. 286:194,242,291, 1972.
- 441.- Gray, E. G. : Axosomatic and axodendritic synapses of the cerebral cortex: An electron microscope study. J. Anat. 93:420, 1959.
- 442.- Gray, G. F., Gonzalez-Licea, A., Hartmann, W. H., y Woods, A. C. Jr. : Angiosarcoma in lymphedema. An unusual case of Stewart-Treves syndrome. John Hopkins Med. J. 119:117, 1966.
- 443.- Green, H., y Meuth, M. : An established pre-adipose cell line and its differentiation in culture. Cell 3:127, 1974.

- 444.- Greenberg, R., Rosenthal, I., y Falk, G. S. : Electron microscopy of human tumors secreting catecholamines: correlation with biochemical data. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 28:475, 1969.
- 445.- Greenlee, T. K., Ross, R., y Hartman, J. L. : The fine structure of elastic fibers. *J. Cell Biol.* 30:59, 1966.
- 446.- Grimley, P. M., y Glenner, G. G. : Histology and ultrastructure of carotid body paragangliomas: comparison with the normal gland. *Cancer* 20:1473, 1967.
- 447.- Gross, J., Highberger, J. H., y Schmitt, F. O. : Collagen structures considered as states of aggregation of a kinetic unit. The tropocollagen particle. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 40:679, 1954.
- 448.- Gross, R. E., y Wolbach, S. D. : Sclerosing hemangiomas: Their relationship to dermatofibroma, histiocytoma, xanthoma and to certain pigmented lesions of the skin. *Am. J. Path.* 19:533, 1943.
- 449.- Gruner, J. E. : Les lésions élémentaires de la neurofibromatose de Recklinghausen. Etude au microscope électronique. *Rev. Neurol.*
- 450.- Grunnet, N., Glenner, J., y Nogensén, B. : Recurring digital fibrous tumors of childhood: Case report and survey. *Acta Path. Microbiol. Scand. Section A* 81:167, 1973.
- 451.- Guccion, J. G., y Enzinger, F. M. : Malignant giant cell tumor of soft parts. An analysis of 32 cases. *Cancer* 29:1518, 1972.

- 452.- Guccion, J. G., Font, R. L., Enzinger, F. M., y Zimmerman, L. E. :  
Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma. Arch. Path. 95:336, 1973.
- 453.- Gyorkey, F., Min, K. W., Krisko, I., y Gyorkey, P. : The usefulness  
of electron microscopy in the diagnosis of human tumors. Hum. Path.  
6:421, 1975.
- 454.- Haagensen, C. D., y Stout, A. P. : Synovial sarcoma. Ann. Surg.  
120:826, 1944.
- 455.- Hahn, J. F., Netsky, M. G., y Butler, A. B. : Pigmented ganglioneu-  
roblastoma: relation of melanin and lipofuscin to schwannomas and  
other tumors of neural crest origin. J. Neuropath. Exp. Neurol.  
35:393, 1976.
- 456.- Hahn, J. F., Sperber, E. E., y Netsky, M. G. : Melanotic neuroecto-  
dermal tumors of the brain and skull. J. Neuropath. Exp. Neurol.  
35:508, 1976.
- 457.- Hahn, M. J., Dawson, R., Esterly, J. A., y Joseph, D. J. : Heman-  
giopericytoma. An ultrastructural study. Cancer 31:255, 1973.
- 458.- Hajdu, S. I., Erlandson, R. A., y Paglia, M. A. : Light and elec-  
tron microscopic studies of a gastric leiomyoblastoma. Arch. Path.  
93:36, 1972.
- 459.- Hajdu, S. I., y Hajdu, E. O. : Cytopathology of sarcomas and other  
nonepithelial malignant tumors. W. B. Saunders Co., Philadelphia.  
1976.

- 460.- Hajdu, S. I., Shiu, M. H., y Fortner, J. G. : Tendosynovial sarcoma. A clinicopathological study of 136 cases. *Cancer* 39:1201, 1977.
- 461.- Hajdu, S. I. : Pathology of soft tissue tumors. Lea and Febiger, Philadelphia. 1979.
- 462.- Hall, C. E. : Introduction to Electron Microscopy. McGraw Hill, New York. 1966.
- 463.- Halpert, B., y Patzer, R. : Maxillary tumor of retinal anlage. *Surgery* 22:837, 1947.
- 464.- Halpert, B., y Hackney, V. C. : Fibrosarcoma of the helix of the ear. *Arch. Path.* 48:218, 1949.
- 465.- Ham, A. W. : Tratado de Histología. Sexta edición. Interamericana, Mexico. 1970.
- 466.- Hamazaki, M., y Tanaka, T. : Hemangiosarcoma of the breast. Case report with electron microscopic study. *Acta Path. Jap.* 28:605, 1978.
- 467.- Hamilton, W. J., y Mossman, H. W. : Human Embriology. Williams and Wilkins Co., Baltimore. 1972.
- 468.- Hammond, W. S. : The development of the aortic arch bodies in the cat. *Am. J. Anat.* 69:265, 1941.

- 469.- Hamperl, H., y Lattes, R. : A study of the argyrophilia of non-chromaffin paragangliomas and granular cell myoblastomas. *Cancer* 10:408, 1957.
- 470.- Hanaoka, H., Friedman, B., y Mack, R. P. : Ultrastructure and histogenesis of giant cell tumor of bone. *Cancer* 25:1408, 1970.
- 471.- Hance, A. J. : The connective tissue of lung. *Am. Rev. Resp. Dis.* 112:657, 1975.
- 472.- Harkin, J. C., y Reed, R. J. : Tumors of the peripheral nervous system. *Atlas of Tumor Pathology. Second series. Fascicle 3.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C.. 1969.
- 473.- Harman, J. W., McCabe, M. M. , y McDevitt, J. B. : Alveolar rhabdomyosarcoma: A case report with electron microscopic findings. *Irish. J. Med. Sci.* 140:505, 1971.
- 474.- Harrington, J. S., Wagner, J. C., y Smith, M. : The detection of hyaluronic acid in pleural fluids of cases with diffuse pleural mesotheliomas. *Brit. J. Exp. Path.* 44:81, 1963.
- 475.- Harris, M. : Electron microscopy of a glomus tumor. *J. Clin. Path.* 24:520, 1971.
- 476.- Harrison, A. C., y Kahn, L. B. : Myogenic cells in Kaposi's sarcoma: An ultrastructural study. *J. Path.* 124:157, 1978.

- 477.- Harrison, J. D. : Odontogenic myxoma: ultrastructural and histochemical studies. *J. Clin. Path.* 26:570, 1973.
- 478.- Harrison, R. G. : Embryonic transplantation and development of the nervous system. *Anat. Rec.* 2:385, 1908.
- 479.- Harrison, R. G. : Neuroblasts versus sheath cell in the development of the peripheral nerves. *J. Comp. Neurol.* 37:123, 1924.
- 480.- Harrison, R. G. : The Croonian Lecture. On the origin and development of the nervous system studied by the methods of experimental embryology. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 118:155, 1935.
- 481.- Hashimoto, K., y Lever, W. F. : Kaposi's sarcoma: histochemical and ultrastructural studies. *J. Invest. Dermat.* 43:539, 1964.
- 482.- Hashimoto, K., Browstein, M. H., Jakobiec, F. A. : Dermatofibrosarcoma protuberans: A tumor with perineural and endoneural cell features. *Arch. Dermat.* 110:874, 1974.
- 483.- Hashimoto, K., y Ohyama, H. : Cross banded filamentous aggregation in the human dermis. *J. Invest. Dermat.* 62:106, 1974.
- 484.- Hausner, R. J., Vargas-Cortes, F., y Alexander, R. W. : Dermatofibrosarcoma protuberans with lymph node involvement. A case report of simultaneous occurrence with an atypical fibroxanthoma of the skin. *Arch. Dermat.* 114:88, 1978.

- 485.- Haustein, U. F. : Malignes metastasierendes granularzellmyoblastom Abrikosow mit symptomatischer dermatomyositis. *Dermat. Monatsschr.* 160:318, 1974.
- 486.- Hay, E. : Organization and fine structure of epithelium and mesenchyme in developing chick embryo. En " Epithelial-mesenchymal interactions ". Editado por R. Fleismajer, y R. E. Billingham. Williams and Wilkins, Baltimore. p. 31, 1968.
- 487.- Hay, E., y Dodson, J. W. : Secretion of collagen by corneal epithelium. I. Morphology of the collagenous products produced by isolated epithelia grown on frozen killed lens. *J. Cell Biol.* 57:190, 1973.
- 488.- Hayata, T., y Sato, E. : Primary leiomyosarcoma arising in the trunk of the pulmonary artery. A case report and review of literature. *Acta Path. Jap.* 27:137, 1977.
- 489.- Hayes, D. L., McLeod, R. A., y Wiltsie, J. C. : Use of computed tomography in diagnosis of soft tissue tumors. *Mayo Clin. Proc.* 54:547, 1979.
- 490.- Hayward, A. F., Fickling, B. W., y Lucas, R. B. : An electron microscope study of a pigmented tumor of the jaw of infants. *Brit. J. Cancer* 23:702, 1969.
- 491.- Headington, J. T., Beals, T. F., Niederhuber, J. E. : Primary leiomyosarcoma of the skin: A reprot and critical appraisal. *J. Cut. Path.* 4:308, 1977.

- 492.- Helwig, E. B. : Atypical fibroxanthoma. En " Tumor seminar. Proceedings of 18th annual tumor seminar of San Antonio Society of Pathologists, 1961. " Texas J. Med. 59:664, 1963.
- 493.- Henderson, D. W., Raven, J. L., Pollard, J. A., y Walters, M.N.I. : Bone marrow metastases in disseminated alveolar rhabdomyosarcoma: A case report with electron microscopic findings. and review. Pathology 8:329, 1976.
- 494.- Henrichs, K. J., Wenisch, H. J. L., Hofmann, W., y Klein, F. : Leiomyosarcoma of the pulmonary artery. A light and electron microscopical study. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 383:207, 1979.
- 495.- Henry, K. : Electron microscopy in the non-Hodgkin's lymphomata. Brit. J. Cancer 31( Suppl. II ):73, 1975.
- 496.- Henschen, F. : L'endovascularite proliférante thrombopoïétique dans la lesion vasculaire local. Ann. Anat. Path. 9:113, 1932.
- 497.- Herman, G., y Rose, J. S. : Computed tomography in bone and soft tissue pathology of the extremities. J. Comp. Assist. Tomogr. 3: 58, 1979.
- 498.- Hernandez, F. J., y Fernandez, B, B, : Localized fibrous tumors of the pleura: A light and electron microscopic study. Cancer 34:1667, 1974.

- 499.- Herrero, A. : Tumor " retinal anlage " ( progonoma melanotico )  
de localizacion en fosa temporal. *Patologia ( Madrid )* 5:201,  
1972.
- 500.- Hess, A. : The fine structure and morphological organization of  
nonmyelinated nerve fibers. *Proc. Roy. Soc. Biol.* 144:496, 1956.
- 501.- Heyn, R. M. : The role of chemotherapy in the management of soft  
tissue sarcomas. *Cancer* 35:921, 1975.
- 502.- Hiasa, Y., Ohshima, M., Iwata, C., Murata, Y., Tanikaka, T.,  
Sakaki, T., Utsumi, S., Hyo, Y., y Hoshiya, T. : Ultrastructural  
studies on a carotid body tumor. *Acta Path. Jap.* 29:949, 1949.
- 503.- Hibbs, R. G., Burch, G. E., y Phillips, J. H. : The fine structure  
of the small blood vessels of normal human dermis and subcutis. *Am.  
Heart J.* 56:662, 1958.
- 504.- Highberger, J. H., Gross, J., y Schmitt, F. O. : The interaction  
of mucoprotein with soluble collagen: an electron microscopic stu-  
dy. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 37:282, 1951.
- 505.- Higinbotham, N. L., Phillips, R. F., Farr, H. W., y Hustu, H. O. :  
Chordoma. Thirty five year study at Memorial Hospital. *Cancer* 20:  
1841, 1967.
- 506.- Hillarp, N. : Enzymic systems involving adenosintriphosphates in  
the adrenaline and noradrenaline containing granules of the adre-  
nal medulla. *Acta Physiol. Scand.* 42:144, 1958.

- 507.- Hirano, A., Dembitzer, H. M., y Zimmerman, H. M. : Fenestrated blood vessels in neurilemmoma. *Lab. Invest.* 27:305, 1972.
- 508.- Hirschel, B. J., Gabbiani, G., Ryan, G. B., y Majno, G. : Fibroblasts of granulation tissue: immunofluorescent staining with antismooth muscle serum. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 138:466, 1971.
- 509.- Hoffman, E. : Uber das knollentreibende fibrosarkom ( Dermatofibrosarcoma protuberans ). *Dermat. Ztschr.* 43:1, 1925.
- 510.- Hoffman, G. J., y Carter, D. : Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses with melanin. *Arch. Path.* 95:22, 1973.
- 511.- Hollman, G., Hopfner, F., y Daum, R. : Beitrag zur klinik des hamangiopericytoms. *Lagennbecks Arch. Chir.* 330:128, 1971.
- 512.- Holstein, A. F., y Korner, F. : Light and electron microscopical analysis of cell types in human seminoma. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 363:97, 1974.
- 513.- Holtzer, H., Marshall, J. M., y Finck, H. : An analysis of myogenesis by the use of fluorescent antimyosin. *J. Cell Biol.* 3:705, 1957.
- 514.- Hopfner, C., Dufour, M., y Pluout, M. : Hemangioendotheliosarcome splénique avec erythrophagocytose et angiopathie thrombotique. Etude morphologique, optique et ultrastructurale. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 356:66, 1972.

- 515.- Horn, R. C., y Stout, A. P. : Granular cell myoblastoma. Surg. Gynecol. Obstet. 76:315, 1943.
- 516.- Horn, R. C. Jr., y Enterline, H. T. : Rhabdomyosarcoma. A clinicopathological study and classification of 39 cases. Cancer 11:81, 1958.
- 517.- Horoupian, D. S., Kerson, L. A., Saiontz, H., y Valsamis, M. : Paraganglioma of the cauda equina. Clinicopathologic and ultrastructural studies of an unusual case. Cancer 33:1337, 1974.
- 518.- Horvath, B. L., Caines, M., y Fisher, E. R. : The ultrastructure of rhabdomyosarcoma. Am. J. Clin. Path. 53:555, 1970.
- 519.- Hosoda, S., Susuki, H., Kawabe, Y., Watanabe, Y., e Isojima, C. : Embryonal rhabdomyosarcoma of the middle ear. Cancer 27:943, 1971.
- 520.- Hosoi, K. : Multiple neurofibromatosis ( von Recklinghausen disease ) with special reference to malignant transformation. Arch. Surg. 22:258, 1931.
- 521.- Hou-Jensen, K., Priori, E., y Dmochowski, L. : Studies on ultrastructure of Ewing's sarcoma of bone. Cancer 29:280, 1972.
- 522.- Hodgson, P., y Field, E. J. : Regeneration of muscle. En " The structure and function of muscle ". Second edition. Volume II Editado por G. H. Bourne. Academic Press, New York. p. 311, 1973.

- 523.- Hudson, A. W., y Winkelmann, R. K. : Atypical fibroxanthoma of the skin: A reappraisal of 19 cases in which the original diagnosis was spindle cell squamous carcinoma. *Cancer* 29:413, 1972.
- 524.- Hull, D. : The structure and function of brown adipose tissue. *Brit. Med. Bull.* 22:92, 1966.
- 525.- Hutter, R. V. P., Stewart, F. W., y Foote, F. W. Jr. : Fasciitis. A report of 70 cases with follow up proving the benignity of the lesion. *Cancer* 15:992, 1962.
- 526.- Hutter, R. V. P., Foote, F. W. Jr., Francis, K. C., y Sherman, R.C. : Primitive multipotential primary sarcoma of bone. *Cancer* 19:1, 1966.
- 527.- Huvos, A. G., y Higinbotham, N. L. : Primary fibrosarcoma of bone. A clinicopathological study of 130 patients. *Cancer* 35:837, 1975.
- 528.- Huxley, H. E. : Molecular basis of contraction in cross striated muscle. En " The structure and function of muscle " . Second edition. Volume I. Editado por G. H. Bourne. Academic Press, New York. p. 301, 1973.
- 529.- Hwang, W. J. : Ultrastructure of human foetal and neonatal hyaline cartilage. *J. Path.* 126:209, 1978.
- 530.- Imura, S., Tankaka, S., y Takase, B. : Intracytoplasmic segment long spacing collagen fibrils in chondrosarcoma. *J. Electron. Microsc.* 24:87, 1975.

- 531.- Inada, O., Yumoto, T., Furuse, K., y Tanaka, T. : Ultrastructural features of malignant fibrous histiocytoma of bone. *Acta Path. Jap.* 26:491, 1976.
- 532.- Ireland, D.C.R., y Soule, E. H.: Myxoma of somatic soft tissues. A report of 58 patients, 3 with multiple tumors and fibrous dysplasia of bone. *Mayo Clin. Proc.* 48:401, 1973.
- 533.- Iwasaki, H., Tsuneyoshi, H., y Enjoji, M. : Infantile digital fibromatosis: histopathological and electron microscopic study with a review of the literature. *Acta Path. Jap.* 24:717, 1974.
- 534.- Iyama, K. I., Ohzono, K., y Usuku, G. : Electron microscopical studies on the genesis of white adipocytes: differentiation of immature pericytes into adipocytes in transplanted preadipose tissue. *Virchows Arch. B Cell Path.* 31:143, 1979.
- 535.- Jacob, M., Christ, B., y Jacob, H. J. : The migration of myogenic cells from the somites into the leg region of avian embryos. *Anat. Embryol.* 157:291, 1979.
- 536.- Jacobs, D. S., Edwards, W. D., y Ye, R. C. : Metastasis atypical fibroxanthoma of skin. *Cancer* 35:457, 1975.
- 537.- Jacobsen, N. O., Jorgensen, F. J., y Thomsen, A. C. : An electron microscopic study of small arteries and arterioles in the normal human kidney. *Nephron* 3:17, 1966.

- 538.- Jacobson, S. A. : Polyhistioma. A malignant tumor of bone and extraskeletal tissues. *Cancer* 40:2116, 1977.
- 539.- Jaffe, H. L., Lichtenstein, L., y Sutro, C. J. : Pigmented villonodular synovitis, bursitis, and tenosynovitis: A discussion of the synovial and bursa equivalents of the tenosynovial lesion commonly denoted as xanthoma, xanthogranuloma, giant cell tumor, or myeoplaxoma, of the tendon sheath, with some consideration of this tendon sheath lesion itself. *Arch. Path.* 31:731, 1941.
- 540.- Jakobiec, F. A., y Tannebaum, M. : The ultrastructure of orbital fibrosarcoma. *Am. J. Ophthalmol.* 77:899, 1974.
- 541.- Jakobiec, F. A., Font, R. L., Tso, M. O. M., y Zimmerman, L. E. : Mesectodermal leiomyoma of the ciliary body: A tumor of presumed neural crest origin. *Cancer* 39:2102, 1977.
- 542.- Jakus, M. A. : Further observations on the fine structure of the cornea. *Invest. Ophthalmol.* 1:202, 1962.
- 543.- Janovski, N. A., y Paramanandhan, T. L. : Ovarian tumors. W. B. Saunders Co., Philadelphia. p. 92, 1973.
- 544.- Jarvi, O. H., y Saxen, E. : Elastofibroma dorsii. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 51:83, 1961.
- 545.- Jarvi, O. H., Saxen, A. E., Hopsu-Havu, V. K., Wartiovaara, J. J., y Vaissio, V. T. : Elastofibroma: a degenerative pseudotumor. *Cancer* 23:42, 1969.

- 546.- Johannessen, J. V. : Use of paraffin material for electron microscopy. En "Pathology Annual 1977"; Part 2. Editado por S. C. Sommers, y P. P. Rosen. Appleton Century Crofts, New York. p. 189, 1977.
- 547.- Johnson, S., Rundell, M., y Platt, W. : Leiomyosarcoma of the scrotum. A case report with electron microscopy. *Cancer* 41:1830, 1978.
- 548.- Johnson, W. W., Coburn, T. P., Pratt, C. B., Smith, J. W., Kumar, A. P. M., y Dahlin, D. C. : Ultrastructure of malignant histiocytoma arising in the acromion. *Hum. Path.* 9:199, 1979.
- 549.- Jones, P., y Williams, A. : A case of multicentric melanotic adamantinoma. *Brit. J. Surg.* 48:282, 1960.
- 550.- Jurand, A. : The development of notochord in chick embryos. *J. Embryol. Exp. Morph.* 10:602, 1962.
- 551.- Kadin, M. E., y Bensch, K. G. : On the origin of Ewing's tumor. *Cancer* 27:257, 1971.
- 552.- Kahn, L. B. : Retroperitoneal xanthogranuloma and xanthosarcoma. ( Malignant fibrous xanthoma ). *Cancer* 31:411, 1973.
- 553.- Kahn, L. B. : Esthesioneuroblastoma. A light and electron microscopic study. *Hum. Path.* 5:364, 1974.
- 554.- Kahn, L. B. : Vagal body tumor ( nonchromaffin paraganglioma, chemodectoma, and carotid body-like tumor ) with cervical node metastasis and familial association. Ultrastructural study and review. *Cancer* 38:2367, 1976.

- 555.- Kalderon, A. E., y Fethiere, W. : Fine structure of two liposarcomas. Lab. Invest. 28:60, 1973.
- 556.- Kannerstein, M., y Churg, J. : Peritoneal mesothelioma. Hum. Path. 8:83, 1977.
- 557.- Kapanci, Y., Assimakopoulos, A., Irle, C., Zwahlen, A., y Gabbiani, G. : " Contractile " interstitial cells in pulmonary alveolar septa: a possible regulator of ventilation - perfusion ratio ?. Ultrastructural, immunofluorescence, and in vitro studies. J. Cell Biol. 60:375, 1974.
- 558.- Kaposi, M. : Idiopathisches multiples pigmentsarkom der haut. Arch. Dermat. Syph. 4:265, 1872.
- 559.- Karcioğlu, Z., Someren, A., y Mathes, S. J. : Ectomesenchymoma. A malignant tumor of migratory neural crest ( ectomesenchyme ) remnants showing ganglionic, schwannian, melanocytic and rhabdomyoblastic differentiation. Cancer 39:2486, 1977.
- 560.- Karnauchow, P. N., y Magner, D. : The histogenesis of alveolar soft part sarcoma. J. Path. Bact. 86:169, 1963.
- 561.- Karnovsky, M. J. : A formaldehyde - glutaraldehyde fixative of high osmolarity for use in electron microscopy. J. Cell Biol. 27:137a, 1965.
- 562.- Karnovsky, M. J. , y Cotran, R. S. : The intercellular passage of exogenous peroxidase across endothelium and mesothelium. Anat. Rec. 154:365, 1966.

- 563.- Karnovsky, M. J. : The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. *J. Cell Biol.* 35:213, 1967.
- 564.- Kastendieck, H., Bocker, W., y Hüsselman, H. : Zur ultrastruktur und formalen pathogenese des embryonalen rhabdomyosarkoms. *Z. Krebsforsch.* 86:55, 1976.
- 565.- Katayama, I., Ceccacci, L., Valv, A. F., y Horne, E. O. : Histiocytic lymphoma with sclerosis arising from a nodular lymphoma with a special stromal reaction. *Cancer* 40:2203, 1977.
- 566.- Katenkamp, D., y Stiller, D. : Cellular composition of the so-called dermatofibroma.( histiocytoma cutis ). *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 367:325, 1975.
- 567.- Kauffman, S. L., y Stout, A. P. : Hemangiopericytoma in children. *Cancer* 13:695, 1960.
- 568.- Kawabe, Y., Kondo, T., y Hosada, S. : Two cases of leiomyosarcoma of the maxillary sinus. *Arch. Otolaryngol.* 90:492, 1969.
- 569.- Kawamura, J., y Kamijyo, Y. : Tubular bodies of human endothelial cells in an extracellular location. *Acta Neuropath.* 34:77, 1976.
- 570.- Kay, D. H. : Techniques for electron microscopy. Second edition. F. A. Davis Co., Philadelphia. 1965.
- 571.- Kay, S., y Still, W. J. S. : A comparative electron microscopic study of a leiomyosarcoma and bizarre leiomyoma ( leiomyoblastoma ) of the stomach. *Am. J. Clin. Path.* 52:403, 1969.

- 572.- Kay, S., Gerszten, E., y Dennison, S. M. : Light and electron microscopic study of a rhabdomyoma arising in the floor of the mouth. *Cancer* 23:708, 1969.
- 573.- Kay, S., y Silverberg, S. G. : Ultrastructural studies of a malignant fibrous mesothelioma of the pleura. *Arch. Path.* 92:449, 1971.
- 574.- Kay, S., y Schatzki, P. F. : Ultrastructural observations of a chordoma arising in the clivus. *Hum. Path.* 3:403, 1972.
- 575.- Kay, S. : Hyperplasia and neoplasia of the adrenal gland. En " *Pathology Annual 1976* ". Editado por S. C. Sommers. Appleton Century Crofts, New York. p. 103, 1976.
- 576.- Kaye, G.I., y Pappas, G. D. : Studies on the cornea. I. The fine structure of the rabbit cornea and the uptake and transport of colloidal particles by the cornea in vivo. *J. Cell Biol.* 12:457, 1962.
- 577.- Kaye, G. I., Lane, N., y Pascal, R. R. : Colonic pericryptal fibroblast sheath: replication, migration, and cytodifferentiation of a mesenchymal cell system in adult tissue. II. Fine structural aspects of normal rabbit and human colon. *Gastroenterology* 54:852, 1968.
- 578.- Kayserling, E. : ultrastructure of non-Hodgkin's lymphomas. En " *Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease* ". Editado por K. Lennert. Springer Verlag, Berlin. p. 471, 1978.

- 579.- Keele, C. A., Neil, E., y Jepson, J. B. : Samson Wright: Fisiología aplicada. Quinta edición. Editorial Marin S. A., Barcelona. 1965.
- 580.- Kelly, R. E., y Rice, R. V. : Localization of myosin filaments in smooth muscle. *J. Cell Biol.* 37:105, 1968.
- 581.- Kelly, R. E., y Rice, R. V. : Ultrastructural studies on the contractile mechanism of smooth muscle. *J. Cell Biol.* 42:683, 1969.
- 582.- Kempson, R. L., y McGavran, M. H. : Atypical fibroxanthoma of the skin. *Cancer* 17:1463, 1964.
- 583.- Kempson, R. L., y Kyriakos, M. : Fibroxanthosarcoma of the soft tissues. A type of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 29:961, 1972.
- 584.- Kermarec, J., y Varini, J. P. : Etude microscopique et ultrastructurale d' une tumeur de Stewart-Treves. *Arch. Anat. Path.* 23:193, 1975.
- 585.- Kermarec, J. : Tumeurs mélaniques bénignes méningées. Etudes anatomo-clinique et ultrastructurale de deux cas localisés a la dure mere. *Arch. Anat. Cytol. Path.* 25:17, 1977.
- 586.- Kern, W. H. : Proliferative myositis. A pseudosarcomatous reaction to injury. *Arch. Path.* 69:209, 1960.

- 587.- Kimura, K., Koizumi, F., Kihara, I., y Kitamura, S. : Fibrous long spacing type collagen fibrils in the glomerulus of experimental amyloidosis in rabbit. *Lab. Invest.* 32:279, 1976.
- 588.- Kimura, M., Kamata, Y., Matsumoto, K., y Takaya, H. : Electron microscopical study on the tumor of von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Acta Path. Jap.* 24:79, 1974.
- 589.- Kindblom, L. G., Angervall, L., Stener, B., y Wickbom, I. : Intermuscular and intramuscular lipomas and hibernomas: A clinical, roentgenologic, histologic, and prognostic study of 46 cases. *Cancer* 33:754, 1974.
- 590.- Kindblom, L. G., Stener, B., y Angervall, L. : Intramuscular myxoma. *Cancer* 34:1737, 1974.
- 591.- Kindblom, L. G., Angervall, L., y Svendsen, P. : Liposarcoma. A clinicopathologic, radiographic and prognostic study. *Acta Path. Microbiol. Scand. Section A Suppl.* 253:1, 1975.
- 592.- Kindblom, L. G., y Angervall, L. : Histochemical characterization of mucosubstances in bone and soft tissue tumors. *Cancer* 36:985, 1975.
- 593.- Kindblom, L. G., y Save-Soderbergh, J. : The ultrastructure of liposarcoma. A study of 10 cases. *Acta Path. Microbiol. Scand. Section A* 87:109, 1979.

- 594.- Kindblom, L. G., Merck, C., y Angervall, L. : The ultrastructure of myxofibrosarcoma. A study of 11 cases. *Virchows Arch. A. Path. Anat. Histo1.* 381:121, 1979.
- 595.- King, E. S. J. : Tissue differentiation in malignant synovial tumors. *J. Bone Joint Surg. B* 34:97, 1952.
- 596.- Kinnier-Wilson, L. M., y Draper, G. J. : Neuroblastoma, its natural history. A study of 487 cases. *Brit. Med. J.* 3:301, 1974.
- 597.- Kissane, J. M. : Pathology of infancy and childhood. Second edition. C. V. Mosby, St. Louis. p. 770, 1975.
- 598.- Kitano, M., Iwasaki, H., y enjoji, M. : Proliferative fasciitis. A variant of nodular fasciitis. *Acta Path. Jap.* 27:485, 1977.
- 599.- Kitano, M., Enjoji, M., e Iwasaki, H. : Spindle cell lipoma. A clinicopathologic analysis of twelve cases. *Acta Path. Jap.* 29: 891, 1979.
- 600.- Kitano, Y., Horiki, M., Aori, T., y Sagami, S. : Two cases of juvenile hyaline fibromatosis. *Arch. Dermat.* 106:833, 1972.
- 601.- Klein, W., y Huth, F. : The ultrastructure of malignant synovioma. *Beitr. Path.* 153:194, 1974.
- 602.- Kleinstiver, B. J., y Rodriguez, H. A. : Nodular fasciitis. A study of forty five cases and review of the literature. *J. Bone Joint Surg. A* 50:1204, 1968.

- 603.- Klemperer, P., y Rabin, C. B. : Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. Arch. Path. 11:385, 1931.
- 604.- Klemperer, P. : Myoblastoma of striated muscle. Am. J. Cancer 20: 324, 1934.
- 605.- Klemperer, S. : The exfoliative cytology of diffuse pleural mesothelioma. Cancer 15:691, 1962.
- 606.- Klima, M., y Gyorkey, F. : Benign pleural lesions and malignant mesothelioma. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 376:181, 1977.
- 607.- Klug, H., y Gunther, W. : Ultrastructural differences in human malignant melanomata. An electron microscopic study. Brit. J. Dermat. 86:395, 1972.
- 608.- Knapp, W. A., y Ruebner, B. H. : Electron microscopy of an hepatic ganglioneuroblastoma with special reference to long spacing collagen and to portal hypertension. Beitr. Path. 157:200, 1976.
- 609.- Knowles, D. M., y Jakobiec, F. A. : Rhabdomyoma of the orbit. Am. J. Ophthalmol. 80:1011, 1975.
- 610.- Koestner, A., Swenberg, J. A., y Wechsler, W. : Transplacental production with ethylnitrosourea of neoplasm of the nervous system in Sprague-Daley rats. Am. J. Path. 63:37, 1971.
- 611.- Kojimahara, M. : Filaments and rod shaped tubulated bodies in the endothelia of anterior cerebral arteries in young rats. Cell Tissue Res. 182:505, 1977.

- 612.- Konwaler, B. E., Keasbey, L., y Kaplan, L. : Subcutaneous pseudo-sarcomatous fibromatosis ( fasciitis ). Am. J. Clin. Path. 25:241, 1955.
- 613.- Koppersmith, D. L., Powers, J. M., y Henningar, G. R. : Angiomatoid neuroblastoma with cytoplasmic glycogen. A case report and histogenetic considerations. Cancer 45:553, 1980.
- 614.- Korenyi-Both, A., Lapiš, K., y Gallai, M. : Uber die feinstruktur des undifferenzierten, adulten, pleomorphen rhabdomyosarkoms. Beitr. Path. Anat. 138:96, 1968.
- 615.- Korn, D., Bensch, K., Liebow, A. A., y Castleman, B. : Multiple minute pulmonary tumors resembling chemodectomas. Am. J. Path. 37:641, 1960.
- 616.- Koudstaal, J., Oldhoff, P., Panders, A. K., y Hardonk, M. J. : Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Cancer 22:151, 1968.
- 617.- Kouri, J., y Ancheta, O. : Transformation of macrophages into fibroblasts. Exp. Cell Res. 71:168, 1972.
- 618.- Kreutner, A., Smith, R. M., y Trefny, F. A. : Intravascular papillary endothelial hyperplasia. Light and electron microscopic observations of a case. Cancer 42:2304, 1978.
- 619.- Kroll, A. J., Kuwabwra, T., y Howard, G. M. : Electron microscopy of rhabdomyosarcoma of the orbit. A study of two cases. Invest. Ophthalmol. 2:523, 1963.

- 620.- Kroll, A. J. : Fine structural classification of orbital rhabdomyosarcoma. *Invest. Ophthalmol.* 6:521, 1967.
- 621.- Krompecher, E. : Zur histogenese und morphologie der adamantinome und sonstiger kiefergeschwulste. *Beitr. Anat.* 64:165, 1918.
- 622.- Krummerman, M. S., y Stingle, W. : Synchronous malignant glandular schwannomas in congenital neurofibromatosis. *Cancer* 41:2444, 1978.
- 623.- Kubo, T. : Clear cell sarcoma of patellar tendon studied by electron microscopy. *Cancer* 24:948, 1969.
- 624.- Kubo, T. : A note on fine structure of synovial sarcoma. *Acta Path. Jap.* 24:163, 1974.
- 625.- Kuhn, C., y Rosai, J. : Tumors arising from pericytes: Ultrastructure and organ culture of a case. *Arch. Path.* 88:653, 1969.
- 626.- Kuo, T. T., Sayers, C. P., y Rosai, J. : Masson's "vegetant intravascular hemangioendothelioma" : a lesion often mistaken for angiosarcoma. *Cancer* 38:1227, 1976.
- 627.- Kurman, R. J., y Norris, H. J. : Mesenchymal tumors of the uterus. VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear cell leiomyoma. A clinical and pathologic analysis of 26 cases. *Cancer* 37:1853, 1976.
- 628.- Kyriakos, M., y Kempson, R. L. : Inflammatory fibrous histiocytoma: an aggressive and lethal lesion. *Cancer* 37:1584, 1976.

- 629.- Lack, E. E., Cubilla, A. L., y Woodruff, J. M. : Paraganglioma of the head and neck region. A pathologic study of tumors from 71 patients. *Hum. Path.* 10:191, 1979.
- 630.- Laffargue, P., Pinet, F., y Le Go, R. : Syndrome de Stewart- Treves. *Presse Med.* 68:1506, 1960.
- 631.- Lafuente, M. D., Navas-Palacios, J. J., Bonilla, F. A., Potenciano, J., Tutor, A., y Rubiñ, C. : Linfadenopatía angioimmunoblástica. Aportación de un caso con microscopía electrónica. *Med. Clin.* 74:411, 1980.
- 632.- Lagace, R., y Delage, C. : Ultrastructure d'un chordome sacré. *Ann. Anat. Path.* 20:479, 1975.
- 633.- Lagacé, R., Simon, J., y Seemayer, T. A. : Myxoid liposarcoma. An electron microscopic study: biological and histogenetic considerations. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histo1.* 384:159, 1979.
- 634.- Lana-Peixoto, M. A., Lagos, J., y Silbert, S. W. : Primary pigmented carcinoma of the choroid plexus. A light and electron microscopic study. *J. Neurosurg.* 47:442, 1977.
- 635.- Langness, V., y Underfriend, S. : Collagen biosynthesis in nonfibroblastic cell lines. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71:50, 1974.
- 636.- Laskowski, J. : Sarcoma aponeuroticum. *Nowotwory* 11:61, 1961.

- 637.- Laskowski, J. : Parachordoma: International Cancer Congress ( Abstract ). 8:262, 1962.
- 638.- Lattes, R. : Nonchromaffin paraganglioma of ganglion nodosum, carotid body and aortic arch bodies. Cancer 3:667, 1950.
- 639.- Lavin, P., Hajdu, S. I., y Foote, F. W. : Gastric and extragastric leiomyoblastomas. Clinicopathological study of 44 cases. Cancer 29:305, 1972.
- 640.- Lazarides, E. : Tropomyosin antibody: The specific localization of tropomyosin in non muscle cells. J. Cell Biol. 65:549, 1975.
- 641.- Lazarides, E. : Actin, alpha actinin and tropomyosin interaction in the structural organization of actin filaments in non muscle cells. J. Cell Biol. 68:202, 1976.
- 642.- Lazarides, E., y Hubbard, B. D. : Immunological characterization of the subunit of the 100 Å filaments from muscle cells. Proc. Nat. Acad. Sci. 73:4344, 1976.
- 643.- Lazarides, E. : The distribution of desmin ( 100 Å ) filaments in primary cultures of embryonic chick cardiac cells. Exp. Cell Res. 112:265, 1978.
- 644.- Lazarides, E., y Balzer, D. R. : Specificity of desmin to avian and mammalian muscle cells. Cell 14:429, 1978.

- 645.- Lazarus, S. S., y Trombetta, L. D. : Ultrastructural identification of a benign perineurial cell tumor. *Cancer* 41:1823, 1978.
- 646.- Leak, L. V., y Burke, J. F. : Fine structure of the lymphatic capillary and the adjoining connective tissue arrea. *Am. J. Anat.* 118:785, 1966.
- 647.- Leak, L. V., Caulfield, J. B., Burke, J. F., y McKhan, C. I. : Electron microscopic studies on a human fibromyxosarcoma. *Cancer Res.* 27:261, 1967.
- 648.- Leak, L. V. : Lymphatic capillaries in tail fin of amphibian larvae: An electron microscopic study. *J. Morphol.* 125:419, 1968.
- 649.- Le Beux, Y. J., y Villemot, J. : Actin-like filaments in brain pericytes as demonstrated by HMM labeling. *Anat. Rec.* 187:635, 1977.
- 650.- Le Beux, Y. J., y Villemot, J. : Actin-like filaments in the endothelial cells of the adult rat brain capillaries. *Exp. Neurol.* 58:446, 1978.
- 651.- Le Beux, Y. J., y Villemot, J. : Actin- and myosin-like filaments in rat brain pericytes. *Anat. Rec.* 190:811, 1978.
- 652.- Leclerc, J. P., Le Charpentier, Y., Brocheriou, C., Kujas, M., Auriol, M., y Chomette, G. : A propos de deux cas de sarcome alvéolaire. *Ann. Anat. Path.* 24:185, 1979.

- 653.- Leeson, T. S., y Leeson, C. R. : Observations on the histochemistry and fine structure of the notochord in chick embryos. J. Anat. 92:278, 1958.
- 654.- Legrand, M., Pariente, R., André, J., Chrétien, J., y Brouet, G. : Ultrastructure de la plèvre pariétale humaine. Presse Med. 79: 2515, 1971.
- 655.- Legrand, M., y Pariente, R. : Ultrastructural study of pleural fluid in mesothelioma. Thorax 29:164, 1974.
- 656.- Legrand, M., y Pariente, R. : Etude au microscope électronique de 18 mésothéliomes pleuraux. Pathol. Biol. 22:409, 1974.
- 657.- Lehto, V. P., y Virtanen, I. : Intermediate ( 10 nm. ) filaments in human malignant mesothelioma. Virchows Arch. B Cell Path. 28: 229, 1978.
- 658.- Leifer, C., Miller, A. S., Putong, P. B., y Min, B. H. : Spindle cell carcinoma of the oral mucosa. A light and electron microscopic study of apparent sarcomatous metastasis to cervical lymph nodes. Cancer 34:597, 1974.
- 659.- Leone, P. G., y Taylor, H. B. : Ultrastructure of a benign polypoid rhabdomyoma of the vagina. Cancer 31:1414, 1973.
- 660.- Lerman, R. L., Kaplan, E. S., y Daman, L. : Ganglioneuroma-paraganglioma of the intradural filum terminale. J. Neurosurg. 36: 652, 1972.

- 661.- Leroux, R., y Delarue, I. : Sur trois cas de tumeurs á cellules granuleuses de la cavité buccale. Bull. Assoc. Franc. Cancer 28: 427, 1939.
- 662.- Levine, G. D. : Hibernoma. An electron microscopic study. Hum. Path. 3:351, 1972.
- 663.- Levine, G. D. : Primary thymic seminoma. A neoplasm ultrastructurally similar to testicular seminoma and distinct from epithelial thymoma. Cancer 31:729, 1973.
- 664.- Levine, G. D., y Dorfmann, R. F. : Nodular lymphoma; An ultrastructural study of its relationship to germinal centers and a correlation of light and electron microscopic findings. Cancer 35: 148, 1975.
- 665.- Lichtenstein, L. : Bone tumors. C. V. Mosby, St. Louis. 1959.
- 666.- Lichtenstein, L., y Bernstein, D. : Unusual benign and malignant chondroid tumors of bone. A survey of some mesenchymal cartilage tumors and malignant condroblastic tumors including a few multicentric ones, as well as many atypical benign chondroblastomas and chondromyxoid fibromas. Cancer 12:1142, 1959.
- 667.- Lichtenstein, L., y Goldman, R. L. : Cartilage tumors in soft tissues, particularly in the hand and foot. Cancer 17:1203, 1964.
- 668.- Lichtiger, B., Mackay, B., y Tessmer, L. F. : Spindle cell variant of squamous carcinoma. A light and electron microscopic study of 13 cases. Cancer 26:1311, 1970.

- 669.- Liem, R. K. H., Yen, S. H., Salomon, G. D., y Shelanski, M. L. :  
Intermediate filaments in nervous tissues. *J. Cell Biol.* 79:637,  
1978.
- 670.- Limas, C., y Tio, F. O. : Meningeal melanocytoma ( " Melanotic  
meningioma " ). Its melanocytic origin as revealed by electron  
microscopy. *Cancer* 30:1286, 1972.
- 671.- Lin, J. J., y Lin, F. : Two entities in angioliipoma. A study of 459  
cases of lipoma with review of literature on infiltrating angioli-  
poma. *Cancer* 34:720, 1974.
- 672.- Linares, J., Alonso, J., Varela, J., Urdiales, M., y Diaz-Flores, L.:  
Estructura y origen del mioblastoma de celulas granulosas. *Morf.*  
*Norm. Pat. B* 1:1, 1977.
- 673.- Linck, G., y Porte, A. : B-cells of the synovial membrane. I. A com-  
parative ultrastructural study in some mammals. *Cell Tissue Res.*  
187:251, 1978.
- 674.- Linck, G., y Porte, A. : B-cells of the synovial membrane. II. Diffe-  
rentiation during development of the synovial cavity in the mouse.  
*Cell Tissue Res.* 195:251, 1978.
- 675.- Lindahl, F. : Malignant melanotic progonoma. One case. *Acta Path.*  
*Microbiol. Scand. Section A* 78:532, 1970.
- 676.- Linscheid, R. L., Soule, E. H., y Henderson, E. D. : Pleomorphic  
rhabdomyosarcomata of the extremities and girdles. *J. Bone Joint*  
*Surg. A* 47:715, 1965.

- 677.- Listgarten, M. A. : Intracellular collagen fibrils in the periodontal ligament of the mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit. J. Period. Res. 8:335, 1973.
- 678.- Llombart, A., Peydro, A., Lopez, A., y Zuzuarregui, C. : Sur les sarcomes reticulaires de la moelle osseuse type Ewing. Etude optique, histochemique et electronique de deux cas. Ann. Anat. Path. 15:431, 1970.
- 679.- Llombart, A., y Blache, R. : Uber die morphologie und ultrastruktur des Ewing-tumors. Verh. Dtsch. Ges. Path. 58:459, 1974.
- 680.- Llombart, A., Blache, R., y Peydro, A. : Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's sarcoma: typical and atypical forms. Cancer 41:1362, 1978.
- 681.- Loizaga, J. M. : Leiomyosarcoma primario de hueso. Informe de un caso. Patologia ( Madrid ) 9:247, 1976.
- 682.- Loizaga, J. M. , y Segura, D. I. : El compartimento extracelular en los neurilemomas. Morf. Norm. Pat. B 2:135, 1978.
- 683.- Lombardi, L., Pilotti, S., Carbone, A., y Rilke, F. : The ultrastructure of malignant fibrous histiocytoma ( case report ). Tumori 63: 387, 1977.
- 684.- Lothe, F. : Kaposi's sarcoma in Uganda africans. Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl. 161:1, 1963.

- 685.- Lucht, U. : Osteoclasts and their relationship to bone as studied by electron microscopy. *Z. Zellforsch.* 135:211, 1972.
- 686.- Luft, J. H. : Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 9:409, 1961.
- 687.- Luna, M. A., y Valenzuela-Tamariz, J. : Germ cell tumors of the mediastinum, postmortem findings. *Am. J. Clin. Path.* 65:450, 1976.
- 688.- Luna, S., y Ortuño, G. : Sarcoma de células claras de Enzinger. Estudio de tres casos. *Patología ( Madrid )* 6:207, 1973.
- 689.- Lurie, H. I. : Congenital melanocarcinoma, melanotic adamantinoma, retinal anlage tumor, progonoma, and pigmented epulis of infancy. Summary and review of the literature and report of the first case in the adult. *Cancer* 14:1090, 1961.
- 690.- Luse, S. A. : Electron microscopic studies of brain tumors. *Neurology* 10:881, 1960.
- 691.- Luse, S. A. : A synovial sarcoma studied by electron microscopy. *Cancer* 13:312, 1960.
- 692.- Luse, S. A., Zopf, D., y Cox, J. W. : An electron microscopic study of in vitro and in vivo long spacing collagen. *Anat. Rec.* 145:254, 1963.
- 693.- Luse, S. A., y Hutton, R. : An electron microscopic study of the fate of collagen in the postpartum rat uterus. *Anat. Rec.* 148:308, 1964.

- 694.- Luse, S. A., y Spjut, H. J. : An electron microscopic study of a solitary pleural mesothelioma. *Cancer* 17:1546, 1964.
- 695.- Luse, S. A. : Synaptic structures occurring in a neuroblastoma. *Arch. Neurol.* 11:185, 1964.
- 696.- Luton, J. P., Thiebolt, Ph., y Bricaire, H. : Association syndrome de Cushing-phéochromocytome. *Nouv. Presse Med.* 6:4053, 1977.
- 697.- Lynn, J. A., Martin, J. H., Carson, F. L., Willis, J. M., y Faunce, J. C. : The " routine electron microscopy unit in the department of pathology. *Norelco Reporter* 15:79, 1968.
- 698.- MacAdam, R. I. : The fine structure of a human carotid body tumor. *J. Path.* 99:101, 1969.
- 699.- Mackay, B., Elliot, G. B., y MacDougall, J. A. : Granular cell myoblastoma of the cystic duct: report of a case with electron microscopic study. *Canad. J. Surg.* 11:44, 1968.
- 700.- Mackay, B., Bennington, J. L., y Skoglund, R. W. : The adenomatoid tumor: fine structural evidence for a mesothelial origin. *Cancer* 27:109, 1971.
- 701.- Mackay, B., Luna, M. A., Y Butler, J. J. : Adult neuroblastoma. Electron microscopic observations in nine cases. *Cancer* 37:134, 1976.
- 702.- MacMahon, H. E. : The pathology of malignancy. En " *Cancer* ". Fourth edition. The American Cancer Society, Philadelphia. p.15, 1968.

- 703.- Magner, D., y McDonald, A. D. : Malignant mesothelial tumors: histological types and asbestos exposure. *New Engl. J. Med.* 287:570, 1972.
- 704.- Mágori, A., y Szeguari, M. : Rezidivierender und metastasieren der Abrikossoff - tumor der vulva. *Zentralbl. Allg. Path.* 117:265, 1973.
- 705.- Mahoney, E. M., y Harrison, J. H. : Malignant pheochromocytoma. Clinical course and treatment. *J. Urol.* 118:225, 1977.
- 706.- Mahoney, J. P., y Alexander, R. W. : Ewing's sarcoma. A light and electron microscopic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Path.* 2:283, 1978.
- 707.- Mahoney, J. P., Ballinger, W. E., y Alexander, R. W. : So-called " Extraskeletal Ewing's sarcoma ". A case report with ultrastructural analysis. *Am. J. Clin. Path.* 70:926, 1978.
- 708.- Majno, G. : Ultrastructure of vascular membranes. En " Handbook of Physiology. Circulation ". Editado por W. F. Hamilton, y P. Dow. American Physiological Society, Washington, D.C. . 3:2293, 1965.
- 709.- Majno, G., Shea, S. M., y Leventhal, M. : Endothelial contraction induced by histamine type mediators. An electron microscopic study. *J. Cell Biol.* 42:647, 1969.
- 710.- Majno, G., Gabbiani, G., Hirschel, B. J., Ryan, G. B., y Statkov, P. R. : Contraction of granulation tissue in vitro: similarity with smooth muscle. *Science* 173:548, 1971.

- 711.- Majno, G.: The story of the myofibroblasts. Am. J. Surg. Path. 3:535, 1979.
- 712.- Makishima, K., Iwasaki, H., y Horie, A. : Alveolar rhabdomyosarcoma of the ethmoid sinus. Laryngoscope 85:400, 1975.
- 713.- Mallory, F. B. : The principles of Pathologic Histology. W. B. Saunders, Philadelphia. 1914.
- 714.- Mandalenakis, N. : Chondrosarcome mesenchymateux. Etude histologique et ultrastructurale. Ann. Anat. Path. 19:175, 1974.
- 715.- Mandybur, T. I. : Melanotic nerve sheath tumors. J. Neurosurg. 41: 187, 1974.
- 716.- Marcus, J. B., y Lynn, J. A. : Ultrastructural comparison of an adenomatoid tumor, lymphangioma and mesothelioma. Cancer 25:171, 1970.
- 717.- Markesbery, W. R., Duffy, P. E., y Lowen, D. E. : Granular cell tumors of the central nervous system. J. Neuropath. Exp. Neurol. 32:92, 1973.
- 718.- Martel, W., y Abell, M. R. : Radiologic evaluation of soft tissue tumors. A retrospective study. Cancer 32:352, 1973.
- 719.- Martin, E., y Vilain, R. : Discussion anatomique sur un cas de syndrome de Stewart et Treves. Arch. Anat. Path. 8:246, 1960.

- 720.- Martin, H. E., y Stewart, F. W. : Spindle cell epidermoid carcinoma. Am. J. Cancer 24:273, 1935.
- 721.- Martin, H. E., y Foote, F. W. : A third case of so-called retinal anlage tumor. Cancer 4:86, 1951.
- 722.- Martin, J. I., Bazin, P., Feroldi, J., y Cabanne, F. : Tumeurs myoïdes intramurales de l'estomac. Considerations microscopiques a propos de 6 cas. Ann. Anat. Path. 5:484, 1960.
- 723.- Martin, R. G., Butler, J. J., y Albores-Saavedra, S. : Soft tissue tumors; surgical treatment and results. En " Tumors of bone and soft tissue ". Year Book Medical Publishers, Chicago. p. 333, 1965.
- 724.- Martin, R. I., Melnick, P. J., Warner, N. E., Terry, R., Bullock, W. K., y Schwin, C. P. : Chordoid sarcoma. Am. J. Clin. Path. 59: 623, 1973.
- 725.- Martinez Palomo, A. : Intercellular junctions in normal and malignant cells. En " Pathobiology Annual 1972 ". Editado por H. L. Joachim. Appleton Century Crofts, New York. p. 261, 1972.
- 726.- Martinez Peñuela, J. M., Anton, M. A. L., Herrero, R. T., y Erice, J. G. : The ultrastructure of Kaposi's sarcoma. Arch. Ital. Patol. Clin. Tumori 13:79, 1976.
- 727.- Martinez Peñuela, J. M., Larrinaga, B., Martinez Peñuela, G., y Razquin, J. : Fibromatosis mesenterica ( " Mesenteritis esclerosante " ). Estudio ultraestructural. Patologia ( Madrid ) 11:21, 1978.

- 728.- Martini, N., Golbey, R. B., Hajdu, S. I., Whitmore, W. F., Beattie, E. J. : Primary mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 33:763, 1974.
- 729.- Massarelli, G., Tanda, F., y Salis, B. : Synovial sarcoma of the soft palate: report of a case. *Hum. Path.* 9:341, 1978.
- 730.- Masson, J. K., y Soule, E. H. : Embryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck. Report on eighty eight cases. *Am. J. Surg.* 110:585, 1965.
- 731.- Masson, P. : Hémangioendothéliome végétant intravasculaire. *Bull. Soc. Anat. ( Paris )* 93:517, 1923.
- 732.- Masson, P. : Experimental and spontaneous schwannomas. *Am. J. Path.* 8:367, 1932.
- 733.- Masson, P., Riopelle, J. L., y Simard, L. C. : Le mésothéliome benin de la sphere genital. *Rev. Canad. Biol.* 1:720, 1942.
- 734.- Masson, P. : Tumeurs humaines: Histologie, diagnostics et techniques. Deuxieme edition. Librairie Maloine, Paris. 1956.
- 735.- Master, S. P., Taylor, J. F., Kyalwazi, S. K., y Ziegler, J. : Immunological studies in Kaposi's sarcoma in Uganda. *Brit. Med. J.* 1:600, 1970.
- 736.- Matsuda, H., y Sugiura, S. : Ultrastructure of " tubular body " in the endothelial cells of the ocular blood vessels. *Invest. Ophthalmol.* 9:919, 1970.

- 737.- Matthews, J. L., Martin, J. H., y Race, G. J. : Giant cell centrioles. *Science* 155:1423, 1967.
- 738.- Matthews, M. A. : An electron microscopic study of the relationship between axon diameter and the initiation of myelin production in the peripheral nervous system. *Anat. Rec.* 161:337, 1968.
- 739.- Matz, L. R., Papadimitriou, J. M., Cabrol, J. R., Barr, A. L., Dawkins, R. L., Jackson, J. M., Herrmann, R. P., y Armstrong, B.K.: Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. *Cancer* 40: 2152, 1977.
- 740.- Maurer, H. M., Moon, T., Donaldson, H., Fernandez, C., Gehan, E. A., Hammond, D., Hays, D. M., Lawrence, W., y Newton, W. :The intergroup rhabdomyosarcoma study. A preliminary report. *Cancer*:2015, 1977.
- 741.- Maurer, H. M. : Rhabdomyosarcoma. *Ped. Ann.* 8:1, 1979.
- 742.- Mauro, A. : Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 9:493, 1961.
- 743.- Mayer, M., Bailly, C., Rudigoz, R. C., Blondet, R., Bobin, J. Y., Noel, P., y Fontaniere, B. : Deux observations de syndrome de Stewart - Treves. *Lyon Chirurg.* 73:85, 1977.
- 744.- Maxymow, A. : Bindegewebe und blutbildende gewebe. En " *Handbuch der mikroskopischen anatomie des menschen* ". Editado por W. von Mollendorf. Springer, Berlin. p. 232, 1927.

- 745.- Maxymow, A. : Cultures of blood leukocytes; from lymphocyte and monocyte to connective tissue. Arch. Exp. Zellforsch. 5:169, 1928.
- 746.- McCloskey, J. J., Parker, J. C., Brooks, W. H., y Blacker, H. M. : Melanin as a component of cerebral gliomas. The melanotic cerebral ependymoma. Cancer 37:2373, 1976.
- 747.- McDonald, A. D., Harper, A., y El Attar, O. A. : Epidemiology of primary malignant mesothelial tumors in Canada. Cancer 26:914, 1970.
- 748.- McDonald, A. D., Magner, D., y Eyssen, G. : Primary malignant mesothelial tumors in Canada. 1960-1968. Cancer 31:869, 1973.
- 749.- McDonald, A. M., y White, M. : Pigmented congenital epulides of neuroepithelial origin. The description of a further case with succesful excision and survival. Brit. J. Surg. 41:610, 1954.
- 750.- McEwen, J., Finlayson, A., y Mair, A. : Mesothelioma in Scotland. Brit. Med. J. 4:575, 1970.
- 751.- McGregor, D. H., y Liu, P. I. : Cutaneous leiomyosarcoma of 30 years' duration. Electron microscopy and tissue culture ultrastructural findings. Lab. Invest. 32:451, 1975.
- 752.- Mckenzie, A. W., Innes, F. L., Rack, J. M., Breathnach, A. S., y Gross, M. : Digital fibrous swellings in children. Brit. J. Dermat. 83:446, 1970.

- 753.- McKenzie, D. H. : Synovial sarcoma. A review of 58 cases. *Cancer* 19:169, 1966.
- 754.- McKenzie, D. H. : Two types of soft tissue sarcomas of uncertain histogenesis. *Brit. J. Cancer* 25:458, 1971.
- 755.- McKenzie, D. H. : Miscellaneous soft tissue sarcomas. En "Recent advances in Pathology". Number Nine. Editado por C. V. Harrison, y K. Weinbren. Churchill Livingstone, Edinburgh. p. 183, 1975.
- 756.- McKenzie, D. H. : Clear cell sarcoma of tendons and aponeurosis with melanin production. *J. Path.* 114:231, 1974.
- 757.- McMaster, M. J., Soule, E. H., e Ivins, J. C. : Hemangiopericytoma. A clinicopathologic study and long term follow up of 60 patients. *Cancer* 36:2232, 1975.
- 758.- McNeer, G. P., Cantin, J., Chu, F., y Nickson, J. J. : Effectiveness of radiation therapy in the management of the soft somatic tissues. *Cancer* 22:391, 1968.
- 759.- McNutt, N. S., y Weinstein, R. S. : The ultrastructure of the nexus. A correlated thin-section and freeze-cleave study. *J. Cell Biol.* 47:666, 1970.
- 760.- Meares, E. M., y Briggs, E. M. : Occult seminoma of the testis masquerading a primary extragonadal germinal neoplasm. *Cancer* 30:301, 1972.

- 761.- Mehio, A. R., y Ferenczy, A. : Extraskeletal myxoid chondrosarcoma with chondroid features ( Chordoid sarcoma ). Am. J. Clin. Path. 70:700, 1978.
- 762.- Mehregan, A. H., Nabai, H., y Matthews, J. E. : Recurring digital fibrous tumor of childhood. Arch. Dermat. 106:375, 1972.
- 763.- Mennemeyer, R., y Smith, M. : Multicystic peritoneal mesothelioma. A report with electron microscopy of a case mimicking intra-abdominal cystic hygroma ( lymphangioma ). Cancer 44:692, 1979.
- 764.- Menemeyer, R., Hammar, S. P., Tytus, J. S., Hallman. K. O., Rasis, J. E., y Bockus, D. : Melanotic schwannoma. Clinical and ultrastructural study of three cases with evidence of intracellular melanin synthesis. Am. J. Surg. Path. 3:3, 1979.
- 765.- Merker, H. J. : Elektronenmikroskopische untersuchungen uber die fibrillogenese in der haut menschlicher embryonen. Z. Zellforsch. 53:411, 1961.
- 766.- Merkow, L. P., Frich, J. C., Sliekin, M., Kyreages, C. G., y Pardo, M. : Ultrastructure of a fibroxanthosarcoma ( malignant fibroxanthoma ). Cancer 28:372, 1971.
- 767.- Merrick, T., Erlandson, R. A., y Hajdu, S. I. : Lymphangiosarcoma of a congenitally lymphedematous arm. Arch. Path. 91:365, 1971.
- 768.- Meyer, J. L., Fine, B. S., Font, R. L., y Zimmerman, L. E. : Leiomyoma of the ciliary body. Electron microscopic verification. Am. J. Ophthalmol. 66:1061, 1968.

- 769.- Mickleston, M. R., Brown, G. A., Maynard, J. A., Cooper, R. R., y Bonfiglio, M.: Synovial sarcoma. An electron microscopic study of monophasic and biphasic forms. *Cancer* 45:2109, 1980.
- 770.- Mihatsch-Konz, B., Schaumburg-Lever, G., y Lever, W. F. : Ultrastructure of dermatofibroma. *Arch. Dermat. Forsch.* 246:181, 1973.
- 771.- Mikulowski, P., y Berge, T. : Alveolar rhabdomyosarcoma. *Acta Path. Microbiol. Scand. Section A* 75:282, 1969.
- 772.- Mikulowski, P. : Extracardiac rhabdomyoma. *Acta Path. Microbiol. Scand. Section A* 80:222, 1972.
- 773.- Mikuz, G., Mydla, F., y Gutter, W. : Chordoma: ultrastructural, biochemical and cytophotometric findings. *Beitr. Path.* 161:150, 1977.
- 774.- Miller, C. A., y Torack, R. M. : Secretory ependymoma of the filum terminale. *Acta Neuropath.* 15:240, 1970.
- 775.- Miller, R. L., Burzynski, G., y Gianmara, B. L. : The ultrastructure of oral neuromas in multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma syndrome. *J. Oral Path.* 6:253, 1977.
- 776.- Miller, R., Kurtz, S. M., y Powers, J. M. : Mediastinal rhabdomyoma. *Cancer* 42:1983, 1978.

- 777.- Miller, R. W., y Dalager, N. A. : Fatal rhabdomyosarcoma among children in the United States 1960-1969. *Cancer* 34:1897, 1974.
- 778.- Miller, W. B., Wirman, J. A., y McKinney, P. : Extraosseous osteogenic sarcoma of forearm. *Arch. Path.* 97:246, 1974.
- 779.- Mirra, J. M., Straub, L. R., y Jarvi, O. H. : Elastofibroma of the deltoid. A case report. 28:234, 1971.
- 780.- Mishima, Y. : Melanocytic and nevocytic malignant melanoma. Cellular and subcellular differentiation. *Cancer* 20:632, 1967.
- 781.- Misugi, K., Okajima, H., Newton, W. A., Kmetz, D. R., y De Lormier, A. A. : Mediastinal origin of a melanotic progonoma or retinal anlage tumor. Ultrastructural evidence for neural crest origin. *Cancer* 18:477, 1965.
- 782.- Misugi, K., Misugi, N., y Newton, W. A. : Fine structural study of neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and pheochromocytoma. *Arch. Path.* 86:160, 1968.
- 783.- Mitrovic, D. R. : Development of the metatarsophalangeal joint of the chick embryo: morphological, ultrastructural and histochemical studies. *Am. J. Anat.* 150:333, 1977.
- 784.- Moberger, G., Nilsson, U., y Friberg, S. : Synovial sarcoma. Histologic features and prognosis. *Acta Orthop. Scand. Suppl.* III:3, 1968.

- 785.- Mochel, J. : Etude en microscopie électronique de deux mésothélioma pleuraux diffus. *J. Microsc.* 7:81, 1971.
- 786.- Moertel, C. G. : Peritoneal mesothelioma. *Gastroenterology* 63:346, 1972.
- 787.- Mollo, F., Monga, G., y Stramignoni, A. : Banded structures in the connective tissue in lymph nodes in Hodgkin's disease. *J. Microsc.* 7:451, 1968.
- 788.- Mollo, F., y Monga, G. : Banded structures in the connective tissue of lymphomas, lymphadenitis and thymomas. *Virchows Arch. B Cell Path.* 7:356, 1971.
- 789.- Moore, D. H., y Ruska, H. : Fine structure of capillaries and small arteries. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 3:457, 1957.
- 790.- Morales, A. R., Fine, G., y Horn, R. C. : Rhabdomyosarcoma. An ultrastructural appraisal. En " *Pathology Annual 1972* ". Editado por S. C. Sommers. Appleton Century Crofts, New York. p. 81, 1972.
- 791.- Morales, A. R., Fine, G., Pardo, V., y Horn, R. C. : The ultrastructure of smooth muscle tumors with a consideration of the possible relationship of glomangiomas, hemangiopericytomas, and cardiac myxomas. En " *Pathology Annual 1975* ". Editado por S. C. Sommers. Appleton Century Crofts, New York. p. 65, 1975.

- 792.- Moran, J. J., y Enterline, H. T. : Benign rhabdomyoma of the pharynx. A case report, review of the literature and comparison with cardiac rhabdomyoma. *Am. J. Clin. Path.* 42:174, 1964.
- 793.- Moscovic, E. A., y Azar, H. A. : Multiple granular cell tumors ( myoblastoma ). Case report with electron microscopic examination of surgical specimens. *Cancer* 20:2032, 1967.
- 794.- Mostofi, F. K., y Price, E. B. : Tumors of the male genital system. Atlas of tumor pathology. Second series. Fascicle 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C. . p. 174, 1973.
- 795.- Mottaz, J. H., y Zelickson, A. S. : Electron microscope observations of Kaposi's sarcoma. *Acta Dermat. Venereol.* 46:195, 1966.
- 796.- Movat, H. Z., y Fernando, N. V. P. : The fine structure of connective tissue. I. The fibroblast. *Exp. Mol. Path.* 1:509, 1962.
- 797.- Movat, H. Z., y Fernando, N. V. P. : The fine structure of the terminal vascular bed. I. Small arteries with an internal elastic lamina. *Exp. Mol. Path.* 2:549, 1963.
- 798.- Mulligan, R. M. : Chemodectoma in the dog. *Am. J. Path.* 26:680, 1950.
- 799.- Mummery, J. H., y Pitts, A. T. : A melanotic epithelial odontoma in a child. *Brit Dent. J.* 47:121, 1926.
- 800.- Murad, T. M., Von Haam, E., y Murray, M. S. N. : Ultrastructure of a hemangiopericytoma and a glomus tumor. *Cancer* 22:1239, 1968.

- 801.- Murad, T. M., y Murthy, M. S. N. : Ultrastructure of chordoma. *Cancer* 25:1204, 1970.
- 802.- Murphy, R. A. : Filament organization and contractile function in vertebrate smooth muscle. *Ann. Rev. Physiol.* 41:737, 1979.
- 803.- Murray, M. R., y Stout, A. P. : Schwann cell cersus fibroblasts as the origin of the specific nerve sheath tumor. Observations on normal nerve sheath and neurilemmoma in vitro. *Am. J. Path.*16:41, 1940.
- 804.- Murray, M. R., Stout, A. P., y Pogogeff, I. A. : Synovial sarcoma and normal synovial tissue cultivated in vitro. *Ann. Surg.*31:619, 1949.
- 805.- Murray, M. R., y Stout, A. P. : Tissue culture in tumor classification and diagnosis. En " Treatment of cancer and allied diseases ". Second edition. Volume I. Editado por G. T. Pack, e I. M. Ariel. Paul B. Hoeber Inc., New York. p. 124, 1958.
- 806.- Mussini, J. M., Slabodsky-Brousse, N., Henin, D., y Turpelin, F. : Le myofibroblast. *Acquisitions recentes. Path. Biol.* 25:477, 1977.
- 807.- Nageotte, J. : L'organisation de la matiere dans ses rapports avec la vie. *Etudes d'anatomie generale et de morphologie experimentale sur le tissu conjonctive et le nerf.* F. Alean, Paris. 1922.
- 808.- Nakayama, I., Tsuda, N., Muta, H., y Fujii, H. : Fine structural comparison of Ewing's sarcoma with neuroblastoma. *Acta Path. Jap.* 25:251, 1975.

- 809.- Napolitano, L. : The differentiation of whitw adipose cells. An electron microscopic study. J. Cell Biol. 18:663, 1963.
- 810.- Napolitano, L. : The fine structure of adipose tissues. En " Handbook of Physiology. Section 5. Adipose tissue ". Editado por A. E. Renold y G. F. Cahill, Jr. American Physiological Society, Washington D. C.. p. 109, 1965.
- 811.- Nathanson, N. R., y Tedeschi, L. G. : Melanotic progonoma, a tumor of infancy. Oral Surg. 23:354, 1967.
- 812.- Nauman, R. A., y Wolfe, D. E. : A striated intercellular material in rat brain. Nature 198:701, 1963.
- 813.- Navarrete, A. R., y Smith, M. : Ultrastructure of granular cell ameloblastoma. Cancer 27:948, 1971.
- 814.- Navas Palacios, J. J., y Battifora, H. A. : Primary lymphoma of the breast. Ultrastructural study of two cases. Cancer 39:2025, 1977.
- 815.- Navas Palacios, J. J. : Rbdomioma adulto. Estudio microscopico optico, histoquimico y ultraestructural. Morf. Norm. Pat. B 1:335, 1977.
- 816.- Navas Palacios, J. J. : Caracteristicas, incidencia y significado del colageno fibroso de largo espacio ( " FLSC " ). Morf. Norm. Pat. B 2:123, 1978.

- 817.- Navas Palacios, J. J. : Ultraestructura de los tumores de las vainas nerviosas perifericas. *Patología* 11:33, 1978.
- 818.- Navas Palacios, J. J., Martin, P., Toledo, J., Garzon, A., Larru, E., y Palomera, J. : " Sclerosing hemangioma " of the lung: An ultrastructural study. *Cancer* 44:949, 1979.
- 819.- Navas Palacios, J. J., y Garzon, A. : Sarcoma de celulas claras de los tendones y aponeurosis: evidencia ultraestructural de la produccion de melanina. *Morf. Norm. Pat. B* 3:277, 1979.
- 820.- Navas Palacios, J. J. : Malignant neuroectodermal tumor: light and electron microscopic study. *Cancer* 46:529, 1980.
- 821.- Naylor, B. : The exfoliative cytology of diffuse malignant mesothelioma. *J. Path. Bacteriol.* 96:293, 1963.
- 822.- Neiman, R. S., Dervan, P., Haudenschild, C., y Jaffe, R. : Angioimmunoblastic lymphadenopathy. An ultrastructural and immunologic study with review of the literature. *Cancer* 41:507, 1978.
- 823.- Neel, H. B. III, Whicker, J. H., y Devine, K. D. : Juvenile angiofibroma: review of 120 cases. *Am. J. Surg.* 126:547, 1973.
- 824.- Nemetschek-Gansler, H., Meintel, A., y Nemetschek, T. : Uber vorkommen und bedeutung extra und intracellulärer periodisch gerbanderter filamentärer assoziante. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 375:185, 1977.

- 825.- Nesbitt, K. A., y Vidone, R. A. : Primitive neuroectodermal tumor ( neuroblastoma ) arising in sciatic nerve of a child. *Cancer* 37: 1562, 1976.
- 826.- Neustein, H. B. : Fine structure of a melanotic progonoma, or retinal anlage tumor. *Exp. Mol. Path.* 6:131, 1967.
- 827.- Newhouse, M. L., y Thompson, H. : Epidemiology of mesothelial tumors in the London area. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 132:579, 1965.
- 828.- Newland, R. C., Harrison, M. A., y Wright, R. G. : Fibroxanthosarcoma of bone. *Pathology* 7:203, 1975.
- 829.- Newland, R. C., Maxwell, L. E., Constance, T. J., y Fox, R. M. : Malignant hemangiopericytoma: Case report and ultrastructural study. *Pathology* 10:277, 1978.
- 830.- Niemi, M., y Mustakallio, K. K. : The fine structure of the spindle cell in Kaposi's sarcoma. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 63:567, 1965.
- 831.- Nikai, H., Ijuhin, N., Yamasaki, A., Niitani, K., e Imai, K. : Ultrastructural evidence for neural crest origin of the melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *J. Oral Path.* 6:221, 1977.
- 832.- Nistal, M., Contreras, F., y Paniagua, R. : Adenomatoid tumour of the epididymis: histochemical and ultrastructural study of two cases. *Brit. J. Urol.* 50:121, 1978.

- 833.- Nozicka, Z., y Spacek, J. : Melanotic neuroectodermal tumor of infancy with highly differentiated neural component. Light and electron microscopic study. *Acta Neuropath.* 44:229, 1978.
- 834.- Nuñez Alonso, C, Gashti, E. N., y Christ, M. L. : Maxillofacial synovial sarcoma. Light and electron microscopic study of two cases. *Am. J. Surg. Path.* 3:23, 1979.
- 835.- Oberling, C. : Les reticulosarcomes et les reticuloendothéliosarcomes de la moelle osseuse ( Sarcoma d'Ewing ). *Bull. Assoc. Franc. Cancer* 17:259, 1928.
- 836.- O'Brien, J. E., y Stout, A. P. : Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 17:1445, 1964.
- 837.- O'Brien, P. H., y Brasfield, R. D. : Kaposi's sarcoma. *Cancer* 19:1497, 1966.
- 838.- Ochoa, J. : Microscopic anatomy of unmyelinated nerve fibers. En " Peripheral neuropathy ". Volume I. Editado por P. J. Dyck, P.K. Thomas, y E. H. Lambert. W. B. Saunders Co., Philadelphia. p. 131, 1975.
- 839.- Odor, D. L. : Observations of rat mesothelium with electron and phase microscopes. *Am. J. Anat.* 95:435, 1954.
- 840.- Odor, D. L. : Uptake and transfer of particulate matter from peritoneal cavity of the rat. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 2:105, 1956.

- 841.- Okagaki, T., Ishida, T., y Hilgers, R. D. : A malignant tumor of the vagina resembling synovial sarcoma. A light and electron microscopic study. *Cancer* 37:2306, 1976.
- 842.- Okazaki, K., y Holtzer, H. : An analysis of myogenesis in vitro using fluorescein-labeled antimyosin. *J. Histochem. Cytochem.* 13: 726, 1965.
- 843.- Oliva, H., y Usera, G. : Etude ultrastructurale de six phéochromocytomes. *Ann. Anat. Path.* 19:287, 1974.
- 844.- Oliva, H., Navas, J. J., Navarro, V., y Ferrer, M. : Histogenesis ultraestructural de un tumor de células gigantes recidivantes de hueso. *Rev. Ortop. Traumatol.* 18:3, 1974.
- 845.- Olivier, C. L., Diebold, J., y Gournay, J. : Le syndrome de Stewart-Treves. Métastases cutanées d'un cancer du sein ou lymphangiosarcome. *Lyon Chirurg.* 73:81, 1977.
- 846.- Olofsson, J. : Extracardiac rhabdomyoma. *Acta Otolaryngol.* 74: 139, 1972.
- 847.- Oota, K., y Takahama, M. : Electron microscopic study of human non-epithelial malignant tumors. *J. Electron. Microsc.* 11:85, 1962.
- 848.- Oriana, S., Bonardi, P., y Preda, F. : Primary retroperitoneal tumors. *Tumori* 63:397, 1977.

- 849.- Ortuño, G., y Gonzalez del Castillo, J. : Esthesioneuroblastoma. Informe de un caso. Patologia ( Madrid ) 4:71, 1971.
- 850.- Osamura, R., y Fine, G. : Ultrastructure of the esthesioneuroblastoma. Cancer 38:173, 1976.
- 851.- Osamura, R. : Ultrastructure of localized fibrous mesothelioma of the pleura. Report of a case with histogenetic considerations. Cancer 39:139, 1977.
- 852.- Ottersen, O. P., y Vegge, T. : Ultrastructure and distribution of intercellular junctions in corneal endothelium. Acta Ophthalmol. 55:69, 1977.
- 853.- Overgaard, J., Frederiksen, P., Helmig, O., y Jensen, O. M. : Primary leiomyosarcoma of bone. Cancer 39:16661, 1977.
- 854.- Ozzello, L., Stout, A. P., y Murray, M. R. : Cultural characteristics of malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. Cancer 16:331, 1963.
- 855.- Ozzello, L., y Hamels, J. : The histiocytic nature of dermatofibrosarcoma protuberans. Tissue culture and electron microscopic study. Am. J. Clin. Path. 65:136, 1976.
- 856.- Pack, G. T., y Ariel, I. M. : Synovial sarcoma ( malignant synovium ); a report of 60 cases. Surgery 28:1047, 1950.
- 857.- Pack, G. T., y Eberhart, W. F. : Rhabdomyosarcoma of skeletal muscle. Report of 100 cases. Surgery 32:1023, 1952.

- 858.- Page, L. B., y Jacoby, G. A. : Catecholamine metabolism and storage granules in pheochromocytoma and neuroblastoma. *Medicine* 43: 379, 1964.
- 859.- Page, S. G., y Huxley, H. E. : Filament lengths in striated muscle. *J. Cell Biol.* 19:369, 1966.
- 860.- Palay, S. L.: Synapses in the central nervous system. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 2( Suppl. ):193, 1956.
- 861.- Palay, S. L. : The morphology of synapses in the central nervous system. *Exp. Cell Res. Suppl.* 5:275, 1958.
- 862.- Papadimitriou, J. M., y Matz, L. R. : Retroperitoneal xanthogranuloma. A case report with electron microscopic observations. *Arch. Path.* 83:535, 1967.
- 863.- Parakkal, P. F. : Involvement of macrophages in collagen resorption. *J. Cell Biol.* 41:345, 1969.
- 864.- Pardo Mindan, F. J., Cañadell, J. M., Herranz, P., Imizcoz, J. L., y Vazquez, J. J. : Sarcoma cordoide de femur. Estudio optico y electronico de un caso. *Rev. Med. Univ. Navarra* 19:133, 1975.
- 865.- Parry, E. W. : Some electron microscope observations on the mesenchymal structures of full-term umbilical cord. *J. Anat.* 107:505, 1970.

- 866.- Pascal, R. R., Kaye, G. I., y Lane, N. : Colonic pericryptal fibroblast sheath: Replication, migration, and cytodifferentiation of a mesenchymal cell system in adult tissue. I. Autoradiographic studies of normal rabbit colon. *Gastroenterology* 54:835, 1968.
- 867.- Paschall, H. A., y Paschall, M. M. : Electron microscopic observations of 20 human osteosarcoma. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 111:42, 1975.
- 868.- Patchefsky, A. S., Soriano, R., y Kostianowsky, M. : Epithelioid sarcoma. Ultrastructural similarity to nodular synovitis. *Cancer* 39:143, 1977.
- 869.- Patterson, W. B. : Principles of Surgical Oncology. En " *Clinical Oncology* ". Editado por P. Rubin. American Cancer Society, Philadelphia. p. 48, 1974.
- 870.- Paullada, J. J., Lisci Garrilla, y González Angulo, A. : Hemangiopericytoma associated with hypoglycemia. Metabolic and electron microscopic study of a case. *Amer. J. Med.* 44:990, 1968.
- 871.- Pautrier, L. M., y Diss, A. : Kaposi's sarcoma is not a genuine sarcoma but a neurovascular dysgenesis. *Brit. J. Dermat.* 41:93, 1929.
- 872.- Peach, R., Williams, G., y Chapman, J. A. : A light and electron optical study of regenerating tendon. *Am. J. Path.* 38:495, 1961.

- 873.- Pearse, A. G. E. : The histogenesis of granular cell myoblastoma ( granular cell perineural fibroblastoma ). J. Path. Bacteriol. 62:351, 1950.
- 874.- Pearse, A. G. E. : The APUD cell concept and its implications in pathology. En " Pathology Annual 1974 ". Editado por S. C. Sommers. Appleton Century Crofts, New York. p. 27, 1974.
- 875.- Penfield, W. : Tumors of the sheaths of the nervous system. Arch. Neurol. Psychiat. 27:1298, 1932.
- 876.- Penner, D. W. : Metastasizing dermatofibrosarcoma protuberans: case report. Cancer 4:1083, 1951.
- 877.- Peña, C. E., Horvat, B. L., y Fisher, E. R. : The ultrastructure of chordoma. Am. J. Clin. Path. 53:544, 1970.
- 878.- Pepler, W. J. : The origin of Kaposi's hemangiosarcoma: A histochemical study. J. Path. Bacteriol. 78:553, 1959.
- 879.- Pepler, W. J., y Theron, J. J. : An electron microscope study of Kaposi's hemangiosarcoma. J. Path. Bacteriol. 83:521, 1962.
- 880.- Perez Tamayo, R. : Collagen resorption in carrageenin granulomas. II. Ultrastructure of collagen resorption. Lab. Invest. 22:142, 1970.
- 881.- Perks, W. H., Crow, J. C., y Green, M. : Mesothelioma associated with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am. Rev Resp. Dis. 117:789, 1978.

- 882.- Pertschuk, L. P. : Immunofluorescence of soft tissue tumors with anti smooth muscle and antiskeletal muscle antibodies. Am. J. Clin. Path. 63:332,1975.
- 883.- Peter, C. P., y Kruge, J. P. : An ultrastructural study of a canine rhabdomyosarcoma. Cancer 26:1280, 1970.
- 884.- Peters, A., Palay, S. L., y Webster, H. F. : The fine structure of the nervous system: The neurons and supporting cells. W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1976.
- 885.- Peydro, A., Llombart, A. : Sarcoma de celulas redondas de la medula osea. Sangre 17:363, 1972.
- 886.- Phelan, J. T., Sherer, W. J., y Mesa, P. : Malignant smooth muscle tumors ( leiomyosarcomas ) of soft tissue origin. New Engl. J. Med. 266:1027, 1962.
- 887.- Pickren, J. W., Smith, A. G., Stevenson, T. W. Jr., y Stout, A. P. : Fibromatosis of the plantar fascia. Cancer 4:846, 1951.
- 888.- Pierce, G. B. : Ultrastructure of human testicular tumors. Cancer 19:1963, 1966.
- 889.- Pillai, P. A. : A banded structure in the connective tissue of nerve. J. Ultrastruct. Res. 11:455, 1964.
- 890.- Pineda, A. : Submicroscopic structure of acoustic tumors. Neurology 14:171, 1964.

- 891.- Pineda, A. : Mast cells. Their presence and ultrastructural characteristics in peripheral nerve tumors. Arch. Neurol. 13:372, 1965.
- 892.- Pineda, A. : Collagen formation by principal cells of acoustic tumors. Neurology 15:536, 1965.
- 893.- Pineda, A. : Electron microscopy of the lemnocyte in peripheral nerve tumors. Arch. Neurol. 13:372, 1965.
- 894.- Piovella, F., Nalli, G., Malamani, G. D., Majolino, I., Frassoni, F., Sutar, G. M., Ruggeri, A., Dell'Orbo, C., y Ascari, E. : The ultrastructural localization of Factor VIII-antigen in human platelets, megacaryocytes and endothelial cells utilizing a ferritin-labelled antibody. Brit. J. Haematol. 39:209, 1978.
- 895.- Pohjanpelto, P., Ahlquist, J., Hurme, K., y Hjelt, L. : Recurring digital fibrous tumor of childhood. II. Isolation of a cell transforming agent. Acta Path. Microbiol. Scand. 70:297, 1967.
- 896.- Poirier, J., y Escourolle, R. : Ultrastructure des neurinomes de l'acoustique. Z. Mikrosk. Anat. Fors. 76:509, 1967.
- 897.- Poirier, J., Escourolle, R., y Castaigne, P. : Les neurofibromes de la maladie de Recklinghausen. Etude ultrastructurale et place nosologique par rapport aux neurinomes. Acta Neuropath. 10:279, 1968.
- 898.- Policard, A., Collet, A., y Giltaire-Ralyte, C. : Bordure superficielle de pseudopodes au niveau des cellules mésothéliales de revêtement péritonéale chez les mammifères. Experimentia 11:152, 1966.

- 899.- Pollard, T. D. : Cytoskeletal functions of cytoplasmic contractile proteins. *J. Supramol. Struct.* 5:317, 1976.
- 900.- Popescu, L. M., e Ionescu, N. : On the equivalence between dense bodies and Z-bands. *Experientia* 26:642, 1970.
- 901.- Popoff, N. A., Malinin, T. I., y Rosomoff, H. L. : Fine structure of intracranial hemangiopericytoma and angiomatous meningioma. *Cancer* 34:1187, 1974.
- 902.- Porter, K. R. : Observations on a submicroscopic basophilic component of cytoplasm. *J. Exp. Med.* 97:727, 1953.
- 903.- Porter, K. R., y Pappas, G. D. : Collagen formation by fibroblasts of the chick embryo dermis. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 5:153, 1959.
- 904.- Porterfield, J. F., y Zimmerman, L. E. : Rhabdomyosarcoma of the orbit: A clinicopathologic study of 55 cases. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 335:329, 1962.
- 905.- Potozky, H., y Fried, J. R. : Ewing's tumor simulating sarcoma of soft tissue origin. A clinical, pathological and radiotherapeutic study of four cases. *Am. J. Cancer* 36:1, 1939.
- 906.- Povysil, C., y Matejovsky, Z. : Ultrastructure of Ewing's tumour. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 374:303, 1977.
- 907.- Prat, J., Woodruff, J. M., y Marcove, R. C. : Epithelioid sarcoma. An analysis of 22 cases indicating the prognostic significance of vascular invasion and regional lymph node metastasis. *Cancer* 41:1472, 1978.

- 908.- Price, E. B., Silliphant, W. M., y Shuman, R. : Nodular fasciitis. A clinicopathologic analysis of 65 cases. Am. J. Clin. Path. 35: 122, 1961.
- 909.- Price H. M. : Ultrastructure of the skeletal muscle fibre. En " Disorders of voluntary muscle " . Third edition. Editado por J. N. Walton. Churchill Livingstone, Edinburgh. p. 31, 1974. .
- 910.- Pritchard, D. J., Soule, E. H., Taylor, W. F., e Ivins, J. C. : Fibrosarcoma. A clinicopathological and statistical study of 199 tumors of the soft tissues of the extremities and trunk. Cancer 33:888, 1974.
- 911.- Pryn, P. : Spontanheilung lines bosartigen, wahrscheinlich chorion-epitheliomatosen gewachs in hoden. Virchows Arch. 265:239, 1927.
- 912.- Przybora, L. A., y Wojnerowicz, C. : Malignancy of dermatofibrosarcoma protuberans and report of two cases with lymph gland metastases. Oncologia 12:236, 1959.
- 913.- Quick, D., y Cutler, M. : Neurogenic sarcoma : clinical and pathologic study. Ann. Surg. 86:810, 1927.
- 914.- Rachmann, R., Meranze, D. R., Zibelman, L. S., y Leto, F. : Malignant leiomyoblastoma. Am. J. Clin. Path. 49:556, 1968.
- 915.- Raimondi, A. J., Mullan, S., y Evans, J. P. : Human brain tumors. An electron microscopic study. J. Neurosurg. 19:731, 1962.

- 916.- Raimondi, A. J., y Beckman, F. : Perineural fibroblastomas: their fine structure and biology. *Acta Neuropath.* 8:1, 1967.
- 917.- Ramos, C. V., Taylor, H. B., Hernandez, B. A., y Tucker, E. F. : Primary Kaposi's sarcoma of lymph nodes. *Am. J. Clin. Path.* 66: 948, 1976.
- 918.- Ramos, C. V., Gillespie, W., y Narconis, R. J. : Elastofibroma. A pseudotumor of myofibroblasts. *Arch. Path. Lab. Med.* 102:538, 1978.
- 919.- Ramos, J., Rayon, J. M., y Tamarit, L. V. : Progonoma melanótico. Tumor neuroectodérmico melanótico de la infancia. *Patología ( Madrid )* 9:91, 1976.
- 920.- Ramsey, H. J. : Fibrous long spacing collagen in tumors of the nervous system. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 24:40, 1965.
- 921.- Ramsey, H. J. : Ultrastructure of a pineal tumor. *Cancer* 18:1014, 1965.
- 922.- Ramsey, H. J. : Fine structure of hemangiopericytoma and hemangioendothelioma. *Cancer* 19:2005, 1966.
- 923.- Ranvier, M. L. : Lecons sur l'histologie du système nerveux. Librairie F. Savy, Paris. p. 179, 1878.
- 924.- Rasmussen, K. N., y Farber, V. : Hyaluronic acid in 247 pleural fluids. *Scand. J. Resp. Dis.* 48:366, 1967.

- 925.- Rather, L. V., Gardiner, W. R., y Frerichs, J. B. : Regression and maturation of primary testicular tumors with progressive growth of metastases. A report of six cases and a review of the literature. Stanford Medical Bull. 12:12, 1954.
- 926.- Ratzner, E. R., Pool, J. L., y Melamed, M. R. : Pleural mesotheliomas: clinical experiences with thirty seven patients. Am. J. Roentgenol. 99:863, 1967.
- 927.- Ravich, A., Stout, A. P., y Ravich, R. A. : Malignant granular cell myoblastoma involving the urinary bladder. Cancer 5:112, 1952.
- 928.- Raynor, A. C., Vargas Cortes, F., Alexander, R. W., y Bingham, H. G.: Clear cell sarcoma with melanin pigment. A possible soft tissue variant of malignant melanoma. J. Bone Joint Surg. A 61:276, 1979.
- 929.- Razzuk, M. A., Urschel, H. C., Race, G. J., Kingsley, W. B., y Paulson, D. L. : Liposarcoma of the mediastinum. Case report and review of the literature. J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. 61:819, 1971.
- 930.- Razzuk, M. A., Urschel, H. C., Martin, J. A., Kingsley, W. B., y Paulson, D. L. : Electron microscopical observations on mediastinal neurolemmoma, neurofibroma, and ganglioneuroma. Ann. Thoracic. Surg. 15:73, 1973.
- 931.- Razzuk, M. A., Nassur, A., Gardner, M. A., Martin, J., Gohara, S. F., y Urschel, H. C. Jr. : Primary pulmonary hemangiopericytoma. J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. 74:227, 1977.

- 932.- Reddick, R. L., Michelitch, H., y Triche, T. J. : Malignant soft tissue tumors ( malignant fibrous histiocytoma, pleomorphic liposarcoma and pleomorphic rhabdomyosarcoma ) : An electron microscopic study. Hum. Path. 10:327, 1979.
- 933.- Reed. R. J., Palomeque, F. E., Hairston, M. A. III, y Kremenz, E.T. : Lymphangiosarcomas of the scalp. Arch. Dermat. 94:396, 1966.
- 934.- Reed, R. J. : Atypical fibroxanthomas and spindle cell carcinomas of the skin. Bull. Tulane Univ. Med. Fac. 26:75, 1967.
- 935.- Reichart, P., y Reznik-Schuller, H. : The ultrastructure of an oral angiomoma. J. Oral Path. 6:25, 1977.
- 936.- Renaud, B. J. : Lipid components of adipose tissue. En " Handbook of Physiology. Section 5. Adipose tissue ". Editado por A. E. Renold, y G. H. Cahill Jr. . American Physiological Society, Washington D.C. . p. 169, 1965.
- 937.- Renteria, V. G., y Ferrans, V. J. : Intracellular collagen fibrils in cardiac valves of patients with Hurler syndrome. Lab. Invest. 34:263, 1976.
- 938.- Renteria, V. G., Ferrans, V. J., Jones, M., y Roberts, W. C. : Intracellular collagen fibrils in prolapsed ( floppy ) human atrioventricular valves. Lab. Invest. 35:439, 1976.
- 939.- Rentiers, P. L., y Montgomery, H. : Nodular subepidermal fibrosis ( Dermatofibroma versus histiocytoma ). Arch. Dermat. Syph. 59:568, 1949.

- 940.- Reszel, P. A., Soule, E. H., y Coventry, M. B. : Liposarcoma of the extremities and limb girdles. A study of two hundred and twenty two cases. J. Bone Joint Surg. A 48:229, 1966.
- 941.- Revel, J. P., y Karnovsky, M. J. : Hexagonal array of subunits of intercellular junctions of mouse heart and liver. J. Cell Biol. 33:C7, 1967.
- 942.- Reye, R. D. K. : Recurring digital fibrous tumors of childhood. Arch. Path. 80:228, 1965.
- 943.- Reyes, J. W., Shinozuka, H., Garry, P., y Putong, P. B. : A light and electron microscopic study of a hemangiopericytoma of the prostate with local extension. Cancer 40:1122, 1977.
- 944.- Reynolds, E. S. : The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J. Cell Biol. 17:208, 1963.
- 945.- Reznik, M. : Origin of myoblastic cells during skeletal muscle regeneration. Electron microscopic observations. Lab. Invest. 20:353, 1969.
- 946.- Rhodes, R. H., Davis, R. L., Kassel, S. H., y Claque, B. H. : Primary cerebral neuroblastoma: A light and electron microscopic study. Acta Neuropath. 41:119, 1978.

- 947.- Rhodin, J. A. G. : Fine structure of vascular walls in mammals with special reference to smooth muscle component. *Physiol. Rev.* 42( Suppl. 5 ):48, 1962.
- 948.- Rhodin, J. A. G.: Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules, and small collecting veins. *J. Ultrastruct. Res.* 25:452, 1968.
- 949.- Rice, W. R., Cabot, A., y Johnston, A. D. : The application of electron microscopy to the diagnostic differentiation of Ewing's sarcoma and reticulum cell sarcoma of bone. *Clin. Orthop. Rel. Res.* 91:174, 1973.
- 950.- Riopelle, J. L., y Theriault, J. P. : Sur une forme méconnue de sarcome des parties molles. Le rhabdomyosarcome alvéolaire. *Ann. Anat. Path.* 1:88, 1956.
- 951.- Robbins, S. L. : *Tratado de Patología con aplicación clínica.* Editorial Interamericana, Mexico. p. 32, 1963.
- 952.- Roberts, G. H., y Campbell, G. M. : Exfoliative cytology of diffuse mesothelioma. *J. Clin. Path.* 25:577, 1972.
- 953.- Roberts, G. H. : Distant visceral metastases in pleural mesothelioma. *Brit. J. Dis. Chest* 70:246, 1976.
- 954.- Robertson, D. I., y Hogg, G. R. : Chordoid sarcoma. Ultrastructural evidence supporting a synovial origin. *Cancer* 45:520, 1980.

- 955.- Robertson, H. E. : " Endothelioma of the pleura ". J. Cancer Res. 8:317, 1924.
- 956.- Robertson, J. D. : The occurrence of a subunit pattern in the unit membranes of club endings in Mautner cell synapses in goldfish brains. J. Cell Biol. 19:201, 1968.
- 957.- Rogers, D. C. : The development of the rat carotid body. J. Anat. 99:89, 1965.
- 958.- Roggendorf, W., y Cervos-Navarro, J. : Ultrastructure of arterioles in the cat brain. Cell Tissue Res. 178:495, 1977.
- 959.- Romansky, S. G., Crocker, D. W., y Shaw, K. N. F. : Ultrastructural studies on neuroblastoma. Evaluation of cytodifferentiation and correlation of morphology and biochemical and survival data. Cancer 42:2392, 1978.
- 960.- Rosai, J., y Rodriguez, H. A. : Application of electron microscopy to the differential diagnosis of tumors. Am. J. Clin. Path. 50:555, 1968.
- 961.- Rosai, J., Khodadoust, K., y Silber, I. : Spermatocytic seminoma. II. Ultrastructural study. Cancer 24:103, 1969.
- 962.- Rosai, J., y Ackerman, L. R. : Intravenous atypical vascular proliferation. A cutaneous lesion simulating a malignant blood vessel tumor. Arch. Dermat. 109:714, 1974.

- 963.- Rosai, J., Sumner, H. W., Kostianowsky, M., y Perez Mesa, C. :  
Angiosarcoma of the skin. A clinicopathologic and fine structural study. Human Path. 7:83, 1976.
- 964.- Rosai, J., Gold, J., y Landy, R. : The histiocytoid hemangiomas.  
A unifying concept embracing several previously described entities of skin, soft tissue, large vessels, bone and heart. Human Path. 10: 707, 1979.
- 965.- Rose, A. G. : An electron microscopic study of the giant cells in proliferative myositis. Cancer 33:1543, 1974.
- 966.- Rosenbluth, J. : Smooth muscle. An ultrastructural basis for the dynamics of its contraction. Science 148:1337, 1965.
- 967.- Ross, R., y Lillywhite, J. W. : The fate of buffy coat cells grown in subcutaneously implanted diffusion chambers. A light and electron microscopic study. Lab. Invest. 14:1568, 1965.
- 968.- Ross, R., y Benditt, E. R. : Wound healing and collagen formation. I. Sequential changes in components of guinea pig skin wounds observed in the electron microscope. J. Biophys. Biochem. Cytol. 11: 677, 1961.
- 969.- Ross, R., y Greenlee, T. K. : Electron microscopy: attachment sites between connective tissue cells. Science 153:997, 1966.
- 970.- Ross, R., y Odland, G. : Human wound repair. II. Inflammatory cells, epithelial mesenchymal interrelations and fibrogenesis. J. Cell Biol. 39:152, 1968.

- 971.- Ross, R., y Bornstein, P. : The elastic fiber. I. The separation and partial characterization of its macromolecular components. J. Cell Biol. 40:366, 1969.
- 972.- Ross, R., Everett, N. B., y Tyler, R. : Wound healing and collagen formation. VI. The origin of the wound fibroblasts studied in parabiosis. J. Cell Biol. 44:645, 1970.
- 973.- Ross, R., y Klebanoff, S. J. : The smooth muscle cell: Part I. In vivo synthesis of connective tissue proteins. J. Cell Biol. 50:159, 1971.
- 974.- Ross, R. : The smooth muscle cell: Part II. Growth of smooth muscle in culture and formation of elastic fibers. J. Cell Biol. 50:172, 1971.
- 975.- Roth, J. A., Enzinger, F. M., y Tannebaum, M. : Synovial sarcoma of the neck: A follow up study of 24 cases. Cancer 35:1243, 1975.
- 976.- Roulet, F. C. : Comments on the possible histogenesis of the cellular components of the so-called " Hemangiosarcoma Kaposi ". En : Symposium on Kaposi's sarcoma ". Editado por L. V. Ackerman y J. F. Murray. Karger, New York. p. 147, 1963.
- 977.- Rowe, R. W. D. : Ultrastructure of the Z line of skeletal muscle fibers. J. Cell Biol. 57:261, 1973.
- 978.- Rowe, R. W. D. : The ultrastructure of Z disks from white, intermediate and red fibers of mammalian striated muscles. J. Cell Biol. 57:261, 1973.

- 979.- Rubinstein, L.J. : Tumors of the central nervous system. Atlas of tumor pathology. Second series. Fascicle 6. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C. . p. 297, 1972.
- 980.- Rubinstein, L. J., Conley, F. K., y Herman, M. M. : Studies on experimental malignant nerve sheath tumors maintained in tissue and organ culture systems. I. Light microscopy observations. Acta Neuro-path. 34:277, 1976.
- 981.- Russel, D. S., y Rubinstein, L. J. : Pathology of tumors of the nervous system. Edward Arnold Ltd, London. 1959.
- 982.- Russell, W. O., Cohen, J., Enzinger, F. M., Hajdu, S. I., Heine, H., Martin, R. G., Meissner, W., Miller, W. T., Schmitz, R. L., y Suit, H. D. : Clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer 40:1562, 1977.
- 983.- Rwomushana, R. J. W., Bailey, I. C., y Kyalwazi, S. K. : Kaposi's sarcoma of the brain. A case report with necropsy findings. Cancer 36:1127, 1975.
- 984.- Ryan, G. B., Cliff, W. J., Gabbiani, G., Irle, C., Statkov, P. R., y Majno, G. : Myofibroblasts in an avascular fibrous tissue. Lab. Invest. 29:197, 1973.
- 985.- Ryan, G. B., Cliff, W. J., y Gabbiani, G. : Myofibroblasts in human granulation tissue. Hum. Path. 5:55, 1974.

- 986.- Sagara, K., Araki, K., Matsunaga, E., Etoh, K., Fujiyama, S., Kataoka, K., y Sakaguchi, U. : Bizarre leiomyoblastoma of the stomach. A case report and review of 40 cases of the japanese literature. Jap. J. Clin. Oncol. 8:63, 1978.
- 987.- Saito, R., y Caines, M. J. : Atypical fibrous histiocytoma of the humerus. A light and electron microscopic study. Am. J. Clin. Path. 68:409, 1977.
- 988.- Salazar, H., y Totten, R. S. : Leiomyoblastoma of the stomach. An ultrastructural study. Cancer 25:176, 1970.
- 989.- Salazar, H., Kanbour, A., y Burgess, F. : Ultrastructure and observations on the histogenesis of mesotheliomas " adenomatoid tumors " of the female genital tract. Cancer 29:141, 1972.
- 990.- Salm, R., y Sissons, H. A. : Giant cell tumors of soft tissues. J. Path. 107:27, 1972.
- 991.- Salyer, W. R., y Salyer, D. C. : Intravascular angiomatosis. Development and distinction from angiosarcoma. Cancer 36:995, 1975.
- 992.- Sandbank, M. Cross banded structures in cutaneous leishmaniasis. Brit. J. Dermat. 96:653, 1977.
- 993.- Sanerkin, N. G. : Primary leiomyosarcoma of the bone and its comparison with fibrosarcoma. A cytological, histological and ultrastructural study. Cancer 44:1375, 1979.

- 994.- Sano, M. E., Weiss, E., y Gault, E. S. : Pleural mesothelioma: Further evidence of its histogenesis. J. Thoracic Surg. 19:783, 1950.
- 995.- Santa Cruz, D. J., y Yates, A. J. : Pigmented storiform neurofibroma. J. Cut. Path. 4:9, 1977.
- 996.- Santa Cruz, D. J., y Reiner, C. B. : Recurrent digital fibroma of childhood. J. Cut. Path. 5:339, 1978.
- 997.- Santiago, J., Feinerman, L. K., y Lattes, R. : Epithelioid sarcoma. A clinical and pathologic study of nine cases. Hum. Path. 3:133, 1972.
- 998.- Santolaya, R. C., y Bertini, F. : Fine structure of endothelial cells of vertebrates: Distribution of dense granules. Z. Anat. Entwicklungsgesch.131:148, 1970.
- 999.- Sanz Esponera, J., y Zimmerman, S. : Estudio ultraestructural de un cordoma. Patologia ( Madrid ) 5:177, 1972.
- 1000.- Saphir, O., y Vass, A. : Carcinosarcoma. Am. J. Cancer 33:331, 1938.
- 1001.- Sapp, J. P. : Ultrastructure and histogenesis of peripheral giant cell reparative granuloma of the jaws. Cancer 30:1119, 1972.
- 1002.- Sapp, J. P. : An ultrastructural study of nuclear and centriolar configurations in multinucleated giant cells. Lab. Invest. 34:109, 1976.

- 1003.- Sarkar, K., Tolnai, G., y McKay, D. E. : Embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate. An ultrastructural study. *Cancer* 31:442, 1973.
- 1004.- Scaglietti, O., y Stringa, G. : Myxoma of bone in childhood. *J. Bone Joint Surgery A* 43:67, 1961.
- 1005.- Scarpelli, D. G., y Greider, M. H. : A correlative cytochemical and electron microscopic study of a liposarcoma. *Cancer* 15:776, 1962.
- 1006.- Schajowicz, F. : Ewing's sarcoma and reticulum cell sarcoma of bone. With special reference to the histological demonstration of glycogen as an aid to differential diagnosis. *J. Bone Joint Surg. A* 41:349, 1959.
- 1007.- Schantz, A., Sewell, W., y Castleman, B. : Mediastinal germinoma. A study of 21 cases with an excellent prognosis. *Cancer* 30:1189, 1972.
- 1008.- Schmitt, F. O., Hall, C. E., y Jakus, M. A. : Electron microscopic investigations of the structure of collagen. *J. Cell Comp. Physiol.* 20:11, 1942.
- 1009.- Schreiber, Z. A., Haim, S., Gellei, B., y Tatarsky, I. : Auto-immune hemolytic anemia in the course of Kaposi's sarcoma. Report of a case. *Cancer* 32:922, 1973.
- 1010.- Schubert, G. E. ; Glomerular nodules and long spacing collagen in kidneys of patients with multiple myeloma. *J. Clin. Path.* 27: 800, 1974.

- 1011.- Schultz, E. : A quantitative study of the satellite cell population in postnatal mouse lumbrical muscle. *Anat. Rec.* 180:589, 1974.
- 1012.- Schultz, E. : Fine structure of satellite cells in growing skeletal muscle. *Am. J. Anat.* 147: 49, 1976.
- 1013.- Schuster, S. A. D., Ferguson, E. C. III, y Marshall, R. B. : Alveolar rhabdomyosarcoma of the eyelid. *Arch. Ophthalmol.* 87: 646, 1972.
- 1014.- Scott, B. L. : Thymidine -<sup>3</sup>H electron microscope radioautography of osteogenic cells in the fetal rat. *J. Cell Biol.* 35:115, 1967.
- 1015.- Scott, B. L. : Thymidine -<sup>3</sup>H study of developing tooth germs and osteogenic tissue. *J. Dent. Res.* 48:753, 1969.
- 1016.- Scott, B. L., y Glimcher, M. J. : Distribution of glycogen in osteoblasts of the fetal rat. *J. Ultrastruct. Res.* 36:565, 1971.
- 1017.- Seemayer, T. A., Knaack, J., Wang, N. S., y Ahmed, M. N. : On the ultrastructure of hibernoma. *Cancer* 36:1785, 1975.
- 1018.- Seemayer, T. A., Schurch, W., Lagace, R., y Tremblay, G. : Myofibroblasts in the stroma of invasive and metastatic carcinoma. A Possible host response to neoplasia. *Am. J. Surg. Path.* 3:525, 1979.

- 1019.- Selikoff, I.J., Churg, J., y Hammond, F. C. : Relations between exposure to asbestos and mesothelioma. N. Engl. J. Med. 272:560, 1965.
- 1020.- Selikoff, I. J. : Perspectives in preclinical management of cancer: Initiation of a mesothelioma therapy research program. Mt. Sinai J. Med. N. Y. 44:645, 1977.
- 1021.- Semerdjian, H. S., Texter, J. H. Jr., y Yawn, D. H. : Rhabdomyosarcoma occurring in repaired exstrophied bladder: A case report. J. Urol. 108:354, 1972.
- 1022.- Sengel, A., y Stuebner, P. : Golgi origin of tubular inclusions in endothelial cells. J. Cell Biol. 44:223, 1970.
- 1023.- Sethi, J., Hirshaut, Y.; Hajdu, S. I., y Clements, L. G. : Growing human sarcoma in culture. Cancer 40:744, 1977.
- 1024.- Shabad, L. M., Pylar, L. N., y Krivosheeva, L. V. : Experimental studies on asbestos carcinogenicity. J. Nat. Cancer Inst. 52:1175, 1974.
- 1025.- Shafiq, S. A., Gorycki, M. A., y Milhorat, A. T. : An electron microscopic study of regeneration and satellite cells in human muscle. Neurology 17:567, 1968.
- 1026.- Shantaveerappa, T. R., y Bourne, G. H. : A perineural epithelium. J. Cell Biol. 14:343, 1962.

- 1027.- Shapiro, L. : Infantile digital fibromatosis and aponeurotic fibroma. Case reports of two pseudosarcomas and review of the literature. Arch. Dermat. 99:37, 1969.
- 1028.- Shapiro, R. S., Stool, S. E., Snow, J. B. Jr., y Chamorro, H. : Parapharyngeal rhabdomyoma. Arch. Otolaryngol. 101:323, 1975.
- 1029.- Shelanski, M. L., y Feit, H. : Filaments and tubules in the nervous system. En " The structure and function of the Nervous tissue" Volume 6. Editado por G. H. Bourne. Academic Press, New York. p.47, 1972.
- 1030.- Sheldon, H. : Morphology of adipose tissue: A microscopic anatomy of fat. En " Handbook of Physiology. Section 5. Adipose tissue" Editado por A. E. Renold, y G. F. Cahill Jr. . American Physiological Society, Washington D. C. . p. 125, 1965.
- 1031.- Shields, T. W., Ellert, J. B., y Battifora, H. : Pseudosarcoma of the esophagus. Thorax 27:472, 1972.
- 1032.- Shin, W. Y., Groman, G. S., y Berkman, J. I. : Pheochromocytoma with angiomatous features. A case report and ultrastructural study. Cancer 40:275, 1977.
- 1033.- Shin, W. Y., Aftalion, B., Hotchkiss E., Schenkman, R., y Berkman, J. : Ultrastructure of a primary fibrosarcoma of the human thyroid gland. Cancer 44:584, 1979.

- 1034.- Shipkey, F. H., Lieberman, P. H., Foote, F. W. Jr., y Stewart, F. W. : Ultrastructure of alveolar soft part sarcoma. *Cancer* 17: 821, 1964.
- 1035.- Shuman, R. : Tumores mesenquimaticos. En " Tratado de Patologia " Quinta edicion. Editado por W. A. D. Anderson. Intermedica, Mexico. p. 571, 1968.
- 1036.- Sickles, E. A., Belliveau, R. E., y Wiernik, P. H. : Primary mediastinal choriocarcinoma in the male. *Cancer* 33:1196, 1974.
- 1037.- Siegel, J. H., Jarvis, R., Alper, J. C., Schutte, H., Robbins, L., y Blaufox, M. D. : Disseminated visceral Kaposi's sarcoma. *JAMA* 207:143, 1969.
- 1038.- Sifuentes, J., y Gonzalez Angulo, A. : Hemangiosarcoma bilateral de glandula mamaria. *Patologia ( Mexico )* 16:117, 1978.
- 1039.- Silberberg, R., Silberberg, M., y Feir, D. : Occurrence of long spacing ( FLS ) collagen in the articular cartilage of the mouse. *Path. Microbiol.* 26:779, 1963.
- 1040.- Silberberg, R., Silberberg, M., y Feir, D. : Life cycle of articular cartilage cells. An electron microscope study of the mouse. *Am. J. Anat.* 114:17, 1964.
- 1041.- Silverberg, S. G., Wilson, M. A., y Board, J. : Hemangiopericytoma of the uterus: An ultrastructural study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 110:397, 1971.

- 1042.- Silverberg, S. G., Kay, J., y Koss, L. : Postmastectomy lymphangiosarcoma: Ultrastructural observations. *Cancer* 27:100, 1971.
- 1043.- Silverman, J. F., Kay, S., McCue, C. M., Lower, R. R., Brough, A. J., y Chang, C. H. : Rhabdomyoma of the heart: Ultrastructural study of three cases. *Lab. Invest.* 35:596, 1976.
- 1044.- Silverman, J. F., Kay, S., y Chang, C. H. : Ultrastructural comparison between skeletal muscle and cardiac rhabdomyomas. *Cancer* 42:189, 1978.
- 1045.- Simon, G. : Histogenesis of adipose tissue. En " Handbook of Physiology. Section 5. Adipose tissue ". Editado por A. E. Renold, y G. F. Cahill Jr. . American Physiological Society, Washington D.C. p. 125, 1965.
- 1046.- Simon, M. A., y Enneking, W. F. : The management of soft tissue sarcomas of the extremities. *J. Bone Joint Surg. A* 58:317, 1976.
- 1047.- Sirsat, S. M., Panicker, K. N. S., y Podtar, G. G. : Ultrastructure of Ewing's sarcoma of bone. *Indian J. Cancer* 8:157, 1971.
- 1048.- Slavin, B. G. : The cytophysiology of mammalian adipose cells. *Int. Rev. Cytol.* 33:297, 1972.
- 1049.- Small, J. V., y Sobieszek, A. : Studies on the function and composition of the 10 nm ( 100 Å ) filaments of vertebrate smooth muscle. *J. Cell Sci.* 23:243, 1977.

- 1050.- Small, J. V., y Celis, J. E. : Direct visualization of the 10 nm ( 100 Å ) filament network in whole and enucleated cultured cells. J. Cell Sci. 31:393, 1978.
- 1051.- Smetana, H. F., y Scott, W. F. Jr. : Malignant tumors of non-chromaffin paraganglia. Milit. Surg. 109:330, 1951.
- 1052.- Smith, K. R., y Gladney, J. H. : The ultrastructure of a tumor of the glomus jugulare. Laryngoscope 76:907, 1966.
- 1053.- Sobel, H. J., Marquet, E., Aurin, E., y Schwarz, B. : Granular cell myoblastoma. An electron microscopic and cytochemical study illustrating the genesis of granules and aging of myoblastoma cells. Am. J. Path. 65:59, 1971.
- 1054.- Sobel, H. J., Marquet, E., y Schwarz, R. : Is schwannoma related to granular cell myoblastoma ? Arch. Path. 95:396, 1973.
- 1055.- Sobel, H. J., Schwarz, R., y Marquet, E. : Light and electron microscope study of the origin of granular cell myoblastoma. J. Path. 109:101, 1973.
- 1056.- Sobel, H. J., y Marquet, E. : Granular cells and granular cell lesions. En " Pathology Annual 1974 ". Editado por S. C. Sommers. Appleton Century Crofts, New York. p. 43, 1974.
- 1057.- Soffer, D., Brucher, J.M., y Wechsler, W. : Zur feinstruktur menschlicher chordome. Path. Europ. 5:420, 1970.

- 1058.- Someren, A., y Karcioglu, Z. : Malignant vagal paraganglioma. Report of a case and review of the literature. Am. J. Clin. Path. 68:400, 1977.
- 1059.- Sommer, J. R., y Johnson, E. A. : Cardiac muscle. A comparative study of Purkinje fibers and ventricular fibers. J. Cell Biol. 36:497, 1968.
- 1060.- Soren, A. : Myxoma in bone. Clin. Orthop. Relat. Dis. 37:145,1964.
- 1061.- Soule, E. H., Geitz, M., y Henderson, E. D. : Embryonal rhabdomyosarcoma of the limbs and limb girdles. A clinicopathologic study of 61 cases. Cancer 23:1336, 1969.
- 1062.- Soule, E.H., y Enriquez, P. : Atypical fibrous histiocytoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant histiocytoma, and epithelioid sarcoma. Cancer 30:128, 1972.
- 1063.- Soule, E. H. : Proliferative ( nodular fasciitis ). Arch. Path. 73:17, 1973.
- 1064.- Soule, E. H., Newton, W., Moon, T. E., y Tefft, M. : Extraskeletal Ewing's sarcoma. A preliminary review of 26 cases encountered in the intergroup rhabdomyosarcoma study. Cancer 42:259, 1978.
- 1065.- Sourreil, M. P., Beylot, C., y Vital, C. : Angioendotheliome en nappe du visage et du cuir chevelu. Bull. Soc. Franc. Dermat. Syphil. 77:730, 1970.
- 1066.- Spencer, H. : Pathology of the lung. Third edition. Volume 2. W. B. Saunders Co., Philadelphia. 1977.

- 1067.- Spiegelman, M., y Bennett, D. : A light and electron microscopic study of primordial germ cells in the early mouse embryo. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 30:97, 1973.
- 1068.- Spiro, R. G. : Glycoproteins; Their biochemistry, biology and role in human disease. 281:991,1043, 1969.
- 1069.- Spjut, H. J., y Luse, S. A. : Chordoma: An electron microscopic study. *Cancer* 17:643, 1964.
- 1070.- Spjut, H. J., Dorfman, H. D., Fechner, R. E., y Ackerman, L. V. : Ewing's sarcoma. *Atlas of Tumor Pathology. Second series. Fascicle 5.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. p. 217, 1971.
- 1071.- Staats, E. F., Brown, R. L., y Smith, R. R. : Carotid body tumors, benign and malignant. *Laryngoscope* 78:1999, 1970.
- 1072.- Staehelin, L. A. : Structure and function of intercellular junctions. *Int. Rev. Cytol.* 39:191, 1974.
- 1073.- Staley, N. A., Polesky, H. F., y Bensch, K. G. : Fine structural and biochemical studies on the malignant ganglioneuroma. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 26:634, 1967.
- 1074.- Staubesand, J. : Intracellular collagen in smooth muscle: The fine structure of the artificially occluded rat artery and ureter, and the human varicose and arteriosclerotic vessels. *Beitr. Path.* 161:187, 1977.

- 1075.- Stehbins,W.F., y Ludatscher, R. M.: Fine structure of senil angiomas of human skin. *Angiology* 19:581, 1968.
- 1076.- Steinberg, J. M., Gillespie, J. J., Mackay, B., Benjamin, R. S., y Leavens, M. E. : Meningeal melanocytomas with invasion of the thoracic spinal cord. Case report. *J. Neurosurg.* 48:818, 1978.
- 1077.- Steinbridge, V. A., Luibel, F. J., y Ashworth, C. T. : Soft tissue sarcomas. Electron microscopic approach to histogenetic classification. *South. Med. J.* 57:772, 1964.
- 1078.- Steiner, G. C., Ghosh, L., y Dorfman, H. D. : Ultrastructure of giant cell tumor of bone. *Hum. Path.* 3:569, 1972.
- 1079.- Steiner, G. C., y Dorfman, H. D. : Ultrastructure of hemangioendothelial sarcoma of bone. *Cancer* 29:122, 1972.
- 1080.- Steiner, G. C., Mirra, J. M., y Bullough, P. G. : Mesenchymal chondrosarcoma. A study of the ultrastructure. *Cancer* 32:926, 1973.
- 1081.- Steiner, G. C. : Ultrastructure of osteoid osteoma. *Human Path.* 7:309, 1976.
- 1082.- Steingaszner, L. C., Enzinger, F. M., y Taylor, H. B. : Heman-giosarcoma of the breast. *Cancer* 18:352, 1965.
- 1083.- Steinman, R. M., Silver, J. M., y Cohn, Z. A. : Pinocytosis in fibroblasts: quantitative studies in vitro. *J. Cell Biol.* 63: 949, 1974.

- 1084.- Stemmerman, G. N., y Stout, A. P. : Elastofibroma dorsi. Am. J. Clin. Path. 37:499, 1962.
- 1085.- Sternberg, C. : Uber das sarcoma multiplex hemorrhagicum ( Kaposi ). Arch. Dermat. Syph. 111:331, 1912.
- 1086.- Sterry, W., Steigleder, G. K., y Bodeux, E. : Kaposi's sarcoma: Venous capillary haemangioblastoma. A histochemical and ultrastructural study. Arch. Dermat. Res. 266:253, 1979.
- 1087.- Stewart, F. W., y Copeland, M. M. : Neurogenic sarcoma. Am. J. Cancer 15:1235, 1931.
- 1088.- Stewart, F., y Treves, N. : Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. Cancer 1:64, 1948.
- 1089.- Stich, M. H., Eiber, N. B., Morrison, M., y Loewe, L. : Cytology of Kaposi's sarcoma. Arch. Dermat. Syph. 67:85, 1953.
- 1090.- Stiller, D., y Katenkamp, D. : Morphogenesis of intracytoplasmic dense ( inclusion ) bodies in arecurring digital fibrous tumor of childhood: light and electron microscopic investigations. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 367:73, 1975.
- 1091.- Stiller, D., y Katenkamp, D. : Cellular features in desmoid fibromatosis and well differentiated fibrosarcomas. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 369:155, 1975.

- 1092.- Stobbe, G. D., y Dargeon, H. W. : Embryonal rhabdomyosarcoma of the head and neck in children and adolescents. *Cancer* 3:826, 1950.
- 1093.- Stoebner, P., Miech, G., Sengel, A., y Witz, J. P. : Notions d'ultrastructure pleurale. L'hyperplasie mésothéliale. *Presse Med.* 78:1179, 1970.
- 1094.- Stoebner, P., Miech, G., Sengel, A., y Witz, J. P. : Notions d'ultrastructure pleurale. II. Les mésothéliomes. *Presse Med.* 78:1403, 1970.
- 1095.- Stout, A. P. : The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor ( neurilemmoma ). *Am. J. Cancer* 24:751, 1935.
- 1096.- Stout, A. P., y Murray, M. R. : Hemangiopericytoma. A vascular tumor featuring Zimmermann's peicytes. *Ann. Surg.* 116:26, 1942.
- 1097.- Stout, A. P., y Murray, M. R. : Localized pleural mesothelioma: Investigation of its characteristics and histogenesis by the method of tissue culture. *Arch. Path.* 34:951, 1942.
- 1098.- Stout, A. P. : Hemangioendothelioma. A tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells. *Ann. Surg.* 118:445, 1943.
- 1099.- Stout, A. P. : Liposarcoma. The malignant tumor of lipoblasts. *Ann. Surg.* 119:86, 1944.
- 1100.- Stout, A. P. : Rhabdomyosarcoma of the skeletal muscles. *Ann. Surg.* 123:447, 1946.

- 1101.- Stout, A. P. : Fibrosarcoma: Malignant tumor of fibroblasts. *Cancer* 1:30, 1948.
- 1102.- Stout, A. P. : Myxoma, the tumor of primitive mesenchyme. *Ann. Surg.* 1227:706, 1948.
- 1103.- Stout, A. P. : Tumors of the peripheral nervous system. *Atlas of Tumor Pathology. Fascicle 6. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC.* . 1949.
- 1104.- Stout, A. P. : Hemangiopericytoma: A study of twenty five new cases. *Cancer* 2:1027, 1949.
- 1105.- Stout, A. P. : The fibromatoses and fibrosarcomas. *Bull. Hosp. Joint Dis.* 12:126, 1951.
- 1106.- Stout, A. P., y Verner, E. W. : Chondrosarcoma of the extraskeletal soft tissues. *Cancer* 6:581, 1953.
- 1107.- Stout, A. P. : Juvenile fibromatoses. *Cancer* 7:953, 1954.
- 1108.- Stout, A. P. : Tumors featuring pericytes: Glomus tumor and hemangiopericytoma. *Lab. Invest.* 5:217, 1956.
- 1109.- Stout, A. P., y Hill, W. T. : Leiomyosarcoma of superficial soft tissues. *Cancer* 11:844, 1958.
- 1110.- Stout, A. P. : Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 15:400, 1962.

- 1111.- Stout, A. P. : Fibrous tumor of the soft tissues. Minn. Med. 43: 455, 1960.
- 1112.- Stout, A. P., y Lattes, R. : Tumors of the soft tissue. Atlas of Tumor Pathology. Second series. Fascicle 1. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC. 1967.
- 1113.- Stowens, D. : A pigmented tumor of infancy: the melanotic progonoma. J. Path. Bact. 73:43, 1957.
- 1114.- Stowens, D., y Lin, T. H. : Melanotic progonoma of the brain. Human Path. 5:105, 1974.
- 1115.- Suit, H. D., Russell, W. O., y Martin, R. G. : Management of patients with sarcoma of soft tissue in an extremity. Cancer 31: 1247, 1973.
- 1116.- Suit, H. D., Russell, W. O., y Martin, R. G. : Sarcoma of soft tissue: clinical and histopathologic parameters and response to treatment. Cancer 35:1478, 1975.
- 1117.- Sun, C. N., y White, H. J. : A study of banded structures " long spacing collagen " in the connective tissue. J. Cell Biol. 59:304a, 1973.
- 1118.- Sun, C. N., y White, H. J. : An electron microscopic study of a schwannoma with special reference to banded structures and peculiar membranous multiple chambered spheroids. J. Path. 114:13, 1973.

- 1119.- Sundarasivarao, D. : The mullerian vestiges and benign epithelial tumors of epididymis. J. Path. Bact. 66:417, 1953.
- 1120.- Sung, J. H., Mastri, A. R., y Segal, E. L. : Melanotic medulloblastoma of the cerebellum. J. Neuropath. Exp. Neurol. 32:437, 1973.
- 1121.- Suter, E. R. : The fine structure of brown adipose tissue. II. Fetal development in the rat. Lab. Invest. 21:246, 1969.
- 1122.- Sutton, J. S., y Weiss, L. : Transformation of monocytes in tissue culture into macrophages, epithelioid cells, and multinucleated giant cells. J. Cell Biol. 28:303, 1966.
- 1123.- Sutton, J. S. : Ultrastructural aspects of in vitro development of monocytes into macrophages, epithelioid cells, and multinucleated giant cells. Natl. Cancer Inst. Monogr. 26:71, 1967.
- 1124.- Suzuki, Y., Churg, J., y Kannerstein, M. : Ultrastructure of human malignant diffuse mesothelioma. Am. J. Path. 85:241, 1976.
- 1125.- Svoboda, D. J., y Kirchner, F. : Ultrastructure of nasopharyngeal angiofibroma. Cancer 19:1949, 1966,
- 1126.- Sweet, M. B. E., Thonar, E. J. M., Berson, S. P., Skikne, M. I. Imelman, A. R., y Kerr, W. A. : Biochemical studies of the matrix of craniovertebral chordoma and a metastasis. Cancer 44:652, 1979.
- 1127.- Symmers, D. : Kaposi's disease. Arch. Path. 32:764, 1941.

- 1128.- Sytman, A. L., y Macalpin, R. N. : Primary pericardial mesothelioma: Report of two cases and review of the literature. *Am. Heart J.* 81:760, 1971.
- 1129.- Szakacs, J. E., Carta, M., y Szakacs, M. R. : Ewing's sarcoma, extraskeletal and of bone. Case report with ultrastructural analysis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 4:306, 1974.
- 1130.- Tabuchi, H., Yamamoto, T. : Specific granules in the endothelia of blood vessels and lymphatic vessels in the cardiac valves of dog. *Arch. Histol. Jap.* 37:217, 1974.
- 1131.- Taira, Y., Nakayama, I., Takahara, O., Moriuchi, A., Yokohama, S., Maikawa, N., Ito, T., Yanai, M., y Tsuji, Y. : Histological and fine structural studies on pigmented neuroectodermal tumor of infancy. *Acta Path. Jap.* 28:83, 1978.
- 1132.- Takahashi, K., Sato, T., y Kojima, M. : Cytological characterization and histogenesis of Ewing's sarcoma. *Acta Path. Jap.* 26:167, 1976.
- 1133.- Takayama, S., y Sugawa, I. : Electron microscopic observations of Ewing's sarcoma. A case report. *Acta Path. Jap.* 20:81, 1970.
- 1134.- Talens, M., Arguelles, M., y Rojo Ortega, J. M. : Angiosarcoma cardiaco primario. ( II ). Estudio histogenetico al microscopio electronico. *Patologia ( Madrid )* 10:65, 1977.

- 1135.- Tallqvist, G., Salmela, H., y Lindstrom, B. L. : Leiomyoblastoma of the stomach. A clinicopathological study of 10 cases. Acta Path. Microbiol. Scand. 71:194, 1967.
- 1136.- Tanaka, N., y Asao, T. : Chordoid sarcoma of the soft tissue of the nape of the neck: A case with a 20 year follow up. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 379:261, 1978.
- 1137.- Tandler, B., Rossi, E. P., Stein, M., y Morris, M. M. : Rhabdomyoma of the lip: Light and electron microscopical observations. Arch. Path. 89:118, 1970.
- 1138.- Tange, T. : Kaposi's sarcoma. Case report and review of the Japanese cases. Acta Path. Jap.29:319, 1979.
- 1139.- Tannebaum, M. : Ultrastructural pathology of adrenal medullary tumors. En " Pathology Annual 1970 ". Editado por S. C. Sommers. Appleton Century Crofts, New York. p. 145, 1970.
- 1140.- Tannebaum, M. : Ultrastructural pathology of human renal cell tumors. En " Pathology Annual 1971 ". Editado por S. C. Sommers. Appleton Century Crofts, New York. p. 249, 1971.
- 1141.- Tannebaum, M. : Male accessory organs: seminal vesicles, prostate and testis. En " Electron microscopy in human medicine " Editado por J. V. Johannessen. Mc Graw Hill, New York. p. 227, 1979.
- 1142.- Tannowsky, W. M., y Hasimoto, K. : Multiple glomus tumors. An ultrastructural study. J. Invest. Dermat. 52:474, 1969.

- 1143.- Tarlov, I. M. : Origin of perineural fibroblastoma. *Am. J. Path.* 16:33, 1940.
- 1144.- Taxy, J. B., Battifora, H., y Oyasu, R. : Adenomatoid tumors: A light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *Cancer* 34:306, 1974.
- 1145.- Taxy, J. B., y Hidvegi, D. F. : Olfactory neuroblastoma. An ultrastructural study. *Cancer* 39:131, 1977.
- 1146.- Taxy, J. B. : Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: An ultrastructural study. *Cancer* 39:1044, 1977.
- 1147.- Taxy, J. B., y Battifora, H. : Malignant fibrous histiocytoma: A clinicopathological and ultrastructural study. *Cancer* 40:254, 1977.
- 1148.- Taxy, J. B., y Gray, J. R. : Cellular angiomias of infancy. An ultrastructural study of two cases. *Cancer* 43:2322, 1979.
- 1149.- Taylor, H. B., y Helwig, E. B. : Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer* 15:717, 1962.
- 1150.- Taylor, J. P., Templeton, A. C., Vogel, C. L., Ziegler, J. L., y Kyalwazi, S. K. : Kaposi's sarcoma in Uganda: A clinicopathologic study. *Int. J. Cancer* 8:122, 1971.
- 1151.- Tefft, M., Vawter, G. F., y Mitus, A. : Paravertebral "round cell" tumors in children. *Radiology* 92:1501, 1969.

- 1152.- Teilum, G. : Histogenesis and classification of mesonephric tumors of the female and male genital system and relationship to benign so-called adenomatoid tumors ( mesotheliomas ). A comparative histological study. Acta Path. Microbiol. Scand. 34:431, 1954.
- 1153.- Teilum, G. : Special tumors of ovary and testis, and related extragonadal lesions. Munksgaard, Copenhagen. 1976.
- 1154.- Tello, J. F. : Genesis de las terminaciones nerviosas motrices y sensitivas. I.- En el sistema locomotor de los vertebrados superiores. Histogenesis muscular. Trab. Lab. Invest. Biol. Univ. Madrid 15:1, 1917.
- 1155.- Tello, J. F. : Die entstehung der motorischen und sensiblen newendungen. I. In dem lokomotorischen systeme der hoeheren wirbeltiere. Muskulare histogenese. Z. Anat. Entwicklungsgesch 64:341, 1922.
- 1156.- Templeton, A. C. : Studies in Kaposi's sarcoma. Postmortem findings and disease patterns in women. Cancer 30:854, 1972.
- 1157.- Ten Cate, A. R. : Morphological studies of fibrocytes in connective tissue undergoing rapid remodelling. J. Anat. 112:401, 1972
- 1158.- Ten Cate, A. R., y Deporter, D. A. : The role of the fibroblast in collagen turnover in the functioning periodontal ligament of the mouse. Arch. Oral Biol. 19:339, 1974.

- 1159.- Ten Cate, A. R., y Freeman, E. : Collagen remodelling by fibroblasts in wound repair. Preliminary observations. *Anat. Rec.* 179: 543, 1974.
- 1160.- Ten Cate, A. R., y Deporter, D. A. : The degradative role of the fibroblasts in the remodelling and turnover of collagen in soft connective tissue. *Anat. Rec.* 182:1, 1975.
- 1161.- Tennyson, V. M. : Electron microscopic study of the developing neuroblast of the dorsal root ganglion of the rabbit embryo. *J. Comp. Neurol.* 124:267, 1965.
- 1162.- Terry, R. : Pathology of Cancer. En " *Clinical Oncology* ". Fourth edition. Editado por P. Rubin. American Cancer Society, Philadelphia. p. 26, 1974.
- 1163.- Thomas, J., y Phythyon, J. M. : Primary mesothelioma of the pericardium. *Circulation* 15:385, 1957.
- 1164.- Thomas, P. K. : The connective tissue of peripheral nerve: an electron microscope study. *J. Anat.* 97:35, 1963.
- 1165.- Thomas, P. K. : The deposition of collagen in relation to Schwann cell basement membranes during peripheral nerve regeneration. *J. Cell Biol.* 23:375, 1964.
- 1166.- Thomas, P. K., y Jones, D. G. : The cellular response to nerve injury. 2. Regeneration of the perineurium after nerve section. *J. Anat.* 101:45, 1967.

- 1167.- Thomas, P. K., y Olsson, Y. : Microscopic anatomy and function of the connective tissue components of peripheral nerve. En "Peripheral neuropathy". Volume I. Editado por P. J. Dyck, P. K. Thomas, y E. H. Lambert. W. B. Saunders Co., Philadelphia. p. 168, 1975.
- 1168.- Thompson, M. E., Bromberg, P. A., y Amenta, J. S. : Acid mucopolysaccharide determination: A useful adjunct for the diagnosis of malignant mesothelioma with effusion. Am. J. Clin. Path. 52:335, 1969.
- 1169.- Thyberg, J., Lohmander, S., y Friberg, U. : Electron microscopic demonstration of proteoglycans in guinea pig epiphyseal cartilage. J. Ultrastruct. Res. 45:407, 1973.
- 1170.- Thyberg, J. : Electron microscopic studies on the initial phases of calcification in guinea pig epiphyseal cartilage. J. Ultrastruct. Res. 46:206, 1974.
- 1171.- Tobon, H., Murphy, A. I., y Salazar, H. : Primary leiomyosarcoma of the vagina. Light and electron microscopic observations. Cancer 32:450, 1973.
- 1172.- Toe, T. K., y Saw, D. : Clear cell sarcoma with melanin. Report of two cases. Cancer 41:235, 1978.
- 1173.- Tohgi, H., Tabuchi, M., Tomonaga, M., y Izumiyama, N. : Spindle shaped, cross banded structures in human peripheral nerves. Acta Neuropath. 40:51, 1977.

- 1174.- Toker, C. : Ultrastructure of a chemodectoma. *Cancer* 20:271, 1967.
- 1175.- Toker, C. : Embryonal rhabdomyosarcoma. An ultrastructural study. *Cancer* 21:1164, 1968.
- 1176.- Toker, C. : Glomangioma. An ultrastructural study. *Cancer* 23:487, 1969.
- 1177.- Toth, B. : 1,1-Dimethylhydrazine ( unsymmetrical ) carcinogenesis in mice; light microscopic and ultrastructural studies on neoplastic blood vessels. *J. Natl. Cancer Inst.* 50:181, 1973.
- 1178.- Toujas, L., Ferrand, B., Guelfi, J., e Illes, J. : Syndrome de Stewart-Treves: Etude ultrastructurale d'un cas. *C. R. Assoc. Anat.* 139:1150, 1968.
- 1179.- Touraine, A., y Ruel, H. : La polyfibromatose héréditaire. *Ann. Dermat. Syph.* 5:1, 1945.
- 1180.- Trelstad, R. L. : Vacuoles in the embryonic chick corneal epithelium, an epithelium which produces collagen. *J. Cell Biol.* 48:689, 1971.
- 1181.- Tremblay, M., Bonenfant, J. L., y Cliche, J. : Le dermatofibrosarcome protuberant: Etude clinico-pathologique de trente cas avec l'ultrastructure de deux cas. *Union Med. Can.* 99:871, 1970.
- 1182.- Trenchev, P., Sneyd, P., y Holborow, E. J. : Immunofluorescent tracing of smooth muscle contractile protein antigens in tissues other than smooth muscle. *Clin. Exp. Immunol.* 16:125, 1974.

- 1183.- Triche, T. J., y Ross, W. E. : Glycogen containing neuroblastoma with clinical and histopathologic features of Ewing's sarcoma. *Cancer* 41:1425, 1978.
- 1184.- Trillo, A. A., Holleman, I. L., y Whitw, J. T. : Presence of satellite cells in a cardiac rhabdomyoma. *Histopath.* 2:215, 1978.
- 1185.- Tsakralides, V., Burke, B., Mastri, A., Runge, W., Roe, E., y Anderson, R. : Rhabdomyoma of heart. A report of four cases. *Am. J. Dis. Child.* 128:639, 1974.
- 1186.- Tsuda, N., Moriyama, N., Fujii, H., y Nishida, H. : Ultrastructure of Ewing's sarcoma. *J. Clin. Electr. Microsc.* 6:3, 1973.
- 1187.- Tsuneyoshi, M., Enjoji, M., y Kubo, T. : Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses. A comparative study of 13 cases with a provisional subgrouping into the melanocytic and synovial types. *Cancer* 42:243, 1978.
- 1188.- Tsuneyoshi, M., y Enjoji, M. : Primary malignant peripheral nerve tumors ( malignant schwannomas ). A clinicopathologic and electron microscopic study. *Acta Path. Jap.* 29:363, 1979.
- 1189.- Tuazon, R. : Rhabdomyoma of the stomach: Report of a case. *Am. J. Clin. Path.* 52:37, 1969.
- 1190.- Tuttle, J. P. Jr., Rons, S. N., y Harrold, M. W. : Mesotheliomas of the spermatic cord. *Urology* 10:466, 1977.

- 1191.- Uchizono, K. : Characteristics of excitatory and inhibitory synapses in the central nervous system of the cat. *Nature* 207:642, 1965.
- 1192.- Uehara, Y., Campbell, G. R., y Burnstock, G. : Cytoplasmic filaments in developing and adult vertebrate smooth muscle. *J. Cell Biol.* 50:484, 1971.
- 1193.- Unni, K. K., Ivins, J. C., Beabout, J. W., y Dahlin, D. C. : Hemangioma, hemangiopericytoma, and hemangioendothelioma ( angiosarcoma ) of bone. *Cancer* 27:1403, 1971.
- 1194.- Unni, K. K., y Soule, E. H. : Alveolar soft part sarcoma. An electron microscopic study. *Mayo Clin. Proc.* 50:591, 1975.
- 1195.- Usui, M., Ishii, S., Yamawaki, S., Sasaki, T., Minami, A., e Hizawa, K. : Malignant granular cell tumor of the radial nerve. *Cancer* 39:1547, 1977.
- 1196.- Usuku, G., Iyama, K., y Ohzono, K. : Ultrastructural study of the white adipose tissue of rats in different nutritional conditions and during the developmental stage. *Acta Histochem. Cytochem.* 11:362, 1978.
- 1197.- Vaglini, M., Bozzetti, F., y Viganotti, G. : Malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 64:529, 1978.
- 1198.- Valdivia, O. : Methods of fixation and the morphology of synaptic vesicles. *J. Comp. Neurol.* 142:257, 1971.

- 1199.- Van der Werf-Messing, B., y Van Unnik, J. A. M. : Fibrosarcoma of the soft tissues. A clinicopathologic study. *Cancer* 18:1113, 1965.
- 1200.- Vasudev, K. S., y Harris, M. : A sarcome of myofibroblasts. An ultrastructural study. *Arch. Path. Lab. Med.* 102:185, 1978.
- 1201.- Vazquez, E., Forteza, J., Capdevilla, A., y Valbuena, L. : Sarcoma de células claras de vainas tendinosas y aponeurosis. *Patología ( Madrid )* 10:229, 1977.
- 1202.- Vazquez, J. J., Fernandez Cuervo, L., y Fidalgo, B. : Lymphangiomyomatosis. Morphologic study and ultrastructural confirmation of the histogenesis of the lung lesion. *Cancer* 37:2321, 1976.
- 1203.- Venkatachalam, M. A., y Grealley, J. G. : Fine structure of glomus tumors: Similarity of glomus cells to smooth muscle. *Cancer* 23:1176, 1969.
- 1204.- Verity, M. A., Ebert, J. T., y Hepler, R. S. : Atypical fibrous histiocytoma of the orbit: An electron microscopic study. *Ophthalmologica* 175:73, 1977.
- 1205.- Verocay, J. : Zur Kenntnis der " neurofibrome ". *Beitr. Path. Anat. Allg. Path.* 48:1, 1910.
- 1206.- Virchow, R. : *Cellular Pathology: As based upon physiology and pathological histology.* Dover Publications Inc., New York. p. 525, 1971. ( Traducción Inglesa de la 2ª edición alemana, 1859 )'

- 1207.- Wagner, J. D. : Ultrastructure of benign peripheral nerve sheath tumors. *Cancer* 19:699, 1966.
- 1208.- Wagner, J. C., Sleggs, C. A., y Marchand, P. : Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in North Western Cape province. *Brit. J. Industr. Med.* 17:260, 1960.
- 1209.- Wagner, J. C. : Epidemiology of diffuse mesothelial tumors: evidence of an association from studies in South Africa and United Kingdom. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 132:575, 1965.
- 1210.- Wagner, J. C., Berry, G., y Timbrell, V. : Mesothelioma in rats after inoculation with asbestos and other materials. *Brit. J. Cancer* 28:173, 1973.
- 1211.- Wagner, J. C., Berry, G., y Skidmore, J. W. : The effects of the inhalation of asbestos in rats. *Brit. J. Cancer* 29:252, 1974.
- 1212.- Waissman, J., y Smith, D. W. : Fine structure of an elastofibroma. *Cancer* 27:671, 1968.
- 1213.- Waldo, E. D., Vuletin, J. C., y Kaye, G. I. : The ultrastructure of vascular tumors: Additional observations and a review of the literature. En " *Pathology Annual 1977, Part 2* ". Editado por S. C. Sommers, y P. P. Rosen. Appleton Century Crofts, New York. p. 279, 1977.
- 1214.- Walike, J. \_\_, y Mackay, B. : Nasopharyngeal angiofibroma. Light and electron microscopic changes after stibestrol therapy. *Laryngoscope* 80:1109, 1970.

- 1215.- Wang, N. S. : Electron microscopy in the diagnosis of pleural mesotheliomas. *Cancer* 31:1046, 1973.
- 1216.- Warren, S., y Meissner, W. A. : Neoplasias. En " *Tratado de Patología* ". Quinta edición. Intermedica, Mexico. p. 533, 1968.
- 1217.- Wasserman, F. : The development of adipose tissue. En " *Handbook of Physiology. Section 5. Adipose tissue* ". Editado por A. E. Renold, y G. F. Cahill Jr. . American Physiological Society, Washington, DC. p. 87, 1965.
- 1218.- Webb, J. N. : The histogenesis of nerve sheath myxoma: report of a case with electron microscopy. *J. Path.* 127:35, 1978.
- 1219.- Webster, H. de F. : The geometry of peripheral myelin sheaths during their formation and growth in rat sciatic nerves. *J. Cell Biol.* 48:348, 1971.
- 1220.- Webster, H. de F. : Development of peripheral myelinated and unmyelinated nerve fibers. En " *Peripheral neuropathy* ". Volume I. Editado por P. J. Dyck, P. K. Thomas, y E. H. Lambert. W. B. Saunders Co., Philadelphia. p. 37, 1975.
- 1221.- Weedon, D., y Kerr, J. F. R. : Atypical fibroxanthoma of skin. Electron microscope study. *Pathology* 7:173, 1975.
- 1222.- Weibel, E. R., y Palade, G. E. : New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J. Cell Biol.* 23:101, 1964.

- 1223.- Weibel, E. R. : On pericytes, particularly their existence on lung capillaries. *Microvasc. Res.* 8:218, 1974.
- 1224.- Weinstock, M., y Leblond, C. P. : Synthesis, migration, and release of precursor collagen by odontoblasts as visualized by radioautography after  $^3\text{H}$  - proline administration. *J. Cell Biol.* 60:92, 1974.
- 1225.- Weiser, G. : Granularzelltumor ( Granulares neurom Feyrter ) und schwannsche phagen. Elektronenoptische untersuchung von 3 fallen. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 380:49, 1978.
- 1226.- Weiser, G. : An electron microscope study of Paccinian neurofibroma. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 366:331, 1975.
- 1227.- Weiss, C., Rosenberg, L., y Helfet, A. J. : An ultrastructural study of normal young adult human articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. A* 50:663, 1968.
- 1228.- Weiss, S. W. : Ultrastructure of the so-called " chordoid sarcoma ". Evidence supporting cartilaginous differentiation. *Cancer* 37:300, 1976.
- 1229.- Weiss, S. W., y Enzinger, F. M. : Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer* 39:1672, 1977.
- 1230.- Weiss, S. W., y Enzinger, F. M. : Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. *Cancer* 41:2250, 1978.
- 1231.- Weitzel, G. J., y Nyers, E. N. : Rhabdomyoma of the pharynx. *Laryngoscope* 86:98, 1976.

- 1232.- Weitzner, S., Lockey, M. W., y Lockard, V. G. : Adult rhabdomyoma of soft palate. *Oral Surg.* 47:70, 1979.
- 1233.- Wellinger, U. : Le chordome rachidien. *Revue de la littérature depuis 1960. Rev. Rhum.* 42:195, 1975.
- 1234.- Wellman, K. F. : " Bizarre leiomyoblastoma " of the retroperitoneum: Report of a case. *J. Path. Bact.* 94:447, 1967.
- 1235.- Welsh, R. A. : Intracytoplasmic collagen formation in desmoid fibromatosis. *Am. J. Path.* 49:515, 1966.
- 1236.- Welsh, R. A., y Meyer, A. T. : Ultrastructure of gastric leiomyoma. *Arch. Path.* 87:71, 1969.
- 1237.- Welsh, R. A., Bray, D. M. III, y Shipkey, F. H. : Histogenesis of alveolar soft part sarcoma. *Cancer* 29:191, 1972.
- 1238.- Wetzel, W., y Alexander, R. : Myxoid liposarcoma. An ultrastructural study of two cases. *Am. J. Clin. Path.* 72:521, 1979.
- 1239.- Whitewell, F., y Rawcliffe, R. M. : Diffuse malignant pleural mesothelioma and asbestos exposure. *Thorax* 26:6, 1971.
- 1240.- Whittaker, V. P., y Gray, E. G. : The synapse: Biology and morphology. *Brit. Med. Bull.* 18:223, 1962.
- 1241.- Whitten, J. B. : The fine structure of an intraoral granular cell myoblastoma. *Oral Surg.* 26:202, 1968.

- 1242.- Wigger, H. J., Salazar, G. H., y Blanc, W. A. : Extraskeletal Ewing sarcoma. An ultrastructural study. Arch. Path. Lab. Med. 101:446, 1977.
- 1243.- Wight, T. N., y Ross, R. : Proteoglycans in primate arteries. I. Ultrastructural localization and distribution in the intima. J. Cell Biol. 67:660, 1974.
- 1244.- Wilander, E., Nordlinder, H., Grimelius, L., Larsson, L. I., y Angelborg, C. : Esthesioneuroblastoma. Histological, histochemical and electron microscopic studies of a case. Virchows Arch. A Path. Anat. Histol. 375:123, 1977.
- 1245.- Williams, A. H., Schwinn, C. P., y Parker, J. W. : The ultrastructure of osteosarcoma. A review of twenty cases. Cancer 37:1293, 1976.
- 1246.- Williams, M. J. : Diagnostic electron microscopy in the Veterans Administration. En " Diagnostic Electron Microscopy ". Volume 2. Editado por B. F. Trump y R. T. Jones. John Wiley and Sons, New York. p. 1, 1979.
- 1247.- Williams, R. H. : Tratado de Endocrinología. 4<sup>a</sup> edición. Salvat, Barcelona. p. 4)4, 1968.
- 1248.- Williamson, J. R., y Lacy, P. E. : Structural aspects of adipose tissue: A summary attempting to synthesize the information contained in the preceding chapters. En " Handbook of Physiology. Section 5. Adipose tissue ". Editado por A. E. Renold, y G. F. Cahill Jr. American Physiological Society, Washington DC. p. 201, 1965.

- 1249.- Willis, R. A. : Pathology of tumors. Fourth edition. C. V. Mosby Co, St. Louis. p. 1, 1967.
- 1250.- Wilson Jones, E. : Malignant angioendothelioma of the skin. Brit J. Dermat. 76:21, 1964.
- 1251.- Wilson Jones, E. : Malignant vascular tumors. Clin. Exp. Dermat. 1:287, 1976.
- 1252.- Windeyer, B., Dische, S., y Mansfield, C. M. : The place of radb-therapy in the management of fibrosarcoma of fibrosarcoma of the soft tissues. Clin. Radiol. 17:32, 1966.
- 1253.- Winkelman, R. K., y Sams, W. M. : Elastofibroma. Report of a cae with special histochemical and electron microscopic studies. Cancer 23:406, 1969.
- 1254.- Winslow, D. J., y Taylor, H. B. : Malignant peritoneal mesothelomas. A clinicopathological analysis of 12 fatal cases. Cancer 1:127, 1960.
- 1255.- Winther, L. K. : Rhabdomyoma of the hypopharynx and larynx. J. Laryngol. Otol. 90:1041, 1976.
- 1256.- Wirman, J. A. : Nodular fasciitis, a lesion of myofibroblasts. Cancer 38:2378, 1976.
- 1257.- Wirth, W. A. : Multiple intramuscular myxomas. Another extraskde-tal manifestation of fibrous dysplasia. Cancer 27:1167, 1971.

- 1258.- Witschi, E. : Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Carnegie Contr. Embryol. 32:67, 1948.
- 1259.- Wolff, H. H., y Braun-Falco, O. : Das benigne riesenzell synovialom. Zur klinik, histologie und elektronen mikroskopie. Hautarzt 23: 499, 1972.
- 1260.- Wolf, M. : Lymphangiomyoma: Clinicopathologic study and ultrastructural confirmation of its histogenesis. Cancer 31:988, 1973.
- 1261.- Woodruff, J. M., Chernick, N. L., Smith, M. C., Millet, W. B., y Foote, F. W. Jr. : Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation ( malignant " triton " tumors ). Cancer 32: 426, 1973.
- 1262.- Woodruff, J. M. : Peripheral nerve tumors showing glandular differentiation ( glandular schwannomas ). Cancer 37:2399, 1976.
- 1263.- Woodward, A. H., Ivins, J. C., y Soule, E. H. : Lymphangiomyosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. Cancer 30:562, 1972.
- 1264.- Woyke, S., Domagala, W., y Olszewski, W. : Ultrastructure of a fibromatosis hyalinica multiplex juvenilis. Cancer 26:1157, 1970.
- 1265.- Woyke, S., Domagala, W., Olszewski, W., y Korabiec, M. : Pseudosarcoma of the skin. An electron microscopic study and comparison with the fine structure of the spindle cell variant of squamous carcinoma. Cancer 33:970, 1974.

- 1266.- Wright, C. J. E. : Malignant synovioma. *J. Path. Bact.* 64:585, 1952.
- 1267.- Wyatt, R. B., Schochet, S. S., y McCormick, W. F. : Rhabdomyoma: Light and electron microscopic study of a case with intranuclear inclusions. *Arch. Otolaryngol.* 92:32, 1970.
- 1268.- Wyllie, J. C., More, R. H., y Henst, M. D. : The fine structure of normal guinea pig synovium. *Lab. Invest.* 15:519, 1966.
- 1269.- Wyllie, J. C. : The stromal cell reaction of pigmented villonodular synovitis: An electron microscopic study. *Arthritis Rheum.* 12:205, 1969.
- 1270.- Yardley, J. H., Heaton, M., Gaines, L. M. Jr., y Shulman, L. E. : Collagen formation by fibroblasts. Preliminary electron microscopic observations using thin sections of tissue cultures. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 106:381, 1960.
- 1271.- Yodaiken, R. E. : Features of the fine structure of the Kaposi's sarcoma. *S. Afr. Med. J.* 36:989, 1962.
- 1272.- Yokohama, H., y Takayasu, H. : An electron microscopic study of the human adrenal medulla and pheochromocytoma. *Urol. Int.* 24:79, 1969.
- 1273.- Yunis, E. J., Agostini, R. M., Walpusk, J. A., y Hubbard, J. D. : Glycogen in neuroblastomas. A light and electron microscopic study of 40 cases. *Am. J. Surg. Path.* 3:313, 1979.

- 1274.- Zajtchuk, J. T., Lunsford, T. M., y Alford, T. J. : Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. A case report. *Laryngoscope* 88:342, 1978.
- 1275.- Zamboni, L., y Merchant, H. : The fine morphology of mouse primordial germ cells in extragonadal locations. *Am. J. Anat.* 137:299, 1973.
- 1276.- Zelickson, A. S. : A tubular structure in the endothelial cells and pericytes of human capillaries. *J. Invest. Dermat.* 46:167, 1966.
- 1277.- Zina, A. M., y Bundino, S. : Dermatofibrosarcoma protuberans. An ultrastructural study of five cases. *J. Cut. Path.* 6:265, 1979.
- 1278.- Zucker-Franklin, D., Grusky, G., y Marcus, A. : Transformation of monocytes into " fat " cells. *Lab. Invest.* 38:620, 1978.

Otras referencias consultadas durante la preparación del texto definitivo.

- 1279.- Battifora, H., y Nulez Alonso, C. : Myxoid liposarcoma. Study of ten cases. *Ultrastruct. Path.* 1:157, 1980.
- 1280.- Bornstein, P. : The biosynthesis of collagen. *Ann. Rev. Biochem.* 1974. p. 567.
- 1281.- Creutzfeldt, W., Arnold, R., Creutzfeldt, C., Deuticke, V., Frerichs, H., y Track, N. S. : Biochemical and morphological investigations of 30 human insulinomas. Correlation between the tumor content of insulin and pro-insulin like components and the histological and ultrastructural appearance. *Diabetologia* 9:217, 1973.
- 1282.- Creutzfeldt, W., Arnold, R., Creutzfeldt, C., y Track, N. S. : Pathomorphologic, biochemical and diagnostic aspects of gastrinomas ( Zollinger-Ellison syndrome ). *Hum. Path.* 6:47, 1975.
- 1283.- Enzinger, F. M., y Harvey, D. A. : Spindle cell lipoma. *Cancer* 36: 1852, 1975.
- 1284.- Flenker, H. : Myxoid liposarcoma: Light and electron microscopic investigation. *Virchows Arch. A Path. Anat.* 371:171, 1976.
- 1285.- Gartmann, H., y Tritsch, H. : Klein und grobnotiges navoxanthoendotelium. *Arch. Klin. Exp. Derm.* 215:409, 1963.
- 1286.- Giannotti, F., Caputo, R., y Ercamora, E. : Singuliere histiocytose infantile a cellules avec particules vermiformes intracytoplasmiques. *Bull. Soc. Franc. Derm. Syph.* 78:232, 1971.

- 1287.- Gonatas, N. K., Shy, G.M., y Godfrey, E. H. : Nemaline myopathy. The origin of nemaline structures, *New Engl. J. Med.* 274:535, 1966.
- 1288.- González Crussi, F., y Campbell, R. : Juvenil xanthogranuloma: ultrastructural study. *Arch. Path.* 89:65, 1970.
- 1289.- Helwig, E. B., y Hackney, V. C. : Juvenil xanthogranuloma. *Am. J. Path.* 30:625, 1954.
- 1290.- Jaffe, H. L. : Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Lea and Febiger. Philadelphia. p. 350, 1958.
- 1291.- Kanabe, Y., Kondo, T., y Hosada, S. : Two cases of leiomyosarcoma of the maxillary sinus. *Arch. Otolaryngol.* 90:492, 1969.
- 1292.- Kovacs, K., Horvath, E., y Ezrin, C. : Pituitary adenomas. En " *Pathology Annual*, volumen 12, parte II ". Appleton Century Crofts, New York, p. 341, 1977.
- 1293.- MacDonagh, J. E. R. : A contribution to our knowledge of the naevoxanthoendoteloma. *Brit. J. Derm.* 24:85, 1912.
- 1294.- Malbos, S., Guilhou, J. J., Meynadier, J., Barneon, G., y Baldet, P. : Le xanthogranuloma de l'adulte. Etude anatomoclinique d'un cas. *Dermatologica* 158:334, 1979.
- 1295.- Mckenzwe, D. H. : The fibromatoses: A clinicopathological concept. *Brit. Med. J.* 3:277, 1972.
- 1296.- Mukai, K., Rosai, J., y Burgdorf, W. H. C. : Localization of factor VIII - related antigen in vascular endothelial cells using an immunoperoxidase method. *Am. J. Surg. Path.* 4:273, 1980.

- 1297.- Mukai, K., y Rosai, J. : Applications of immunoperoxidase techniques in Surgical Pathology. En " Progress in Surg. Path. volumen I ". Masson Publishing, USA., New York, p. 15, 1980.
- 1298.- Navas Palacios, J. J., y Garzon, A. : Tumores insulares pancreáticos funcionantes. Estudio óptico y ultraestructural de siete casos. Morf. Norm. Pat. B 3:595, 1979.
- 1299.- Navas Palacios, J. J., Valdés, M. D., y Montalban, M. A. : Significado de las células de Langerhans en Patología. Origen de los gránulos de Birbeck. Patología ( Madrid ) 13:208, 1980.
- 1300.- Price, H. M. : Ultrastructural pathologic characteristics of the skeletal muscle fiber: An introductory survey. En " Striated muscle ". Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 238, 1973.
- 1301.- Reddick, R. L., Popovsky, M. A., Fantone, J. C., y Michelitch, H.J.: Parosteal osteogenic sarcoma. Ultrastructural observations in three cases. Hum. Path. 11:373, 1980.
- 1302.- Stout, A. P. : Tumors of the soft tissues. Atlas of Tumor Pathology. First series. Fascicle 1. Armed Forces Institute of Pathology, Washington,DC., 1953.
- 1303.- Taxy, J. B., y Battifora, H. : The electron microscope in the study and diagnosis of soft tissue tumors. En " Diagnostic Electron microscopy, volume 3 ". John Wiley and Sons, New York, p. 97, 1980.

- 1304.- Ramon y Cajal, S. : Histologie du systeme nerveux de l'homme et les vertébrés. Vlos I y II. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 1952.
- 1305.- Ramon y Cajal, S. : Studies on vertebrate neurogenesis. Thomas, Springfield, 1960.



TP  
1982  
086-II

José Jerónimo Navas Palacios



\* 5 3 0 9 8 5 8 4 3 5 \*  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

x-52-055928-4

ULTRAESTRUCTURA DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS

TOMO II

Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina  
Universidad Complutense de Madrid  
1982



BIBLIOTECA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

ULTRAESTRUCTURA DE LOS TUMORES DE PARTES BLANDAS.

Dr. JOSE JERONIMO NAVAS PALACIOS.

DIRECTOR:

PROF: DR: FELIPE DE LA CRUZ CARO.

CATEDRATICO DE PATOLOGIA QUIRURGICA.

Colección Tesis Doctorales. Nº 86/82

© José Jerónimo Navas Palacios  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1981  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-1898-1982 -

VOLUMEN III



FOTOGRAFIAS Y LEYENDAS EN EL ORDEN EXPRESADO EN EL

CAPITULO DE RESULTADOS.

Figura 1 .- Dermatofibroma ( tipo angioma esclerosante ). Células endoteliales formando una yema capilar sólida. Se aprecia lámina basal ( lb ) entre las células endoteliales y el estroma. ( x 7.550 ).

Figura 2 .- Dermatofibroma ( tipo angioma esclerosante ). Detalle de una yema capilar sólida, en la que se aprecia una luz abortiva y complejos de unión ( d ). ( x 13.750 ).



Figura 3 .- Dermatofibroma ( tipo fibrohistiocitoma ). Imagen panorámica mostrando elementos celulares de hábito fibroblástico ( gran desarrollo del RER ) e histiocitario ( vacuolas lipídicas ). ( x 12.800 ).

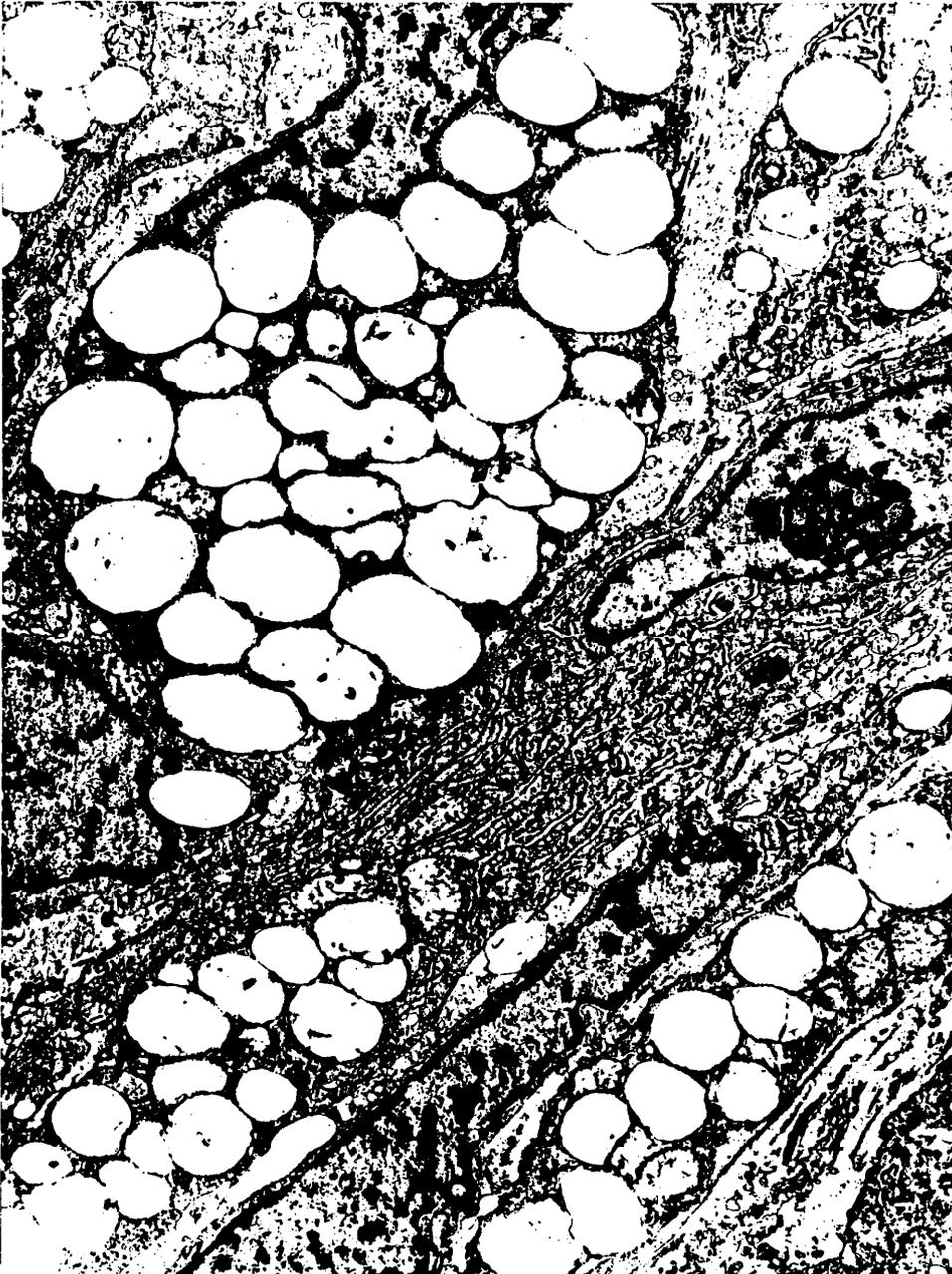


Figura 4 .- Dermatofibroma ( tipo angioma esclerosante ). Células endoteliales de un capilar con frecuentes cuerpos de Weibel - Palade ( puntas de flechas ). ( x 9.600 )

Figura 5 .- Dermatofibroma ( tipo fibrohistiocitoma ). Elemento de hábito miofibroblástico, con filamentos asociados a cuerpos densos ( punta de flecha ) y FLSC intracelular ( flecha ). ( x 12.800 ).

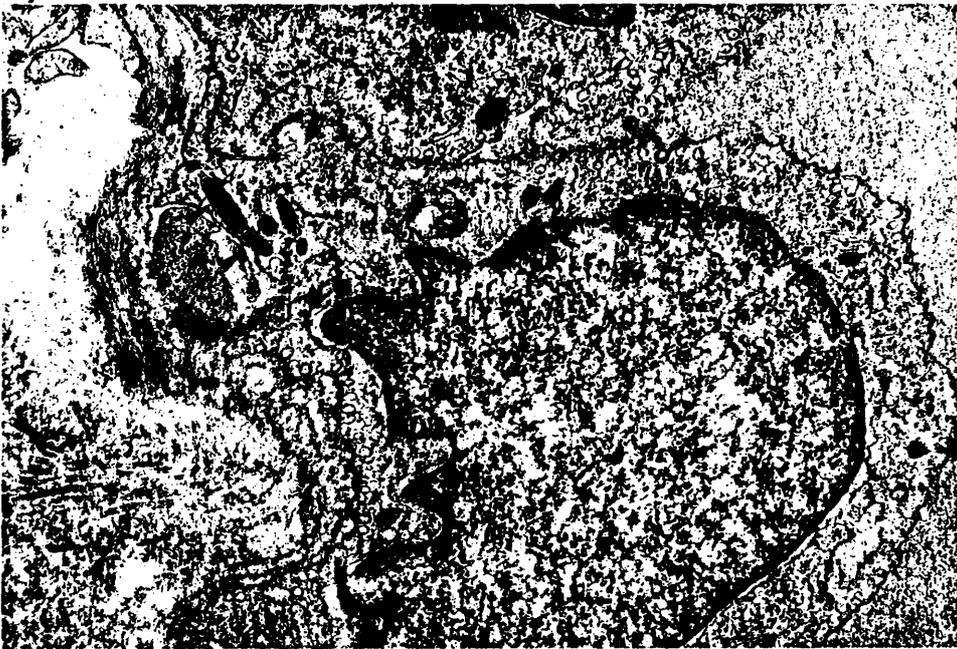


Figura 6 .- Dermatofibroma ( tipo fibrohistiocitoma ). Elemento fibrohistiocitario con vacuolas lipídicas. En el espacio extracelular existen masas de FLSC ( puntas de flechas ).  
( x 12.800 ).

Figura 7 .- Dermatofibroma ( tipo fibrohistiocitoma ). Elemento miofibroblástico con gran cantidad de filamentos y cuerpos densos ( flechas ). ( x 9.600 ).

663

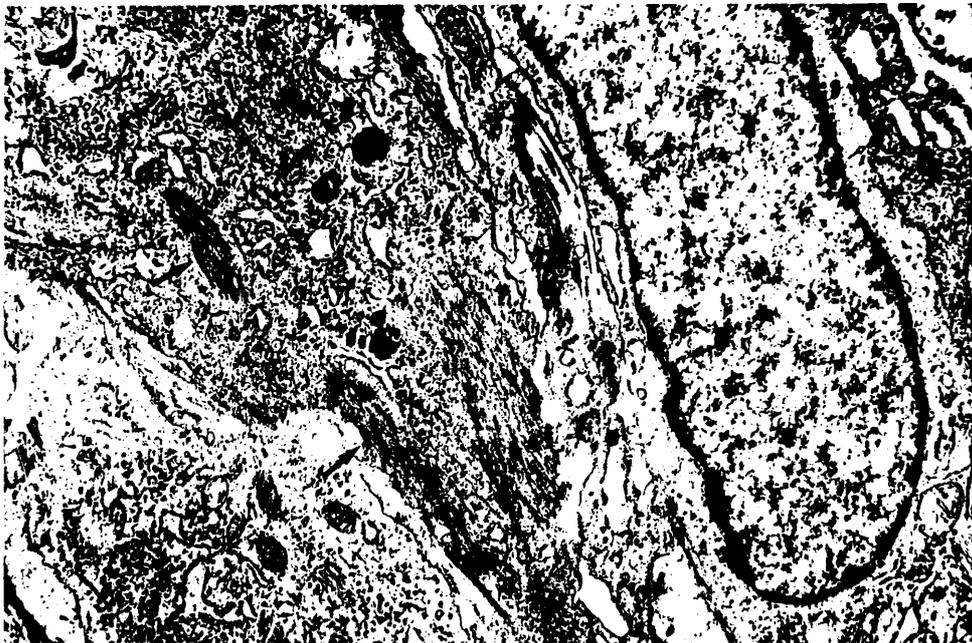


Figura 8 .- Fibromatosis palmar. Imagen panorámica mostrando células fusiformes con rasgos miofibroblásticos. ( x 8.200 )-

805



Figura 9 .- Fibromatosis cicatricial. Miofibroblasto con gran desarrollo del RER y presencia de filamentos citoplásmicos asociados a cuerpos densos ( flechas ). ( x 13.500 ).

600



**Figura 10 .- Fibromatosis palmar. Miofibroblastos mostrando formación focal de lámina basal ( 1 ), vesículas de pinocitosis ( 2 ) y filamentos citoplásmicos asociados a cuerpos densos ( 3 ). ( x 15.200 ).**

**Figura 11 .- Fibromatosis palmar. FLSC intracelular en una célula de hábito miofibroblástico. ( x 25.600 ).**

609

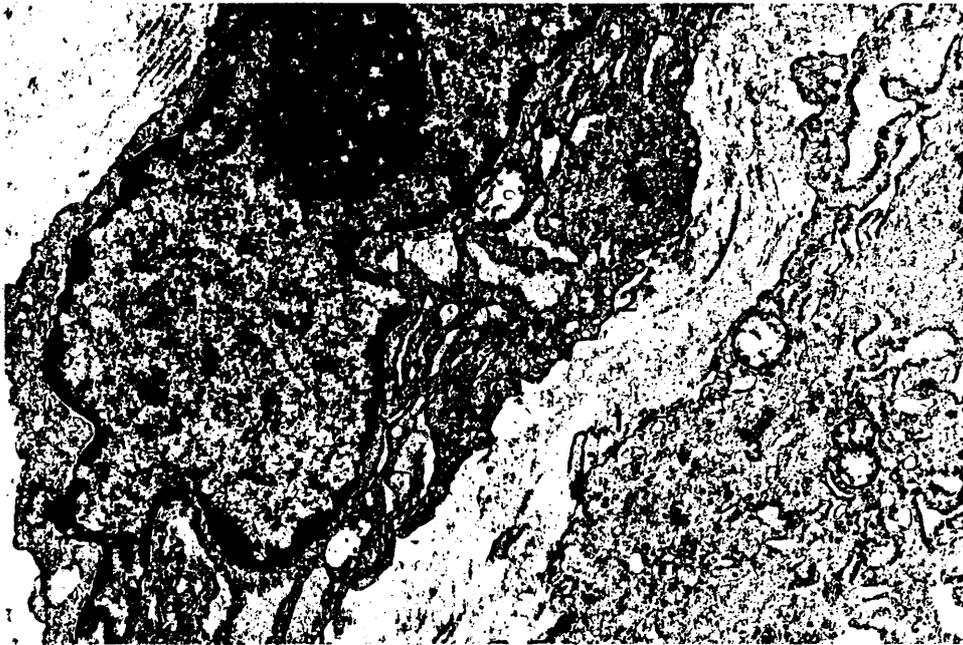


Figura 12.- Fibromatosis agresiva. FLSC intracelular ( flechas ) de 2343 Å de periodicidad. ( x 36.500 ).

Figura 13 .- Fibromatosis palmar. Fibras de colágeno nativo, aparentemente intracelulares ( flechas ), pero que realmente están en invaginaciones de la membrana celular. ( x19.200).

677

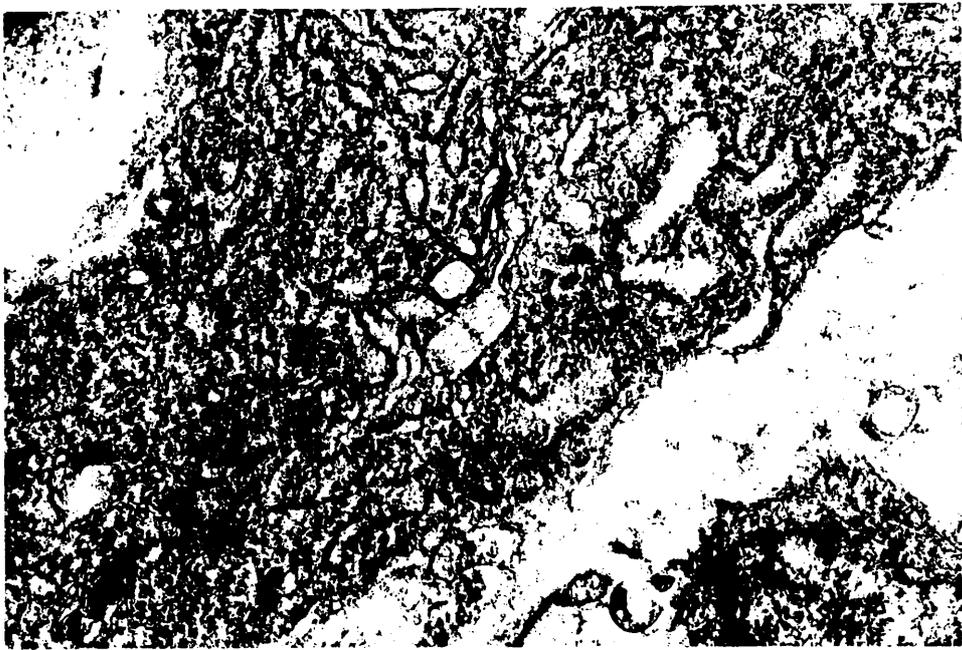


Figura 14 .- Dermatofibrosarcóma protuberans. Imagen panorámica que muestra el centro de una " espiral " o " rueda de carro ", elemento arquitectural del patrón estoriforme. Se observan dos capilares ( c ) y confluencia de las células fusiformes periféricas. ( x 4.800 ).

873



Figura 15 .- Dermatofibrosarcoma protuberans. Zona periférica de una " espiral " o " rueda de carro " con disposición radial de las células fusiformes. ( x 6.400 ).

Figura 16 .- Dermatofibrosarcoma protuberans. Detalle del tipo celular proliferante en esta entidad. Son elementos fusiformes con moderado desarrollo del RER. ( x 9.600 ).



Figura 17 .- Dermatofibrosarcoma protuberans. La formación de lámina basal es un hecho excepcional ( punta de flecha ) en este tumor. ( x 6.400 ).

Figura 18 .- Dermatofibrosarcoma protuberans. De modo ocasional es posible encontrar uniones intercelulares primitivas ( puntas de flechas ) entre las células tumorales. ( x9.600 ).

602

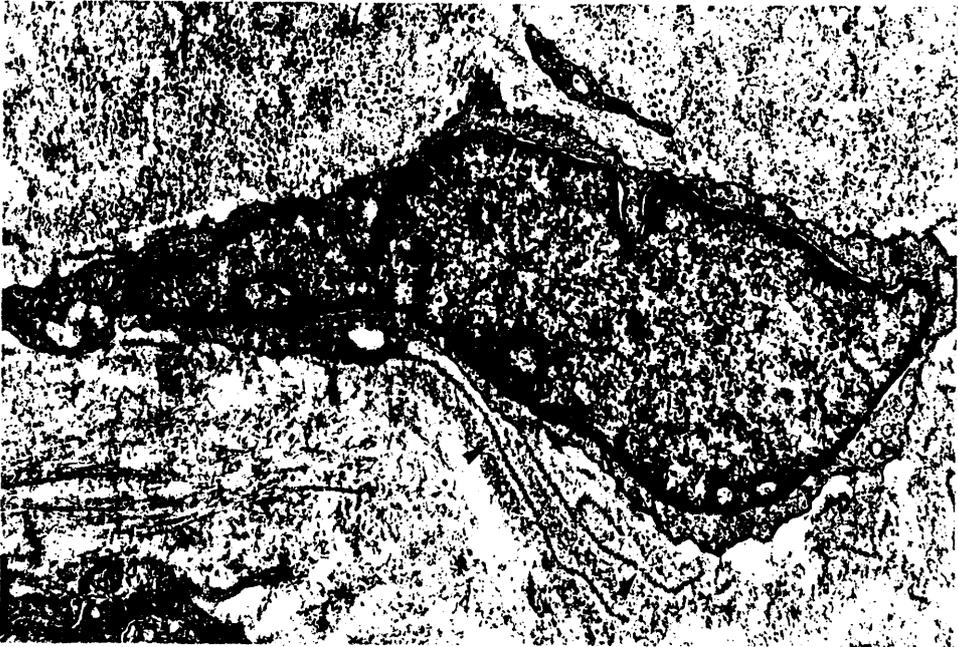


Figura 19 .- Fibrosarcoma. Imagen panorámica en la que se observa una disposición paralela de células fusiformes con hábito fibroblástico. ( x 4.800 ).

619

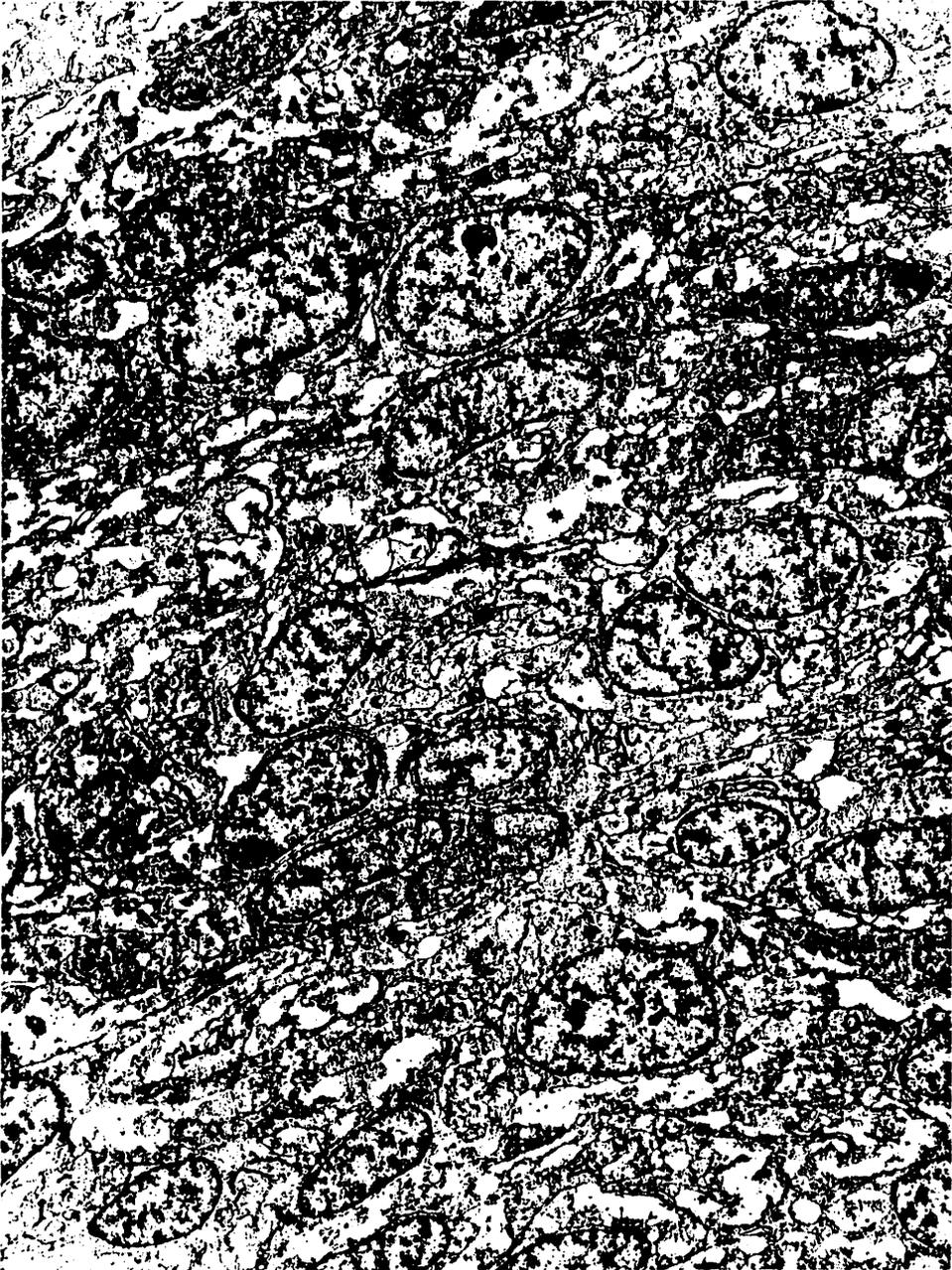


Figura 20 .- Fibrosarcoma. Las células tumorales son fusiformes, ricas en RER y carecen de especializaciones de superficie. ( x 6.150 ).

Figura 21 .- Fibrosarcoma. Con cierta frecuencia es posible observar rasgos miofibroblásticos en las células tumorales. Filamentos citoplásmicos ( o ), cuerpos densos ( 1 ) y formación focal de lámina basal ( 2 ). ( x 16.000 ).

661

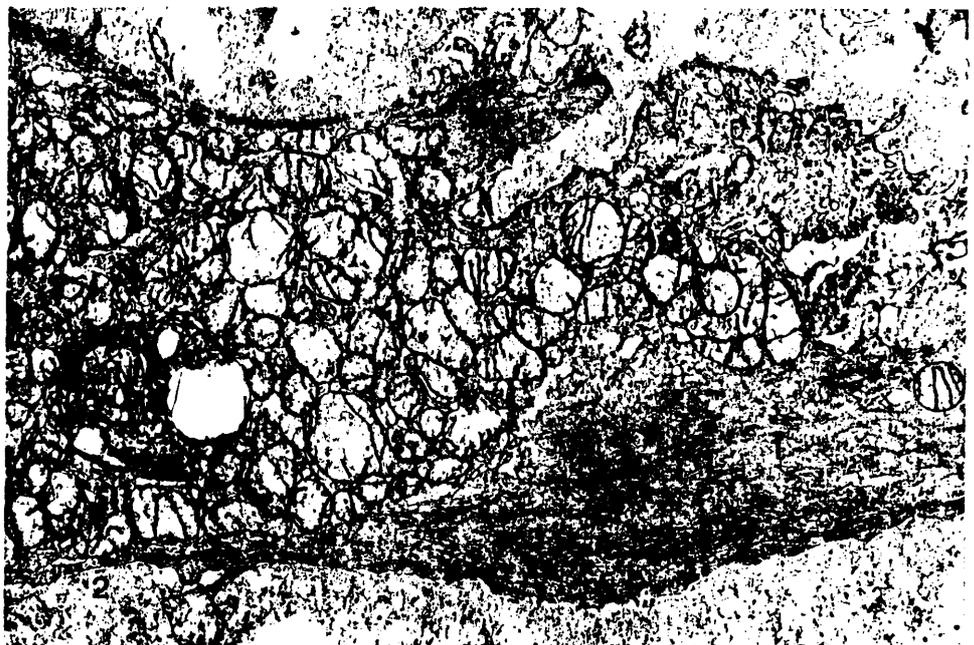
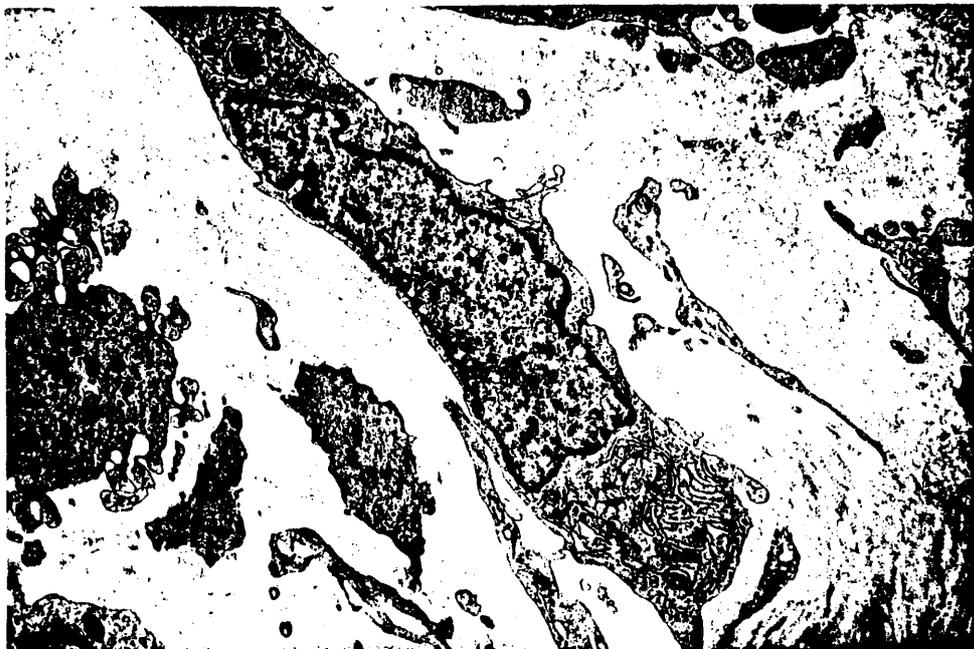


Figura 22 .- Mixofibrosarcoma. Células fusiformes de hábito fibroblástico inmersas en abundante espacio extracelular rico en proteoglicanos. ( x 6.400 ).



Figura 23 .- Lipoma. Detalle de un lipoblasto con desarrollo de las especializaciones de superficie: lámina basal ( 1 ) y vesículas de pinocitosis ( 2 ). Obsérvese la falta de membrana limitante en las vacuolas lipídicas. ( x 25.600 ).

Figura 24 .- Lipoma. Vacuolas lipídicas de contenido homogéneo y ausencia de membrana limitante. Se aprecia lámina basal, vesículas de pinocitosis y filamentos citoplásmicos. ( x 25.600 ).

165



Figura 25 .- Lipoma fusocelular. Célula mesenquimal fusiforme, pobremente diferenciada, con desarrollo focal de lámina basal ( flecha ). El espacio extracelular es rico en proteoglicanos. ( x 9.650 ).

659



Figura 26 .- Lipoma fusocelular. Célula mesenquimal con desarrollo focal de la lámina basal ( puntas de flechas ). ( x 8.000 ).

Figura 27 .- Lipoma fusocelular. Células tumorales mostrando lámina basal ( 1 ), pinocitosis ( 2 ), y vacuolas lipídicas ( 3 ). ( x 12.800 ).



Figura 28 .- Liposarcoma bien diferenciado. Lipoblasto con múltiples vacuolas lipídicas ( 1 ), lagos glucogénicos ( 2 ) y gruesa lámina basal ( 3 ). ( x 12.800 ).

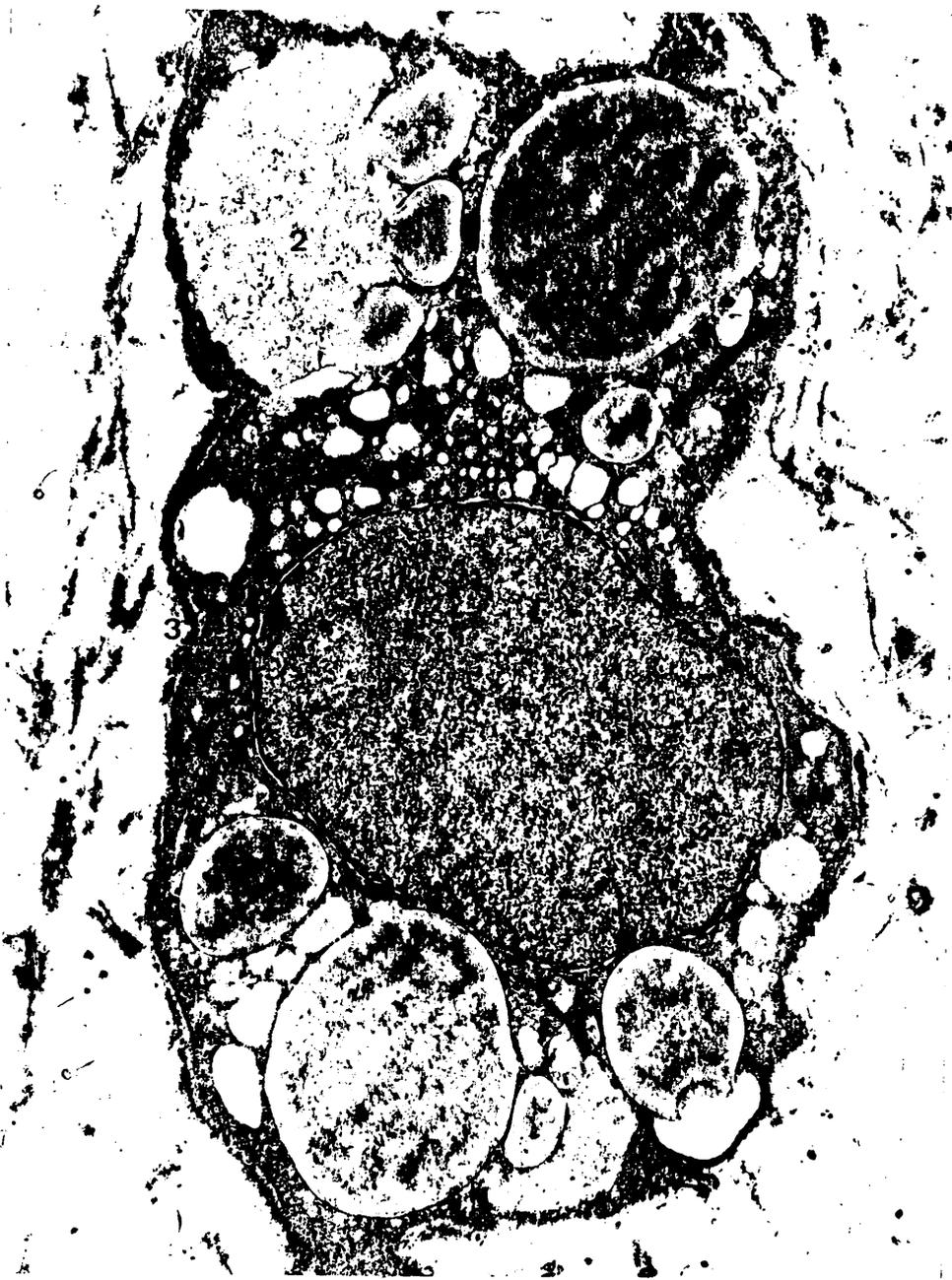


Figura 29 .- Liposarcoma mixoide. Lipoblastos fusiformes y estrellados en disposición pericapilar ( C ). Se observan areas extracelulares ricas en proteoglicanos, y gran cantidad de vacuolas lipídicas y acúmulos glucogénicos en el citoplasma. ( x4.800).

423 1



Figura 30 .- Liposarcoma bien diferenciado. Lipoblasto multivacuolado con gran riqueza de mitocondrias de tamaño pequeño y matriz densa. ( x 9.600 ).

Figura 31 .- Liposarcoma mixoide. La membrana celular está asociada a una lámina basal gruesa ( 1 ). En el citoplasma se encuentran vacuolas lipídicas ( 2 ) y gran cantidad de glucógeno monoparticulado ( 3 ). ( x 19.200 ).

675

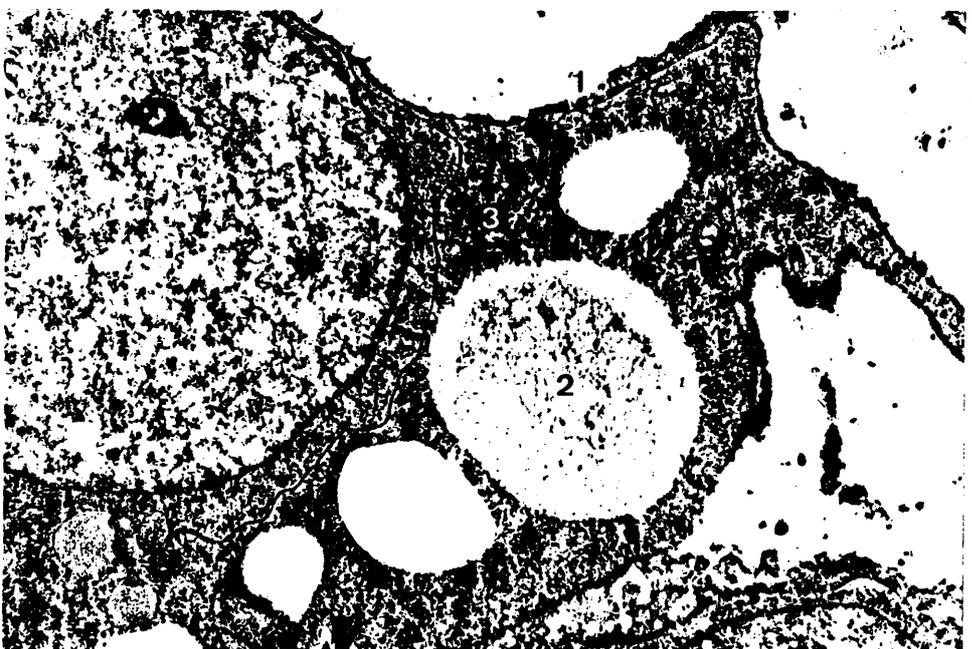


Figura 32 .- Liposarcoma bien diferenciado. Lipoblasto con varias vacuolas grasas sin membrana periférica. El límite de la vacuola lipídica está constituido por el hialoplasma, en el que se observa una fina red filamentosa. ( x 19.200 ).

Figura 33 .- Liposarcoma mixoide. Abundante espacio extracelular constituido por material granular ( proteoglicanos ). Se observan un capilar y lipoblastos uni o multivacuolados. ( x4.800).

677

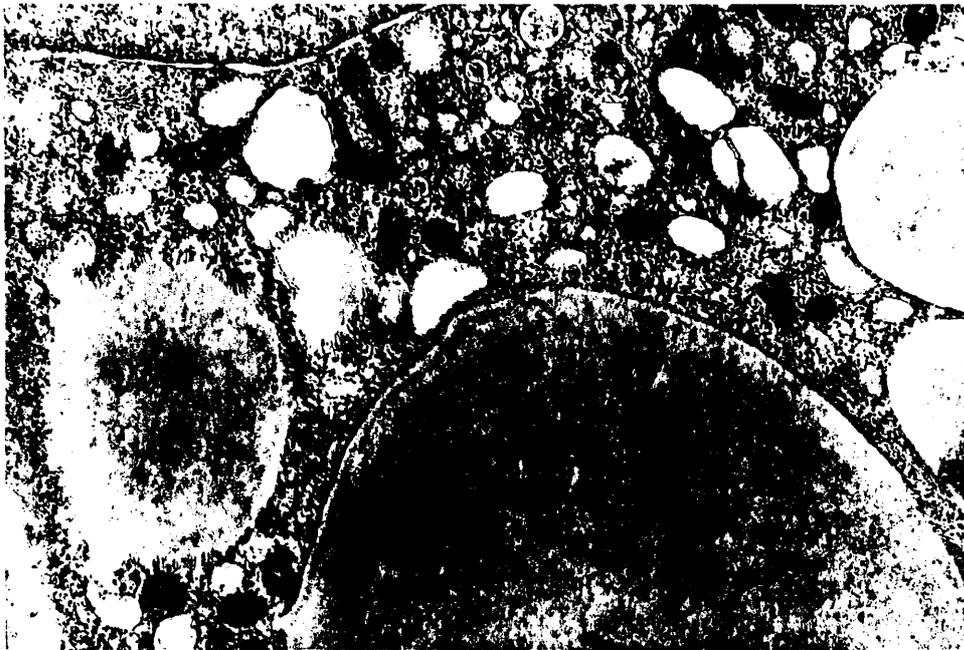


Figura 34 .- Leiomioma cutáneo. Obsérvese la configuración fusiforme de las células tumorales, la gran densidad del citoplasma, y la presencia de cuerpos densos citoplásmicos, y de placas densas asociadas a las membranas celulares. Los núcleos son ovales y escotados. Las organelas citoplásmicas se disponen en ambos polos nucleares. ( x 8.000 ).

529



Figura 35 .- Leiomioma intestinal. Detalle de una célula muscular lisa que además de todos sus atributos ultraestructurales muestra gran desarrollo del retículo endoplásmico liso ( rel ). ( x 16.000 ).

Figura 36 .- Leiomioma retroperitoneal. Se aprecian haces de filamentos finos ( 50 Å ) que confluyen focalmente en cuerpos densos citoplásmicos. ( x 38.400 ).



Figura 37 .- Leiomioma cutáneo. Se aprecian varias prolongaciones en las que se observan con claridad los cinco signos morfológicos característicos de las células musculares lisas: lámina basal ( 1 ); placas densas ( 2 ); vesículas de pinocitosis ( 3 ); filamentos citoplásmicos ( 4 ); y cuerpos densos ( 5 ). Por otra parte, algunas células muestran gran cantidad de glucógeno ( g ). ( x 19.200 ).



Figura 38 .- Angiomioma cutáneo. Existe una luz vascular en la esquina inferior izquierda, alrededor de la cual se disponen células musculares lisas fusiformes. ( x 2.400 ).

Figura 39 .- Angiomioma cutáneo. Detalle de las células fusiformes perivasculares. En ellas se observan todas las características del músculo liso: lámina basal ( 1 ); placas densas ( 2 ); vesículas de pinocitosis ( 3 ); filamentos citoplásmicos ( 4 ) y cuerpos densos ( 5 ). ( x 4.800 ).



Figura 40 .- Leiomioma epitelioides. Nido de células con hábito " epitelioides " y citoplasma claro. ( x 5.200 ).



Figura 41 .- Leiomioma epitelioides. Célula tumoral con moderada cantidad de filamentos y cuerpos densos citoplásmicos. Las organelas se disponen alrededor del núcleo. Las especializaciones de superficie son conspicuas: lámina basal, placas densas y vesículas de pinocitosis. ( x 9.800 ).

Figura 42 .- Leiomioma epitelioides. De modo focal, y sólo en algunas células, se pueden observar con claridad los cinco rasgos ultraestructurales característicos del músculo liso: lámina basal ( 1 ); placas densas ( 2 ); vesículas de pinocitosis ( 3 ); filamentos citoplásmicos ( 4 ) y cuerpos densos ( 5 ). ( x 16.000 ).

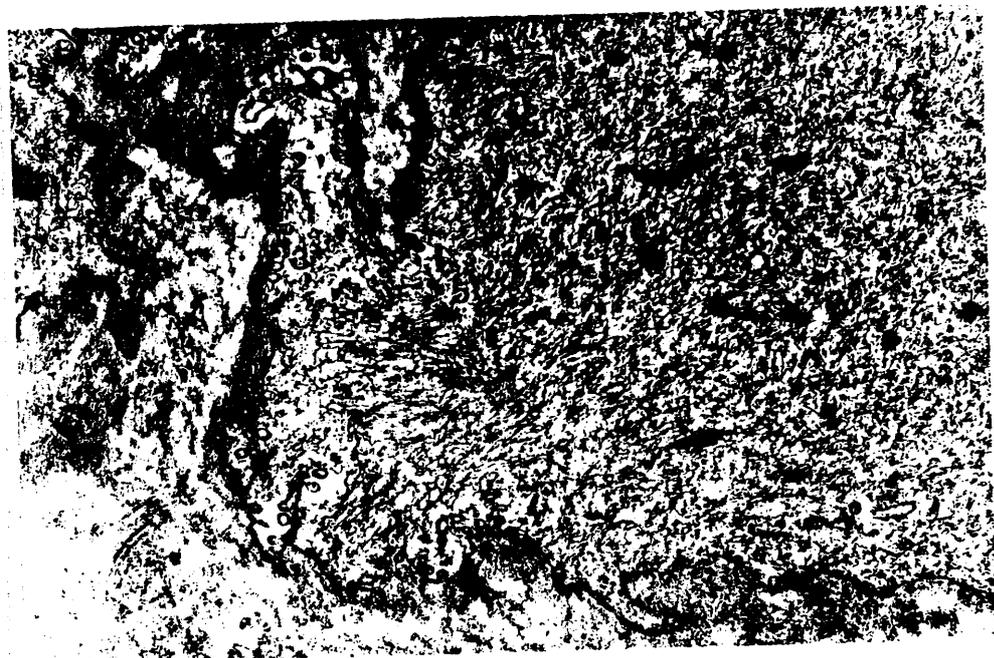
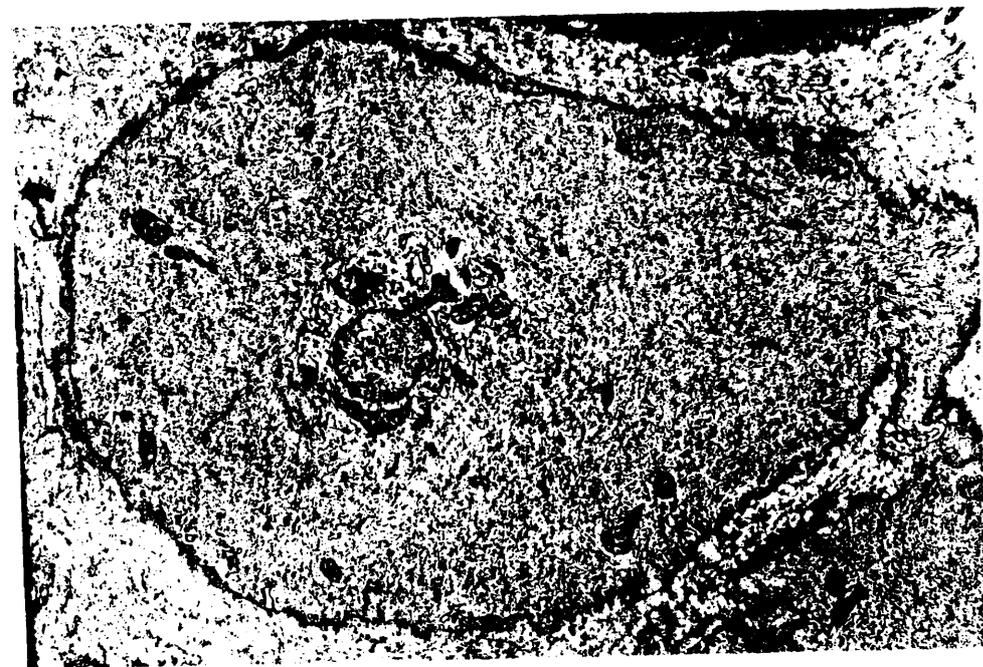


Figura 43 .- Leiomioma retroperitoneal. Células fusiformes orientadas longitudinalmente, con núcleos fusiformes, escotados, y escasa diferenciación del aparato contráctil y de las especializaciones de superficie. ( x 6.400 ).



Figura 44 .- Leiomiosarcoma retroperitoneal. Células fusiformes con marcado pleomorfismo nuclear y multinucleación. ( x 6.400 ).



Figura 45 .- Leiomiosarcoma subcutáneo. Células tumorales con gran número de mitocondrias y desarrollo focal del aparato contráctil ( filamentos y cuerpos densos ) y de las especializaciones de superficie ( lámina basal y hemidesmosomas ). ( x 6.400 ).

Figura 46 .- Leiomiosarcoma retroperitoneal. Desarrollo focal, en algunas células tumorales, de los atributos ultraestructurales del músculo liso: lámina basal ( 1 ), placas densas ( 2 ), vesículas de pinocitosis ( 3 ), filamentos citoplásmicos ( 4 ) y cuerpos densos ( 5 ). ( x 32.000 ).

605



Figura 47 .- Leiomiosarcoma epitelióide, pared torácica. Célula de amplio citoplasma, con distribución difusa de las organelas y fina trama filamentosa. ( x 9.600 ).

Figura 48 .- Leiomiosarcoma epitelióide, pared torácica. Desarrollo focal del aparato filamentoso contráctil, con presencia de filamentos finos ( 50 Å ) ( f ), y cuerpos densos ( cd ). ( x 18.000 ).

697

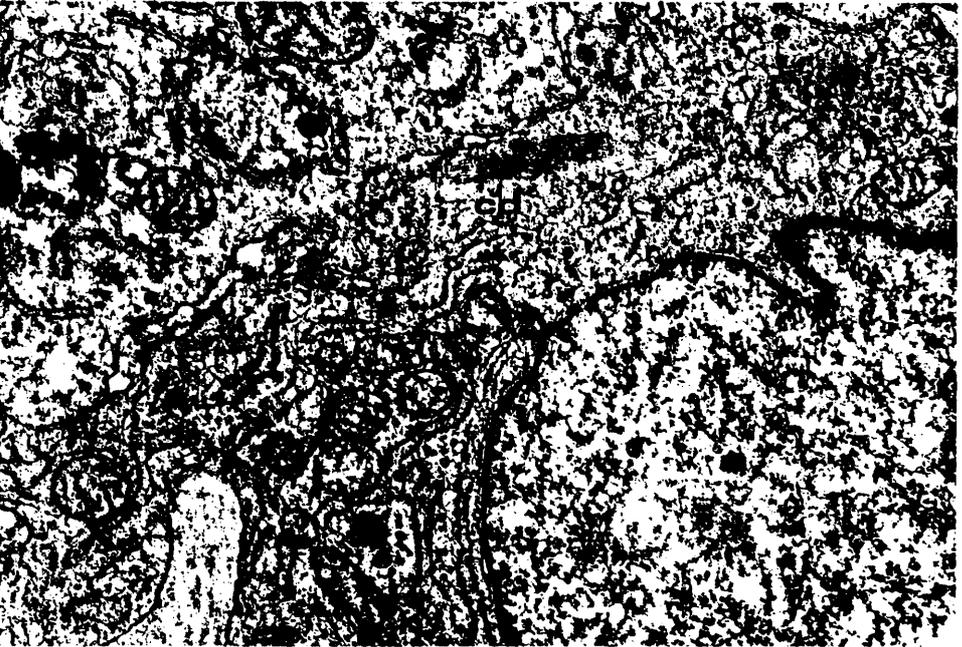
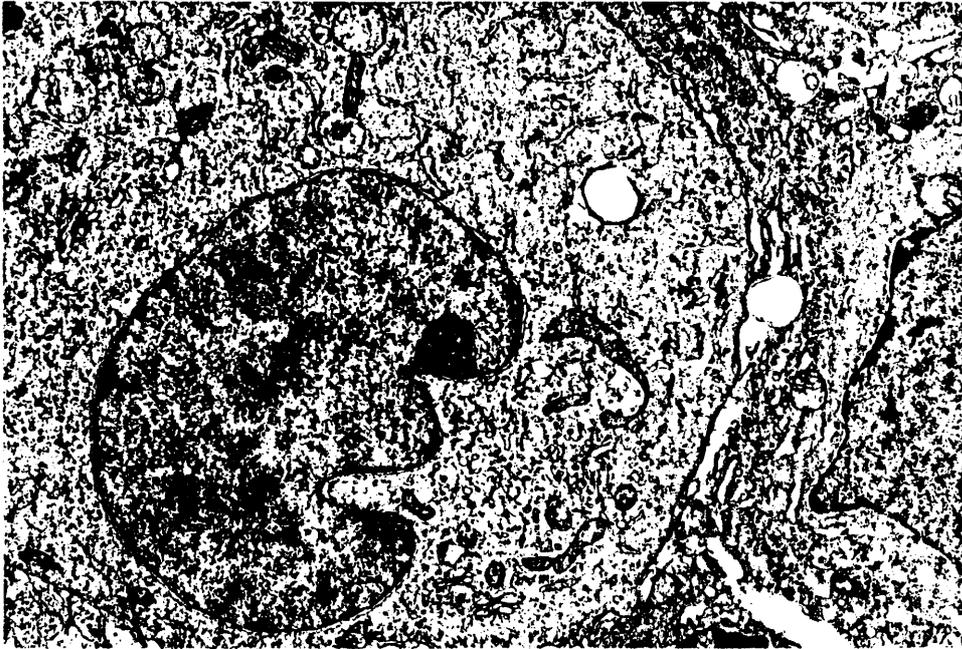


Figura 49 .- Rbdomioma adulto. En esta imagen a pequeño aumento se puede observar la forma poligonal de las células tumorales; los núcleos son ovales, ricos en eucromatina, y con nucleolo prominente. Los citoplasmas son amplios y ricos en mitocondrias. ( x 2.400 ).



Figura 50 .- Rbdomioma adulto. Se observa gran número de mitocondrias, proliferación focal del retfculo sarcoplásmico ( r ), y múltiples asociaciones del retfculo sarcoplásmico y del sistema tubular T, formando triadas ( t ). ( x 13.850 ).

Figura 51 .- Rbdomioma adulto. Invaginaciones de la membrana celular con formación de los túbulos transversales del sistema T ( T ) y constitución de triadas ( flecha ). Se aprecian además una tenue lámina basal y frecuentes inclusiones cristaloides. ( x 10.950 ).

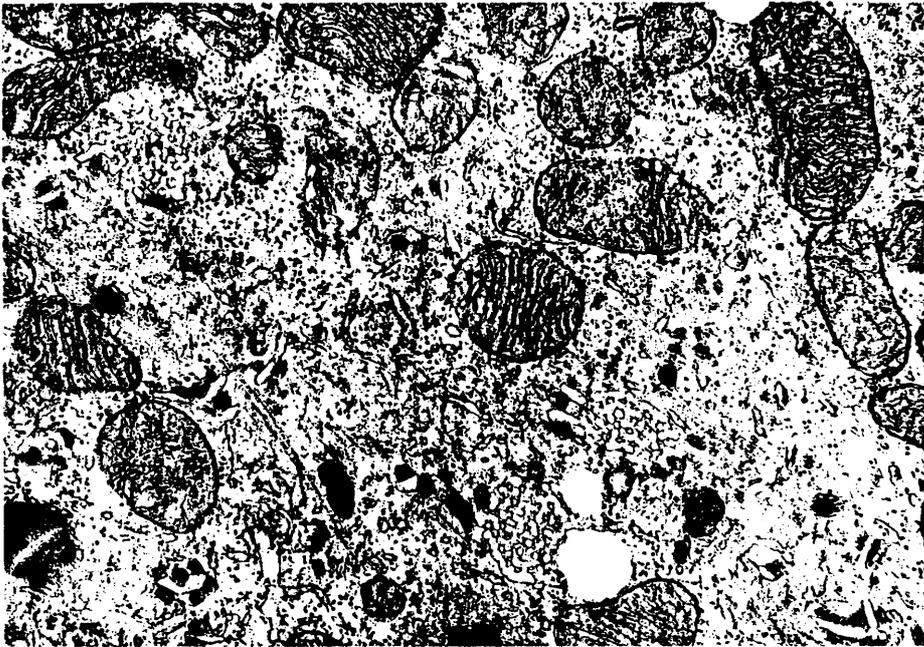


Figura 52 .- Rbdomioma adulto. Cortes longitudinales de las inclusiones cristalinas citoplásmicas, las cuales corresponden a líneas Z modificadas. ( x 21.550 ).

Figura 53 .- Rbdomioma adulto. Cortes longitudinales y transversales ( flechas ) de las inclusiones paracristalinas citoplásmicas. ( x 21.550 ).

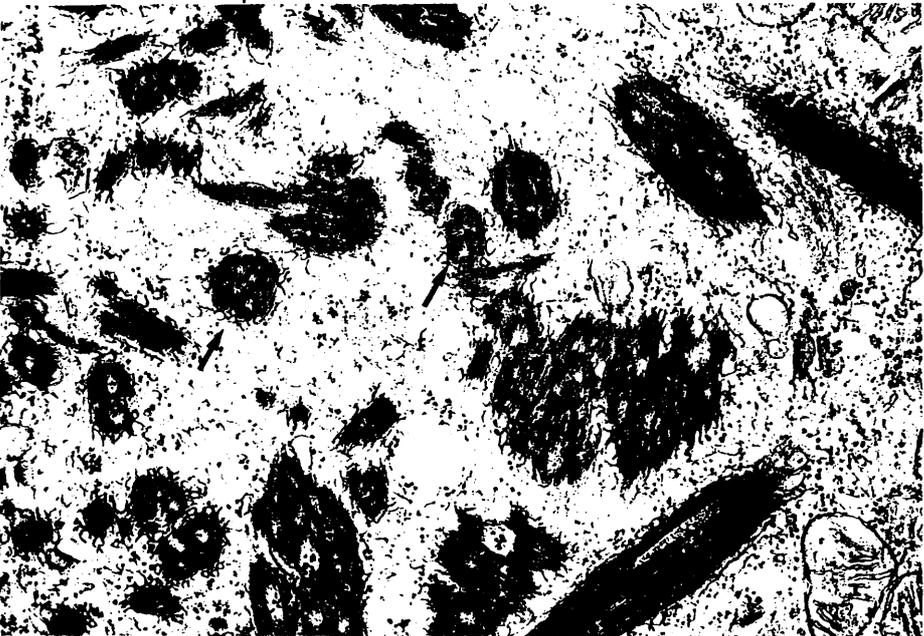
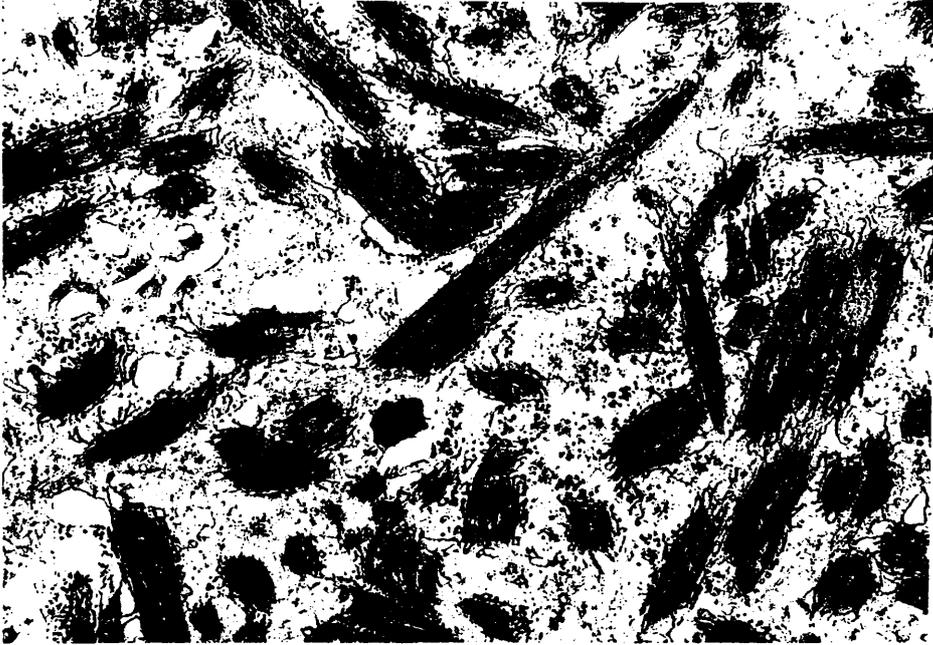


Figura 54 .- Rbdomioma adulto. Se observan varias líneas Z anormales situadas a un mismo nivel ( flecha gruesa ), hacia las que confluyen haces de filamentos finos ( flechas delgadas ). Se aprecian, por otra parte, frecuentes mitocondrias y triadas. ( x 13.850 ).

Figura 55 .- Rbdomioma adulto. Presencia de una célula satélite ( : ) hacia el interior de la lámina basal ( puntas de flechas ) que rodea a la célula vecina. ( x 21.900 ).

205

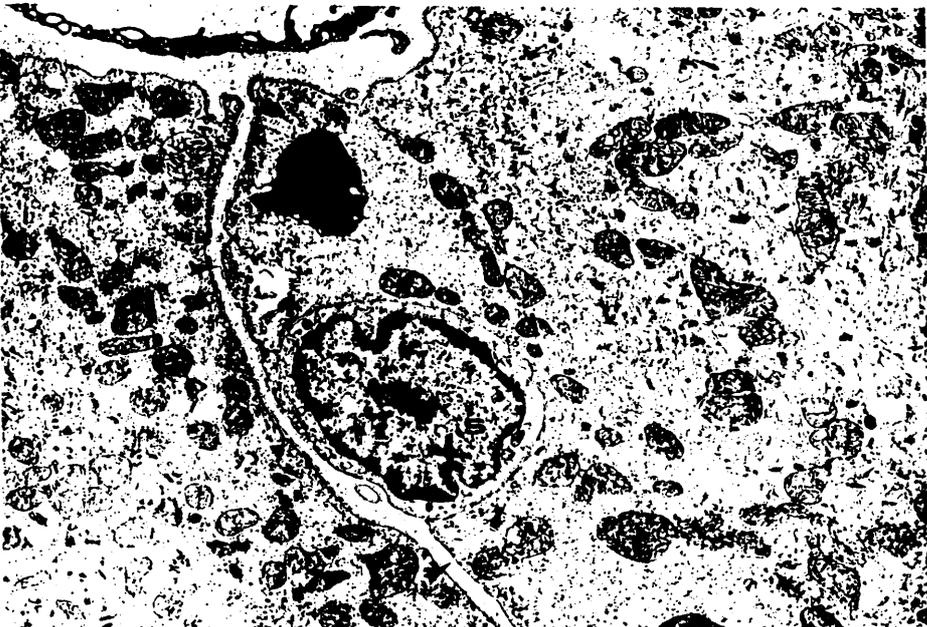


Figura 56 .- Rbdomiosarcoma embrionario. Célula fusiforme con núcleos seriados y nucleolos prominentes. El citoplasma está ocupado por haces de filamentos. ( x 7.300 ).

700

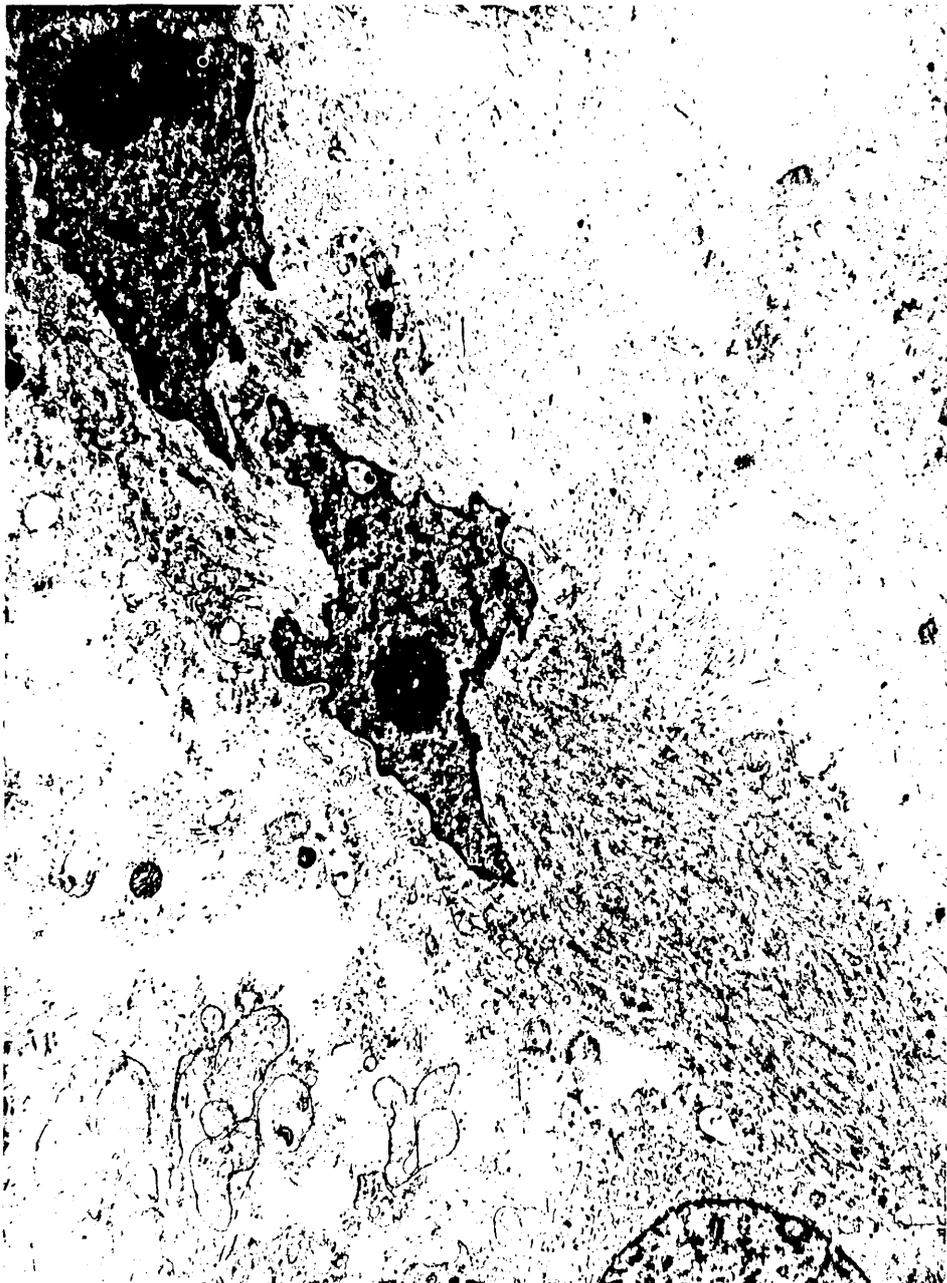


Figura 57 .- Rbdomiosarcoma pleomórfico. Célula tumoral multinucleada y de envoltura nuclear compleja. En el citoplasma se observan varios sarcómeros pobremente diferenciados. ( x 9.800 ).



Figura 58 .- Rbdomiosarcoma embrionario. Fotografía a gran aumento del citoplasma de la figura 56. Las masas de filamentos citoplásmicos están constituidas fundamentalmente por filamentos gruesos (  $150 \text{ \AA}$  ) y los polirribosomas asociados. ( x 43.600 ).

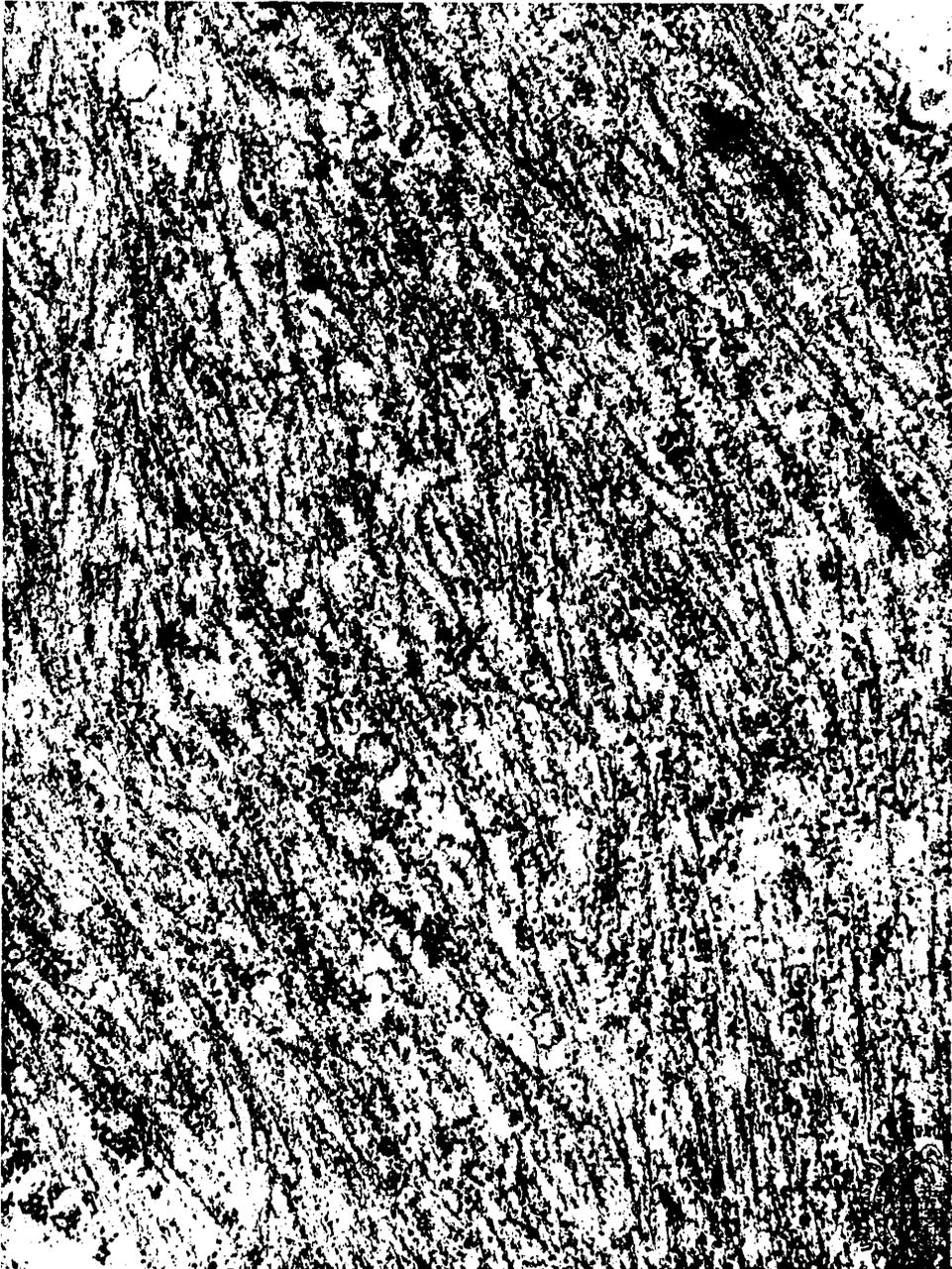


Figura 59 .- Rbdomiosarcoma pleomórfico. Citoplasma de una célula tumoral con sarcómeros primitivos cortados longitudinal y transversalmente. ( x 12.800 ).

Figura 60 .- Rbdomiosarcoma pleomórfico. Cortes oblicuos y transversales de haces filamentosos. En algunos es posible apreciar la alternancia de filamentos finos y gruesos ( flechas ) en disposición geométrica semejante a las del sarcómero normal. ( x 42.600 ).

7/3

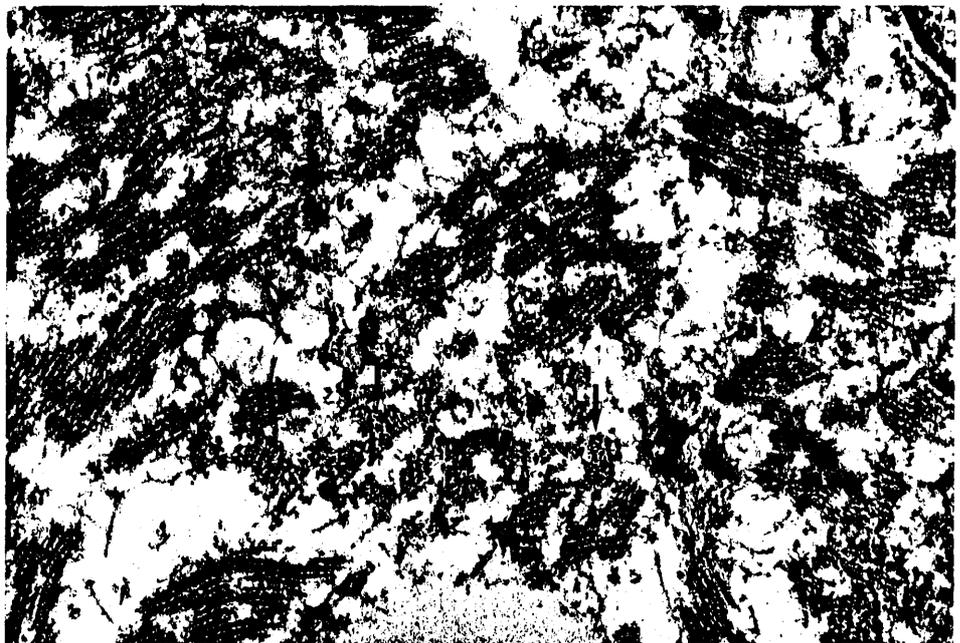
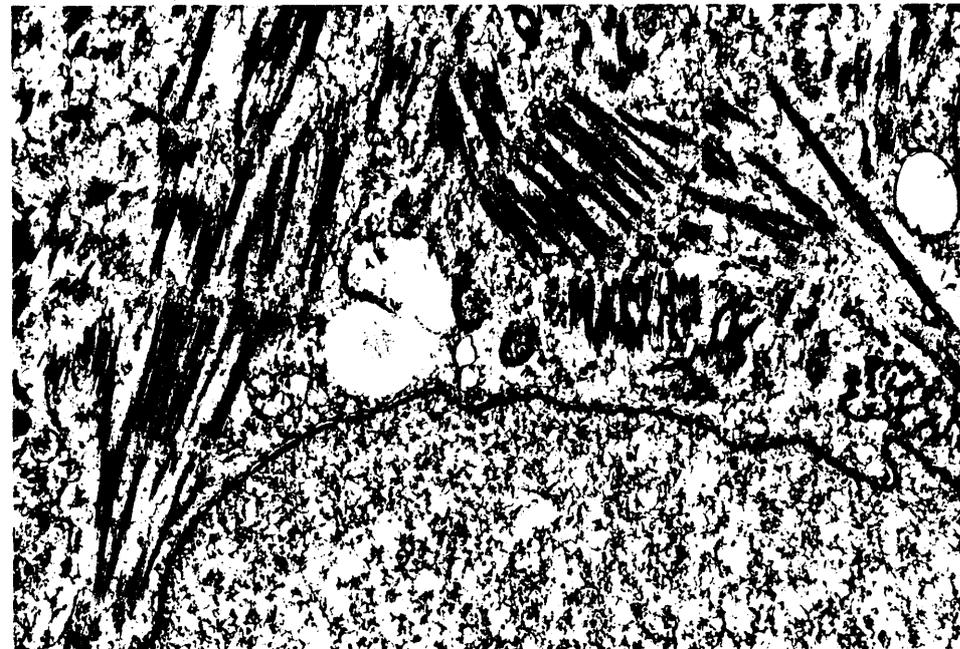


Figura 61 .- Rbdomiosarcoma alveolar. Imagen panorámica mostrando células globoides, de núcleo pleomórfico y nucleolo prominente. Los citoplasmas muestran masas de filamentos pobremente ordenados: ( x 4.800 ).

75



**Figura 62 .-** Rabdomiosarcoma alveolar. Detalle de una célula tumoral que muestra lámina basal ( l ), filamentos finos ( f ), gruesos ( g ), y polirribosomas asociados a los filamentos gruesos ( punta de flecha ). ( x 12.400 ).

**Figura 63 .-** Rabdomiosarcoma alveolar. Panorámica mostrando células indiferenciadas sin signos ultraestructurales de células musculares esqueléticas. ( x 4.800 ).

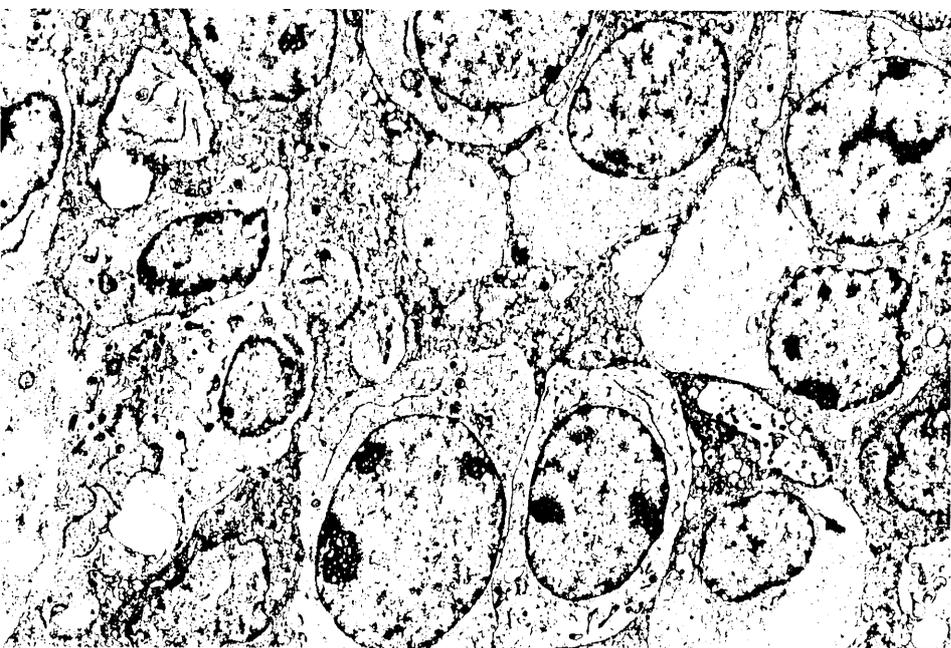


Figura 64 .- Rbdomiosarcoma alveolar. Detalle de las células del caso de la Figura 63. Se aprecia el carácter primitivo de las células tumorales, sin evidencia de diferenciación hacia músculo esquelético. ( x 22.400 ).

Figura 65 .- Rbdomiosarcoma pleomórfico. Masas de filamentos inespecíficos y acúmulos glucogénicos ( 1 ) y lipídicos ( 2 ). ( x 12.800 ).

7/3



Figura 66 .- Angioma capilar. Células endoteliales tumefactas constituyendo un capilar. La lámina basal es irregular, con estratificación. Se aprecia FLSC extracelular ( flecha ).( x 12.000).



Figura 67 .- Angioma capilar. Yemas capilares irregulares, constituidas por células endoteliales y células de hábito pericitario. ( x 6.400 ).

Figura 68 .- Angioma capilar. Capilar tapizado por células endoteliales y prolongaciones de los pericitos ( p ).( x 6.400 ).

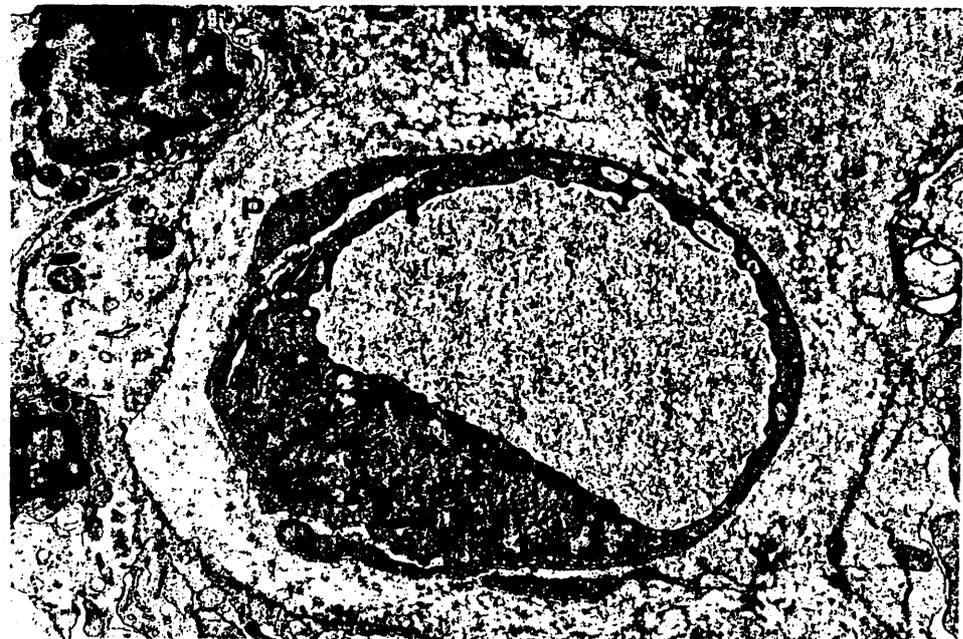
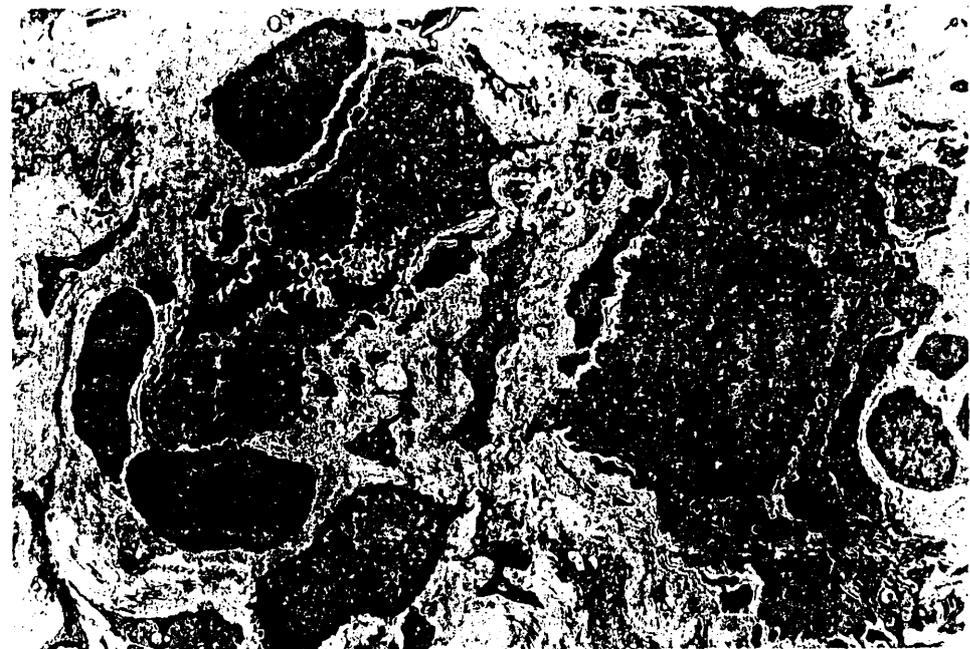


Figura 69 .- Angioma capilar. Células endoteliales mostrando: lámina basal ( 1 ), vesículas de pinocitosis basales y apicales ( 2 ), y cortes longitudinales y transversales de los cuerpos de Weibel - Palade ( flechas ). ( x 25.600 ).

225



Figura 70 .- Hemangiopericitoma. Luz capilar tapizada por células endoteliales. Alrededor del capilar se disponen los pericitos tumorales que muestran lámina basal ( flecha ) y hemidesmosomas ( puntas de flecha ). ( x 8.000 ).



Figura 71 .- Hemangiopericitoma. Elementos pericitarios con gran cantidad de vesículas de pinocitosis ( puntas de flecha ).  
( x 2.400 ).

Figura 72 .- Tumor glómico. Típica disposición perivascular de los elementos " mioepitelioides " de contorno poligonal.  
( x 3.200 ).



Figura 73 .- Tumor glómico. En la parte superior se observa una luz capilar repleta de hematies y tapizada por células endoteliales. En la parte inferior se aprecia un grupo compacto de células de contornos poligonales que corresponden a las células " mioepitelioides ". ( x 4.800 ).

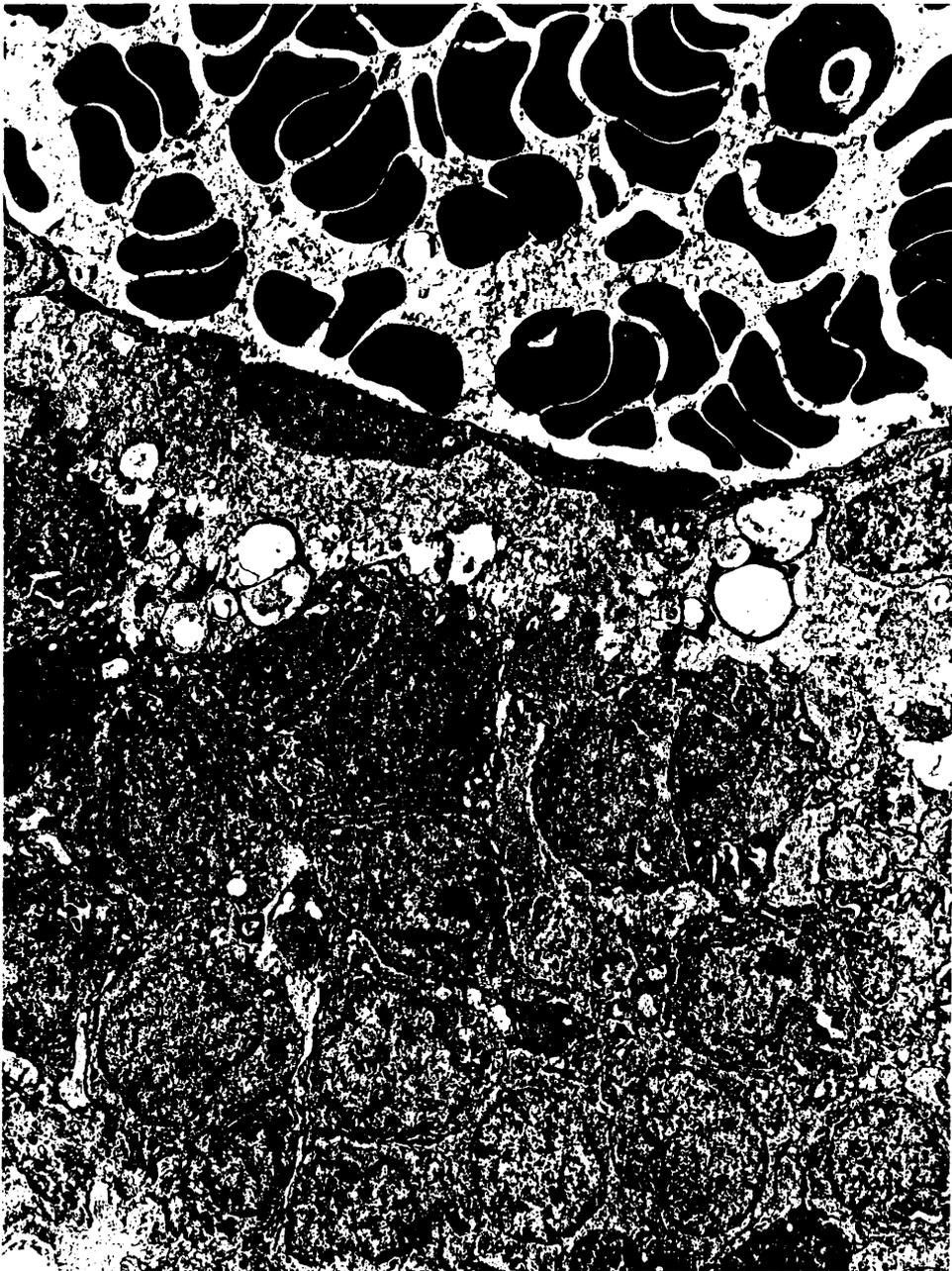


Figura 74 .- Tumor glómico. Células tumorales mostrando todos los rasgos ultraestructurales del músculo liso: lámina basal ( 1 ), placas densas ( 2 ), vesículas de pinocitosis ( 3 ), filamentos citoplásmicos ( 4 ) y cuerpos densos ( 5 ).(x 16.000 ).



Figura 75 .- Tumor glómico. Células tumorales envueltas por lámina basal y masas de material membranoide ( m ) semejante a la lámina basal. ( x 11.200 ).

Figura 76 .- Hemangioendoteloma intravascular vegetante de Masson. Masa de células endoteliales mostrando lámina basal ( 1 ), pínocitosis ( 2 ), y gran cantidad de filamentos citoplásmicos ( 3 ). ( x 6.400 ).

255



Figura 77 .- Hemangioendotelioma intravascular vegetante de Masson. Detalle de una célula que tapiza una hendidura o espacio canalicular. Se observan varios cuerpos de Weibel - Palade cortados transversalmente ( puntas de flecha ). ( x 38.400 ).

Figura 78 .- Hemangioendotelioma intravascular vegetante de Masson. Cordón de células endoteliales con frecuentes vacuolas o luces intracelulares. ( x 6.400 ).

737

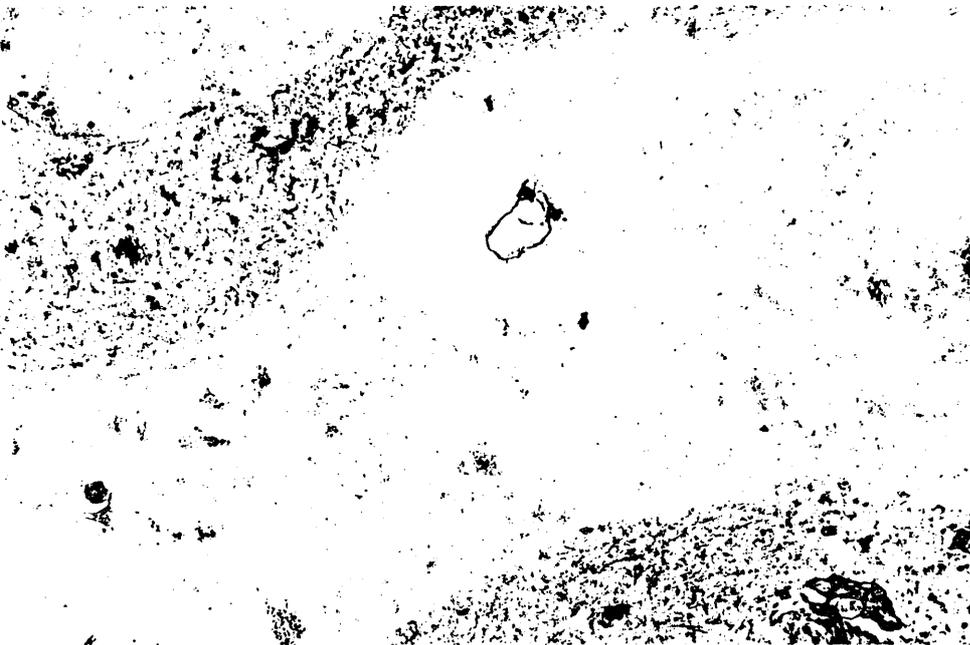
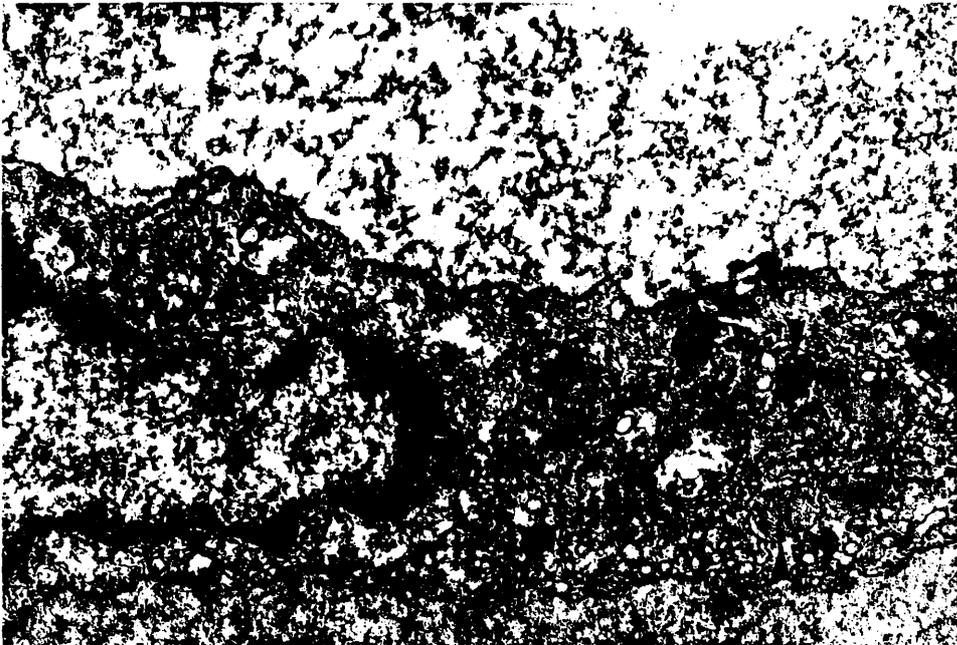


Figura 79 .- Angiosarcoma. Luz vascular con células endoteliales prominentes que se proyectan en " tachuela " hacia la luz.  
( x 4.800 ).

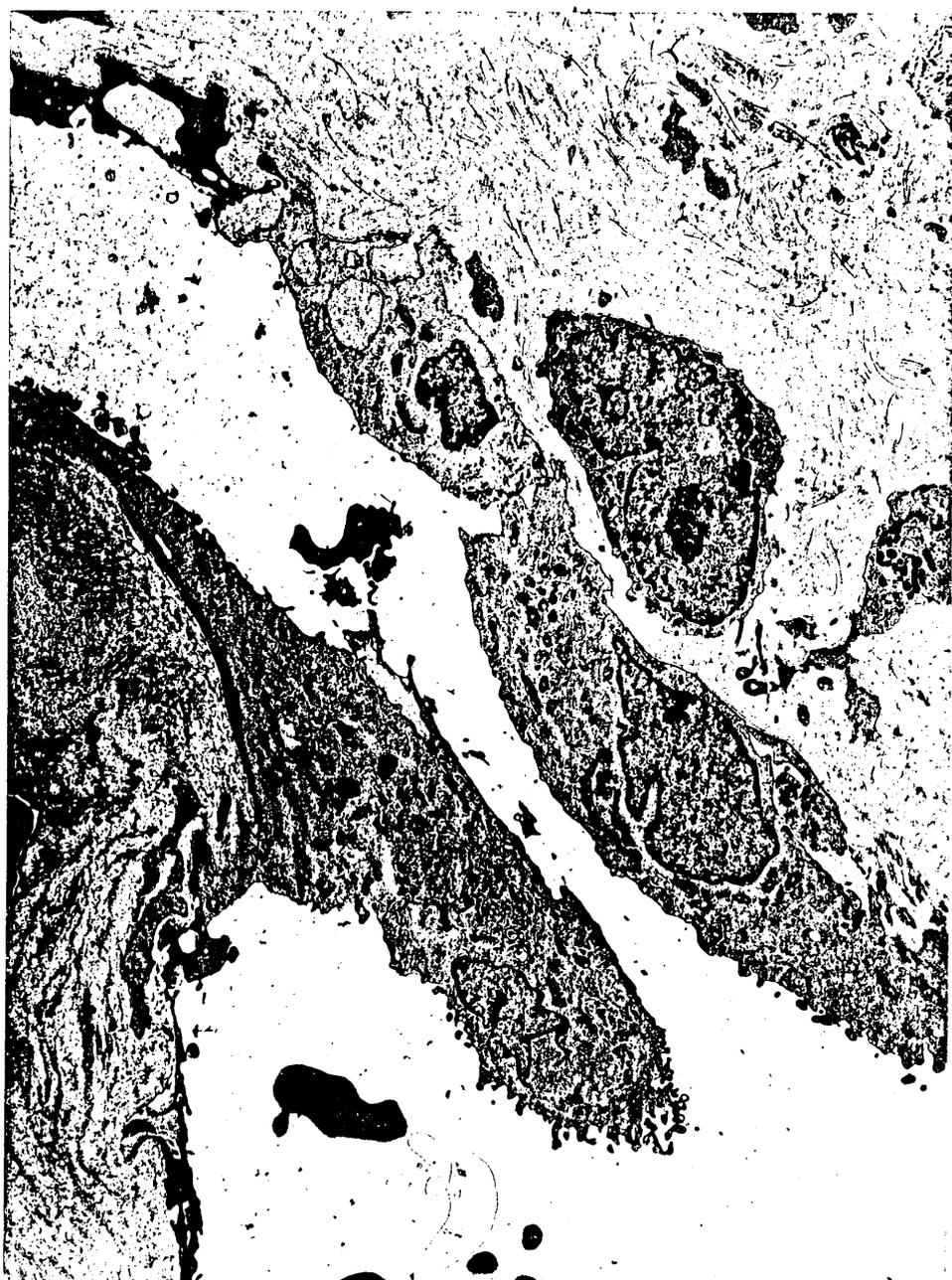


Figura 80 .- Angiosarcoma. Detalle de dos células endoteliales en las que se aprecian microvellosidades en la membrana celular luminal, filamentos citoplásmicos y cortes transversales y longitudinales de los cuerpos de Weibel - Palade ( puntas de flecha ). ( x 38.400 ).



Figura 81 .- Hemangiopericitoma maligno. Capilar tapizado por células endoteliales y rodeado de modo excéntrico por células tumorales con las características ultraestructurales de los pericitos. ( x 4.900 ).

703.

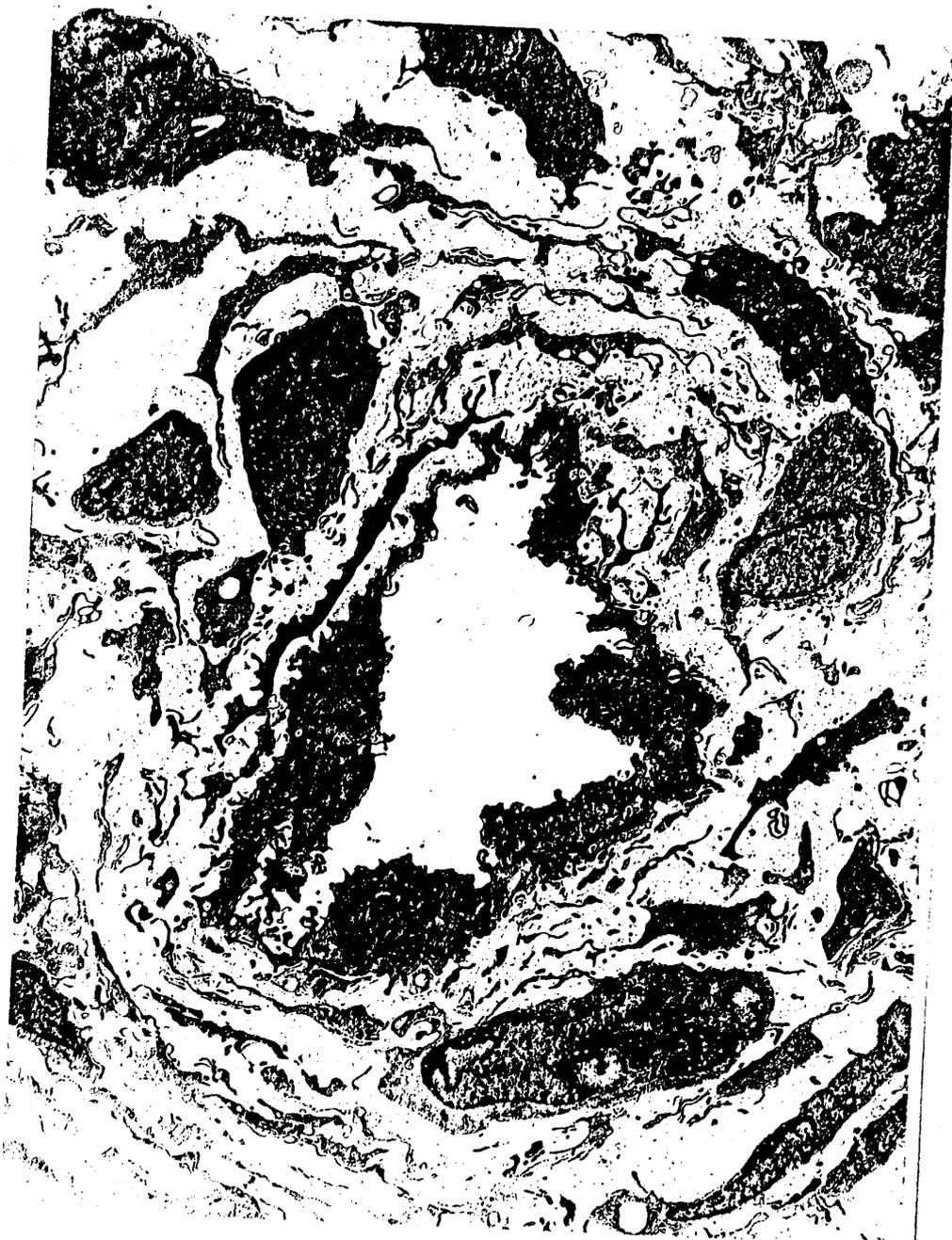


Figura 82 .- Linfangioma cavernoso. Se observa una luz vascular amplia, de contenido granular y tapizada por células endoteliales aplanadas. ( x 4.800 ).

Figura 83 .- Linfangioma cavernoso. Detalle de la estructura básica de un capilar linfático; se observa una célula endotelial con vesículas de pinocitosis en las superficies basal y apical ( puntas de flecha ), y desarrollo focal de lámina basal ( b ) y "fibrillas de anclaje" en contacto directo con la célula endotelial ( a ). ( x 30.000 ).

745

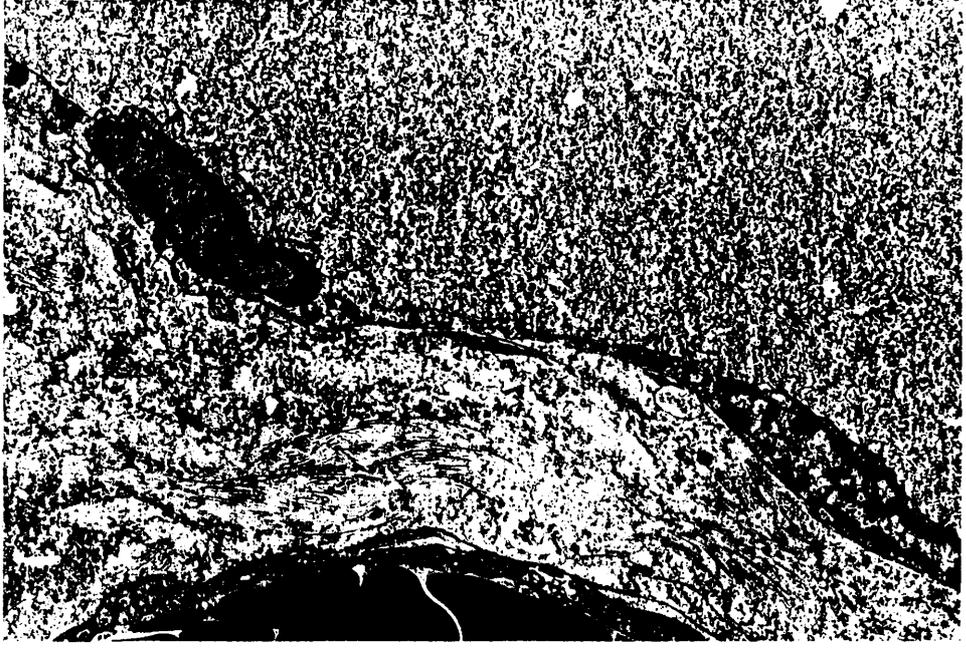


Figura 84 .- Sinoviosarcoma monofásico fusocelular. Células fusiformes con núcleos ovoides y voluminosos. Los citoplasmas son ricos en mitocondrias y RER. ( x 6.400 ).

242



Figura 85 .- Sinoviosarcoma bifásico. Células aplanadas tapizando una hendidura, hacia la que se proyectan microvellosidades cortas. Se observa abundante material membranoide en el espacio extracelular. ( x 9.600 ).

719



Figura 86 .- Sinoviosarcoma bifásico. Se aprecia una luz intracelular ( L ) con proyección de microvellosidades por la membrana celular limitante. El espacio extracelular muestra gran cantidad de material membranoide. ( x 6.400 ).

Figura 87 .- Sinoviosarcoma monofásico fusocelular. Presencia de varios desmosomas ( puntas de flecha ) bien desarrollados entre las membranas de células tumorales vecinas. ( x 9.600 ).

201

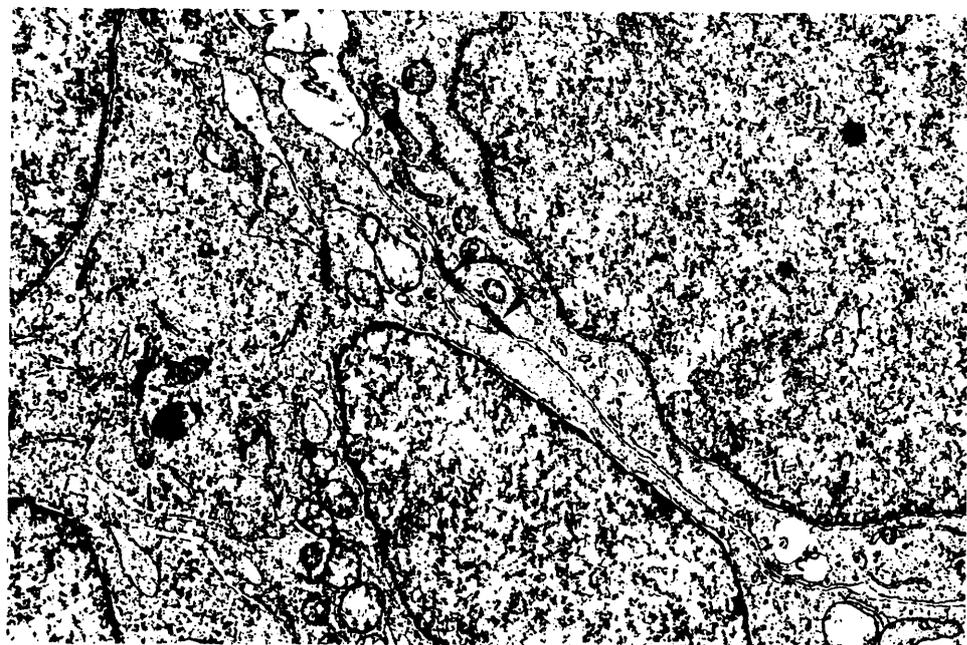


Figura 88 .- Sinoviosarcoma monofásico fusocelular. Presencia focal de lámina basal ( 1 ) y de desmosomas bien desarrollados ( puntas de flecha ). ( x 9.600 ).

Figura 89 .- Sinoviosarcoma bifásico. Cordón epitelióide constituido por células poligonales. Se observa lámina basal ( puntas de flecha ) en contacto con el estroma. ( x 4.000 ).

703

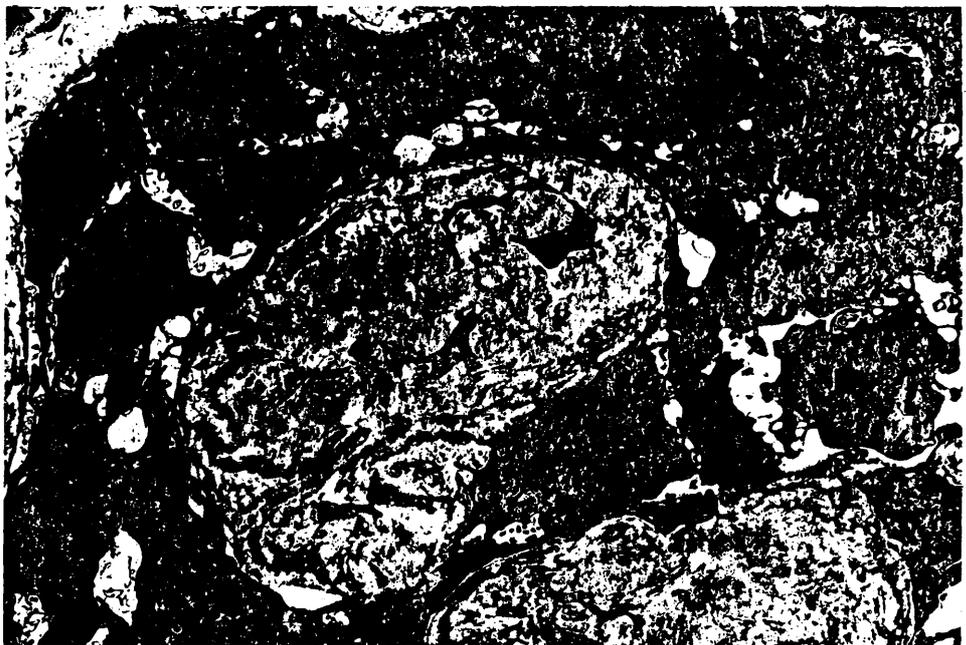


Figura 90 .- Mesotelioma predominantemente epitelial. Yema celular sólida, formada por elementos poligonales, que constituyen una papila, de cuya superficie se proyectan numerosas microvellosidades. ( x 6.400 ).

705



Figura 91 .- Mesotelioma predominantemente fusocelular. Se observan elementos fusiformes con hábito fibroblástico, en los que destaca el gran desarrollo del RER y escasa expresión de las especializaciones de superficie. ( x 8.000 ).

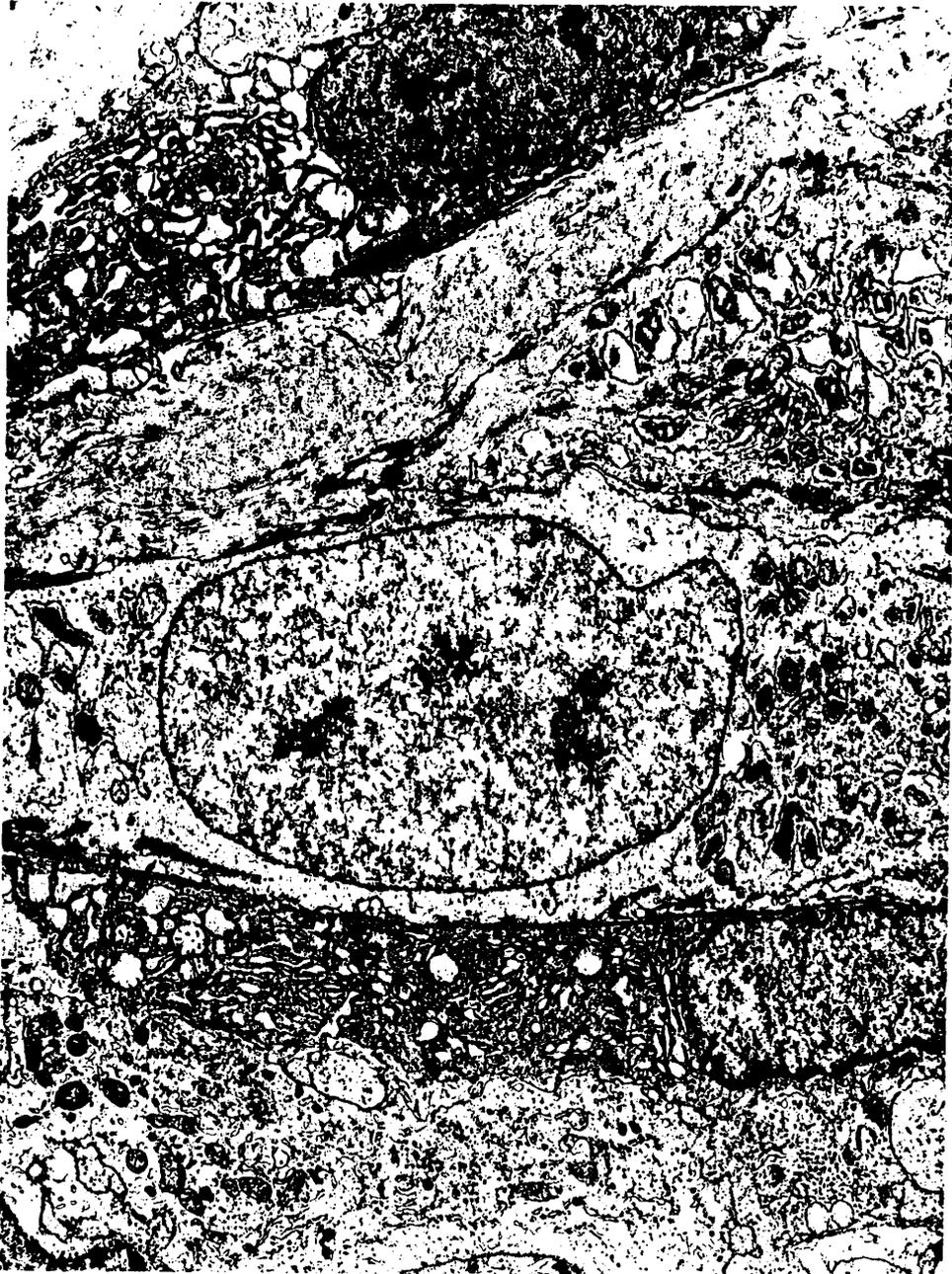


Figura 92 .- Mesotelioma bifásico. Combinación de células fusiformes y poligonales, en las que se puede observar el desarrollo de una lámina basal bien constituida ( puntas de flecha). ( x 11.200 ).



Figura 93 .- Mesotelioma de predominio epitelial. Célula tumoral con numerosas microvellosidades ( 1 ), gran riqueza de filamentos citoplásmicos ( 2 ) de tipo intermedio, y presencia de un " nuclear body " ( 3 ). ( x 12.000 ).

Figura 94 .- Mesotelioma bifásico. Células del componente " mesenquimal " exhibiendo frecuentes " nuclear bodies " ( puntas de flecha ). ( x 6.400 ).

261

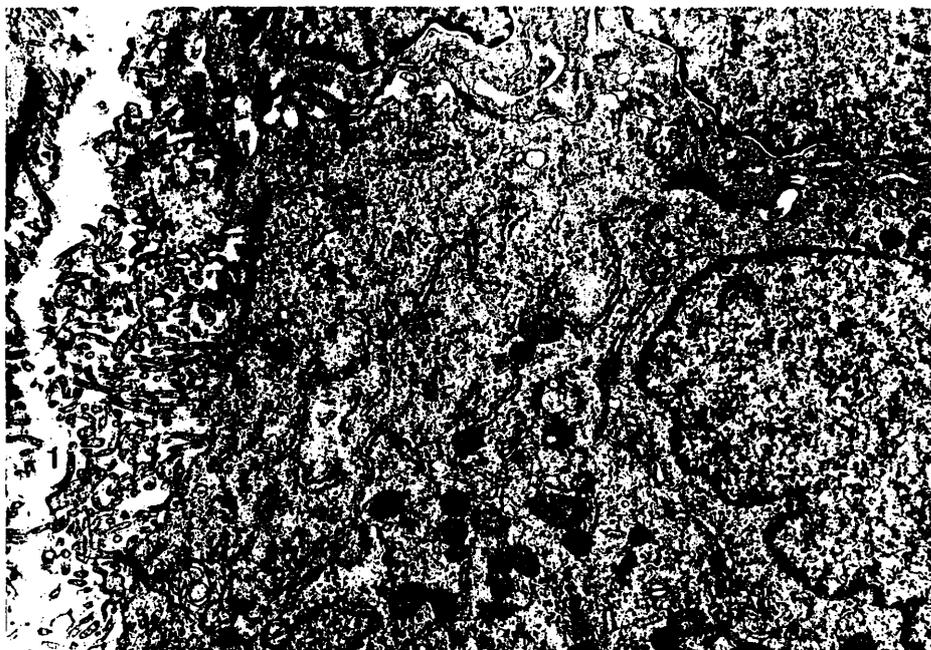


Figura 95 .- Mesotelioma de predominio epitelial. Superficie luminal mostrando gran cantidad de microvellosidades ( 1 ). Las superficies laterales presentan frecuentes desmosomas bien desarrollados ( puntas de flecha ). ( x 14.000 ).

Figura 96 .- Mesotelioma de predominio epitelial. Nucleos globoides de eucromatina abundante. Citoplasmas ricos en filamentos intermedios y RER. Se observan tambien numerosos desmosomas bien desarrollados. ( x 6.400 ).

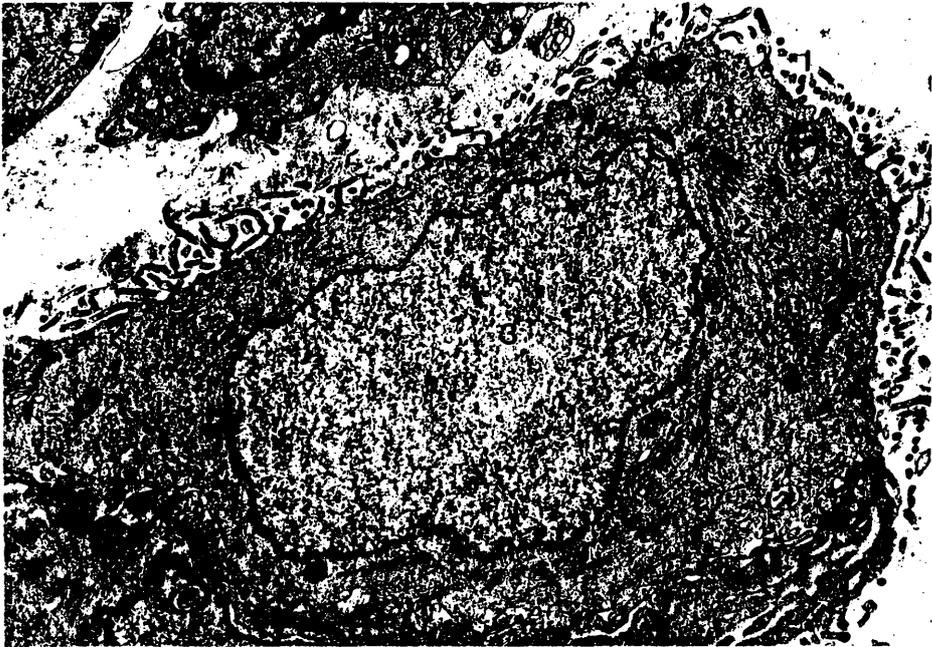


Figura 97 .- Neuroma traumático. Todos los elementos del nervio periférico están presentes. Célula de Schwann ( 1 ), gránulos de Reich ( 2 ), lámina basal ( 3 ), fibras amielínicas ( 4 ) y fibras mielinizadas ( 5 ). ( x 12.800 ).



Figura 98 .- Neurofibroma. Imagen panorámica que muestra elementos fusiformes de hábito fibroblástico y prolongaciones celulares. El espacio extracelular es amplio y rico en colágeno nativo. Se observa asimismo la presencia de un mastocito ( x 8.600 ).



Figura 99 .- Schwannoma. Células fusiformes que emiten prolongaciones citoplásmicas que se disponen en paralelo. El espacio extracelular es escaso y se observa una lámina basal continua entre las membranas celulares y el estroma. ( x 4.900 ).

763

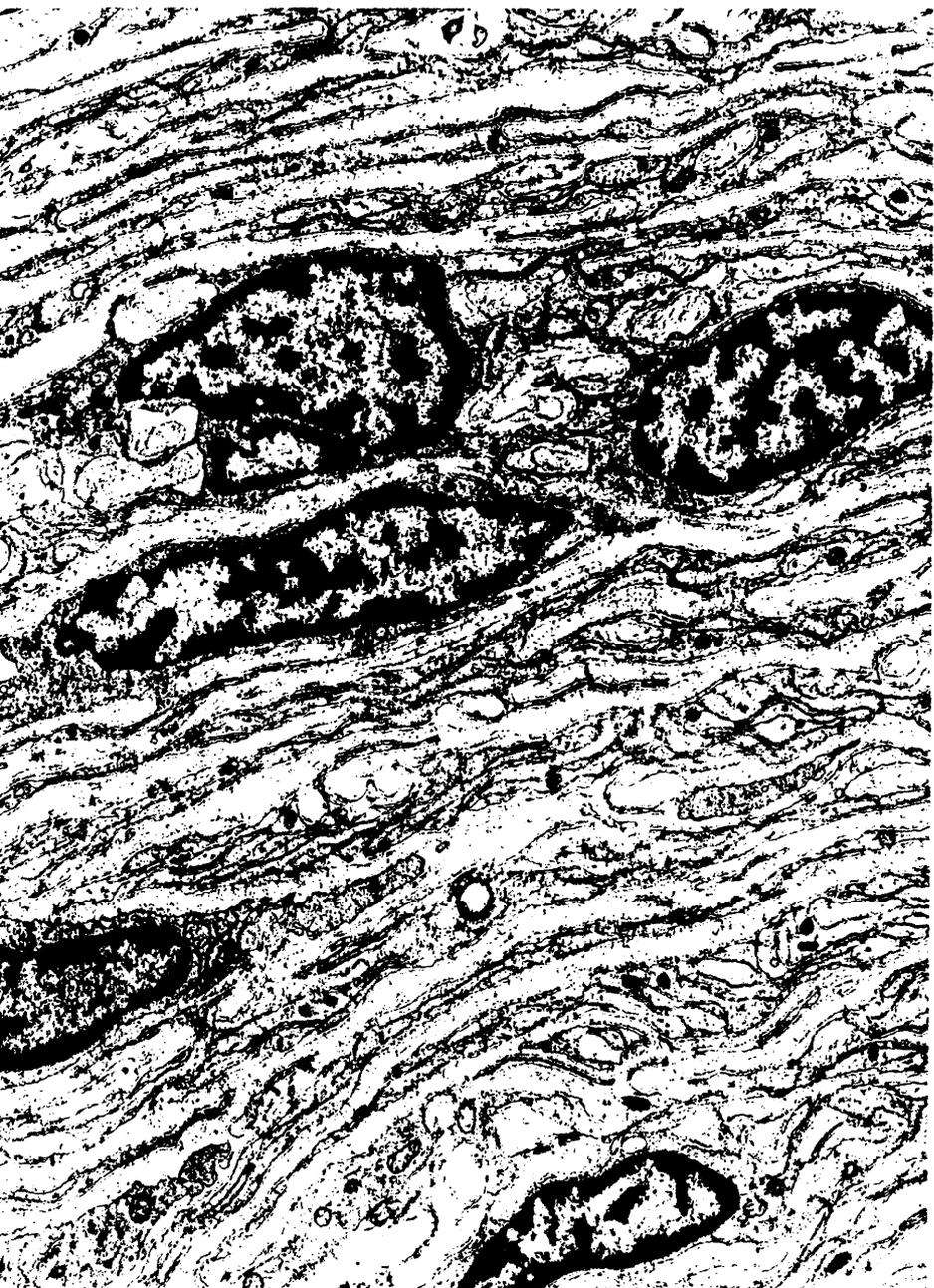


Figura 100 .- Schwannoma. Célula tumoral fusiforme rodeada por una lámina basal continua ( puntas de flecha ). Obsérvese el escaso espacio extracelular y la disposición en paralelo de múltiples prolongaciones citoplásmicas laminares. ( x 10.900 ).

Figura 101 .- Schwannoma. Varias células tumorales y múltiples prolongaciones celulares laminares inmersas en un material semejante a la membrana basal que ocupa el espacio extracelular. ( x 6.800 ).



Figura 102 .- Schwannoma. Célula de Schwann y varias prolongaciones citoplásmicas. Parte del espacio extracelular está ocupado por material semejante a lámina basal y una masa fusiforme de material fibrilar estriado transversalmente, que corresponde a FLSC ( F ). ( x 13.750 ).

Figura 103 .- Schwannoma. Se observan varias masas de FLSC en proximidad a zonas de estratificación de la lámina basal ( flechas ). ( x 9.800 ).



Figura 104 .- Schwannoma. Todas las células muestran lámina basal y numerosas vesículas de pinocitosis; estos rasgos asemejan las células tumorales a las células perineurales.  
( x 9.800 ).

Figura 105 .- Neurofibroma plexiforme. Las células de las vainas perineurales se disponen en láminas paralelas. Las membranas celulares se acompañan de lámina basal ( puntas de flecha). El espacio extracelular es rico en colágeno nativo.  
( x 9.000 ).

225

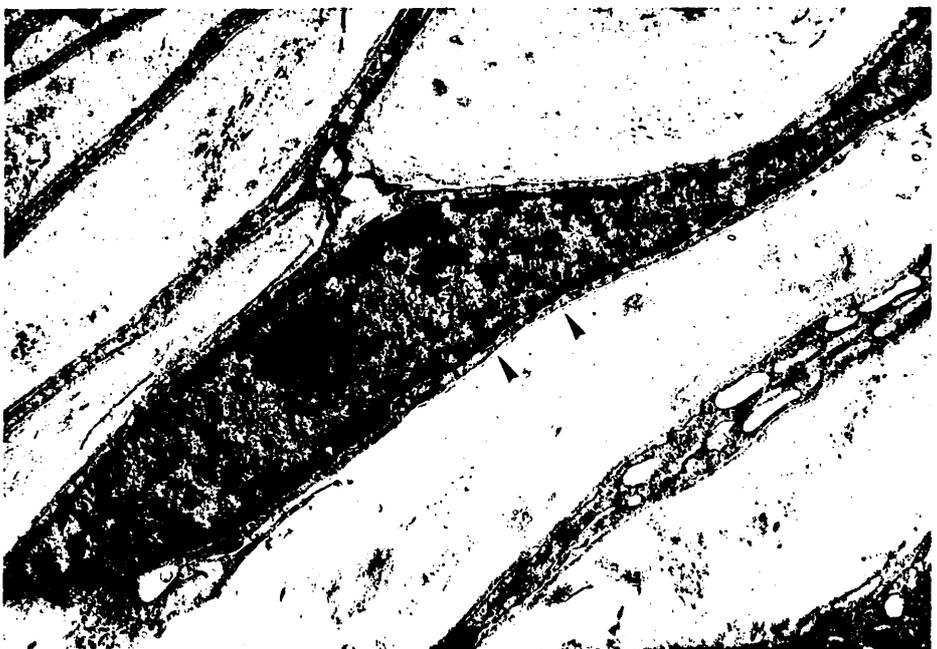


Figura 106 .- Neurofibroma plexiforme. Imagen del contenido de las vainas perineurales. Se observan células de Schwann ( 1 ), una fibra mielinizada ( 2 ), lámina basal ( 3 ), y prolongaciones de un fibroblasto endoneural ( 4 ). ( x 13.750 ).

Figura 107 .- Neurofibroma plexiforme. Fibroblasto endoneural vacuolado. Las vacuolas están rodeadas por una membrana lisa y contienen un material granular semejante al del espacio extracelular. ( x 10.000 ).



Figura 108 .- Schwannoma maligno. Imagen panorámica que muestra células fusiformes de aspecto uniforme y núcleos ovals. Los citoplasmas son moderadamente ricos en RER y mitocondrias. ( x 4.900 ).



Figura 109 .- Schwannoma maligno. Núcleos ovales, citoplasma con moderado número de mitocondrias y cisternas del RER. Se observan desmosomas bien desarrollados entre las membranas celulares ( puntas de flecha ). ( x 9.250 ).

Figura 110 .- Schwannoma maligno. Las células tumorales muestran focalmente lámina basal ( 1 ) y desarrollo de uniones intercelulares ( puntas de flecha ). ( x 10.900 ).

7.81

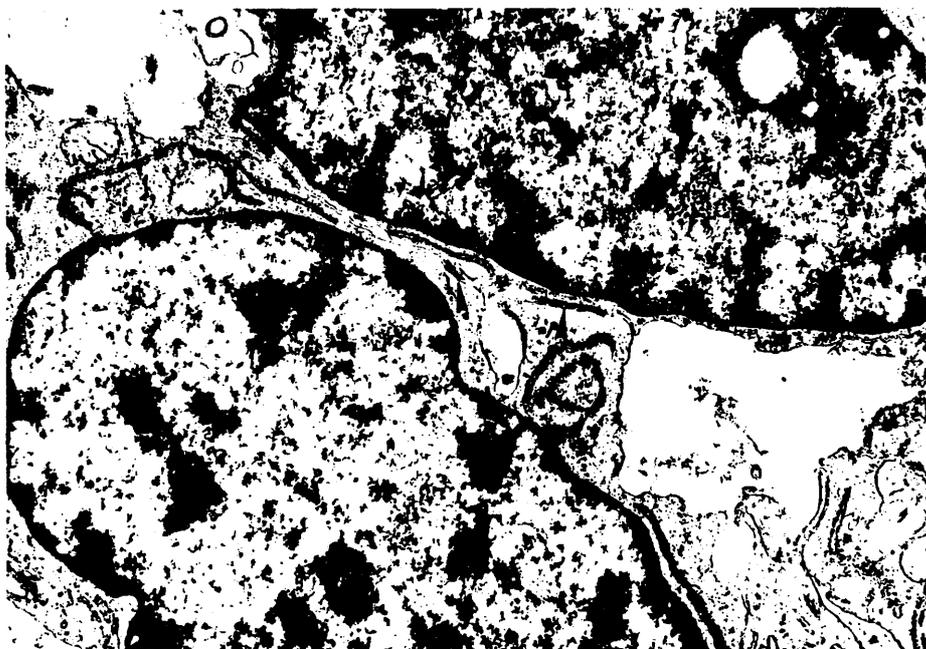


Figura 111 .- Ganglioneuroma. Células de Schwann y fibras amielínicas cortadas oblicua y transversalmente forman el componente periférico de la tumoración. ( x 6.200 ).

Figura 112 .- Ganglioneuroma. Célula ganglionar binucleada con citoplasma amplio con numerosos lisosomas y acúmulos del RER ( sustancia de Nissl ). ( x 12.400 ).

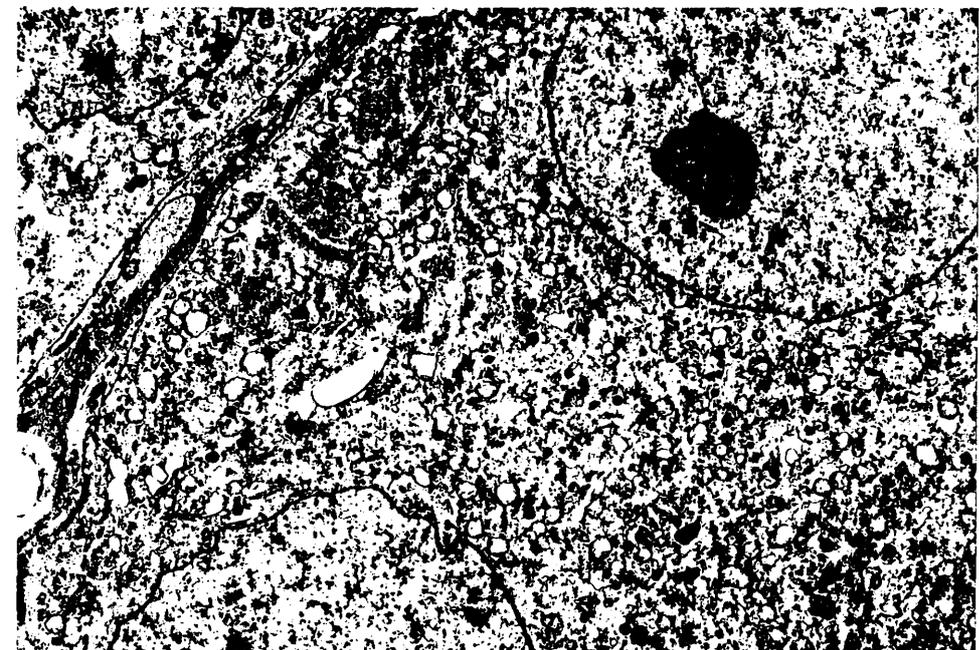


Figura 113 .- Ganglioneuroma. Detalle del componente periférico de la lesión. Se observan dos fibras amielínicas ( A ) rodeadas por el citoplasma de una célula de Schwann con formación de mesoaxon ( flecha ). En el interior de las fibras nerviosas se encuentran numerosos neurotúbulos y neurofilamentos. Se aprecia además una lámina basal continua ( L ) alrededor de la célula de Schwann. ( x 100.000 ).



Figura 114 .- Neuroblastoma. Imagen panorámica. Se observan dos células tumorales; el espacio comprendido entre las áreas perinucleares está relleno de múltiples procesos citoplásmicos cargados de neurotúbulos ( x 9.600 ).

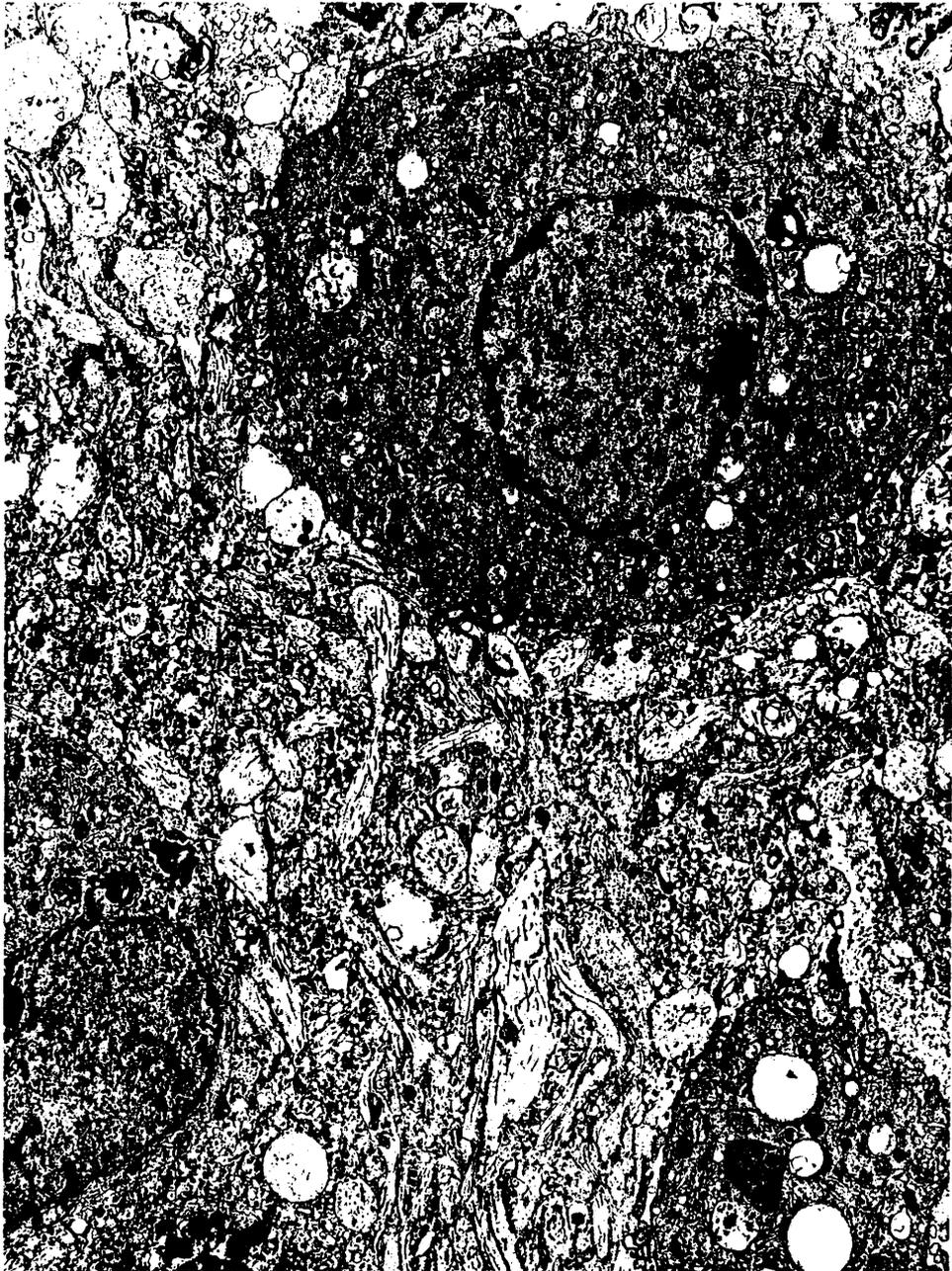


Figura 115 .- Neuroblastoma. Detalle del espacio comprendido entre las áreas citoplásmicas perinucleares. Se aprecian cortes transversales ( puntas de flecha ), y longitudinales ( flecha ) de los neurotúbulos. Se observan también uniones intercelulares entre los procesos celulares ( d ). ( x 32.000 ).

Figura 116 .- Neuroblastoma. Pericarion con frecuentes lisosomas. El espacio comprendido entre las áreas citoplásmicas perinucleares muestra numerosos procesos celulares con microtúbulos cortados oblicua y longitudinalmente. ( x 32.000 ).

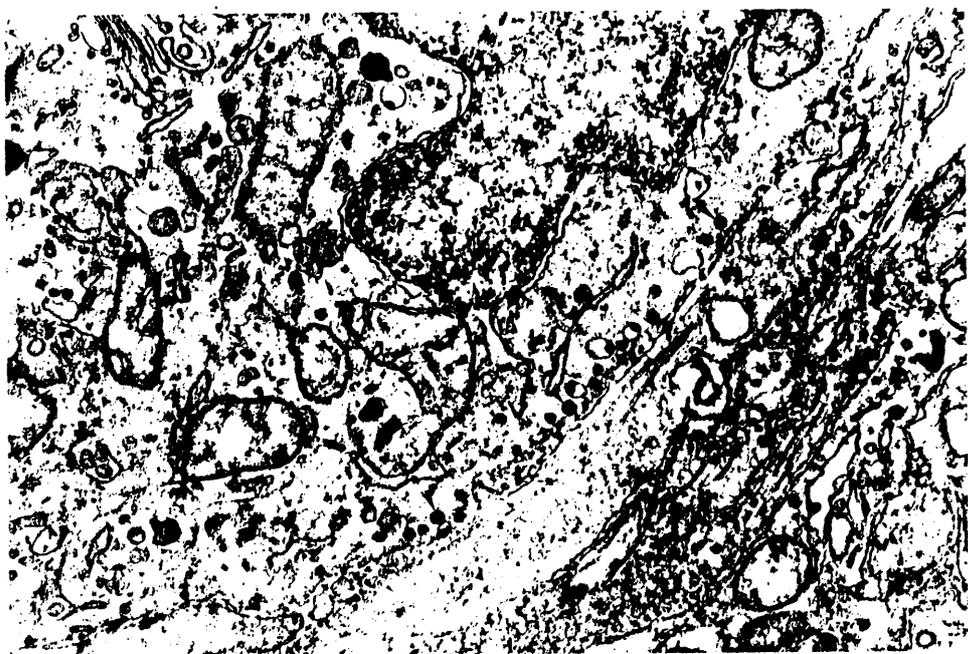


Figura 117.- Neuroblastoma. Se aprecian múltiples gránulos secretorios en el soma celular, cerca de la membrana celular ( puntas de flecha ). ( x 24.000 ).

Figura 118.- Neuroblastoma. Desmosomas bien desarrollados entre los somas celulares de dos células tumorales. ( x 32.000 ).

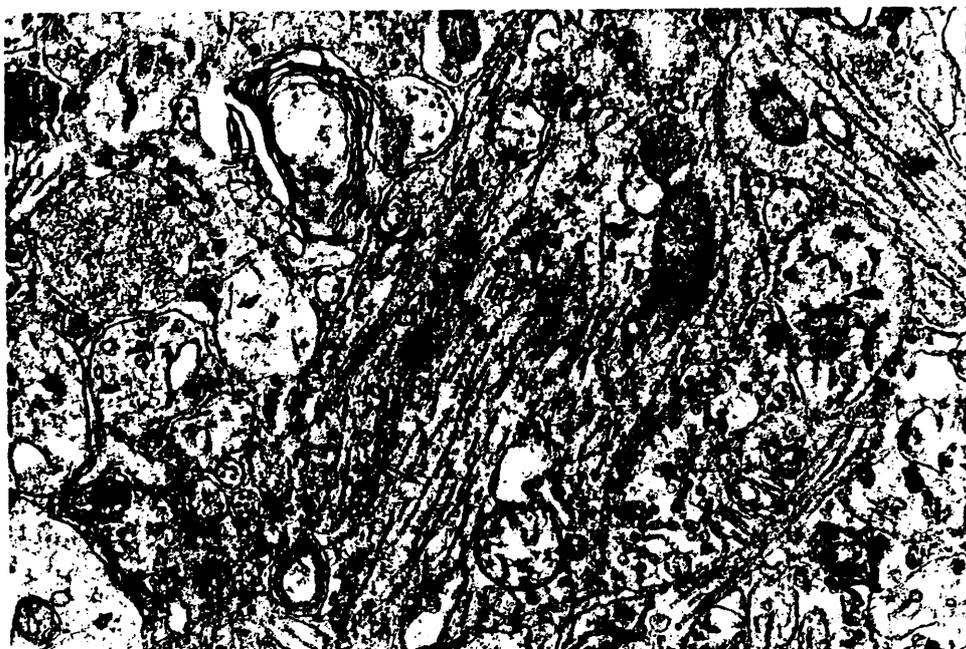


Figura 119 .- Ganglioneuroblastoma. Células tumorales de citoplasma amplio, rico en mitocondrias, RER y lisosomas. El espacio comprendido entre los somas celulares contiene multitud de procesos dotados de gran número de microtúbulos.  
( x 6.200 ).

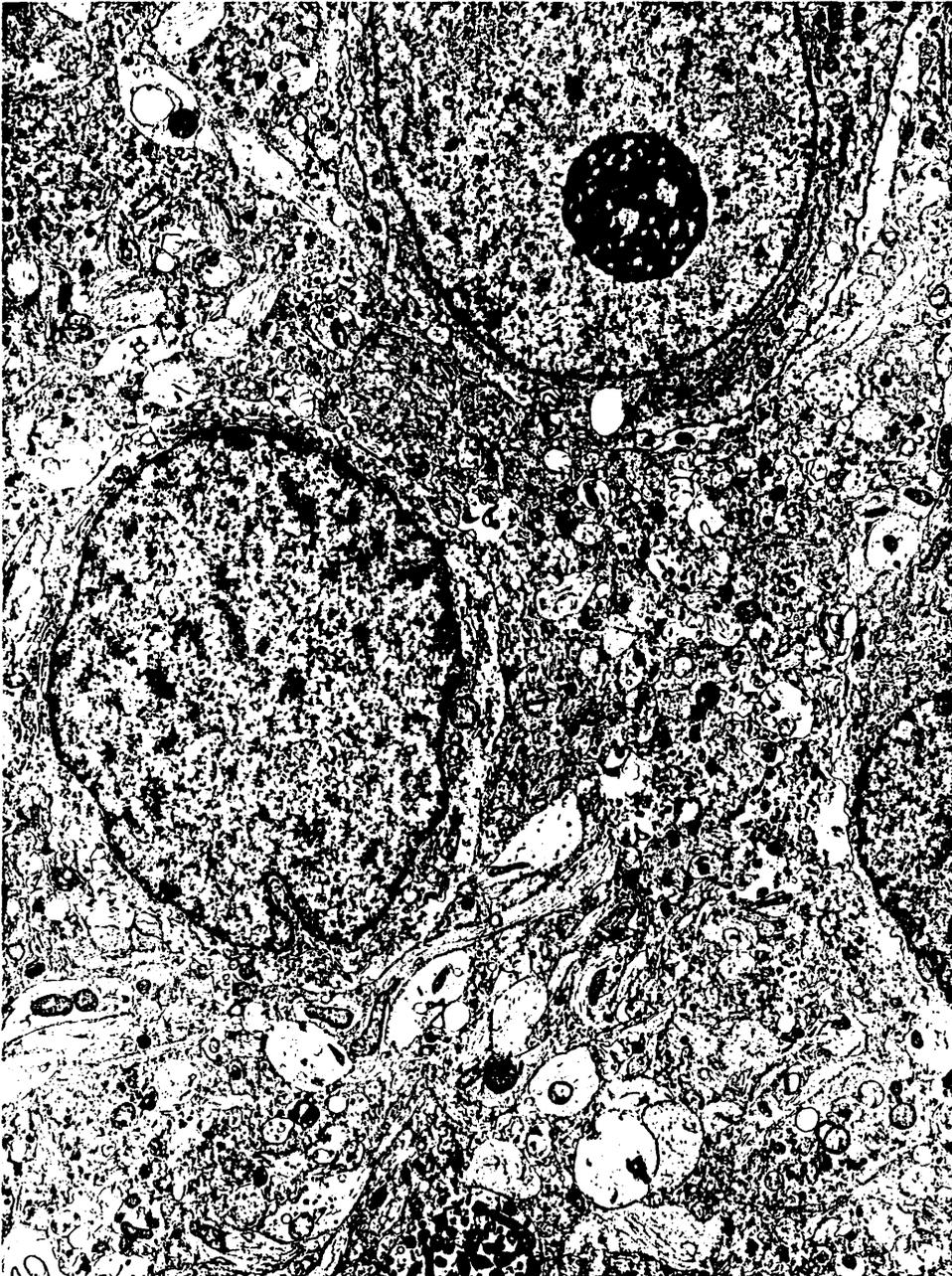


Figura .- 120 .- Ganglioneuroblastoma. Célula tumoral con características ganglionares bien diferenciadas. Se observa marcado desarrollo del RER ( sustancia de Nissl ). Por otra parte se observan frecuentes prolongaciones celulares con microtúbulos y gránulos secretorios. ( x 9.200).

295

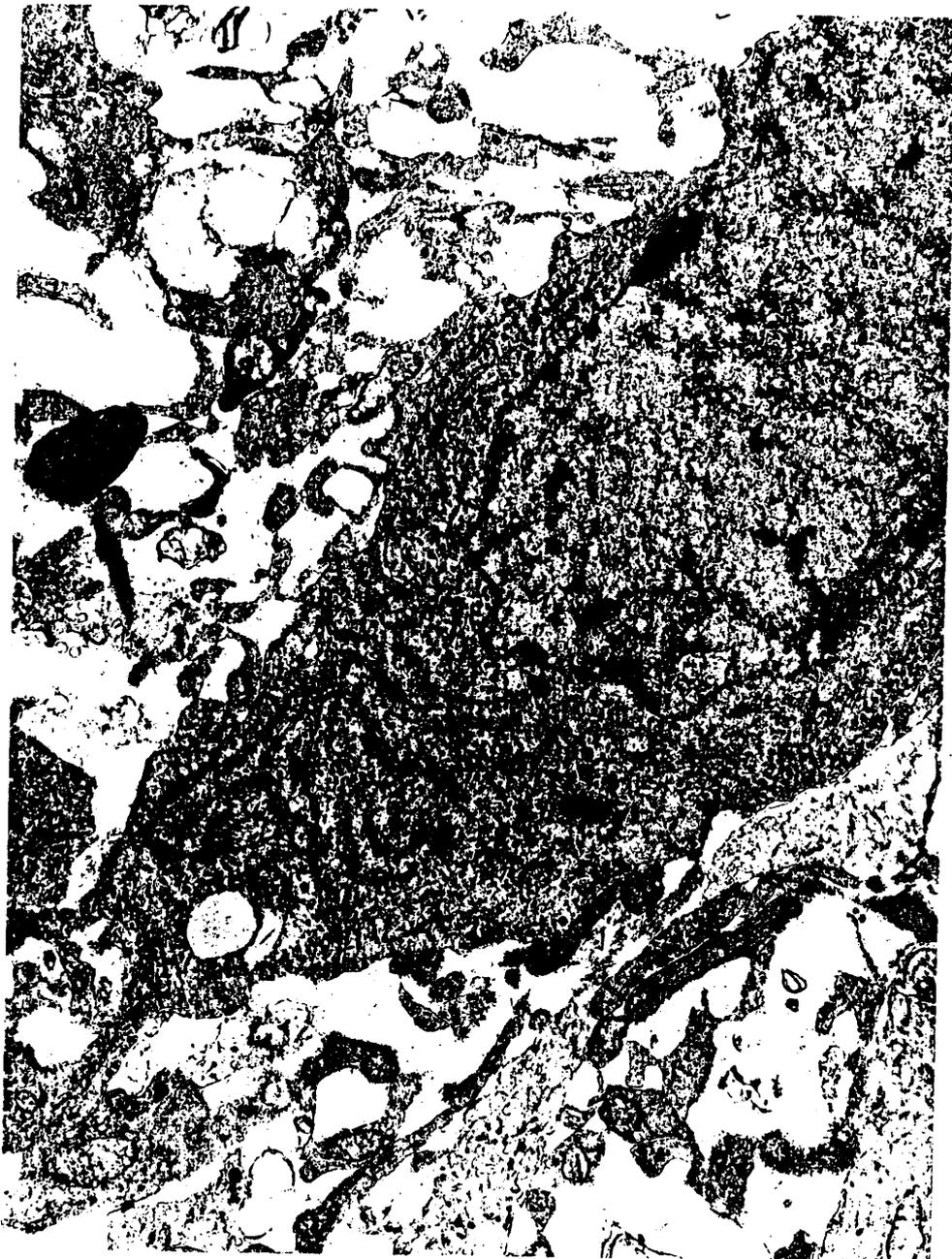


Figura 121 .- Feocromocitoma. Imagen panorámica que muestra células tumorales de núcleos redondeados, citoplasmas amplios de contornos poligonales, y gran cantidad de gránulos secretorios. ( x 6.400 ).

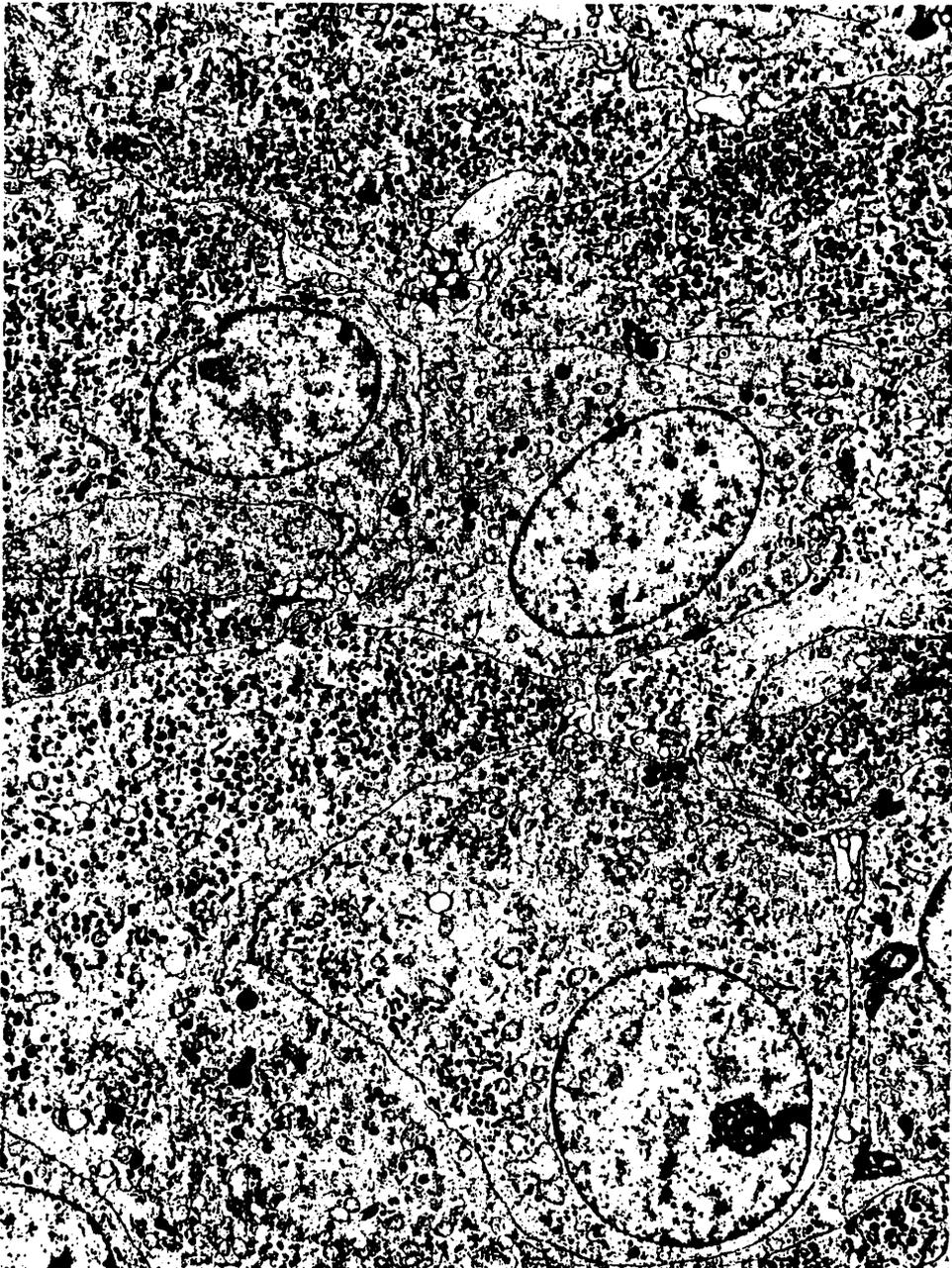


Figura 122 .- Feocromocitoma. Detalle de gránulos secretorios de pequeño tamaño y contorno polimorfo. El contenido es denso y está rodeado por una membrana que deja escaso halo periférico concéntrico. Estos gránulos corresponden a epinefrina. ( x 12.800 ).

Figura 123 .- Feocromocitoma. En esta imagen se observan gránulos de gran tamaño, en los que el contenido denso se dispone excéntricamente dejando un gran halo. Estos gránulos corresponden a norepinefrina. ( x 10.000 ).

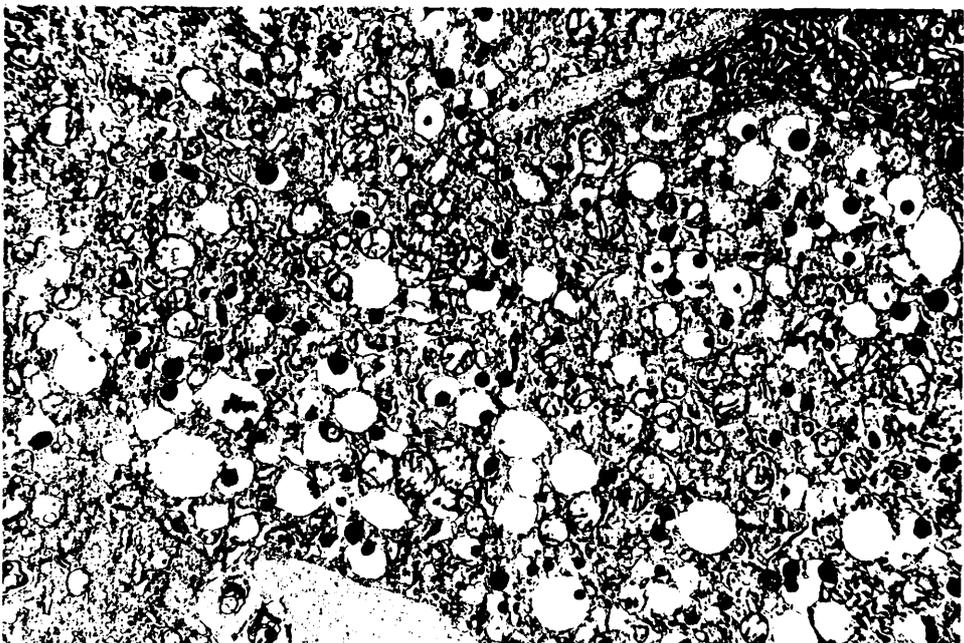
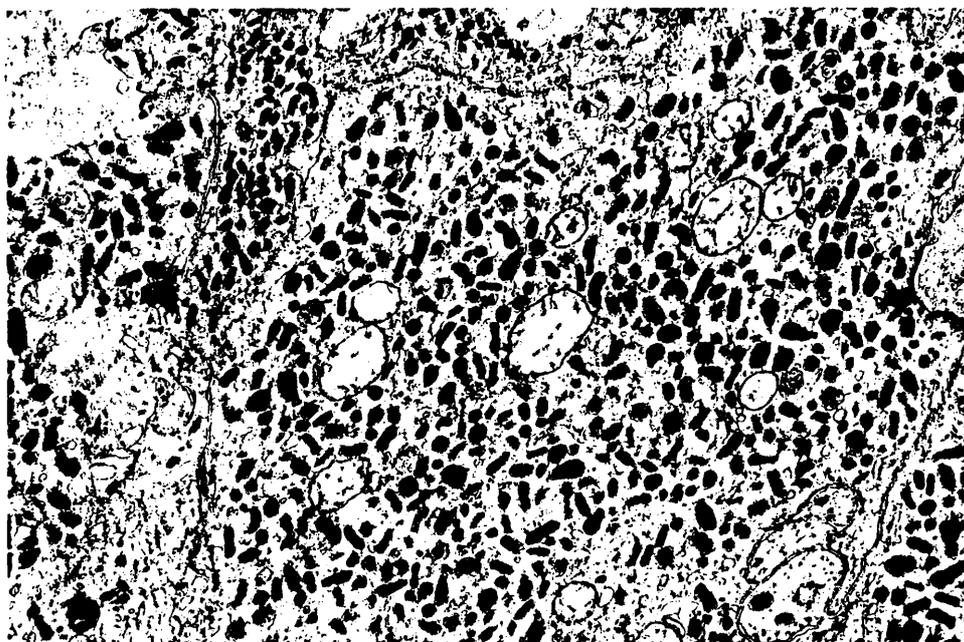


Figura 124 .- Quemodectoma del cuerpo carotídeo. En esta imagen se puede observar como la arquitectura tumoral recapitula la estructura normal del cuerpo carotídeo. Se aprecia el estroma ( E ), una célula sustentacular ( 1 ), y células principales ( 2 ). ( x 11.200 ).



Figura 125 .- Quemodectoma del cuerpo carotídeo. Detalle de dos células tumorales en las que se observan numerosos gránulos secretorios, de pequeño tamaño, contenido denso y escaso halo periférico concéntrico entre el contenido y la membrana limitante. ( x 19.200 ).

Figura 126 .- Quemodectoma del cuerpo carotídeo. Detalle de la zona periférica de un nido tumoral. Se observan: estroma ( E ), lámina basal ( I ), célula sustentacular ( 1 ) y célula principal ( 2 ). ( x 12.800 ).

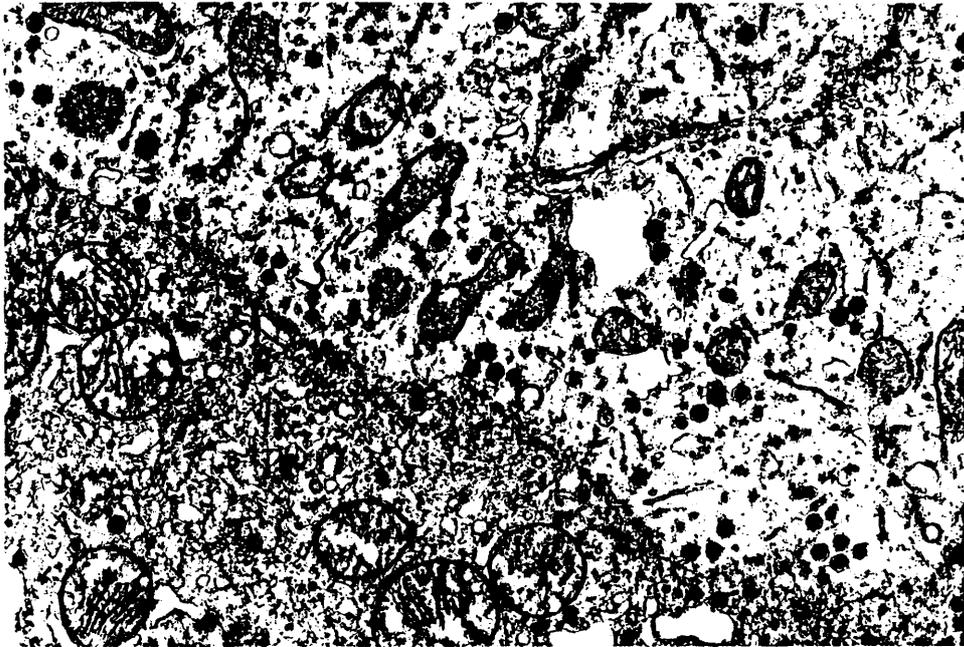


Figura 127 .- Paraganglioma no clasificable. Pequeño aumento para demostrar el patrón arquitectural. Se demuestra el estroma ( E ) que rodea a los nidos tumorales, la lámina basal ( puntas de flecha ), y las células neoplásicas. ( x 4.800 ).

805



**Figura 128 .-** Paraganglioma no clasificable. Detalle de una célula tumoral limitada por lámina basal y con frecuentes gránulos secretorios. ( x 12.800 ).

**Figura 129 .-** Paraganglioma no clasificable. Se observa una lámina basal que separa las células tumorales del estroma. Existen frecuentes gránulos secretorios y desmosomas pobremente diferenciados ( puntas de flecha ).( x 12.800 ).

802

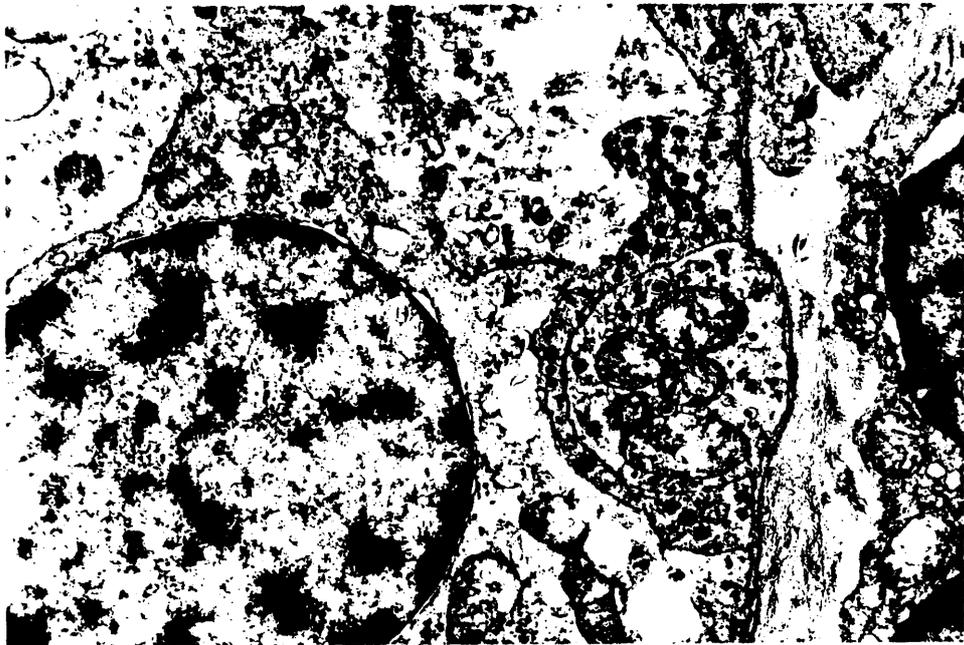


Figura 130 .- Cordoma. Célula fisalífera que muestra múltiples vacuolas citoplásmicas de tamaño variable y frecuentes acúmulos glucogénicos. ( x 6.200 ).



Figura 131 .- Cordoma. Cordón sólido de células con citoplasma compacto. ( x6.400 ).

Figura 132.- Cordoma. Detalle del citoplasma de una célula tumoral mostrando las características asociaciones del RER y las mitocondrias ( flechas ) . ( x 16.000 ).

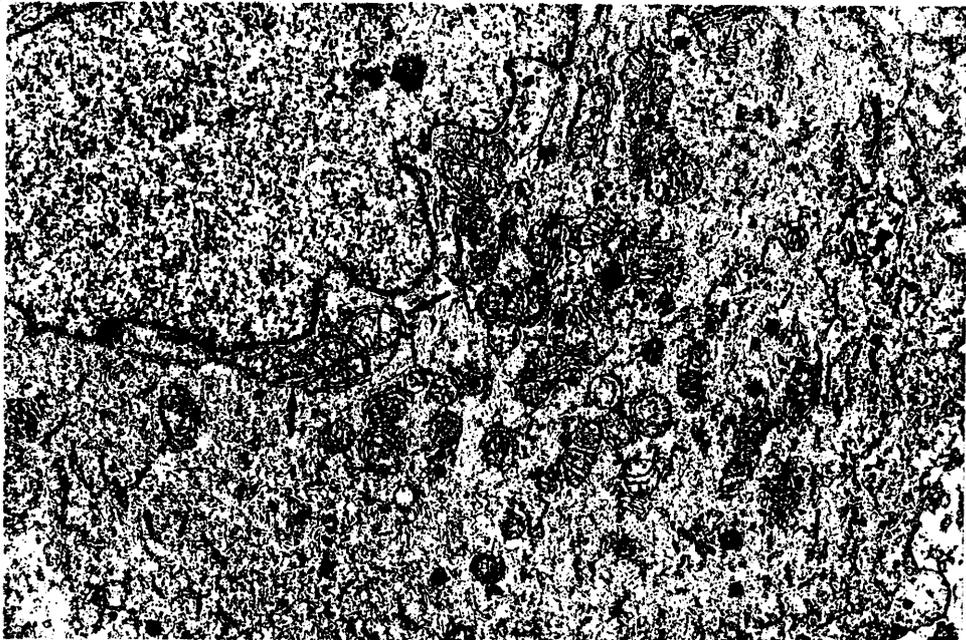
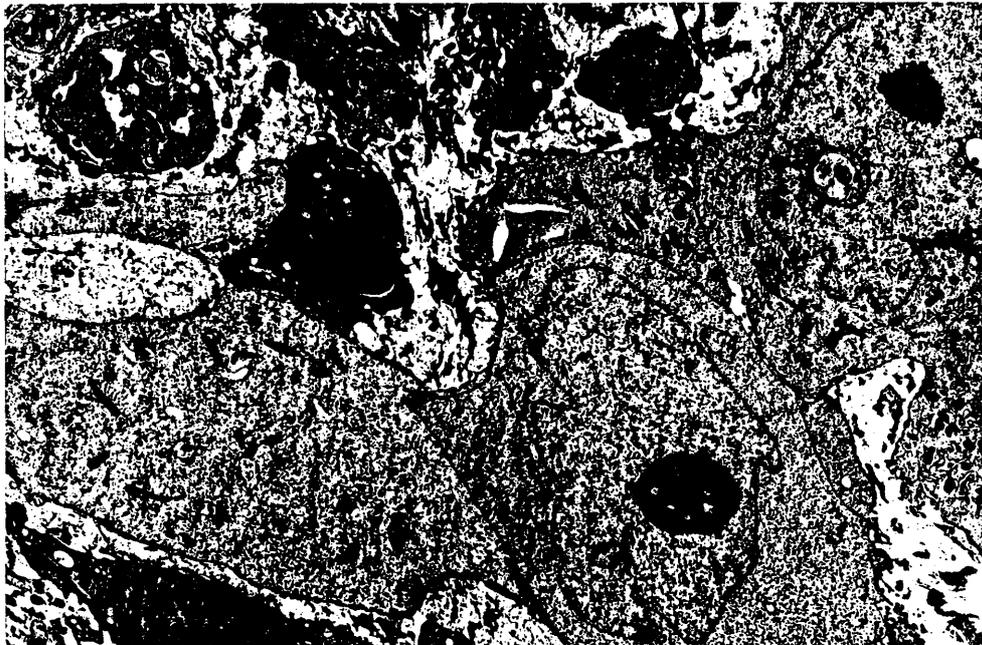


Figura 133 .- Cordoma. Se aprecia la íntima asociación de las mitocondrias y del RER. Las cisternas del RER están muy dilatadas; esta es una de las razones del aspecto vacuolado del citoplasma de las células tumorales. ( x 22.000 ).

Figura 134 .- Cordoma. Detalle del citoplasma de una célula tumoral mostrando numerosas vacuolas de tamaño medio y contenido granular. ( x 22.000 ).

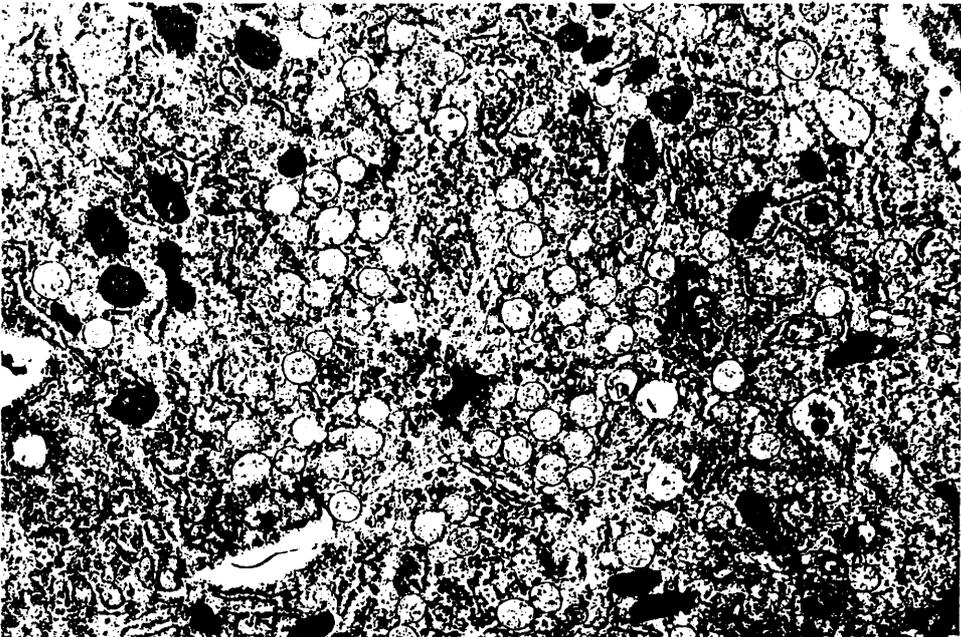
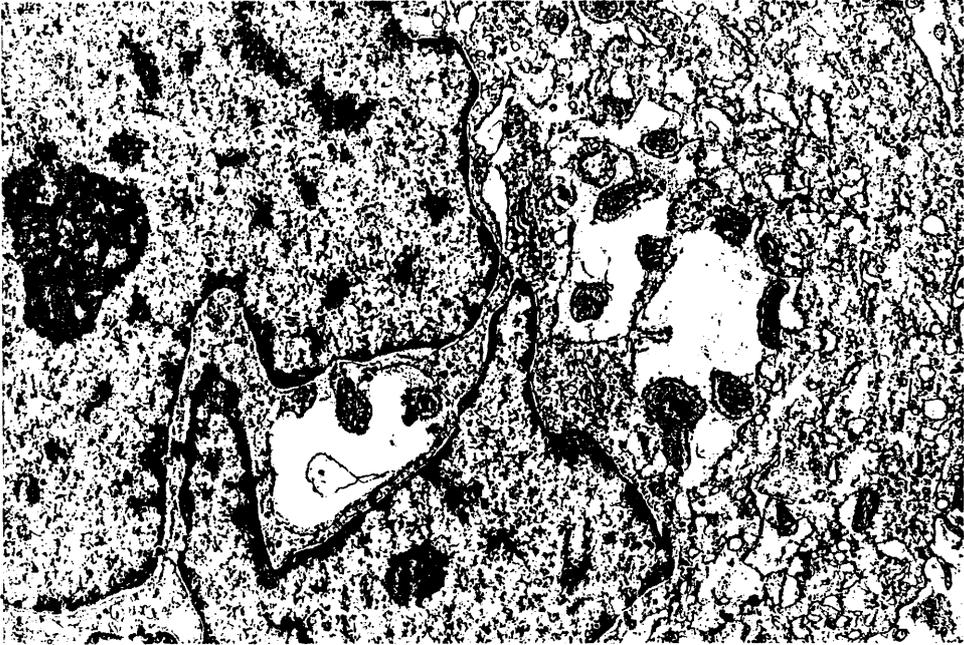


Figura 135 .- Cordoma. Detalle del acúmulo glucogénico hialoplásmico, que consiste fundamentalmente en glucógeno monoparticulado ( G ). ( x 16.000 ).

Figura 136 .- Cordoma. Presencia de un desmosoma bien desarrollado ( puntas de flecha ) entre las membranas celulares de dos células tumorales. ( x 12.800 ).

85

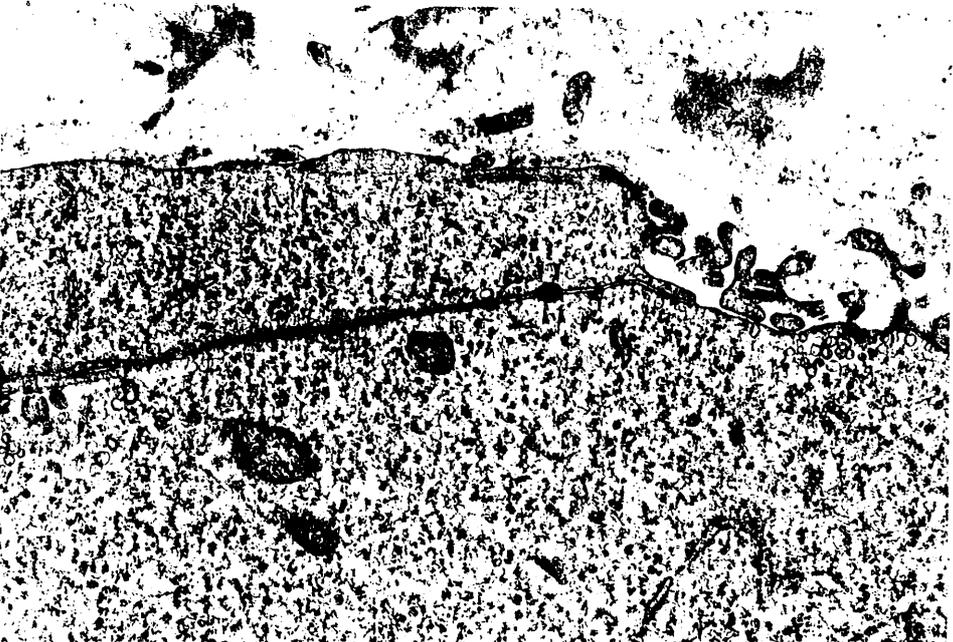
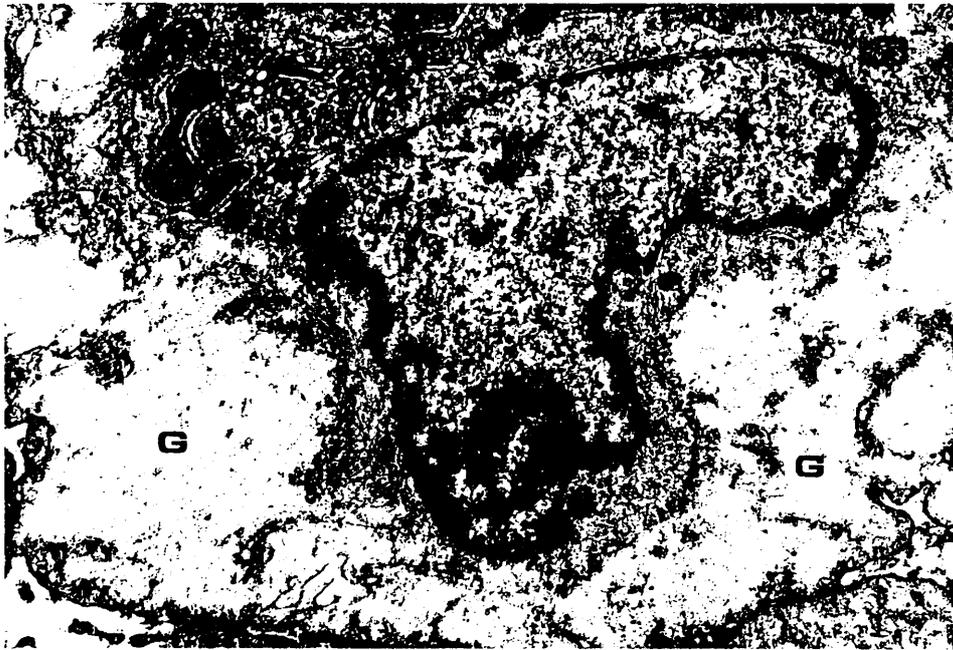


Figura 137 .- Seminoma mediastínico. Células redondeadas, de núcleo esferoidal, rico en eucromatina. Los nucleolos presentan nucleolonemas prominentes. Los citoplasmas son pobres en organelas, observándose algunas mitocondrias, frecuentes polirribosomas y algunos lagos glucogénicos. ( x 6.400 ).

P. 2

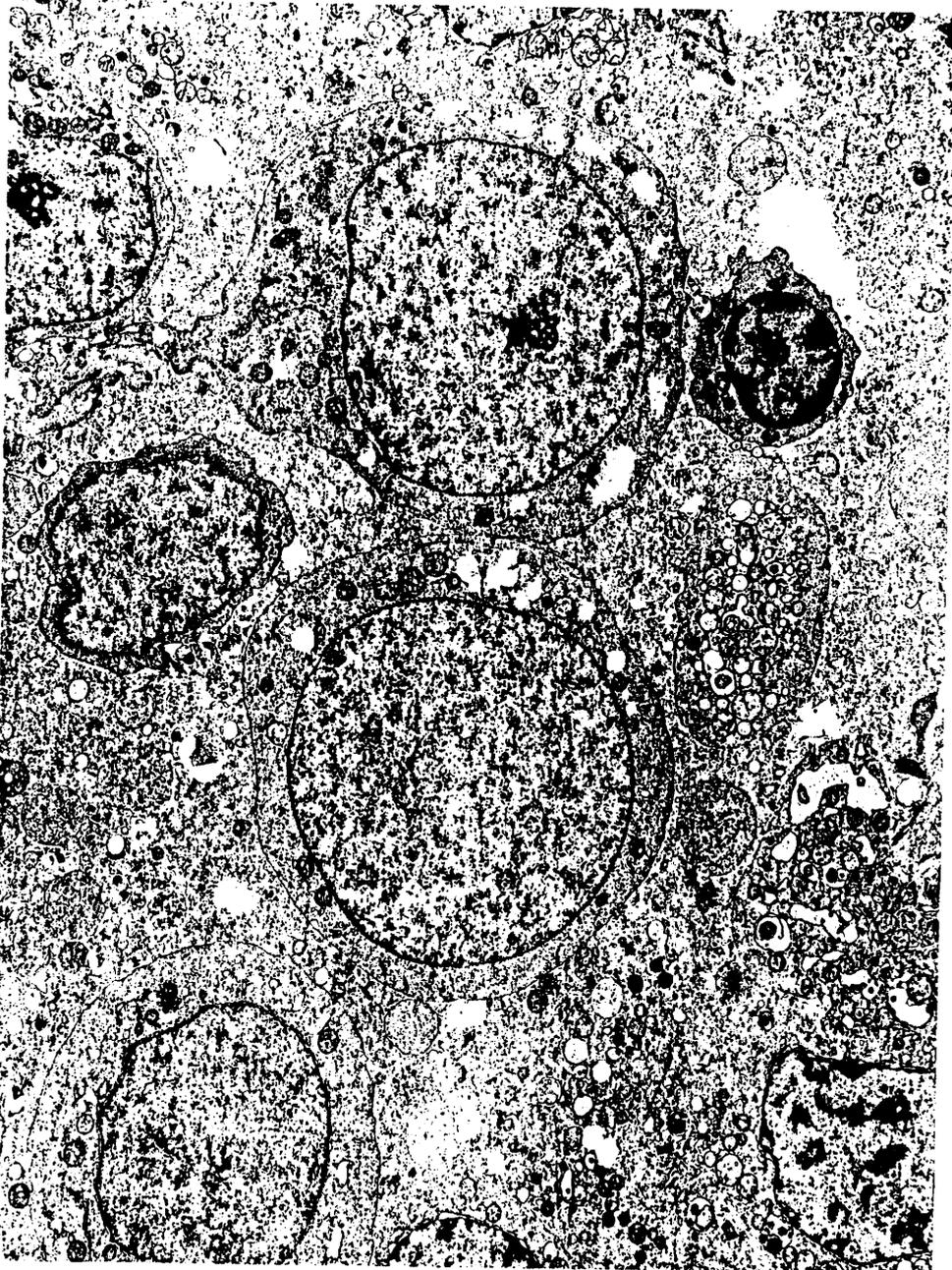


Figura 138 :- Tumor de células granulares. Nidos de células tumorales, las cuales están cargadas de inclusiones citoplásmicas de variada morfología. Existe una lámina basal ( puntas de flecha ) entre las células tumorales y el estroma. ( x 3.200 ).

Figura 139 :- Tumor de células granulares. Se observan distintos tipos de inclusiones: multivesiculares ( flechas ); con filamentos y microtúbulos ( cuerpo angulado ) ( A ); y gránulo-laminares ( g ). ( x 16.000 ).

819

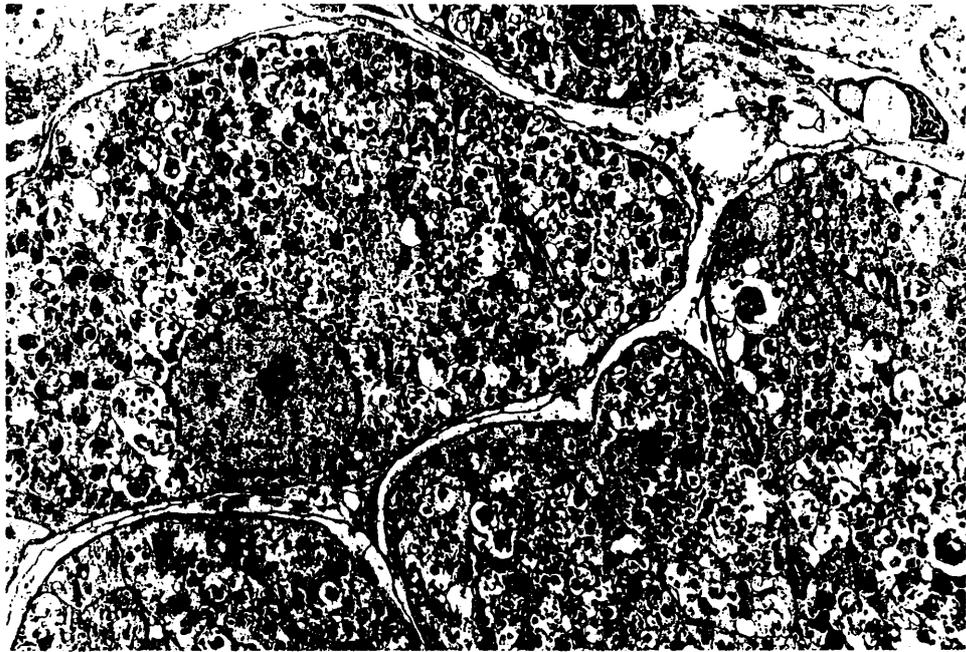


Figura 140 .- Tumor de células granulares. Dentro de la misma vaina de lámina basal se observa parte del citoplasma de una célula tumoral y varias prolongaciones celulares. ( x 16.000).

Figura 141 .- Mixoma. Célula mesenquimal primitiva con escaso número de organelas y RER poco prominente. El espacio extracelular está ocupado fundamentalmente por material granular ( proteoglicanos ). ( x 12.800 ).

821

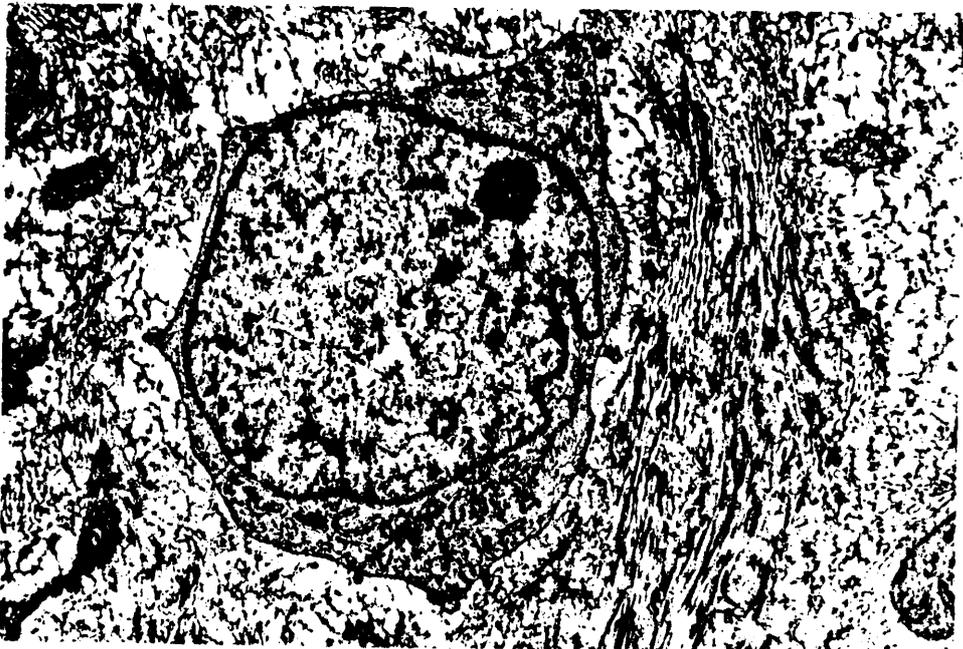


Figura 142 .- Tumor adenomatoide del tracto genital. Las células tumorales tiene rasgos mesoteliales, exhibiendo numerosas microvellosidades largas y frecuentes desmosomas bien desarrollados. ( x 6.400 ).



Figura 143 .- Progonoma melanótico. Imagen panorámica de las células del centro de los nidos. Presentan núcleos complejos y frecuentes prolongaciones celulares. ( x 6.400 ).

525

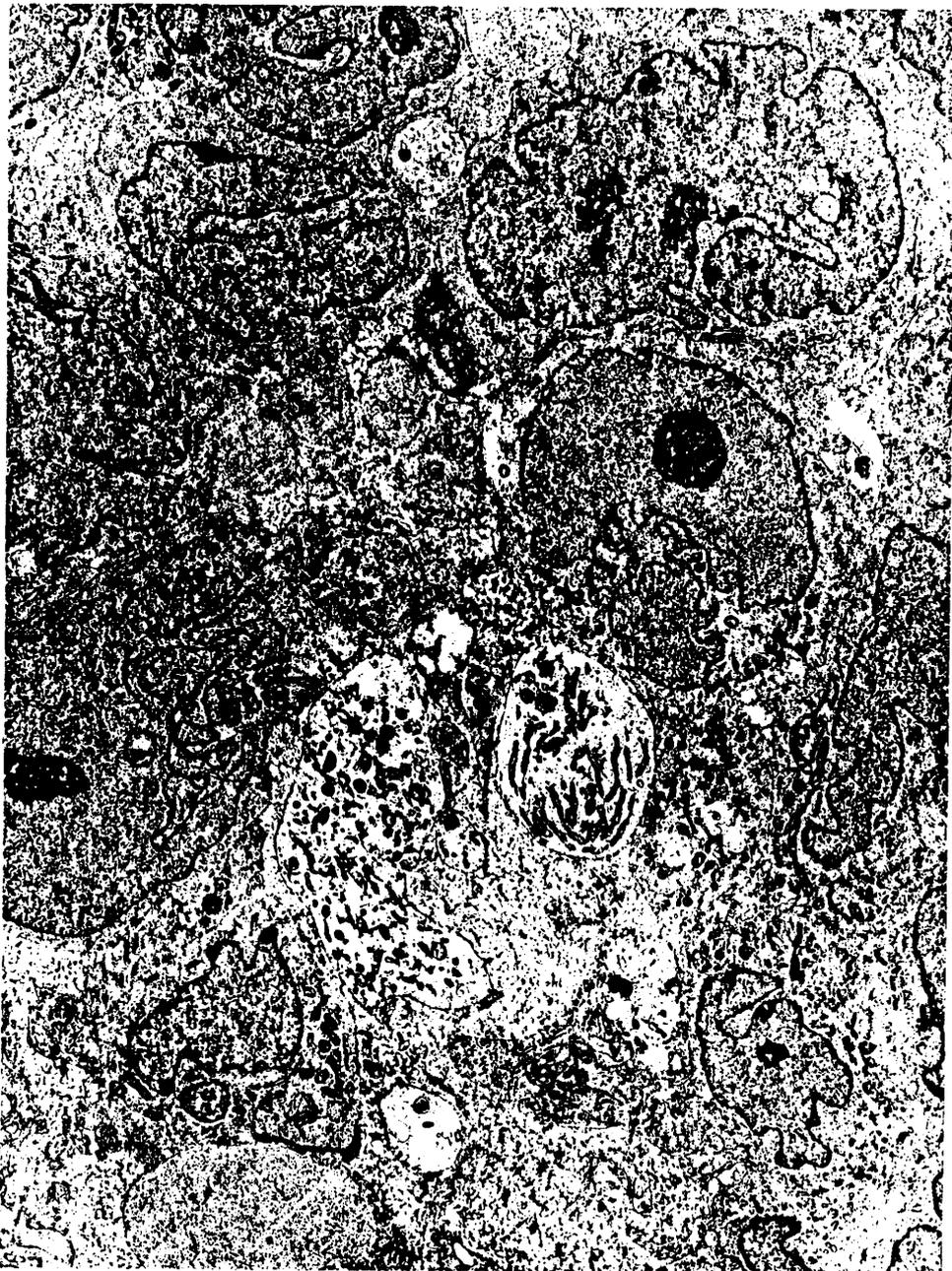


Figura 144 .- Progonoma melanótico. Detalle del citoplasma de las células periféricas de los nidos. Se observan múltiples melanosomas en distintos estadios ( x 37.780 ). En el recuadro se aprecia la estructura paracristalina de un melanosoma en estadio II ( x 71.000 ).

Figura 145 .- Progonoma melanótico. Prolongaciones celulares con granulos secretorios ( flechas ) y desmosomas primitivos ( puntas de flecha ). ( x 32.000 ).

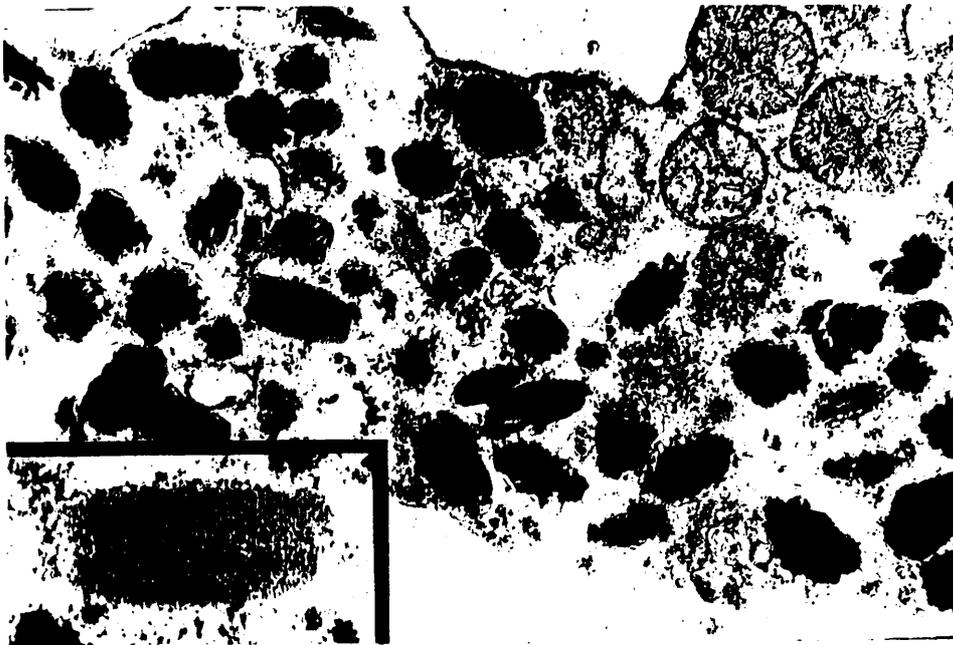


Figura 146 .- Sarcoma alveolar de partes blandas. Imagen panorámica de un nido tumoral. Las células tumorales son poligonales, poseen amplio citoplasma rico en gránulos densos, inclusiones cristalinas y mitocondrias. Las células tumorales están separadas del estroma por una lámina basal. ( x 8.000 ).

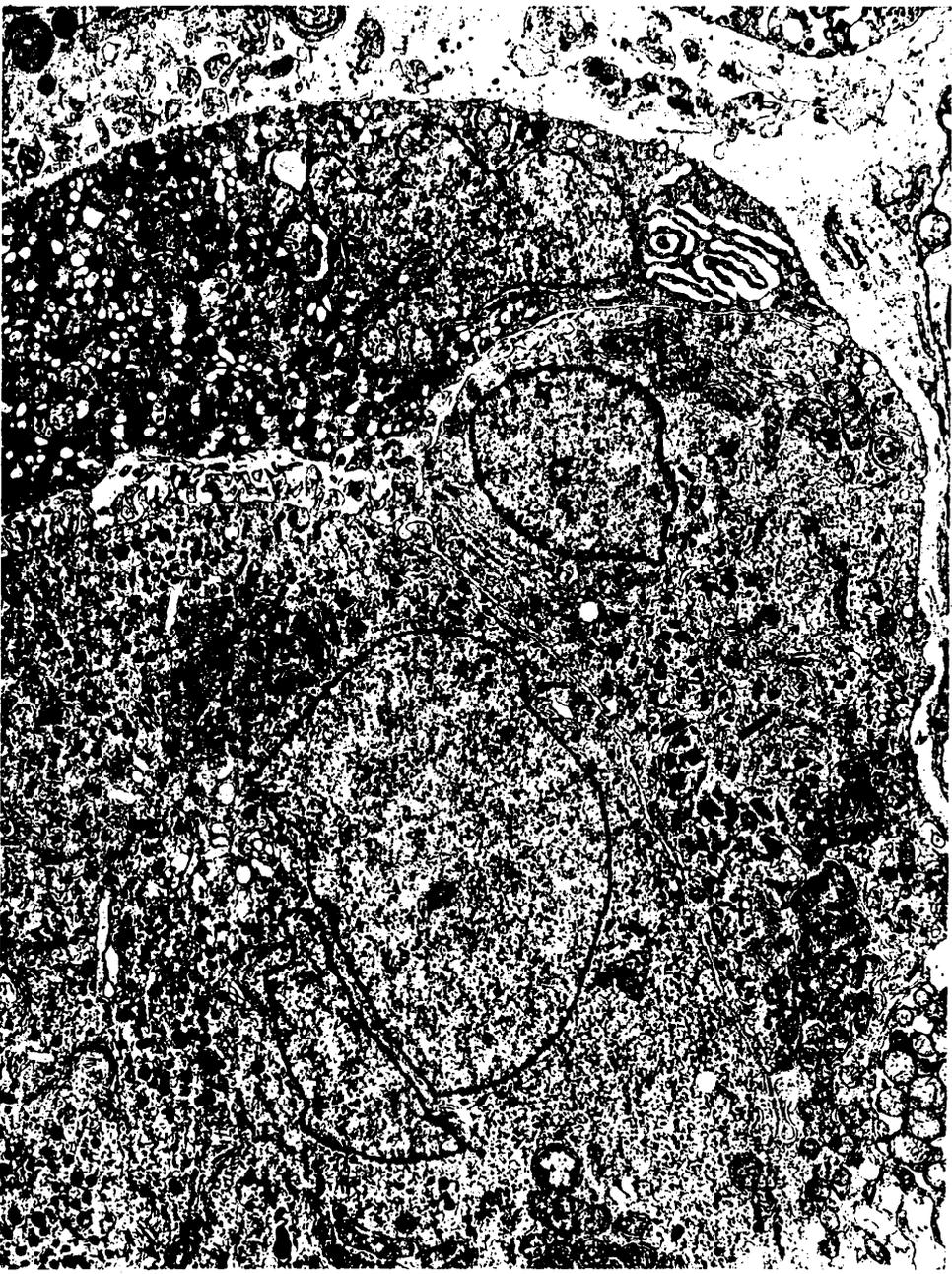


Figura 147 .- Sarcoma alveolar de partes blandas. Se aprecian múltiples dictiosomas, acompañando a este gran desarrollo del aparato de Golgi se encuentran múltiples vacuolas y gránulos densos. ( x 19.200 ).

Figura 148 .- Sarcoma alveolar de partes blandas. Esta imagen muestra la transición gradual entre los gránulos de contenido denso y aquellos de estructura paracristalina ( flechas ). ( x 12.800 ).

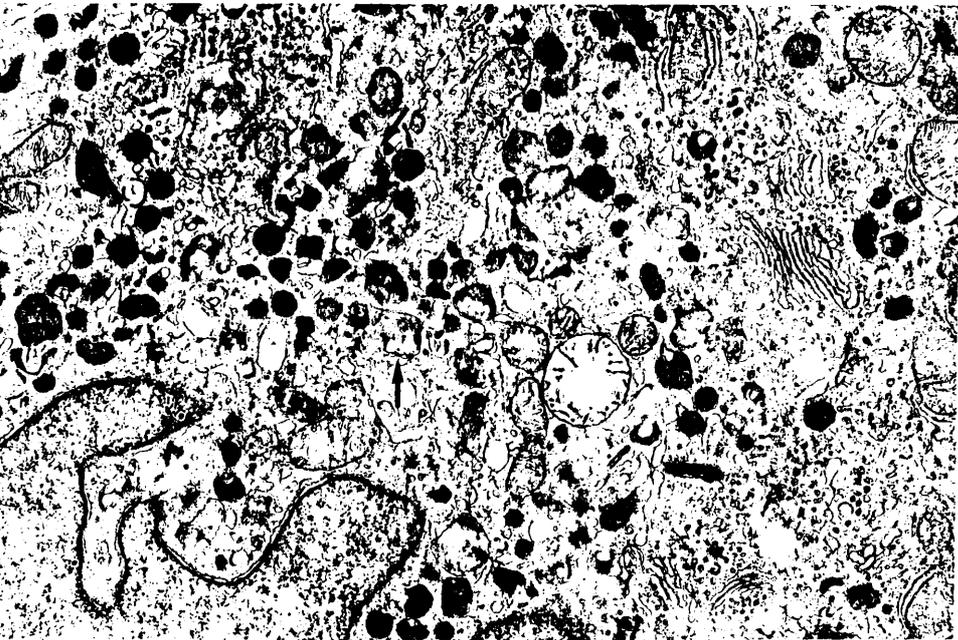
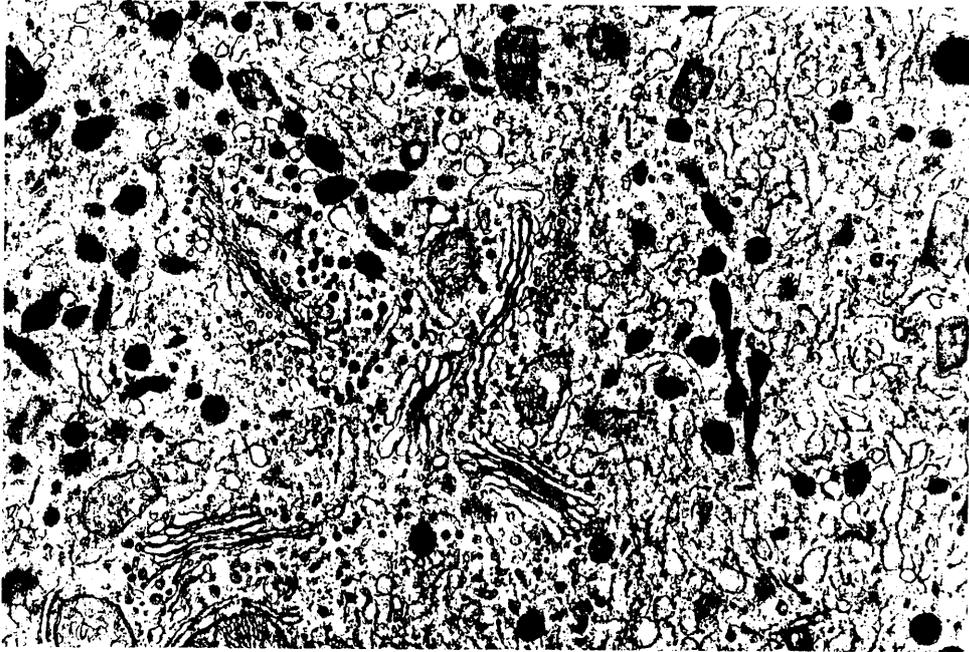


Figura 149 .- Sarcoma alveolar de partes blandas, Detalle que muestra las características inclusiones paracristalinas citoplásmicas. Obsérvese que están delimitadas por una membrana. ( x 64.000 ).

Figura 150 .- Condrosarcoma mesenquimal. Las células tumorales presentan escaso citoplasma, pobre en organelas y de carácter primitivo ( x 10.000 ).

833

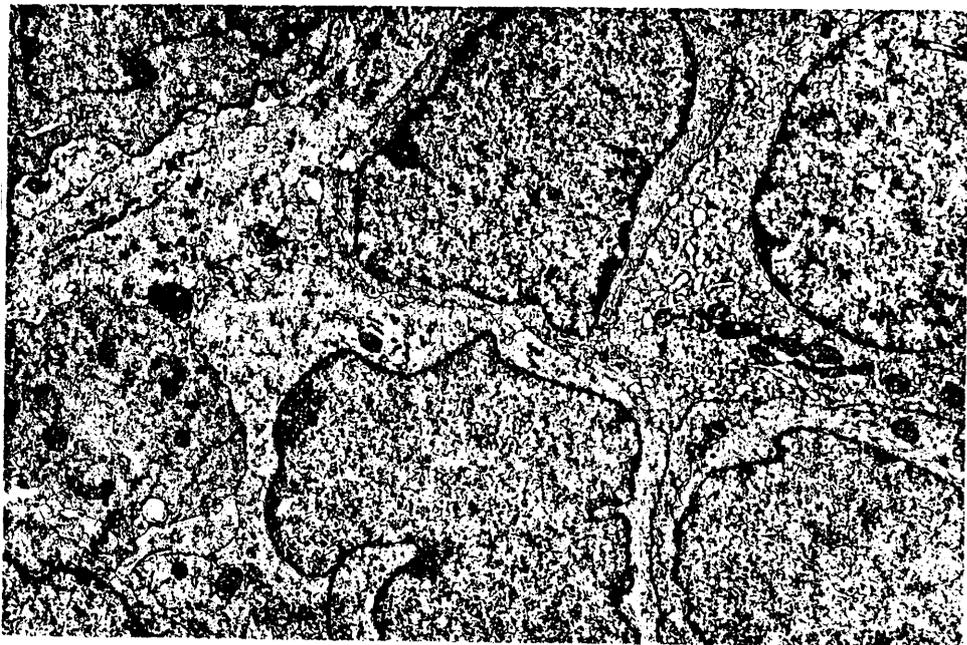


Figura 151.- Condrosarcoma mesenquimal. Aquí se puede apreciar el carácter primitivo de las células tumorales. Con cierta constancia se aprecian haces de filamentos citoplásmicos ( f ). ( x 14.000 ).

Figura 152 .- Condrosarcoma mixoide. Las células tumorales son fusiformes o estrelladas, muestran marcado desarrollo del RER ( r ) y frecuentes lagos glucogénicos ( g ).( x 8.000).

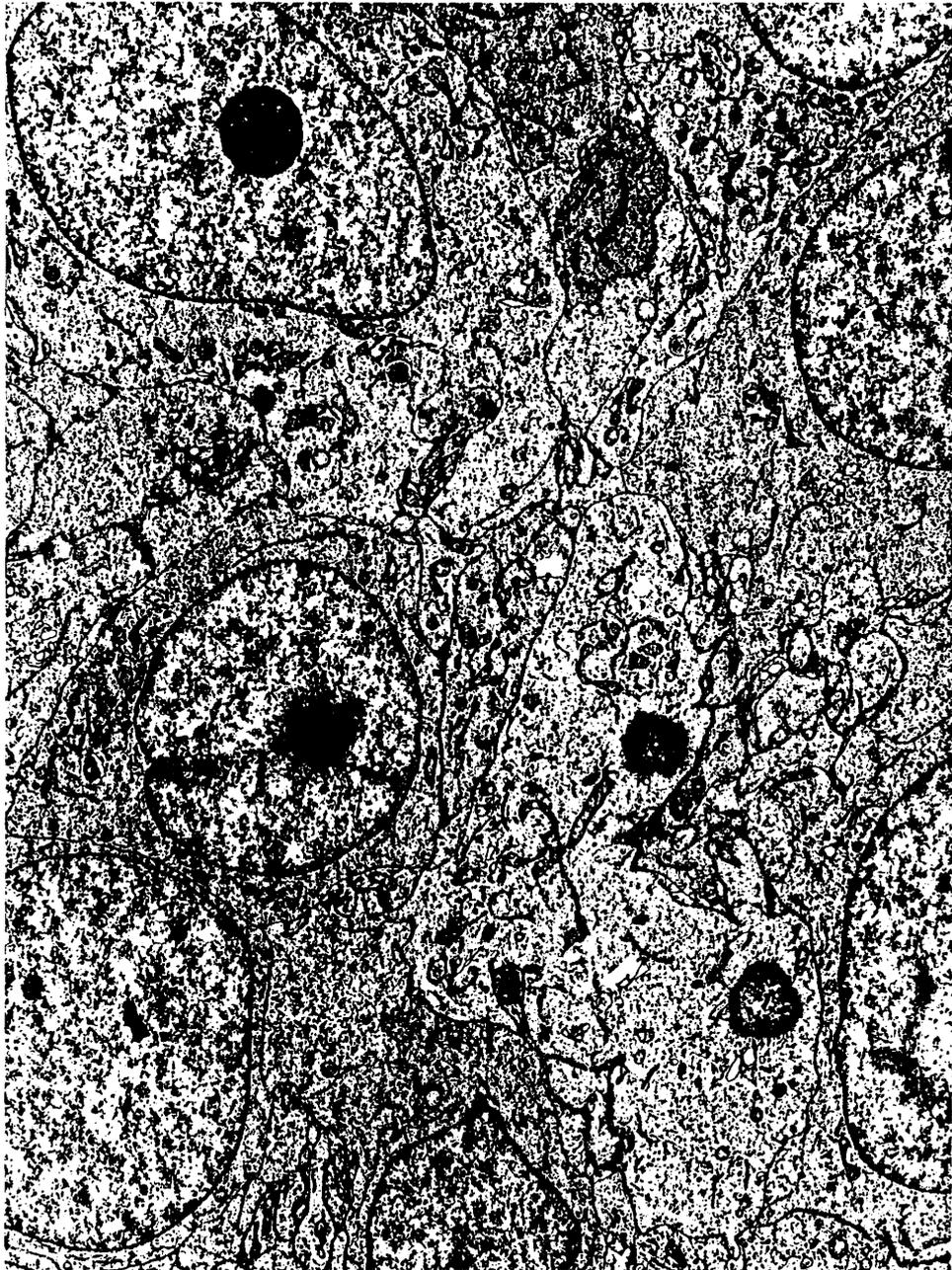
855



Figura 153 .- Fibrohistiocitoma maligno. Area tumoral constituida por elementos fusiformes de hábito fibroblástico. Destaca el gran desarrollo del RER. ( x 6.400 ).



Figura 154 .- Fibrohistiocitoma maligno. Imagen panorámica de un área con rasgos histiocitarios y de células mesenquimales pobremente diferenciadas. ( x 6.400 ).



-. 840 .-

Figura 155 .- Fibrohistiocitoma maligno. Area marcadamente pleomórfica  
de células de hábito fibrohistiocitario. ( x 8.000 ).

241

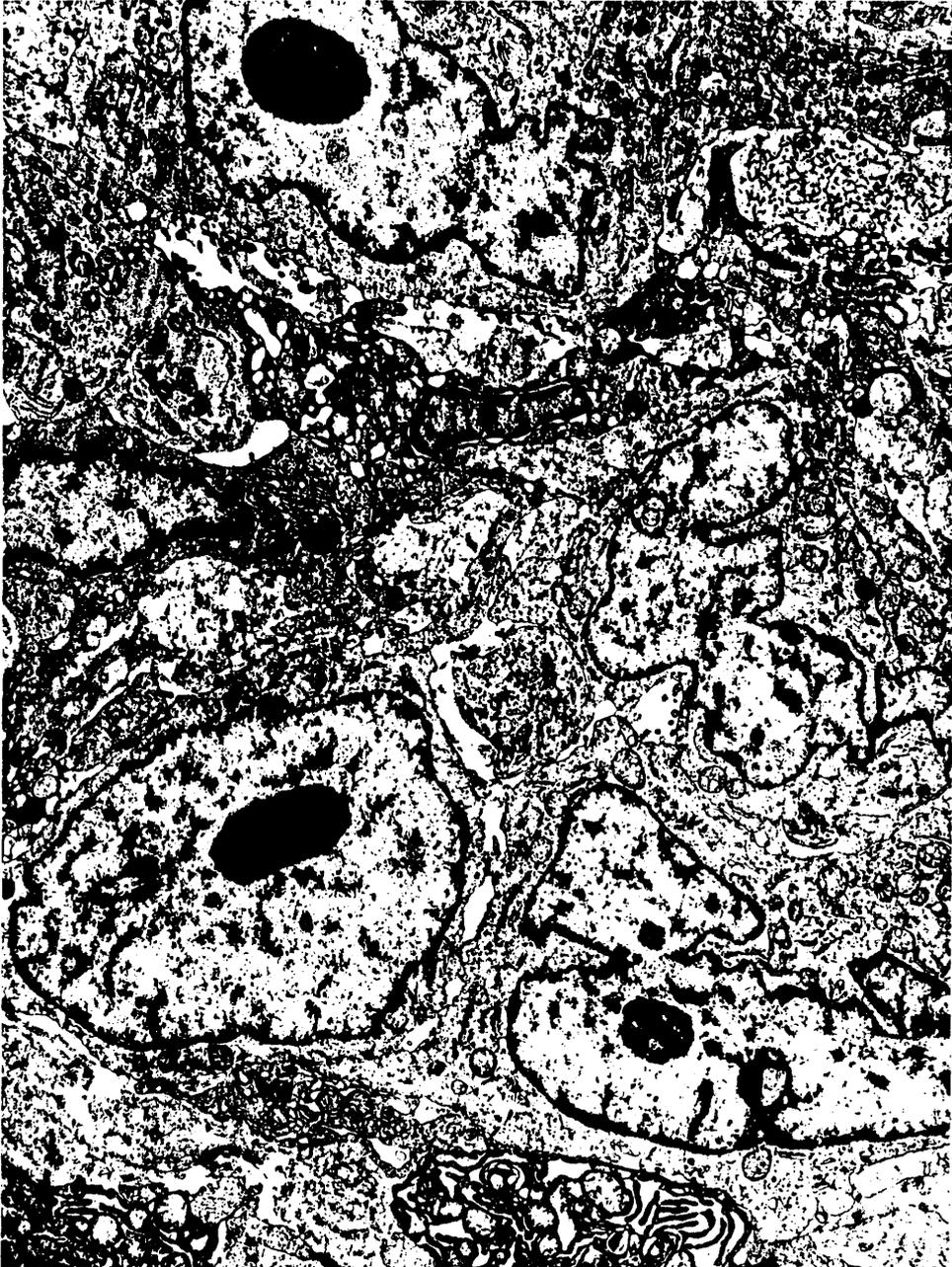


Figura 156 .- Fibrohistiocitoma maligno. Célula fusiforme con rasgos fibroblásticos y acúmulo lipídico. ( x 9.600 ).

Figura 157 .- Fibrohistiocitoma maligno. Elemento celular con rasgos histiocitarios. El RER está escasamente desarrollado y se observan frecuentes lisosomas y vacuolas lipídicas. ( x 12.8000 ).

803

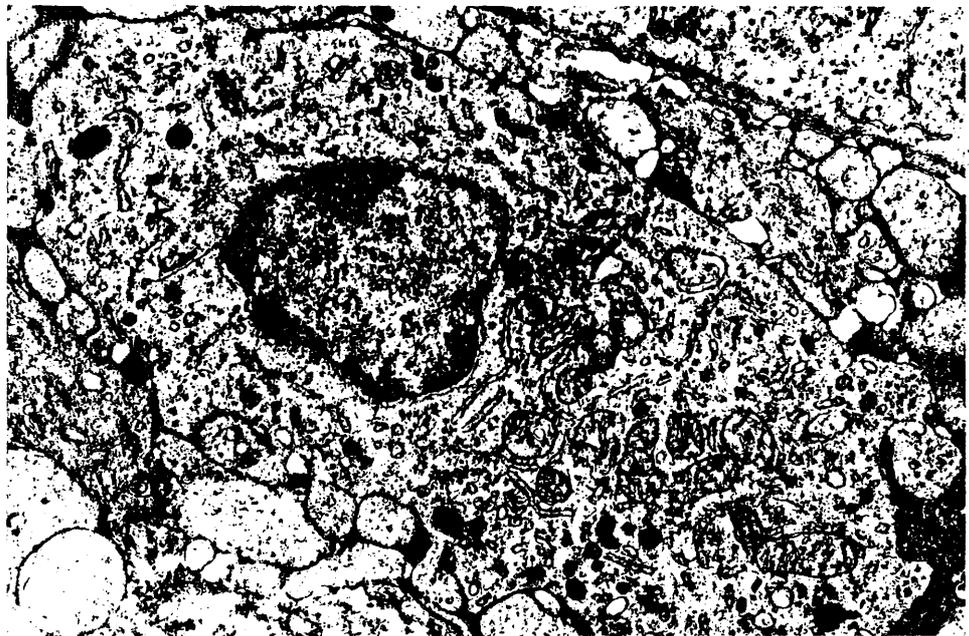
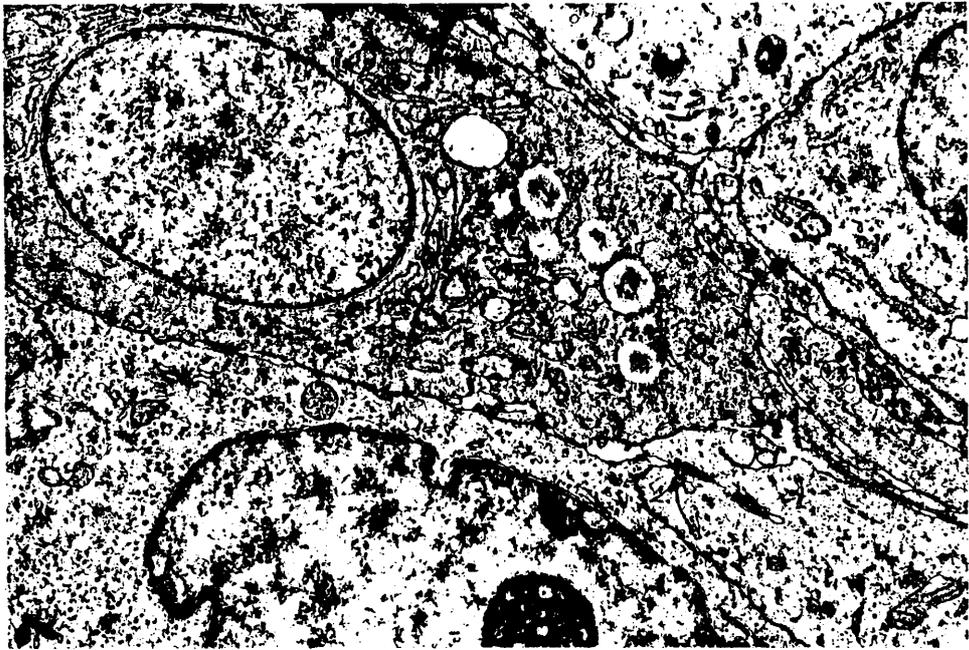


Figura 158 .- Fibrohistiocitoma maligno. Elementos fusiformes de hábito fibroblástico con varias especializaciones de superficie: lámina basal ( I ), y desmosoma ( d ). Por otra parte se observan haces de filamentos citoplásmicos ( f ). ( x 8.000 ).

Figura 159 .- Fibrohistiocitoma maligno. Células neoplásicas multinucleadas con gran cantidad de mitocondrias. ( x 12.800 ).

5710

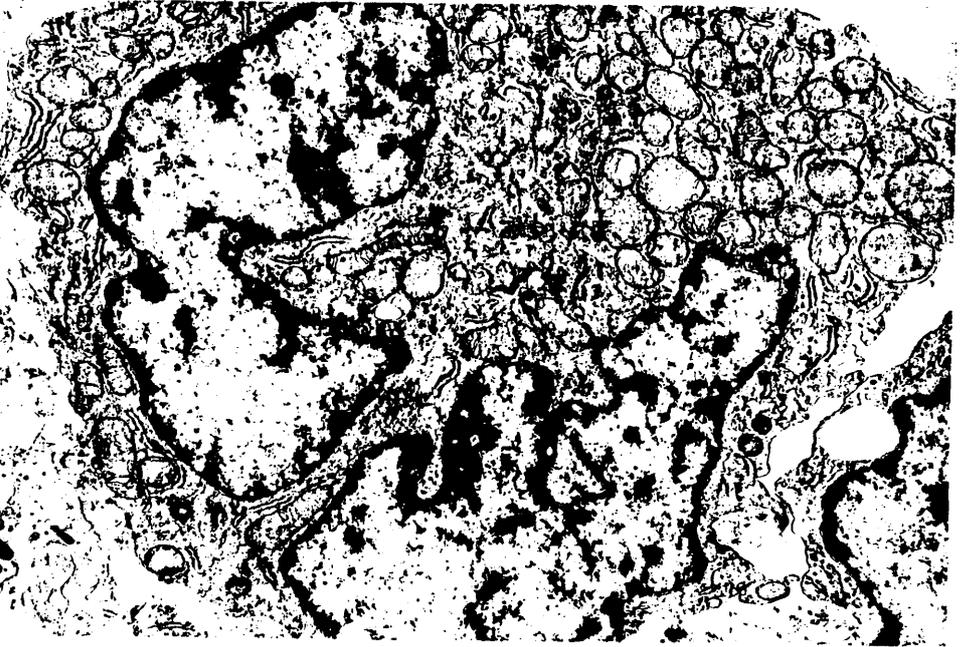


Figura 160 .- Sarcoma de Kaposi. Imagen panorámica que muestra el patrón vascular y los tres tipos celulares básicos: endotelial (E), pericitario ( P ), e intersticial ( I ). ( x 4.800 ).

800

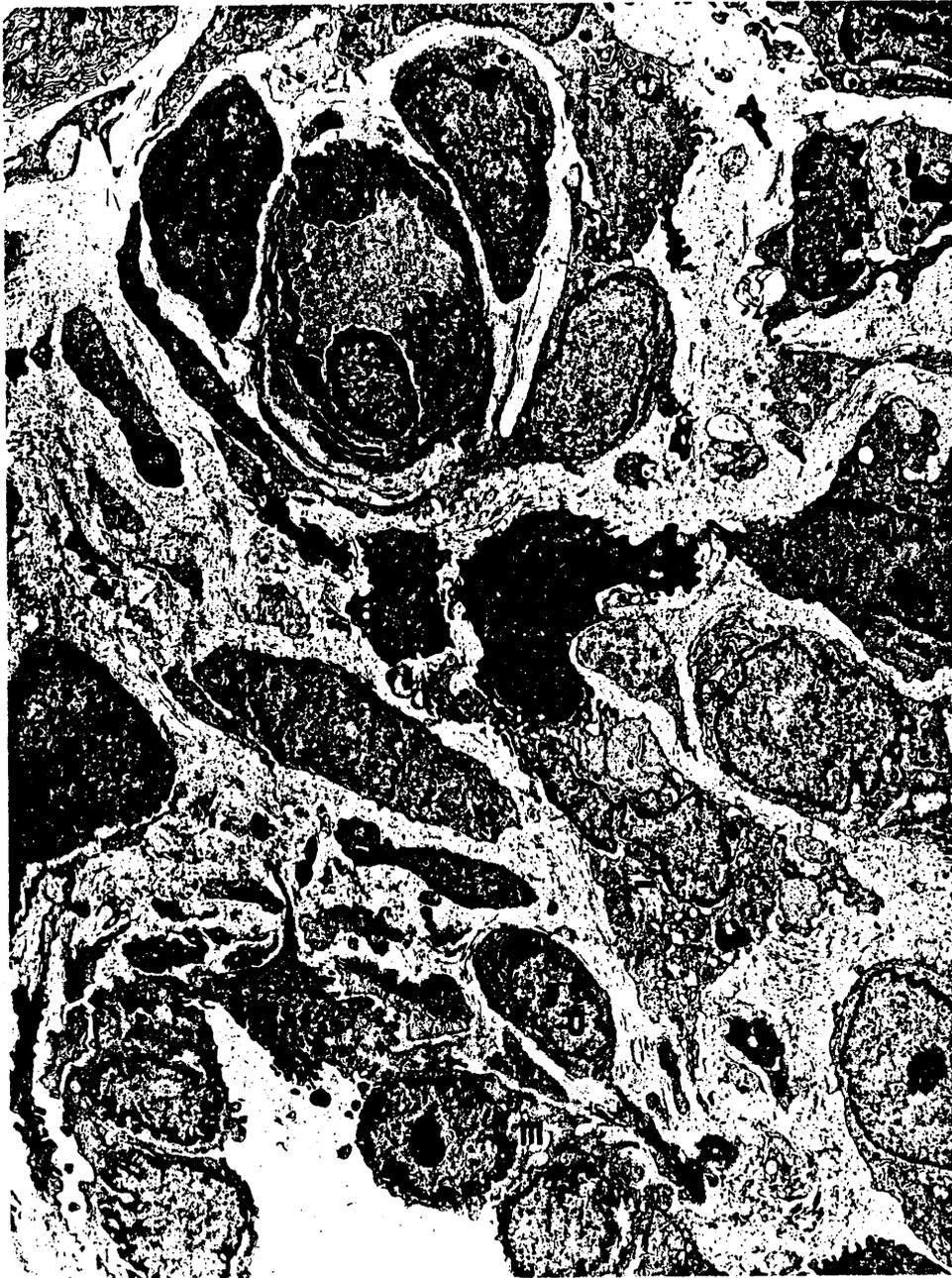


Figura 161 .- Sarcoma de Kaposi. Area con yemas capilares sólidas ( 1 ),  
capilares permeables ( 2 ), y hematies extravasados ( 3 )  
( x 6.400 ).

219



Figura 162 .- Sarcoma de Kaposi. Zona predominantemente fusocelular, las células adquieren un aspecto mesenquimal - fibroblástico, pero sin embargo constituyen hendiduras en las que se alojan hematies.( x 9.600 ).

351

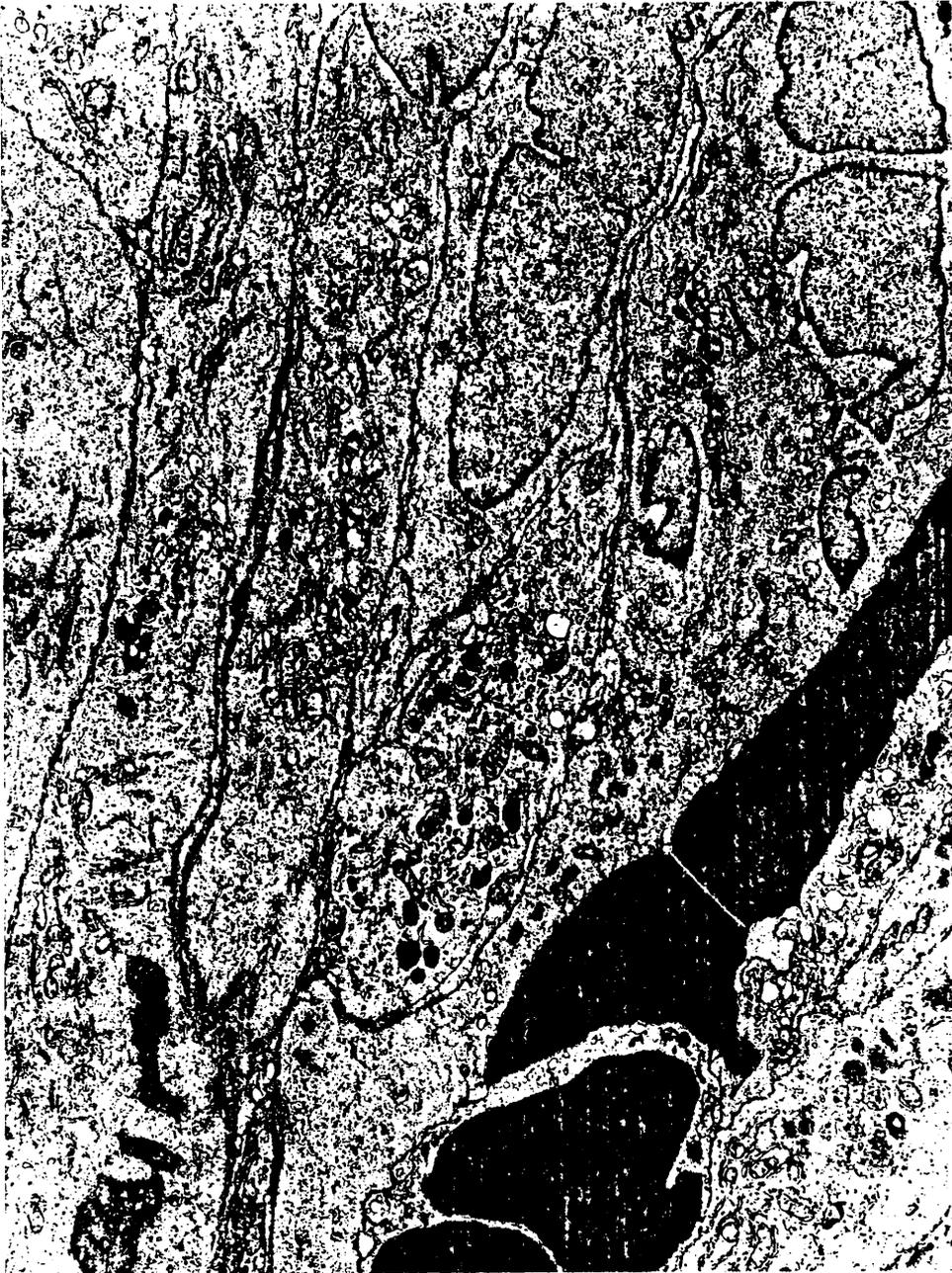


Figura 163 .- Sarcoma de Kaposi. En un examen cuidadoso es posible encontrar uniones intercelulares ( puntas de flecha ) en las zonas fusocelulares. ( x 12.800 ).

Figura 164 .- Sarcoma de Kaposi. Yema capilar sólida rodeada de lámina basal ( I ). Las células endoteliales poseen lisosomas cargados de hemosiderina ( H ) . ( x 16.000 )

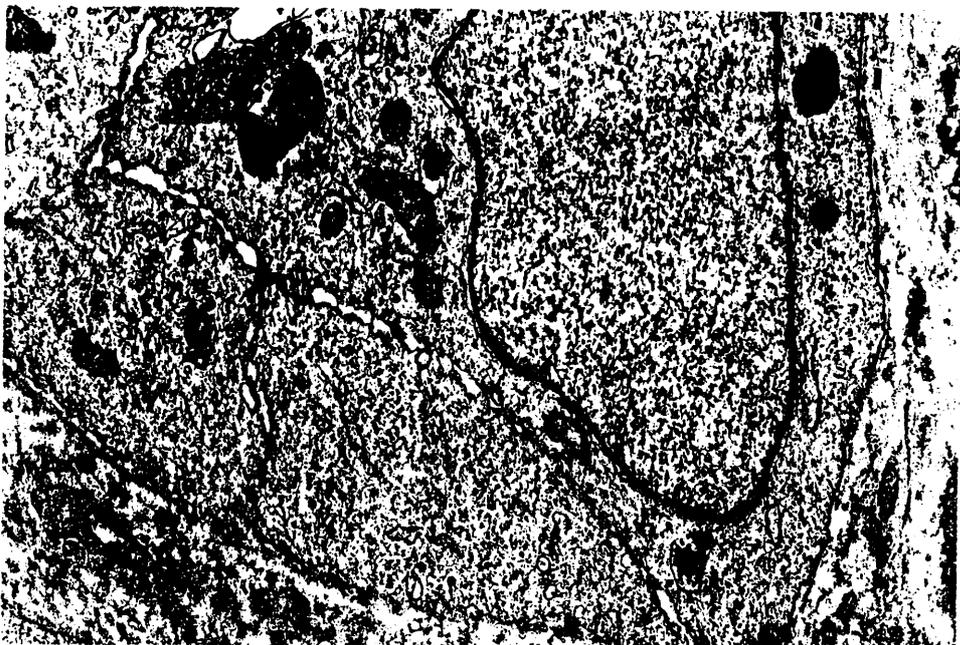
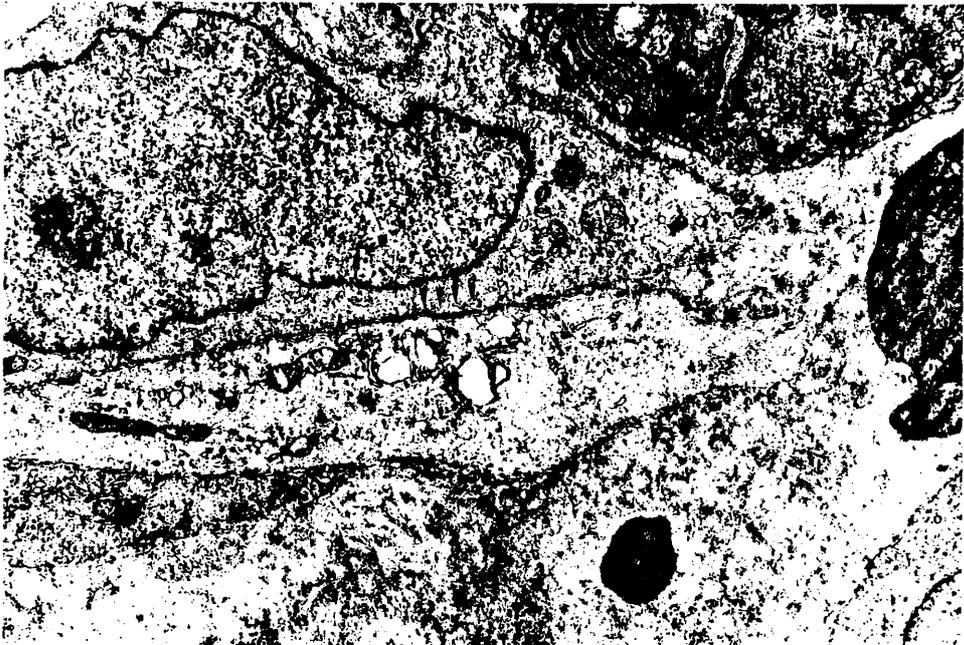


Figura 165 .- Sarcoma de Kaposi. Detalle de una estructura vascular en la que se observa parte de dos células endoteliales acompañadas de lámina basal ( I ). En el citoplasma se encuentran numerosos cuerpos de Weibel - Palade ( flechas ). ( x 16.00 ).

Figura 166 .- Sarcoma de Kaposi. En dos de los casos estudiados se observaron inclusiones paracristalinas ( puntas de flecha ) en las cisternas del RER. ( x 24.000 ).

215

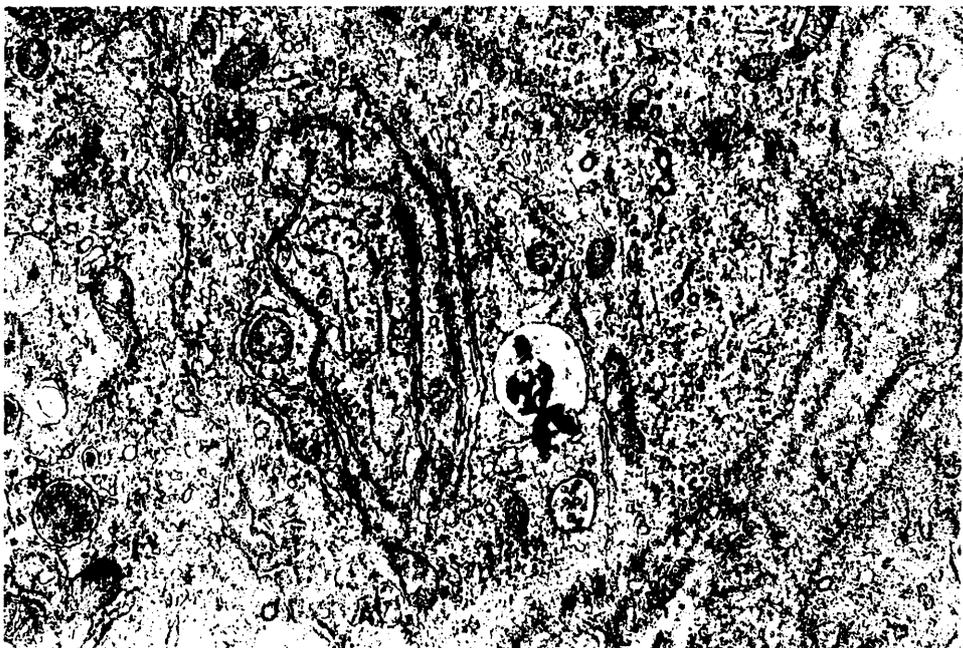


Figura 167 .- Sarcoma de células claras. Núcleo característico de las células de esta entidad tumoral. De forma oval, abundante eucromatina y nucleolo voluminoso. ( x 13.600 ).

Figura 168 .- Sarcoma de células claras. Detalle del citoplasma en el que se observan frecuentes melanosomas en estadio II ( flecha ) y acúmulos glucogénicos ( puntas de flecha ). ( x 32.800 ).

817

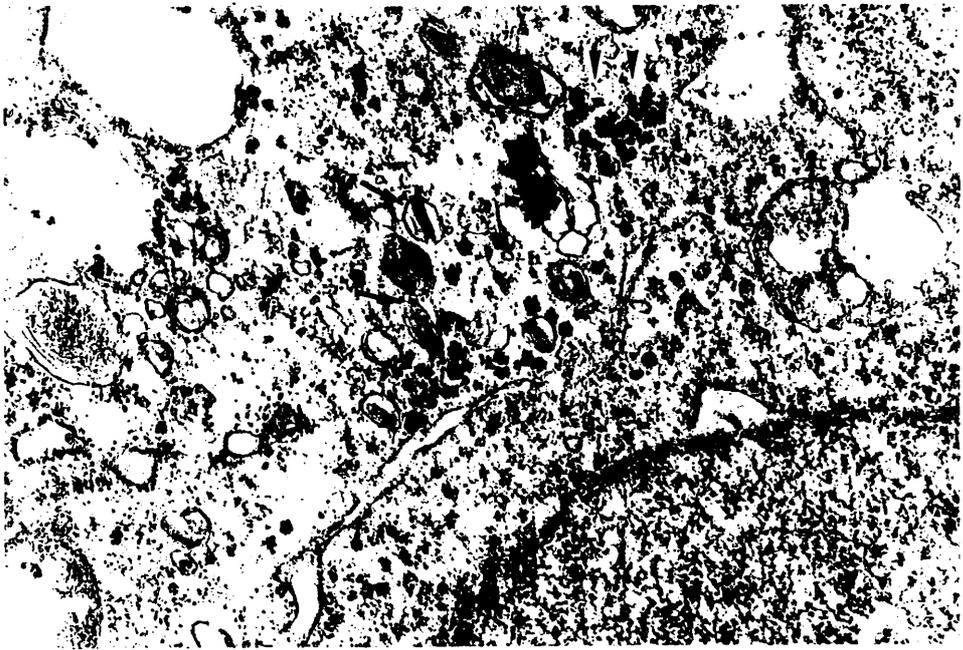
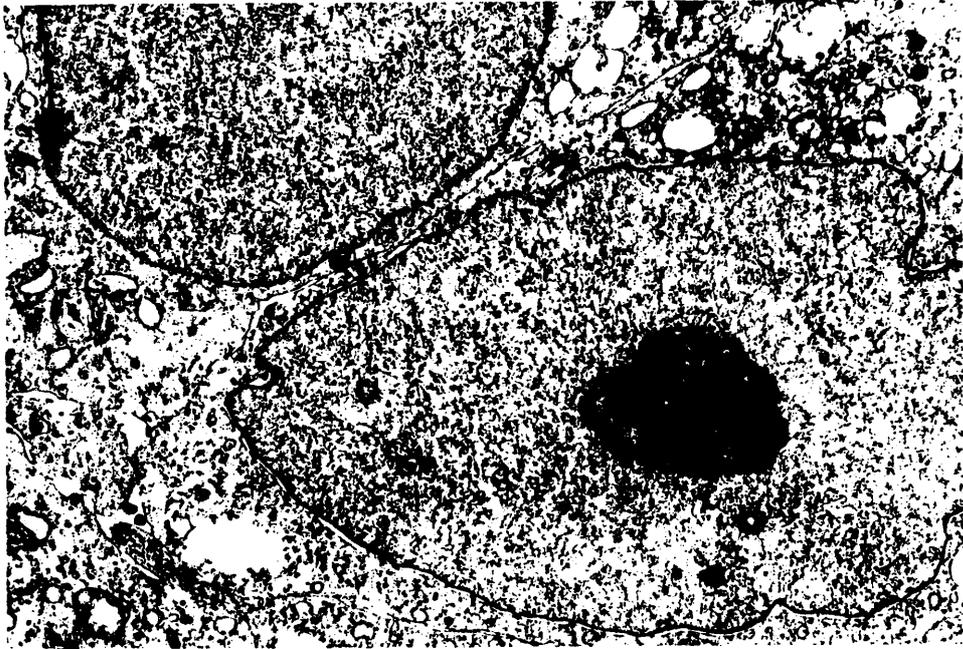


Figura 169 .- Sarcoma de células claras. El citoplasma de la célula tumoral muestra numerosos melanosomas en estadio II ( flechas ).  
( x 54.000 ).

Figura 170 .- Sarcoma de células claras. De modo focal se aprecia lámina basal ( puntas de flecha ) en la interfase célula tumoral-estroma ( x 32.000 ).

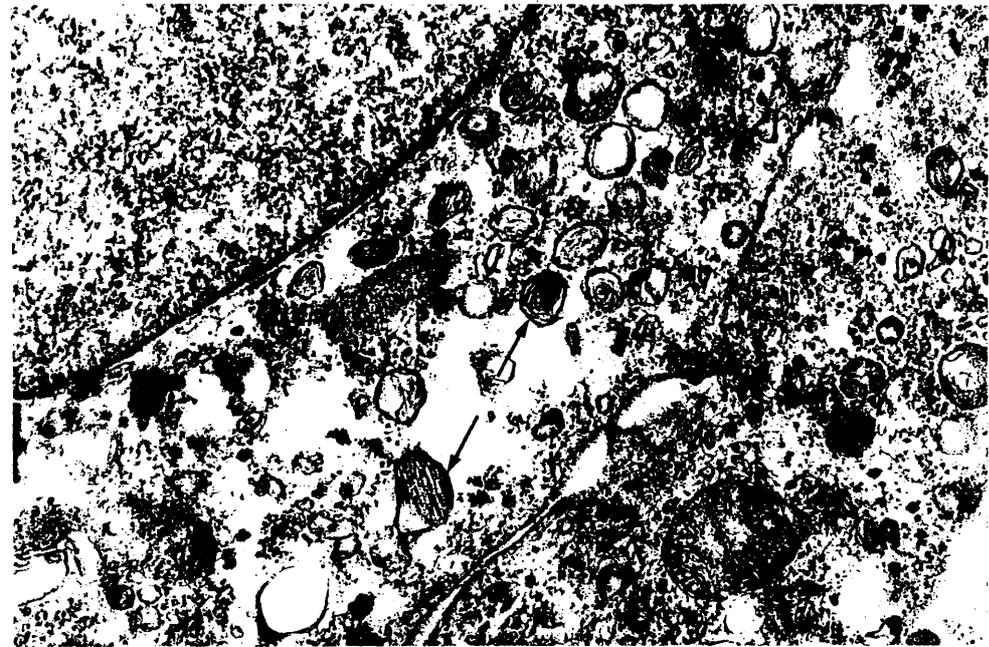


Figura 171 .- Sarcoma de Ewing. Imagen panorámica en la que se aprecia el contorno poligonal de las células tumorales. Los núcleos son ovalados, ricos en eucromatina y poseen un nucleolo prominente. Los citoplasmas son pobres en organelas, destacando los lagos glucogénicos. ( x 6.400 ).

381



Figura 172 .- Sarcoma de Ewing. Las células tumorales presentan núcleo ovalado, rico en eucromatina y nucleolo prominente. El citoplasma es pobre en organelas y muestra un gran lago glucogénico ( G ) que rechaza todas las organelas. ( x 14.800 ).

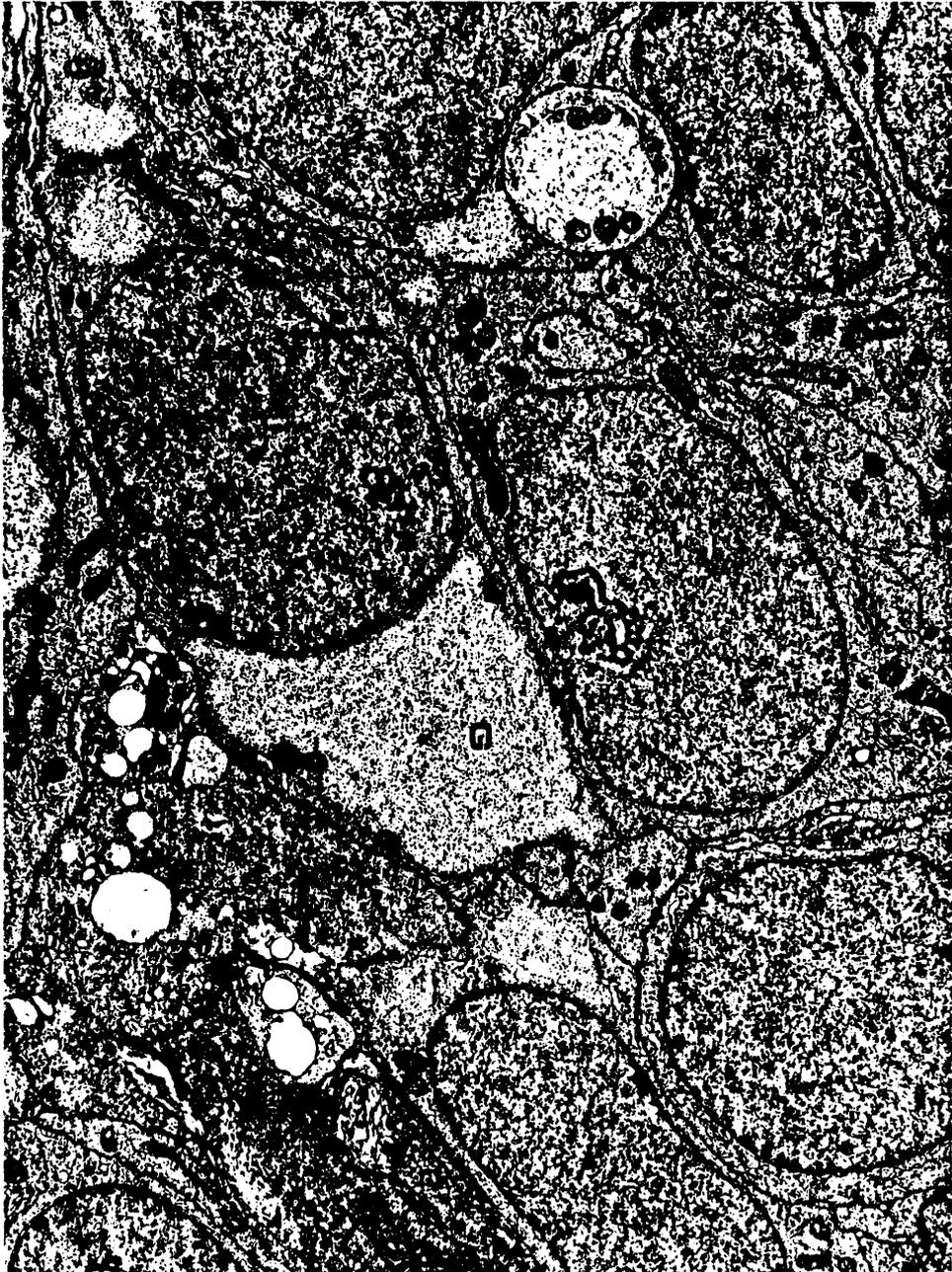


Figura 173 .- Sarcoma de Ewing. Detalle que muestra el alto grado de desarrollo que ocasionalmente alcanzan las uniones intercelulares en el sarcoma de Ewing, incluso con tonofilamentos asociados ( flecha ) . En la porción inferior se aprecia una vacuola lipídica ( L ) asociada a un lago glucogénico. ( x 26.000 ).

Figura 174 .- Sarcoma de Ewing. Area tumoral en la que las células tumorales muestran todos los rasgos morfológicos característicos del sarcoma de Ewing, excepto que en estas células el glucógeno está ausente. ( x 9.200 ).

865

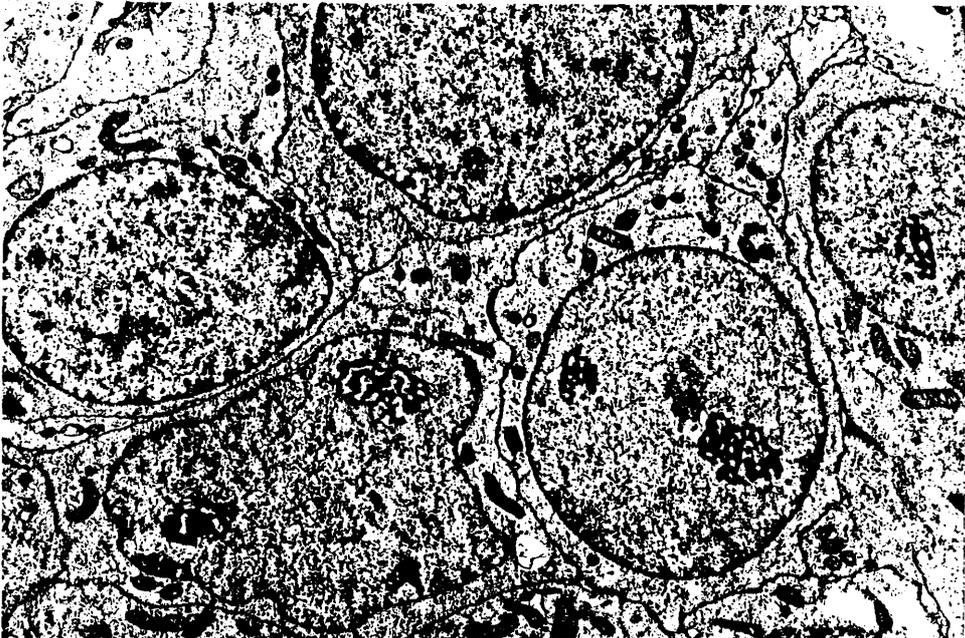
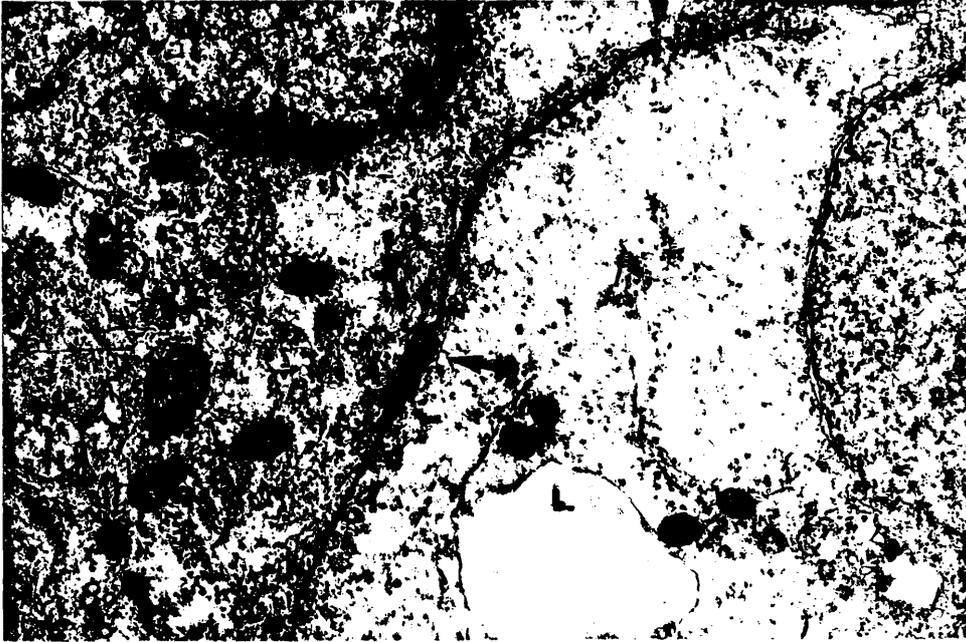


Figura 175 .- Xantogranuloma juvenil. Las células tumorales presentan rasgos histiocitarios reflejados en los siguientes hechos: aspecto indentado de los núcleos, citoplasmas amplios ricos en lisosomas, y membranas celulares interdigitadas. ( x 9.200 ).

862



Figura 176 .- Xantogranuloma juvenil. Célula binucleada con citoplasma amplio rico en mitocondrias y lisosomas. El RER es poco prominente. ( x 12.000 ).

Figura 177 .- Xantogranuloma juvenil. Célula histiocitaria mononucleada con frecuentes lisosomas y escaso desarrollo del RER. ( x 12.000 ).

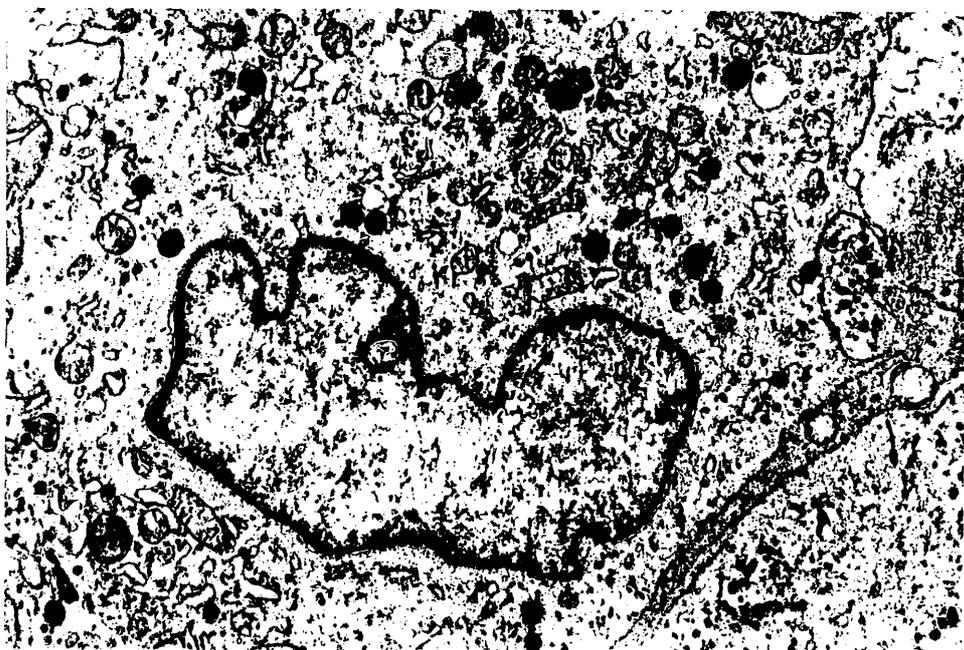


Figura 178 .- Xantogranuloma juvenil. Detalle del acúmulo lipídico. Las vacuolas están delimitadas por una membrana. ( x 19.200 ).

Figura 179 .- Xantogranuloma juvenil. Célula histiocitaria que muestra complejas interdigitaciones de las membranas celulares ( puntas de flecha ). ( x 14.000 ).

821

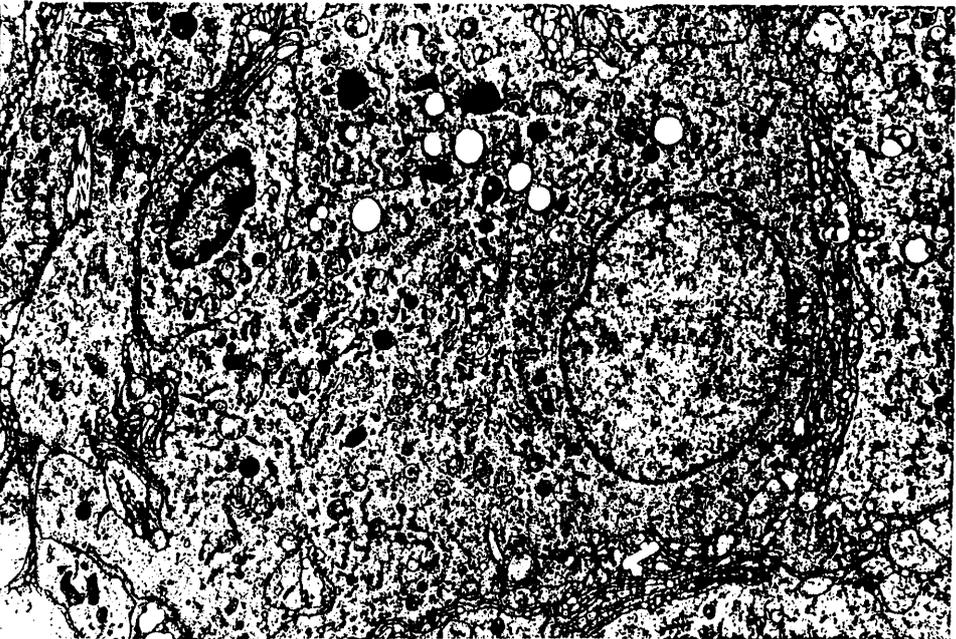
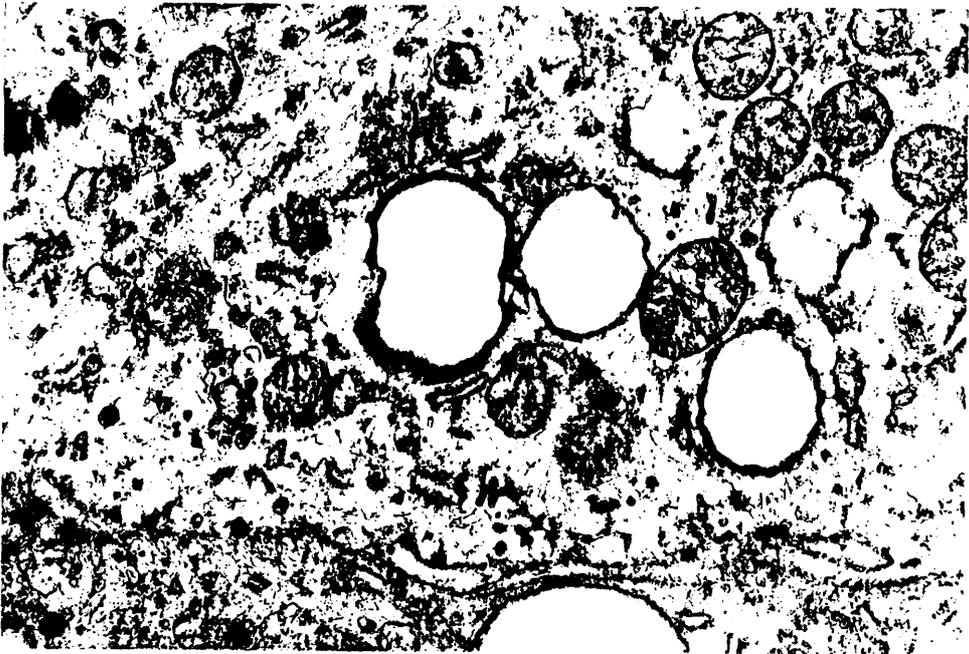


Figura 180 .- Tumor de células gigantes de las vainas tendinosas. Se observan varias células mononucleadas y una célula gigante multinucleada. Las características nucleares de ambos tipos celulares son las mismas. De modo característico el citoplasma de las células multinucleadas muestra gran riqueza de mitocondrias. ( x 8.000 ).



Figura 181 .- Tumor de células gigantes de las vainas tendinosas. Límite entre una célula multinucleada ( A ) y otra mononucleada ( b ). Obsérvense las complejas interdigitaciones de las membranas celulares ( flechas ). ( x 14.000 ).

Figura 182 .- Tenosinovitis nodulovelloso pigmentada. Se constituyen desmosomas bien desarrollados ( puntas de flecha ) entre las células proliferantes. ( x 24.800 ).

