

Trabajos Originales:

PATOLOGÍA ULTRAESTRUCTURAL DEL INFILTRADO INFLAMATORIO EN LA DISPLASIA EPITELIAL Y CARCINOMA ESPINOCELULAR BUCAL

ULTRASTRUCTURAL PATHOLOGY OF INFLAMMATORY INFILTRATE IN EPITHELIAL DYSPLASIA AND ORAL SPINOCELLULAR CARCINOMA

Recibido para arbitraje: 20/06/2007

Aprobado para publicación: 26/10/2007

- **Floribel Cedeño B.** Odontólogo. Profesor Agregado. Cátedra de Histología. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela. cedenof@rect.ucv.ve
- **Héctor J. Finol** .MSc, PhD. Profesor Titular. Centro de Microscopía Electrónica. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

Se ha observado que muchas neoplasias se desarrollan en asociación con la inflamación, infección e irritación crónica, siendo éste el caso del Carcinoma Espinocelular bucal y los estados previos de Displasia Epitelial. El propósito del presente trabajo fue estudiar ultraestructuralmente el infiltrado inflamatorio en lesiones epiteliales con Displasias y Carcinomas Espinocelulares bucales, mediante técnicas convencionales de la microscopía electrónica de transmisión. La presencia de un infiltrado inflamatorio y las frecuentes interacciones observadas entre sus componentes con las células epiteliales neoplásicas, sugieren su participación activa en el desarrollo y progresión del Carcinoma Espinocelular bucal dada la etiopatogenia de estas lesiones y la estrecha relación entre el microambiente generado por la inflamación crónica y las células epiteliales tumorales.

Palabras Claves: Infiltrado inflamatorio, Displasia Epitelial, Carcinoma Espinocelular.

ABSTRACT

It has been observed that many neoplasms are developed in association with inflammation, infection and chronic irritation, which is the case of oral Spinocellular Carcinoma and previous states of Epithelial Dysplasias. The purpose of the present work was to study ultrastructurally : inflammatory infiltrate in epithelial lesions related to Dysplasia and oral Spinocellular Carcinomas by routine techniques for transmission electron microscopy. Observed presence of inflammatory infiltrate and the frequent interactions between cells of infiltrate and with neoplastic cells suggests its active participation in the development and progression of oral Spinocellular Carcinoma given the etiopathogenia of these lesions and the intimate relation among microenvironment generated by chronic inflammation and tumor epithelial cells.

Key Word: inflammatory infiltrate, Epithelial Dysplasia, Spinocellular Carcinoma

INTRODUCCIÓN

Recientes estudios han expandido el concepto de la inflamación como un componente crítico en la progresión tumoral siendo las células inflamatorias un elemento indispensable en el proceso neoplásico, participando en la proliferación, supervivencia y migración de las células tumorales (1). La inflamación es normalmente una respuesta saludable y autolimitada, no obstante la inflamación crónica puede resultar de la persistencia de estímulos inflamatorios o una desregulación de los mecanismos endógenos antiinflamatorios (2) .

Muchas neoplasias se desarrollan en relación a infecciones, irritación e inflamación crónica (1,2) .Este es el caso del Carcinoma Espinocelular Bucal (CEB) y los estados previos de Displasia Epitelial (DE), en cuya etiopatogenia se involucra el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, las irritaciones prolongadas y la infección por el virus del papiloma humano (3,4,5).

El denominador común de todos los factores etiológicos del cáncer bucal es su capacidad de alterar de manera permanente el genoma del queratinocito de las mucosas. Estos factores a través de mutación, amplificación o desactivación de oncogenes y genes supresores de tumor pueden conducir al desarrollo del cáncer (3) .

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/patologia_ultraestructural_infiltrado_inflamatorio_displasia_epitelial_carcinoma_espinocelular_bucal.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

La persistencia de la inflamación en el contexto de la infección crónica o trauma crónico puede promover la transformación celular, bien sea por daño al ADN o por la producción de factores inductores del crecimiento tumoral (1,2). También, la interrupción de los mecanismos endógenos antiinflamatorios puede resultar en inflamación crónica y progresión tumoral (1,2). Por ello, la presencia de células inflamatorias y sus efectos en el cáncer son ampliamente investigados. Sin embargo, en la displasia epitelial y el carcinoma espinocelular bucal su significado biológico y clínico así como su ultraestructura han sido poco estudiado.

El propósito del presente trabajo es analizar la ultraestructura de las células inflamatorias presentes en el microambiente tumoral de lesiones epiteliales con displasias de diferentes grados y carcinomas espinocelulares bucales.

MATERIAL Y METODO.

Seis biopsias (n=6) de pacientes que acuden al Servicio de Clínica Estomatológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela (U.C.V.) fueron incluidas en el estudio. Cuatro pacientes presentaron un diagnóstico clínico de leucoplasia, y fueron evaluados y tratados de acuerdo a los criterios establecidos por Axell y col.(5). En otros dos pacientes las biopsias incisionales fueron obtenidas por presentar lesiones sugerentes de carcinomas bucales.

Las biopsias fueron divididas en dos fragmentos, uno de ellos fue fijado en formalina al 10% para el diagnóstico por microscopía de luz en el Laboratorio de Histopatología "Dr. Pedro J. Tinoco S." de la Facultad de Odontología de la U.C.V., en tanto que el otro fragmento se procesó por técnicas convencionales para microscopía electrónica de transmisión (M.E.T.) en el Centro de Microscopía Electrónica "Mitsuo Ogura" de la Facultad de Ciencias de la UCV.

Técnica para MET

Las muestras se fijaron en glutaraldehído al 2,5 % y tetróxido de osmio (OsO₄) al 1% en buffer fosfato de Millonig (pH 7,4; 320mOsm). La deshidratación se efectuó en series crecientes de etanol y la inclusión en resina EM bed-812 (Electron Microcopy Sciences, FT Washington). Se realizaron cortes de un grosor aproximado de 90 nm mediante un ultramicrotomo (Porter-Blum MT2B) con una cuchilla de diamante y luego se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de plomo. Las observaciones se realizaron en un microscopio electrónico de transmisión Philips CM-10 empleando un voltaje de aceleración de 75kV.

RESULTADOS

El diagnóstico histopatológico de las lesiones estudiadas fue el siguiente: dos displasias leve (DEL, n=2), dos displasias moderada (DEM, n=2), un carcinoma espinocelular bien diferenciado y otro moderadamente diferenciado (CA, n=2).

En las micrografías electrónicas de las lesiones con displasias epiteliales se observa un infiltrado inflamatorio mononuclear adyacente a la lesión, representado por linfocitos y macrófagos principalmente. Se identifican linfocitos de diferentes aspectos, unos muestran núcleo muy electrondenso de aspecto normal y mitocondrias hinchadas, mientras otros presentan núcleos con áreas de cromatina extendida y citoplasma con abundantes vacuolas, mitocondrias hinchadas y proyecciones irregulares en la membrana plasmática (Fig.1). Los macrófagos presentaron extensas prolongaciones citoplasmáticas así como mitocondrias hinchada, abundantes vacuolas y lisosomas (Fig.2).

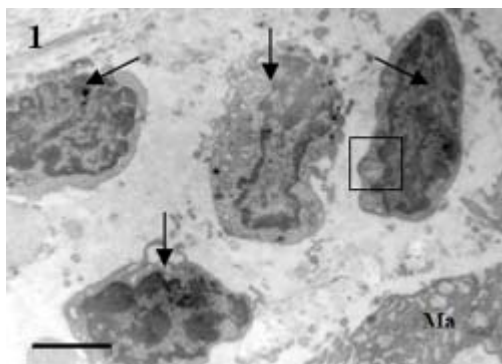


Fig.1 DEL: diferentes aspectos de los linfocitos (flechas). Ma: macrófago. Cuadrado: mitocondrias. Bar=1µm

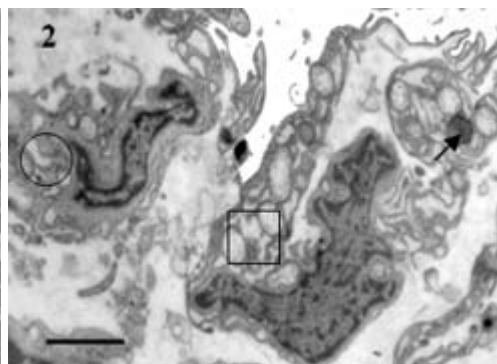


Fig 2.DEM: macrófagos. Cuadrado: mitocondrias. Círculo: vacuolas. Flecha: lisosoma. Bar=1µm

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/patologia_ultraestructural_infiltrado_inflamatorio_displasia_epitelial_carcinoma_espinocelular_bucal.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

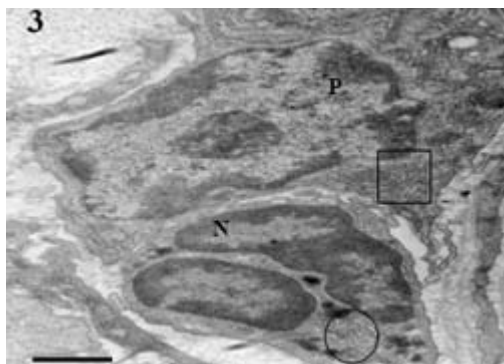


Fig 3. CA. P: plasmocito. Cuadrado: RER. N: neutrófilo. Círculo: Golgi. Bar=0.5μm

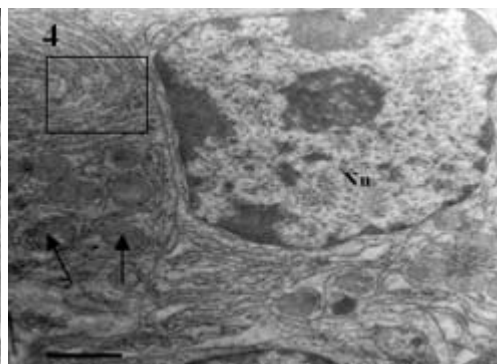


Fig 4. CA. Plasmocitos: Nu: núcleo, nótese la cercanía entre ellos y la abundancia de RER(cuadrado) y mitocondrias (flechas). Bar=0.5μm

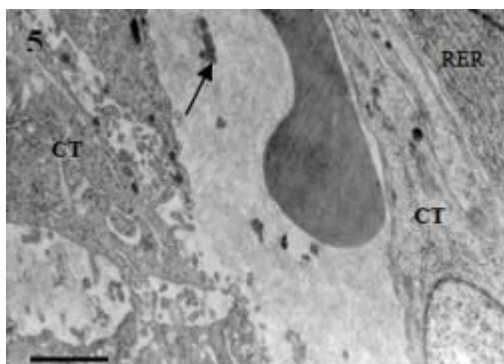


Fig. 5. CA . CT: células tumorales, adyacente al citoplasma de un plasmocito con abundante RER. E: eritrocitos. Flecha.: fibrina. Bar=0.5μm

En los carcinomas predominaron los neutrófilos y células plasmáticas. Los neutrófilos presentaron abundantes gránulos, Golgi proliferativo y frecuentemente se localizaban en contacto o cercano a las células plasmáticas (Fig. 3). Las células plasmáticas mostraron núcleo con abundante heterocromatina y proliferación de organelos citoplasmáticos tales como RER y mitocondrias (Fig. 4), fue frecuente observar interacciones y relaciones de contacto entre ellas y con las células tumorales (Figs. 3 y 4). Las células tumorales adyacentes tenían un aspecto notablemente indiferenciado con núcleo eucromático, pocos filamentos y gránulos de citoqueratina, escasos desmosomas y abundantes proyecciones de la membrana plasmática, entre estas células y el infiltrado inflamatorio se observaron restos de fibrina y eritrocitos (Fig. 5).

DISCUSIÓN

La inflamación crónica se ha observado en estudios del desarrollo del carcinoma gástrico, modelos experimentales muestran eventos histopatológicos desde la gastritis crónica al desarrollo de carcinomas gástricos caracterizados secuencialmente por inflamación, daño tisular, proliferación tisular, metaplasia, displasia y cáncer (6,7) . El Cáncer de Piel inducido químicamente en modelos murinos requiere agentes promotores de la inflamación, asimismo, el efecto de drogas antiinflamatorias tales como antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de COX-2 son ampliamente estudiados como quimioprevención del cáncer epitelial cutáneo(8).

En la inflamación crónica, el foco inflamatorio es dominado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos con variaciones morfológicas. Los macrófagos y otras células inflamatorias generan gran cantidad de factores de crecimiento, citoquinas, liberan radicales de oxígeno y nitrógeno que pueden causar daño al ADN. Este microambiente así descrito, inhabilitando de sustentar la proliferación celular, induce un continuo daño tisular y la predisposición de la inflamación crónica al desarrollo neoplasias (9) .

En esta investigación reportamos la presencia de un infiltrado inflamatorio crónico en la displasia epitelial y el carcinoma

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/patologia_ultraestructural_infiltrado_inflamatorio_displasia_epitelial_carcinoma_espinocelular_bucal.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela

espinocelular bucal representado por linfocitos, neutrófilos activos y macrófagos similar a lo observado en estadios tempranos del carcinoma gástrico (6) así como de plasmocitos proliferativos, signo de participación de la respuesta inmune humoral. Nuestros resultados coinciden con la presencia de linfocitos y macrófagos adyacente a lesiones de leucoplasia bucal con y sin displasia epitelial (10), y en el fenómeno paraneoplásico asociado a retinoblastoma (11) y a carcinoma de cuello uterino (12).

Nuestros resultados evidencian un estado inflamatorio relacionado con la proliferación y la transformación de las células epiteliales bucales. Podemos concluir en este estudio, que las lesiones con Displasia Epitelial (DE) y Carcinoma Espinocelular Bucal (CEB) presentaron un infiltrado inflamatorio cuyas características ultraestructurales y las frecuentes interacciones observadas con las células epiteliales proliferativas y neoplásica, sugieren su participación activa en el desarrollo y progresión carcinoma espinocelular bucal dada la estrecha relación entre la etiopatogenia de estas lesiones, el microambiente generado por la inflamación crónica y las células epiteliales displásicas y tumorales. No obstante, es necesario profundizar el estudio de esta interrelación mediante técnicas especializadas de microscopía electrónica, inmunohistoquímica y biología molecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Coussens LM and Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. (2002) 420:860-67.
2. Lawrence T. Inflammation and cancer: a failure of resolution? (2007) *TRENDS in pharmacological Sciences*. 28: 162-65.
3. Regezi JA y Sciubba JJ. *Patología Bucal*. 3ª Edición. Mexico. McGraw-Hill Interamericana Editores (2000).
4. Lumerman H., Freedman P. and Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and development of invasive oral squamous cell. *Oral Surg. Ora lMed. Oral Pathol.* (1995) 9: 321-29.
5. Axell, T; Pindborg JJ; Smith, CJ and Van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions. *J. Oral Pathol. Med.*(1996) 25: 49-54
6. Houghton j, Sotoicov C, Nomura S. Gastric cancer originating from bone-marrow-derived cells. *Science*, (2004) 306: 1568-71
7. Lu H, Ouyang W. and Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res.*, (2006) 4: 221-33.
8. Muller M. Inflammation in epithelial skin tumours: old stories and new ideas. *European J cancer*, (2006) 42: 735-44.
9. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* (2001) 357: 539-45.
10. Cedeño F y Finol HJ. Algunas consideraciones sobre la patología ultraestructural de los queratinocitos en la leucoplasia bucal del tipo clínico homogéneo. *Acta Odontol. Venez.*, (2005) 43: 14-18.
11. Finol HJ, Márquez A, Navas E. and de Navas NR. Extracellular muscle ultrastructural pathology in the paraneoplastic phenomenon associated with retinoblastoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* (2001)20: 281-85.
12. Finol HJ, Marquez A, Rodriguez I, Montes de Oca, I, Tonino P and Muller B. Neuromuscular pathology in the paraneoplastic phenomenon associated with cervix carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* (1993)12:53-58.

FUENTE:

www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/patologia_ultraestructural_infiltrado_inflamatorio_displasia_epitelial_carcinoma_espinocelular_bucal.asp

Fundación Acta Odontológica Venezolana

RIF: J-30675328-1 - ISSN: 0001-6365 - Caracas - Venezuela