

Apendicitis aguda con obliteración fibrosa de la punta e inclusión mural de cuerpo extraño (la paradoja de la anergia xenorreactiva). Reporte de caso

Miguel Fernando Salazar-Morales,* Sandra Elizabeth Caballero-Hernández,* María del Rocío Estrada-Hernández**

RESUMEN

Se comunica un caso de apendicitis aguda con perforación, obliteración fibrosa de la punta y un cuerpo extraño (alfiler) incrustado en la pared; se presenta además una breve revisión bibliográfica con especial atención en la paradójica ausencia de reacción a cuerpo extraño.

Caso. Hombre de 66 años de edad con cuadro clínico de apendicitis cuyos estudios de imagen revelaron la presencia de un objeto radiopaco a nivel del cuadrante inferior derecho. Se abordó mediante laparotomía y se extrajo el apéndice cecal con el objeto en su interior.

Resultados. La División de Anatomía Patológica recibió un producto de apendicectomía perforado con placas purulentas adheridas. Al corte había expansión luminal por material fecaloide y oclusión de la punta por tejido fibroso. En los cortes seriados se encontró un alfiler afincado en la pared. El examen histológico mostró ulceración de la mucosa con infiltrado inflamatorio agudo extenso, necrosis de la pared y perforación. A nivel de la punta había proliferación de tejido fibromixóide con componentes celulares positivos a proteína S100, enolasa neurona específica y sinaptofisina.

Conclusiones. Los cuerpos extraños en apéndice cecal son excepcionales y su presencia no necesariamente condiciona perforación. Asimismo, la ausencia de reacción a cuerpo extraño involucra una compleja red de interacciones entre la respuesta inflamatoria y las propiedades fisicoquímicas del material (efecto Vroman, citocinas de respuesta T_H2 , fusión de macrófagos, etc.). La obliteración fibrosa de la punta del apéndice (neuroma apendicular) no está relacionada, aparentemente, con el cuerpo extraño.

Palabras clave: cuerpos extraños en apéndice cecal, reacción a cuerpo extraño, células gigantes multinucleadas, macrófagos-monocitos.

ABSTRACT

We report a case of foreign body appendicitis (pin) with evidence of rupture and fibrous obliteration along with a brief bibliographic review emphasizing the paradoxical lack of foreign body reaction.

Case. A 66-year-old man with symptoms suggestive of appendicitis. Plain abdominal radiographs showed a radiopaque object in the right lower quadrant. Appendectomy was performed.

Results. A ruptured appendectomy specimen with adherent white plaques was received. The lumen was occupied by fecal matter and the distal end obliterated by fibrous tissue. Serial cuts disclosed an inserted mural pin enveloped by organized tissue. Histological examination showed ulceration, extensive neutrophil infiltration, necrosis and perforation. The appendiceal tip lumen was replaced by fibrous and connective tissue proliferation with cells positive for neuroectodermal and neuroendocrine markers (S100, NSE and synaptophysin).

Conclusion. Appendiceal foreign bodies are rare findings which not necessarily lead to perforation. The lack of foreign body reaction may depend of complex interactions between the inflammatory response and the physicochemical properties of the material's surface (Vroman effect, T_H2 cytokines, macrophage fusion, etc). Fibrous obliteration of the vermiform appendix is, apparently, not related to the foreign body presence.

Key words: Foreign body appendicitis, foreign body reaction, foreign body multinucleated giant cells, monocyte-macrophage.

* Residente de 2do año de Anatomía Patológica, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

** Médico Adscrito a la División de Anatomía Patológica, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Correspondencia: Miguel Fernando Salazar Morales. Hospital General Dr. Manuel Gea González, División de Anatomía Patológica. Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080 México D.F. Correo electrónico: k7nigricans@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Salazar-Morales MF, Caballero-Hernández SE, Estrada-Hernández MR. Apendicitis aguda con obliteración fibrosa de la punta e inclusión mural de cuerpo extraño (la paradoja de la anergia xenorreactiva). Reporte de caso. Patología Rev Latinoam 2013;51(1):34-40.

El hallazgo de cuerpos extraños en el apéndice cecal es un evento excepcional cuya frecuencia varía entre 0.005 y 5% de los productos de apendicectomía,¹⁻⁴ razón por la cual constituyen auténticas curiosidades de la patología quirúrgica. La variedad de objetos encontrados es vasta, desde piezas inanimadas como piedras, estambre, balas, avellanas, uñas, amalgamas dentales, llaves, goma de mascar, grapas, semillas, arena, tornillos, tachuelas, huesos de pollo o pescado, agujas, palillos, alfileres, pelo canino, hasta nemátodos como el *Ascaris lumbricoides*.^{1,2,5-8}

Por otra parte, llama la atención que pocos son los casos de este tipo en que se describe una “reacción a cuerpo extraño” como parte de la respuesta inflamatoria que se erige ante el material “ajeno” o “extraño” propiamente dicho, lo cual representa una situación que implica una aparente contraposición lógica.

CASO

Varón de 66 años de edad de profesión litigante, sin antecedentes médicos de relevancia ni de ingesta de cuerpo extraño. Inició su padecimiento a mediados de septiembre del 2011 con epigastralgia intensa y migración subsecuente del dolor hacia la fosa ilíaca del lado derecho. La exploración física evidenció signos francos de McBurney, Rovsing y von Blumberg, en tanto que la citometría hemática mostró una elevación leucocitaria de $21.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ con un conteo diferencial de 84.8% de neutrófilos. En las radiografías de abdomen se pudo distinguir un diminuto objeto radiopaco (17.7 mm), alargado y puntiagudo ubicado a nivel de la unión del cuadrante mesogástrico con la fosa ilíaca derecha (figura 1). Se solicitaron nuevas placas de abdomen que confirmaron la presencia del cuerpo extraño. Fue sometido a manejo quirúrgico con apendicectomía abierta, encontrando durante dicho procedimiento un apéndice retrocecal perforado.

Descripción de la pieza quirúrgica y hallazgos histológicos

Se recibió un apéndice cecal (9.2×1.5 cm) de serosa café obscura, opaca, con vasos aparentes, placas purulentas adheridas y una solución de continuidad de 0.7 cm de longitud, de bordes irregulares, a nivel del tercio medio. Al corte había dilatación luminal por material fecaloide



Figura 1. Localización del objeto en la radiografía de abdomen (círculo azul).

impactado así como oclusión de la punta por tejido de aspecto fibroso. Durante los cortes seriados se encontró un alfiler a 3 cm de distancia de la base discurriendo a lo largo de la pared (figura 2).

A nivel microscópico se observó pérdida del epitelio de superficie con hematías libres y depósito de fibrina, infiltrado inflamatorio transmural extenso con colecciones de leucocitos polimorfonucleares, necrosis de la pared y perforación (figuras 3 y 4) sin evidencia de reacción granulomatosa de tipo cuerpo extraño (figura 5). El corte histológico de la punta apendicular reveló infiltración adiposa y estroma fibromixóide con componentes celulares positivos a proteína S100, enolasa neurona específica y sinaptofisina (figura 6).

El diagnóstico emitido fue apendicitis aguda ulcerada, abscesada y perforada con peritonitis aguda fibrinopurulenta; obliteración fibrosa de la punta y cuerpo extraño (alfiler) incrustado a nivel mural.



Figura 2. Producto de apendicectomía con alfiler mural incrustado. **A)** Perspectiva superior. La serosa café violácea exhibe vasos aparentes y placas purulentas adheridas. **B)** Perspectiva oblicua. La cabeza del alfiler apunta en dirección de la base del apéndice.

DISCUSIÓN

Se dice que los cuerpos extraños ingeridos usualmente transitan en forma inocua a través del tracto gastrointestinal.^{1,5,6} Sin embargo, el tiempo que debe transcurrir para incitar un cuadro de abdomen agudo es variable pudiendo tardar desde algunas horas hasta años. Lo anterior parece depender de la morfología de la pieza en cuestión, ya que los artefactos que terminan en punta pueden perforar y abscesar mientras que los objetos romos tienden a permanecer latentes y ocasionar obstrucción tardía.⁶ Incluso, el riesgo de intoxicación por plomo es mucho más preocupante cuando las piezas involucradas están constituidas por este metal.⁷

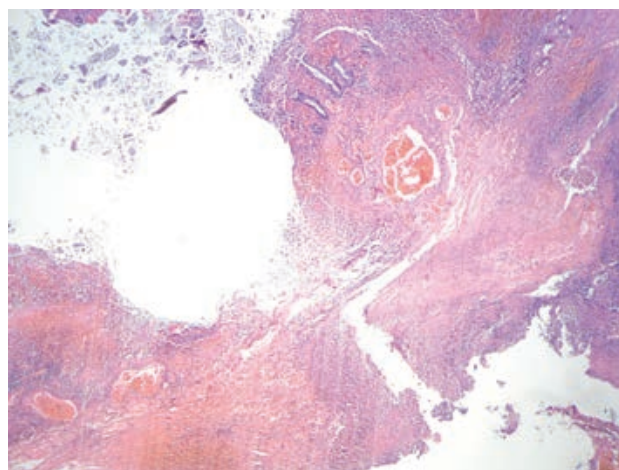


Figura 3. Microfotografía en panorámica con ulceración, inflamación transmural y perforación. Tinción de hematoxilina y eosina (HyE).

De acuerdo con Balch y Silver¹ entre la diversidad de objetos encontrados el alfiler doméstico es el más común (aproximadamente un 52% de los cuerpos extraños).⁷ El primer caso registrado ocurrió en 1735, no obstante, se acepta que la mayoría de los reportes provienen de antes de 1900 debido al hábito social de la costura (al colocarse alfileres en la boca) y a oficios de riesgo como costurero, sastre y nodriza.^{7,8}

El mecanismo de daño por cuerpo extraño se halla ampliamente documentado y descrito para el caso del alfiler en particular.⁷ Sin embargo, se trata de un proceso extrapolable y común a otro tipo de piezas. Como ya se mencionó, la perforación u obstrucción no necesariamente son inmediatas pues se encuentran determinadas por numerosas variables como la morfología del objeto, su tamaño, la situación espacial, el tipo de material, el estado de la superficie, etc. Tanto la punta como el borde romo pueden ulcerar y perforar, no obstante, el cuerpo extraño *per se* también puede constituir el núcleo de una concreción, en forma parcial o total, y promover por lo tanto la integración de un fecalito. En otros casos sólo existe inflamación limitada al segmento ocupado por el cuerpo extraño, paredes discretamente engrosadas o inclusive puede ocurrir perforación independientemente de la presencia del objeto.

Pese a tratarse de cuerpos extraños propiamente dichos, la gran mayoría de los reportes no describe ni hace referencia a una “reacción a cuerpo extraño” como parte del componente inflamatorio de la lesión. Más aún, los

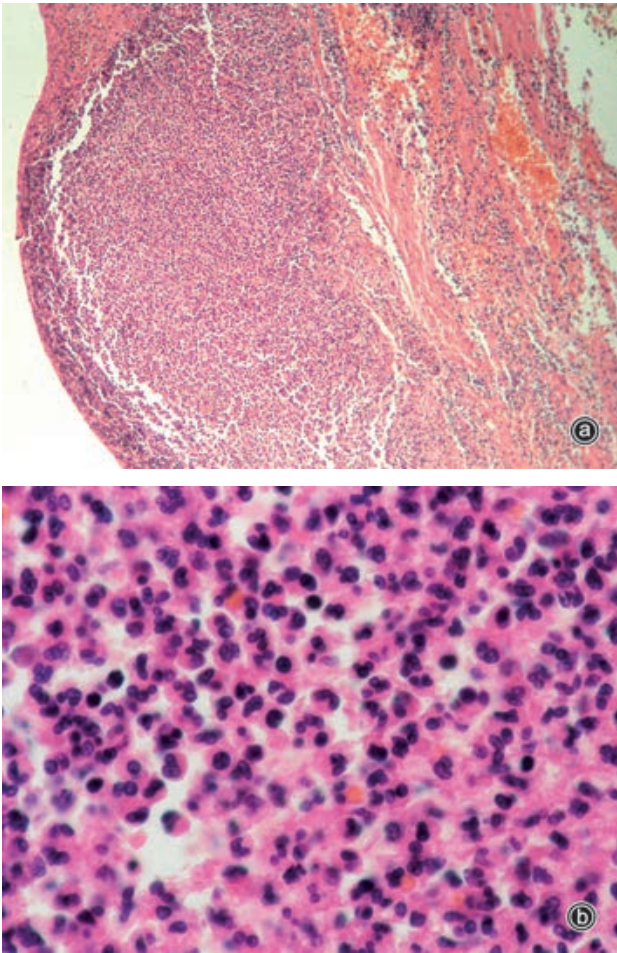


Figura 4. A) Cúmulo de neutrófilos en la pared apendicular (absceso). Tinción de hematoxilina y eosina (HyE). **B)** Detalle histológico del mismo campo en el cual se observa una población leucocitaria eminentemente compuesta por células de núcleo trilobulado (polimorfonucleares). Tinción de hematoxilina y eosina (HyE).

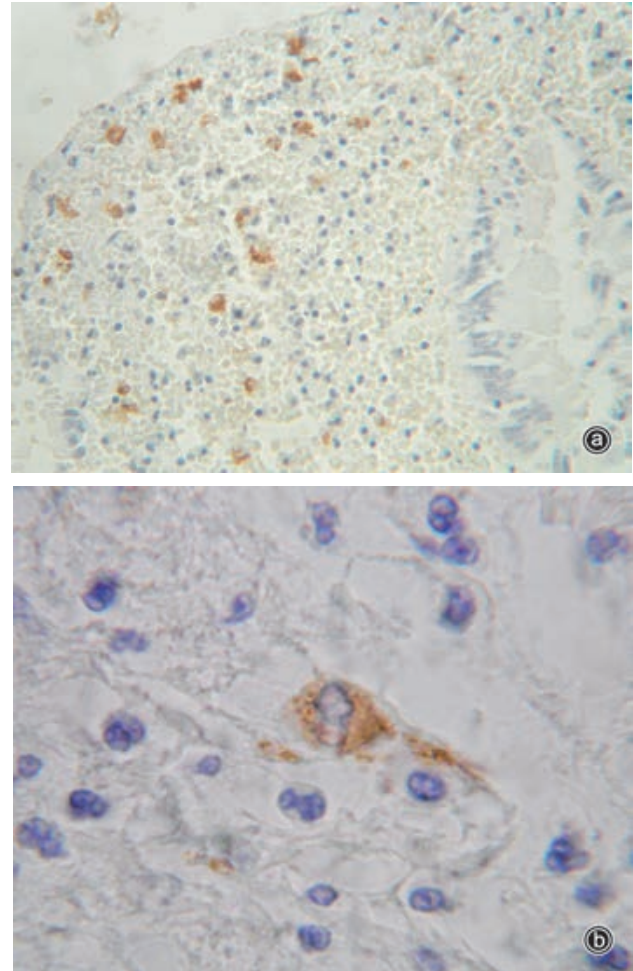


Figura 5. Reacción de inmunoperoxidasa acoplada a la detección de CD68. **A)** Los macrófagos se hallan dispersos de manera arbitraria en la parte más superficial de la lámina propia sin observarse constitución de células gigantes multinucleadas. **B)** Detalle histológico de un histiocito activado.

cuerpos extraños están considerados como una causa rara de apendicitis granulomatosa que se presenta más comúnmente cuando el material implicado es de naturaleza vegetal.⁹ La instauración de una reacción a cuerpo extraño es un fenómeno de enorme complejidad que conlleva adsorción-desorción de proteínas, adhesión de macrófagos, fusión de macrófagos para formar células gigantes y comunicación entre macrófagos y otras estirpes celulares inflamatorias o de reparación.¹⁰ Dicho proceso se encuentra ampliamente descrito para aquellas situaciones donde se introducen cuerpos extraños de tipo sintético en el organismo, biomateriales o artefactos protésicos.¹⁰⁻¹³ De manera general, para todo tipo de material implantado, la

secuencia de eventos se desenvuelve en el orden dogmático: daño, inflamación aguda, inflamación crónica, tejido de granulación y fibrosis; sin embargo, la variación en la intensidad y duración de cada una de estas fases depende de las propiedades físicas y químicas del material así como del tejido u órgano de implantación.¹⁰⁻¹¹

La respuesta de inflamación aguda es efímera y se caracteriza por infiltración de polimorfonucleares y la desgranulación de mastocitos, mismos que promueven el reclutamiento de monocitos a través de la histamina y de las interleucinas 4 (IL-4) y 13 (IL-13).¹⁰ De manera casi inmediata, y simultánea a este evento agudo, la superficie del cuerpo extraño es revestida por una capa de proteínas

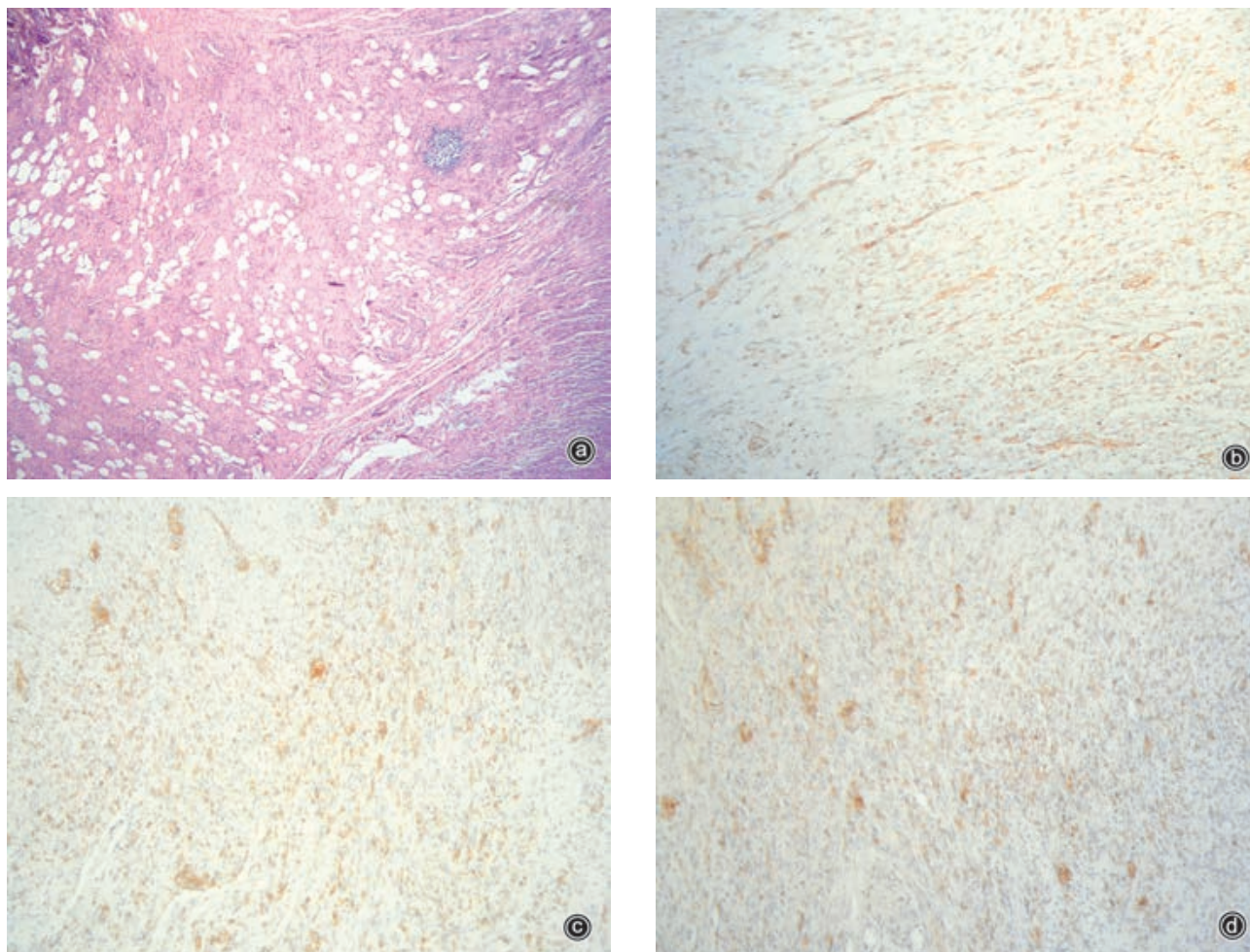


Figura 6. Obliteración fibrosa de la punta del apéndice. **A)** Corte histológico de la punta apendicular donde se observa infiltración por tejido adiposo convergiendo con áreas de estroma mixoide. Tinción de hematoxilina y eosina (HyE). Reacciones de Inmunohistoquímica: **B)** Proteína S100; **C)** Enolasa neurona específica; **D)** Sinaptofisina.

del huésped. El efecto Vroman^{10,11} es un fenómeno que implica la absorción y desorción dinámica de proteínas sobre la superficie de un material, lo cual supone a su vez variaciones temporales en el tipo y concentración de las mismas. Inicialmente los macrófagos se adhieren a las proteínas adsorbidas (fibronectina, vitronectina, trombospondina, fibrinógeno, albúmina, factor de von Willebrand, plasminógeno, C3bi, inmunoglobulinas, etc.) a través de sus receptores de integrina $\beta 2$ y del complemento. La unión del macrófago por medio de los receptores de integrina $\beta 2$ induce rearrreglos en el citoesqueleto–podosomas (extensiones de citoplasma con un centro de actina) que facilitan su dispersión sobre la superficie del material.¹⁰ Asimismo, se ha observado

que las superficies hidrófobas o con carga eléctrica favorecen la adhesión celular en tanto que las superficies neutras e hidrófilas la inhiben¹¹. Las proteínas adsorbidas sobre un terreno hidrofóbico tienden a experimentar cambios conformacionales (desnaturalización) y a exponer neoepítomos ocultos que las configura a un estado proinflamatorio.¹² Por otra parte, aquellas superficies inadecuadas para promover la adhesión celular destinan a los elementos formes a culminar en *anoikis* –apoptosis por desprendimiento–.¹⁰ Se ha observado que la *anoikis* se halla en relación inversa con el fenómeno de fusión de macrófagos; de ahí que se ha planteado la posibilidad de que ésta pudiera corresponder a un medio de evasión de este tipo de apoptosis.^{10,11}

Los macrófagos son capaces de fagocitar partículas pequeñas ($< 5 \mu\text{m}$) en tanto que los cuerpos de gran tamaño ($> 10 \mu\text{m}$), dada la disparidad en dimensiones, instigan la fusión para formar células gigantes de tipo cuerpo extraño.^{10,11} El proceso de fusión homotípica de macrófagos es incitado por IL-4 e IL-13 que regulan a la alta la expresión de receptores de manosa e integrina $\beta 1$.¹⁰ No obstante, existen otros receptores de superficie que contribuyen a coordinar este proceso tales como CD44, CD47, CD200, E-caderina y DC-STAMP (proteína transmembrana específica de células dendríticas), por mencionar algunos.^{10,13}

La constitución de células gigantes multinucleadas representa un intento más agresivo para degradar y remover el cuerpo extraño, proceso que ha sido descrito como “fagocitosis frustrada”.^{10,11} La interfaz existente entre la superficie del material y el plasmalema de la célula gigante adherida se convierte en un espacio en el cual prevalecen altas concentraciones de agentes degradativos (especies reactivas de oxígeno y enzimas lisosomales); por tal motivo la composición química del material determinará su susceptibilidad al desgaste, a lo cual hay que añadir el daño ejercido por medios físicos que conlleva en última instancia a un efecto sinérgico de desgaste químico y físico con el consecutivo fisuramiento de la superficie del material.¹⁰

Como parte del componente crónico de la inflamación, la presencia de linfocitos en el sitio de implantación contribuye a dirigir y estimular la proliferación y adhesión de macrófagos. Los linfocitos yacen asociados a macrófagos y células gigantes multinucleadas manteniéndose en comunicación con éstas a través de secreción paracrina o yuxtacrina con producción de IL-4 e IL-13 (respuesta de tipo T_H2).¹⁰

Los macrófagos que reaccionan ante un cuerpo extraño experimentan una forma de activación que difiere de la clásica forma activada por productos microbianos.^{10,11} Dicha forma activada alternativa es estimulada de manera tardía por IL-4 y produce citocinas (IL-10) que suprimen los efectos inflamatorios de otras interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α). Si bien IL-10 es un regulador negativo de la función de los macrófagos, también afecta la expresión y secreción tanto de metaloproteinasas de matriz (MMP) como de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), específicamente de MMP-9, TIMP-1 y TIMP-2.^{10,11} Los efectos de MMP-9 se deben a que interactúa con diversos componentes de la matriz extracelular (colágena I, IV, V, VII, X, XI, elastina, fibronectina, laminina, etc.) así como a su capacidad para escindir y activar citocinas

y factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante beta [TGF- β] y factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF]), mientras que las diversas variedades de TIMP determinan su nivel de actividad.^{10,13} Lo anterior hace de MMP-9 un regulador de la fusión¹³ y determina que los macrófagos adheridos adquieran la facultad para remodelar la matriz extracelular, propiciar los procesos de fibrosis y angiogénesis y, finalmente, en la organización de una cápsula fibrosa alrededor del cuerpo extraño.^{10,11}

Pareciera difícil presentar argumentos acerca de lo acontecido en nuestro caso sin caer en elucubraciones. En principio, hay que considerar la morfología del cuerpo extraño (un objeto alargado con un extremo romo y el contralateral en punta). Ciertamente no es sencillo plantear la trayectoria del alfiler a través del tracto gastrointestinal sin “rasgar” o “lacerar” hasta alcanzar su destino final en el apéndice cecal. Desconocemos la posición inicial y los posibles cambios espaciales a través del tiempo con respecto a los planos anatómicos. Sin embargo, indudablemente el alfiler en algún momento estuvo presente en el espacio luminal. Ya se ha comentado antes que una reacción de cuerpo extraño depende del sitio anatómico y del compartimento afectado, por lo que el lumen no parece ser el sitio ideal para incitar tal reacción al mantener relativamente aislado al alfiler. Empero, ello no implica que deban obviarse algunos otros factores como las secreciones, péptidos, electrólitos, residuos alimentarios y demás componentes químicos con capacidad de adsorción sobre la superficie del alfiler. Otra variable a tomar en cuenta es la materia prima del alfiler: metal. A pesar de su naturaleza, y de no conocer con exactitud la composición del mismo (hierro, plomo, zinc o alguna aleación) no son materiales cargados eléctricamente por el tipo de unión que presentan sus átomos (enlace metálico), por lo que se trataría de una superficie neutra poco adsorbente que no favorece la reacción a cuerpo extraño. Por otro lado, la uniformidad de la superficie tampoco ayuda al establecimiento de una reacción de este tipo aunque, considerando las variaciones en el tiempo, es factible que el contorno haya experimentado fisuramientos y decaído en irregularidades. Aún más críptica resulta la inclusión mural del alfiler, siendo que no se encontró evidencia de cápsula fibrosa ni células gigantes de tipo cuerpo extraño; de estas últimas se sabe que pueden persistir durante el tiempo que permanece el artefacto *in situ*.¹⁰

Finalmente conviene cuestionar si el alfiler *per se* es responsable directo de la inflamación aguda y de la perforación apendicular; de ser así su introducción en el cuerpo

se trataría de un evento reciente con pocas probabilidades de generar una reacción a cuerpo extraño. No obstante, si el cuadro de apendicitis aguda ocurrió independientemente de la presencia del alfiler y el antecedente de ingesta fue simplemente omitido, entonces se trataría de un evento de larga evolución cuya combinación de variables dio pauta a una reacción inflamatoria mínima que concluyó en la introducción del cuerpo extraño en la pared apendicular.

Resulta interesante mencionar que, en la serie de apendicectomías promulgada por Fowler en 1917,⁷ se citan tres casos similares al presente en los cuales se descubrió un alfiler enclavado en la pared del apéndice, aunque sin evidencia de perforación.

Por otra parte, el hallazgo concomitante de obliteración fibrosa de la punta del apéndice (neuroma apendicular) parece guardar una relación más casual que consecutiva a la presencia del cuerpo extraño; ello a reserva de los medios patogénicos propuestos para esta entidad, es decir, como parte de los cambios asociados con el envejecimiento o secundaria a un estímulo inflamatorio persistente.^{3,14-16} Al respecto, se ha descrito que la densidad de los mastocitos en la lámina propia aumenta durante la fase inicial del proceso de obliteración lo cual, aunado a la síntesis de factores neurotróficos, da por resultado la proliferación y remodelamiento neural.³

CONCLUSIONES

Los cuerpos extraños en el apéndice vermiforme representan hallazgos extraordinarios que adornan el anaquele de curiosidades de la patología quirúrgica.

La reacción a cuerpo extraño es una respuesta inflamatoria que se despierta en un intento por degradar y remover un agente xenotópico cuyo despliegue depende de las características inherentes del material en cuestión. El establecimiento de una "matriz provisional" (proteínas adsorbidas en conjunto con elementos formes adheridos sobre una superficie) provee un microambiente ubérrimo en quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento capaces de modular tanto la actividad del macrófago como la de otras poblaciones celulares en el proceso de inflamación y reparación. Un estímulo inductor de fusión apropiado, aunado a las propiedades adherentes adecuadas, es crucial para la constitución de células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño.

Al final *la paradoja de la reacción a cuerpo extraño* (en la que habiendo un cuerpo extraño, no hay reacción a cuerpo

extraño) más que una contradicción lógica se trata de una caprichosa construcción retórica que nos hace darnos cuenta del indeterminismo que prevalece en el ámbito fisiológico (o de nuestra propia ignorancia al respecto...).

REFERENCIAS

- Samuhj R, Mansoor K, Khan I, Mannan A. Screw appendicitis. *Indian Pediatrics* 2007;44:611-612.
- Hulme P. Foreign body causing perforation of the appendix in an African boy. *Pan African Medical Journal* 2010;5:1-4.
- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, et al. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3rd Edition 2008 Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 8 Nonneoplastic Diseases of the Appendix. pp. 498-523.
- Kumar R, Bawa M, Ragavan M. Ingested metallic screw causing appendicitis in an infant – the metallic screw appendicitis. *Indian Journal of Pediatrics* 2010;77:337.
- Baek SK, Bae OS, Hwang I. Perforated appendicitis caused by foreign body ingestion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012;22(2):94-7.
- Song YS, Covarrubias DA, Nardi PM. Foreign body appendicitis. *AJR* 2009;193:154-155.
- Fowler RH. Foreign-body appendicitis. With special reference to the domestic pin; analysis of sixty-three cases. *Ann Surg* 1912;56(3):427-436.
- Pilichos C, Tasiias G, Pyleris E, et al. Endoscopic extraction of a metal key impacted within the appendix. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2(11):372-374.
- Abdul Gaffar B. Granulomatous diseases and granulomas of the appendix. *Int J Surg Pathol* 2010;18(1):14-20.
- Anderson JM, Rodríguez A, Chang DT. Foreign body reactions to biomaterials. *Semin Immunol* 2008;20(2):86-100.
- Jones JA. Biomaterials and the foreign body reaction: surface chemistry dependent macrophage adhesion, fusión, apoptosis, and cytokine production. Thesis submitted for Ph.D. degree. March 8th, 2007. Disponible en: http://etd.ohiolink.edu/view.cgi?acc_num=case1176223290. Consultado el 15 agosto del 2012.
- Hu WJ, Eaton JW, Ugarova TP, Tang L. Molecular basis of biomaterial-mediated foreign body reactions. *Blood* 2001;98(4):1231-1238.
- MacLauchlan S, Skokos EA, Mezmarich N, et al. Macrophage fusion, giant cell formation, and the foreign body response require matrix metalloproteinase 9. *Journal of Leukocyte Biology* 2009;85:617-626.
- Petrus RE. Fibrous Obliteration or Appendiceal Neuroma. En: Mills SE, Carter D, Greenson JK. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th Edition 2004 Lippincott Williams & Wilkins. Vol 2 Section VIII Alimentary Canal and Associated Organs Chapter 33 Non neoplastic Intestinal Diseases, The Vermiform Appendix. pp. 1522.
- Rosai J. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. 10th Edition 2011 Mosby Elsevier. Vol 1 Chapter 11 Gastrointestinal Tract-Appendix. pp. 714-730.
- Ortiz Hidalgo C, de León Bojorge B, Torres JE. Neuroma apendicular (obliteración fibrosa) asociado a microcarcinoma solitario. *Patología* 1995;33(2):83-5.