

# PATOLOGÍA ULTRAESTRUCTURAL EN EL FENÓMENO PARANEOPLÁSICO MUSCULAR

## Ultrastructural Pathology in the Muscle Paraneoplastic Phenomenon

Yadetsy Josefina Malavé Rondón<sup>1,2\*</sup>, Héctor José Finol<sup>3</sup>, Gisela Coromoto García Crespo<sup>4</sup>, Carolina Maldonado<sup>4</sup> y Martha Amaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos (Zaraza-Guárico). <sup>2</sup>Programa "Alma Mater" OPSU.

<sup>3</sup>Centro de Microscopía Electrónica, <sup>4</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias,

Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela. \*Teléfonos: 02387622486-04263805682. yade77mala@yahoo.com

### RESUMEN

Se estudió el fenómeno paraneoplásico muscular en perras (*Canis familiaris*) afectadas por carcinomas mamarios. A tal efecto se emplearon cinco perras de varias razas, con edad promedio de 10 años y con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario. Se tomaron biopsias del músculo gastrocnemio derecho, las cuales fueron procesadas por técnicas convencionales para la microscopía electrónica de transmisión y observadas en un microscopio electrónico. Los resultados revelaron diferentes grados de atrofia de las fibras musculares con desorganización sarcomérica, pérdida de miofilamentos e incremento de los espacios intermiofibrilares y subsarcolémicos, así como plegamiento del sarcolema, presencia de mitocondrias pleomórficas y dilatadas. Adicionalmente se observó hipercontracción y necrosis segmentaria en muchas de las fibras musculares. Por su parte, los capilares mostraron engrosamiento del citoplasma endotelial con presencia variable de cavéolas y vesículas pinocíticas, presencia de cuerpos multivesiculares, figuras mielínicas y mitocondrias degeneradas, apreciándose también necrosis capilar. Las alteraciones observadas en la ultraestructura de las fibras musculares y la microvasculatura son similares a las descritas en otros desórdenes musculares asociados a procesos autoinmunes.

**Palabras clave:** Carcinoma mamario, fenómeno paraneoplásico muscular, ultraestructura.

### ABSTRACT

The muscular paraneoplastic phenomenon was studied in dogs (*Canis familiaris*), affected by mammary carcinomas. Five

dogs from different breed and with an average age of 10 years old and histopathological diagnosis of mammary carcinoma were used for this investigation. Biopsies from right gastrocnemius muscle were taken and processed according to routine techniques for transmission electron microscopy. Sections were observed in a transmission electron microscope. Results revealed different degrees of atrophy in muscle fiber with sarcomere desorganization, myofilaments loss, increment of subsarcollemal and myofibrillar spaces, sarcollemal folds and the presence of pleomorphic and swollen mitochondria. Additionally, hipercontraction and segmental necrosis were observed. Intramuscular capillaries showed endothelial cell cytoplasm widening with variable presence of caveolae and pinocytotic vesicles, capillary multivesicular bodies, myelin-like figures and degenerated mitochondria, and capillary necrosis was also seen. Observed ultrastructural alterations of skeletal muscle fibers and microvasculature were similar to those described in muscular disorders associated with an autoimmune process.

**Key words:** Mammary carcinoma, muscular paraneoplastic phenomenon, ultrastructure.

### INTRODUCCIÓN

Entre las patologías que afectan frecuentemente a los perros (*Canis familiaris*) están los procesos neoplásicos, los cuales en la actualidad adquieren una importancia cada vez más creciente y más considerable, siendo incluso el cáncer una de las principales causas de muerte en los animales domésticos [21]. Aspectos como el tamaño del tumor, condición de los nódulos linfáticos, grado histológico, crecimiento intravascular y necrosis son de valor pronóstico en tumores mamarios [5]. Los tumores mamarios se han descrito en todas las especies domésticas, aun cuando su progresión y diferencia-

ción varían considerablemente entre todas ellas. Los reportes demuestran que en la yegua (*Equus ferus caballus*), oveja (*Ovis orientalis aries*), cerda (*Sus scrofa domestica*) y vaca (*Bos taurus-Bos indicus*), tales tumores se presentan rara vez y en general son benignos. En los perros, y en los gatos (*Felis silvestris catus*) donde tienen importancia. Exceptuando la piel, la glándula mamaria es el punto más común de asiento para los tumores en los perros, de estos casos el 50% son tumores malignos y el otro 50% son benignos ocurriendo generalmente en perras mayores de 8 años [21].

Clásicamente se han descrito dos mecanismos en relación a la agresión del tejido maligno, uno consiste en la invasión progresiva y la destrucción del tejido que rodea a los tumores malignos o sus metástasis, en tanto que el otro incluye las alteraciones producidas en órganos distantes o remotos no directamente afectados por algún foco de la enfermedad, conocido como fenómeno paraneoplásico [10, 13, 15]. Los síndromes paraneoplásicos comúnmente descritos y mejor caracterizados son los involucrados con tumores no endocrinos, siendo muy importantes los neuromiopáticos [4, 6, 19], hematológicos, renales [13], dermatológicos [11] y gastrointestinales [13, 17, 18]. Cuando el tumor es removido o destruido, los síndromes paraneoplásicos desaparecen o persisten, pero en caso de persistir, se debe a daños irreversibles en el sistema afectado [13].

Los músculos esqueléticos de los mamíferos se pueden atrofiar por inmovilización, malnutrición, compresión, envejecimiento, castración, ejercicios mal realizados [14, 16, 20], en el caso de humanos, adicionalmente el alcoholismo y en animales con cáncer metastásico extenso están doblemente amenazados, porque se atrofian en parte por el desuso durante la letargia, pero también por defectos metabólicos [3].

Entre las alteraciones metabólicas que afectan a la musculatura se observa incremento de la lipólisis, del recambio proteico tisular y de la utilización hepática del lactato. En la actualidad se sabe que estos factores proceden principalmente de la respuesta del paciente al crecimiento tumoral [1]. De los posibles mediadores identificados hasta la fecha, se puede establecer una clasificación atendiendo a su origen, pudiendo diferenciar entre mediadores de origen humoral (factor de necrosis tumoral, interleuquina-6, interferon  $\gamma$ , interleuquina-1) y de origen tumoral (toxohormona L, factor movilizador de lípidos, factor inductor de anemia, y el factor inductor de proteólisis) [1, 2].

Los efectos paraneoplásicos en el músculo han sido investigados por varios autores, observándose diferentes grados de atrofia muscular con desorganización sarcomérica y pérdida de miofilamentos [7-9, 17], así como la presencia de estructuras sarcoplasmáticas inespecíficas como cuerpos nemalínicos y cuerpos de cebras [8], acumulación de mitocondrias anormales en el área subsarcolémica [12], mitocondrias hinchadas, vacuolas autofágicas (glucogenosomas y figuras mie-

líticas) y gránulos de lipofucsina [17]. La necrosis también ha sido descrita con fases de hipercontracción con ruptura de la membrana plasmática y aparición de masas de material contráctil [6, 11].

Además de las alteraciones en la ultraestructura de las fibras musculares, también algunos autores han reportado anomalías en los capilares, que incluyen la hipertrofia de las células endoteliales y engrosamiento de la membrana basal [8-10, 17], así como cambios proliferativos en los pericitos, necrosis [8, 10] y degeneración capilar [12]. El infiltrado mononuclear celular ha sido descrito como representado por macrófagos [9, 17], linfocitos [10], células plasmáticas [8-10] y neutrófilos [8].

En relación a las diferentes manifestaciones musculares asociadas a efectos de tumores malignos, se ha sugerido la existencia de procesos autoinmunes [6, 10], vasculares [9, 10] y neurológicos [9], como factores etiopatogénicos que podrían explicar los daños observados a nivel paraneoplásico. La existencia del componente autoinmune podría ser demostrada por métodos inmunohistoquímicos, clasificando las células mononucleares en el infiltrado y localizando los depósitos de complejos inmunes [6].

Hasta donde se conoce, no se han estudiado en perras las manifestaciones paraneoplásicas musculares asociadas al carcinoma mamario, por lo que la presente investigación pretendió dilucidar las alteraciones ultraestructurales de la fibra muscular y su microvasculatura provocadas a distancia por tal tumor.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización del presente estudio se tomaron biopsias del músculo gastrocnemio lateral derecho de cinco perras de diferentes razas, con edad promedio de 11 años y con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario (TABLA I); de igual forma se recolectaron muestras de tres perras sanas (controles). En ambos casos, las pacientes fueron anestesiadas para realizar la incisión directamente sobre el mencionado músculo. Para el estudio con microscopía electrónica de transmisión, las muestras fueron cortadas en trocitos de aproximadamente 1 mm y luego doblemente fijadas en glutaraldehído al 3% y tetraóxido de osmio al 1% en buffer fosfato de Millonig (pH 7,4 y 320 mOsm), deshidratadas en concentraciones crecientes de etanol e incluidas en epón. Las secciones de 60 a 90 nm fueron obtenidas en un ultramicrotomo Porter-Blum MT2-B (EUA) con cuchilla de diamante y contrastadas con acetato de uranilo y citrato de plomo. Las observaciones se realizaron en un microscopio Philips modelo CM 120, Holanda, del Servicio de Microscopía Electrónica del Departamento de Biología Estructural del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, a un voltaje de aceleración de 80 kV.

TABLA I  
**INFORMACIÓN DE LAS CINCO PERRAS (*Canis familiaris*) CON CARCINOMA MAMARIO MUESTREADAS**

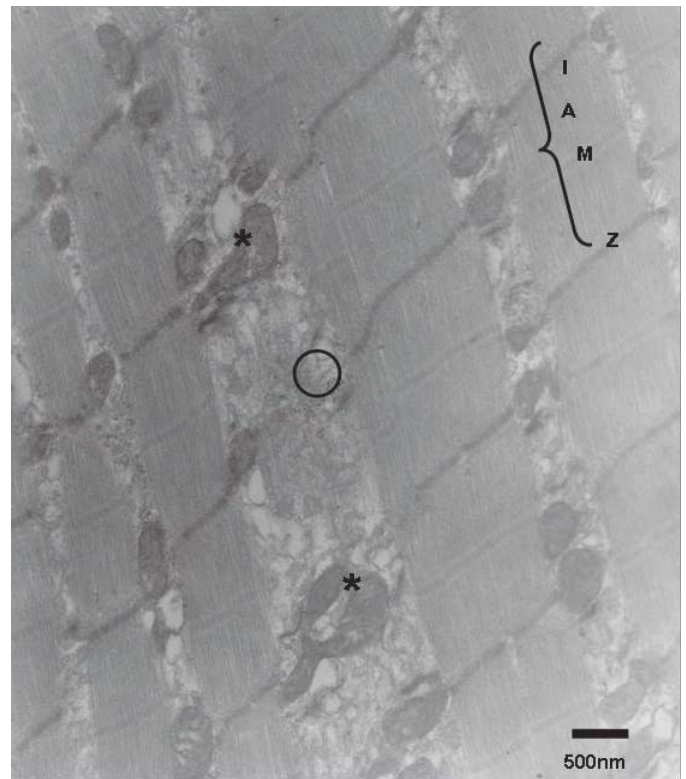
Raza	Edad	Procedencia	Diagnóstico y descripción histopatológica
Doberman	12 años	Maracay estado Aragua	<b>Carcinoma anaplásico:</b> Ductos glandulares con pérdida del patrón normal, alteración en el orden de las células de revestimiento epitelial glandular. Las células se caracterizaron por presentar evidencias de malignidad tales como: doble núcleo, varios núcleos, figuras atípicas, hiper cromasia. Se evidenció el carácter infiltrante de la neoplasia hacia los tabiques interlobulares
Mestizo Cuny Terrier	8 años	Zaraza estado Guárico	<b>Carcinoma de células escamosas:</b> El epitelio de revestimiento de los tubos glandulares muestra cambios de metaplasia escamosa de tipo neoplásica que proliferan formando macizos o cordones con centro necrótico que invaden e infiltran en la vecindad tisular intersticial, formando estructuras conectivas queratinizadas (perlas córneas), queratinización individual de queratinocitos y focos de necrosis en el tejido neoformado.
Poodle	14 años	Guacara estado Carabobo	<b>Carcinoma mamario de células escamosas:</b> Todas las estructuras acino-alveolares muestran cambios en cordones sólidos constituidos por células escamosas neoplásicas que proliferan e invaden tejidos vecinos.
Doberman	10 años	Maracay estado Aragua	<b>Carcinoma de células escamosas:</b> transformación metaplásica epidermoide maligna con pleomorfismo y anaplasia celular muy evidente.
Schnauzer gigante	11 años	Maracay estado Aragua	<b>Carcinoma escurroso (fibrosante) de aspecto adenomatoso:</b> La proliferación de estructuras túbulo-glándulares irregulares, constituidas por células atípicas, anaplásicas y pleomórficas que exhiben mitosis anormales y que infiltran una matriz estromal fuertemente fibromatosa que le dan aspecto escurroso.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

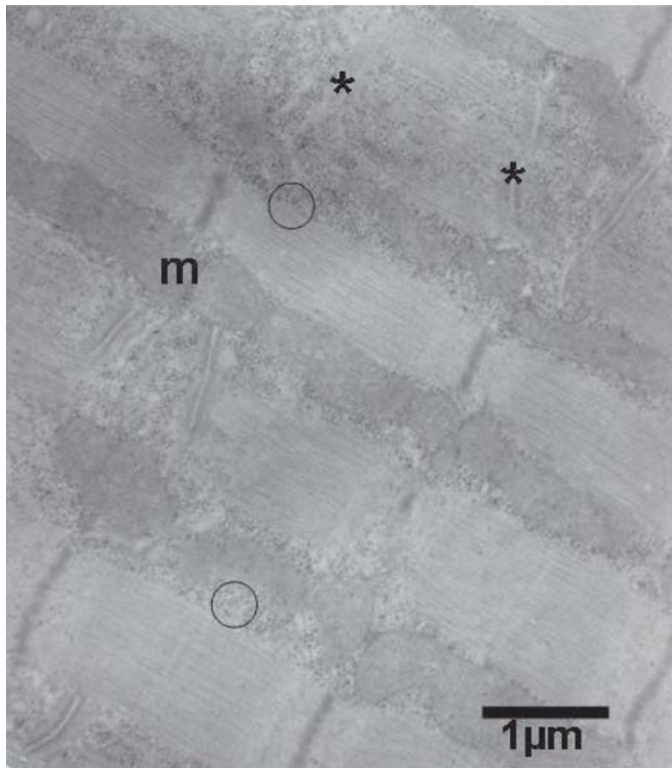
### Ultraestructura del músculo gastrocnemio lateral derecho de perras controles

El análisis ultraestructural del músculo gastrocnemio lateral derecho de las perras utilizadas como controles, mostró una citoarquitectura bien definida, observándose en las FIGS. 1 y 2, secciones longitudinales de músculo esquelético, donde aparecieron fibras del tipo glicolítico-oxidativo, caracterizadas por la presencia de líneas Z gruesas y rectas (80-100 nm de grosor) en las sarcómeras, mitocondrias abundantes en los espacios intermiofibrilares y subsarcolémicos, así como inclusiones del tipo glucógeno  $\beta$  y gotas de lípidos. En los espacios intermiofibrilares, también se apreció un sistema sarcotubular bien organizado con la presencia de dos tríadas por sarcómera situadas a nivel de la unión de las bandas A e I. En la FIG. 3 se muestra una sección transversal de una fibra muscular de tipo glicolítico-oxidativo, donde se aprecian varias miofibrillas, siendo posible notar la presencia de 6 filamentos finos por cada grueso a nivel de la unión de las bandas A e I y en la FIG. 4 se destaca la presencia de una fibra muscular del tipo oxidativa, caracterizada por mostrar una líneas Z gruesas (120 nm de diámetro) y de trazado irregular. El núcleo está ubicado en la región subsarcolémica.

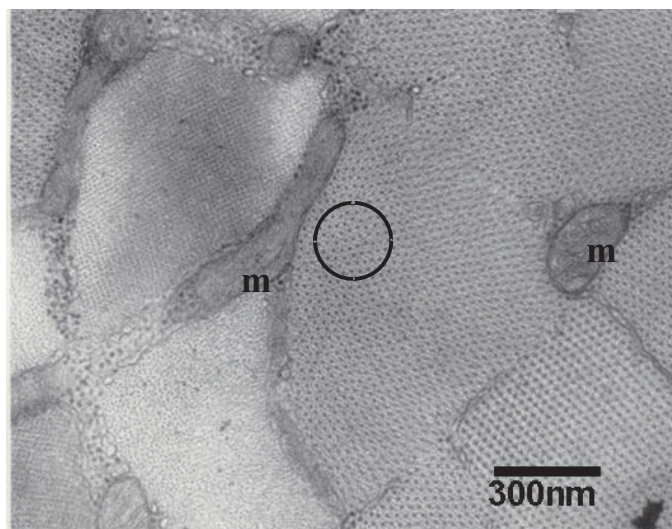
Los capilares intramusculares (FIG. 6) muestran un amplio lumen, bien delimitado por el citoplasma endotelial siendo la pared delgada con abundantes cavéolas y vesículas pinocíticas, así como también se aprecia claramente la membrana basal.



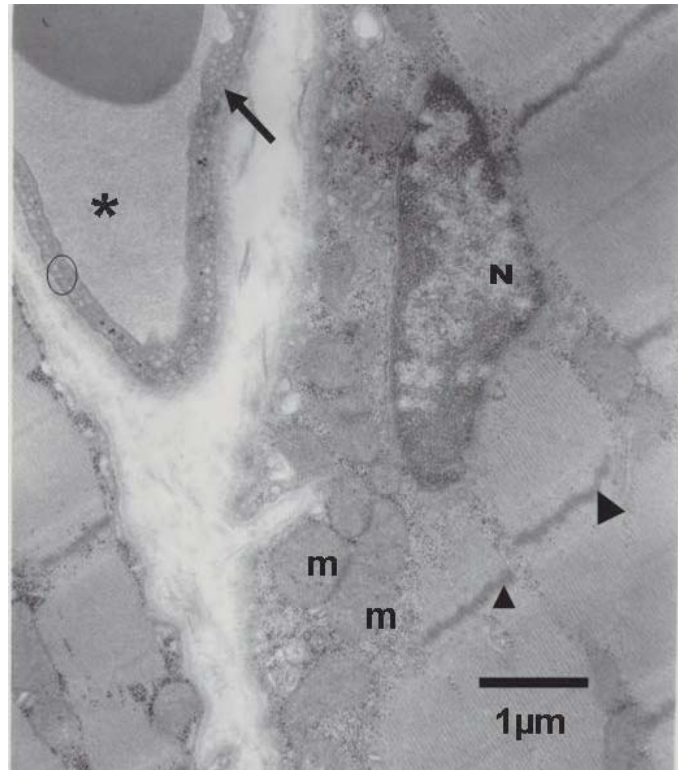
**FIGURA 1. SECCIÓN LONGITUDINAL DE UNA FIBRA GLICOLÍTICA-OXIDATIVA DE GASTROCNEMIO DE HEMBRA ADULTA CONTROL. LAS MIOFIBRILLAS PRESENTAN LAS SARCÓMERAS CON LAS LÍNEAS (M Y Z) Y LAS BANDAS (A e I) CARACTERÍSTICAS. TAMBIÉN SE APRECIAN LAS MITOCONDRIAS (ASTERISCOS) Y LAS PARTÍCULAS DE GLUCÓGENO (CÍRCULO).**



**FIGURA 2. FIBRA MUSCULAR GLICOLÍTICA-OXIDATIVA DEL MÚSCULO GASTROCNEMIO DE UNA HEMBRA ADULTA CONTROL. NÓTESE LA PRESENCIA DE NUMEROSAS PARTÍCULAS DE GLUCÓGENO  $\beta$  (CÍRCULOS) Y MITOCONDRIAS (m) EN LOS ESPACIO INTERMIOFIBRILARES, ASÍ COMO UN PAR DE TRIADAS POR SARCÓMERA (ASTERISCOS).**



**FIGURA 3. CORTE TRANSVERSAL DE UNA FIBRA MUSCULAR DE GASTROCNEMIO DE HEMBRA ADULTA CONTROL, OBSERVÁNDOSE LA PRESENCIA DE 6 FILAMENTOS FINOS POR CADA GRUESO (CÍRCULO) Y DE MITOCONDRIAS (m), LO QUE CORRESPONDE A FIBRAS DEL TIPO GLICOLÍTICA-OXIDATIVA.**



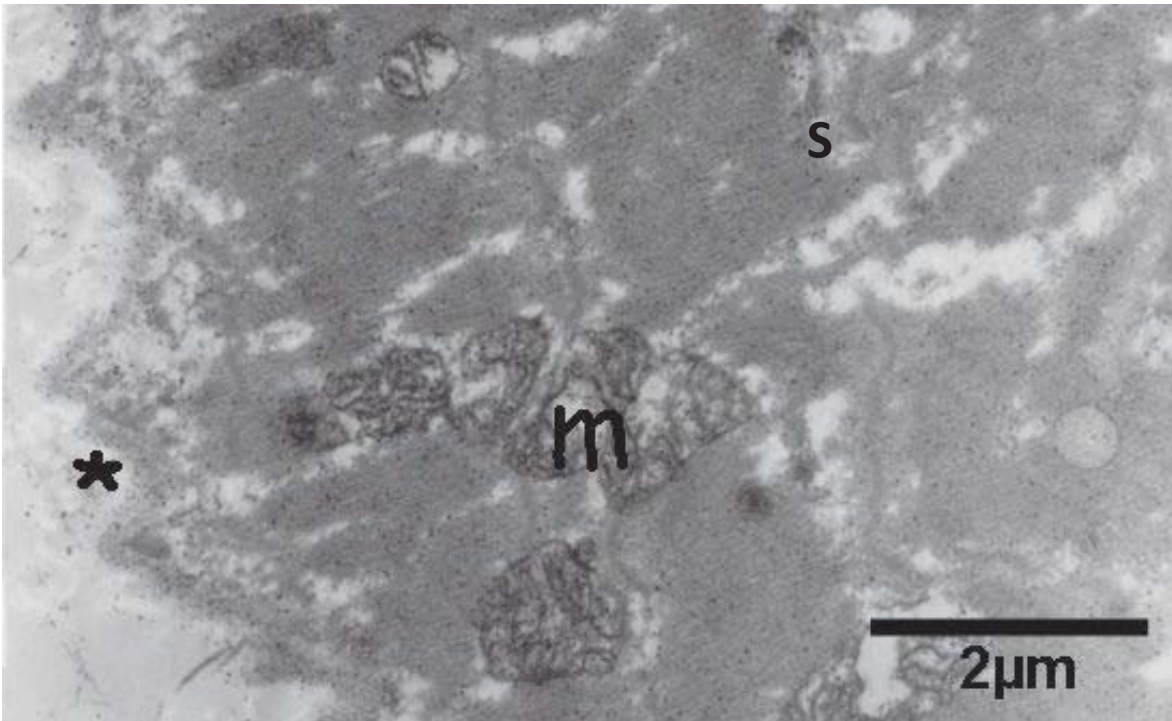
**FIGURA 4. CORTE LONGITUDINAL DE UNA FIBRA MUSCULAR OXIDATIVA DEL GASTROCNEMIO DE HEMBRA ADULTA CONTROL. SE OBSERVA QUE LAS LÍNEAS Z SON GRUESAS Y DE TRAZADO IRREGULAR (CABEZAS DE FLECHA). EN LA REGIÓN SUBSARCOLÉMICA SE APRECIA UN NÚCLEO (N) Y NUMEROSAS MITOCONDRIAS (m). EL CAPILAR PRESENTA UNA APARIENCIA NORMAL, CON UN LUMEN BASTANTE AMPLIO (ASTERISCO), PARED ENDOTELIAL DELGADA (CÍRCULO) Y ABUNDANTES CAVÉOLAS Y VESÍCULAS PINOCÍTICAS (FLECHA).**

#### **Ultraestructura del músculo gastrocnemio lateral derecho de perras con carcinoma mamario**

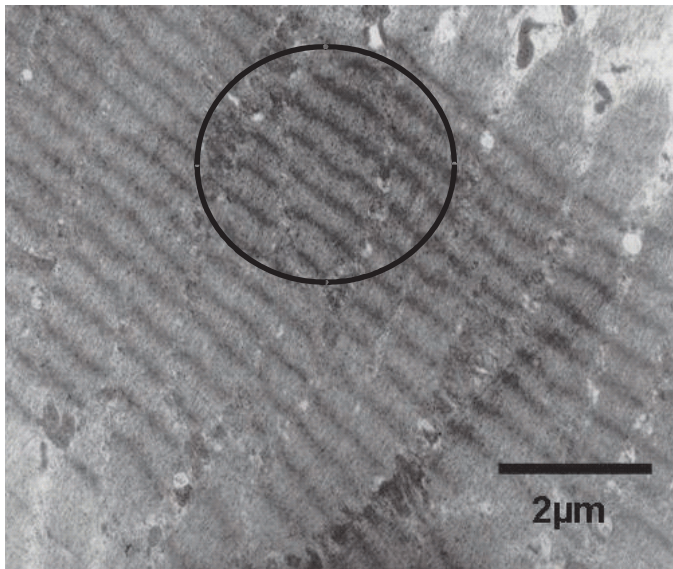
Los cambios en la ultraestructura del mencionado músculo estuvieron caracterizados por alteraciones a nivel de las fibras musculares tales como pérdida de material contráctil, incremento, tanto de los espacios intermiofibrilares (FIG. 5) como de la región subsarcolémica, debido probablemente a la disminución del diámetro de las miofibrillas, lo cual indica diferencias en el grado de atrofia. Así mismo se apreció marcado plegamiento del sarcolema (FIG. 6), pudiendo ser consecuencia directa de la pérdida del material contráctil. También se apreció una fase de hipercontracción (FIG. 7), lo cual sugiere necrosis segmentaria de las fibras musculares. Lo anterior demuestra la evidente respuesta de las fibras musculares a la existencia del carcinoma mamario ya que se atrofian e incluso se necrosan por defectos metabólicos [1].



**FIGURA 5. SECCIÓN LONGITUDINAL DEL MÚSCULO GASTROCNEMIO LATERAL DERECHO DE HEMBRA ADULTA CON CARCINOMA MAMARIO. NÓTESE UN INCREMENTO DE LOS ESPACIOS INTERMIOFIBRILARES (ASTERISCO). EL MIONÚCLEO PRESENTA INVAGINACIONES (FLECHAS).**



**FIGURA 6. SECCIÓN DE MÚSCULO ESQUELÉTICO DE HEMBRA ADULTA CON CARCINOMA MAMARIO. OBSERVE PLEGAMIENTOS DEL SARCOLEMA (ASTERISCO), DESORGANIZACIÓN SARCOMÉRICA (S) Y PÉRDIDA DE MIOFILAMENTOS CON AUSENCIA DE LA LÍNEA M Y LA BANDA H; ASÍ COMO LA PRESENCIA DE MITOCONDRIAS (m) DILATADAS Y CON CRESTAS DISPUESTAS AL AZAR.**



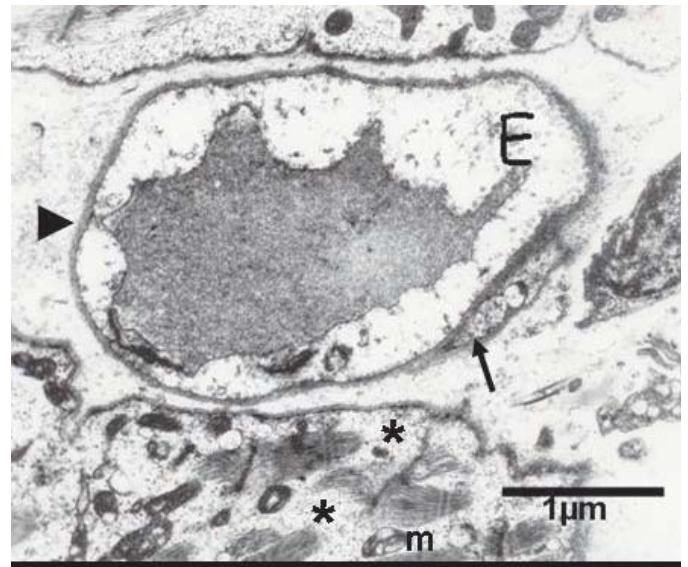
**FIGURA 7. SECCIÓN LONGITUDINAL DE MÚSCULO ESQUELÉTICO DE HEMBRA ADULTA CON TUMOR MAMARIO. SE OBSERVA FASE DE HIPERCONTRACCIÓN DE LA FIBRA MUSCULAR (CÍRCULO).**

En relación a las mitocondrias, éstas se observaron pleomórficas e hinchadas, así como con crestas dispuestas al azar (FIG. 6). Ello coincide con una investigación previa realizada en humanos con cáncer gástrico [13], donde además se encontraron glucogenosomas y gránulos de lipofucsina, estos últimos no fueron hallados en este trabajo, quizás por la diferencia de especie. Nótese que en las FIGS. 6 y 7, las miofibrillas se presentan hipercontraídas, lo que constituye la fase inicial de la necrosis segmentaria [7].

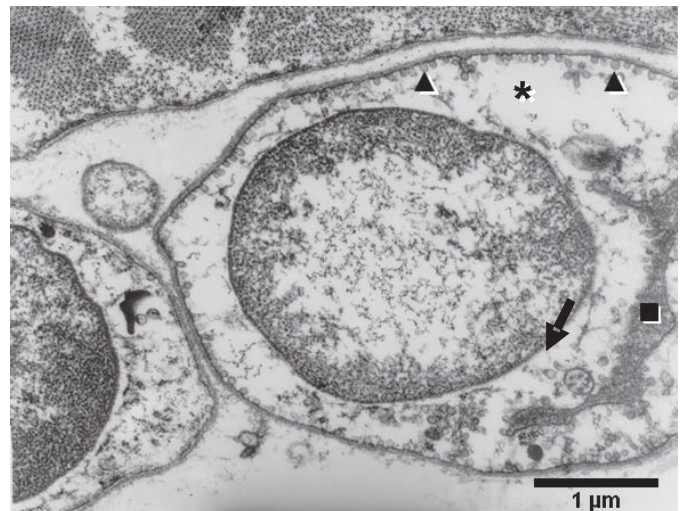
Entre las alteraciones presentes en los capilares intramusculares, éstos exhibieron un endotelio con diferentes grados de engrosamiento y con formación de prolongaciones hacia la luz y oclusión parcial o total de la misma (FIGS. 8 y 9). De igual forma, la membrana basal también se mostró engrosada en algunos capilares de aspecto necrótico (FIG. 10). Tales alteraciones en los capilares intramusculares confirman evidencias de trabajos previos sobre degeneración y necrosis, procesos descritos en el fenómeno paraneoplásico asociado a cáncer broncogénico, carcinomas gastrointestinales, cáncer cervical y retinoblastoma [6, 8-10, 13]. Las mencionadas observaciones demuestran la existencia de un efecto paraneoplásico asociado al carcinoma mamario y que presenta características similares a los trabajos citados anteriormente, que en las etapas más severas conducen a procesos necróticos tanto en la fibra muscular como en la microvasculatura.

## CONCLUSIÓN

El presente estudio proporciona la base ultraestructural del compromiso muscular en el fenómeno paraneoplásico, asociado al carcinoma mamario en perras (*Canis familiaris*) y

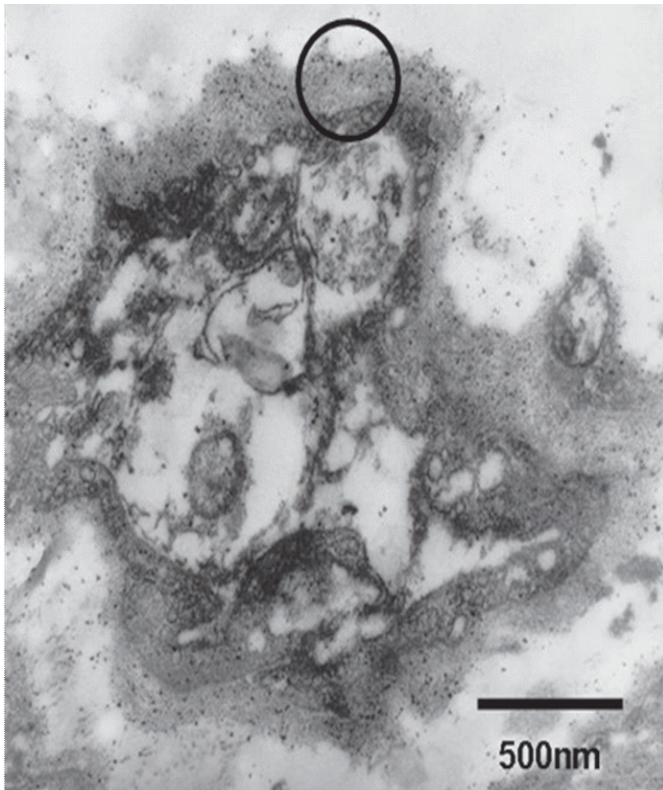


**FIGURA 8. CAPILAR INTRAMUSCULAR. PRESENTA DIFERENTES GRADOS DE ENGROSAMIENTOS DEL ENDOTELIO (E) EN FORMA DE PROLONGACIONES HACIA LA LUZ, ASÍ COMO ESCASAS CAVÉOLAS Y VESÍCULAS PINOCÍTICAS, PERICITO CON MITOCONDRIA EDEMATIZADA (FLECHA) Y LA MEMBRANA BASAL NO LUCE MUY ENGROSADA (CABEZA DE FLECHA).**



**FIGURA 9. SECCIÓN DE CAPILAR CON LUMEN OCLUIDO (CUADRADO), CITOPLASMA ENDOTELIAL ENGROSADO (ASTERISCO), CON UNA ESCASA PRESENCIA DE CAVÉOLAS (CABEZAS DE FLECHA) Y VESÍCULAS PINOCÍTICAS ASÍ COMO UN CUERPO MULTIVESICULAR (FLECHA).**

aporta varios elementos para su discusión. Los carcinomas estudiados a pesar de presentar diferente histopatología, los hallazgos ultraestructurales fueron iguales en todos los casos. El mencionado compromiso muscular consta de dos componentes, a saber: una atrofia que afecta a las fibras musculares y un proceso necrótico que involucra tanto a la fibra muscular



**FIGURA 10. CAPILAR NECRÓTICO. NÓTESE LO ENGRASADO DE LA MEMBRANA BASAL (CÍRCULO).**

como a su microvasculatura. Los detalles íntimos del proceso mostrado por la microscopía electrónica de transmisión permiten afirmar que los efectos sobre la musculatura esquelética canina son en general similares a los descritos para el fenómeno paraneoplásico muscular en humanos, asociado a diferentes neoplasias.

#### AGRADECIMIENTO

- Al Área de Medicina Veterinaria de la Universidad Rómulo Gallegos, Zaraza, estado Guárico.
- Cátedra de Cirugía de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Central de Venezuela.
- Bioterio de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Central de Venezuela.
- Laboratorio de Histoquímica de la Sección para el Estudio de la Adaptación Muscular (SEAM), del Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.
- Servicio de Microscopía Electrónica del Departamento de Biología Estructural del IVIC, bajo financiamiento parcial de IVIC y la HHMI.

- Centro de Microscopía Electrónica “Dr. Humberto Fernández Moran” de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Central de Venezuela.
- Centro de Microscopía Electrónica “Dr. Mitsuo Ogura” de la Facultad de Ciencias de la UCV-Caracas.
- Laboratorio de Histoquímica de la Cátedra de Histología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Central de Venezuela.
- Laboratorio Nacional de Microscopía Electrónica
- Programa OPSU, “ALMA MATER” por el Financiamiento.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ARGILÉS, J.; BUSQUETS, S.; LÓPEZ, F.; FIGUERAS, M. Fisiopatología de la caquexia neoplásica. **Nutr. Hosp.** 21: 4-9. 2006.
- [2] ARGILÉS, J.; BUSQUETS, S.; LÓPEZ, F.; FIGUERAS, M. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. **Nutr. Hosp.** 21,3. 2006.
- [3] CHEVILLE, N. Mecanismo de agresión de las neoplasias. En: **Introducción a la anatomía patológica general veterinaria**. Editorial ACRIBA, S.A. Zaragoza España. Pp 193-196. 1994.
- [4] CROFT, P.; WILKINSON, M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. **Brain.** 88:429-434. 1965.
- [5] DE LAS MULAS, J.; MILLAN, Y.; DIOS, R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor  $\alpha$  and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. **Vet. Pathol.** 42: 200-212. 2005.
- [6] FINOL, H.J. Alteraciones ultraestructurales en los procesos paraneoplásico, peritumoral y perimetastásico. **Memorias del XI Congreso Venezolano de Microscopía Electrónica**. Caracas 11/10-13. Venezuela. Pp 49. 2004.
- [7] FINOL, H.J.; VILLAR, J.; VELASCO, E. Skeletal muscle ultrastructure in Hashimoto’s thyroiditis. **Congreso Interamericano de Microscopía**. México. 09/25-29. Pp 60-61. 2011.
- [8] FINOL, H.J.; MÁRQUEZ, A.; NAVAS, E.; DE NAVAS N.R. Extraocular muscle ultrastructural pathology in the paraneoplastic phenomenon associated with retinoblastoma. **J. Exp. Clin. Cancer Res.** 20(2): 281-285. 2001.
- [9] FINOL, H.J.; MÁRQUEZ, A.; RODRÍGUEZ, I.; MONTES DE OCA, I.; TONINO, P.; MÜLLER, B. Neuromuscular pathology in the paraneoplastic phenomenon associated

- with cervix carcinoma. **J. Exp. Clin. Cancer Res.** 12: 53-58. 1993.
- [10] FINOL, H.J.; TONINO, P.; MÁRQUEZ, A.; CORREA, M.; MÜLLER, B.; SOSA, L. Microvascular pathology in the skeletal muscle paraneoplastic phenomenon. **J. Submicrosc. Cytol. Pathol.** 29: 329-334. 1997.
- [11] GOYAL, S.; NOUSARI, H.C. Paraneoplastic amyopathic dermatomyositis associated with breast cancer recurrence. **J. Am. Acad. Dermatol.** 41:874-875. 1999.
- [12] HALL, T. Oncocognitive autoimmunity and other paraneoplastic syndromes yet to be described. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 230: 565-570, 1974.
- [13] HIGUCHI, I.; NIIYAMA, T.; UCHIDA, Y.; INOSE, M.; HU, J.; NAKAGAWA, M.; ARIMURA, K.; OSAME, M. Microvascular endothelial abnormality in skeletal muscle from a patient with gastric cancer without dermatomyositis. **Acta Neuropathol.** 100(6): 718-722. 2000.
- [14] HUGHES, S.M.; SCHIAFFINO, S. Control of muscle fiber size: a crucial factor in ageing. **Acta Physiol. Scand.** 167: 307-312. 1999.
- [15] IHDE, D. Paraneoplastic syndrome. **Hosp. Pract.** 22: 105-124. 1987.
- [16] PELLEGRINO, C.; FRAZINI-ARMSTRONG, C. Recent contributions of electron microscopy to the study of normal and pathological muscle. **Intern. Rev. Exptl. Path.** 7: 139-226. 1969.
- [17] TONINO, P.; FINOL, H.J.; MÁRQUEZ, A.; PRIETO, J. Ultrastructural pathology of skeletal muscle in the paraneoplastic phenomenon. **J. Exp. Clin. Cancer Res.** 10: 283-289. 1991.
- [18] SHARARA, A.; PANELLA, T.; FITZ, J. Paraneoplastic hepatopathy associated with soft tissue sarcoma. **Gastroenterol.** 103:330-332. 1992.
- [19] SHY, G.; SILVERSTEIN, I.A. Study of the effects upon the motor unit by remote malignancy. **Brain.** 88:515-528. 1965.
- [20] SUCRE, L.; FINOL, H. Anormalidades ultraestructurales en el músculo *Gluteus medius* de un caballo pura sangre de carrera, asociadas con corticoterapia prolongada. **Rev. Cientif. FCV-LUZ.** X (1): 19-29. 2000.
- [21] WITHROW, S. Oncology. **Small Animal Clinical Oncology.** 3<sup>ra</sup> Ed. Editorial Harcourt Publisher Limited. London. Pp 1-17. 2001.