



Carcinoma adenoideo quístico de mama. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Walter Marcial Martínez Rodríguez*, Ana Gloria Pérez Reyes*, Mayda Martínez Rodríguez*, Olga Forteza Trujillo*, Raul Rua Martínez*, Raul Rua González**

* Hospital Docente "León Cuervo Rubio" CUBA

** Policlínico Docente "Pedro Borrás" CUBA

Resumen

Este tumor, infrecuente en la mama, es hirtológicamente idéntico a su contrapartida en las glándulas salivales. Sin embargo, en la mama está asociado a un pronóstico muy favorable. Al examen microscópico el tumor puede ser confundido con carcinoma cribiforme (ya sea in situ o invasor), pero estos dos pueden distinguirse del primero, por la presencia en este último, de dos tipos de células: las células luminales y las células mioepiteliales. Las tinciones para mucina son también de valor; los grandes espacios quísticos contienen mucina alcian blue positiva-hialuronidasa sensible, la cual no se tiñe con el PAS; mientras que los pequeños, indistinguibles, verdaderos espacios glandulares, contienen mucina PAS-positiva distasa-resistente. Estos dos patrones de secreción de mucina son particularmente bien demostrados por la combinación de PAS/Alcian Blue. La inmunohistoquímica puede también ser de valor en el diagnóstico diferencial entre el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma ductal infiltrante, los anticuerpos antimembrana basal delínean los espacios y los anticuerpos específicos para células luminales y mioepiteliales resaltan la población dual. Nosotros reportamos un caso en una paciente de 54 años de edad, raza blanca, en la mama derecha, que se presentó clínicamente como un nódulo de mama en el cuadrante súpero externo de menos de un cm, en una paciente que tenía como antecedente, el de un adenocarcinoma de colon izquierdo que no había metastazado; ni a los ganglios regionales ni a distancia. La paciente ha sido seguida durante 4 años y se encuentra en perfectas condiciones de salud sin presentar recidivas del adenocarcinoma de colon, ni del carcinoma adenoideo quístico.

Introducción

El carcinoma adenoideo quístico (CAQ) se ve con mayor frecuencia en glándula salival pero también ocurre primariamente en mama, pulmón, cavidad nasal, piel, cuello uterino, tráquea glándula lagrimal (1). La conducta del CAQ de mama ha sido recientemente revisada (2). Las características citológicas del CAQ de mama son idénticas a las del CAQ de glándula salival con patrón cribiforme. El cuadro está caracterizado por esferas extracelulares y cilindros de material con las mismas cualidades tintoriales que la membrana basal, también se observan numerosas células pequeñas, uniformes y de citoplasma escaso. Las características habituales de malignidad no están presentes. Al examen microscópico el tumor puede ser confundido con carcinoma cribiforme (ya sea in situ o invasor)(3), pero estos dos pueden distinguirse del primero, por la presencia en este último, de dos tipos de células: las células luminales y las células mioepiteliales. Las tinciones para mucina son también de valor; los grandes espacios quísticos contienen mucina alcian blue positiva-hialuronidasa sensible, la cual no se tiñe con el PAS; mientras que los pequeños, indistinguibles, verdaderos espacios glandulares, contienen mucina PAS-positiva distasa-resistente. Estos dos patrones de secreción de mucina son particularmente bien demostrados por la combinación de PAS/Alcian Blue. La inmunohistoquímica puede también ser de valor en el diagnóstico diferencial entre el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma ductal infiltrante, los anticuerpos antimembrana basal delínean los espacios y los anticuerpos específicos para células luminales y mioepiteliales resaltan la población dual. El diagnóstico diferencial debe incluir las entidades que se caractericen por células de apariencia benignas que se encuentren rodeando agregados redondos de material extracelular; como por ejemplo: la esferulosis colagenosa (4-7). El diagnóstico citológico debe incluir también la mioesferulosis (9,10). Nosotros reportamos e ilustramos un caso, ocurrido en una señora de 54 años.

Presentación de caso

Paciente de 66 años de edad, raza blanca, con antecedente de un adenocarcinoma de colon izquierdo que no había metastizado ni a los ganglios regionales ni a distancia; que se presentó con un nódulo en el cuadrante súpero externo de la mama derecha, de contorno regular, superficie lisa, móvil, no dolorosa, la paciente ha sido seguida durante 4 años y se encuentra en perfectas condiciones de salud sin presentar recidivas del adenocarcinoma de colon, ni del carcinoma adenoideo quístico.

Al examen macroscópico de la pieza, se recibe masa de tejido que mide 4x1.5 cm que presenta un nódulo estrellado de 0,6 cm de diámetro mayor, de consistencia semejante a cartílago, sin hemorragia, ni necrosis, de bordes infiltrantes, y sin aparente tumor en los bordes de sección, el borde de sección más cercano al tumor, se encontraba a 0,5 cm de distancia; era de color blanco rosado, en general el aspecto morfológico recordaba el de un carcinoma escirroso de la mama. Conjuntamente se recibió bloque tisular procedente de radical modificada tipo Madden, que contenía resto del tejido mamario; y en frasco aparte la grasa axilar, de la que se extrajeron 10 ganglios.

Al examen microscópico de los cortes, la lesión estaba compuesta por células basaloides con citoplasma escaso y núcleo pequeño con poca variación de su forma y tamaño; arregladas en un patrón cribiforme y adenoideo quístico predominante, las luces contenían abundantes cuerpos de psamoma algunos de ellos concéntricamente laminadas, algunas de ellas calcificadas (algo no reportado en las series revisadas y que más característicamente se observan en el carcinoma cribiforme) (Figura 1-3) , los grandes espacios estaban constituidos por tejido conectivo estromal y contenían material alcian blue positivo; mientras que el PAS descubría pequeños espacios luminales PAS positivos. El tumor presentaba quistes de tamaño variable, algunos de ellos grandes; existían áreas que recordaban el siringoma (Figura 4-6), había áreas sólidas. El tejido vecino no tumoral era esencialmente normal, no encontramos enfermedad previa, ni en los conductos, ni en los acinis que se pudieran considerar estadios precedentes de la lesión observada; así es que de ese modo nos quedó la interrogante de si estamos en presencia de un carcinoma adenoideo quístico de la piel de la mama o de un carcinoma adenoideo quístico puro del tejido mamario. No se pudieron hacer estudios inmunohistoquímicos. No se encontraron metástasis en ninguno de los 10 ganglios examinados. No se encontró infiltración de los bordes de sección, no-invasión neural, ni vascular sanguínea, no-infiltración de areola, ni pezón. Índice de Bloom/Scarf/ Richardson 3 puntos. Índice Nuclear de Fisher I. Índice Mitótico 9 mitosis en 10 campos a gran aumento (CGA). El tumor era demasiado organoide, con varios patrones que reproducían los tumores de glándula salival y de anejos cutáneos, como para ser considerado un carcinoma cribiforme de la mama, aunque no tuviera áreas característicamente cilindromatosas.

Diagnóstico: Carcinoma adenoideo quístico, del cuadrante súpero externo de la mama derecha, bien diferenciado, con patrón cribiforme, T1aNOMO. Estadío Clínico I.

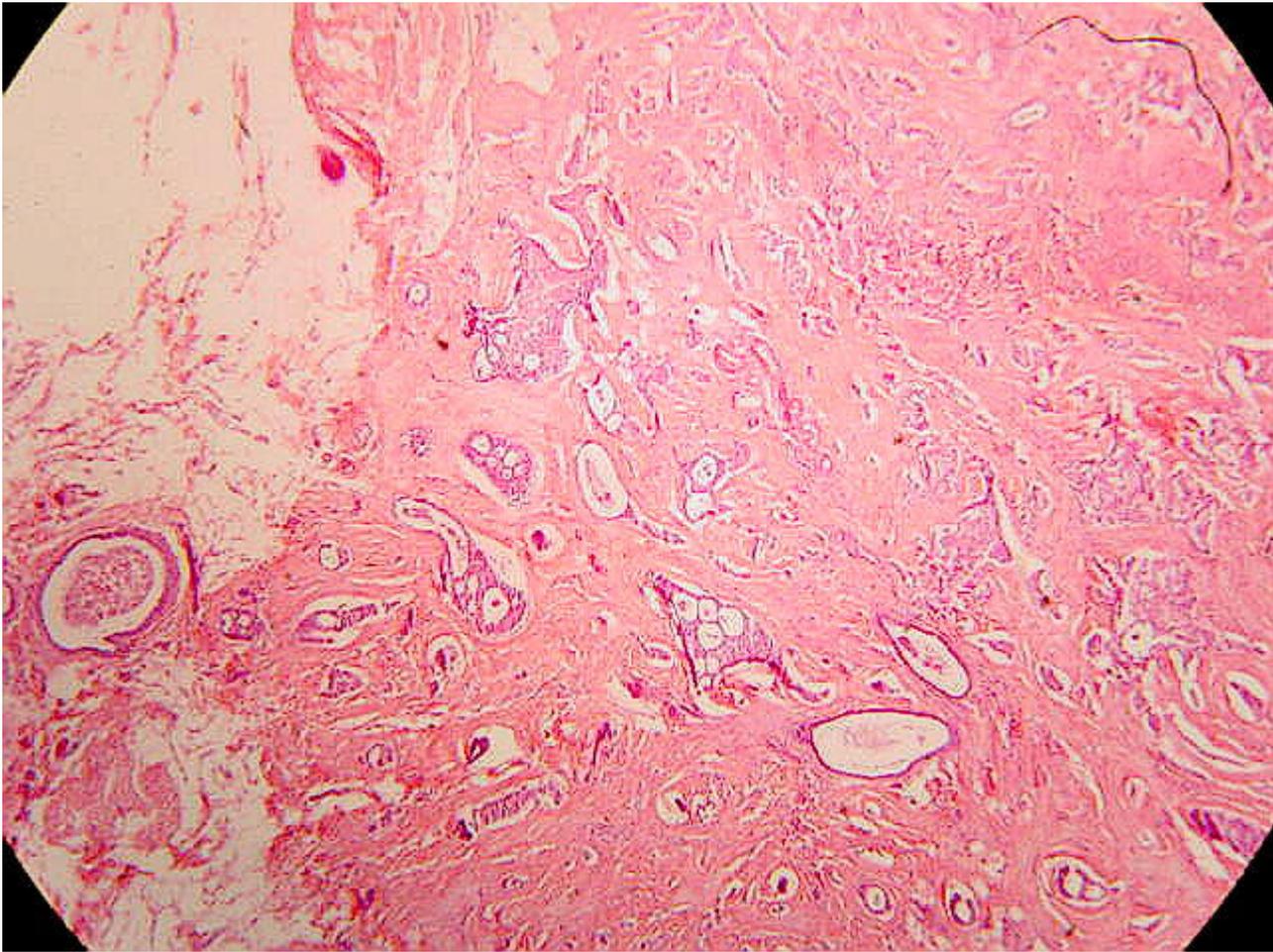


Figura 1 - A menor aumento se aprecia que el tumor crece por infiltración y no por expansión, también se observan algunos microquistes y en general la lesión recuerda al "carcinoma escleroso"

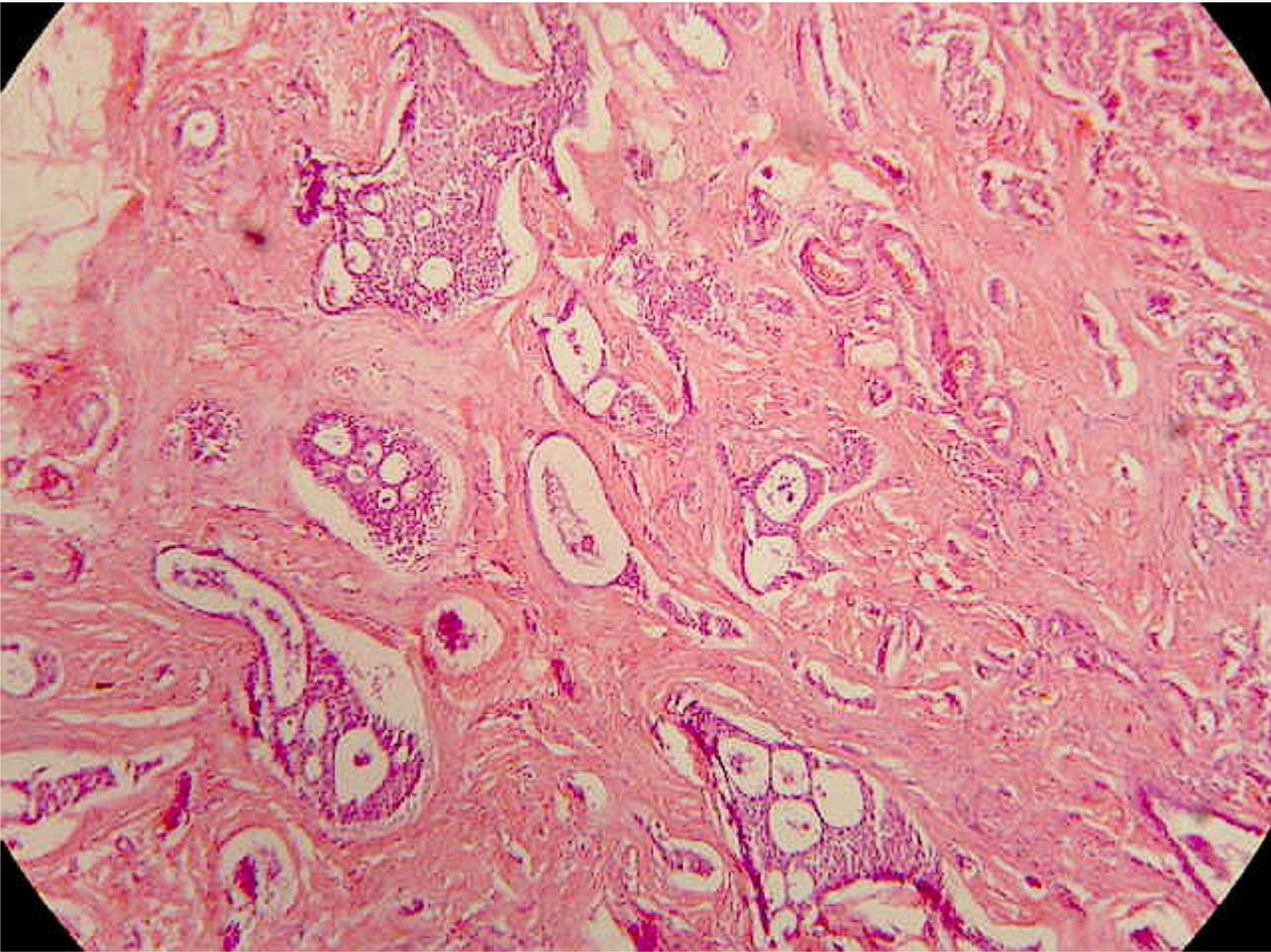


Figura 2 - Al examen microscópico de los cortes, la lesión estaba compuesta por células basaloides con citoplasma escaso y núcleo pequeño con poca variación de su forma y tamaño; arregladas en un patrón cribiforme y adenoideo quístico predominante, las luces contenían abundantes cuerpos de psamoma algunos de ellos conc éntricamente laminados, muchos calcificados. Aumento x 10

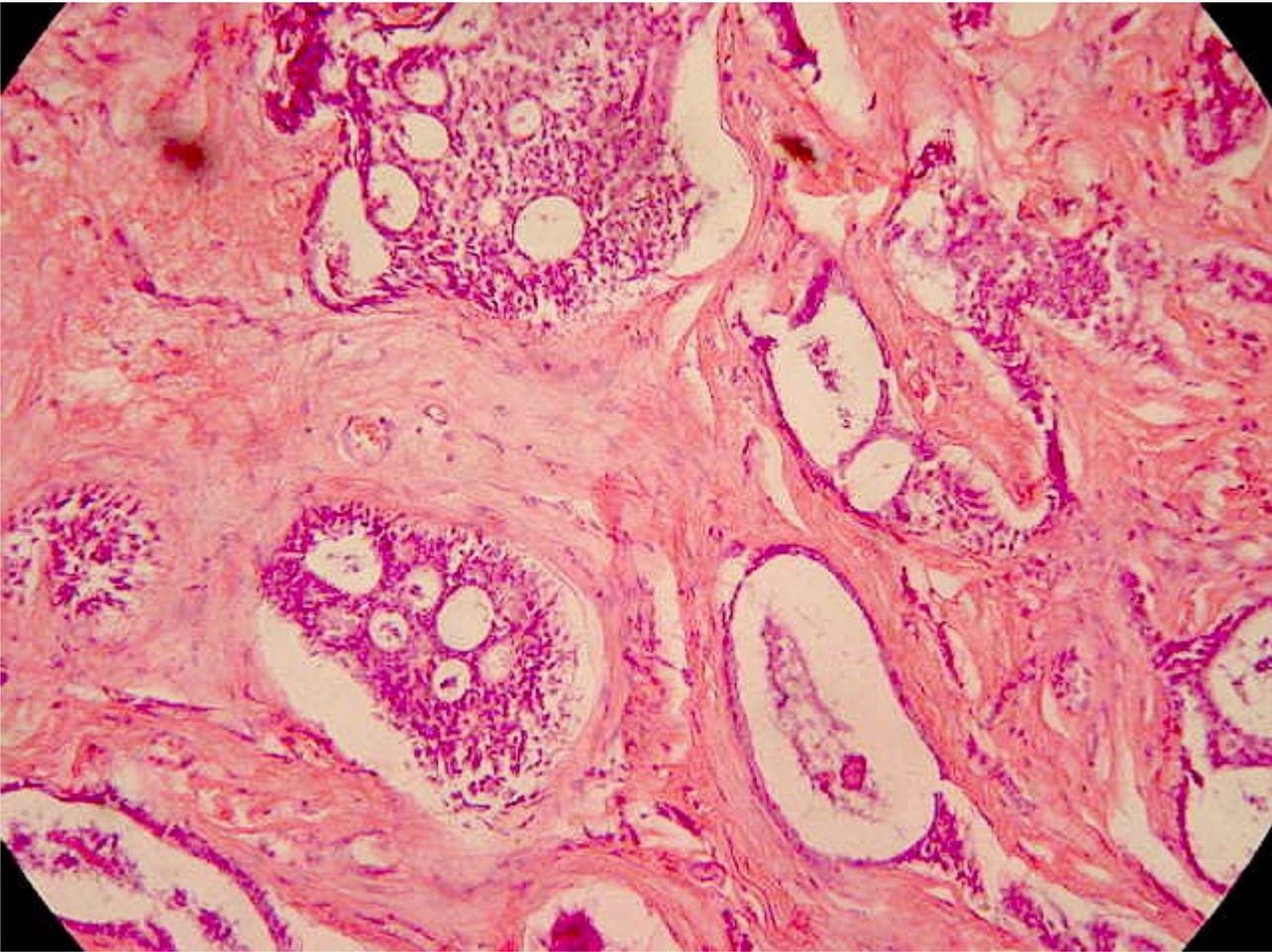


Figura 3 - En la mitad izquierda destaca el patrón cribiforme del tumor, en la mitad derecha un patrón siringomatoso, en el cuadrante inferior derecho observamos un "renacuajo" con dilatación quística de su luz ("cabeza del renacuajo"), que contiene en su interior un cuerpo de psamoma. Aumento 20x

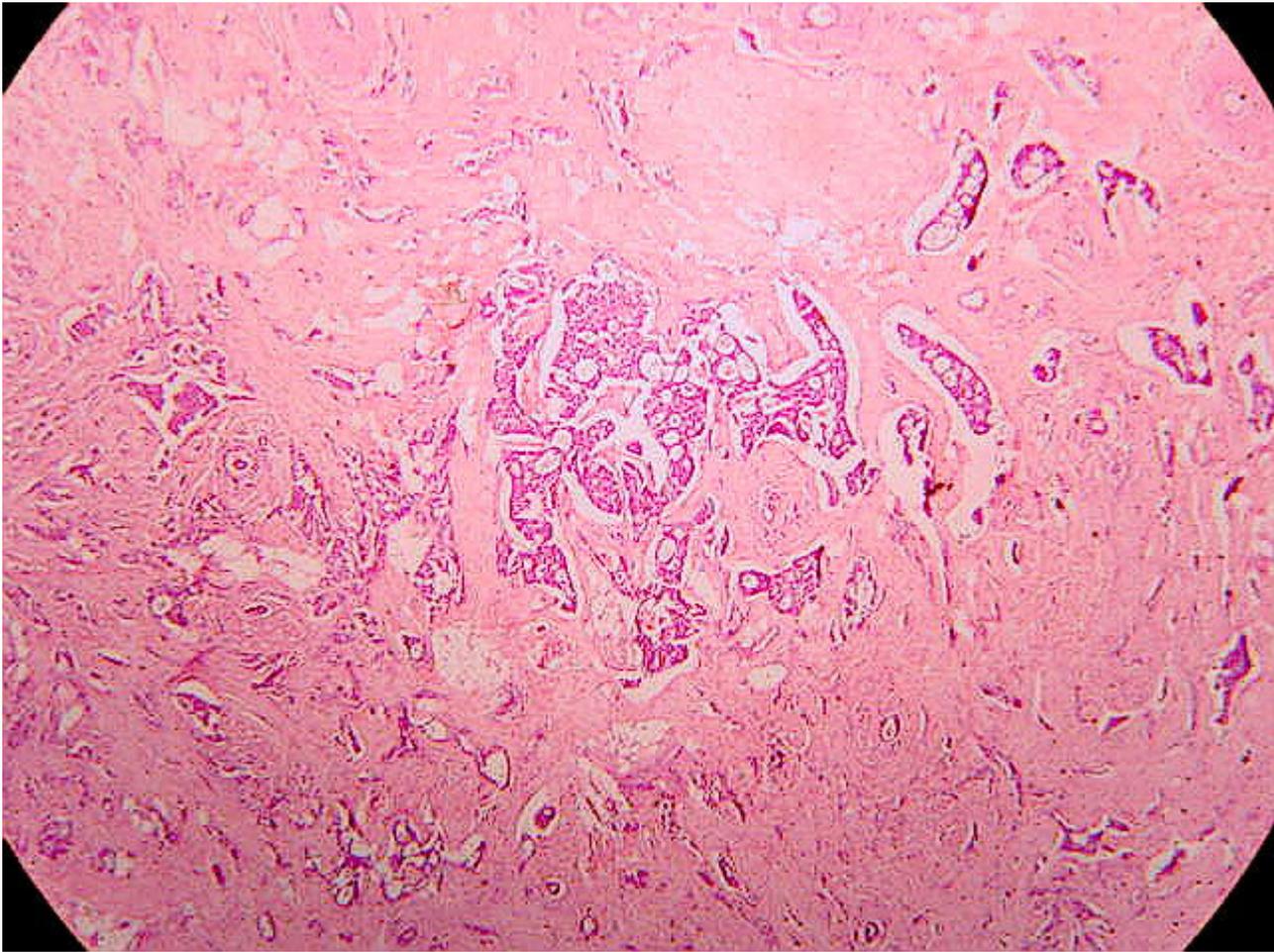


Figura 4 - A menor aumento se aprecian luces de variable tamaño, la densa colagenización también es observada. HEx%

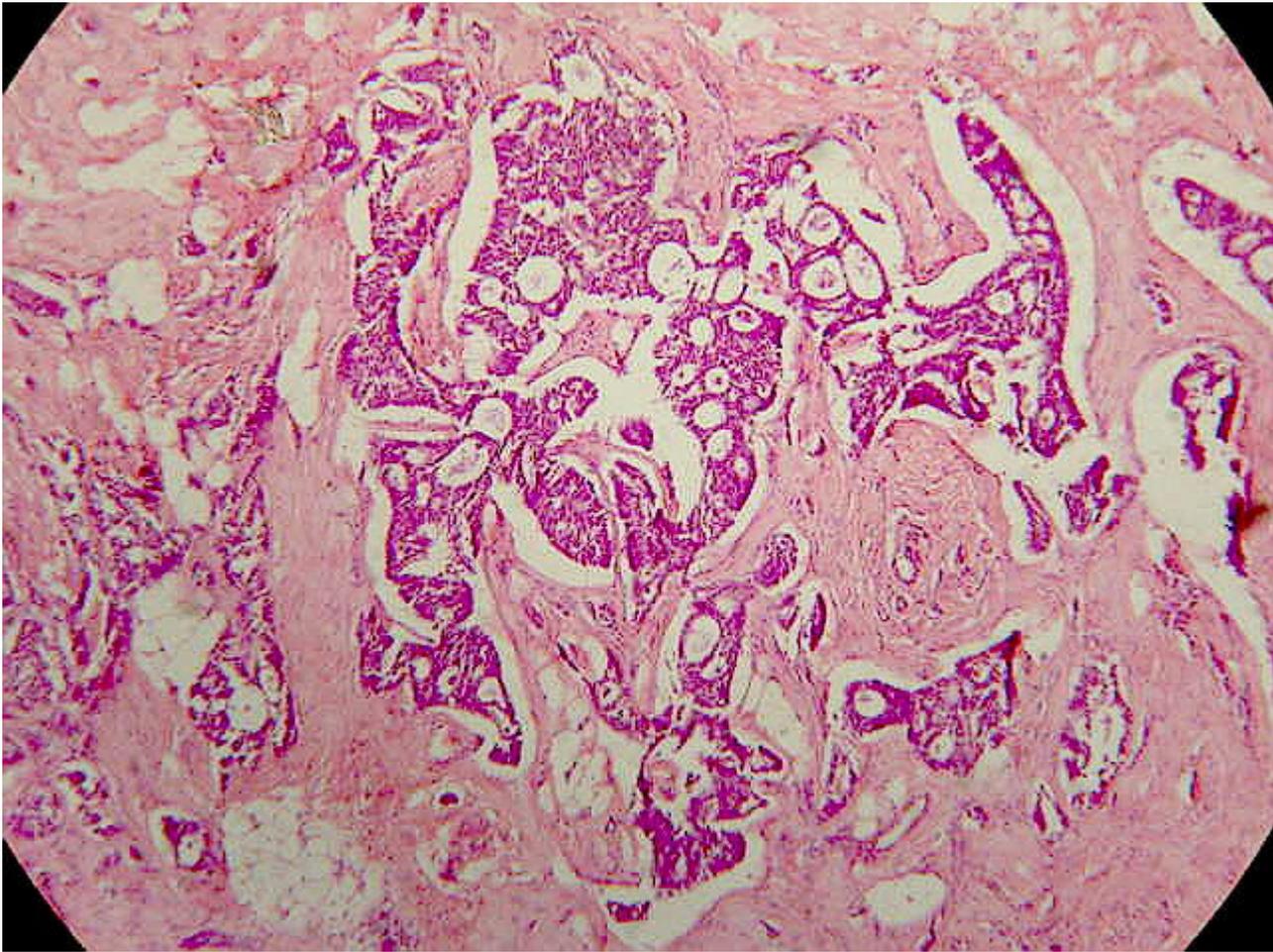


Figura 5 - A mayor aumento la región central del campo anterior donde se destaca el patron cribiforme, en las luces se aprecia material azulado (¿mucoide?), con cuerpos de psamoma en su porción central. HEx10

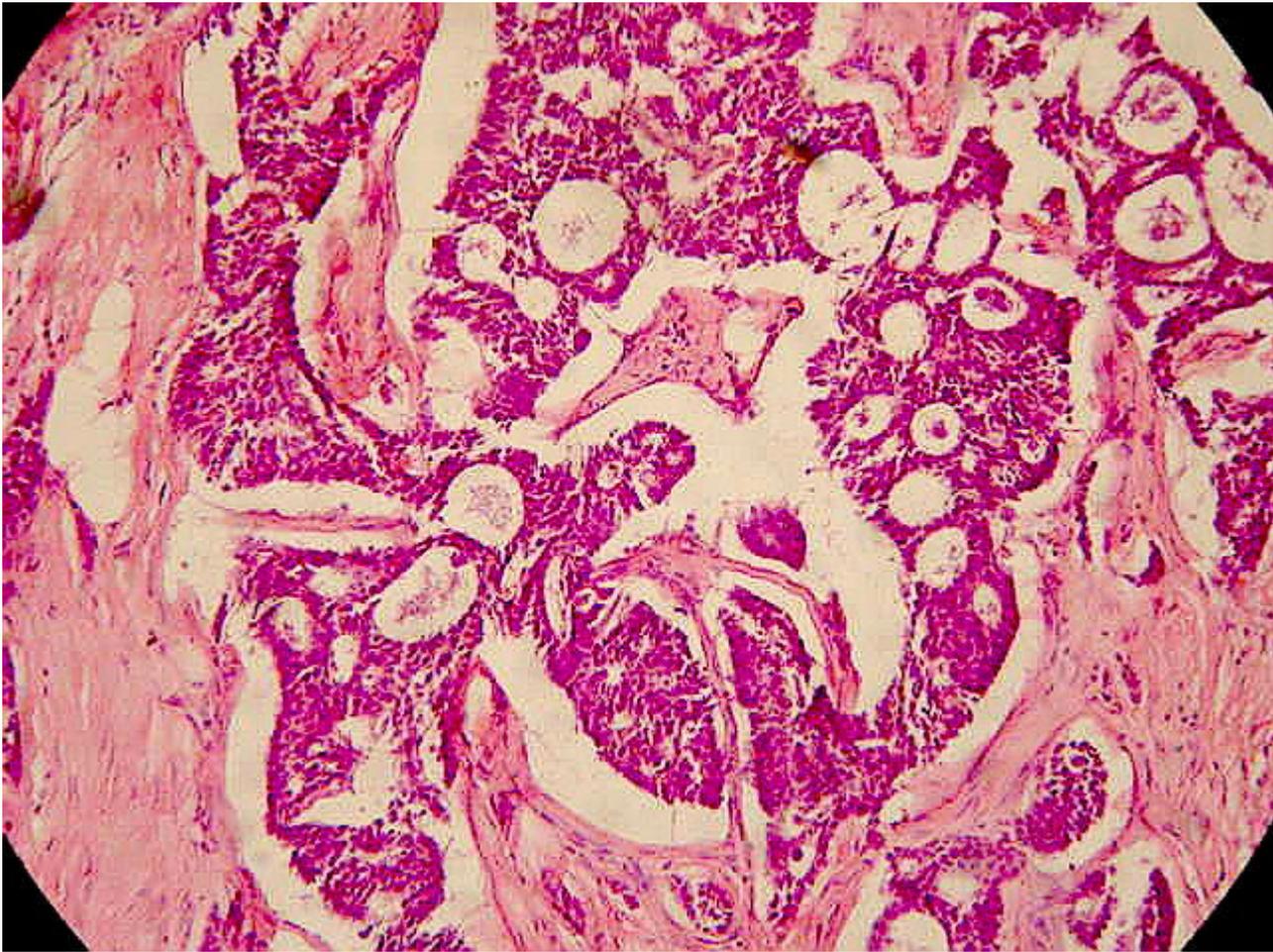


Figura 6 - A mayor aumento el campo anterior para apreciar mejor los detalles. HEX20

Discusión

Menos del 1% de los carcinomas mamarios tienen un patrón adenoideo quístico. A pesar de su rareza, estos tumores han generado considerable interés, quizás como consecuencia de su relativamente favorable pronóstico y semejanza morfológica con los tumores originados en glándulas salivales, pulmón, esófago y otros sitios. El término cilindroma, usado intercambiamente con carcinoma adenoideo quístico, fue propuesto por Billroth, quien concluyó estaba compuesto de cilindros de estroma y células epiteliales. Ewing hizo referencia al carcinoma adenoideo quístico de glándulas salivales, y este término fue aplicado en 1945, a los tumores de la mama por Geschickter, refiriéndose a lesiones que el clasificó como carcinoma adenoideo quístico de células basales. Tres ejemplos de carcinoma adenoideo quísticos fueron citados por Foote y Stewart en 1946. Dos décadas más tarde, Galloway et al. De la Clínica Mayo describió la primera serie de casos y revisó otros 12 previamente reportados. (11)

Hasta 1993 (12) sólo habían sido reportados 100 casos, en la literatura mundial. En una serie de 12 pacientes sólo se habían reportado 14 metástasis (1). El intervalo promedio entre el diagnóstico y la primera recurrencia fue de 7,5 años. En todos los casos se encontraron metástasis pulmonares. Las metástasis a otros sitios son raras, inclusive a ganglios linfáticos. Así, la piedra angular del seguimiento de las pacientes con CAQ debe ser la placa de tórax

Presentación Clínica (Cuadro 1)

El carcinoma adenoideo quístico ocurre en mujeres adultas en una edad de distribución similar a la del carcinoma mamario, con pacientes entre 25 y 80 años. La edad promedio oscila entre 50 a 63 años. Se han encontrado casos aislados en hombres y en niños. (11)

La mama derecha y la izquierda son afectadas por igual. La presentación bilateral no es frecuente; sin embargo, otros tipos histológicos han aparecido en la mama contra lateral. (11).

Típicamente, el CAQ como una masa firme, discreta, y palpable. Aunque pueden desarrollarse calcificaciones en este tumor, es poco frecuente que ocurra, pocos han sido detectados mamográficamente, y en algunos casos los mamogramas han sido reportados como negativos. El dolor reportado en una minoría de casos no se ha podido correlacionar con el hallazgo de invasión perineural, histológicamente. La retracción de la piel, la ulceración, o la piel de naranja ha sido reportada en pacientes con lesiones grandes o superficiales. La descarga por el pezón no se presenta con frecuencia, a pesar del hecho de que el CAD ocurre con una gran frecuencia en localización central o retroareolar.

La mayoría de los pacientes reportan que su tumor había sido detectado poco tiempo antes de que fuera diagnosticado clínicamente, pero los intervalos han sido tan largos como, 9, 10, y 15 años. (11). La duración promedio en una serie fue de 24 meses, y 6 tumores estuvieron presentes por un año o más antes de diagnosticarse.

Hallazgos macroscópicos (Cuadro II)

Desde el punto de vista macroscópico, el tamaño ha variado entre 2mm y 12 cm. La mayoría están entre 1 y 3 cm. Los tumores de bajo grado tienden a ser más pequeños que los de alto grado. El CAD se presenta como un nódulo circunscrito. La aparición de pequeñas áreas quísticas no son infrecuentes especialmente en las lesiones menores de 5 cm. Los tumores mayores pueden tener macroquistes.

Hallazgos microscópicos. A pesar de su engañosa buena delimitación macroscópica, cerca del 50% de los CAD son invasores microscópicamente. Áreas microquísticas, formadas por luces glandulares dilatadas coalescentes, son vistas en el 25% de los tumores. Cuando son lo suficientemente grandes, estos espacios pueden ser apreciados macroscópicamente. La invasión perineural es encontrada en una minoría de los casos. La invasión linfática es extremadamente infrecuente pero ha sido descrita en la periferia de la lesión. Característicamente el CAD consiste en una mezcla de glándulas proliferantes (componente adenoideo) y reduplicación de la membrana basal en forma de cilindros (componente pseudoglandular o cilindromartoso). Estos componentes sólo raramente están distribuidos de manera homogénea en un mismo tumor. Algunas áreas pueden consistir sólo de elementos adenoideos, creando una estrecha semejanza con el carcinoma cribiforme. Abundante componente estromal en otras partes del tumor puede producir un patrón que fácilmente se confunda con el carcinoma escirroso. Como resultado de este tipo de heterogeneidad intratumoral, el CAD puede no ser reconocido en la PAAF, a menos que una muestra característica haya sido obtenida.

Una gran variedad de patrones microscópicos encontrados en el CAD de glándula salival pueden ser también encontrados en los de mama (Cuadro III). Estas configuraciones han sido descritas como cribiforme, sólida, glandular (tubular), reticular (trabecular), y basaloide. Tavassoli y Norris (12), encontraron diferenciación sebácea en el 14% de los casos. Estos autores también encontraron diferenciación adenoescamosa en un número substancial de casos y concluyeron que estos patrones eran evidencia de que algunas de las células que constituían el tumor poseían el potencial para diferenciarse en patrones similares a los tumores de anejos cutáneos. Áreas adenomioepiteliomasas y siringomasas encontradas en algunos casos apoyan el planteamiento anterior.

Ro y colaboradores (13) (Cuadro IV), propusieron que el CAD fuera estratificado en tres grados sobre la base de la proporción del patrón sólido dentro de la lesión:

Grado I: No elementos sólidos

Grado II: Menos del 30 de elementos sólidos

Grado III: Más del 30% sólido

El carcinoma intraductal fue algunas veces una característica prominente, en las lesiones de alto grado, con extensión tanto intralobular como intraductal en el tejido mamario vecino. Tumores constituidos por áreas cribiformes, sólidas y típicamente adenoideas, fueron encontradas en el mismo tumor. Características basaloideas prominentes fueron encontradas en algunos casos. Las lesiones de alto grado no difieren de las de bajo grado en cuanto a, la edad del paciente, lateralidad, evolución anterior al tratamiento, receptores hormonales, o probabilidad de encontrar tumor residual en el espécimen postmastectomía. Ro y colaboradores (13), encontraron que los tumores con un componente sólido (Grado II y III) tenían tendencia a ser mayores que los que no tenían elementos sólidos (Grado I); y que los tumores con elementos sólidos eran los que recurrían con más probabilidad. En su serie, el único paciente que desarrollo metástasis tenía un Grado III.

Diagnóstico Diferencial (Cuadro V)

Algunas formas convencionales de carcinoma mamario pueden ser incorrectamente diagnosticadas como CAQ. En una revisión cerca de la mitad de los casos de CAQ, del Registro de Tumores de Connecticut, fueron erróneamente diagnosticados (11). La mayoría de los casos fue debido a carcinomas ductales con prominente componente cribiforme. También se encontraron dificultades para diferenciar el CAQ del carcinoma papilar y del mucinoso. Estos errores pueden ser evitados si uno se adhiere estrictamente a los criterios diagnósticos de CAQ, y especialmente a los requerimientos con respecto al componente cilindromatoso.

La diferenciación adiposa y la hiperplasia miofibroblástica en el estroma del tumor, representa una variante morfológica extremadamente inusual en esta neoplasia.

La esferulosis colagenosa es un hallazgo microscópico incidental asociada con enfermedad fibroso quística. Sólo en uno de los casos reportados en la literatura, fue lo suficientemente grande como para hacerse palpable (6). Se ve material amorfo, redondo, eosinófilo fibrilar o hialino; aparentemente llenando la luz de los lobulillos mamaros y los conductos pequeños. Las células que lo rodean son elongadas y fusiformes. Inmunohistoquímicamente y al microscopio electrónico se demuestra material similar a la membrana basal dentro de los depósitos, y evidencias de diferenciación mioepitelial en las células que lo rodean. La lesión es más frecuentemente

vista en los casos que la enfermedad fibroso quística se acompaña de hiperplasia ductal y se ha sugerido que este cambio representa una marcada diferenciación mioepitelial dentro de la hiperplasia epitelial (1). Las esférulas contienen elastina, material PAS-positivo y colágeno de tipo IV (11). Esta lesión se diferencia del CAQ porque está confinada a la luz de los acinis y conductos, mientras que en el caso del CAQ el mismo tiene un patrón de crecimiento infiltrante. Además, la esferulosis colagenosa es usualmente un hallazgo incidental de dimensiones microscópicas, mientras que el CAQ es de dimensiones mayores y palpables, desde un punto de vista práctico el potencial peligro de confundir uno con el otro es poco probable. (14-15)

Al examen microscópico el tumor puede ser confundido con carcinoma cribiforme (ya sea in situ o invasor), pero estos dos pueden distinguirse del primero, por la presencia en este último, de dos tipos de células: las células lumbales y las células mioepiteliales. Las tinciones para mucina son también de valor; los grandes espacios quísticos contienen mucina alcian blue positiva-hialuronidasa sensible, la cual no se tiñe con el PAS; Mientras que los pequeños, indistinguibles, verdaderos espacios glandulares, contienen mucina PAS-positiva diastasa-resistente. Estos dos patrones de secreción de mucina son particularmente bien demostrados por la combinación de PAS/Alcian Blue(15). La inmunohistoquímica puede también ser de valor en el diagnóstico diferencial entre el carcinoma adenoideo quístico y el carcinoma ductal infiltrante, los anticuerpos antimembrana basal delimitan los espacios pseudoquísticos y los anticuerpos específicos para células lumbales y mioepiteliales resaltan la población dual (3,14-15). Rosen (11), señala que el componente cilindromatoso debe estar presente en el tumor para considerarlo como CAQ y que para que un tumor sea considerado como carcinoma cribiforme clásico debe estar constituido en más de un 50% por un patrón cribiforme; tumores con menos del 50% con patrón cribiforme pero con áreas de ductal indiferenciado serían denominados carcinoma cribiforme invasor mixto. En nuestra paciente, el material de los pseudoquistes fue alcian-blue positivo mientras que las verdaderas luces glandulares fueron PAS positivas. No se pudo realizar inmunomarcado del tumor. La paciente tenía antecedente de un adenocarcinoma de colon que no había metastazado. Las láminas del tumor fueron revisadas y la variedad histológica del carcinoma de colon era convencional. La paciente fue diagnosticada hace 4 años y no ha presentado recidivas de ninguno de los dos tumores, h sido seguida su evolución por consulta.

CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO : PRESENTACIÓN CLINICA

PREDOMINIO EN EL SEXO FEMENINO

EDAD DE DISTRIBUCION SIMILAR A LA DEL CARCINOMA MAMARIO CONVENCIONAL, RANGO 25-80, MEDIA OSCILA ENTRE 50 -63

PUEDE VERSE EN NIÑOS Y HOMBRES

NO HAY PREDILECCION POR NINGUNA MAMA

RARAMENTE ES BILATERAL

SE PRESENTA COMO UN NÓDULO, FIRME, CON APARENTE CIRCUNSCRIPCIÓN

LA RETRACCIÓN DE LA PIEL, LA PIEL DE NARANJA, O LA ULCERACIÓN, PUEDE VERSE EN ALGUNOS PACIENTES

PUEDE TENER CALCIFICACIONES PERO POCOS HAN SIDO DETECTADOS MAMOGRÁFICAMENTE

EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN ANTERIOR AL DIAGNOSTICO OSCILA ENTRE 1 Y 15 AÑOS, MEDIA = 2 AÑOS

LA MAYORÍA DE LOS CASOS HAN SIDO RECEPTORES HORMONALES NEGATIVOS

Cuadro I -

CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO : ASPECTO MACROSCÓPICO

TAMAÑO VARIABLE: 2MM-12CM, LA MAYORÍA ENTRE 1-3 CM

NÓDULO CIRCUNSCRITO

**PUEDEN TENER MICROQUISTES O MACROQUISTES VISIBLES A LA SIMPLE
INSPECCIÓN**

COLOR VARIABLE DE GRIS A ROSADO

Cuadro II -

CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO : TIPOS HISTOLÓGICOS

ADENOIDEO QUÍSTICO

PSEUDO GLANDULAR O CILINDROMATOSO

CRIBIFORME

TUBULAR (GLANDULAR)

SÓLIDO

RETICULAR (TRABECULAR)

BASALOIDE

LO MÁS CARACTERÍSTICO (11)

COMPONENTE ADENOIDEO+CILINDROMATOSO

POR LO GENERAL VARIOS DE ESTOS TIPOS HISTOLÓGICOS PUEDEN SER VISTOS EN UN MISMO TUMOR

Cuadro III -

**CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO : CLASIFICACIÓN SEGÚN
PROPORCIÓN DEL PATRÓN SÓLIDO**

GRADO I: SIN ELEMENTOS SÓLIDOS

GRADO II: CON MENOS DEL 30% DEL PATRÓN SÓLIDO

GRADO III: CON MÁS DEL 30% DEL PATRÓN SÓLIDO

Cuadro IV -

CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO : DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**ESFERULOSIS COLAGENOSA****CARCINOMA CRIBIFORME****CARCINOMA PAPILAR****CARCINOMA MUCINOSO****CARCINOMA TUBULAR**

Cuadro V -

Conclusiones

Los siguientes hallazgos caracterizan el CAQ:

- 1-Células mioepiteliales basaloides dispuestas en un patrón sólido, tubular o cribiforme.
- 2-Células epiteliales dispuestas alrededor de verdaderos espacios glandulares.
- 3-Seudoquistes revestidos por membrana basal.
- 4-Celularidad bifásica epitelial y mioepitelial, mejor identificada por inmunohistoquímica.

Bibliografía

- 1-Herzberg AJ, Bossen EH, Walter PJ. Adenoid cystic carcinoma of the breast metastatic toto the kidney: a clinically symptomatic lesion requiring surgical management. *Cancer* 1991;68:1015-21.
- 2-Zajicek J. Aspiration biopsy cytology. Part 1. Cytology of supradiaphragmatic organs. Basel: Karger, 1974:181-4
- 3-Sternberg SS, et al. Diagnostic Surgical Pathology. 2nd Edition, 1996 ,(I): 372, 400.
- 4-Clement PB, Young RH, Azzopardi JG. Collagenous spherulosis of the breast. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:411-7.
- 5-Clement PB. Collagenous spherulosis. (letter) *Am J Surg Pathol* 1987;11:907
- 6-Grignon DJ, Ro JY, Mackay BN, Ordoñez NG, Ayala AG. Collagenous spherulosis of the breast: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:386-92.
- 7-Johnson TI, Kini SH. Cytologic features of collagenous spherulosis of the breast. *Diagn Cytopathol* 1991; 7: 417-19.

- 8- Rosai J. The nature of myospherulosis of upper respiratory tract. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 475-81.
- 9- Ferrell LD. Myospherulosis of the breast: diagnosis by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1984; 28:726-8.
- 10-Löwhagen T, Tani EM, Skoog L. Salivary Gland and rare head and neck lesions. In: Bibbo M, ed. *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia: .B Saunders, 1991:632 -4.
- 11 -Rosen PP. Rosen 's Breast Pathology. Lippincott-Raven Editors, Philadelphia, Pennsylvania, 1997, 465-81
- 12-Tavassoli FA, Norris HJ. Mammary adenoid cystic carcinoma with sebaceous differentiation. A morphologic study of the cell types. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:1045-1053.
- 13 -Ro JY, Silva EG, Gallager HS. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1987; 18:1276-1281.
- 14-Stanley MW, Tani EM, Rutquist LE, Skoog L. Adenoid Cystic Carcinoma of the breast. *Cytopathol* 1993; 9:184 -87.
- 15 -Fletcher CDM. *Diagnostic Histopathology of tumors*. Hong Kong. Churchill Livingstone Editor, 1995: (1):676-77.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28