

Neoplasias malignas de anexos cutáneos. Experiencia con 247 casos

Jorge R Fernández Díez*

RESUMEN

Las neoplasias malignas de anexos cutáneos son poco frecuentes; sin embargo, es importante conocerlas porque muchas son de evolución rápida y mortal, pero su diagnóstico puede representar para el patólogo general alto grado de dificultad debido a su gran similitud con su contraparte benigna y también porque el diagnóstico diferencial entre ellas mismas y con algunas neoplasias metastásicas (glándula salival y mama) puede ser problemático. No hay ningún marcador clínico que nos ayude al diagnóstico, aunque generalmente son mayores de 2.5 cm. En la histopatología lo más relevante es la silueta irregular y asimétrica; las células neoplásicas pueden exhibir cambios atípicos leves hasta polimorfismo acentuado; generalmente las mitosis atípicas son escasas (una por campo de 40 X); la necrosis comedónica, invasión neural, vascular y linfática son frecuentes. La inmunohistoquímica es de utilidad sólo en algunos casos. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica amplia, con disección ganglionar regional electiva.

Palabras clave: neoplasias malignas, anexos cutáneos.

ABSTRACT

Malignant cutaneous adnexal neoplasms are rare; however, it is important to know them because some are rapidly progressive and fatal, and their diagnosis is one of the most challenging tasks for the general pathologist due to its great similarity with its benign counterpart and also because the differential diagnosis between themselves and some metastatic tumors (salivary gland and breast) may be problematic. There is no clinical findings that help us to their diagnosis, although they generally are greater than 2.5 cm. Histopathologically, the irregular and asymmetric shape is the most relevant finding; the neoplastic cells may exhibit mild to atypical changes, accentuated polymorphism; generally atypical mitosis are rare (one per field of 40 X); necrosis, lymphatic, vascular and neural invasions are frequent. The IHQ is useful only in some cases. Treatment of choice is wide surgical resection with elective lymph node dissection.

Key words: malignant adnexal neoplasms.

Las neoplasias malignas de anexos cutáneos son poco frecuentes, corresponden a 0.0005% de todas las neoplasias malignas de la piel. Es un grupo heterogéneo que tiene varias limitantes para su diagnóstico, como son: alto grado de dificultad para diferenciarlas de su contraparte benigna y para diferenciarlas entre ellas mismas y de las metástasis: glándula salival, mama, tubo digestivo, ovario, pulmón, riñón, vulva, etc., ya que exhiben un patrón y celularidad semejantes a las

neoplasias malignas de anexos cutáneos. Actualmente la nomenclatura es confusa, probablemente debido a que no siempre hay relación directa entre la morfología de la neoplasia y su comportamiento biológico; hay neoplasias con aspecto morfológico benigno con silueta asimétrica, limítrofe o de bajo grado y resultan ser mortales. Las neoplasias malignas de anexos cutáneos se clasifican con base en su comportamiento biológico como neoplasias de bajo y alto grados y de conducta incierta (Cuadro 1); también se clasifican con base en su diferenciación histológica (Cuadro 2).¹

Por razones obvias, en este artículo, no es posible abarcar con detalle toda la gama de neoplasias malignas de anexos cutáneos, sólo se revisan las más frecuentes, las que tienen mayor grado de dificultad diagnóstica, y se mencionan estrictamente los criterios microscópicos pormenorizados de cada una de las neoplasias y de las técnicas de inmunohistoquímica de apoyo en el diagnóstico.

* Expatólogo de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. Fernández-Díez JR, jorferdiez@yahoo.com.mx
Recibido: noviembre, 2010. Aceptado: enero, 2011.

Este artículo debe citarse como: Fernández-Díez JR. Neoplasias malignas de anexos cutáneos. Experiencia con 247 casos. Patología Rev Latinoam 2011;49(1):11-24.

Cuadro 1. Clasificación de las neoplasias malignas de anexos cutáneos con base en su conducta biológica**Bajo grado**

- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma microquístico
- Carcinoma adenoideo quístico
- Epitelioma ecrino
- Enfermedad de Paget
- Carcinoma pilomatrical

Alto grado

- Porocarcinoma
- Acrospiroma maligno
- Siringoma condroide
- Espiradenoma ecrino
- Cilindroma maligno
- Adenocarcinoma ecrino papilar digital
- Tumor combinado maligno

Conducta incierta

- Carcinoma de conductos
- Carcinoma apocrino
- Siringocistadenoma papilífero
- Carcinoma mucoepidermoide

Fuente: Wick MR, Swanson PE. Cutaneous adnexal tumors: Guide to pathologic diagnosis. Chicago: ASCP Press; 1991.

Cuadro 2. Clasificación de las neoplasias malignas de anexos cutáneos con base en su forma de diferenciación de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud**Tumores con diferenciación ecrina y apocrina**

- Carcinoma tubular
- Carcinoma microquístico anexial
- Porocarcinoma
- Tumor mixto maligno de la piel
- Hidradenocarcinoma
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma papilar digital
- Carcinoma adenoideo quístico
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma exespiradenoma ecrino y cilindroma
- Carcinoma apocrino
- Enfermedad de Paget extramamaria

Tumores con diferenciación folicular

- Carcinoma pilomatrical
- Tumor pilar proliferante
- Carcinoma triquilemico

Tumores con diferenciación sebácea

- Carcinoma sebáceo
- Carcinoma sebáceo rico en células basaloïdes

La mayor parte de las neoplasias malignas de anexos cutáneos no tiene ningún marcador clínico característico que nos lleve a elaborar el diagnóstico correcto, el diagnóstico clínico no puede ir más allá de proponer a la lesión como probable neoplasia maligna de anexos

cutáneos y, por tanto, para llegar al diagnóstico definitivo es indispensable el examen histopatológico. En general, las neoplasias malignas de anexos cutáneos son placas o nódulos cutáneos irregulares, mayores a 2.5 cm, que se ulceran. Las neoplasias malignas de anexos cutáneos de bajo grado no dan metástasis, en cambio, las de alto grado las dan por vía linfática y hemática. Cuando se habla de neoplasias malignas de anexos cutáneos es preferible mencionar diferenciación y no histogénesis.²

Las neoplasias benignas de anexos cutáneos son mucho más frecuentes que las malignas, en una proporción de 25 a 1. Entre los factores de riesgo, las neoplasias malignas de anexos cutáneos no tienen relación con la luz ultravioleta, excepto el carcinoma basocelular que se origina del complejo pilar o de glándulas ecrinas.

En general, los criterios microscópicos diagnósticos de las neoplasias malignas de anexos cutáneos son: silueta irregular o simétrica de bordes irregulares, con nódulos satélites en la vecindad de la neoplasia principal o dominante, las células epiteliales con atipia variable, núcleos pleomórficos, monomórficos, necrosis, comedonecrosis, mitosis atípicas (variable) > 3 con 40 x (Ki67), patrón histológico variable, células aisladas, pequeños nódulos, grandes nódulos, túbulos, glándulas, quistes, con o sin atipia celular, invasión neural y vascular, infiltran la dermis y el tejido celular subcutáneo, el estroma con colágena normal, fibroso, desmoplásico, mixoide, condroide.

Muchas de las neoplasias malignas de anexos cutáneos se originan de neoplasias benignas preexistentes, *de novo* o por influencia genética. Los tricoblastomas tienen mutaciones en el gen PTCH, también se encuentran en el síndrome de Cowden. Las mutaciones en los genes reparadores del ADN ocurren en neoplasias sebáceas que se presentan en el síndrome de Muir-Torre.

Las neoplasias viscerales pueden dar metástasis a la piel, a veces como primera manifestación en 0.7 a 10%, los sitios más comunes de metástasis son la pared abdominal, la pared torácica, la piel cabelluda y el cuello; sus manifestaciones son variadas y no características y en orden de frecuencia en la mujer son: de mama (60-70%), gastrointestinal, de pulmón y de ovario; en el hombre: de pulmón, gastrointestinal, de cabeza y cuello y genitourinario. Desde el punto de vista microscópico, son nódulos multifocales, con necrosis central e invasión vascular.³

En la piel las glándulas ecrinas expresan en la porción secretora citoqueratinas de bajo peso molecular, AME,

ACE y GCDFP15. Las células mioepiteliales exhiben S-100, AME p63 y calponina. Los componentes intraepidérmicos presentan citoqueratinas de alto peso molecular; las células de las glándulas ecrinas expresan receptores de estrógenos y progesterona, en cambio, las apocrinas presentan receptores androgénicos.

Los tumores metastáticos de glándula salival, de mama, gastrointestinal, de pulmón, de riñón, de ovario, etc. son parecidos a las neoplasias malignas de anexos cutáneos con formación de conductos, como el carcinoma anexal microquístico, el hidradenocarcinoma, el adenocarcinoma ecrino y apocrino, etc.; los receptores de estrógeno y progesterona son positivos en mama, y también en glándulas cutáneas benignas y en neoplasias malignas de anexos cutáneos; la CK7 es positiva en neoplasias malignas de anexos cutáneos y en neoplasias metastásicas a la piel; ACE y AME marcan las células de los conductos de las neoplasias malignas de anexos cutáneos y el carcinoma renal es positivo a AME. El ACE es más recomendado que el AME en estructuras ductales. Las neoplasias del tubo digestivo son CK20+ y CK7-, CDX-2 es específico para tubo digestivo y ovario. El adenocarcinoma pulmonar es CK7+ y CK20- y el carcinoma de tiroides, TTF-1+. La CK 5/6 se expresa en neoplasias malignas de anexos cutáneos intensamente y en forma focal y débil en carcinoma de pulmón y de mama. La podoplanina (D2-40) es positiva en las neoplasias malignas de anexos cutáneos. El p63 es positivo en 25% de las neoplasias malignas de anexos cutáneos, en las células basales epidérmicas y glandulares. Las neoplasias malignas mucinosas de la piel expresan CK7, las metastásicas son CK7-. Las neoplasias malignas de anexos cutáneos con diferenciación sebácea son AME+ y adipofilina+. El carcinoma renal es RCC-Ma+.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisó el archivo de patología quirúrgica del Departamento de Patología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, de 1985 a 2002; los criterios de inclusión fueron los casos diagnosticados como neoplasia maligna de anexos cutáneos, que tuvieran un expediente completo, laminillas de buena calidad y bloques de parafina. Se estudiaron todas con hematoxilina y eosina (H-E), tricrómico de Masson, PAS, mucicarmín; los estudios de inmunohistoquímica se realizaron en algunos casos que presentaron dificultad en el diagnóstico (ver el

texto correspondiente a cada grupo), se excluyeron los que no cumplieron con los requisitos. Sólo se incluyeron 247 casos de neoplasias malignas de anexos cutáneos (Cuadros 1 y 3).

En el lapso de 17 años se encontraron 247 casos de neoplasias malignas de anexos cutáneos (Cuadro 4). A continuación se describen las neoplasias más frecuentes.

Porocarcinoma (poroma maligno), 38 casos

Es una neoplasia de alto grado, la más frecuente de las neoplasias malignas ecrinas de anexos cutáneos; cerca de 50% se origina *de novo*, o de un poroma preexistente de muchos años de evolución; afecta a mujeres mayores de 60 años de edad (12-91 años), se localizan predominantemente en las extremidades inferiores (50%), en el tronco (24%), la cabeza y el cuello (18%); generalmente son placas planas, verrugosas o polipoides de 2 a 10 cm (Figura 1); su crecimiento es lento, da metástasis a la piel en forma de satelitosis y a órganos internos.^{4,5}

Patología: el porocarcinoma exhibe dos patrones: el intraepidérmico y el dérmico. En el porocarcinoma intraepidérmico,⁶ a bajo aumento, puede observarse la silueta con crecimiento horizontal, como placa seudoacantótica de límites poco precisos o verrugosa; la celularidad es variable, desde poca atipia hasta la anaplasia acentuada, alternando con epidermis normal, en forma de mosaico. Las células pueden ser basaloïdes del acrosiringio, cúbicas, claras, en grupos o aisladas; hay pocas mitosis atípicas (porocarcinoma intraepitelial *in situ*, hidroacantoma simple maligno, neoplasia intraepitelial de Borst Jadassohn maligno) [Figura 2].

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el epiteloma intraepitelial de Bosrt Jadassohn benigno, la queratosis seborreica, el melanoma tipo pagetoide o de diseminación superficial, la enfermedad de Paget extramamaria, la enfermedad de Bowen, la metástasis epidermotrópica de neoplasia maligna de anexos cutáneos.⁶

Inmunohistoquímica: citoqueratinas de bajo peso molecular +, citoqueratinas de alto peso molecular -, AME +, ACE +.

El pronóstico del poroma intraepitelial es muy bueno: a cinco años es del 100%.

El tratamiento de elección es la cirugía conservadora.

El porocarcinoma dérmico se caracteriza por su silueta irregular asimétrica, mal limitada y pequeños nódulos en la vecindad del tumor principal; puede ser sólido o par-

Cuadro 3. Marcadores de inmunohistoquímica más utilizados en las neoplasias malignas de anexos cutáneos*

	<i>Podoplanina D2-40</i>	<i>GCDFP15</i>	<i>Adipofilina</i>	<i>CK20</i>	<i>CK7</i>	<i>AE13-AE14</i>	<i>RCC-ma</i>	<i>S-100</i>
<i>Inmunohistoquímica</i>								
Porocarcinoma:								
intraepidérmico	+	-	-	-	-	-	-	-
o dérmico								
Hidradenoma nodular	-	-	-	-	-	-	-	-
maligno								
Siringoma condroide	-	-	-	-	+	-	-	+
maligno								
Enfermedad de Paget	-	+	-	-	+	-	-	-
extramamaria								
Carcinoma sebáceo	-	-	+	-	-	-	-	-
Carcinoma ecrino	-	-	-	-	-	+ diferenciación	-	-
microquístico						pilar		
Carcinoma mucinoso	-	+	-	-	+	-	-	-
de la piel								
Metástasis:								
renal								
tubo digestivo								
mama	+			+	-			+

* Todas son positivas para citoqueratinas de bajo peso molecular, p63, AME y ACE.

Cuadro 4. Neoplasias malignas de anexos de la piel. Serie del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Casuística de 17 años

<i>Tipo de neoplasia</i>	<i>Núm. de casos</i>
Siringocistadenocarcinoma papilífero apocrino	1
Carcinoma mucoepidermoide	1
Carcinoma siringoide ecrino	2
Siringocarcinoma papilar digital	2
Carcinoma apocrino	2
Tricoepitelioma maligno	2
Tricoleloma maligno	2
Carcinoma microquístico	3
Cilindroma maligno	3
Carcinoma adenoideo quístico	3
Pilomatrizoma maligno	3
Espiradenoma maligno	7
Carcinoma de conductos	8
Carcinoma mucinoso	8
Siringoma condroide	9
Enfermedad de Paget extramamaria	9
Hidradenocarcinoma de células claras	12
Quiste pilar proliferante	26
Porocarcinoma	38
Carcinoma sebáceo de la piel (se excluyeron 86 casos oculares)	106
Total	247

cialmente quístico (Figura 3), el crecimiento es vertical, siempre en contacto con la epidermis. Las células exhiben desde atipias leves hasta pleomorfismo acentuado; las células se disponen en nidos, cordones, grandes mosaicos, con formación de ductos-túbulos, las células son monótonas, basaloides, pequeñas y redondas con escaso citoplasma tipo poral, células claras, grandes escamoides, poligonales, con atipias nucleares hasta pleomorfismo acentuado, hay queratinización focal. Las mitosis atípicas son más de 3



Figura 1. Porocarcinoma que invade el tejido celular subcutáneo; tumor blanquecino, límites precisos, zonas de necrosis. Las figuras de este artículo aparecen a color en el anexo 2 de este número.

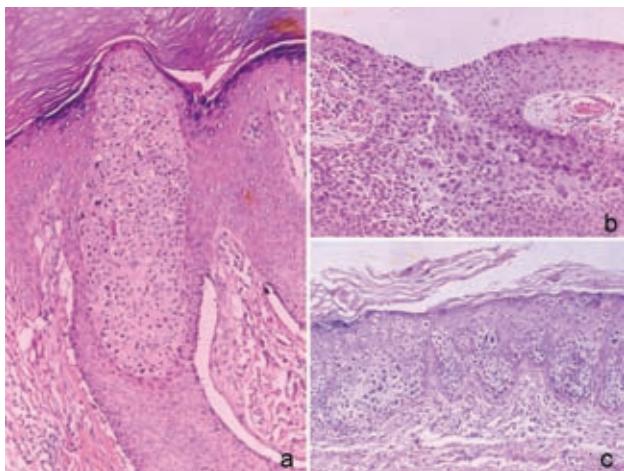


Figura 2. Porocarcinoma. **a)** Neoplasia intraepitelial “acrosiringio”, con pleomorfismo nuclear acentuado. **b)** Neoplasia intraepitelial e invasión a la dermis. **c)** Neoplasia intraepitelial de células claras con pleomorfismo nuclear; se puede confundir con melanoma bowenoide, enfermedad de Paget y enfermedad de Bowen.

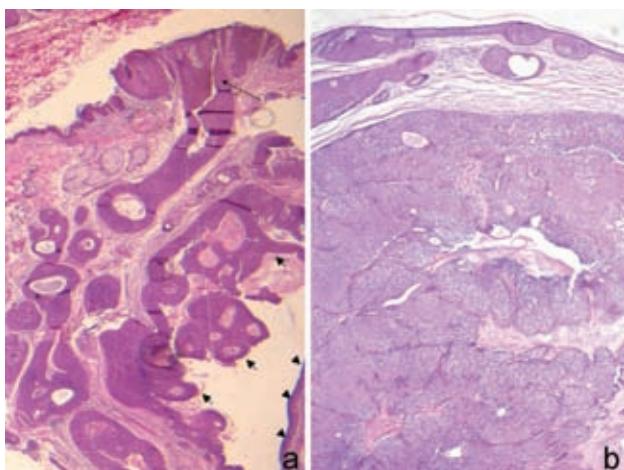


Figura 3. Porocarcinoma. **a)** Panorámica, silueta irregular, contacto con la epidermis (flecha), hay cordones gruesos de células neoplásicas y zonas quísticas (cabeza de la flecha). **b)** Neoplasia intraepitelial y dérmica sólida.

por campo de 40x y las áreas de necrosis son variables; en la vecindad hay proliferación vascular y la colágena es densa y eosinofílica. Hay invasión vascular y neural.^{7,8}

El diagnóstico diferencial se hace con el acrospiroma maligno, el carcinoma basocelular nodular o quístico y con otras neoplasias malignas de anexos cutáneos.

Inmunohistoquímica: citoqueratina de bajo peso molecular, AME+, ACE+, p53+, S-100+ focal (mioepiteliales) [Cuadro 3]. Generalmente no se necesita la inmunohis-

toquímica para el diagnóstico, los datos histológicos son suficientes para integrar el diagnóstico definitivo.^{9,10}

El pronóstico es malo con supervivencia a cinco años de 65%, en 17% de los casos hay recurrencia y da metástasis en 19% a la piel, los ganglios linfáticos, el pulmón, el hígado, el sistema nervioso central y el hueso.⁷

El tratamiento es quirúrgico amplio con disección ganglionar regional selectiva.

Hidradenoma nodular maligno (acrospiroma maligno, hidradenocarcinoma nodular de células claras, hidradenoma nodular maligno de células claras), 12 casos
Es una neoplasia maligna de anexos cutáneos poco frecuente, es de alto grado; afecta por igual a hombres y mujeres, entre 30 y 50 años de edad (niños). Puede evolucionar en una neoplasia benigna o *de novo*, de los conductos y parte secretora de las glándulas ecrinas o apocrinas.¹¹

Desde el punto de vista clínico, se presenta, en orden de frecuencia, en la cara, las extremidades inferiores, la piel cabelluda, el tórax y el cuello. Constituyen un nódulo firme mayor de 3 cm, fijo a tejido circundante, rojizo-rosado, mal limitado, que puede ulcerarse.^{12,13}

Patología: es una neoplasia que puede ser sólida, sólida y quística o quística, en proporciones variables (Figura 4), la silueta es irregular y asimétrica con invasión a estructuras vecinas, sin conexión con la epidermis, expansiva, con nidos, trabéculas y cordones en la vecindad de la neoplasia principal. En la pared del quiste o en el interior hay mosaicos sólidos con formación de papillas, conductos y glándulas; la celularidad puede ser monótona o mixta de

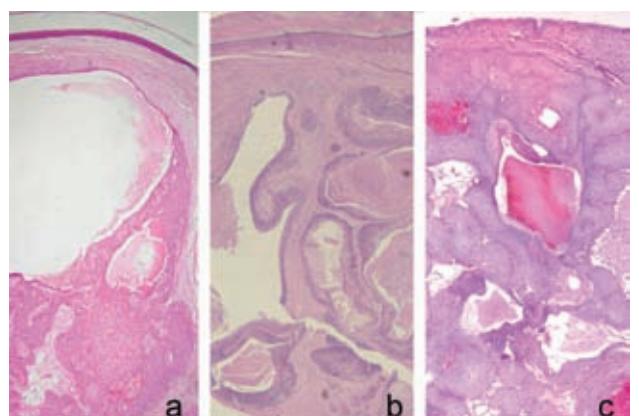


Figura 4. Hidradenocarcinoma. **a)** Panorámica, neoplasia sin contacto con la epidermis, silueta asimétrica, quística y con zonas sólidas irregulares. **b)** Quístico con necrosis central. **c)** Proporción similar entre componentes sólido y quístico.

células claras (PAS diastasa lábil), poligonales eosinófilas, basaloïdes, fusiformes (mioepiteliales). Las células pueden exhibir atipia mínima hasta la anaplasia (Figura 5). Hay mitosis atípicas, 5 en 10 campos de 40x y se hacen más evidentes con Ki67. La necrosis se observa en proporciones variables. El estroma fibrovascular es más hialino y compacto en la vecindad de la neoplasia. Hay invasión vascular y neural. Puede originarse de un hidradenoma benigno y ocasionalmente ver partes benignas.^{14,15}

El diagnóstico diferencial debe hacerse siempre entre benigno vs maligno, con metástasis de riñón, de pulmón, carcinoma epidermoide de células claras de múltiples sitios, melanoma de células claras, de hígado, Mülleriano, etc.¹⁵

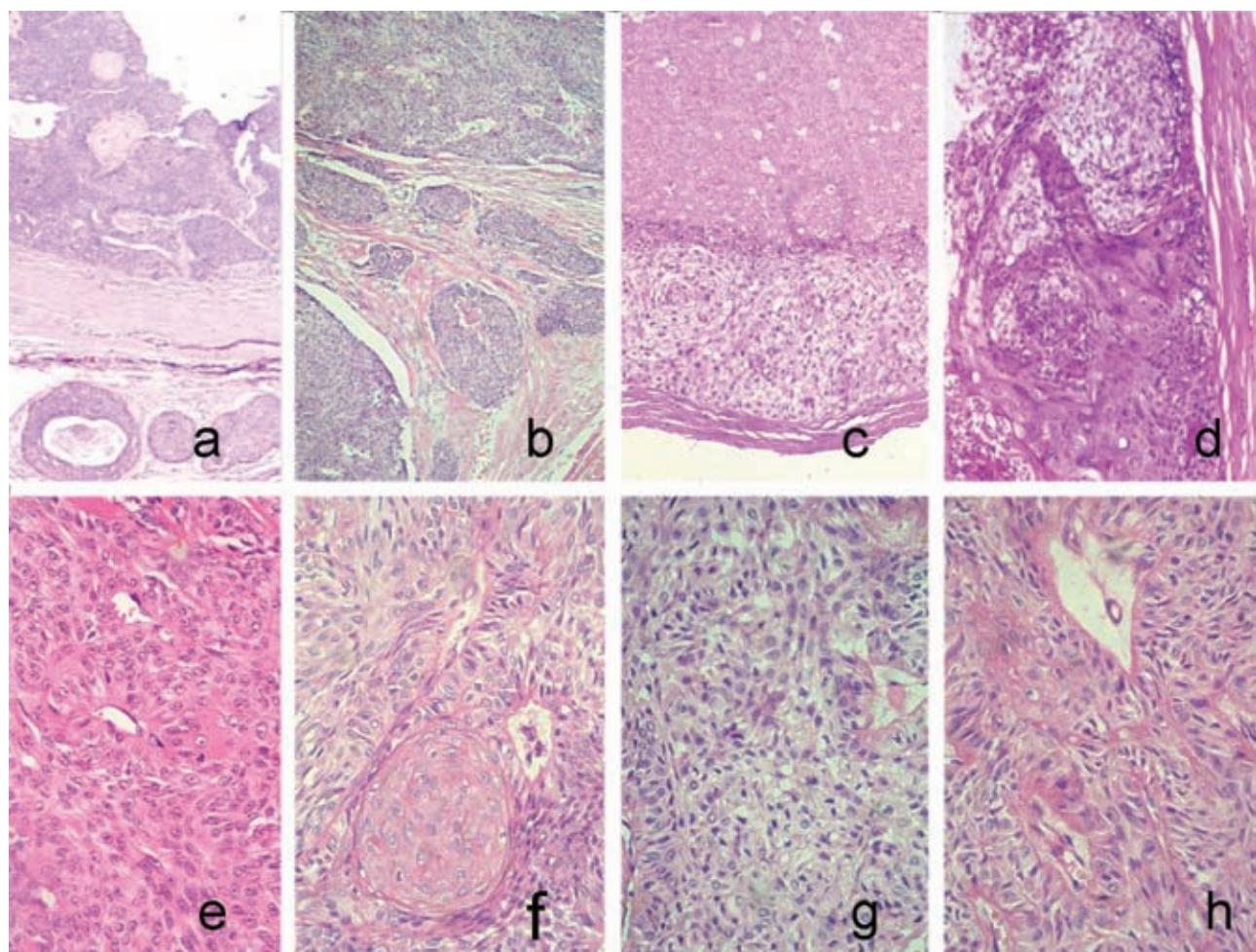


Figura 5. Hidradenocarcinoma. **a)** Panorámica donde la pared del quiste principal (mitad superior) es irregular y distante a la misma hay nódulos satélites (mitad inferior). **b)** Porción sólida con múltiples nódulos satélites. **c)** Pared del quiste con células claras y pleomorfismo acentuado. **d)** Pared del quiste con células claras y metaplasia escamosa con pleomorfismo celular acentuado. **e)** Células epiteloides con formación de túbulos. **f)** Metaplasia escamosa. **g)** Células claras con pleomorfismo nuclear. **h)** Células fusiformes, epiteloides, estructuras tubulares y pleomorfismo celular.

Inmunohistoquímica: CK AE1/3+, CK 5/6+, CAM 5.2+, Ki67+, p63+, receptores estrogénicos, ACE+, AME+ decora los bordes de las luces túbulo-glandulares, GCDFP-15, S-100.^{16,17}

El pronóstico a cinco años es de 65%. Es agresivo, recurre en 50% de los casos y da metástasis en 60% a los ganglios linfáticos, el pulmón y el hueso. El tratamiento es quirúrgico conservador amplio.^{18,19}

Tumor mixto maligno primario de la piel (siringoma condroide maligno, tumor mixto ecrino maligno), nueve casos
Es una neoplasia maligna de anexos cutáneos de alto grado, poco frecuente, la relación hombre:mujer es de 4:1, afecta

a adultos mayores de 45 años; se localizan en la cabeza y el cuello y en la zona acral de las extremidades. Es un tumor sólido, firme, mal limitado, mayor de 3 cm, doloroso, de crecimiento rápido, se ulcerá frecuentemente (Figura 6).^{20,21}

Patología: es una neoplasia constituida en parte por epitelio y en parte por estroma. La silueta es irregular, asimétrica, mal limitada, lobulada, sólida, forma cordones y nidos tipo “mórrula”, con estructuras túbulo-alveolar y quistes pequeños. Las células son variables, cúbicas, poligonales, escafoides, claras, eosinófilos (mioides), basaloïdes, fusiformes, con poca atipia o acentuado pleomorfismo (Figura 7). Mitosis atípicas escasas 3 en 10 campos 40x (Ki67) [Figura 8].²²⁻²⁴

El estroma puede ser mixoide, condroide, hialino, con focos de metaplasia ósea (Figura 7). La invasión neural y vascular es frecuente y se observa en las etapas incipientes en varios puntos de la neoplasia.²⁵

El diagnóstico diferencial se hace entre neoplasia benigna vs maligna, el mioepitelioma maligno, los carcinomas de las glándulas salivales, el mülleriano, de la glándula mamaria y el condrosarcoma mixoide extraesquelético.²⁶

Da metástasis a la piel, los ganglios linfáticos y las vísceras. Su pronóstico es malo a corto plazo.²⁷⁻²⁹

Inmunohistoquímica: S-100+, citoqueratinas de bajo peso molecular CK 5/6, EMA+, ACE+, vimentina + en células fusiformes, p63 (Cuadro 3).³⁰

Enfermedad de Paget extramamaria acantolítica, nueve casos

La enfermedad de Paget extramamaria acantolítica es una neoplasia poco frecuente y aún más la variedad

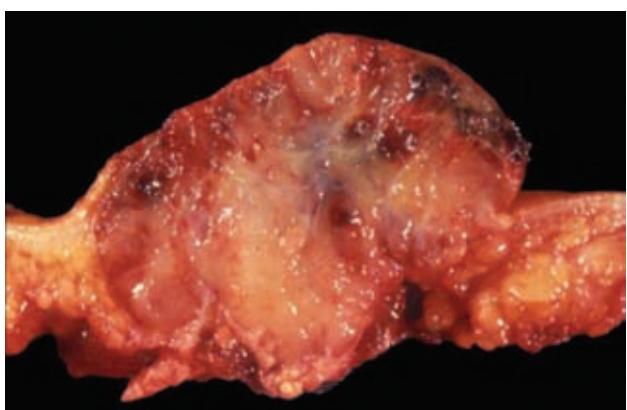


Figura 6. Tumor mixto maligno. Neoplasia mal limitada que invade hasta el tejido celular subcutáneo; tiene zonas hemorrágicas, necróticas y mucoides.

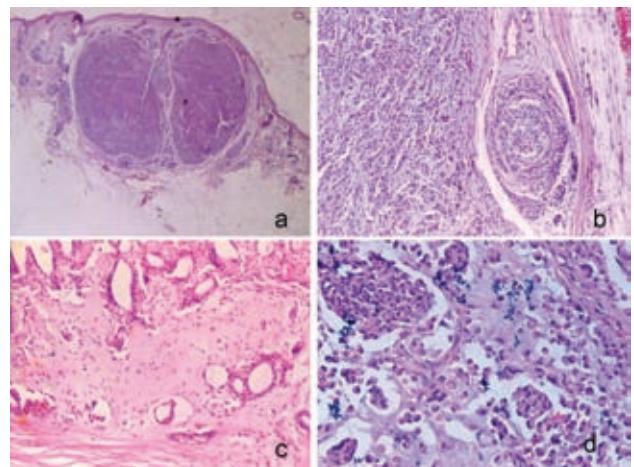


Figura 7. Tumor mixto maligno. **a)** Panorámica, silueta irregular, en la parte inferior de la neoplasia hay numerosos nódulos pequeños “invasión dérmica” y tronco nervioso. **b)** Detalle sobre la invasión del nervio. **c)** Se observan glándulas y túbulos en una matriz condroide. **d)** Células cúbicas pequeñas aisladas o en “mórrula”, citoplasma eosinófilo “rabdoide”, que corresponden a células mioepiteliales.

acantolítica, se origina de las glándulas apocrinas o de queratinocitos germinales, tronculares “totipotenciales” de las glándulas apocrinas.^{31,32} La enfermedad de Paget extramamaria acantolítica puede ser primaria o secundaria, sincrónica o asincrónica con cáncer adyacente (carcinoma ductal infiltrante y carcinoma *in situ* en 40% y en 10% no se demuestra neoplasia). Afecta a mujeres mayores de 50 años de edad.³³ Su localización es el pubis, la vulva, el pene, el escroto y el área perianal, se manifiesta como leucoplaquia, mácula o placa eritematosa, descamativa con erosión superficial, mal limitada de 3 a 8 cm, ocasionalmente pruriginosa y con dolor local, de crecimiento lento, de uno a cuatro años (Figura 9 y Cuadro 5).

Patología: a bajo aumento se observa la neoplasia intraepitelial mal limitada, las células se disponen en grupo o aisladas, grandes, de citoplasma claro (PAS+, mucicármín), los núcleos son grandes, pleomórficos e hiperchromáticos y核úloides grandes; la enfermedad de Paget extramamaria variedad acantolítica exhibe grietas que separan las células neoplásicas del epitelio normal en la base “tipo pénfigo” y en niveles superiores;^{34,35} las células neoplásicas presentan los mismos cambios y alternan con zonas no acantolíticas clásicas (Figura 10). En el seno de la dermis se puede encontrar neoplasia en los conductos apocrinos y cambios inflamatorios en la vecindad de la neoplasia.

Inmunohistoquímica: en la enfermedad de Paget extramamaria acantolítica primaria la citoqueratina 7 es positiva,

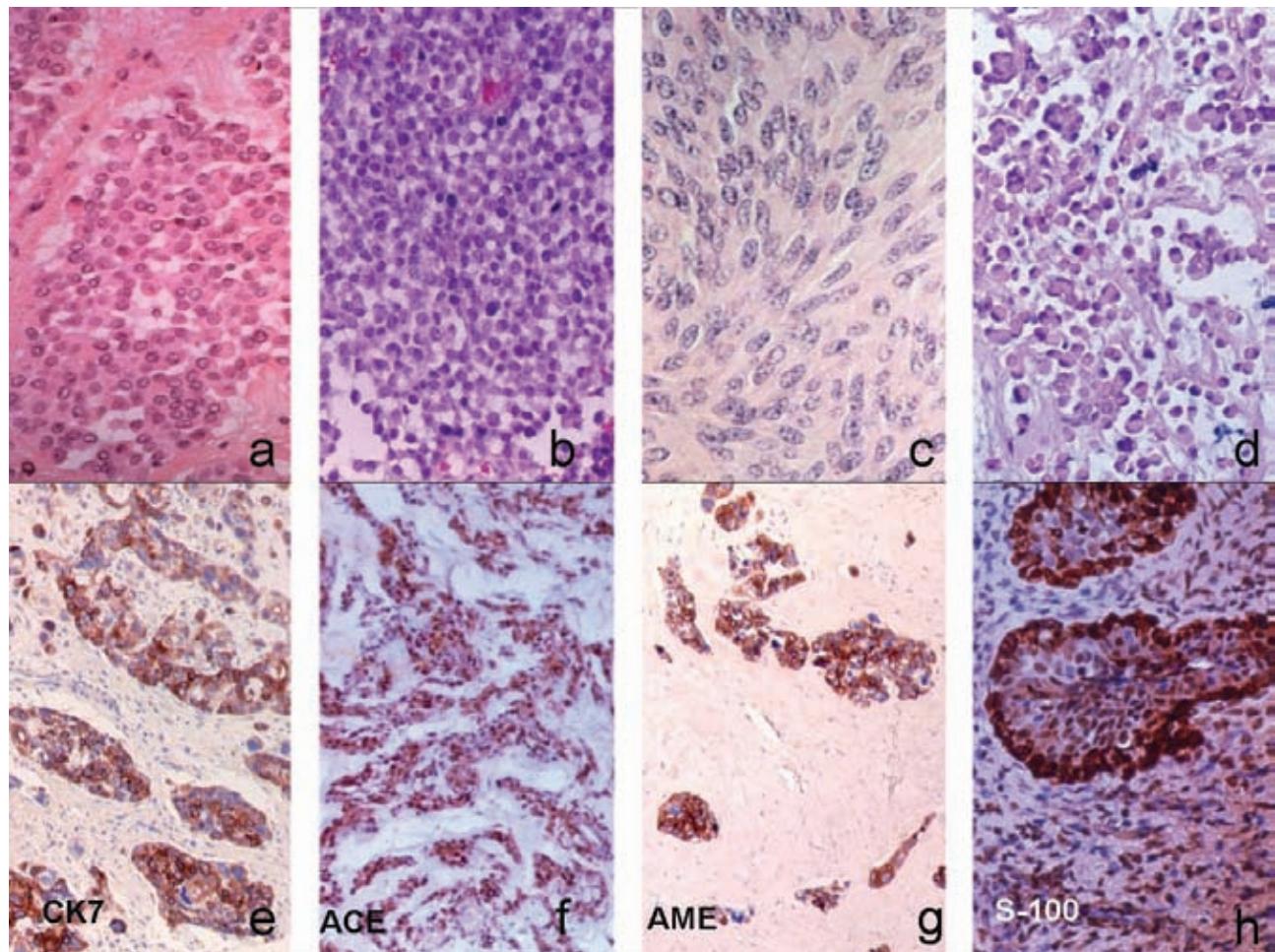


Figura 8. Tumor mixto maligno. **a)** Células cúbicas con citoplasma eosinófilo. **b)** Células pequeñas, basófilas sin ninguna estructura. **c)** Células fusiformes en estroma fibroso. **d)** Células aisladas o en grupo, citoplasma eosinófilo "rhabdoide", mioepiteliales. **e)** Estructuras sólidas y tubulares; citoqueratina de bajo peso molecular (CK7) +. **f)** Estructuras glandulares, antígeno carcinoembionario +. **g)** Nódulos antígeno de membrana epitelial +. **h)** Células mioepiteliales que forman mórulas, proteína S-100 +.

Cuadro 5. Casos de enfermedad de Paget extramamaria acantolítica

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Edad, años	54	61	69	72	63	49	56	67	52
Sexo	F	F	F	M	F	F	M	F	F
Topografía	Pubis	Vulva	Pubis	Pubis	Perianal	Pubis	Vulva	Escroto	Perineo
Evolución, años	2	3	1	2	1	4	2	1	1
Diagnóstico clínico*	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Síntomas	Prurito	-	Prurito	Dolor, prurito	Prurito	Prurito	Dolor	Prurito, pigmento	-
Dx biopsia**	No	No	No	No	No	+	+	No	No
Ca adyacente	-	+	-	-	+	-	+	-	-
Metástasis	No	No	No	No	No	No	No	No	No

* Eczema 5, psoriasis 1, tiña 1, leucoplaquia 1, melanoma 1.

** Pénfigo vulgar 4, carcinoma *in situ* acantolítico 2, sin diagnóstico 3.

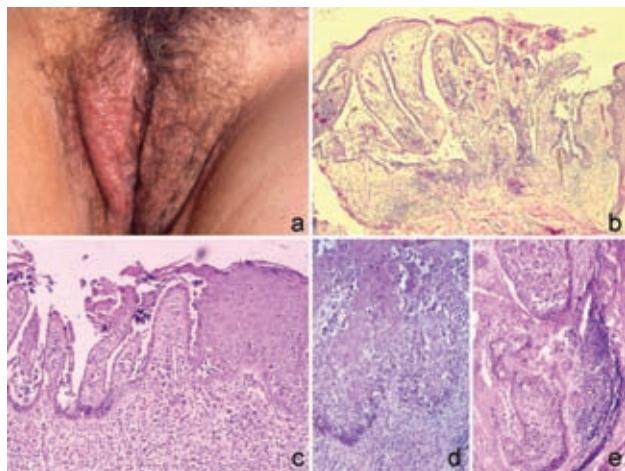


Figura 9. Enfermedad de Paget extramamaria. **a)** Vulva, placa eritematosa infiltrada de seis años evolución. **b)** Panorámica, silueta irregular con grietas acantolíticas y aspecto verrugoso. **c)** Parte izquierda del epitelio que exhibe acantólisis y la derecha, fenómeno pagetoide. **d)** Epitelio engrosado con abundantes células con citoplasma claro. **e)** Nódulos de células neoplásicas en la dermis.

al igual que ACE, AME, GCDEP15, los receptores de estrógenos son positivos en 50%.

En la enfermedad de Paget extramamaria acantolítica secundaria la citoqueratina 7 es positiva, la citoqueratina 20+, GCDEP15 +/- y la uroplaquina III +.

El diagnóstico diferencial clínico se hace con eccemas, moniliasis, psoriasis invertida y, microscópicamente, con melanoma de diseminación superficial, carcinoma intraepitelial atípico (enfermedad de Bowen), neoplasia maligna de anexos cutáneos con fenómeno de Paget y penfigo vulgar.³⁶⁻³⁹

El pronóstico de la enfermedad de Paget extramamaria acantolítica primaria es excelente y el de la secundaria es malo en 50% de los casos.

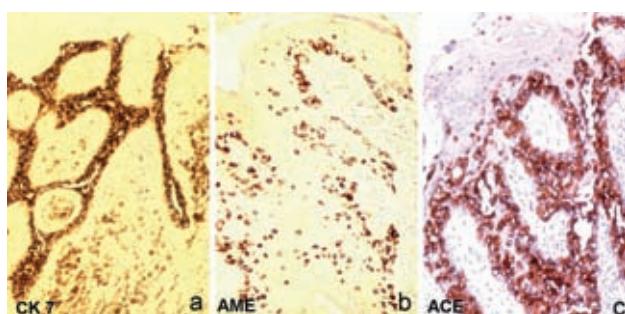


Figura 10. Enfermedad de Paget extramamaria. **a)** Zona de acantólisis, células neoplásicas positivas a queratina de bajo peso CH7+. **b)** Células neoplásicas positivas, antígeno membrana epitelial AME+. **c)** Zona de acantólisis, las células son positivas, ACE+.

Carcinoma sebáceo, 106 casos

El carcinoma sebáceo es una de las cuatro neoplasias más agresivas de la piel; hay dos tipos de carcinoma sebáceo: el ocular (83 casos) y el extraocular (106 casos). Es más frecuente en hombres que en mujeres (3:1), la edad promedio de presentación es de 63 años (50 a 85 años); los sitios de predilección son, en orden de frecuencia, la cabeza y el cuello (40%), la espalda (20%), el tórax (15%), los glúteos y las extremidades inferiores (25%). El carcinoma sebáceo de la cara es el ocular, en los párpados es más frecuente y más agresivo (Figura 11, por el momento no los analizaré). El carcinoma sebáceo extraocular es de crecimiento rápido; en semanas o meses puede llegar a medir 3 a 9 cm. Desde el punto de vista clínico se presenta como placa ulcerada o tumor lobulado, amarillo nacarado, firme, sangra fácilmente, mal limitado. Da metástasis por vía sanguínea y linfática. Se asocia con el síndrome de Muir-Torre, el adenoma sebáceo, el sebaceoma y el epiteloma sebáceo.⁴⁰⁻⁴³

Patología: la silueta del carcinoma sebáceo es irregular y asimétrica, lobular o difusa en la dermis y el tejido adiposo, invade la epidermis con “patrón pagetoide”. El carcinoma sebáceo se divide en de bajo grado y de alto grado. El carcinoma sebáceo de bajo grado se dispone en nódulos confluentes, más o menos bien limitados, las células se ca-



Figura 11. Carcinoma sebáceo. **a)** Tumor retroauricular con hemorragia y necrosis, base infiltrante. **b)** Tumor sésil blanco-amarillento, mal limitado con zonas de necrosis. **c)** Neoplasia lobulada del párpado inferior, perlada, ulcerada, bien limitada, con zonas de necrosis. **d)** Tumor sésil seudoquístico por necrosis y hemorragia.

racterizan por citoplasma claro “sebáceo” multivacuolado, los núcleos son redondos con cromatina fina y nucléolo pequeño basófilo, exhiben poco pleomorfismo, alternan o están entremezcladas células basaloides germinativas sebáceas basófilas con escaso citoplasma, monótonas y escasas. El estroma es desmoplásico. La silueta del carcinoma sebáceo de alto grado es totalmente irregular, mal limitada, infiltrante, son nidos, cordones, células aisladas el estroma es desmoplásico, las células presentan acentuado pleomorfismo nuclear, escaso citoplasma vacuolado con nucléolo grande eosinófilo, alternando con células poligonales eosinófilas “epiteliodes” con o sin disqueratosis o formación de perlas cónicas, indiferenciadas, células pequeñas tipo endocrino, células fusiformes, células basaloides germinativas sebáceas con pleomorfismo variable. Las mitosis atípicas son abundantes >4 (40x) Ki67; en el centro de los nódulos epiteliales hay comedonecrosis en 90%. Hay invasión a los tejidos vecinos, a los nervios, los vasos sanguíneos y linfáticos. El carcinoma sebáceo puede tener una o varias líneas de diferenciación y su proporción es variable de caso a caso: escamosa, basaloides, sarcomatoide, indiferenciada, neuroendocrina. A la combinación de las presentaciones basaloides-escamosa se le denomina carcinoma metatípico, lo que dificulta y distrae considerablemente su diagnóstico (Figura 12).^{44,45}

La inmunohistoquímica en el carcinoma sebáceo generalmente no es indispensable, puede hacerse el diagnóstico con H-E, pero los reactantes que decoran las células neoplásicas son: AME, CAM 5.2, ACE, p53, c-erB-2, HER-2 y receptores de andrógenos. Rojo oleoso y sudan IV son positivos.⁴⁶⁻⁴⁹

El diagnóstico diferencial del carcinoma sebáceo debe hacerse con el carcinoma basocelular, el carcinoma escamoso, el carcinoma indiferenciado y el carcinoma metastásico epidermotrópico.

El tratamiento es quirúrgico y agresivo con disección de ganglios regionales, la quimioterapia y la radioterapia son poco efectivas.

El pronóstico es malo; 70% de los enfermos muere antes de cinco años.

Carcinoma ecrino microquístico (carcinoma esclerosante de conductos, carcinoma siringoide, siringocarcinoma anaplásico, epiteloma ecrino), tres casos

Es una neoplasia maligna de anexos cutáneos poco frecuente, de bajo grado, la edad de presentación es a los 40 años (10 a 90 años), predomina en hombres (3:1), los sitios

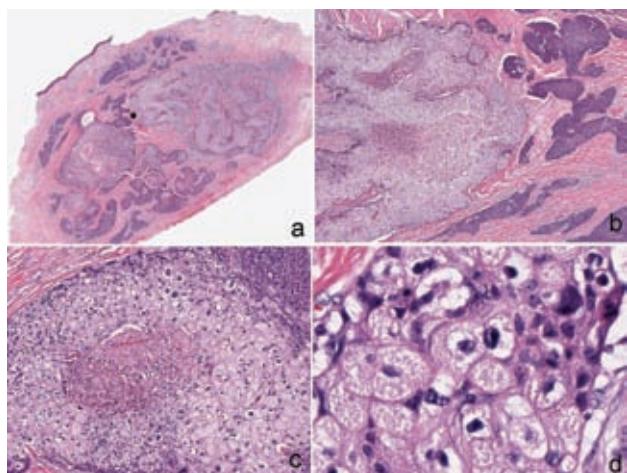


Figura 12. Carcinoma sebáceo. **a)** Panorámica, silueta irregular, multinodular, hay dos poblaciones celulares, claras “sebaceas” y basófilas “basaloideas”. **b)** Nódulos de células claras con comedonecrosis, alternando con células basaloides. **c)** Detalle de células sebáceas con pleomorfismo nuclear y comedonecrosis de “alto grado”, en el ángulo superior derecho son células basaloides. **d)** Detalle de células sebáceas con citoplasma abundante, vacuolado “típico”, pleomorfismo nuclear de “alto grado”.

de presentación son la cabeza y el cuello, con predilección en la cara, el labio superior y el surco naso-oral (85%). Son placas o nódulos de crecimiento muy lento (años), son asintomáticos o dan la sensación de restiramiento de la piel, miden 3 a 18 cm, tienen límites poco precisos, son del color de la piel (Figura 13a).⁵⁰⁻⁵²

Patología: su silueta es irregular asimétrica de límites poco precisos, crecimiento difuso, en la dermis y el tejido celular subcutáneo, de apariencia benigna, con diferenciación ecrina y pilar y formación de microquistes de queratina “tipo tricoadenoma”, acentuada desmoplasia. Las atipias celulares son leves sin nucléolo que pasan inadvertidas la mayor parte de las veces, el pleomorfismo celular acentuado es poco frecuente. Se identifican células claras dispuestas en forma difusa, alternan irregularmente. Su índice de proliferación es bajo: una mitosis en 10 campos 40x, Ki67 menos de 5%. Hay formación de estructuras concéntricas alrededor de los troncos nerviosos e invasión neural y vascular (Figura 13b).⁵³⁻⁵⁵

Inmunohistoquímica: tinción citoplásica AE1/AE3, CK7, CK1, bcl2 positivos. AE13/AE14 (pilar) +.⁵⁶ Tinción de membrana AME, BerEP4 positivas en las células alrededor de los conductos cerca de la luz, α SMA y S 100 en la periferia tubular; p53 es positivo en menos de 25% de las células neoplásicas.⁵⁷⁻⁵⁹

El diagnóstico diferencial se hace con el siringoma desmoplásico, el tricoepitelioma desmoplásico (CK7-), el carcinoma basocelular del tipo desmoplásico (CK7-), el carcinoma adenoide quístico y con metástasis.⁵⁹

El pronóstico es malo a largo plazo por la imposibilidad de su resección completa.

Las metástasis son muy poco frecuentes (ocurren en menos de 5%), principalmente en las neoplasias mayores de 8 cm.⁶⁰

El tratamiento es quirúrgico, amplio y conservador, la recurrencia es alta (más de 70%).

Cáncer mucinoso de la piel (cáncer coloide, gelatinoso), ocho casos

Es una neoplasia maligna poco frecuente, se origina de las glándulas ecrinas o apocrinas, son neoplasias indolentes, la edad de presentación promedio es a los 60 años (hay casos en niños). Se localiza en la cara (párpados), la piel cabelluda, las axilas, la vulva, el escroto, el tronco, el oído externo y las extremidades. Son pápulas o nódulos de 0.5 a 7 cm, mucoides o rojizas mal limitadas, al momento de la exploración quirúrgica se observa una neoplasia con abundante moco transparente muy adhesivo (Figura 14a).⁶¹⁻⁶⁴

Patología: son neoplasias malignas que se localizan en la dermis y el tejido celular subcutáneo, de silueta irregular, asimétrica, mal limitada; en el seno de la neoplasia

se identifica mucina no sulfatada basofílica clara; las células neoplásicas son pequeñas, cúbicas, con citoplasma eosinófilo; se disponen en forma aislada, pequeños grupos, nódulos, túbulos o glándulas; están compartimentalizadas por septos finos fibroconectivos no vascularizados,^{65,66} las mitosis son escasas, es una neoplasia avascular. Puede invadir la epidermis con patrón tipo pagetoide. Se ha encontrado diferenciación neuroendocrina y sarcomatoide (Figura 14b).⁶⁹

Recurre en 15% por ser una neoplasia mal limitada. Da metástasis en 9% a los ganglios linfáticos regionales, rara vez a órganos internos.

El diagnóstico diferencial debe ser muy estricto con el carcinoma mucinoso de mama, de pulmón, de tubo digestivo, de páncreas, de ovario y de próstata, ya que éstos son prácticamente indistinguibles del carcinoma mucinoso de la piel.

Histoquímica: son PAS+, hierro coloidal+, azul alciano+.

Inmunohistoquímica: citoqueratina 7, CAM 5.2+, ACE+, AME+, p53-, C-erbB2-, proteína S-100, CD 15/35BE12, receptores estrogénicos.^{67,68}

El pronóstico es bueno, con supervivencia a cinco años de 90%.

El tratamiento quirúrgico es conservador, pero con márgenes amplios.

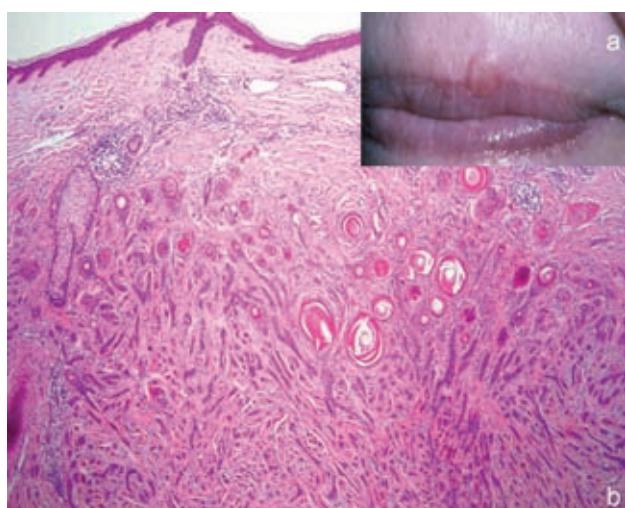


Figura 13. Cáncer microquístico. a) Localización típica en el labio superior, nódulo bien limitado, del color de la piel. b) Panorámica, silueta y crecimiento infiltrantes, forma quistes de queratina con diferenciación pilar, cordones, estructuras tubulares y glandulares, su estroma es desmoplásico.

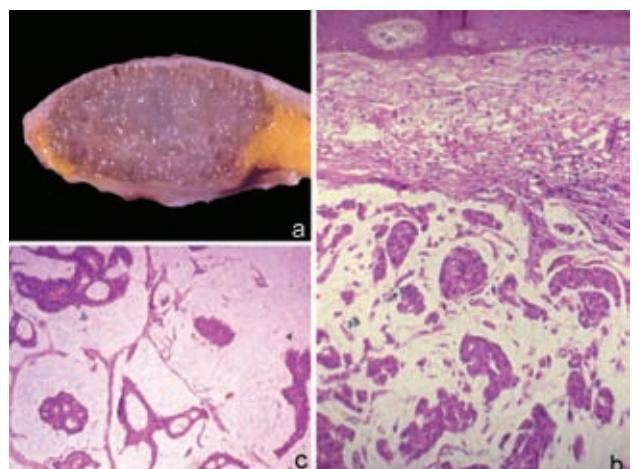


Figura 14. Cáncer mucinoso de la piel. a) Superficie de corte mucoide, micronodular, bien limitada. b) Nódulo intradérmico mucinoso, en el interior hay nódulos pequeños, túbulos, glándulas y células aisladas con pleomorfismo celular. c) Detalle de nódulo mucoide, compartimentalizado por septos delgados y estructuras neoplásicas.

Cuadro 6. Histoquímica e inmunohistoquímica en la enfermedad de Paget extramamaria*

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
PAS diastasa	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mucicarmín	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Azul alciano	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CK7	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CAM 5	+	-	+	-	+	+	+	-	-
EMA	+	+	+	-	-	+	+	-	+
GCDFP 15	+	-	-	-	-	+	-	-	-
S100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CK 20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ACE	+	-	+	+	+	+	-	-	+
c-erbB2	-	-	-	-	-	+	-	-	-

* Diagnóstico diferencial: enfermedad de Bowen (CK20+); MMDS (S-100+).

CONCLUSIONES

Las neoplasias malignas de anexos cutáneos son muy poco frecuentes, constituyen sólo 0.0005% de todas las neoplasias malignas de la piel. Su nomenclatura aún es difícil y confusa, se basa principalmente en su diferenciación.

Tienen alto grado de dificultad para diferenciar las benignas de las malignas, así como las de conducta incierta o potencialmente maligna.

Generalmente son mayores de 2.5 cm; la silueta asimétrica es fundamental para separarla de su contraparte benigna y de metástasis; las atipias celulares y las mitosis son variables.

La mayor parte de las neoplasias malignas de anexos cutáneos se diagnostica con HE; sin embargo, la inmunohistoquímica es útil y permite diferenciarlas de su contraparte benigna y de las metástasis en la piel (CK7, CK20, ACE, AME, SMA, GCDFP15, adipofilina, podoplaquina III, S-100, CDX2, RCC-Ma, TTF-1, CK5/6, p63, Her2, D2-40, receptores de estrógeno, de progesterona y de andrógeno).

Muchas de las neoplasias malignas de anexos cutáneos son mortales.

Agradecimientos

Agradezco a la Dra. Alicia Rodríguez Velasco su ayuda en la revisión del manuscrito y la organización de las figuras.

REFERENCIAS

- Wick MR, Swanson PE. Cutaneous adnexal tumors: Guide to pathologic diagnosis. Chicago: ASCP Press; 1991.
- Cooper PH. Carcinomas of sweat glands. *Pathol Annual* 1987;22:83-124.
- LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin. *Pathology & Genetics Skin Tumor World Health Organization Classification of Tumor. Appendageal Tumours*. Lyon: IARC Press; 2006:121-163.
- Robson A, Greene J, Ansari N. Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma). A clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:710-720.
- Poiares-Baptista A, Tellechea O, Reis JP. Eccrine porocarcinoma. A review of 24 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:107-115.
- Hara KS. Pigmented eccrine porocarcinoma. A mimic of malignant melanoma. *Histopathology* 1995;27:86-88.
- Perna C, Cuevas J, Jiménez-Heffernan JA. Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma). *Am J Surg Pathol* 2002;26:272-273.
- Urso C, Paglierani B, Bondi R. Histologic spectrum of carcinomas with eccrine ductal differentiation: sweat-gland ductal carcinomas. *Am J Dermatopathol* 1993;15:435-438.
- Gu LH, Ichiki Y, Kitajima Y. Aberrant expression of p-16 and RB protein in eccrine porocarcinoma. *J Cutan Pathol* 2020;29:473-479.
- Akalin T, Sem S, Yuceturk A, Kandiloglu G. p53 protein expression in eccrine poroma and porocarcinoma. *Am J Dermatopathol* 2001;23:402-406.
- Santa Cruz DJ. Sweet gland carcinomas: a comprehensive review. *Sem Diagn Pathol* 1987;4:38-74.
- Souvatzidis P, Sbano P, Mandato F. Malignant nodular hidradenoma of the skin: report of seven cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:549-554.
- Wong TY, Susten S, Nogita T. Clear cell eccrine carcinomas of the skin. A clinicopathologic study of nine patients. *Cancer* 1994;73:1631-1643.
- Hernández-Pérez E, Cestoni-Parducci R. Nodular hidradenoma and hidroadenocarcinoma. A 10-years review. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:15-20.
- Cylak D, Barr RJ, Wile AG. Malignant eccrine acrospiroma of the breast. *Int J Dermatol* 1995;34:271-273.
- Kazakov DV, Ivan D, Kutzner H, Spagnolo DV, et al. Cutaneous hidradenocarcinoma: a clinicopathological, immunohistochemical, and molecular biologic study of 14 cases, including

- Her2/neu gene expression/amplification, TP53 gene mutation analysis, and t(11;19) translocation. *Am J Dermatopathol* 2009;3:236-247.
17. Ko CJ, Cochram AJ, Eng W, Binder SW. Hidradenocarcinoma: a histological and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 2006;33:726-730.
 18. Jouary T, Kaiafa A, Lipinski P. Metastatic hidradenocarcinoma. *Ach Dermatol* 2006;142:1366-1367.
 19. Ohta M, Hiramoto M, Fujii M, Togo T. Nodular hidradenocarcinoma on the scalp of a young woman: case report and review of literature. *Dermatol Surg* 2004;30:1265-1268.
 20. Kilpatrick SR, Hitchcock MG, Kraus MD. Mixed tumor and myoepithelioma of soft tissue: a clinicopathologic study of 19 cases with a unifying concepts. *Am J Surg Pathol* 1997;21:13-22.
 21. Mentzel T, Requena L, Kaddu S, Soares de Aleida LM, et al. Cutaneous myoepithelial neoplasms: clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases suggesting a continuous spectrum ranging from benign mixed tumor of the skin to cutaneous myoepithelioma and myoepithelial carcinoma. *J Cutan Pathol* 2003;30:294-302.
 22. Scott A, Metcalf JS. Cutaneous malignant mixed tumor. *Am J Dermatopathol* 1988;10:335-342.
 23. Kiely JL, Dunne B, McCabe M. Malignant chondroid syringoma presenting as multiple pulmonary nodules. *Thorax* 1997;52:395-396.
 24. Trown K, Heenan PJ. Malignant mixed tumor of the skin (malignant chondroid syringoma). *Pathology* 1994;26:237-243.
 25. Bates AW, Baithum SI. Atypical mixed tumor of the skin: histologic, immunohistochemical, and ultrastructural features in three cases and a review of the criteria for malignancy. *Am J Dermatopathol* 1998;20:35-40.
 26. Metzler G, Schaumburg-Lever G, Hornstein O, Rassner G. Malignant chondroid syringoma. *Immunohistopathology*. *Am J Dermatopathol* 1996;18:83-89.
 27. Steinmetz JC, Russo BA, Ginsberg RE. Malignant chondroid syringoma with widespread metastasis. *J Am Dermatopathol* 1990;22:845-847.
 28. Shvili D, Rothen A. A fulminant metastasizing chondroid syringoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 1986;8:321-325.
 29. Takahashi H, Ishiko A, Kobayashi M. Malignant chondroid syringoma with bone invasion: a case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2004;26:403-406.
 30. Metzler G, Schaumburg-Lever, Hornstein O. Malignant chondroid syringoma: immunohistochemical. *Am J Dermatopathol* 1996;18:83-89.
 31. Regauer S. Extramammary Paget's disease -a proliferation of adnexal origin? *Histopathology* 2006;48:723-729.
 32. Zolla JD, Zeitouni NC. The Roswell Park Cancer Institute experience with extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000;142:59-65.
 33. Rayne SC, Santa Cruz DJ. Anaplastic Paget's disease. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1085-1091.
 34. Fernández DJ, Aldana FS, Cuadra GI, Santiago PH. Enfermedad de Paget extramamaria y mamaria, anaplásica y acantolítica: presentación de 7 casos y revisión de la literatura. *Patología* 1997;35:291-297.
 35. Du X, Yin X, Zhou N, Zhang G, et al. Extramammary Paget's disease mimicking acantholytic squamous cell carcinoma *in situ*. *J Cutan Pathol* 2009;36:34-40.
 36. Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1009-1014.
 37. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, Deavers M, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000;7:183-189.
 38. Hatta N, Yamada M, Hirano T. Extramammary Paget's disease, treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br J Dermatol* 2008;158:313-318.
 39. Lloyd J, Flanagan AM. Mammary and extramammary Paget's disease. *J Clin Pathol* 2000;53:742-749.
 40. Nelson BR, Hamlet KR, Guillar M. Sebaceous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:1-15.
 41. Pricolo VE, Rodil JV, Vezeridis MP. Extraorbital sebaceous carcinoma. *Arch Surg* 1985;120:853-855.
 42. Wick MR, Goellner JR, Wolfe, Su WPD. Anexal carcinomas of the skin. II Extraocular sebaceous carcinomas. *Cancer* 1985;56:1163-1172.
 43. Shalim SC, Lyle S, Calonje E, Lazar AJ. Sebaceous neoplasia and the Muir-Torre syndrome important connections with clinical implications. *Hytopathology* 2010;56:133-147.
 44. Moreno C, Jacyk WK, Judd MJ, Requena L. Highly aggressive extraocular sebaceous carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2001;23:450-455.
 45. Pusiol T, Zorzi MG, Piscioli F. Grading of skin sebaceous carcinoma. *Human Pathol* 2001;41:459-463.
 46. Ansai S, Hashimoto H, Aoki T. A histochemical and immunohistochemical study of extra-ocular sebaceous carcinoma. *Hystopathology* 1993;22:127-133.
 47. Heyl J, Meherengan D. Immunolabeling pattern of cytokeratin 19 expression may distinguish sebaceous tumor from basal carcinomas. *J Cutan Pathol* 2008;35:40-45.
 48. Calder KB, Khalil FK, Schlauder S. Immunohistochemical expression of surviving in cutaneous sebaceous lesions. *Am J Dermatopathol* 2008;30:545-548.
 49. Schirren CG, Stefani F, Sander CA, Kind P. Ocular sebaceous carcinoma and basal cell carcinoma show different profiles of cytokeratin intermediate filaments. *J Cutan Pathol* 1997;24:23-130.
 50. Goldstein DJ, Barr RJ, Santa Cruz DJ. Microcystic adnexal carcinoma. A distinct clinicopathologic entity. *Cancer* 1982;50:566-573.
 51. Chiller K, Passaro D, Scheuller M. Microcystic adnexal carcinoma. Forty-eight cases, their treatment, and their outcome. *J Am Acad Dermatol* 2000;136:1355-1359.
 52. Friedman PM, Friedman RH, Jiang SB. Microcystic adnexal carcinoma: Collaborative series review and up-today. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:225-231.
 53. LeBoit PE, Sexton M. Microcystic adnexal carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:609-618.
 54. Ohtsuka H, Nagamatsu S. Microcystic adnexal carcinoma: review of 51 Japanese patients. *Dermatology* 2002;20:190-193.
 55. Fernández-Figueras MT, Montero MA, Admella J, de la Torre N, et al. High (nuclear) grade adnexal carcinoma with microcystic adnexal carcinoma-like structural features. *Am J Dermatopathol* 2006;28:346-351.
 56. Page RN, Hanggi MC, King R, Googe PB. Multiple microcystic adnexal carcinomas. *Cutis* 2007;79:299-303.
 57. Wick MR, Cooper PH, Swanson PE. Microcystic adnexal carcinoma. An immunohistochemical comparison with other cutaneous appendage tumor. *Arch Dermatol* 1990;126:189-194.

58. Karhl D, Shellheyer K. Monoclonal antibody Ber-EP4 reliable discriminates between microcystic adnexal carcinoma and basal cell carcinoma. *J Cut Pathol* 2007;34:782-787.
59. Hoang MP, Dresser KA, Kapur P, High WA, Mahalingam M. Microcystic adnexal carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Mod Pathol* 2008;21:178-185.
60. Ban M, Sugie S, Kamiya H, Kitajima Y. Microcystic adnexal carcinoma with lymph node metastasis. *Dermatology* 2003;207:395-397.
61. Kasakov DV, Suster S, LeBoit PE. Mucinous carcinoma of the skin, primary, and secondary. A clinicopathologic study 63 cases with emphasis on the morphologic spectrum of primary cutaneous forms: homologies with mucinous lesions in the breast. *Am J Surg Pathol* 2005;29:764-782.
62. Breiting L, Christensen L, Dalhstrom K. Primary mucinous carcinoma of the skin: a population-based study. *Int J Dermatol* 2008;47:242-245.
63. Belleza G, Sidoni A, Bucciarelli E. Primary mucinous carcinoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 2000;22:166-170.
64. Karimipour DJ, Johnson TM, Kang S. Mucinous carcinoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 1997;37:323-326.
65. Wako M, Nishimaki K, Kawamura N. Mucinous carcinoma of the skin with apocrine-type differentiation. *Am J Dermatopathol* 2003;25:66-70.
66. Qureshi HS, Salama ME, Chitale D. Primary cutaneous mucinous carcinoma: presence of myoepithelial cells a clue to the cutaneous origin. *Am J Dermatopathol* 2004;26:353-358.
67. Kwatra KS, Prabhakar BR, Jain S. Oestrogen and progesterone receptors in primary mucinous carcinoma of skin. *Australas J Dermatol* 2005;46:246-249.
68. Vodovnik A. Primary mucinous carcinoma of the skin. *J Cut Pathol* 2006;33:61-62.
69. Rahilly MA, Beattie GJ, Lesells AM. Mucinous carcinoma of the vulva with neuroendocrine differentiation. *Histopathology* 1995;27:82-86.