

Universidad de Salamanca
Departamento de Medicina
Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología



Contribución al estudio de las modificaciones
de las glándulas ecrinas en relación con
las neoplasias cutáneas

Eloy Rodríguez Díaz

1997

Universidad de Salamanca
Departamento de Medicina
Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología



**Contribución al estudio de las modificaciones
de las glándulas ecrinas en relación con
las neoplasias cutáneas**

Eloy Rodríguez Díaz

1997

Universidad de Salamanca
Departamento de Medicina
Cátedra de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología

**Contribución al estudio de las modificaciones
de las glándulas ecrinas en relación con
las neoplasias cutáneas**

TESIS DOCTORAL


1997

2.

D. MIGUEL ARMIJO MORENO, CATEDRÁTICO DE DERMATOLOGIA MEDICO-QUIRURGICA y VENERE0-LOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

C E R T I F I C A: Que la Tesis Doctoral que se presenta al título de Doctor en Medicina y Cirugía por el aspirante D. *ELOY RODRIGUEZ DIAZ* bajo el tema "**CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE LAS MODIFICACIONES DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS EN RELACIÓN CON LAS NEOPLASIAS CUTÁNEAS**", ha sido realizada bajo mi dirección, considerando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Y para que así conste, firma el presente en Salamanca, a trece de Mayo de mil novecientos noventa y siete.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned at the bottom center of the page.

INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Paseo de San Vicente, 58-182. 37007 SALAMANCA

D. JAVIER BRAVO PIRIS PROFESOR TITULAR DE
DERMATOLOGIA MEDICO-QUIRURGICA y
VENERE0-LOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

C E R T I F I C A: Que la Tesis Doctoral que se presenta al
título de Doctor en Medicina y Cirugía por el aspirante D.
ELOY RODRIGUEZ DIAZ bajo el tema "CONTRIBUCIÓN
AL ESTUDIO DE LAS MODIFICACIONES DE LAS
GLÁNDULAS ECRINAS EN RELACIÓN CON LAS
NEOPLASIAS CUTÁNEAS", ha sido realizada bajo mi
dirección como co-director, considerando dicho trabajo
adecuado para tal fin.

Y para que así conste, firmo el presente en Salamanca, a
trece de Mayo de mil novecientos noventa y siete.



A mi madre, q.e.p.d.
A mi padre

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

La elaboración de una tesis doctoral es una tarea compleja, prolongada en el tiempo, y en la que se entremezclan periodos de optimismo con otros de desánimo. Quiero dejar aquí reflejados los nombres de algunas de las personas que contribuyeron a los primeros o mitigaron los segundos.

A Carmen García Rodríguez y Rosa M^a Rodríguez García, técnicas del laboratorio de Dermatopatología de Salamanca, por su paciencia al atender mis peticiones aun a costa de una sobrecarga en su trabajo.

A Angel García Miguel (Salamanca) y Juan Pablo Rodrigo Tapia (Oviedo), por su ayuda en el tratamiento estadístico de los resultados.

A mis compañeros de trabajo, primero en Ávila (Concha Román, Manuela Yuste, Alfonso González Morán) y ahora en Gijón (Dolores Nosti, M^aLuisa Junquera), por su acogida y su apoyo constante.

Al Prof. Armijo, a cuyo lado tuve la suerte de descubrir la dermatopatología. A su lado, el trabajo diario se transformó, a menudo, en descubrimiento. Su estímulo durante el periodo formativo es una energía que, espero, se prolongue toda mi vida profesional.

A propósito del Adenoacantoma de Lever:

El error es a la verdad lo que el sueño a la vigilia.

*He observado que salimos como reanimados
del error para dirigirnos de nuevo a la verdad.*

Goethe

ÍNDICE

ÍNDICE

Página

1. INTRODUCCIÓN

16

1.1. ANTECEDENTES

1.2. FUNDAMENTOS ANATOMOFISIOLÓGICOS

1.2.1. Generalidades

1.2.2. El acrosiringio como estructura anatómica diferenciada

1.2.2.1. Unidad anexial intraepidérmica

1.2.2.2. Respeto del acrosiringio en enfermedades del epitelio interanexial

1.2.2.3. Cancerización del acrosiringio y del ducto dérmico

1.2.3. Neoplasias siringotropas

1.2.3.1. Fenómeno de Paget en el ducto ecrino

1.2.3.2. Infiltración neoplásica del ducto ecrino

1.2.3.3. Linfoma T siringotropo

1.3. HIPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA

1.3.1. Conceptos generales

1.3.2. Collarete anexial peritumoral

1.3.3. Hiperplasia acrosiringial

1.3.4. Siringometaplasia escamosa (SMTE)

1.3.4.1. Conceptos generales

1.3.4.2. Procesos asociados

1.3.4.2.1. Ulceras crónicas, cicatrices y quemaduras

1.3.4.2.2. Drogas y productos tóxicos

1.3.4.2.2.1. Agentes quimioterápicos

1.3.4.2.2.2. Benoxaprofen

1.3.4.2.2.3. Tetraclorodibenzo-*p*-dioxina

1.3.4.2.3. Eczema crónico. Neurodermitis

1.3.4.2.4. Paniculitis lobular

1.3.4.2.5. Pioderma gangrenoso

1.3.4.2.6. Patomimia

1.3.4.2.7. Neoplasias cutáneas

1.3.4.2.7.1. SMTE como proceso reactivo peritumoral

1.3.4.2.7.2. Islotes escamosos en las neoplasias ecrinas

1.3.4.3. Expresión clínica de la SMTE

1.3.4.4. Diagnóstico diferencial con el carcinoma espinocelular

- 1.3.5. Análogos de la siringometaplasia escamosa
 - 1.3.5.1. Sialometaplasia necrotizante. Adenometaplasia necrotizante
 - 1.3.5.2. Sialometaplasia escamosa inducida por radioterapia
 - 1.3.5.3. Metaplasia escamosa lobular de la mama

1.4. OTRAS VARIACIONES ESTRUCTURALES Y CITOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

- 1.4.1. Dilatación ductal
- 1.4.2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal
- 1.4.3. Células claras secretoras
 - 1.4.3.1. Fundamento subcelular de la claridad celular
- 1.4.4. Células claras ductales
 - 1.4.4.1. Células claras reticuladas
 - 1.4.4.2. Glucógeno intracelular
 - 1.4.4.3. Metaplasia mucinosa ductal
- 1.4.5. Células hipertingibles (hiperbasófilas)

1.5. ESPECTRO HISTOPATOLÓGICO DE LA METAPLASIA MUCINOSA DE LAS GLÁNDULAS SUDORÍPARAS

- 1.5.1. Siringometaplasia mucinosa
- 1.5.2. Histogénesis de la mucina epitelial
- 1.5.3. Patogenia de la metaplasia mucinosa
- 1.5.4. Metaplasia mucinosa de las glándulas apocrinas
- 1.5.5. Neoplasias cutáneas con células mucinosas
- 1.5.6. Fenómenos de metaplasia mucinosa peritumoral
- 1.5.7. Conjunto de cambios mucinosos en el epitelio cutáneo

1.6. HIDRADENITIS ECRINA

- 1.6.1. Introducción
- 1.6.2. Hidradenitis neutrofílica ecrina
- 1.6.3. Hidradenitis infecciosa
- 1.6.4. Hidradenitis palmo-plantar juvenil idiopática
- 1.6.5. Hidradenitis de células plasmáticas
- 1.6.6. Hidradenitis ecrina en el cáncer cutáneo

1.7. OTRAS CONDICIONES RELACIONADAS CON ALTERACIONES REACTIVAS DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

- 1.7.1. Condiciones neoplásicas
 - 1.7.1.1. Linfoma T siringotrópico
 - 1.7.1.2. Nevus melanocítico siringocéntrico
 - 1.7.1.3. Nevus melanocíticos asociados a siringomas
 - 1.7.1.4. Acantoma de células claras
 - 1.7.1.5. Schwannoma glandular
 - 1.7.1.6. Nevus poroqueratósico ostial y del ducto dérmico

- 1.7.1.7. Miliun
 - 1.7.1.7.1. Miliun primario
 - 1.7.1.7.2. Miliun secundario
- 1.7.1.8. Alteraciones ecrinas reactivas en neoplasias ecrinas
- 1.7.2. Condiciones no neoplásicas
 - 1.7.2.1. Alopecia cicatricial
 - 1.7.2.2. Alopecia no cicatricial
 - 1.7.2.3. Miliaria queratósica
 - 1.7.2.4. Bullosis en pacientes comatosos o con deterioro neurológico
 - 1.7.2.5. Anhidrosis adquirida generalizada
 - 1.7.2.6. Quimioterapia
 - 1.7.2.7. Vasculitis cutáneas
 - 1.7.2.8. Exantema laterotorácico unilateral

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS **68**

- 2.1. Justificación
- 2.2. Objetivos

3. MATERIAL Y MÉTODO **70**

- 3.1. Material de estudio preliminar. Criterios de inclusión y exclusión.
- 3.2. Selección de la muestra.
- 3.3. Estudio de la muestra.
- 3.4. Análisis de la validez interna del estudio.
- 3.5. Recursos técnicos.
- 3.6. Recursos informáticos. Proceso de datos y estudio estadístico.

4. RESULTADOS **78**

4.1. FRECUENCIAS GENERALES

- 4.1.1. Frecuencia global
- 4.1.2. Neoplasias asociadas
- 4.1.3. Formas particulares de reacción de las glándulas ecrinas

4.2. ANÁLISIS SEGÚN PATRONES MORFOLÓGICOS ESPECÍFICOS DE ALTERACIÓN GLANDULAR ECRINA

- 4.2.1. Dilatación ductal
- 4.2.2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal
- 4.2.3. Siringometaplasia escamosa ductal
- 4.2.4. Hidradenitis ecrina
- 4.2.5. Embudo ductal de regeneración
- 4.2.6. Collarete ductal peritumoral
- 4.2.7. Fenocopia apocrina glomerular y ductal
- 4.2.8. Hiperplasia acrosiringial

- 4.2.9. Hipertrofia cuticular
- 4.2.10. Progresión tumoral periductal
- 4.2.11. Mucinosiis estromal periglandular
- 4.2.12. Vacuolización intercelular
- 4.2.13. Células claras reticuladas secretoras y ductales
- 4.2.14. Cancerización del conducto
- 4.2.15. Vacuolización intracelular
- 4.2.16. Hiperplasia siringoinfoide

4.3. ANÁLISIS POR TIPOS TUMORALES ESPECÍFICOS

- 4.3.1. Epitelioma basocelular
- 4.3.2. Carcinoma espinocelular
- 4.3.3. Carcinoma espinocelular pseudoglandular
- 4.3.4. Queratoacantoma
- 4.3.5. Melanoma

FIGURAS

133

5. DISCUSIÓN

201

5.1. COMENTARIOS A LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS SOBRE LAS GLÁNDULAS CUTÁNEAS

- 5.1.1. Glándulas atriquiales y epitriquiales
- 5.1.2. Glándulas apo-ecrinas
- 5.1.3. Glándulas sudoríparas anogenitales
- 5.1.4. Hacia una visión integradora de las glándulas cutáneas

5.2. FRECUENCIA GENERAL DE LAS ALTERACIONES ECRINAS REACTIVAS PERITUMORALES

5.3. MECANISMOS PARTICULARES DE REACCIÓN DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

- 5.3.1. Dilatación ductal
- 5.3.2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal
- 5.3.3. Siringometaplasia escamosa ductal
- 5.3.4. Hidradenitis ecrina
- 5.3.5. Embudo ductal de regeneración
- 5.3.6. Collarete ductal peritumoral
- 5.3.7. Fenocopia apocrina glomerular y ductal
- 5.3.8. Hiperplasia acrosiringial
- 5.3.9. Hipertrofia cuticular
- 5.3.10. Progresión tumoral periductal
- 5.3.11. Mucinosiis estromal periglandular

- 5.3.12. Vacuolización intercelular
- 5.3.13. Células claras reticuladas secretoras y ductales
- 5.3.14. Cancerización del conducto
- 5.3.15. Vacuolización intracelular
- 5.3.16. Hiperplasia siringolinfoide

5.4. CONSIDERACIONES FINALES: SIGNIFICADO

6. CONCLUSIONES **185 (251)**

7. BIBLIOGRAFÍA **189 (256)**

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

1.2. FUNDAMENTOS ANATOMOFISIOLÓGICOS

1.2.1. Generalidades

1.2.2. El acrosiringio como estructura anatómica diferenciada

1.2.2.1. Unidad anexial intraepidérmica

1.2.2.2. Respeto del acrosiringio en enfermedades del epitelio interanexial

1.2.2.3. Cancerización del acrosiringio y del ducto dérmico

1.2.3. Neoplasias siringotropas

1.2.3.1. Fenómeno de Paget en el ducto ecrino

1.2.3.2. Infiltración neoplásica del ducto ecrino

1.2.3.3. Linfoma T siringotropo

1.3. HIPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA

1.3.1. Conceptos generales

1.3.2. Collarete anexial peritumoral

1.3.3. Hiperplasia acrosiringial

1.3.4. Siringometaplasia escamosa (SMTE)

1.3.4.1. Conceptos generales

1.3.4.2. Procesos asociados

1.3.4.2.1. Ulceras crónicas, cicatrices y quemaduras

1.3.4.2.2. Drogas y productos tóxicos

1.3.4.2.2.1. Agentes quimioterápicos

1.3.4.2.2.2. Benoxaprofen

1.3.4.2.2.3. Tetraclorodibenzo-*p*-dioxina

1.3.4.2.3. Eczema crónico. Neurodermitis

1.3.4.2.4. Paniculitis lobular

1.3.4.2.5. Pioderma gangrenoso

1.3.4.2.6. Patomimia

1.3.4.2.7. Neoplasias cutáneas

1.3.4.2.7.1. SMTE como proceso reactivo peritumoral

1.3.4.2.7.2. Islotes escamosos en las neoplasias ecrinas

1.3.4.3. Expresión clínica de la SMTE

1.3.4.4. Diagnóstico diferencial con el carcinoma espinocelular

1.3.5. Análogos de la siringometaplasia escamosa

1.3.5.1. Sialometaplasia necrotizante. Adenometaplasia necrotizante

1.3.5.2. Sialometaplasia escamosa inducida por radioterapia

1.3.5.3. Metaplasia escamosa lobular de la mama

1.4. OTRAS VARIACIONES ESTRUCTURALES Y CITOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

1.4.1. Dilatación ductal

1.4.2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal

1.4.3. Células claras secretoras

1.4.3.1. Fundamento subcelular de la claridad celular

1.4.4. Células claras ductales

1.4.4.1. Células claras reticuladas

1.4.4.2. Glucógeno intracelular

1.4.4.3. Metaplasia mucinosa ductal

1.4.5. Células hipertingibles (hiperbasófilas)

1.5. ESPECTRO HISTOPATOLÓGICO DE LA METAPLASIA MUCINOSA DE LAS GLÁNDULAS SUDORÍPARAS

1.5.1. Siringometaplasia mucinosa

1.5.2. Histogénesis de la mucina epitelial

1.5.3. Patogenia de la metaplasia mucinosa

1.5.4. Metaplasia mucinosa de las glándulas apocrinas

1.5.5. Neoplasias cutáneas con células mucinosas

1.5.6. Fenómenos de metaplasia mucinosa peritumoral

1.5.7. Conjunto de cambios mucinosos en el epitelio cutáneo

1.6. HIDRADENITIS ECRINA

1.6.1. Introducción

1.6.2. Hidradenitis neutrofílica ecrina

1.6.3. Hidradenitis infecciosa

1.6.4. Hidradenitis palmo-plantar juvenil idiopática

1.6.5. Hidradenitis de células plasmáticas

1.6.6. Hidradenitis ecrina en el cáncer cutáneo

1.7. OTRAS CONDICIONES RELACIONADAS CON ALTERACIONES REACTIVAS DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

1.7.1. Condiciones neoplásicas

1.7.1.1. Linfoma T siringotrópico

1.7.1.2. Nevus melanocítico siringocéntrico

- 1.7.1.3. Nevus melanocíticos asociados a siringomas
- 1.7.1.4. Acantoma de células claras
- 1.7.1.5. Schwannoma glandular
- 1.7.1.6. Nevus poroqueratósico ostial y del ducto dérmico
- 1.7.1.7. Miliium
 - 1.7.1.7.1. Miliium primario
 - 1.7.1.7.2. Miliium secundario
- 1.7.1.8. Alteraciones ecrinas reactivas en neoplasias con diferenciación ecrina
- 1.7.2. Condiciones no neoplásicas
 - 1.7.2.1. Alopecia cicatricial
 - 1.7.2.2. Alopecia no cicatricial
 - 1.7.2.3. Miliaria queratósica
 - 1.7.2.4. Bullosis en pacientes comatosos o con deterioro neurológico
 - 1.7.2.5. Anhidrosis adquirida generalizada
 - 1.7.2.6. Quimioterapia
 - 1.7.2.7. Vasculitis cutáneas
 - 1.7.2.8. Exantema laterotorácico unilateral

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

En las primeras referencias de la literatura médica a propósito de las alteraciones glandulares ecrinas, asociadas con el cáncer cutáneo, no se acertó a reconocer la naturaleza hiperplásica de carácter reactivo, y no neoplásica, de las modificaciones glandulares.

LEVER en 1947 (1), en el trabajo que tituló "*Adenoacantoma de las glándulas sudoríparas. Carcinoma de las glándulas sudoríparas con elementos glandulares y epidérmicos*", describe la histopatología de un tumor caracterizado por masas de células espinosas, con disqueratosis y perlas córneas, que delimitan grandes cavidades alveolares hacia las que se desprenden algunas células acantolíticas. Reseña la abundante presencia, bajo el tumor, de glándulas sudoríparas ecrinas, unas normales, otras dilatadas, y otras cuyo epitelio de revestimiento muestra una activa proliferación atípica. Reflexiona en torno a lo improbable de la aparición simultánea de un adenocarcinoma y un carcinoma espinocelular, y concluye interpretando esta tumoración como un carcinoma de las glándulas sudoríparas ecrinas, en el que las células escamosas y disqueratóticas se desarrollan por metaplasia desde las células glandulares.

El tumor de LEVER se reconoce hoy como una variante de carcinoma espinocelular, el *carcinoma espinocelular pseudoglandular y disqueratósico* (2,3), en el que, con frecuencia, están presentes fenómenos reactivos de ectasia, hidradenitis y metaplasia escamosa de las glándulas ecrinas adyacentes. Prescindiendo de la interpretación inicial errónea en cuanto a la histogénesis del carcinoma espinocelular pseudoglandular, el trabajo de LEVER aún hoy resulta de gran interés por la ajustada descripción, si bien inadecuadamente interpretada, de una gran parte de los procesos reactivos ecrinos peritumorales. Así, además de mencionar la presencia de ductos ecrinos dilatados, y proyecciones epiteliales papilíferas intraluminales, especifica el ocasional hallazgo de pequeñas luces glandulares, con cutícula eosinofílica, rodeadas por varias capas de células espinosas. Es ésta la primera descripción, que hemos podido encontrar, de lo que hoy se reconoce como *siringometaplasia escamosa*.

En 1952 HOLYOKE (4) realiza la primera revisión de conjunto extensa sobre las variaciones histológicas en la estructura de las glándulas sudoríparas ecrinas. El estudio se realiza sobre 4.327 secciones de 912 biopsias cutáneas de origen variado, ya sea inflamatorio, tumoral, o procedentes de piel normal. Describe condiciones tan novedosas como la hipertrofia cuticular, la degeneración hidrópica en las células

secretoras, o el aspecto festoneado del contorno luminal por proyecciones citoplásmicas apicales de las células secretoras. En esta serie, incluyendo anomalías mínimas, encuentra variaciones estructurales en algo menos del 20% (1.239 secciones de 249 biopsias) del total de glándulas ecrinas examinadas. Si bien el trabajo no se plantea en relación con el cáncer cutáneo, resulta un importante progreso en cuanto al reconocimiento de diversos cambios morfológicos en las glándulas ecrinas.

En 1954 el cubano NÉSTOR PUENTE DUANY (5) publica un magistral estudio titulado "*Alteraciones, diferenciación y cancerización malpighiana de las glándulas sudoríparas*". Describe con gran precisión los fenómenos de hiperplasia papilífera intraluminal del epitelio ductal, así como la siringometaplasia escamosa. Sin embargo, interpreta estos procesos como hiperplasias, inicialmente benignas, precursoras de una fase evolutiva posterior en que se malignizan hacia tumores de células basales o, con mayor frecuencia, de células malpighianas. Justifica su gran casuística de pretendidos carcinomas espinocelulares derivados de los conductos ecrinos, por las especiales condiciones climáticas (calor, humedad, sudoración) de su país Cuba.

En 1969 no ha llegado aún el momento en que las reacciones ecrinas peritumorales sean adecuadamente reconocidas. En un trabajo de FREEMAN (6) en que, de alguna manera, se inaugura la controversia, todavía hoy viva, sobre la existencia del epiteloma ecrino, las microfotografías del segundo de los casos que presenta, dejan adivinar un epiteloma basocelular con numerosas ectasias ductales ecrinas asociadas, que son interpretadas, por el autor, como signo de diferenciación ecrina en el epiteloma. Así, no es improbable que los fenómenos reactivos ecrinos peritumorales hayan engrosado, injustificadamente, algunas relaciones de epitelomas ecrinos o carcinomas anexiales microquísticos.

En 1972 CARAPETO y GARCIA PÉREZ realizan una revisión sobre 20 casos de adenoacantoma de LEVER (7). De nuevo encuentran la presencia frecuente, subyacente al adenoacantoma, de unas glándulas ecrinas dilatadas e hiperproliferativas, que describen como *de apariencia* neoplásica. Si bien ya no consideran a estos elementos fundamentales en la histogénesis del adenoacantoma, y matizan su carácter maligno, aún mencionan el posible fenómeno de un segundo "tumor inducido" por la primera neoplasia epidermoide.

Los primeros dos trabajos, de amplia difusión, relativos a la presencia de alteraciones morfológicas ecrinas, de carácter reactivo y no neoplásico, asociadas con el cáncer cutáneo, los llevan a cabo SANTA CRUZ (8) y MEHREGAN (9), ambos en 1977. SANTA CRUZ resalta la especial frecuencia de estas anomalías en los queratoacantomas y su posible aparición en relación con mecanismos de compresión

tumoral.

Los trabajos de SANTA CRUZ y MEHREGAN significaron el punto de partida para un número no excesivo de referencias que han intentado contribuir al estudio de la morfología y significado de las reacciones ecrinas peritumorales. Por su importancia y exhaustividad merece una especial mención el trabajo de LUTHER y ALTMAYER en 1988 (10).

En el Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología de la Universidad de Salamanca (Prof. M.ARMÍJO), desde hace años, se examina con especial interés el problema de las modificaciones de las glándulas ecrinas asociadas con el cáncer cutáneo. En el XVII Congreso Mundial de Dermatología (Berlín, 1987), el Prof. J.BRAVO (11) reseñó el hallazgo de fenómenos de hiperplasia ductal atípica en el 7,20 % de una serie de 350 tumores cutáneos examinados. En el Simposio sobre "Procesos reactivos peritumorales", coordinado por el Prof. ARMÍJO, en el XXII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología (Granada, 1993), el Prof. BRAVO (12) se encargó de revisar las modificaciones de los anejos en el cáncer cutáneo. Finalmente, una reciente tesis doctoral (S.YAÑEZ, 1993) (13), versada en torno al carcinoma espinocelular pseudoglandular, recoge el hallazgo de algún tipo de alteración de las glándulas sudoríparas ecrinas en el 52,7 % de 258 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares examinados.

1.2. FUNDAMENTOS ANATOMOFISIOLÓGICOS

1.2.1. GENERALIDADES

Las glándulas sudoríparas fueron descubiertas por PURKINJE en 1835, y descritas en detalle por SCHIEFFERDECKER en 1922. SCHIEFFERDECKER subdividió las glándulas sudoríparas merocrinas en ecrinas y apocrinas, en función de orígenes embriológicos, relaciones topográficas y mecanismos de secreción de características diferentes.

Existen entre 1,6 y 4 millones de glándulas sudoríparas ecrinas, distribuidas por la casi totalidad de la superficie externa corporal, incluyendo el glande del pene y el prepucio. Sólo están ausentes en labios, conducto auditivo externo, clítoris y labios menores. La densidad de las glándulas ecrinas varía en las diferentes personas y regiones anatómicas, pero es siempre máxima en palmas y plantas (14).

Embriológicamente, las glándulas ecrinas comienzan a desarrollarse como cordones sólidos de células epiteliales que profundizan desde una cresta epidérmica, en el tercer mes de la vida intrauterina en palmas y plantas, y en el quinto mes en el resto del cuerpo (15). El germen ecrino o germen epitelial secundario se canaliza, adoptando el aspecto definitivo, hacia el octavo mes.

El ovillo secretor ecrino está constituido por una capa luminal con células claras y células oscuras, y una capa periférica integrada por células mioepiteliales aplanadas que descansan sobre una membrana basal (16).

En el conducto excretor es posible distinguir tres segmentos: una porción espiralada inicial, el segmento recto ascendente del ducto dérmico, y la porción terminal espiralada intraepidérmica o acrosiringio. La pared epitelial del ducto dérmico tiene dos capas (basal y luminal) de células cuboidales, con el polo luminal revestido por una cutícula eosinofílica.

El ducto intraepidérmico está constituido por células que se queratinizan mucho antes que las del resto de la epidermis. Los gránulos de queratohialina aparecen en las células de la pared acrosiringial casi al nivel de las células basales de la epidermis circundante. El acrosiringio se diferencia de cualquier otro anejo cutáneo en que, al estar rodeado por las células de la epidermis interanexial, carece de esqueleto de tejido conectivo (17).

Las glándulas ecrinas están inervadas por fibras postganglionares del sistema simpático, amielínicas, de la clase C. En contraste con la inervación simpática ordinaria

que utiliza mediadores adrenérgicos, el principal neurotransmisor periglandular es la acetilcolina.

La función principal de las glándulas ecrinas es la termorregulación durante la exposición a ambientes cálidos y durante el ejercicio físico. Cada litro de sudor evaporado desde la superficie corporal elimina 540 calorías. La ausencia o mal funcionamiento de las glándulas ecrinas produce una intolerancia al calor, de consecuencias potencialmente graves, como se comprueba en enfermos con displasia ectodérmica anhidrótica o individuos ancianos. Además, a través de la glándula sudorípara ecrina se elimina cloruro sódico, potasio, bicarbonato, hierro, ácido láctico, urea y amonio (14).

1.2.2. EL ACROSIRINGIO COMO ESTRUCTURA ANATÓMICA DIFERENCIADA

1.2.2.1. UNIDAD ANEXIAL INTRAEPIDÉRMICA

Inicialmente se consideró que la población celular de la epidermis estaba constituida por un conjunto uniforme de células queratinizantes, atravesado por los canales de apertura al exterior de las glándulas sudoríparas y folículos pilosos. De acuerdo a este concepto primitivo, los infundíbulos foliculares y poros sudoríparos serían meros trayectos que siguen su curso entre las células espinosas.

El concepto de *unidad anexial intraepidérmica* diferenciada es original de PINKUS (18). Este autor justifica la existencia de un recubrimiento celular individualizable, en la parte intraepidérmica del conducto excretor ecrino, en virtud de las siguientes características diferenciales respecto de la epidermis interanexial:

- 1/ diferente morfología de las células que rodean las luces ecrinas intraepidérmicas (tamaño más pequeño que el resto de queratinocitos, citoplasma más claro)
- 2/ tendencia a la queratinización a un nivel más inferior que el resto de células malpighianas
- 3/ ausencia de melanina, incluso en aquellas epidermis que están más intensamente pigmentadas
- 4/ longitud total constante del trayecto luminal intraepidérmico, variando de una morfología recta a una espiralada, adaptándose a procesos de hipertrofia o atrofia, respectivamente, del espesor epidérmico.

En la epidermis se contienen, pues, tres tipos de epitelio poliestratificado (acrotriquio, acrosiringio, epidermis interanexial), de propiedades biológicas diferentes, que viven en estrecha asociación y sufren influencia mutua, en un tipo de relación que

reúne todas las características de una *simbiosis* (19).

1.2.2.2. RESPETO DEL ACROSIRINGIO EN ENFERMEDADES DEL EPITELIO INTERANEXIAL

La unidad ductal ecrina intraepidérmica o acrosiringio, es fácilmente individualizable en condiciones de normalidad. Sin embargo, son las situaciones patológicas las que, debido a la distinta manera de enfermar del acrosiringio y la epidermis interanexial, revelan más ostensiblemente las diferencias.

PINKUS (19) ya había señalado que la estructura del acrosiringio se mantiene inalterada cuando el resto de la epidermis sufre edema y vesiculación espongiótica. Aún más llamativo es comprobar como, en las queratosis actínicas, las células ductales acrosiringiales no se ven afectadas por la displasia malghiana, y una línea abrupta delimita los dos tipos de epitelio estratificado. Es posible observar el mismo fenómeno en el prototipo de carcinoma "in situ": la enfermedad de Bowen. En ocasiones, la anaplasia malpighiana se limita a la parte más inferior de la epidermis, quizá por un intento del acrosiringio para reemplazar el epitelio biológicamente incompetente, a expensas de oleadas celulares centrífugas emitidas desde la superficie del poro ecrino. Esto refleja, además, el carácter pluripotencial del epitelio anexial, que es capaz de "producir epidermis" en situaciones de regeneración celular.

Los elementos celulares constituyentes de la epidermis conviven, así pues, en una simbiosis tan perfecta que serían necesarios cambios patológicos para reconocer las particularidades de cada unidad.

Por contraposición al concepto de "simbiosis", si la epidermis aparece colonizada por células ajenas, que se reproducen desordenadamente y dañan al resto de estructuras epiteliales, se podría hablar de un "parasitismo". Como tal se podría contemplar a la enfermedad de Paget, arquetipo de extensión neoplásica epidermotropa.

1.2.2.3. CANCERIZACIÓN DEL ACROSIRINGIO Y DEL DUCTO DÉRMICO

La circunstancia opuesta al "respeto del acrosiringio", consiste en la infiltración, y eventual sustitución, de las células acrosiringiales por extensión directa de las células neoplásicas epidérmicas. Una más profunda progresión tubular intraparietal se conoce como *cancerización del ducto*. Esta condición es bien diferente a la **progresión tumoral perianexial**, en la que una neoplasia infiltra en profundidad, aprovechando el plano de clivaje que en la dermis determina un anejo cutáneo no infiltrado.

En algunas proliferaciones benignas, como los nevus melanocíticos congénitos,

la presencia de nidos de células névicas en la pared epitelial del ducto ecrino (análogo benigno de la cancerización del ducto) es una conocida característica distintiva (20).

1.2.3. NEOPLASIAS SIRINGOTROPAS

Es importante diferenciar los fenómenos comentados de cancerización del ducto (proceso "descendente" y por progresión directa intraductal de un tumor epidérmico), de aquellos otros en que el conducto ecrino aparece infiltrado por células neoplásicas debido al epidermotropismo (mejor "siringotropismo") de neoplasias no epidérmicas. A su vez, dentro del concepto de "epidermotropismo" habría que diferenciar dos eventualidades:

A / El fenómeno de Paget, o afectación epidérmica por extensión intraepitelial de un carcinoma subyacente, sin interrupción de la interfase dermo-epidérmica. El ejemplo más representativo de este proceso serían algunas formas de enfermedad de Paget extramamaria.

B / La infiltración epidermotropa, o invasión de la epidermis-anejos por una neoplasia que, tras alcanzar la dermis papilar, por continuidad, abre una brecha en la unión dermoepidérmica y forma nidos tumorales "pagetoides" intraepiteliales.

1.2.3.1. FENOMENO DE PAGET EN EL DUCTO ECRINO

Se denomina "fenómeno de Paget" al proceso biológico que consiste en la existencia "parásita", dentro de los límites de la epidermis, de nidos de células neoplásicas de origen extraepidérmico, que se multiplican y extienden como una estirpe celular diferenciada. Este concepto, que se aplica a la epidermis de superficie, se refiere de igual manera al epitelio de los anejos. Si podemos considerar a la cancerización del ducto como una exageración patológica de la "simbiosis" celular intraepidérmica, el fenómeno de Paget representa, por contraposición, un "parasitismo" de células extrañas a la epidermis y el epitelio anexial.

En la enfermedad de Paget extramamaria, es característico encontrar siringotropismo además de epidermotropismo. También puede ocurrir en adenocarcinomas mucinosos rectales y en carcinomas ecrinos epidermotropos (21-23).

Se ha descrito, en varias ocasiones, la asociación del fenómeno de epidermotropismo a una proliferación epitelial morfológicamente semejante al fibroepitelioma de Pinkus, tanto en la enfermedad de Paget extramamaria (24) como en carcinomas mucinosos anogenitales (*fenómeno de Paget fibroepiteliomatoso*) (25). Se discute si la proliferación epitelial fibroepiteliomatosa representa un proceso reactivo inducido por el fenómeno de Paget, o bien se trata de un tumor de colisión. En la

proliferación fibroepitelial pueden participar estructuras ductales ecrinas que, quizá, responden a la infiltración neoplásica con la hiperplasia fibradenomatosa (ver 1.3.3).

1.2.3.2. INFILTRACIÓN NEOPLÁSICA DEL DUCTO ECRINO

Consiste en la invasión de la epidermis y/o sus anejos por neoplasias que, ocupando la dermis más superficial, también destruyen la unión dermo-epidérmica y forman focos tumorales intraepiteliales e intra-anexiales. Esta es la forma más común de afectación de la epidermis o anejos por cualquier tipo de neoplasia localmente infiltrante y destructiva.

1.2.3.3. LINFOMA T SIRINGOTROPO

Recientemente, se ha delimitado una variante de micosis fungoide en la que los infiltrados linfocitarios malignos son especialmente abundantes en el interior de la pared epitelial del conducto y ovilleo secretor ecrino. La clínica se manifiesta en forma de placas de evolución crónica, infiltradas a la palpación, alopécicas y anhidróticas, sembradas por pequeños elementos papulosos más elevados (26). Los estudios de reordenamiento del gen de las cadenas beta y gamma, del receptor del linfocito T, han confirmado la monoclonalidad del infiltrado linfoide. Además de esta forma clínico-patológica peculiar de linfoma T cutáneo, conviene recordar que algún grado de infiltración focal del conducto ecrino está presente hasta en el 32% de todas las biopsias de micosis fungoide (27).

En las referencias iniciales sobre el linfoma siringotropo (26,28), en que no se reconoció la naturaleza maligna clonal del infiltrado linfoide, se utilizó el término descriptivo de *hiperplasia siringolinfoide con alopecia*. Hoy, parece más adecuado emplear la denominación de *linfoma cutáneo de células T siringotropo* (29,30). También se han descrito similares lesiones linfoepiteliales en las glándulas ecrinas de sujetos afectados de otros procesos linfoproliferativos tales como la granulomatosis linfomatoide (31).

De ello que a lo largo de este trabajo, utilicemos la expresión "**hiperplasia siringolinfoide**" para denominar a aquellos procesos inflamatorios, reactivos y no tumorales, en los que la inflamación linfocítica dérmica se concentra especialmente en torno y en el seno de las glándulas sudoríparas ecrinas. Al fenómeno inflamatorio peri e intraglandular, el epitelio ecrino responde habitualmente con fenómenos de hiperplasia ductal y glomerular. La combinación de inflamación e hiperplasia epitelial genera, como resultado histológico final, unos islotes epiteliales infiltrados por pequeños linfocitos picnóticos, semejantes a discretos nódulos tumorales, en una imagen que se ha comparado con un espiradenoma ecrino en miniatura (30).

1.3. HIPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA

1.3.1. CONCEPTOS GENERALES

Al conjunto de las proliferaciones epiteliales reactivas que simulan malignidad se las ha denominado hiperplasia pseudoepiteliomatosa o pseudocarcinomatosa (32). Acompañan a una variedad de condiciones, entre las que se encuentra el cáncer cutáneo. Son *pseudomalignidades* y no *pre malignidades*: procesos reactivos que simulan malignidad pero que no evolucionarán en el tiempo hacia una auténtica neoplasia maligna (33).

Los criterios diferenciales entre una hiperplasia pseudoepiteliomatosa y un auténtico carcinoma han sido suficientemente bien establecidos, entre otros, por ACKERMAN (33) y, en general, conceden mayor importancia a la arquitectura general de la proliferación, que a la eventual atipia de unas células estimuladas "sufrientes".

J. CIVATTE (34) delimitó tres tipos diferentes de condiciones epiteliales pseudomalignas:

- 1/ Simuladores de carcinomas *in situ*. Así ocurre con la papulosis bowenoide de genitales y con los artefactos citopáticos epiteliales debidos al empleo de podofilino o mostazas nitrogenadas
- 2/ Simuladores de epitelioma basocelular. Es característica la aparición de gemaciones con células germinativas indiferenciadas, que intentan formar estructuras foliculares primordiales, suprayacentes a dermatofibromas (35) y otras neoplasias o condiciones inflamatorias
- 3/ Simuladores de carcinoma espinocelular.

Es, en general, al tercer tipo de hiperplasia pseudomaligna (simuladores de carcinoma espinocelular) al que se identifica con el concepto de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, y al que, en este sentido, nos vamos a referir a partir de ahora. Es posible encontrar hiperplasia pseudoepiteliomatosa similar a carcinoma espinocelular en las piodermitis vegetantes, bordes de úlceras crónicas de extremidades inferiores, tuberculosis verrucosa o micosis profundas, por mencionar sólo algunos ejemplos.

La epidermis también puede hacerse hiperplásica como reacción a un proceso tumoral, sea este maligno o benigno. Así, es un hallazgo habitual en el tumor de Abrikosoff y el nevus de Spitz, y no es infrecuente en el melanoma maligno (melanoma maligno verrucoso) y el epitelioma basocelular (36-39). Precisamente, una inadecuada interpretación de los nidos de hiperplasia escamosa entremezclados con lóbulos de epitelioma basocelular sería uno de los patrones que, en ocasiones, se ha referido erróneamente como *carcinoma baso-escamoso*.

En la patogenia de estos procesos hiperplásicos epiteliales desempeñan un importante papel los apéndices cutáneos: infundíbulos foliculares y ductos ecrinos. La presencia de un foco inflamatorio o un proceso tumoral (epitelial o no) actúa como agente irritante sobre los anejos e induce una hiperplasia malpighiana pseudomaligna en la porción distal de los conductos ecrinos. La contribución anexial a la hiperplasia pseudoepiteliomatosa sería tan importante que, para algunos autores (40), si la hiperplasia parece tener su origen únicamente en el epitelio interanexial, el proceso debería ser contemplado más bien como precanceroso que como pseudoepiteliomatoso. Es decir, en general se considera a la hiperplasia pseudoepiteliomatosa como una acantosis benigna de los apéndices cutáneos que puede alcanzar un grado tal, que sea difícil el reconocimiento de la primitiva naturaleza anexial del epitelio. Las secciones tangenciales de los pseudópodos de epitelio anexial acantósico aparecerán como nidos escamosos invasores simuladores de una neoplasia maligna.

La siringometaplasia escamosa (ver 1.3.4) no sería sino una metaplasia pseudoepiteliomatosa del conducto ecrino, no limitada a una porción distal hiperplásica (hiperplasia pseudoepiteliomatosa anexial clásica), sino afectando a sectores más profundos del ducto ecrino, en ocasiones sin una evidente continuidad con la epidermis de superficie.

Se desconoce si la asociación de una neoplasia con fenómenos de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, expresa un intento epitelial de control de la neoformación, refleja la exposición recurrente de esa zona a algún tipo de trauma (mecánico, solar, químico), o bien es una consecuencia de la modulación (inducción) estromal del crecimiento epitelial.

1.3.2. COLLARETE ANEXIAL PERITUMORAL

Un tipo particular de hiperplasia pseudoepiteliomatosa anexial es el llamado "collarete epidérmico". Con este término se describen los repliegues de epitelio acantósico que abrazan la periferia de algunas lesiones tumorales. Si alguna vez se consideró únicamente una variante localizada de elongación epidérmica interpapilar, hoy se está de acuerdo en que su origen no está en la epidermis interanexial, sino en el epitelio de los ductos ecrinos, los infundíbulos foliculares, o ambos simultáneamente (41). La naturaleza ductal del collarete resulta bien evidente al poder observar luces ductales, con su cutícula de revestimiento, en el interior del epitelio acantósico.

1.3.3. HIPERPLASIA ACROSIRINGIAL

Los tumores fibroepiteliales son aquellos que combinan una doble proliferación,

epitelial y conjuntiva. PINKUS en 1953 describió un tumor fibroepitelial con células basaloides indiferenciadas al que comparó con el fibroadenoma intracanalicular de mama.

En los tumores fibroepiteliales se plantea la interesante cuestión de la interrelación mesénquimo-epitelial (42). Es posible que ocurra, tanto una primitiva alteración conjuntiva que induce secundariamente la proliferación epitelial, como una proliferación epitelial primaria que determina, secundariamente, la activación estromal. En el caso de los tumores fibroepiteliales glandulares, la segunda de estas hipótesis se ha pretendido explicar mediante una doble secreción por parte de las células epiteliales: secreción exocrina hacia los ductos glandulares y secreción paracrina que induce la reacción hiperplásica-neoplásica mesenquimatosas acompañante.

En 1963 MASCARÓ (43) individualizó una variante de tumor fibroepitelial con diferenciación hacia los conductos sudoríparos ecrinos a la que denominó *siringofibroadenoma ecrino*. El siringofibroadenoma de MASCARÓ está constituido por cordones epiteliales, de 2 a 4 células de espesor, que se extienden, desde una epidermis hiperplásica, formando bandas anastomosadas reticuladas en un estroma fibrovascular rico en mucina. La población celular es monomorfa y muestra áreas con evidente formación de luces ductales. Se ha descrito alguna variante de la neoplasia en la cual predominan las células claras (44).

En la delimitación del lugar nosológico que ocupa la neoformación, MASCARÓ la contrapone al hidradeno-fibroma de CIVATTE y CHEVALIER (45), que sería la variante secretora o glomerular de fibroadenoma de las glándulas sudoríparas ecrinas, mientras el siringofibroadenoma sería la variante ductal o canalicular de fibroadenoma sudoral. Hoy se considera que el siringofibroadenoma ecrino es una neoplasia con diferenciación hacia los sectores dérmico distal e intraepidérmico del conducto ecrino. En concreto, los hallazgos histoquímicos, inmunohistoquímicos y de microscopía electrónica sugieren una diferenciación hacia la capa celular externa del acrosiringio (46). ABENOZA y ACKERMAN (47), sin embargo, atribuyen una diferenciación apocrina a una gran parte de las tumoraciones que hasta el momento se han publicado como siringofibroadenomas ecrinos.

Desde la descripción original, se ha publicado un número no excesivo de trabajos sobre condiciones patológicas que, si bien exhiben características histológicas idénticas a las descritas, parecen corresponder a un contexto bien diferente desde el punto de vista clínico. Por una parte (así el trabajo original de MASCARÓ) lesiones tumorales solitarias, en general verrucosas, y con distribución preferente en extremidades (48). Y por otra, lesiones múltiples (nevus acrosiringial, siringofibroadenomatosis), "nevoides", con un patrón sistematizado de distribución, de

aparición aislada (46,49-54) o en el contexto de cuadros sindrómicos que cursan con alteraciones de las glándulas ecrinas (displasia ectodérmica hidrótica, síndrome de SCHÖPF-SCHULZ-PASSARGE) (55-59). Incluso se ha sugerido, en función de algunas observaciones, una eventual afectación de carácter más sistematizado, con implicación cutáneo-mucosa y patologías internas asociadas (60).

El hecho de que un mismo proceso patológico se presente como una neoformación aislada, o bien como lesiones nevoides múltiples no es nada infrecuente. Así ocurre con el tricoepitelioma solitario y los tricoepiteliomas múltiples familiares, el epiteloma basocelular y el síndrome del carcinoma basocelular nevoide, o el cilindroma solitario y los tumores en turbante de ANCELL-SPIEGLER.

En una comunicación de la XVIII Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatopatología (Valencia, 6-7 Noviembre 1.992) REQUENA y col. (61) han propuesto interpretar el siringofibroadenoma de MASCARÓ como una simple hiperplasia pseudoepiteliomatosa de los conductos ecrinos ante un estroma alterado como el que está presente en las placas de linfedema crónico en extremidades inferiores. En su presentación se mostraron piezas histopatológicas con imágenes análogas al siringofibroadenoma, de clara naturaleza hiperplásica reactiva. Sin embargo, su hipótesis generalizadora no parece explicar las presentaciones clínicas en forma de tumor solitario o de tumores múltiples sistematizados (62). Las formas hiperplásicas de proliferación fibroadenomatosa se pueden entender como un tipo particular de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, con predominante diferenciación ductal, en contraste con la diferenciación epidermoide de la hiperplasia pseudocarcinomatosa aneural clásica (63).

Por otra parte, y como ya se mencionó en la sección 1.2.3.1, en ocasiones, la proliferación epitelial reactiva morfológicamente semejante al fibroepitelioma de Pinkus parece estar inducida por el epidermotropismo de algunas neoplasias, como la enfermedad de Paget extramamaria o carcinomas mucinosos anogenitales (*fenómeno de Paget fibroepiteliomatoso*) (25).

1.3.4. SIRINGOMETAPLASIA ESCAMOSA

1.3.4.1. CONCEPTOS GENERALES

El conducto excretor ecrino está constituido por dos capas (periférica y luminal) de pequeñas células cuboides. Una proliferación excesiva de la capa celular periférica, con diferenciación malpighiana de los nuevos estratos celulares, generará un epitelio escamoso poliestratificado, en torno a una luz ductal revestida por cutícula eosinofílica.

Este fenómeno se conoce como metaplasia queratinizante de los conductos ecrinos, o *siringometaplasia escamosa* (SMTE). Se podría decir, simplificando, que entre la capa ductal periférica y la capa luminal, ambas de características normales, se interponen varias capas de epitelio ductal con diferenciación escamosa. El número variable de los posibles estratos celulares interpuestos, explica que el aspecto microscópico de la SMTE varíe, desde un simple engrosamiento de la pared ductal, hasta auténticos lóbulos sólidos de células escamoides, que plantean diagnóstico diferencial con el carcinoma espinocelular. La SMTE es una *pseudomalignidad*, que se confunde pero no evoluciona hacia la malignidad.

1.3.4.2. PROCESOS ASOCIADOS

1.3.4.2.1. ULCERAS CRÓNICAS, CICATRICES Y QUEMADURAS

En un estudio prospectivo (64), realizado con todas las muestras de piel recibidas a lo largo de dos años en el laboratorio de patología de un gran hospital, se encontró una frecuencia global de SMTE del 0,28% (se encontró en 21 biopsias de las 7.500 examinadas). Las condiciones más comúnmente asociadas (13 ejemplos de las 21 biopsias seleccionadas) fueron úlceras cutáneas crónicas de extremidades, cicatrices secundarias a injurias quirúrgicas previas y quemaduras de larga data. Todas ellas, son situaciones que implican procesos de fibrogénesis dérmica, de muchos años de evolución. En los casos relacionados con úlceras cutáneas, la SMTE era más intensa cerca de los bordes ulcerosos y se asociaba, ocasionalmente, con hiperplasia intraluminal de la capa epitelial interna de los conductos ecrinos. Sorprendentemente, en una revisión de un número tan grande de muestras histológicas, no se menciona el hallazgo de SMTE en piezas de extirpación primaria de tumores cutáneos.

1.3.4.2.2. DROGAS Y PRODUCTOS TÓXICOS

1.3.4.2.2.1. AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

Los agentes citotóxicos se han relacionado con erupciones cutáneas polimorfas, cuyo sustrato histológico esencial consiste en focos de SMTE (65,66). Ocurre en cualquier tipo de malignidad en régimen de tratamiento quimioterápico, pero muy especialmente en los pacientes con malignidades hematológicas, como leucemia mieloide aguda. Los quimioterápicos actúan como inductores de SMTE tanto en una correcta administración sistémica, como en una accidental extravasación local (67,68). La expresión clínica de esta SMTE, variable y no específica, incluye placas eritematosas, erupciones pápulo-vesiculares y pustulosas, y eritema acral. La *siringometaplasia escamosa* parece ser la etapa final no inflamatoria de un espectro continuo de alteraciones morfológicas ecrinas, inducidas por la quimioterapia, que

puede comenzar en la hidradenitis neutrofílica (69,70).

1.3.4.2.2.2. BENOXAPROFEN

El benoxaprofen era un fármaco antiinflamatorio, utilizado en USA entre 1980 y 1983, y retirado del mercado por su vinculación con casos de hepatitis colestásica fatal. Entre otros varios efectos secundarios cutáneos (fotosensibilidad, onicolisis, síndrome de Stevens-Johnson, ...), se comunicó la aparición de múltiples lesiones papulosas eruptivas, clínicamente similares a siringomas, en áreas fotoexpuestas (71). Las características histológicas de los elementos tumorales consistían en una metaplasia escamosa de los conductos sudoríparos ecrinos, con necrosis focal de algunos de los queratinocitos ductales.

1.3.4.2.2.3. TETRACLORODIBENZO-P-DIOXINA

El accidente de una planta química en Seveso (Italia), en 1976, provocó la diseminación, sobre un área densamente poblada, del producto químico tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (dioxina). La exposición humana ocurrió por contacto, inhalación e ingestión de alimentos contaminados.

Las manifestaciones cutáneas de la intoxicación por dioxina (72) se presentaron en dos períodos. En la fase precoz, las lesiones fueron de carácter irritativo: eritema, edema y vesicoampollas en zonas expuestas. La fase tardía, aparecida meses después, consistió en lesiones acneiformes (cloracné). En biopsias de elementos de cloracné severo se encontraron taponamientos córneos que afectaban, no sólo a los infundíbulos foliculares, sino también al acrosiringio y ducto dérmico ecrino, con formación de quistes córneos acrosiringiales y ductales. En la pared del acrosiringio y ducto dérmico se pudo apreciar un aumento en el número de estratos de células con diferenciación queratinizante. La dioxina, así pues, provocó, como manifestación tardía, siringometaplasia escamosa con formación de queratina intraluminal abundante.

1.3.4.2.3. ECZEMA CRÓNICO. NEURODERMITIS

La SMTE, en este contexto, puede ser la expresión de una hiperacantosis reactiva, secundaria a la inflamación crónica, que predomina en el epitelio del ducto ecrino.

1.3.4.2.4. PANICULITIS LOBULAR

Se han descrito (73) extensos fenómenos de SMTE, en la dermis reticular media y profunda, acompañando a una intensa inflamación hipodermo-dérmica, en un caso de

paniculitis lobular granulomatosa, un caso de paniculitis lobular necrotizante, y otro de paniculitis pancreática. En ninguna de estas observaciones había una acantosis significativa de la epidermis de superficie.

1.3.4.2.5. Pioderma gangrenoso

La presencia de focos de SMTE subyacentes a lesiones de pioderma gangrenoso (73), quizá sea sólo un ejemplo particular de las alteraciones similares descritas en otros tipos clínico-patológicos de ulceraciones cutáneas.

1.3.4.2.6. Patomimia

CRIBIER (74), comunica el caso de una paciente que desarrolla, en un antebrazo, lesiones úlcero-vegetantes por inyección subrepticia de una sustancia oleosa no determinada. El estudio histopatológico demuestra, además de abundantes macrófagos con vacuolas lipídicas de la sustancia extraña (oleoma), lóbulos epidermoides pseudoepiteliomatosos con luces ductales en su interior. La epidermis interanexial apenas se muestra acantósica.

1.3.4.2.7. Neoplasias cutáneas

1.3.4.2.7.1. SMTE como proceso reactivo peritumoral

Desde la remota descripción, e inadecuada interpretación, de LEVER relativa al adenoacantoma, se reconoce la asociación de diversas neoplasias cutáneas con lóbulos de SMTE peri e intratumorales. Es, precisamente, el carcinoma espinocelular pseudoglandular y disqueratósico, uno de los tipo tumorales en que la presencia de SMTE se ha comunicado más frecuentemente (13). En el queratoacantoma, la metaplasia ductal ecrina es bastante común, y es el tumor que motivó algunas de las más clásicas referencias bibliográficas al respecto (8,9). Con menor frecuencia, también el epiteloma basocelular y el melanoma se asocian a SMTE de los conductos ecrinos.

A diferencia del resto de condiciones relacionadas con SMTE, la asociación con neoplasias cutáneas da lugar a la coexistencia de dos poblaciones epiteliales entremezcladas que, si bien dispares en cuanto a su aspecto microscópico, pueden plantear algún problema de diagnóstico diferencial.

Si bien el concepto generalmente aceptado es que la SMTE constituye una proliferación reactiva sin carácter premaligno, en alguna ocasión se ha sugerido el hipotético origen de tumores epidermoides en los lóbulos de hiperplasias ductales ecrinas. RUIZ y col. (75) han comunicado la observación de un carcinoma espinocelular

que consideraron proveniente de la malignización de varios lóbulos de siringometaplasia escamosa. En algún otro trabajo aislado, de significado discutible, se ha descrito la observación de un hidrocistoma ecrino que, a partir de focos de metaplasia escamosa en su revestimiento parietal, desarrolla lóbulos de carcinoma espinocelular invasivo (76).

1.3.4.2.7.2. ISLOTES ESCAMOSOS EN LAS NEOPLASIAS ECRINAS

La presencia de nidos de células escamosas en las neoplasias con diferenciación ecrina no es del todo infrecuente. En algún momento, los islotes escamosos se consideraron como una marca histológica de transformación maligna. KOHDA (77), por el contrario, encuentra islotes escamosos en el 46% de neoplasias ecrinas examinadas, tanto sean éstas benignas como malignas.

Los islotes escamosos de los tumores ecrinos pueden clasificarse en tres tipos con diferente origen y significado histológico (77):

- a/ Tipo I. Representan estructuras normales (epidermis, infundíbulos foliculares, acrosiringios) secuestradas en el seno de tumores ecrinos de localización muy superficial
- b/ Tipo II. Son auténticos fenómenos de SMTE que afectan a estructuras ductales que son parte integrante de la neoplasia
- c/ Tipo III. Son nidos de células escamosas atípicas, localizadas en áreas invasivas de la periferia tumoral. Se limitan a los tumores ecrinos malignos, o bien su hallazgo es un signo histológico que indica desdiferenciación y transformación maligna. En las metástasis ganglionares de tumores ecrinos malignos, con frecuencia predominan los islotes escamosos sobre el tipo celular ecrino primario.

Según esta clasificación, los islotes escamosos de tipo II son un ejemplo de SMTE intratumoral en el seno de neoplasias ecrinas.

1.3.4.3. EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA SMTE

En general la SMTE no se corresponde con un cuadro clínico preciso y es un descubrimiento fortuito en el estudio histológico. No tenemos constancia de ninguna descripción de una expresión clínica macroscópica para la SMTE peritumoral: acompañando a las neoplasias la SMTE es una *dermatosis invisible* (78). Sin embargo, sí se han comunicado diferentes aspectos clínicos de la SMTE inducida por drogas y tóxicos (79):

lesiones tumorales papulosas "siringoma-like", fotodistribuidas, por

benoxaprofen (79)

eritema acral inducido por quimioterapia (80,81). Se caracteriza por un intenso eritema palmar bien delimitado, asociado con edema, rigidez, intenso dolor, eventual formación de ampollas, y evolución hacia la descamación y curación espontánea en pocas semanas. El hallazgo histológico de SMTE puede ser útil para hacer el diagnóstico diferencial con el eritema palmoplantar frecuente en la reacción injerto contra huésped

pápulas y placas eritematosas, erupciones máculopapulares, purpúricas, pápulo-vesiculares y pustulosas, inducidas por quimioterápicos (65)

cloracné en sujetos expuestos al tóxico tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (72)

intertrigo axilar e inguinal en individuos sujetos a regímenes de quimioterapia (82)

El polimorfismo de esta clínica plantea un diagnóstico diferencial con vasculitis, infecciones oportunistas, síndrome de Sweet o reacciones medicamentosas.

1.3.4.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON EL CARCINOMA ESPINOCELULAR

Con la excepción de las ya comentadas referencias (75,76), en general se considera a la SMTE como una *pseudomalignidad*, que se confunde pero no es precursora de malignidad.

En el diagnóstico diferencial entre la SMTE y el carcinoma espinocelular son aplicables, por completo, los criterios de GRUNWALD y ACKERMAN (40) para la distinción entre hiperplasias pseudoepiteliomatosas y carcinoma espinocelular (**Tabla I**). Las claves más importantes para establecer esta distinción consisten en la preservación de la arquitectura lobular en la SMTE, y la ausencia de displasia epitelial o invasión.

Tabla I: CRITERIOS DIFERENCIALES ENTRE HIPERPLASIAS PSEUDOCARCINOMATOSAS (SIRINGOMETAPLASIA ESCAMOSA) Y CARCINOMA ESPINOCELULAR [Según Grunwald y Ackerman (40)]

HIPERPLASIA PSEUDOCARCINOMATOSA	CARCINOMA ESPINOCELULAR
Siempre secundaria. Algún otro proceso primario está presente en la dermis.	Siempre primario. A su alrededor es posible encontrar fases precoces de desarrollo del proceso (carcinoma "in situ")
La proliferación de células epiteliales es, esencialmente, anexial.	La proliferación de células epiteliales es, esencialmente, epidérmica.
La proliferación, a menudo, está confinada a una dermis papilar engrosada. Si alcanza dermis reticular se debe a una proliferación profunda del epitelio anexial. Prácticamente nunca llega al tejido subcutáneo.	Proliferación, a menudo, en dermis reticular e, incluso, extendiéndose al tejido subcutáneo.
La atipia citológica y el desorden epitelial son escasos y, en caso de estar presentes, predominan en la periferia de los lóbulos hiperplásicos.	La atipia citológica y el desorden epitelial pueden ser intensos y en todo el espesor de las agregaciones neoplásicas.
No hay nucleolos prominentes.	Nucleolos prominentes, a menudo.
Escasas, si alguna, figuras mitóticas y ninguna de ellas atípica.	En ocasiones numerosas figuras mitóticas, algunas de ellas atípicas.
Células necróticas individuales raras.	Células necróticas individuales, con frecuencia, numerosas.
No hay células epiteliales multinucleadas.	Células epiteliales multinucleadas son habituales
Escasa tendencia a la formación de "perlas córneas" o espirales de paraqueratosis.	Marcada tendencia a la formación de "perlas córneas"
"Remolinos escamosos" frecuentes	"Remolinos escamosos" raros
Inflamación granulomatosa frecuente	Inflamación granulomatosa rara

1.3.5. ANÁLOGOS DE LA SIRINGOMETAPLASIA ESCAMOSA

Existen otras varias condiciones patológicas que se caracterizan histológicamente por lóbulos escamosos pseudomalignos, con preferente orientación vertical, y en los que, ocasionalmente es posible encontrar luces ductales. Son, así pues, análogos de la siringometaplasia escamosa, con los que es preciso establecer diagnóstico diferencial histológico. Sin embargo, rara vez se plantean auténticas dificultades diagnósticas, pues los procesos que describimos a continuación poseen una topografía característica y una expresión clínica propia, mientras que la siringometaplasia escamosa es un proceso reactivo secundario y, en general, subclínico.

- 1- Sialometaplasia necrotizante / Adenometaplasia necrotizante
- 2- Sialometaplasia escamosa inducida por radioterapia
- 3- Metaplasia escamosa lobular de la mama

1.3.5.1. SIALOMETAPLASIA NECROTIZANTE. ADENOMETAPLASIA NECROTIZANTE.

La sialometaplasia necrotizante es un trastorno benigno autolimitado, descrito en 1973 por ABRAMS (83), que se confunde clínica e histológicamente con un carcinoma espinocelular (84). Se presenta como una ulceración crateriforme indolora de crecimiento rápido y curación espontánea en seis a doce semanas (84-86). En su localización electiva afecta a las glándulas salivales menores del paladar duro, pero también ha sido descrita en otras varias zonas en las que están presentes otros tipos de glándulas mucosas (glándulas salivales mayores, nasofaringe, seno maxilar, laringe) (87). Cuando la naturaleza de las glándulas afectadas no es salival, el término "*adenometaplasia necrotizante*" parece más apropiado (88).

Histológicamente se caracteriza por necrosis de los acini glandulares, metaplasia escamosa de los acini y ductos salivales, y preservación de la arquitectura general glandular. Las áreas acinares necróticas, cuyo contorno está preservado por finos septos conjuntivos, están ocupadas por residuos amorfos, lagos de mucina y una reacción inflamatoria inicialmente aguda y más tarde granulomatosa. Los acini y ductos con metaplasia malpighiana pueden ser fácilmente confundidos con áreas de carcinoma espinocelular, del que se pueden distinguir empleando los criterios generales que caracterizan a las pseudomalignidades. Se corresponde, pues, con una enfermedad inflamatoria caracterizada por necrosis lobular, escape de mucina y una marcada metaplasia escamosa.

La evidencia de curación espontánea a lo largo de un breve periodo de seguimiento, es la clave clínica que permite su distinción con los procesos malignos (89) y evita, así, innecesarios tratamientos quirúrgicos mutilantes.

Esta condición se cree debida a un infarto de las glándulas salivales menores, quizá más fácil en una zona rígida, como el paladar duro, en que cualquier inflamación puede comprimir los vasos sanguíneos y determinar una necrosis isquémica aguda. Se han comunicado casos afectando a las glándulas submucosas traqueales en relación con intubación traqueal prolongada (88). Los posibles varios factores contribuyentes (tabaco, presión) derivarían en una vía final común de injuria inespecífica: la isquemia.

1.3.5.2. SIALOMETAPLASIA ESCAMOSA INDUCIDA POR RADIOTERAPIA

Las glándulas salivales a menudo se ven incluidas en los campos de irradiación complementaria por carcinomas de cabeza y cuello. Entre los cambios histológicos inducidos en las glándulas salivales por la radioterapia, se encuentra la metaplasia escamosa de los acini y ductos excretores (90). Su expresión clínica es en forma de tumoración local en la zona glandular afecta, acompañado de una sensación de boca seca.

Histológicamente, la sialometaplasia escamosa se desarrolla con una orientación preferente vertical, a lo largo del eje ductal previo, y con preservación de la arquitectura lobular general de la glándula interesada. A diferencia de lo que ocurre en la sialometaplasia necrotizante no se desarrolla necrosis lobular isquémica ni lagos de mucina.

1.3.5.3. METAPLASIA ESCAMOSA LOBULAR DE LA MAMA

En muy escasas ocasiones, nódulos mamarios subcutáneos resultan debidos a la presencia, en un área circunscrita, de una metaplasia escamosa en los ductos y lóbulos del parénquima mamario, de naturaleza benigna, sin relación alguna con la epidermis de superficie ni con otros tumores mamarios. Así, se ha comunicado la aparición de metaplasia escamosa lobular en casos de ginecomastia, o en clara relación con traumatismos previos sobre la mama (91). La metaplasia escamosa del epitelio ductal mamario conserva el patrón arquitectural lobular, se acompaña de fibrosis reactiva y carece de necrosis asociada.

No hay que confundir este tipo de metaplasia escamosa de los ductos mamarios, primaria y benigna, con la posible presencia de focos de metaplasia escamosa en proliferaciones epiteliales benignas de la mama (92,93), en el carcinoma ductal infiltrante, o bien con la existencia de auténticos carcinomas escamosos mamarios

primarios (94) o metastásicos.

1.4. OTRAS VARIACIONES ESTRUCTURALES Y CITOLÓGICAS DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

Las alteraciones secundarias de las glándulas sudoríparas ecrinas, en patologías cutáneas de carácter neoplásico o inflamatorio, se caracterizan por una gran variabilidad morfológica. En esta sección, revisaremos algunas otras formas de reacción reconocidas, hasta el momento, en la literatura científica. Además de alteraciones en la arquitectura general de las glándulas ecrinas (dilatación, hiperplasia), revisaremos también algunas variaciones descritas en las características citológicas de sus elementos celulares constituyentes.

1.4.1. DILATACIÓN

La dilatación es una variación estructural reconocida con frecuencia en la arquitectura ecrina. LUTHER y ALTMAYER (10) definen tres grados en la severidad de la dilatación. La *dilatación simple* representa el grado menor de ectasia. Cuando el diámetro de la luz glandular es mayor del doble del habitual se habla de *dilatación quística*. Si el aumento de la luz, más que absoluto, es la consecuencia de una marcada atrofia previa en la altura del epitelio ecrino, se denomina *dilatación aparente*.

Existen referencias escasas en las que se menciona la asociación de nevus melanocíticos (95,96), o epitelomas basocelulares (97), con siringomas subclínicos. Tanto las microfotografías, como la descripción en el texto de alguno de estos trabajos, hacen difícil poder precisar si realmente ocurre una asociación casual, o bien se trata, por el contrario, de tumoraciones que asocian ectasias ductales ecrinas de naturaleza reactiva, con alguna zona de epitelio ductal hiperplásico.

1.4.2. HIPERPLASIA EPITELIAL

Otra forma de reacción de las glándulas ecrinas ante las injurias es el aumento en el número de capas celulares que constituyen la pared epitelial de la estructura. En general la hiperplasia epitelial afecta al ducto excretor y no al glomérulo secretor. En esta sección hacemos referencia, esencialmente, a la hiperplasia de la capa de epitelio luminal, ya que la hiperplasia de la capa externa del epitelio ductal (siringometaplasia escamosa) ha merecido consideración aparte.

HOLYOKE y LOBITZ (4), ya en 1952, mencionan el hallazgo de fenómenos de hiperplasia en las células luminales que revisten los conductos ecrinos. En una forma leve, la superficie luminal aparece con protrusiones celulares irregulares, "en mosaico" o "en empedrado". En su grado extremo, se forman proyecciones epiteliales papilíferas hacia el interior de la luz.

En 1977 SANTA CRUZ (8) publicó un trabajo, esencial, relativo a los fenómenos de hiperplasia ductal atípica observados en la vecindad de tumores epiteliales cutáneos. Describe la característica hipercromasia de estas células epiteliales ecquinas que, junto al gran tamaño nuclear, contribuye a conferirles cierto aspecto atípico. Se pierde la habitual ordenación del epitelio ductal en dos estratos, ya sea por una disposición en capa única, o bien por la superposición irregular de más de dos capas celulares. Al microscopio, las células parecen no tener una neta delimitación y configurar masas celulares sincitiales multinucleadas. Se menciona la presencia de hiperplasia del epitelio luminal ductal, con proyecciones papilares que pueden atravesar por completo la luz ductal, determinando uno o varios puentes epiteliales transluminales. El autor reconoce la naturaleza benigna, reactiva, de la hiperplasia ductal atípica, que considera debida a la compresión del ducto en su trayecto dérmico o epidérmico.

ABENOZA y ACKERMAN (98) establecen una clara diferencia entre la proliferación de la capa periférica del epitelio ductal (siringometaplasia escamosa), que consideran una variante de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, y la proliferación de las células ductales lumbinales.

1.4.3. CELULAS CLARAS SECRETORAS

Con el término "células claras" nos vamos a referir, en esta sección, a una peculiar y poco habitual apariencia celular, y no al subtipo celular del mismo nombre que, junto a las células oscuras, es un constituyente normal del ovillo secretor ecquino.

Podemos considerar que una célula clara es aquella que, en la tinción convencional con hematoxilina-eosina, aparece formada por un núcleo y una membrana celular evidentes, mientras que el citoplasma está ópticamente vacío (99).

En las últimas décadas se han multiplicado los trabajos en torno al complejo campo de los tumores cutáneos de células claras (99,100). Si bien se carece, aún, de una auténtica visión integradora, es posible afirmar que, en ausencia de errores en la técnica quirúrgica, fijación o procesamiento de la muestra (101), la existencia de células claras se debe a anomalías estructurales subcelulares (degenerativas), o al depósito intracelular de glucógeno, mucina o grasa. En las tres últimas circunstancias, será posible comprobar la naturaleza del depósito mediante tinciones específicas.

En muchos trabajos, antiguos y recientes, es posible encontrar alusiones aisladas relativas a la observación de células secretoras ecquinas de aspecto claro, vacuolado. Sin embargo, el primer reconocimiento explícito de la eventual presencia de células claras,

formando parte del epitelio glandular ecrino, se debe a HOLIOKE y LOBITZ en 1952 (4). En su extensa revisión sobre variaciones histológicas en la estructura de las glándulas ecrinas, describen unas células cilíndricas, con un citoplasma claro reticulado, que reemplazan al epitelio de revestimiento del ovillo secretor ecrino. Aunque mencionan la semejanza histológica con el acúmulo de glucógeno, no se realizan tinciones específicas probatorias. Curiosamente, en función de sus hallazgos en biopsias múltiples, consideran que, en caso de estar presente, la anomalía afecta a todas las glándulas ecrinas en cualquier parte del cuerpo de ese individuo. Además, juzgan más intenso el aspecto claro y reticulado del citoplasma celular, cuanto mayor sea el grado de inflamación periglandular acompañante.

Hasta 1985 el trabajo de HOLIOKE y LOBITZ parece caer en el olvido. En ese año, BURKET y col. (102) publican una observación relativa a unas *glándulas ecrinas de citoplasma claro reticulado*, y realizan un estudio desde el punto de vista clínico, histológico, histoquímico y de microscopía electrónica. Al paciente objeto del trabajo, se le extirpan lesiones tumorales múltiples en el cuero cabelludo, histológicamente correspondientes a cilindromas. En la vecindad del cilindroma, pero a una cierta distancia, las células de los ovillos secretores ecrinos aparecen aumentadas de tamaño, y con un citoplasma de aspecto claro, finamente reticulado "en enrejado". Las células ductales se describen con aspecto normal. En el trabajo no se menciona, y tampoco se aprecia en las microfotografías incluidas, la presencia de inflamación periglandular.

En el paciente de BURKET las tinciones de PAS y PAS-diestasa no tiñen el citoplasma de las células claras. Las tinciones para grasas en material congelado son negativas, así como las tinciones específicas para mucina. Además, la alteración primaria, en este caso, afecta a las células del ovillo secretor, a diferencia del acúmulo de mucina en el interior de las células ductales que caracterizaría a una siringometaplasia mucinosa.

La microscopía electrónica de este caso reveló la presencia de abundantes vacuolas intracitoplásmicas de gran tamaño, ligadas a membrana, aparentemente vacías, tanto en las células serosas ("claras") como en las células mucosas ("oscuras"). BURKET y col., finalmente, atribuyen la presencia de las células claras a una peculiar degeneración vacuolar hidrópica de las células del ovillo secretor, sin consecuencias funcionales.

LUTHER y ALTMAYER (10) realizan, en 1988, una revisión exhaustiva de las alteraciones secundarias de las glándulas ecrinas en patologías cutáneas tanto inflamatorias como tumorales. Describen el hallazgo ocasional de un epitelio secretor ecrino, de forma más cilíndrica que cuboidea, y con aspecto de sufrir una degeneración celular hidrópica por vacuolización intracelular.

TSUJI (103) comunicó la presencia de células secretoras ecrinas con citoplasma multivacuolado en sujetos afectados de anhidrosis adquirida generalizada, secundaria a un golpe de calor. Estas células no se teñían con PAS, Sudan III, ni azul alcian. Con microscopía electrónica se observaron grandes vacuolas intracitoplásmicas, ligadas a membrana, ópticamente vacías o con fino contenido granular. Los autores interpretaron que las vacuolas podían representar áreas de autólisis que habían sido encapsuladas por una membrana. Se desconoce si la alteración glandular había sido, en este caso, causa o consecuencia del golpe de calor.

Por otra parte, en estudios experimentales (104), tanto histológicos como ultraestructurales, consistentes en la provocación térmica de episodios repetidos de sudoración profusa, se ha descrito el hallazgo de células claras vacuoladas, en el ovillo secretor ecrino, en las fases de agotamiento glandular.

1.4.3.1. FUNDAMENTO SUBCELULAR DE LA "CLARIDAD" CELULAR

Las células claras lo son debido a su poca afinidad por la tinción de hematoxilina-eosina, bien sea por la acumulación de sustancias intracelulares de depósito que no toman esa tinción, o bien por la existencia de alteraciones, patológicas o artefactas, de la normal estructura citoplasmática subcelular.

Son ejemplo de alteración estructural de origen artefacto, las células claras por vacuolización intracelular, no ligada a membranas, que aparecen en los epitelios como consecuencia de una fijación inadecuada de la muestra de tejido (101). Por el contrario, en el caso de las verrugas víricas, los fenómenos de vacuolización citoplásmica se deben a los efectos citopáticos del papovavirus (105).

En muchas de las proliferaciones epiteliales constituidas, total o parcialmente, por células claras, está suficientemente probada la naturaleza de la sustancia de depósito responsable de las cualidades tintoriales de las células. Así, es posible comprobar exceso de glucógeno en el acantoma de células claras, triquilemoma, siringoma de células claras, hidradenoma de células claras, algunos epitelomas basocelulares con células en anillo de sello (106) y en las metástasis cutáneas del hipernefroma. Hay depósito de grasas en el adenoma sebáceo, epiteloma basocelular con diferenciación sebácea, liposarcoma o en el hibernoma. Se detecta la presencia de mucina en las células de Paget, el hidradenoma de células claras, adenocarcinomas metastásicos o en las lesiones de siringometaplasia mucinosa.

En otros casos, sin embargo, no es posible demostrar ningún tipo de depósito intracelular, y la claridad citoplásmica se atribuye a procesos degenerativos. La

ocasional demostración ultraestructural de membranas subcelulares limitantes de vacuolas intracitoplásmicas vacías, sugiere la posibilidad de que éstas representen el resultado final de un proceso degenerativo de mitocondrias, retículo endoplásmico, lisosomas o melanosomas (107). Así, la degeneración vacuolar parece ser el fundamento ultraestructural de algunos epitelomas basocelulares de células claras (107,108), carcinomas espinocelulares de células claras (109), nevus melanocíticos de células balonizadas (degeneración vacuolar de los melanosomas) (110) y podría ser, también, el fenómeno responsable de las células claras reticuladas del ovillo secretor ecрино.

1.4.4. CELULAS CLARAS DUCTALES

1.4.4.1. CELULAS CLARAS RETICULADAS

A diferencia de lo que ocurre con las células claras en el ovillo secretor ecрино, las referencias bibliográficas que mencionan la presencia de células claras en la pared del ducto ecрино son muy escasas.

MONTGOMERY (111), en 1985, llevó a cabo un estudio experimental sobre los efectos de la estimulación térmica en la estructura del conducto sudoríparo ecрино. Describió, entonces, la aparición de una vesiculación citoplasmática incrementada en las células lumbinales de la porción espiralada del ducto inicial. Su razonamiento se dirigía en el sentido de atribuir a esta porción ductal una función activa (reabsorción de agua e iones) en la modificación del sudor producido por el ovillo secretor. Quizá el resto del conducto, por sus funciones más estructurales que metabólicas, no resulta afectado de igual manera en condiciones de hiperestimulación. La vacuolización del epitelio ductal, de carácter funcional y no debida a material de depósito, se traduciría en el aspecto microscópico de células claras.

SIGNORETTI (112), en 1995, ha descrito una singular erupción papulosa diseminada, cuyo sustrato histológico resultó ser una hiperplasia de la pared celular de los conductos ecrios, constituida por unas células poligonales de citoplasma claro vacuolado. Los glomérulos secretores conservaban sus características normales y no había infiltración inflamatoria. Esta condición ha recibido el nombre de "siringometaplasia papular de células claras".

1.4.4.2. GLUCÓGENO INTRACELULAR

En el trabajo de SAITOH (113) se describe otro proceso en el cual se puede encontrar claridad de las células ductales. En un enfermo con múltiples siringomas palpebrales de células claras, en asociación con diabetes mellitus, se menciona la presencia de células claras en la pared de los conductos ecrios normales peritumorales.

Estas células claras se tiñen con PAS y pierden esa tinción tras digestión con diastasa, lo cual señala un depósito de glucógeno intracelular. Los autores sugieren la hipótesis de que la presencia de células claras en las glándulas ecrinas normales pueda ser un marcador histológico de diabetes mellitus, al igual que lo son los siringomas de células claras.

1.4.4.3. METAPLASIA MUCINOSA DUCTAL

El acúmulo de mucina en las células ductales es una de las hipotéticas posibles causas de un aspecto claro en el citoplasma celular. La siringometaplasia mucinosa es un cuadro clínico-patológico bien reconocido, que será descrito con mayor detalle, junto con el resto de cambios mucinosos ecrinos, en otro apartado de este trabajo (ver 1.5.1.).

1.4.5. CÉLULAS HIPERTINGIBLES (HIPERBASÓFILAS)

Una cualidad difícil de definir, de las células, tanto secretoras como ductales, de glándulas ecrinas que participan en procesos reactivos peritumorales, es su especial apetencia por la tinción convencional con hematoxilina-eosina. Procesos tan diferentes como las proyecciones papilíferas del epitelio luminal, la hidradenitis, o los fenómenos de fenocopia apocrina, se detectan con rapidez al examen microscópico con objetivos de pequeño aumento, por su tinción más intensa en comparación con la del resto de estructuras celulares de la pieza.

SANTA CRUZ (8) describió este fenómeno, de forma simplificada, como hiperbasofilia celular. En realidad, más que de células hiperbasófilas, se trata de células hipertingibles, con hiperbasofilia, hipereosinofilia y nucleos con cromatina densa. Ello es, probablemente, la expresión morfológica de una activación metabólica celular.

1.5. ESPECTRO HISTOPATOLÓGICO DE LA METAPLASIA MUCINOSA DE LAS GLÁNDULAS SUDORÍPARAS

1.5.1. SIRINGOMETAPLASIA MUCINOSA

El epitelio del conducto sudoríparo ecrino puede sufrir cambios metaplásicos bajo diversos estímulos. Se han descrito dos tipos principales de metaplasia del epitelio ductal (114). En la siringometaplasia escamosa las células ductales se transforman en células escamosas maduras con queratinización. El epitelio ductal, por otra parte, puede adquirir propiedades mucosecretoras y una apariencia oval a cilíndrica. Este tipo de metaplasia se conoce como siringometaplasia mucinosa.

El término *siringometaplasia mucinosa* (SMTM) fué introducido por KING y BARR en 1979 (114). Sin embargo, en fecha tan lejana como 1931, WALTHER y MONTGOMERY (115) publicaron, en lengua alemana, la que es, probablemente, la primera observación al respecto. Aún hay dos referencias más, anteriores al trabajo de KING y BARR, que describen ejemplos de procesos con características clínico-patológicas idénticas a la SMTM: KWITTKEN (116) lo denominó "tumor epidérmico mucíparo" y TEILLARD (117) "hiperplasia sudorípara mucípara de la epidermis". En alguna referencia reciente se sugiere que el proceso conocido como SMTM puede ocurrir más bien por metaplasia de células epidérmicas que de conductos ecrinos (118).

El aspecto clínico de la SMTM corresponde a lesiones solitarias, de 0,5 a 1,5 cm, con superficie verrucosa, ulceradas o centradas por un pequeño cráter y, en ocasiones, exudativas. La localización más frecuente está en la superficie plantar de los pies y dedos de las manos, pero se ha descrito también su aparición en mentón, pabellón auricular, cuello, torax, nalgas y pene. Antes de su examen al microscopio, se suelen diagnosticar como verrugas plantares o epitelomas basocelulares.

Histológicamente, es característica la presencia de una invaginación central, en torno a la cual se dispone una epidermis acantósica (119) hacia la que convergen numerosos conductos ecrinos dilatados, que se asemejan a formaciones túbulo-glandulares (120). El normal epitelio cuboidal ecrino de la capa luminal está reemplazado por células, ovales o cilíndricas, cargadas de mucina. Citológicamente, las células cilíndricas altas corresponden a *células caliciformes*, columnares, con núcleo redondeado basal, y citoplasma repleto de un material basofílico o anfofílico, finamente microvacuolado. Las células ovales tienen aspecto *en anillo de sello*, con abundante citoplasma claro vacuolado, y núcleo aplanado y desplazado hacia la periferia. La capa celular periférica del ducto no se vé afectada por el cambio mucinoso. Se observan transiciones entre zonas con epitelio metaplásico y otras con epitelio ductal no

mucinoso hiperplásico. En la dermis circundante hay aumento de la vascularización e infiltración inflamatoria linfoplasmocitaria.

La mucina presente en las células ductales ecrinas es mucina epitelial. Se tiñe positivamente con mucicarmín, tinción de PAS (con y sin diastasa), hierro coloidal (con y sin hialuronidasa) y azul alcian a pH 2,5 (121). No se tiñe con azul alcian a pH 0,4 y es sensible a la digestión con sialidasa. Todas estas son características de la *sialomucina*, un mucopolisacárido ácido no sulfatado, que representa el prototipo de mucina epitelial (122).

En general el ovillo secretor ecrino es de apariencia normal. Únicamente MEHREGAN (123) y SCULLY (124) han descrito ejemplos de SMTM, en los que también el ovillo secretor ecrino subyacente aparece revestido por células mucinosas, lo cual produce un aspecto histológico muy similar al de las glándulas salivales.

1.5.2. HISTOGÉNESIS DE LA MUCINA EPITELIAL

Las células cargadas de mucina no son un constituyente habitual de los epitelios cutáneos. La presencia de mucina en la piel humana puede considerarse un atavismo (125). El diccionario de la Real Academia Española define "atavismo" como la tendencia, en los seres vivos, a la reaparición de caracteres propios de sus ascendientes más o menos remotos. Desde un punto de vista filogenético, este proceso está relacionado con la existencia de células aisladas o glándulas secretoras de moco en el tegumento de vertebrados inferiores (peces, anfibios) y ciertos mamíferos (hipopótamo). Desde un punto de vista ontogénico, la mucina epitelial aparece en estructuras glandulares derivadas del estomodeo anterior, como son las glándulas salivales.

En procesos de desdiferenciación celular del epitelio de las glándulas sudoríparas, como son los tumores sudoríparas malignos, es posible encontrar mucina hasta en el 84% de los casos (126). Existen varios tipos de neoplasias de las glándulas sudoríparas que se asemejan mucho a tumores análogos de las glándulas salivales (tumores mixtos, carcinomas mucoepidermoides), lo cual refuerza el parentesco ontogénico y embriológico entre ambos tipos glandulares (127).

Además de las justificaciones encontradas en la histología comparativa, existen hallazgos importantes procedentes de la citología experimental. En modelos experimentales "in vitro" e "in vivo", se ha demostrado la habilidad de la piel de los vertebrados para experimentar cambios mucinosos reversibles, bajo estimulación apropiada. Así, se ha conseguido la formación reversible de células caliciformes, en la piel de embriones de pollos expuestos a un exceso de vitamina A (128). LAWRENCE y BERN (129), mediante aplicación de productos con una alta concentración de vitamina

A en la piel de hamsters adultos vivos, han conseguido inducir la formación, en el interior de la epidermis de superficie, de células mucinosas, caliciformes y en anillo de sello. Estos autores describen, además, la aparición, en cuatro de los animales de experimentación, de unas estructuras túbulo-glandulares revestidas por células mucosecretantes, constituidas a partir de invaginaciones epidérmicas, que se asemejan a las imágenes de la siringometaplasia mucinosa.

1.5.3. PATOGENIA DE LA METAPLASIA MUCINOSA

Las células mucinosas tendrían su origen en virtuales células pluripotenciales, presentes en la porción intraepidérmica del ducto ecrino, que recapitulan, no ya el proceso de diferenciación embriológica, sino el más lejano camino de la filogenia de las especies, todavía inscrito en su material genético.

La SMTM se considera más un proceso metaplásico reactivo que afecta a conductos ecrinos normales pre-existentes, que una condición neoplásica primaria benigna. Por su frecuente localización acral, se postula que la presión crónica o los traumatismos pueden favorecer su aparición. En general, la metaplasia se considera una respuesta celular adaptativa para desafiar circunstancias adversas. Algún tipo de factor desconocido, poco frecuente y relacionado, en parte, con la irritación crónica y la inflamación local, puede inducir su desarrollo.

Es interesante el posible papel de la inflamación en la inducción de la metaplasia mucinosa epitelial. En la *mucinositis follicular*, los linfocitos T, inflamatorios o neoplásicos, inducen en las células de la vaina epitelial externa del folículo, la síntesis de mucina además de queratina (130). En la *mucinositis epidérmica* (131) es posible encontrar mucina en la epidermis interanexial que sufre procesos de dermatitis espongiforme o infección por papovavirus. Sin embargo, en ambas condiciones el tipo de mucina producido es rico en ácido hialurónico, y no en sialomucina, y las células epiteliales no experimentan procesos de metaplasia o desdiferenciación, sino que mantienen su morfología, sólo alterada, en mayor o menor grado, por la excesiva presencia local de mucina. Parece como si la inflamación, aislada, no fuera suficiente injuria para inducir el cambio metaplásico en un epitelio.

1.5.4. METAPLASIA MUCINOSA DE LAS GLÁNDULAS APOCRINAS

Si en las glándulas sudoríparas ecrinas normales no se detecta mucina, en las glándulas apocrinas axilares de sujetos normales, sin embargo, es posible encontrar cambios mucinosos fisiológicos hasta en el 60% de los individuos (132). Estos cambios son más frecuentes según aumenta la edad del sujeto, quizá en relación con el mayor grado de dilatación quística de la glándula apocrina según la edad avanza. La mucina se detecta especialmente en los moldes de secreción intraluminal. El estadio mucinoso

parece ser una etapa normal en el ciclo vital de la glándula apocrina en relación, tal vez, con un proceso de degeneración glandular progresiva.

1.5.5. NEOPLASIAS CUTÁNEAS CON CÉLULAS MUCINOSAS

En cercana vecindad a la piel, en el seno del epitelio escamoso estratificado que forma la mucosa conjuntival, están presentes, de forma fisiológica, células caliciformes aisladas. Las proliferaciones epiteliales benignas que se originan en esta región (los llamados "papilomas conjuntivales") están integradas por numerosas células caliciformes. En la piel, por el contrario, en situación de normalidad no hay células epiteliales mucinosas. Sin embargo, la presencia de células secretoras de sialomucina, formando parte de tumores epiteliales cutáneos, tanto benignos como malignos, se conoce desde antiguo. Estas neoformaciones pueden plantear diagnóstico diferencial con la SMTM:

a/ Neoplasias apocrinas benignas:

Hidradenoma nodular. En el hidradenoma nodular hay cuatro tipos celulares: células claras, células escamoides, células tubulares y células mucinosas (126,133). Las células mucinosas suelen ser poco numerosas y difíciles de detectar (134). Los hidradenomas con focos notables de células mucinosas, suelen exhibir signos de diferenciación apocrina evidente (133) y pueden asemejarse histológicamente a las lesiones de siringometaplasia mucinosa (135).

Hidrocistoma apocrino. Según REQUENA (136), algunos de los ejemplos publicados de siringometaplasia mucinosa ecrina serían, en realidad, hidrocistomas apocrinos con metaplasia mucinosa.

Siringocistadenoma papilífero. En comunicación oral, ante la XIX Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatopatología (Madrid, Noviembre 1993), SANCHEZ-YUS y REQUENA (137) aportaron un caso de siringocistadenoma papilífero salpicado de células mucinosas, hallazgo reflejado también en alguna otra referencia reciente (134)

Tumor mixto apocrino. FITZGIBBON y col. (134) aportan un ejemplo de tumor mixto apocrino con células caliciformes en torno a las zonas microquísticas de la neoplasia.

b/ Neoplasias sudoríparas malignas:

Carcinomas mucinosos primarios de las glándulas sudoríparas (ecrinas o apocrinas). Un tumor cutáneo primario con células mucinosas es, muy probablemente, de origen

sudoríparo. En función de sus hallazgos en el hidradenoma nodular, ABENOZA y col. (133) consideran que las células mucinosas se asocian con mayor frecuencia a neoplasias con diferenciación *apocrina*, que a aquellas que muestran diferenciación *ecrina*. YAMAMOTO (138), sin embargo, describe un ejemplo de carcinoma mucinoso sudoríparo, en el que demuestra la diferenciación *ecrina* mediante estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales. Con un punto de vista más integrador, MENDOZA (139) considera probable que los tumores sudoríparos mucinosos deriven de un tipo celular, que tiene la potencialidad de diferenciarse en la dirección de, o simular la estructura de, cualquiera de las glándulas sudoríparas.

Carcinoma mucoepidermoide, o adenoscamoso, primario cutáneo. Es aquel que muestra diferenciación a la vez escamosa y glandular (140). Nada tiene que ver con el carcinoma espinocelular pseudoglandular, variante acantolítica del carcinoma espinocelular, que carece de mucina epitelial. El origen del carcinoma adenoscamoso primario cutáneo está, probablemente, en la porción acrosiringial de los conductos sudoríparos. Sin embargo, en algunos ejemplos (127,141,142) de estadios muy incipientes de carcinomas mucoepidermoides, las células mucinosas aparecen salpicadas entre las células espinosas interanexiales, sin constituir estructuras glandulares, lo cual suscita dudas sobre su origen sudoríparo e induce a sospechar en la existencia de una metaplasia mucinosa desde queratinocitos epidérmicos no anexiales. SANGÜENZA (143) ha aportado un ejemplo, algo diferente, de un carcinoma en el cual se encontró mucina exclusivamente en el interior de las cavidades acantolíticas, no glandulares, de un carcinoma espinocelular pseudoglandular sin células mucinosas evidentes.

c/ Neoplasias metastásicas a la piel:

Metástasis cutáneas de carcinomas mucinosos (adenocarcinomas, carcinomas adenoides quísticos, carcinomas coloides) *primarios no sudoríparos* (glándulas salivales mayores y menores, mama, glándulas lacrimales, bronquios, tracto gastrointestinal).

Carcinoma mucoepidermoide primario no cutáneo (glándulas salivales, pulmón, tracto genital femenino, glándulas submucosas de cabeza y cuello)

d/ Enfermedad de Paget extramamaria:

La célula de Paget representa un tercer tipo morfológico de célula mucinosa, además de las células caliciformes y las células en anillo de sello. Son células grandes, redondeadas, con núcleo central y citoplasma abundante y pálido. Si bien se consideró, durante un tiempo, que la célula de Paget provenía de la modificación de queratinocitos epidérmicos, hoy se prefiere la hipótesis de una estirpe glandular. Como se explicará en

otra parte de esta memoria, este proceso puede ser, en ocasiones, la manifestación de una extensión epidermotropa, de neoplasias que afectan a glándulas adyacentes.

1.5.6. FENÓMENOS DE METAPLASIA MUCINOSA PERITUMORAL

Al igual que la siringometaplasia escamosa resulta ser un patrón reactivo inespecífico del conducto ecrino ante injurias diversas, resultaría bastante lógico suponer que la siringometaplasia mucinosa pueda ser otro de los tipos de reacción ductal ante condiciones adversas, como las que se dan en el ambiente peritumoral. Sin embargo, según la bibliografía disponible hasta el momento, la SMTM aparece, exclusivamente, como un proceso clínico-patológico primario bien definido. No conocemos ninguna referencia sobre metaplasia mucinosa en células ductales de conductos ecrinos peritumorales. La metaplasia mucinosa ductal no se puede considerar, hasta el momento, como ejemplo de patrón de reacción ecrino peritumoral. Ni siquiera se ha descrito una mucinosis siringial intercelular sin metaplasia celular, de tipo reactivo, inducida por la inflamación periglandular, equivalente a la que se da en la mucinosis folicular. La única mucina que, ocasionalmente, se ha reconocido aumentada en el ambiente peritumoral es de origen estromal, como se verá en otra parte de esta memoria.

1.5.7. CONJUNTO DE CAMBIOS MUCINOSOS EN EL EPITELIO CUTÁNEO

Resumimos el conjunto de procesos, reactivos o tumorales, en que se detecta la presencia de mucina en las diversas estructuras epiteliales que constituyen la piel, con el fin de encuadrar adecuadamente el lugar nosológico que ocupa la siringometaplasia mucinosa.

Epitelio folicular:

- * Mucinosis folicular

Epitelio glandular apocrino:

- * Metaplasia mucinosa apocrina fisiológica
- * Hidradenoma nodular
- * Hidrocistoma apocrino
- * Siringocistadenoma papilífero
- * Tumor mixto apocrino
- * Algunos carcinomas mucinosos sudoríparos

Epitelio glandular ecrino:

- * **Siringometaplasia mucinosa**
- * Carcinomas mucinosos sudoríparos

- * Carcinomas mucoepidermoides

Epitelio de las glándulas mamarias:

- * Enfermedad de Paget mamaria

Epitelio de la epidermis interanexial:

- * Mucinosiis epidérmica extrafolicular

- * ¿Carcinomas mucoepidermoides no anexiales?

1.6. HIDRADENITIS ECRINA

1.6.1. INTRODUCCIÓN

Las glándulas ecrinas de un sujeto adulto sano rara vez sufren procesos inflamatorios clínicamente evidentes. No ocurre lo mismo en edades más tempranas de la vida. En niños menores de dos años, los poros sudoríparos tienen un diámetro lo suficientemente grande como para permitir el fácil acceso de los cocos piógenos. Así, se ha descrito el desarrollo de abscesos glandulares múltiples en niños malnutridos y con condiciones higiénicas deficientes, proceso que viene a representar el equivalente infantil de la furunculosis del adulto (144). A partir del segundo año de vida, las glándulas ecrinas se hacen resistentes a la infección, y los folículos (foliculitis y furunculosis) y glándulas apocrinas asociadas (hidrosadenitis axilar) ocupan su lugar en cuanto a susceptibilidad a la infección.

1.6.2. HIDRADENITIS NEUTROFÍLICA ECRINA

En 1982, HARRIST (145) comunicó, por primera vez, un cuadro febril acompañado por la aparición de múltiples placas eritematoedematosas y nódulos equimóticos, con un peculiar sustrato histopatológico, en un enfermo con leucemia mielógena aguda tratado con citarabina. La biopsia cutánea reveló un llamativo infiltrado de neutrófilos maduros, con leucocitoclasia, en torno al ovillo secretor ecrino. Los neutrófilos infiltraban, también, a través de la pared del epitelio acinar que, focalmente, mostraba signos de vacuolización citoplásmica, picnosis nuclear y necrosis celular. El conducto ecrino no estaba afectado. Todos los cultivos, así como tinciones especiales, realizados con piezas de biopsia, fueron negativos para organismos.

HARRIST denominó a este proceso *hidradenitis neutrofílica ecrina*, y lo interpretó como un tipo nuevo de enfermedad, dentro del espectro de dermatosis neutrofílicas asociadas con leucemias. Además, sugería una posible relación patogénica con el uso de agentes quimioterápicos, cuyos metabolitos tóxicos se acumulan, quizá, en el sudor.

Desde entonces, la hidradenitis neutrofílica ecrina ha pasado a ser una entidad bien individualizada, en cuya etiología están implicados diversos agentes quimioterápicos (citarabina (146), adamicina, bleomicina (147)), pero también medicamentos no citotóxicos (zidovudina, paracetamol), en un contexto variable de enfermedades (leucemia mieloblástica (148,149), leucemia linfocítica crónica (150) linfoma no Hodgkin (151), enfermedad de Hodgkin (152), carcinoma testicular, osteosarcoma, infección VIH (153,154)) o, incluso, en ausencia de enfermedad asociada (155). Su espectro histológico se expande para incluir infiltrados inflamatorios de

naturaleza más crónica, y una afectación ascendente variable del conducto excretor ecrico (151,156). En ocasiones, la hidradenitis en el ovillo secretor se acompaña de siringometaplasia en el ducto dérmico, como si se tratase de fenómenos imbricados entre sí (69).

1.6.3. HIDRADENITIS INFECCIOSA

La hidradenitis ecrica de naturaleza infecciosa representa, con toda probabilidad, una enfermedad diferente. Si bien sus características histológicas son similares a las de la hidradenitis descrita por HARRIST, los hallazgos del cultivo, el contexto clínico y la actitud terapéutica establecen la diferencia. Algunos agentes implicados, hasta el momento, son *Serratia*, *Staphylococcus aureus* y *Enterobacter* (157,158). La hidradenitis infecciosa aparece en individuos con especial susceptibilidad a las infecciones: urémicos no tratados, sujetos en hemodiálisis, o transplantados con tratamiento inmunosupresor (159). Se puede considerar un análogo, en el adulto susceptible, de los abscesos glandulares ecricos múltiples que ocurren en los lactantes malnutridos (144).

1.6.4. HIDRADENITIS PALMO-PLANTAR JUVENIL IDIOPÁTICA

Una variante clínica de hidradenitis neutrofílica ecrica, de reciente descripción (160), aparece en jóvenes, por lo demás sanos, y con una localización casi exclusiva en la superficie plantar de los pies. El cuadro clínico consiste en el rápido desarrollo (en horas a días) de pápulas y nódulos eritematosos a purpúricos, tan dolorosos que pueden llegar a dificultar la deambulacion, distribuidos especialmente por la piel de la superficie plantar-lateral de los pies de individuos jóvenes. Es posible también la afectación de las palmas de las manos (161,162). El proceso aparece en ausencia de síntomas generales, enfermedades subyacentes, ingesta de medicamentos o traumatismo local previo. Plantea diagnóstico diferencial clínico con vasculitis, eritema nodoso plantar y urticaria plantar traumática. Histológicamente, los hallazgos son similares a los de la hidradenitis neutrofílica asociada a quimioterapia, quizá con una más frecuente presencia de auténticos abscesos neutrofílicos en torno a la porción espiralada del ducto ecrico inicial, y un relativo respeto del segmento secretor. Las tinciones y cultivos para microorganismos resultan siempre negativos. La evolución espontánea es hacia la curación en pocos días, periodo que es posible acortar mediante tratamiento antiinflamatorio o esteroideo oral. Con cierta frecuencia, aparecen recurrencias. Se desconoce la causa.

1.6.5. HIDRADENITIS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

En biopsias de placas de paniculitis aparecidas en una paciente con síndrome de Sjögren, un reciente trabajo (163) recoge el hallazgo de una densa infiltración de células plasmáticas en torno al ovillo secretor ecrino. Los autores especulan sobre la posibilidad de que éste pueda ser el sustrato patológico responsable de la hipohidrosis asociada con frecuencia al síndrome de Sjögren.

1.6.6. HIDRADENITIS ECRINA EN EL CÁNCER CUTÁNEO

En la vecindad de neoplasias cutáneas infiltrantes se ha comunicado la existencia imágenes histológicas muy semejantes a las de la hidradenitis neutrofilica (13,62). El infiltrado inflamatorio neutrofilico, se dispone en empalizada alrededor del ovillo ecrino y también, en menor medida, el ducto dérmico. En ocasiones, las células inflamatorias predominantes son, por el contrario, mononucleares.

1.7. OTRAS CONDICIONES ASOCIADAS CON ALTERACIONES REACTIVAS DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

1.7.1. CONDICIONES NEOPLÁSICAS

Además de los procesos reactivos de las glándulas ecrinas asociados con los cinco tipos más frecuentes de neoplasias cutáneas malignas que serán el objeto del presente estudio, existen otros tipos de neoformaciones cutáneas, benignas o malignas, que establecen interesantes relaciones con la glándula sudorípara ecrina. Analizaremos algunos ejemplos.

1.7.1.1. LINFOMA T SIRINGOTRÓPICO

Ver apartado 1.2.3.3.

1.7.1.2. NEVUS MELANOCÍTICO SIRINGOCÉNTRICO ("ECCRINE-CENTERED NEVUS")

Se ha descrito (164) un tipo de nevus melanocítico adquirido, cuyo sustrato microscópico consiste en una proliferación de células névicas, tanto intraepiteliales como dérmicas, de localización, exclusiva o preferente, en el interior y en torno a la pared del ducto ecrino. El aspecto clínico característico consiste en múltiples pápulas, de 1 a 3 mm, pigmentadas y agrupadas en placas de contorno y tamaño variable, en una imagen bastante similar a la del llamado nevus spilus. A diferencia de lo que es habitual en los nevus melanocíticos congénitos, cada ducto ecrino aparece envuelto por un denso manto de células névicas, mientras que los folículos pilosos apenas están afectados.

Es interesante recordar que en los ductos de las glándulas sudoríparas ecrinas normales hay una ausencia total de melanocitos. Sin embargo, sorprendentemente, los nevocitos y nevocitos, benignos o malignos, parecen mostrar un especial *siringotropismo*, como se demuestra por la ocasional presencia de nidos névicos peri e intrasiringiales (20), y por la frecuente presencia de células atípicas de melanoma maligno en el interior de la pared del ducto dérmico.

1.7.1.3. NEVUS MELANOCÍTICOS ASOCIADOS A SIRINGOMAS

Otra expresión de la especial afinidad entre los nevocitos y los elementos epiteliales ecrinos se manifiesta en algunos casos comunicados de asociación entre nevus melanocíticos intradérmicos y siringomas (95,96). En función únicamente de las microfotografías reproducidas en los trabajos, resulta difícil afirmar si las estructuras

epiteliales que delimitan amplias luces, son auténticos siringomas o bien simples ectasias ductales ecrinas reactivas, similares a las observadas en otros tipos de neoplasias cutáneas. Además, la ausencia de lesiones múltiples añadidas de tipo siringoma, hace más probable la segunda de las hipótesis. Nosotros hemos observado, de hecho, la ocasional presencia de fenómenos reactivos de las glándulas ecrinas (ectasias e hiperplasias ductales) en asociación con nevus melanocíticos.

1.7.1.4. ACANTOMA DE CÉLULAS CLARAS

El *acantoma de células claras*, descrito por DEGOS en 1962, es un tumor epitelial benigno de histología suficientemente bien caracterizada. No obstante, aún hay cuestiones no resueltas en cuanto a su posible histogénesis epidérmica o anexial (165). Desde las referencias iniciales, se constató la frecuente presencia de fenómenos de hiperplasia ductal ecrina subyacente al acantoma (160). Se han descrito ectasias ductales, hiperplasias polipoides de las células lumbinales, y lóbulos sólidos similares a la siringometaplasia escamosa (167).

En alguna ocasión, la relación estrecha del acantoma con las alteraciones morfológicas ecrinas subyacentes se interpretó como prueba de un origen anexial de la neoformación (168). Sin embargo, es característico encontrar trayectos de acrosiringio atravesando el tumor, con un abrupto límite de separación entre las diferentes morfológicas de las células del acantoma y aquellas integrantes de la pared ductal (169). Además, a diferencia de lo que ocurre en los adenomas de las glándulas sudoríparas ecrinas, no es posible detectar positividad para el antígeno CEA en el seno de la masa tumoral.

La integridad de los apéndices cutáneos que atraviesan el acantoma y los resultados inmunohistoquímicos negativos sugieren un origen más epidérmico que anexial para la tumoración. Los fenómenos de hiperplasia ductal ecrina subyacente serían, únicamente, un ejemplo más de alteración reactiva inespecífica peritumoral.

1.7.1.5. SCHWANNOMA GLANDULAR

En los tumores con diferenciación neural es posible encontrar cambios metaplásicos que pueden conferir individualidad nosológica y cierto valor pronóstico. Así ocurre con los cambios rhabdomyosarcomatosos en algunos schwannomas malignos de alto grado de malignidad (tumor Triton) (170). Se ha descrito la presencia de focos de diferenciación glandular, tanto secretora como ductal, en el seno de schwannomas benignos y malignos (171). Los trabajos iniciales (172,173) sobre los *schwannomas glandulares* describen áreas tumorales que contienen glándulas revestidas por un epitelio cuboidal simple o columnar pseudoestratificado de células con citoplasma claro

y también, en ocasiones, auténticas células caliciformes cargadas de mucina intracitoplásmica. Si bien, inicialmente, se interpretaron estas estructuras como focos de metaplasia glandular, algunos de los autores (174) han rectificado su primera opinión en el sentido de considerar que estos tumores probablemente representan schwannomas que, en su crecimiento expansivo, atrapan epitelio glandular ecrino hiperplásico y pseudoepiteliomatoso. Así, nunca se ha descrito este subtipo de schwannoma en localizaciones extracutáneas que carecen de glándulas ecrinas. Por tanto, estas imágenes glandulares atípicas, más que focos de metaplasia glandular, podrían ser áreas en que las glándulas ecrinas englobadas exhiben fenómenos de hiperplasia reactiva e, incluso, metaplasia mucinosa. Una explicación bastante análoga ("atrapamiento") sería aplicable a la observación descrita como "dermatofibroma en queso suizo" (175), en la cual un dermatofibroma aparece fenestrado por grandes cavidades ectásicas revestidas de epitelio positivo para el inmunomarcaje con CEA.

Los fenómenos antes descritos deben diferenciarse de los observados en los llamados schwannomas *pseudoglandulares* (176), en los que se demuestra ultraestructural e histoquímicamente que las células de revestimiento de los espacios lumbinales no son epiteliales sino que, en realidad, representan células de Schwann modificadas de "aspecto" ductal.

1.7.1.6. NEVUS POROQUERATÓSICO ECRINO OSTIAL Y DEL DUCTO DÉRMICO

La interpretación más aceptada considera que el *nevus poroqueratósico ecrino ostial y del ducto dérmico* representa un hamartoma integrado por un conjunto de acrosiringios y ductos dérmicos ecrinos, ampliamente dilatados, y ocupados por columnas paraqueratósicas (177). Sin embargo, la naturaleza ductal de la invaginación epitelial repleta de queratina no está suficientemente comprobada. En un reciente trabajo (178), se describen elementos acrosiringiales, de estructura normal, atravesando verticalmente, e inalterados, el seno de dicha columna paraqueratósica. La pared que contiene al tapón córneo paraqueratósico podría ser, pues, una porción de epidermis invaginada, que desarrolla queratinización anómala, y no la pared epitelial de un conducto ecrino dilatado. En caso de que se compruebe esta eventualidad, este hamartoma serviría como una prueba más de la individualidad del conducto ecrino respecto de la epidermis interanexial, y su respeto en los procesos patológicos que afectan primariamente a la epidermis.

1.7.1.7. MILIUM

La interpretación más difundida considera que el milium primario se origina en los infundíbulos foliculares y el manto sebáceo indiferenciado, mientras que el milium

secundario puede proceder, tanto de los folículos pilosos, como de de los conductos sudoríparos ecrinos (179). Aunque se discute aún si se trata de auténticos tumores proliferantes o bien de quistes de retención, hemos considerado más oportuna su inclusión entre las condiciones neoplásicas (180).

1.7.1.7.1. MILIUM PRIMARIO

Varios trabajos, a diferencia del concepto clásico, describen lesiones con apariencia clínica idéntica al milium facial primario, que tienen como sustrato histológico ectasias de los conductos ecrinos, con proliferaciones epiteliales cordonaes desde la pared ductal semejantes a siringomas (181,182). La pared epitelial de estos elementos ectásicos carece de pigmento y células melanocíticas, lo cual favorece el probable origen en epitelio ecrino. El desarrollo de conductos quísticos rellenos de queratina está, al fin y al cabo, en perfecta consonancia con la natural propensión hacia la queratinización de las células lumbinales del conducto ecrino intraepidérmico.

1.7.1.7.2. MILIUM SECUNDARIO

Los pequeños quistes queratinizantes del milium secundario aparecen en relación con factores predisponentes, como son los traumatismos, las enfermedades ampollasas o los procedimientos de dermabrasión. Se desarrollan a partir de células pluripotenciales del sistema epitelial cutáneo, incluyendo epidermis aberrante, folículos pilosos, glándulas sebáceas y conductos ecrinos. En el caso particular de las enfermedades ampollasas, el origen ductal ecrino del milium secundario parece predominar, con mucho, sobre el origen en unidades pilosebáceas (180).

Se ha comunicado el hallazgo de anomalías estructurales microscópicas en las glándulas ecrinas subyacentes a diversas enfermedades que cursan con ampollas (epidermolisis ampollasas, porfiria cutánea tarda) (183). Se puede argumentar que el milium secundario a enfermedades ampollasas, clínicamente visible, sería el equivalente *maior* (macroscópico) de un proceso idéntico al que determina las ectasias ductales ecrinas subclínicas (forma *minor*).

1.7.1.8. ALTERACIONES ECRINAS REACTIVAS EN NEOPLASIAS CON DIFERENCIACIÓN ECRINA

El polimorfismo de las estructuras que componen algunas neoplasias con diferenciación ecrina, hace difícil delimitar aquellos de sus componentes que son elementos esenciales del tumor y cuales representan, únicamente, fenómenos reactivos inespecíficos de las glándulas ecrinas adyacentes peritumorales ajenas a la neoplasia. Así ocurre, por citar algún ejemplo, con los ductos ectásicos presentes en los siringomas condroides, o con las proyecciones epiteliales papilíferas intraductales en tumores anexiales complejos (184).

Variaciones morfológicas similares de las estructuras ecrinas son, en otras ocasiones, claros elementos integrantes de una neoplasia ecrina. Así, en nevus o hamartomas ecrinos hiperfuncionantes (185,186) se ha descrito, en el seno de la proliferación nevoide, la presencia de dilataciones ductales, hiperplasia papilífera del epitelio luminal ductal, células claras reticuladas en las porciones secretora y ductal, ductos ramificados, degeneración mucinosa de la vaina conectiva periglandular (187,188), e imágenes de secreción apical semejante a la de las glándulas apocrinas (189).

Un reciente trabajo llama la atención sobre una curiosa circunstancia. En el hombre, la localización preferente de los hamartomas ecrinos hiperfuncionantes está en el antebrazo. KOPERA y col. (190) explican este hecho, en función de estudios de anatomía comparada, mediante un vínculo filogénico entre los hamartomas ecrinos humanos y la estructura glandular que configura el llamado **órgano antebraquial del lemur de cola de anillos**. El lemur es un primate que posee, en la zona distal de la cara ventral de los antebrazos, sendos órganos de morfología elíptica, cuya función es emitir una secreción que servirá para delimitar sus territorios de influencia. Este órgano antebraquial está integrado, microscópicamente, por unas glándulas atípicas o mixtas. Al igual que las llamadas glándulas apoecrinas de SATO (191), las características morfológicas "mixtas" aluden a la existencia de una porción secretora semejante a la de las glándulas apocrinas y una porción ductal de características ecrinas. Si, de acuerdo con la ley biológica de ERNST HAECKEL, la ontogenia es una corta e incompleta recapitulación de la filogenia, los hamartomas ecrinos humanos, frecuentemente localizados en antebrazos, pueden representar una reliquia filogénicamente relacionada con el órgano antebraquial del lemur.

1.7.2. CONDICIONES NO NEOPLÁSICAS

Haremos una breve revisión de algunas alteraciones ecrinas, de carácter reactivo, en relación con patologías cutáneas no neoplásicas.

1.7.2.1. ALOPECIA CICATRICIAL

El reconocimiento de las variaciones morfológicas reactivas e inespecíficas de las glándulas ecrinas en diversas condiciones inflamatorias y neoplásicas es relativamente reciente. Una de las cuestiones que más literatura ha generado, en torno a lo que ha sido, en general, una interpretación errónea, son las alteraciones estructurales ecrinas subyacentes a placas de alopecia cicatricial del tipo de la pseudopelada. Es posible observar, con frecuencia, ectasias quísticas de los conductos ecrinos, con pared bicelular, y algunas proliferaciones excéntricas del epitelio parietal, inmersas en un denso tejido conjuntivo con escasez de unidades pilo-sebáceas. En no escasos trabajos se interpretan como siringomas ocultos responsables de la alopecia cicatricial (192-194). Actualmente se considera que, en la mayoría de ocasiones, este es el hallazgo inespecífico de un patrón de reacción ductal "siringoma-like" en un estroma cicatricial, y sin responsabilidad alguna en la pérdida del pelo (195).

No obstante, no todas las proliferaciones de epitelio ductal ecrino en placas de alopecia cicatricial tienen el carácter de hiperplasia reactiva. El análisis, por otros autores (195), de las microfotografías del que es, quizá, el primer trabajo que menciona la cuestión de las alopecias por "siringomas" ocultos (192), atribuye a dicha proliferación ductal el carácter de carcinoma siringoide. DUPRÉ (196) comunica el ejemplo de un hombre con alopecia cicatricial, en cuya biopsia se demuestran múltiples ectasias ductales, que asocia, además, cutis laxa y clásicos siringomas palpebrales. Tal vez se trate, en este último caso, de auténticos siringomas de cuero cabelludo.

Es importante, además, diferenciar la alopecia con alteración reactiva del epitelio glandular ecrino subyacente, de aquella alopecia debida a infiltración de la dermis del cuero cabelludo por neoplasias primarias o metastásicas, quizá con diferenciación ecrina (*alopecia neoplásica*).

1.7.2.2. ALOPECIA NO CICATRICIAL

La alteración estructural de los conductos ecrinos puede encontrarse, también, en alopecias no cicatriciales, como son las placas de alopecia areata y la alopecia difusa con patrón femenino (197). No es posible atribuir, en este caso, la responsabilidad del proceso a la fibrosis dérmica, pero sí podemos conceder un papel similar a los fenómenos de inflamación perianexial.

1.7.2.3. MILIARIA QUERATÓSICA

Este proceso suele aparecer en relación con el empleo de procedimientos de radioterapia, y confinado a los campos de aplicación de ésta (198). Es una erupción acneiforme, con pápulo-pústulas, quistes, y queratosis espinulosas, a la que, en general, se había atribuido un origen folicular. En ocasiones, sin embargo, el sustrato histológico consiste en conductos ecrinos, intraepidérmicos y dérmicos, ampliamente distendidos. Contienen abundante queratina concéntrica en torno a una estrecha luz ductal, y están rodeados por una pared epitelial atrófica o con focos de metaplasia escamosa.

El acúmulo intraluminal de masas concéntricas de queratina en el conducto ecrico, parece ser uno más de los varios patrones reactivos inespecíficos de las glándulas ecrinas en respuesta a las injurias. En ocasiones, este tipo de reacción genera tal cantidad de queratina, que protuye hacia el exterior en el denominado "pseudopelo ecrico" (55).

1.7.2.4. BULLOSIS EN PACIENTES COMATOSOS O CON DETERIORO NEUROLÓGICO

En los pacientes inmovilizados durante largos periodos de tiempo, pueden aparecer placas violáceas y ampollas en los sitios de presión. El factor predisponente más frecuente es el estado de coma debido a sobredosis medicamentosa (barbitúricos, opiáceos) o a enfermedades del SNC (199). La alteración cutánea no parece debida al efecto tóxico de ninguna medicación específica, sino a la isquemia y anoxia resultado de la combinación de una presión mantenida y situaciones de perfusión sanguínea insuficiente. Los hallazgos histológicos combinan diversas alteraciones degenerativas epidermo-dermo-hipodérmicas junto con una característica necrosis de los conductos y ovillos glandulares ecrinos (200). Las glándulas ecrinas muestran células picnóticas, de nucleos fantasma, citoplasma eosinofílico granular y membranas irregulares (201). Un infiltrado inflamatorio agudo rodea e invade las estructuras alteradas. Se especula, pero no se ha comprobado, que en la necrosis glandular ecrica pueda participar un efecto tóxico local de barbitúricos excretados en el sudor (200).

1.7.2.5. ANHIDROSIS ADQUIRIDA GENERALIZADA

Se ha comunicado el desarrollo de anhidrosis o hipohidrosis adquirida generalizada, por procesos degenerativos del ovillo glandular ecrico, en asociación con diversas malignidades (enfermedad de Hodgkin (202), mieloma múltiple (203)) y enfermedades sistémicas (síndrome de Sjögren (31,163), uremia (204), diabetes, enfermedad de Fabry). El hallazgo histológico más destacable consiste en una

degeneración vacuolar intracelular, que comprime el núcleo y ocupa por completo el citoplasma de las células del ovillo secretor. Además, se puede asociar una cierta hiperplasia del epitelio ductal y un engrosamiento hialino de la membrana basal periglomerular (205). También es posible encontrar una auténtica hidradenitis linfocítica, con densos infiltrados linfocíticos, exocitosis, "satelitis", degeneración epitelial y apoptosis del epitelio glandular y ductal (206). En alguna referencia (31) el sustrato histológico presumiblemente responsable de la hipohidrosis adquirida se corresponde con el aspecto microscópico que se ha convenido en denominar hiperplasia siringolinfoide.

1.7.2.6. QUIMIOTERAPIA

Una degeneración vacuolar de las células secretoras, similar a la descrita en el apartado anterior, se ha comunicado en pacientes que reciben ciertas drogas citotóxicas, especialmente 5-fluorouracilo, vinblastina y ciclofosfamida. Las alteraciones no parecen estar directamente relacionadas con la inhibición de la actividad mitótica y, desde el punto de vista clínico, se asocian con un incremento de fotosensibilidad (66). El espectro de las posibles alteraciones varía desde la pérdida de la afinidad tintorial del citoplasma celular por vacuolización, hasta la aparición de proliferaciones epiteliales polipoides intraluminales y, eventualmente, su desprendimiento hacia la luz glandular, dejando una membrana basal desnuda.

En pacientes afectados de leucemia mieloide aguda tratados con citarabina, así como en relación con diversas otras malignidades en régimen de quimioterapia, puede aparecer una infiltración inflamatoria aguda y amicrobiana de las glándulas ecrinas, denominada hidradenitis neutrofílica ecrina (68). Este proceso se interpreta como un patrón de reacción inespecífico a una variedad de drogas, y como un ejemplo más de dermatosis neutrofílicas asociadas con malignidades hematológicas.

La quimioterapia sistémica se ha relacionado, también, con el hallazgo microscópico de focos de siringometaplasia escamosa (69). Los citotóxicos implicados son adriamicina (doxorubicina), daunorubicina, cis-platino, 5-fluorouracilo, bleomicina, vinblastina, ara-C, citarabina y suramina. En estas ocasiones, la siringometaplasia escamosa parece ser la etapa final de un espectro continuo de alteraciones morfológicas ecrinas, inducidas por quimioterapia, que comienza en la hidradenitis neutrofílica. La expresión clínica (macroscópica) de la siringometaplasia escamosa no es distintiva, e incluye placas eritematosas, erupciones pápulo-vesiculares y pustulosas, y eritema acral.

Los efectos de los citotóxicos parecen ser similares en acción local y en administración sistémica. La extravasación de adriamicina (doxorubicina) en los puntos de inyección provoca también, entre otros cambios histológicos, la aparición de focos de siringometaplasia escamosa (67).

1.7.2.7. VASCULITIS CUTANEAS

En alguna serie (207) se han encontrado alteraciones morfológicas de las glándulas ecrinas hasta en el 36% de las muestras examinadas procedentes de lesiones no necróticas de vasculitis cutánea. Estos cambios incluyen apoptosis celular individual, necrosis glandular global, e hiperplasia regenerativa de las células ductales, tanto periféricas como lumbinales. En analogía a las alteraciones morfológicas ecrinas descritas en los pacientes comatosos, se ha sugerido que la hipoxia-isquemia puede ser el mecanismo causal responsable de los cambios estructurales ecrinos presentes, eventualmente, en las vasculitis cutáneas.

1.7.2.8. EXANTEMA LATEROTORÁCICO UNILATERAL

El exantema laterotorácico unilateral es una erupción morbiliforme y eczematosa que, a menudo, comienza en la cercanía de una axila para ir progresando, si bien suele mantener una distribución asimétrica o, incluso, un predominio unilateral. El proceso afecta a niños pequeños y se resuelve espontáneamente tras una duración media de 5 semanas. Desde el punto de vista histopatológico se ha descrito como muy característico de esta entidad la infiltración linfocitaria de la pared del conducto ecrino dérmico e intraepidérmico, sin apenas alteración del glomérulo secretor (208). La etiología del exantema laterotorácico unilateral es desconocida.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La interrelación entre las neoplasias cutáneas, de naturaleza benigna o maligna, y el tejido normal circundante resulta una interesante materia de estudio. En ocasiones, el comportamiento característico de los tejidos no implicados directamente en una neoplasia acaba representando un criterio más para afirmar su diagnóstico histopatológico. Así ocurre con el hallazgo de los fenómenos de hiperplasia pseudocarcinomatosa en la epidermis suprayacente a tumores del tipo del mioblastoma de células granulosas o el dermatofibroma. La atención en cuanto al comportamiento de los anejos cutáneos en torno a las neoplasias cutáneas ha sido, sin embargo, muy limitada. La interpretación de los hallazgos morfológicos anómalos en las glándulas sudoríparas ecrinas peritumorales ha variado, desde considerarlos como partes integrantes e incluso origen del fenómeno proliferativo, hasta concederles, únicamente, el valor de fenómeno reactivo a la expansión tumoral local.

En el Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología de la Universidad de Salamanca se considera, desde hace tiempo, con un especial interés la cuestión de las alteraciones morfológicas reactivas de las glándulas ecrinas en la vecindad de las neoplasias cutáneas. Sobre dicha materia, el grupo de trabajo del Prof. M. ARMIJO ha realizado comunicaciones orales en reuniones científicas (XVII Congreso Mundial de Dermatología, Berlín 1987 (11); Simposio "Procesos reactivos peritumorales" en el XXII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología, Granada 1993 (12)), trabajos de revisión (62), o capítulos relacionados en alguna tesis doctoral (13). Hacía falta un estudio global que, además de revisar e integrar los hallazgos inconexos publicados al respecto, examinara una serie amplia de neoplasias para reconocer las características y auténtica relevancia del fenómeno.

A partir de aquí, nos propusimos varias metas. Por una parte, esbozar una clasificación histológica de estos procesos, enfocada desde el punto de vista de la morfología microscópica convencional. Ello iba vinculado, en ocasiones, al desarrollo de una terminología inexistente. Pretendíamos, además, averiguar la frecuencia real de las alteraciones ecrinas reactivas, probablemente minusvalorada hasta el momento. Finalmente, deseábamos explorar eventuales diferencias de comportamiento de las cinco neoplasias cutáneas más frecuentes en cuanto al fenómeno ecrino reactivo, tanto globalmente considerado como en relación a sus subtipos morfológicos específicos.

En una época que reverencia especialmente al análisis estadístico, en nuestro trabajo sólo hemos realizado valoraciones puntuales de distribuciones de frecuencia,

siempre utilizando análisis simples de comprensión inmediata. En nuestra intención nunca estuvo reducir la patología microscópica a cifras, sino realizar un estudio morfológico descriptivo sobre aspectos microscópicos de una materia poco estudiada hasta el momento.

Todo ello ha representado el estímulo que nos impulsó a la realización de esta memoria de doctorado.

2.2. OBJETIVOS

1. Conocer la *frecuencia* de las alteraciones ecrinas reactivas peritumorales, tanto globalmente consideradas como desglosadas en subtipos morfológicos bien caracterizados

2. *Descriptivos*: identificar las características morfológicas de los diferentes patrones de reacción de las glándulas ecrinas

3. *Taxonómico*: consecuencia del segundo de los objetivos se deriva el intento de establecer una clasificación lógica y reproducible de los fenómenos observados

4. *Terminológico*: encontrar las denominaciones más acordes para cada una de las maneras de reaccionar de las glándulas ecrinas

5. Conocer eventuales *diferencias de comportamiento* de las cinco neoplasias cutáneas malignas más frecuentes en cuanto al fenómeno ecrino reactivo.

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

- 3.1. Material de estudio preliminar. Criterios de inclusión y exclusión.
- 3.2. Selección de la muestra.
- 3.3. Estudio de la muestra.
- 3.4. Análisis de la validez interna del estudio.
- 3.5. Recursos técnicos.
- 3.6. Recursos informáticos. Proceso de datos y estudio estadístico.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. MATERIAL DE ESTUDIO PRELIMINAR. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Se trabajó utilizando el material del archivo de Dermatopatología del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Se planteó un estudio de selección, retrospectivo, observacional, que comprende desde el *año* 1987 al 1993, ambos incluidos.

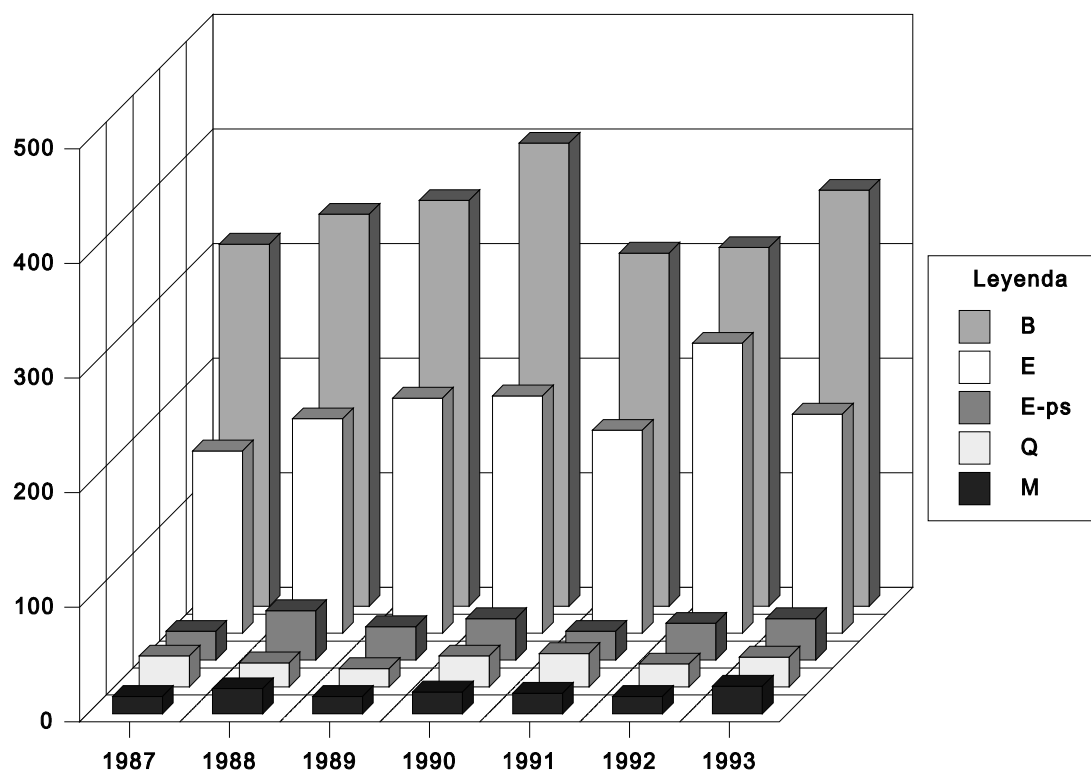
Se examinaron, en cada uno de estos años, los cuatro *tipos de neoplasias* cutáneas malignas más frecuentes. Con el fin de realizar un estudio más discriminado, se consideró de manera separada una variante histológica del carcinoma espinocelular, la variante pseudoglandular. En el resto de este trabajo, por tanto, al hacer mención al carcinoma espinocelular nos referiremos a este tipo de neoplasia salvo en su variante pseudoglandular que recibe consideración por separado. Así pues, se valoraron cinco tipos tumorales:

1. melanoma
2. epitelioma basocelular
3. carcinoma espinocelular (excluida su variedad pseudoglandular)
4. carcinoma espinocelular variedad pseudoglandular
5. queratoacantoma

Sólo se consideraron útiles para el estudio aquellas piezas de extirpación que alcanzaran en profundidad hasta hipodermis o límite dermohipodérmico, y comprendieran estructuras glandulares ecrinas visibles, desechando, por esta razón, biopsias incisionales, piezas de extirpación superficiales, o muestras sin glándulas sudoríparas fácilmente valorables. En cuanto a los carcinomas epidermoides se incluyeron únicamente los originados en piel, y se desecharon los procedentes de mucosas dermopapilares, como el borde bermellón del labio inferior, cuyo corion carece de las glándulas sudoríparas ecrinas objeto de estudio.

De acuerdo con los criterios precedentes, de entre las 17.325 piezas histológicas procesadas en el periodo referido de 7 años, se contó con un material para valoración preliminar de 4.299 neoplasias. Su distribución por tipos específicos de tumor en cada uno de los siete años considerados se recoge en el **Gráfico 1** y **Tabla II** adyacente.

Material de estudio preliminar



B: Epitelioma basocelular
 E: Carcinoma espinocelular
 E-ps: Carcinoma espinocelular pseudoglandular
 Q: Queratoacantoma
 M: Melanoma

	B	E	E-ps	Q	M
1987	316	159	25	27	15
1988	342	187	43	21	22
1989	354	205	29	16	15
1990	404	207	36	27	19
1991	308	177	25	29	18
1992	313	253	32	20	15
1993	363	191	36	26	24
TOTAL					

(4299):	2400	1379	226	166	128
---------	------	------	-----	-----	-----

3.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El material preliminar se valoró en busca de la presencia de alteraciones reactivas de las glándulas ecrinas. Del total de 4.299 tumores examinados que cumplían los criterios de inclusión referidos, se encontró, a juicio de dos observadores, algún tipo de desviación respecto de las características morfológicas consideradas como normales para las glándulas ecrinas (16) en **510 neoplasias** (11,86%). Estas piezas se seleccionaron, para un estudio morfológico más detallado, de entre el conjunto del material preliminar considerado.

Elegimos, así, para el estudio definitivo 510 piezas correspondientes a 488 enfermos. Cada tumor se identificó por el número de biopsia y aquellos pacientes que presentaban más de una neoplasia se consideraron en tantos registros como tumoraciones aportaron al estudio.

3.3. ESTUDIO DE LA MUESTRA

En cada una de las 510 piezas histológicas seleccionadas se consideró el tipo de neoplasia, así como la presencia y características del patrón o patrones de alteración morfológica presente en las glándulas ecrinas circundantes. Salvo registros puntuales, se excluyeron de consideración las variables clínicas (edad, sexo, localización, tamaño ...) al estar planteado éste como un estudio microscópico descriptivo y ser la muestra no representativa de la población.

1.- TIPO DE NEOPLASIA CUTÁNEA

Se consideraron cinco *tipos de neoplasias*:

1. Melanoma
2. Epitelioma basocelular
3. Carcinoma espinocelular (excluida la variedad pseudoglandular)
4. Carcinoma espinocelular pseudoglandular
5. Queratoacantoma

2.- PATRONES DE ALTERACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

Los polimorfos hallazgos microscópicos en las glándulas ecrinas se pudieron

incluir, finalmente, en los siguientes **16 patrones morfológicos** de alteración:

1. *Cancerización del acrosiringio y ducto dérmico*
2. *Dilatación ductal (simple / quística)*
3. *Hiperplasia del epitelio luminal ductal*
4. *Embudo ductal de regeneración*
5. *Collarete anexial peritumoral*
6. *Hiperplasia acrosiringial*
7. *Siringometaplasia escamosa ductal*
8. *Células claras reticuladas secretoras y/o ductales*
9. *Vacuolización intracelular por remedos lumbinales ductales*
10. *Vacuolización canalicular intercelular*
11. *Fenocopia apocrina del ovillo secretor y/o del ducto excretor*
12. *Hipertrofia cuticular*
13. *Hidradenitis ecrina glomerular y/o ductal*
14. *Hiperplasia siringoinfoide*
15. *Mucinosi estromal periglandular*
16. *Progresión tumoral perianexial*

3.4. ANÁLISIS DE LA VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO

El diseño del estudio, planteado esencialmente con el fin de caracterizar morfológicamente las formas de reacción de las glándulas ecrinas ante las neoplasias, se centra en el análisis detallado de una selección de 510 piezas histológicas en que, a juicio de dos observadores, se detectaron estos fenómenos. Esta muestra no es representativa del total de las 4.299 neoplasias ocurridas durante el periodo considerado, sino que su propia existencia se debe a un sesgo de selección predefinido: la presencia en las piezas de alteraciones morfológicas reactivas de las glándulas ecrinas.

Esta cuestión metodológica limita el tipo de conclusiones a las que resulta razonable llegar. Así, y a modo de ejemplo, carecería de validez, en nuestro caso, plantear hipótesis relaciones estadísticas entre la presencia de ectasias ductales ecrinas y algún otro hallazgo histológico asociado (p.ej. presencia de fibrosis en el estroma peritumoral). En realidad se estaría analizando, únicamente, el vínculo con la existencia de fibrosis en piezas ya preseleccionadas por sus alteraciones glandulares ecrinas. La relación planteada sólo sería rigurosa si también se valoraran estas variables en un grupo comparable de neoplasias en que las alteraciones ecrinas estuvieran ausentes, lo cual define un estudio con objetivos diferentes al seguido por nosotros. Es decir, dada la naturaleza selectiva del estudio, intentar establecer relaciones entre algunas de las variables histológicas encontradas, sería un proceder viciado por el mismo proceso previo de selección de la muestra.

Nuestro estudio representa, por tanto, lo que técnicamente se ha denominado (209) una "observación planificada", que pretende detallar, de forma descriptiva, las características microscópicas de las piezas de extirpación de neoplasias cutáneas en que se encuentran alteraciones glandulares ecrinas de carácter reactivo. Únicamente, y de forma puntual, se sugerirán hipótesis sobre eventuales relaciones entre los hallazgos encontrados, cuya auténtica significación sólo deberán abordar estudios con otro tipo de diseño y objetivos.

3.5. RECURSOS TÉCNICOS

En el examen histológico se utilizó un microscopio binocular *Nikon* mod. *Labophot YBR*. Para la realización de las microfotografías se utilizó el fotomicroscopio *Carl Zeiss* modelo 66592, y película de luz artificial *Ektachrome 64T*.

Trás fijación en formol al 10% e inclusión en bloques de parafina, las piezas de extirpación cutánea incluidas en este estudio fueron estudiadas, mediante cortes seriados, con la tinción de hematoxilina-eosina. Sólo se utilizaron procedimientos histoquímicos e inmunohistoquímicos complementarios en aquellas piezas en que, de forma discrecional, se consideró oportuno y siempre si se disponía de material suficiente y adecuado. Estas técnicas incluyeron tinción de PAS, PAS previa digestión con diastasa, azul alcian (pH 0,4 y 2,5) y marcaje inmunohistoquímico para CEA.

3.6. RECURSOS INFORMÁTICOS. ANÁLISIS DE LOS DATOS Y ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos correspondientes a cada una de las piezas estudiadas fueron recogidos en una ficha-registro informatizada (total: 510 registros). El tratamiento de los registros se llevó a cabo mediante la base de datos *FileMaker Pro 2.0* para PC.

Los gráficos fueron realizados con el paquete informático *WPGraphics* del programa *WordPerfectWindows 6.0*.

El programa estadístico utilizado fué el *Stat-View II* de *Abacus Concept* en un ordenador *Macintosh IICI*. Con el fin de determinar la homogeneidad de distribución de cada patrón de alteración ecrina analizado (presencia / ausencia), en los cinco diferentes tipos tumorales, se confeccionaron tablas de contingencia que fueron analizadas mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado (atendiendo a las posibles modificaciones de Yates en los casos pertinentes). Con ello se pretendía discriminar si, eventuales diferencias en la frecuencia de presentación de un fenómeno entre las diferentes neoplasias, pudieran ser, simplemente, debidas al azar. El análisis estadístico

se limitó a las distribuciones de frecuencias de 10 de los 16 patrones histológicos (secciones 4.2.1. a 4.2.10), debido al limitado número de casos en las restantes series (4.2.11. a 4.2.16.).

Cuando se realizaron pruebas de significación estadística se prefijó, como criterio de decisión en el contraste de hipótesis, un nivel de significación del 0,05, con el que la probabilidad de cometer un error de tipo I o alfa (rechazo de la hipótesis nula, siendo verdadera) es del 5%. Para valores de $p > 0,05$ el riesgo de error al asumir una hipótesis de asociación es grande, por lo que se consideraron los resultados como no significativos. El valor $p < 0,05$ se consideró indicativo de una diferencia significativa y el valor $p < 0,01$ de una diferencia muy significativa.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. FRECUENCIAS GENERALES

4.1.1. Frecuencia global

4.1.2. Neoplasias asociadas

4.1.3. Formas particulares de reacción de las glándulas ecrinas

4.2. ANÁLISIS SEGÚN PATRONES MORFOLÓGICOS ESPECÍFICOS DE ALTERACIÓN GLANDULAR ECRINA

4.2.1. Dilatación ductal

4.2.2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal

4.2.3. Siringometaplasia escamosa ductal

4.2.4. Hidradenitis ecrina

4.2.5. Embudo ductal de regeneración

4.2.6. Collarete ductal peritumoral

4.2.7. Fenocopia apocrina glomerular y ductal

4.2.8. Hiperplasia acrosiringial

4.2.9. Hipertrofia cuticular

4.2.10. Progresión tumoral periductal

4.2.11. Mucinosiis estromal periglandular

4.2.12. Vacuolización intercelular

4.2.13. Células claras reticuladas secretoras y ductales

4.2.14. Cancerización del conducto

4.2.15. Vacuolización intracelular

4.2.16. Hiperplasia siringolinfoide

4.3. ANÁLISIS POR TIPOS TUMORALES ESPECÍFICOS

4.3.1. Epitelioma basocelular

4.3.2. Carcinoma espinocelular

4.3.3. Carcinoma espinocelular pseudoglandular

4.3.4. Queratoacantoma

4.3.5. Melanoma

4. RESULTADOS

4.1 FRECUENCIAS GENERALES

4.1.1. FRECUENCIA GLOBAL

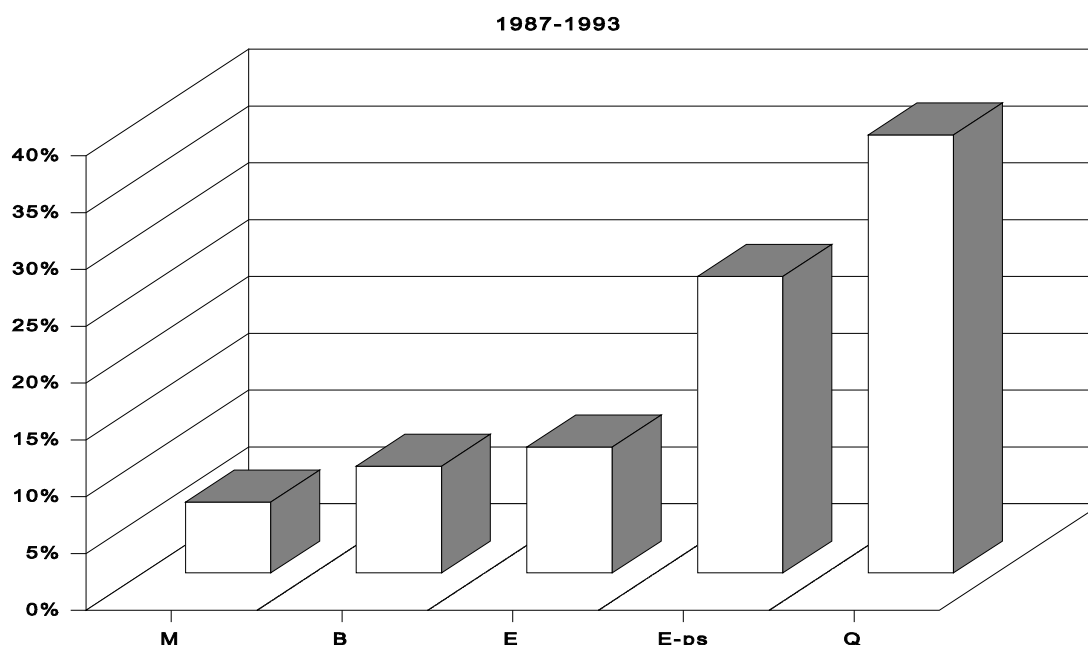
De entre un total de 4.299 neoplasias valoradas como material preliminar, se encontró, a juicio de dos observadores, algún tipo de alteración morfológica ecrina respecto de las características reconocidas como "normales" en la literatura (16), en 510 piezas (**11,86%**). Su distribución por tipos tumorales, desglosada en los siete años del estudio, se recoge en la **Tabla III**.

	B	E	E-ps	Q	M
1987	22 / 316 (6,96%)	8 / 159 (5,03%)	7 / 25 (28,00%)	10 / 27 (37,03%)	1 / 15 (6,66%)
1988	24 / 342 (7,01%)	16 / 187 (8,55%)	6 / 43 (13,95%)	6 / 21 (28,57%)	2 / 22 (9,09%)
1989	29 / 354 (8,19%)	26 / 205 (12,68%)	9 / 29 (31,03%)	9 / 16 (56,25%)	1 / 15 (6,66%)
1990	28 / 404 (6,93%)	19 / 207 (9,17%)	7 / 36 (19,44%)	6 / 27 (22,22%)	0 / 19
1991	31 / 308 (10,06%)	30 / 177 (16,94%)	8 / 25 (32,00%)	12 / 29 (41,37%)	1 / 18 (5,55%)
1992	33 / 313 (10,54%)	20 / 253 (7,90%)	11 / 32 (34,37%)	9 / 20 (45,00%)	1 / 15 (6,66%)
1993	59 / 363 (16,25%)	34 / 191 (17,80%)	11 / 36 (30,55%)	12 / 26 (46,15%)	2 / 24 (8,33%)

4.1.2. NEOPLASIAS ASOCIADAS

Considerados globalmente los siete años del estudio, el significado percentual de los tumores con alteraciones estructurales ecrinas, respecto a las cifras absolutas de cada uno de los cinco tipos de neoplasias consideradas, se recoge en la **Tabla IV** y el **Gráfico 2**.

NEOPLASIA	Nº TOTAL	ALTERACIÓN	PORCENTAJE
M	128	8	6,25%
B	2400	226	9,41%
E	1379	153	11,09%
E-ps	226	59	26,10%
Q	166	64	38,55%
TOTALES	4299	510	11,86%



Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "alteración de las glándulas ecrinas" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de alteraciones ecrinas reactivas en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

El melanoma aparece, en la serie, como la neoplasia que asocia con menor

frecuencia alteraciones ecrinas reactivas peritumorales (6,25% de los casos) y el queratoacantoma como la tumoración en que estos fenómenos son más frecuentes (38,55%). El carcinoma espinocelular de la variante pseudoglandular sigue al queratoacantoma en cuanto a frecuencia de modificaciones ecrinas reactivas (26,10%).

Dentro de la muestra seleccionada de 510 neoplasias en que se encontró, a juicio de dos observadores, algún tipo de alteración de las glándulas ecrinas, la distribución por tipos tumorales específicos y su peso relativo respecto del total de la muestra es como sigue:

B	226	44,31 %
E	153	30 %
Q	64	12,54 %
E-ps	59	11,56 %
M	8	1,56 %

Según estos datos, el epiteloma basocelular es el tipo de neoplasia que constituye una mayor proporción de la muestra de los tumores seleccionados por presentar alteraciones ecrinas reactivas, reflejo directo de su mayor prevalencia entre las neoplasias cutáneas. Sin embargo, resulta ser el queratoacantoma el tipo tumoral que, a pesar de una menor prevalencia, se asocia con alteraciones estructurales ecrinas en un mayor porcentaje de los casos (38,55%).

4.1.3. FORMAS PARTICULARES DE REACCIÓN DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

De forma discrecional, con fines clasificatorios, y según el juicio de dos observadores, las alteraciones reactivas encontradas en las glándulas ecrinas peritumorales se agruparon en 16 patrones morfológicos, de acuerdo a criterios definitorios que más adelante se exponen. La frecuencia relativa de cada uno de los 16 patrones de reacción glandular en el total de 4.299 neoplasias consideradas fué la siguiente:

	<u>Nº absoluto</u>	<u>Frecuencia</u>
dilatación ductal	331	7,69 %
hiperplasia del epitelio luminal ductal	188	4,37 %
siringometaplasia escamosa ductal	125	2,90 %
hidradenitis ecrina	105	2,44 %
embudo ductal de regeneración	80	1,86 %
collarete ductal peritumoral	71	1,65 %
fenocopia apocrina	51	1,18 %

hiperplasia acrosiringial	42	0,97 %
hipertrofia cuticular	27	0,62 %
progresión tumoral periductal	10	0,23 %
mucinosi es tromal periglandular	10	0,23 %
vacuolización intercelular	8	0,18 %
células claras reticuladas secretoras y ductales	6	0,13 %
cancerización del conducto	4	0,09 %
vacuolización intracelular	2	0,04 %
hiperplasia siringoinfoide	2	0,04 %

Considerando la muestra de 510 piezas seleccionada por alteraciones ecricas, el peso porcentual relativo de cada uno de los patrones de alteración morfológica glandular ecrica, en el conjunto de dicha muestra, fué el siguiente:

dilatación ductal	64,90 %
hiperplasia del epitelio luminal ductal	36,86 %
siringometaplasia escamosa ductal	24,50 %
hidradenitis ecrica	20,58 %
embudo ductal de regeneración	15,68 %
collarete ductal peritumoral	13,92 %
fenocopia apocrina	10 %
hiperplasia acrosiringial	8,23 %
hipertrofia cuticular	5,29 %
progresión tumoral periductal	1,96 %
mucinosi es tromal periglandular	1,96 %
vacuolización intercelular	1,56 %
células claras reticuladas secretoras y ductales	1,17 %
cancerización del conducto	0,78 %
vacuolización intracelular	0,39 %
hiperplasia siringoinfoide	0,39 %

La suma de los porcentajes previos supera ampliamente el 100% por la frecuente coexistencia de más de un tipo de alteración glandular en una misma pieza histológica.

La variación morfológica ecrica peritumoral más frecuente resulta ser, con mucho, la dilatación ductal (331 piezas: 7,69% de las neoplasias examinadas). Un conjunto de cuatro patrones (dilatación ductal, hiperplasia del epitelio luminal ductal, siringometaplasia escamosa e hidradenitis ecrica) están presentes, de forma aislada o combinada, en 416 de las 510 piezas y significan, por lo tanto, el 81,56 % del total de

alteraciones ecrinas reactivas peritumorales.

4.2. ANÁLISIS POR PATRONES MORFOLÓGICOS ESPECÍFICOS DE ALTERACIÓN GLANDULAR ECRINA

4.2.1. DILATACIÓN DUCTAL.

4.2.1.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Consideramos conductos dilatados aquellos en los que el calibre de la luz ductal aparece mayor del habitual, según el criterio subjetivo coincidente de dos observadores. De acuerdo con LUTHER y ALTMAYER (10) valoramos dos grados en la severidad de la dilatación: la *dilatación simple* representa el grado menor de ectasia; cuando el diámetro de la luz glandular aparece mayor del doble del habitual hablaremos ya de *dilatación quística*.

4.2.1.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró dilatación ductal en un total de 331 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 7,69%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Este fué el tipo de alteración morfológica de la glándula ecrina más frecuentemente encontrado de entre todos los patrones considerados. Así, si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 331 de ellas (64,9%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de ectasias ductales. En 35 de las 331 piezas con ectasias (10,57%) éstas tenían carácter quístico. En 182 de las 331 piezas con ectasias ductales (54,98%) estaba presente algún grado de fibrosis estromal.

4.2.1.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** las ectasias están presentes en

- 184 basaliomas
- 63 carcinomas espinocelulares
- 34 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 49 queratoacantomas
- 1 melanoma

Esto representa una frecuencia del:

- 29,51 % en los 166 queratoacantomas considerados
- 15,04 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 7,66 % en 2.400 basaliomas
- 4,56 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 0,78 % en 128 melanomas

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "ectasias ductales" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de ectasias ductales en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, las ectasias ductales están presentes en el

- 81,41 % de los 226 basaliomas
- 76,56 % de los 64 queratoacantomas
- 57,62 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 41,17 % de los 153 carcinomas espinocelulares
- 12,50 % de los 8 melanomas

El conjunto de estos resultados indica que la presencia de dilataciones ductales ecrinas es máxima (29,51%) en los queratoacantomas y mínima (0,78%) en los melanomas. Sin embargo, de la muestra de neoplasias seleccionadas por presentar alteraciones ecrinas, es en los basaliomas en donde las dilataciones ductales están presentes en un mayor porcentaje de los casos (81,41%). De estos datos se puede deducir que, a pesar de la frecuente presencia de dilataciones ductales en los queratoacantomas, las alteraciones ecrinas asociadas con dicho tumor no se limitan a las ectasias que, así, percentualmente, tienen un peso menor en la muestra seleccionada por sus modificaciones ecrinas reactivas. Por el contrario, las ectasias asociadas con los epitelomas basocelulares, si bien ocurren con menor frecuencia que en el queratoacantoma, se presentan en una alta proporción de la muestra de basaliomas con alteraciones ecrinas.

4.2.1.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Según se pudo observar, tanto las dilataciones simples (**Fig. 1**), como las dilataciones quísticas (**Fig. 2**) afectaban al conducto excretor, mientras que la luz de la porción secretora aparecía, habitualmente, inalterada o con un grado dilatación apenas evidente (**Figs. 3 y 4**). En una misma unidad ecrina, el ovillo secretor parece mucho más resistente a la dilatación que el ducto. Sin embargo, en un ejemplo aislado (**Figs. 5 y 6**) se encontró que la dilatación glandular interesaba, esencialmente, a la porción secretora. En paralelo al desarrollo de la dilatación, ocurre un aplanamiento progresivo (atrofia) del epitelio ductal ecrino (**Fig. 4**).

En la porción distal, acrosiringial, del conducto ecrino, las ectasias pueden

aparecer como pseudoquistes intradérmicos ocupados por masas de queratina, lo cual se explica por el carácter queratinizante del epitelio luminal en este segmento del ducto excretor. El contenido de las dilataciones, en el resto de segmentos del conducto ecrino, corresponde a moldes de secreción intraluminal eosinofílica.

En algunas piezas (**Figs. 7 y 11**), el tamaño de la dilatación ductal era considerable, aún a pesar del pequeño tamaño de la neoplasia asociada.

La silueta que resulta del proceso de dilatación ductal puede tener un contorno esférico, más o menos perfecto (**Figs. 2 y 8**), o bien un contorno alargado, o irregular (**Fig. 10**), en parte determinado por el plano de la sección histológica.

En algunos ejemplos se pudieron observar imágenes histológicas de una aparente relación topográfica entre alguna condición, presumiblemente responsable de una obstrucción al trayecto ductal, y el segmento ecrino dilatado. Así, se pudo apreciar con los propios lóbulos de la neoplasia (**Fig. 13**), con una zona de fibrosis cicatricial por biopsia previa en el seno de un basocelular (**Fig. 14**), o con el propio acrosiringio distal ocluido por un tapón de queratina (**Fig. 15**).

4.2.2. HIPERPLASIA DEL EPITELIO LUMINAL DUCTAL

4.2.2.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

La pared epitelial del conducto ecrino dérmico tiene dos capas (basal y luminal) de células cuboidales. Consideraremos que existe hiperplasia de la capa epitelial interna o luminal siempre que, sobre la unicapa basal ordenada, se advierta la acumulación de más de un estrato celular, bien en toda la circunferencia de la sección ductal o bien sólo en sectores focales.

4.2.2.2. FRECUENCIA GENERAL

En este grupo estaban incluidas 188 piezas. Esto significa una **frecuencia general del 4,37%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Representa, en frecuencia, el segundo tipo de alteración morfológica de la glándula ecrina de entre los varios patrones considerados, superado, sólo, por las ectasias ductales. Así, de las 510 piezas histológicas con variaciones estructurales ecrinas, en 188 de ellas (36,86%) se debería, al menos parcialmente, a la existencia de una hiperplasia de la capa epitelial interna del ducto, ya sea simple, papilífera o trabecular.

En 65 de las 188 piezas (34,57%) la hiperplasia del epitelio luminal ductal era de carácter simple, en 84 (44,68%) se acompañaba de formaciones papilíferas intraluminales, y en 39 casos (20,74%) el proceso llegaba a formar puentes o trabéculas epiteliales a través de la luz ductal. La frecuencia general, respecto a las neoplasias consideradas en los 7 años del estudio, para cada uno de estos subtipos de hiperplasia ductal sería, respectivamente, del 1,51%, 1,95% y 0,9%.

4.2.2.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral**, la hiperplasia de la capa epitelial interna de ducto ecrino estaba presente en

- 53 basaliomas
- 47 carcinomas espinocelulares
- 34 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 51 queratoacantomas
- 3 melanomas

Esto representa una frecuencia del:

- 30,72 % en 166 queratoacantomas
- 15,04 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 3,40 % en 1.379 carcinomas espinocelulares

2,34 % en 128 melanomas
 2,20 % en los 2.400 basaliomas considerados

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "hiperplasia del epitelio luminal" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de presentación de hiperplasia epitelial ecrina en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, las ectasias ductales están presentes en el

79,68 % de los 64 queratoacantomas
 57,62 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
 37,50 % de los 8 melanomas
 30,71 % de los 153 carcinomas espinocelulares
 23,45 % de los 226 basaliomas

Estos resultados indican que la presencia de hiperplasia del epitelio luminal del ducto ecrino es máxima (30,72%) en los queratoacantomas y mínima (2,20%) en los basaliomas. También de la muestra de neoplasias seleccionadas por presentar alteraciones ecrinas, es en los queratoacantomas en donde la hiperplasia epitelial luminal está presente en un mayor porcentaje (79,68% de los casos). Según estos datos, el carcinoma espinocelular de la variante pseudoglandular se asocia, también, con frecuencia (15,04%) a los fenómenos reactivos de hiperplasia epitelial luminal.

4.2.2.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Según se observó, la hiperplasia del epitelio luminal ductal puede variar desde un aumento simple en el número de estratos celulares, con imágenes de aparente pseudoestratificación celular (**Figs. 16 y 17**), hasta formas más intensas con desarrollo de formaciones papilíferas intraluminales e, incluso, puentes o trabéculas epiteliales que cruzan a través de la luz ductal (**Figs. 18 y 19**). Desde los grados leves a los grados intensos de hiperplasia se establecería un *continuum* dinámico en el proceso, como parece deducirse del hallazgo de grados sucesivos de hiperplasia en estudios de cortes seriados de algunas piezas (**Figs 20-21 y 22-23**).

Con frecuencia, las células del epitelio luminal hiperplásico, sea tapizando el ducto o formando papilas intraductales, aparecen con unos límites citoplasmáticos difíciles de precisar, lo cual les confiere un cierto aspecto sincitial.

Suele haber cierta hipercromasia y atipia nuclear en el epitelio hiperplásico, lo cual puede llegar a plantear problemas de diagnóstico diferencial con adenocarcinomas sudoríparos (**Figs. 28 y 29**).

4.2.3. SIRINGOMETAPLASIA ESCAMOSA DUCTAL

4.2.3.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Siringometaplasia escamosa (SMTE) es aquella proliferación excesiva de la capa celular periférica del ducto ecrino, con diferenciación malpighiana de los nuevos estratos celulares, que genera un epitelio escamoso poliestratificado, en torno a una luz ductal revestida por cutícula eosinofílica. El aspecto microscópico de la SMTE varía, desde un simple engrosamiento de la pared ductal, hasta auténticos lóbulos sólidos de aspecto pseudocarcinomatoso.

4.2.3.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró SMTE en un total de 125 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 2,9%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 125 de ellas (24,5%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de SMTE.

4.2.3.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la SMTE estaba presente en

- 30 basaliomas
- 29 carcinomas espinocelulares
- 37 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 28 queratoacantomas
- 1 melanoma

Esto representa una frecuencia del:

- 16,86 % en 166 queratoacantomas
- 16,37 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 2,1 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 1,25 % en los 2.400 basaliomas considerados
- 0,78 % en 128 melanomas

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "SMTE" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p=0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de SMTE en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la SMTE está presente en el

62,71 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares

43,75 % de los 64 queratoacantomas

18,95 % de los 153 carcinomas espinocelulares

13,27 % de los 226 basaliomas

12,5 % de los 8 melanomas

Estos resultados indican que la presencia de SMTE ecrina es máxima en los queratoacantomas (16,86%) y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares (16,37%). Dentro del grupo de neoplasias seleccionadas por presentar alteraciones ecrinas, es en los carcinomas espinocelulares pseudoglandulares en donde la SMTE está presente en un mayor porcentaje de los casos (62,71%). Interpretando estos datos, se puede deducir que, a pesar de la similar frecuencia de presentación de SMTE en queratoacantomas y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares, percentualmente, dicha alteración ecrina tiene un peso menor en el total de las modificaciones ecrinas reactivas asociadas con los queratoacantomas (43,75%), mientras que se presenta en un alto porcentaje (62,71%) del grupo de carcinomas espinocelulares pseudoglandulares con alteraciones ecrinas.

4.2.3.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Los lóbulos de SMTE se observan, habitualmente, entremezclados entre las masas celulares de la neoplasia, por lo que se precisa hacer un diagnóstico diferencial histológico entre dos estructuras arquitectural y citológicamente diferentes (**Figs. 30 a 33**).

La diferenciación epidermoide de los nuevos estratos epiteliales periféricos del conducto ecrino puede llegar hasta el desarrollo de gránulos de queratohialina (**Figs. 39 a 43**).

En aquellos tumores en que se observan focos de SMTE no es infrecuente apreciar, además, algún otro tipo de alteración ecrina reactiva (hiperplasia del epitelio luminal, vacuolización intracelular, hidradenitis, ...). Así, se pudo encontrar, junto a lóbulos de SMTE, imágenes de hiperplasia de la capa epitelial interna en otras secciones de conductos ecrinos (**Fig. 31**).

En alguna de las piezas examinadas (**Figs. 42 a 44**) hemos tenido ocasión de apreciar, en un mismo segmento ductal, la combinación de los dos tipos de hiperplasia ductal, la de la capa celular periférica o SMTE y, en su interior, la de la capa epitelial periluminal formando proyecciones papilíferas.

Otra pieza con SMTE (**Figs. 45 y 46**) mostraba células "en anillo de sello" por vacuolización intracelular y, además, se acompañaba de zonas salpicadas de necrosis celular en el epitelio acantósico de los conductos ("siringometaplasia necrotizante").

En otro de los ejemplos (**Figs. 47 y 48**) se daba una excepcional combinación de patrones morfológicos en un mismo conducto ecrino: SMTE, células claras reticuladas cuboidales en torno a las zonas lumbinales y, en el interior de una luz, hidradenitis intraductal.

No fue infrecuente observar imágenes (**Fig. 49**) de estrecha relación topográfica entre las estructuras epiteliales hiperplásicas y neoplásicas, sugestivas de alguna contribución de los conductos hiperplásicos a la formación de los tumores. No obstante, las imágenes reflejan, más bien, el crecimiento del tumor atrapando a los conductos ecrinos, sin continuidad celular entre ambas estructuras.

4.2.4. HIDRADENITIS ECRINA

4.2.4.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Consideramos dentro del concepto de hidradenitis ecrina a todos aquellos procesos en que células inflamatorias, ya sean de carácter agudo o crónico, aparecen en íntima aposición a las estructuras epiteliales ecrinas, en localización intraparietal o, incluso, en el interior de la luz glandular.

4.2.4.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró hidradenitis en un total de 105 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 2,44%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 105 de ellas (20,58%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de hidradenitis.

En 17 de las 105 piezas con hidradenitis (16,19%), la inflamación se localizaba en la zona glomerular secretora de la glándula ecrina. Por el contrario en 88 de estas piezas (83,80%) el proceso afectaba a la porción ductal excretora de la glándula. Así, la frecuencia general, en la serie de 4.299 neoplasias, sería de un 0,4 % para la hidradenitis glomerular y del 2,04 % para la hidradenitis ductal.

4.2.4.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** las hidradenitis está presente en

- 13 basaliomas
- 31 carcinomas espinocelulares
- 25 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 34 queratoacantomas
- 2 melanomas

Esto representa una frecuencia del:

- 20,48 % en 166 queratoacantomas
- 11,06 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 2,24 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 1,56 % en 128 melanomas
- 0,5 % en los 2.400 basaliomas considerados

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable

"hidradenitis" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de hidradenitis en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la hidradenitis está presente en el

- 53,12 % de los 64 queratoacantomas
- 42,37 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 25 % de los 8 melanomas
- 20,26 % de los 153 carcinomas espinocelulares
- 5,75 % de los 226 basaliomas

Estos resultados indican que la presencia de hidradenitis ecrina es máxima (20,48%) en queratoacantomas y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares (11,06%) y mínima (0,5%) en los basaliomas. De las neoplasias que presentan alteraciones ecrinas, también es en los queratoacantomas en donde la hidradenitis está presente en un mayor porcentaje de los casos (53,12%).

4.2.4.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Las células inflamatorias peri e intraglandulares pueden ser de carácter agudo, polinucleares (**Figs. 50 y 51**), o crónico, mononucleares (**Figs. 52 y 53**). El infiltrado inflamatorio se dispone en torno del ovillo secretor ecrino o del ducto dérmico. Hay focos de permeación de células inflamatorias, a través del epitelio ecrino, hacia la luz glandular (**Figs. 54 y 55**).

Con mayor frecuencia, las luces de ductos y ovillos secretores ecrinos están repletas de neutrófilos y/o linfocitos, mientras que la inflamación parietal o estromal circundante es escasa (hidradenitis intraductal) (**Figs. 56 y 57**).

La migración transparietal de las células inflamatorias sería el estadio histológico previo a la hidradenitis intraductal. Durante la travesía de la pared, dichas células son fáciles de reconocer por el "fenómeno del halo pericelular" semejante al descrito en el epidermotropismo linfocitario de la micosis fungoide (**Figs. 58 y 59 a 61**).

El epitelio ecrino puede presentar signos de daño celular (picnosis nuclear y eosinofilia citoplasmática), o hiperplasia epitelial asociada (**Fig. 58**). Las células dañadas del epitelio ecrino pueden acabar por dejar cavidades celulares vacías, "apolilladas", en el espesor de la pared ductal (**Fig. 61**).

4.2.5. EMBUDO DUCTAL DE REGENERACIÓN

4.2.5.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Hemos creído de interés analizar, de forma singularizada, la frecuencia y circunstancias de aparición, de una peculiar estructura morfológica determinada por los conductos ecrinos que sufren alteraciones reactivas peritumorales. No se trata de una forma de reacción separada e independiente del resto de patrones morfológicos considerados sino, al contrario, consiste en una particular combinación de procesos de ectasia e hiperplasia ductal, en grado variable, y conformando una peculiar imagen cuyo hallazgo se repitió, con frecuencia, a lo largo de este estudio. La estructura, que a semejanza de LOBITZ (210,211) denominaremos "embudo ductal de regeneración" (EDR) (*funnel of regrowth*), está integrada por un conducto ecrino intradérmico de calibre normal, en trayecto ascendente con dirección perpendicular hacia la superficie de la piel que, antes de hacerse intraepidérmico, desarrolla una dilatación bulbosa. La luz de la estructura muestra una ectasia progresiva en forma de cono, con el diámetro mayor distal, y a cuyo vértice se incorpora el ducto ecrino aferente determinando una imagen "en cola de renacuajo" que se prolonga hacia la dermis más profunda.

4.2.5.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró el EDR en un total de 80 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 1,86%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 80 de ellas (15,68%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia del EDR.

4.2.5.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** el EDR estaba presente en

- 17 basaliomas
- 11 carcinomas espinocelulares
- 19 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 32 queratoacantomas
- 1 melanoma

Esto representa una frecuencia del:

- 19,27 % en 166 queratoacantomas
- 8,4 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 0,8 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 0,7 % en los 2.400 basaliomas considerados
- 0,7 % en 128 melanomas

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "EDR" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación del EDR en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, el EDR está presente en el

- 50 % de los 64 queratoacantomas
- 32,20 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 12,5 % de los 8 melanomas
- 7,52 % de los 226 basaliomas
- 7,18 % de los 153 carcinomas espinocelulares

Estos resultados indican que la frecuencia de aparición del EDR es máxima en los queratoacantomas (19,27%). Dentro de la muestra de neoplasias seleccionadas por presentar alteraciones ecrinas, también es en los queratoacantomas en donde el EDR está presente en un mayor porcentaje de los casos (50%).

4.2.5.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

En todos los ejemplos incluidos se repite la misma combinación de hallazgos (**Fig. 62**). El embudo ductal de regeneración (EDR) se forma a partir de un conducto ecrino ascendente que, en cierto momento, desarrolla una dilatación bulbosa. La luz de la estructura muestra una ectasia progresiva en forma de cono, con el diámetro mayor distal, y a cuyo vértice se incorpora el conducto ecrino aferente. La capa periférica del epitelio ductal aparece, siempre, bien preservada. Por el contrario, la capa interna desarrolla una hiperplasia epitelial que, en el pequeño diámetro inicial del vértice del cono, puede constituir puentes epiteliales transluminales pero, en las porciones más amplias y distales de la dilatación ductal, sólo alcanza a formar proyecciones papilíferas intraluminales. Así, la luz inicial del EDR suele aparecer tabicada, mientras que la luz distal suele constituir cisternas ductales amplias.

La silueta que resulta del proceso tiene una cierta orientación craneo-caudal, de forma que la porción bulbosa más dilatada es distal al ovillo secretor ecrino, y la porción caudal más estrecha es proximal al glomérulo (**Fig. 68**). Cuando las secciones histológicas dejan ver un trayecto apreciable del tramo caudal del conducto, se configura una imagen "en cola de renacuajo" que se dirige hacia la dermis más

profunda.

En uno de los ejemplos de epiteloma basocelular que asociaba EDR (**Figs. 70 y 71**), se encontró una imagen de aparente continuidad celular entre la neoplasia y el epitelio de la estructura ductal. Sin embargo, y a diferencia de los fenómenos de cancerización del conducto, como el reflejado en las **Figs. 139-140**, la continuidad es sólo aparente (es contigüidad), y la capa periférica del EDR aparece, según lo definido, inalterada.

El término "embudo ductal de regeneración" fué acuñado por LOBITZ (210,211) para referirse a estructuras epiteliales análogas que se formaban en los intentos anexiales de reparación de pérdidas epidérmicas producidas experimentalmente. De las 80 piezas de nuestra serie, en que se observó el EDR, la ulceración de la epidermis estaba presente en 64 de ellas (80%).

4.2.6. COLLARETE DUCTAL PERITUMORAL

4.2.6.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Se entiende por collarete peritumoral la existencia de unos repliegues de epitelio acantósico que, en periferia, abrazan los límites laterales de una neoplasia, y cuyas características suelen permitir identificar un origen anexial, ya sea de epitelio folicular o ductal ecrino. En la sección que nos ocupa consideramos, únicamente, aquellos collarettes peritumorales de características ductales.

4.2.6.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró collarete ductal en un total de 71 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 1,65%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 71 de ellas (13,92%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de un collarete peritumoral de origen ductal.

4.2.6.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** el collarete estaba presente en

- 4 basaliomas
- 3 carcinomas espinocelulares
- 13 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 45 queratoacantomas
- 6 melanomas

Esto representa una frecuencia del:

- 27,10 % en 166 queratoacantomas
- 5,75 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 4,68 % en 128 melanomas
- 0,21 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 0,17 % en los 2.400 basaliomas considerados

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "collarete ductal" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de collarete ductal en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, el collarete está presente en el

75 % de los 8 melanomas

70,31 % de los 64 queratoacantomas

22,03 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares

1,96 % de los 153 carcinomas espinocelulares

1,76 % de los 226 basaliomas

Estos resultados indican que la presencia del collarete ductal peritumoral es máxima, y con una gran diferencia respecto al resto de tipos tumorales, en los queratoacantomas (27,10%) y mínima en los epitelomas basocelulares (0,17%). Dentro del grupo de neoplasias seleccionadas por presentar alteraciones ecrinas es curioso, sin embargo, que es en los melanomas en donde el collarete está presente en un mayor porcentaje de los casos (75%). Es decir, a pesar de la muy superior frecuencia de presentación del collarete en los queratoacantomas, percentualmente, dicha alteración ecrina tiene, en el melanoma, un peso mayor dentro del total de las modificaciones ecrinas reactivas con él asociadas.

4.2.6.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Entre el glomérulo secretor ecrino y el poro excretor sudoríparo de la superficie de la piel, el conducto ecrino sigue, de manera aproximada, una dirección perpendicular a la de la epidermis. La desviación del trayecto ductal por el crecimiento tumoral excéntrico sería el estadio inicial en el desarrollo del collarete (**Figs. 72-73 y 74**). De esta manera, formas extremas de collarete llegan a implicar la existencia de conductos de trayectos cercanos a la horizontal (**Fig. 75**), así como estructuras ductales peri y sub tumorales (**Figs. 76 y 77**).

El aspecto microscópico del collarete ya constituido puede variar en función del grado de hiperplasia asociada del epitelio de la pared ductal. La naturaleza ductal de los lóbulos epiteliales puede resultar evidente (**Figs. 78 y 79**), o bien puede precisar de un examen minucioso antes de encontrar alguna zona luminal reveladora (**Fig. 77**). Conviene recordar que, en la luces de la porción más alta del conducto ecrino, se puede desarrollar queratinización ortoqueratósica (**Fig. 80**).

Para las 71 piezas histológicas en las que se detectó la presencia de collarete ductal peritumoral, se recogieron, además, tres variables clínicas: localización anatómica, tamaño y tiempo de evolución de la neoplasia asociada.

La *localización anatómica* en donde se situaba la lesión extirpada se conocía en

67 de las 71 piezas con collarete (94,36%). Siguiendo un orden descendente de frecuencia:

- 36 de las lesiones (50,70%) se localizaban en la cara
- 19 (26,76%) en miembros superiores (excluido palmas)
- 4 (5,63%) en cuello y en cuero cabelludo
- 3 (4,22%) en tronco
- 1 (1,4%) en planta del pie

No encontramos ningún ejemplo de collarete ductal peritumoral de localización palmar, ni en extremidades inferiores (excluido plantas).

El *tamaño* de la lesión clínica no se pudo averiguar en 5 piezas con collarete (7,04%). En cuanto a las demás:

- en 23 (32,39%) estaba entre 6-10 mm.
- 20 (28,16%) entre 11-20 mm.
- 23 (32,39%) el tamaño era superior a 20 mm.

No se encontró ningún ejemplo de neoplasia con collarete de tamaño inferior a 6 mm.

El *tiempo de evolución* de las tumoraciones con collarete se desconocía en 28 casos (39,43%). De las 43 neoplasias en que se conocía la evolución:

- 15 tumores (21,12%) tenían menos de 7 meses de evolución
- 18 (25,35%) entre 7 y 12 meses
- 4 (5,63%) entre 13 y 24 meses
- 4 (5,63%) entre 25 y 36 meses
- 2 (2,81%) tenían más de 36 meses de evolución

Así, de las 43 neoplasias en que se conocía el tiempo de evolución, éste era en el 76,74% de los casos (33 ejemplos) inferior a los 12 meses, lo cual es reflejo, probablemente del peso que, en el grupo de 71 neoplasias con collarete, tienen los 45 queratoacantomas (63,38 % del total de 71 tumores) con evolución temporal recortada.

4.2.7. FENOCOPIA APOCRINA GLOMERULAR Y DUCTAL

4.2.7.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Con el término *fenocopia apocrina* hacemos referencia a la existencia de unas células, del epitelio ecrino periluminal, tanto secretor como ductal, con abundante citoplasma eosinofílico, que aparece apicalmente desflecado, o con proyecciones digitiformes semejantes a las de secreción por decapitación apocrina.

4.2.7.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró fenocopia apocrina en algún segmento de la estructura glandular ecrina en un total de 51 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 1,18%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 51 de ellas (10%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de fenocopia apocrina.

En 22 de las 51 piezas con fenocopia apocrina (43,13%), ésta se localizaba en la zona glomerular secretora de la glándula ecrina. Por el contrario en 29 de estas piezas (56,86%) el proceso afectaba a la porción ductal excretora de la glándula. Así, la frecuencia general, en la serie de 4.299 neoplasias, sería de un 0,51 % para la fenocopia apocrina glomerular y del 0,67 % para la fenocopia apocrina ductal.

4.2.7.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la fenocopia apocrina está presente en

- 9 basaliomas
- 13 carcinomas espinocelulares
- 3 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 25 queratoacantomas
- 1 melanoma

Esto representa una frecuencia del:

- 15,06 % en 166 queratoacantomas
- 1,32 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 0,94 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 0,78 % en 128 melanomas
- 0,37 % en los 2.400 basaliomas considerados

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable

"fenocopia apocrina" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de fenocopia apocrina en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la fenocopia apocrina está presente en el

- 39,06 % de los 64 queratoacantomas
- 12,5 % de los 8 melanomas
- 8,49 % de los 153 carcinomas espinocelulares
- 5,08 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 3,98 % de los 226 basaliomas

Estos resultados indican que la presencia de fenocopia apocrina es máxima (15,06%) en los queratoacantomas, con una gran diferencia respecto al resto de tumores, y mínima (0,37%) en los basaliomas. De las neoplasias que presentan alteraciones ecrinas, también es en los queratoacantomas en donde la fenocopia apocrina está presente en un mayor porcentaje de los casos (39,06%).

4.2.7.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

En algunos de los ejemplos de fenocopia apocrina se encontraron imágenes semejantes o idénticas al pinzamiento apical del citoplasma, característico de la secreción por decapitación apocrina. Estos hallazgos aparecían en glomérulos secretores, de cuya primitiva naturaleza ecrina serviría como prueba, no sólo la morfología y tamaño de la luz glomerular, sino también, y dado el carácter focal de los fenómenos de fenocopia apocrina, las evidentes características ecrinas de otras porciones del propio glomérulo y de los ovillos glandulares adyacentes (**Figs. 81 y 82**). Pero además, en otras ocasiones, se encontraron imágenes similares, de aparente secreción por decapitación, afectando a áreas glandulares tubulares que, por su localización y arquitectura, corresponderían a segmentos del ducto excretor (**Figs. 83 y 84**). De esta manera, los fenómenos de fenocopia apocrina se observaron en el epitelio ecrico, tanto glomerular como ductal.

En otros ejemplos, la alteración de los citoplasmas apicales periluminales no resultaba tan claramente comparable con los fenómenos de secreción por decapitación. En unos casos, las células afectadas aparecían con un citoplasma muy eosinofílico, especialmente abundante en las porciones apicales, a partir de las cuales se formaban proyecciones irregulares y de aspecto "desflechado" hacia la luz glandular (**Figs. 90 a 92**).

En otros ejemplos, la alteración básica parecía corresponder a un incremento irregular del volumen del citoplasma apical de las células epiteliales ecrinas, que adoptaban una morfología cilíndrica alta, con protrusión luminal, en un aspecto bastante semejante al de las células caliciformes columnares (**Figs. 93 y 94-95**).

En cada uno de los ejemplos en que se encontraron células con fenómenos de fenocopia apocrina, se realizaron tinciones con PAS, PAS previa digestión con diastasa y azul alcian a pHs 0,4 y 2,5. El hallazgo histoquímico habitual consistía en una positividad granular para PAS y PAS-diastasa en el citoplasma apical de las células afectadas (**Figs. 96 y 97**). El azul alcian resultó siempre negativo (**Fig. 98**).

4.2.8. HIPERPLASIA ACROSIRINGIAL

4.2.8.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Consideramos hiperplasia acrosiringial la existencia, en el entorno tumoral, de cordones epiteliales anastomosados, de pocas células de espesor, en cuyo seno es posible apreciar luces ductales con cutícula eosinofílica, en un imagen que se asemeja a la del siringofibroadenoma ecrino de MASCARÓ (43).

4.2.8.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró hiperplasia acrosiringial en un total de 42 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,9%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 42 de ellas (8,23%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de hiperplasia acrosiringial.

4.2.8.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la hiperplasia acrosiringial estaba presente en

- 7 basaliomas
- 20 carcinomas espinocelulares
- 4 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 8 queratoacantomas
- 3 melanomas

Esto representa una frecuencia del:

- 4,81 % en 166 queratoacantomas
- 2,34% en 128 melanomas
- 1,76 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 1,45 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 0,29 % en los 2.400 basaliomas considerados

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "hiperplasia acrosiringial" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de hiperplasia acrosiringial en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la hiperplasia acrosiringial está presente en el

37,5% de los 8 melanomas

13,07 % de los 153 carcinomas espinocelulares

12,5 % de los 64 queratoacantomas

6,77 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares

3,09 % de los 226 basaliomas

Estos resultados indican que la presencia de hiperplasia acrosiringial es máxima en los queratoacantomas (4,81%) y mínima en los basaliomas (0,29%). Dentro de la muestra de neoplasias seleccionadas por presentar alteraciones ecrinas, es en los melanomas en donde la hiperplasia acrosiringial está presente en un mayor porcentaje de los casos (37,5%). Se puede decir que, a pesar de la mayor frecuencia de presentación de hiperplasia acrosiringial en los queratoacantomas, percentualmente, dicha alteración ecrina tiene un peso mayor en el grupo de melanomas con modificaciones ecrinas.

4.2.8.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

La naturaleza de este fenómeno reactivo es más fibroepitelial que puramente epitelial. En cualquiera de los ejemplos, pero muy manifiesto en la **Fig. 99**, se advierte que el estroma que rodea a la proliferación epitelial toma la tinción convencional con H-E de una manera diferente a la de zonas adyacentes de la dermis. Resulta ser un estroma joven, de aspecto fibro-mixóide, bien vascularizado, y con unas células conjuntivas que adoptan una morfología fusiforme a estrellada.

Según el grado de la hiperplasia acrosiringial, las proliferaciones epiteliales pueden variar desde incipientes gemaciones reticuladas desde la epidermis sana peritumoral (**Figs. 102 y 103**), hasta formas intensas con largos cordones epiteliales que llegan a alcanzar localización subtumoral (**Figs. 104 a 106**).

El marcaje inmunohistoquímico positivo para el antígeno CEA confirma la naturaleza ductal de los cordones epiteliales hiperplásicos (**Figs. 107 y 108**).

Para las 42 piezas histológicas en las que se detectó la presencia de hiperplasia acrosiringial, se recogió, además, la variable clínica localización anatómica de la neoplasia asociada.

La *localización* de la lesión extirpada se conocía en 41 de las 42 piezas con hiperplasia acrosiringial (97,61%). Así:

28 de las lesiones (66,67%) se localizaban en miembros superiores (excluido palmas)

7 (16,67%) en planta de pies

4 (9,52%) en palmas de manos

2 (4,76%) en cara

Es decir, el 92,85% (39 de 42) de las neoplasias con hiperplasia acrosiringial se localizaban en extremidades. No se encontró ningún ejemplo en cuero cabelludo, cuello, tronco ni miembros inferiores (excluido plantas).

La eventual relación topográfica de los fenómenos de hiperplasia acrosiringial con ciertas localizaciones anatómicas (54) corporales nos indujo a valorar el peso porcentual de las piezas con hiperplasia acrosiringial dentro de la distribución topográfica del grueso de la muestra de 510 neoplasias seleccionadas por asociar algún tipo de alteración ecrina reactiva. Así, se encontró que es en palmas de manos en donde el proceso aparece más frecuentemente: de las 6 neoplasias de localización palmar, 4 de ellas (66,67%) asociaban hiperplasia acrosiringial. Le siguen en orden de frecuencia plantas de pies (7 de 11 neoplasias de esa localización: 63,63%), miembros superiores excluido palmas (28 de 70 neoplasias: 40%) y cara (2 de 263 neoplasias: 0,8%).

La localización periférica a la neoplasia y el origen ductal, son atributos compartidos por el llamado "collarete ductal peritumoral", con el cual se pueden plantear algunos problemas de discriminación morfológica. El collarete peritumoral hace referencia a unos repliegues de epitelio acantósico, constituidos a expensas de una o pocas estructuras anexiales que, desplazadas centrífugamente por la neoplasia, aparecen en cercana e íntima aposición al contorno más periférico del tumor. Por el contrario, la hiperplasia acrosiringial es una proliferación de finos cordones epiteliales anastomosados, que puede llegar a significar un gran número de estructuras tubulares ductales, alcanzar una notable distancia periférica respecto a la neoplasia, y para la cual no se advierte una evidente relación con el crecimiento expansivo del tumor adyacente. En un ejemplo de queratoacantoma (**Fig. 113**) se pudo observar la coexistencia de estas dos proliferaciones anexiales diferenciadas: el collarete ductal rodeando al tumor y la proliferación acrosiringial más periféricamente.

4.2.9. HIPERTROFIA CUTICULAR

4.2.9.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Consideramos que existía hipertrofia cuticular en aquellos conductos ecrinos en los que el grosor de la cutícula eosinofílica periluminal aparecía mayor del habitual, según el criterio subjetivo coincidente de dos observadores.

4.2.9.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró hipertrofia cuticular en un total de 27 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,62%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 27 de ellas (5,29%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de hipertrofia cuticular.

4.2.9.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la hipertrofia cuticular estaba presente en

- 10 basaliomas
- 9 carcinomas espinocelulares
- 1 carcinoma espinocelular pseudoglandular
- 7 queratoacantomas
- ningún melanoma

Esto representa una frecuencia del:

- 4,21 % en 166 queratoacantomas
- 0,65 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 0,44 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 0,41 % en los 2.400 basaliomas considerados
- nula en 128 melanomas

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "hipertrofia cuticular" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Así es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de hipertrofia cuticular en cada una de las cinco neoplasias no son debidas al azar.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la hipertrofia

cuticular está presente en el

10,93 % de los 64 queratoacantomas

5,88 % de los 153 carcinomas espinocelulares

4,42 % de los 226 basaliomas

1,69 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares

ninguno de los 8 melanomas

Estos resultados indican que la presencia de hipertrofia cuticular es máxima en los queratoacantomas (4,21%) y nula en la serie examinada de melanomas. Dentro de la muestra de neoplasias seleccionadas por presentar alteraciones ecrinas, también es en los queratoacantomas en donde la hipertrofia cuticular está presente en un mayor porcentaje de los casos (10,93%).

4.2.9.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Las porciones ductales más afectadas por la hipertrofia cuticular se localizaron, con frecuencia, en la porción espiralada del ducto inicial, en vecindad a los glomérulos secretores ecrinos (**Figs. 114 y 115-116**).

En algunos ejemplos (**Figs. 117 y 118**), las cutículas gruesas se asociaban a cierta hiperplasia y pseudoestratificación celular desordenada de la pared ductal, determinando un contorno periluminal irregular. El aspecto microscópico resultaba, en estos casos, cercano a alguno de los descritos en el apartado referente a la fenocopia apocrina.

4.2.10. PROGRESIÓN TUMORAL PERIDUCTAL

4.2.10.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Se entiende por progresión tumoral periductal el proceso según el cual una neoplasia, en su progresión en profundidad, aprovecha el plano de clivaje que, en la dermis, determina el trayecto del conducto ecrino, sin que la estructura epitelial de éste se vea infiltrada por el tumor.

4.2.10.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró progresión tumoral periductal en un total de 10 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,23%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 10 de ellas (1,96%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de progresión tumoral periductal.

4.2.10.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la progresión tumoral periductal estaba presente en 9 basaliomas y 1 melanoma. Esto representa una frecuencia del 0,78% en 128 melanomas y del 0,37 % en los 2.400 basaliomas considerados.

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de la variable "progresión tumoral periductal" (presencia / ausencia) para los cinco diferentes tipos tumorales, dicha distribución de frecuencias resulta ser homogénea, con un valor de $p=0,0958$ ($p > 0,05$). Así, las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de progresión tumoral periductal, en cada una de las cinco neoplasias, pueden ser debidas al azar con una probabilidad alta.

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la progresión tumoral periductal está presente en el 12,5 % de los 8 melanomas y el 3,98 % de los 226 basaliomas.

Los resultados, si bien no significativos desde el punto de vista estadístico, permiten una aproximación a la frecuencia de presentación de la progresión tumoral periductal que, en nuestra serie, fué del 0,78% en los melanomas y del 0,37% en los basaliomas.

4.2.10.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Para la progresión tumoral periductal las glándulas ecrinas representan un molde pasivo que, gracias a su estroma adventicial, facilita la invasión en profundidad de una neoplasia maligna (**Figs. 119 a 121**). Así, no se trata, propiamente, de una reacción histológica de las glándulas ecrinas, inalteradas en el proceso, sino más bien de un patrón característico de infiltración tumoral. Aunque hemos creído de interés reflejar el fenómeno y su frecuencia, el proceso no requiere mayor discriminación en cuanto a la morfología microscópica de las glándulas afectadas.

En 9 de las 10 piezas (90%) en que se encontró progresión periductal, existía una fibrosis manifiesta del estroma peritumoral.

4.2.11. MUCINOSIS ESTROMAL PERIGLANDULAR

4.2.11.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Se consideró que existía mucinosis estromal periglandular cuando, a juicio de dos observadores, y verificado con tinciones histoquímicas específicas, se apreciaba que la presencia de mucopolisacáridos ácidos en el entorno del ovillo secretor ecino aparecía en un grado mayor al habitualmente observado. Dicha mucina era positiva para azul alcian a pH 2,5.

En el serie extensa de neoplasias que fueron examinadas para este trabajo, se consideró con especial interés la búsqueda de algún eventual fenómeno de **siringometaplasia mucinosa** reactiva en el epitelio ecino peritumoral. Sin embargo, en nuestra serie, no se pudo encontrar ningún ejemplo de acumulación intracelular de mucina en el epitelio de las glándulas ecinas. La hipótesis de que la siringometaplasia mucinosa pudiera ser otro de los tipos de reacción ductal ante condiciones adversas, como las que se dan en el ambiente peritumoral, no resultó verificada. La única mucina que, ocasionalmente, se reconoció aumentada en el ambiente peritumoral fué la mucina de origen estromal responsable de la mucinosis periglandular.

4.2.11.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró mucinosis estromal periglandular en un total de 10 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,23%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecinas en 510 piezas histológicas, en 10 de ellas (1,96%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de mucina estromal.

4.2.11.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la mucinosis estromal periglandular estaba presente en

- 2 basaliomas
- 2 carcinomas espinocelulares
- 2 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 2 queratoacantomas
- 2 melanomas

Esto representa una frecuencia del:

- 1,56% en 128 melanomas
- 1,20 % en 166 queratoacantomas

0,88 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
 0,14 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
 0,08 % en los 2.400 basaliomas considerados

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la mucina estromal está presente en el

25% de los 8 melanomas
 3,38 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
 3,12 % de los 64 queratoacantomas
 1,30 % de los 153 carcinomas espinocelulares
 0,88 % de los 226 basaliomas

Estos resultados indican que, en nuestra serie, la presencia de mucinosis estromal periglandular fué máxima en los melanomas (1,56%) y mínima en los epitelomas basocelulares (0,08%). Dentro de la muestra de neoplasias seleccionadas por presentar alteraciones ecrinas es, también, en el grupo de los melanomas en donde la mucina periglandular estaba presente en un mayor porcentaje de los casos (25%).

Es probable, sin embargo, que la frecuencia del fenómeno haya sido subestimada en este estudio, pues las tinciones histoquímicas no se realizaron sistemáticamente para todas las piezas de la serie examinada, sino únicamente en función de la observación de hallazgos sugestivos en la tinción convencional con H-E.

4.2.11.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

En la piel humana normal, la mayor concentración de mucina se detecta en la papila dérmica y en torno al ovilleo secretor ecrino. Por tanto, únicamente se valoró como degeneración mucinosa de la vaina adiposa periglandular la de aquellas piezas en que se apreciaba, a juicio de dos observadores, una exageración del fenómeno fisiológico (**Fig. 122**). Es éste un patrón de reacción histológico que interesa al tejido conjuntivo, y no al epitelio ecrino, que aparece con características normales.

En alguna ocasión (**Figs. 123 y 124**), se pudo comprobar una correspondencia entre una mayor cantidad de mucina en torno al glomérulo ecrino y, también, en el estroma más cercano al frente de progresión tumoral. En ambas zonas, peritumoral y periglomerular, lo que en la tinción convencional con HE aparecía como un estroma más laxo y menos fibrilar, se reveló, en la tinción con azul alcían, como una matriz extracelular rica en mucina.

En 6 de las 10 neoplasias (60%), que asociaban mucinosis estromal periglandular, existía ulceración del epitelio de superficie.

4.2.12. VACUOLIZACIÓN INTERCELULAR

4.2.12.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Entendemos por existencia de vacuolización intercelular a la observación, con objetivos de gran aumento de microscopía óptica, de fenómenos de dilatación de los canalículos intercelulares en el ovillo secretor ecrico. El proceso determina una imagen vacuolar, no integrada en ninguna célula sino que, por el contrario, se desarrolla entre dos células secretoras limitantes cuyos citoplasmas aparecen rechazados por el canalículo dilatado.

4.2.12.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró vacuolización intercelular en 8 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,18%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecricas en 510 piezas histológicas, en 8 de ellas (1,56%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de vacuolización intercelular.

4.2.12.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la vacuolización intercelular estaba presente en

- ningún basalioma
- 5 carcinomas espinocelulares
- 2 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 1 queratoacantoma
- ningún melanoma

Esto representa una frecuencia:

- del 0,88 % en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares considerados
- 0,60 % en 166 queratoacantomas
- 0,36 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- nula en 2.400 basaliomas
- nula en 128 melanomas

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecricas, la vacuolización intercelular está presente en

- 3,38 % de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 3,26 % de los 153 carcinomas espinocelulares
- 1,56 % de los 64 queratoacantomas

ninguno de los 226 basaliomas
ninguno de los 8 melanomas

4.2.12.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

La observación ocasional de diminutos canalículos intercelulares entre las caras laterales de las células del ovilleo secretor ecrino se puede considerar una circunstancia dentro de la morfología microscópica normal, si bien cercana al límite de discriminación de la microscopía óptica. La vacuolización intercelular sería únicamente una expresión exagerada del fenómeno. En función del grado de esta dilatación, las imágenes pueden variar desde pequeños poros intercelulares que representan canalículos cercanos a la normalidad (**Fig. 125**), hasta fenestraciones intercelulares más llamativas (**Fig. 126**).

Se puede considerar la vacuolización intercelular como la expresión morfológica de las ectasias de la porción más inicial de la vía excretora ecrina.

4.2.13. CELULAS CLARAS RETICULADAS SECRETORAS Y DUCTALES

4.2.13.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Denominaremos células claras reticuladas a unas células ecrinas periluminales, cuboidales a cilíndricas, con citoplasma de aspecto claro, finamente reticulado "en enrejado" y en las cuales las técnicas histoquímicas no consiguen demostrar ningún depósito intracelular que justifique la claridad citoplasmática.

4.2.13.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontraron células claras reticuladas en un total de 6 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,14%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 6 de ellas (1,17%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de células claras reticuladas.

En 2 de las 6 piezas con células claras reticuladas (33,33%), éstas se localizaban en la zona glomerular secretora de la glándula ecrina. Por el contrario en 4 de estas piezas (66,66%) el proceso afectaba a la porción ductal excretora de la glándula. Así, la frecuencia general, en la serie de 4.299 neoplasias, sería de un 0,04 % para las células claras reticuladas secretoras y del 0,09 % para las células claras reticuladas ductales.

4.2.13.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** las células claras reticuladas estaban presentes en

- 1 basalioma
- 3 carcinomas espinocelulares
- ningún carcinoma espinocelular pseudoglandular
- 2 queratoacantomas
- ningún melanoma

Esto representa una frecuencia del:

- 1,20 % en 166 queratoacantomas
- 0,21 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 0,04 % en los 2.400 basaliomas considerados
- nula en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- nula en 128 melanomas

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, las células claras reticuladas estaban presentes en el

3,12 % de los 64 queratoacantomas
0,44 % de los 226 basaliomas
0,02 % de los 153 carcinomas espinocelulares
ninguno de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
ninguno de los 8 melanomas

4.2.13.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

En una de las piezas de la serie, bajo un epiteloma basocelular, se observó una estructura ductal que, además de ampliamente dilatada, aparecía tapizada por un epitelio entre aplanado y cuboidal, constituido por unas células de núcleo pequeño e hiper cromático y citoplasma de aspecto claro, finamente reticulado (**Figs. 127 y 128**).

Bajo un carcinoma espinocelular, y en el seno de una importante inflamación crónica, todas las células de un ovillo secretor ecrino, con forma cuboidal a cilíndrica, presentaban un abundante citoplasma apical, de aspecto ópticamente vacío, o finamente reticulado (**Figs. 129 y 130**). Como diferencia respecto al fenómeno que hemos denominado fenocopia apocrina, además de otras varias características microscópicas, el contorno apical de los citoplasmas de las células claras siempre apareció nítidamente delimitado.

En los dos ejemplos encontrados de células claras reticuladas en los glomérulos secretores se detectó, también, una intensa inflamación crónica, mononuclear, en el estroma circundante (**Figs. 129-130 y 131-132**) y sin embargo, curiosamente, en los cuatro ejemplos de células claras de localización ductal apenas se observó inflamación dérmica.

En cada uno de los ejemplos en que se encontraron células claras reticuladas, glomerulares o ductales, se realizaron tinciones con PAS, PAS previa digestión con diastasa y azul alcian a pHs 0,4 y 2,5, todas ellas con resultados negativos (**Fig. 133**). Por tanto, las técnicas histoquímicas no consiguieron demostrar ningún depósito intracelular que justificara la claridad citoplasmática.

4.2.14. CANCERIZACIÓN DEL CONDUCTO

4.2.14.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

La cancerización del conducto consiste en el reemplazo parcial de las células ductales por células atípicas infiltrantes. La progresión ocurre, habitualmente, en la capa celular más externa del conducto ecrino, por dentro de una membrana basal no infiltrada, y suele determinar un aparente engrosamiento parietal ductal.

4.2.14.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró cancerización del conducto en 4 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,09%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 4 de ellas (0,78%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de cancerización del conducto ecrino.

4.2.14.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la cancerización del conducto estaba presente en

- 1 basalioma
- 1 carcinoma espinocelular
- ningún carcinoma espinocelular pseudoglandular
- ningún queratoacantoma
- 2 melanomas

Esto representa una frecuencia del:

- 1,56 % en 128 melanomas
- 0,07 % en 1.379 carcinomas espinocelulares
- 0,04 % en los 2.400 basaliomas considerados
- nula en 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- nula en 166 queratoacantomas

Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la cancerización del ducto está presente en el

- 25% de los 8 melanomas
- 0,65 % de los 153 carcinomas espinocelulares
- 0,44 % de los 226 basaliomas
- ninguno de los 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- ninguno de los 64 queratoacantomas

Estos resultados indican que, en nuestra serie, la presencia de cancerización del conducto ecrino es máxima en los melanomas (1,56%).

4.2.14.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Dos ejemplos evidentes de cancerización del conducto se encontraron en sendas piezas de extirpación de melanomas. Uno de ellos (**Figs. 134 y 135**) era un melanoma estadio II de Clark, integrado por unas células de amplio citoplasma, con contornos angulados y aspecto epiteliode, que interesaban también la capa más periférica de un conducto ecrino para, a su través, penetrar en la dermis hasta una profundidad mayor a la determinada por el propio melanoma de la epidermis de superficie.

El grado más intenso de cancerización del conducto ecrino se encontró en el otro ejemplo de melanoma (**Figs. 136 a 138**): un tumor de 2,5 cm de tamaño, ulcerado, localizado en la planta del pie, de más de 3 años de evolución, que invadía hasta la dermis profunda (nivel de Clark IV) y se acompañaba de elastosis, fibrosis e inflamación en el estroma peritumoral. Este melanoma, más allá del límite inferior del crecimiento expansivo tumoral (nivel IV de Clark), progresaba en profundidad gracias a la infiltración de varios conductos ecrinos. En la **Fig. 137**, y como criterio diferencial respecto a la "progresión tumoral perianexial", se aprecia que el melanoma respeta, en realidad, el estroma periductal mientras que está infiltrando la pared epitelial del conducto ecrino.

En el ejemplo encontrado de epiteloma basocelular, se pudo observar cómo la neoplasia progresaba más allá de su límite inferior, sustituyendo, por infiltración, la capa epitelial externa de la pared de un conducto ecrino subyacente (**Figs. 139 y 140**)

Sin ser incluido en la serie, ni en los cómputos numéricos del trabajo, valoramos, también, un ejemplo de la tumoración que habitualmente se reconoce como fibroepitelioma de Pinkus (**Figs. 142 a 146**). En la pieza resultó llamativa la presencia de numerosas cavidades de aspecto luminal en el interior de los cordones epiteliales. En el interior de alguna de las cavidades se apreciaban restos de secreción eosinofílica (**Fig. 144**). El inmunomarcaje positivo para el antígeno CEA sirvió como verificación de la naturaleza luminal de dichos espacios. En otros campos, fué posible apreciar restos intratumorales de epitelio ecrino hiperplásico (**Fig. 146**). El conjunto de estos hallazgos, nos permitirían considerar, al igual que otros autores (212-214), que algunos ejemplos de fibroepitelioma de Pinkus pueden interpretarse como una variante de epiteloma basocelular con especial tendencia para progresar mediante cancerización de unos conductos ecrinos con cierto grado previo de hiperplasia siringofibroadenomatosa (ver 5.3.14).

4.2.15. VACUOLIZACIÓN INTRACELULAR

4.2.15.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

Al hablar de vacuolización intracelular nos referimos a la existencia, en el interior de las células ductales ecrinas, de voluminosas vacuolas intracitoplasmáticas de aspecto vacío que, a menudo, reducen el citoplasma a un delgado ribete periférico, causan desplazamiento e indentación nuclear, y conducen a un aspecto de "células en anillo de sello". Estas vacuolas intracitoplásmicas, negativas para tinciones histoquímicas, representarían intentos frustrados de diferenciación tubular.

4.2.15.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró vacuolización intracelular en 2 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,04%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 2 de ellas (0,39%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de vacuolización intracelular.

4.2.15.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la vacuolización intracelular estaba presente únicamente en 2 carcinomas espinocelulares. Esto representa una frecuencia del 0,14 % en los 1.379 carcinomas espinocelulares valorados. Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la vacuolización intracelular está presente en el 1,30 % de los 153 carcinomas espinocelulares seleccionados.

4.2.15.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

Aunque es posible el hallazgo de alguna célula vacuolada "en anillo de sello" aislada, habitualmente se reconocen grupos de ellas que confieren, a las áreas ductales afectadas, un aspecto cribiforme (**Fig. 147**). Los conductos ecrinos en que se encontraron las células con vacuolización intracelular presentaban, también, otros fenómenos reactivos ecrinos, ya fuera hiperplasia del epitelio periluminal (**Fig. 148**), aspecto de fenocopia apocrina en las células ductales cercanas (**Fig. 150**), o siringometaplasia escamosa en el conducto (**Fig. 151**).

La distribución de las células vacuoladas parece, predominantemente, periluminal. Incluso, algunas imágenes parecen sugerir que, en un proceso análogo a aquel del desarrollo embriológico, la confluencia centrolobular de las áreas cribiformes de células vacuoladas genera la luz ductal (**Figs. 151 y 152**). Así, vacuolas de mayor tamaño, rodeadas por dos núcleos comprimidos en la periferia (**Figs. 153**),

representarían formas de transición entre la vacuolización unicelular y la diferenciación luminal terminal.

En cada uno de los dos ejemplos en que se encontraron células con fenómenos de vacuolización intracelular "en anillo de sello", se realizaron tinciones con PAS, PAS previa digestión con diastasa y azul alcian a pHs 0,4 y 2,5. Las tinciones resultaron siempre negativas.

4.2.16 HIPERPLASIA SIRINGOLINFOIDE

4.2.16.1. DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA

La hiperplasia siringolinfoide, tal como aquí va a ser considerada, no es una categoría separada por completo de otros patrones morfológicos considerados sino, al contrario, se trata de un tipo particular de hidradenitis y periadenitis crónica, focal, linfocítica que, ocasionalmente, va acompañada de cierto grado de hiperplasia epitelial. La inflamación linfocítica dérmica se concentra en torno y en el seno de las glándulas ecrinas, a lo que el epitelio, ductal y glomerular, puede responder con fenómenos de hiperplasia que, incluso, lleguen a obliterar la luz glandular. Se ha comparado (30) el aspecto que producen los linfocitos, infiltrados entre las células epiteliales de los islotes ecrinos, con la imagen histológica en miniatura de un espiradenoma ecrino.

4.2.16.2. FRECUENCIA GENERAL

Se encontró hiperplasia siringolinfoide en 2 neoplasias. Esto representa una **frecuencia general del 0,04%** para las 4.299 neoplasias consideradas. Si globalmente se encontraron variaciones estructurales ecrinas en 510 piezas histológicas, en 2 de ellas (0,39%) se debería, al menos parcialmente, a la presencia de hiperplasia siringolinfoide.

4.2.16.3. FRECUENCIAS ESPECÍFICAS

Si consideramos por separado cada **tipo tumoral** la hiperplasia siringolinfoide estaba presente únicamente en 2 basaliomas. Esto representa una frecuencia del 0,08 % en los 2.400 basaliomas considerados. Respecto a la muestra de 510 piezas con alteraciones ecrinas, la hiperplasia siringolinfoide está presente en el 0,88 % de los 226 basaliomas seleccionados.

4.2.16.4. OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS

En las dos piezas de extirpación, correspondientes a epitelomas basocelulares, se encontraron unos hallazgos similares. En el límite dermohipodérmico, y bajo un estroma peritumoral sin apenas infiltración por células inflamatorias, se observó una llamativa acumulación focal de linfocitos en torno al glomérulo ecrino y ducto espiralado inicial, ya reconocible con objetivos de pequeño aumento (**Figs. 154 y 155**). La estructura nodular, groseramente semejante a un folículo linfoide, se acompañaba de cierta desorganización arquitectural y citológica del epitelio ecrino, con zonas de ectasia y otras de hiperplasia epitelial (**Fig. 155**). El proceso afectaba a unidades ecrinas aisladas, mientras que glomérulos glandulares adyacentes aparecían indemnes.

4.3. ANÁLISIS POR TIPOS TUMORALES ESPECÍFICOS

Creemos de interés, sin aportar datos que sean diferentes a los consignados previamente, hacer una presentación de algunos de los mismos, analizados individualmente para cada uno de los cinco tipos tumorales considerados. Ello permitirá conformar una visión de conjunto de las peculiaridades en las formas de reaccionar de las glándulas ecrinas para cada tipo particular de neoplasia.

4.3.1. EPITELIOMA BASOCELULAR

En el periodo de tiempo que comprende el estudio (7 años), se recogieron 2.400 epitelomas basocelulares que cumplían los criterios de inclusión requeridos para ser valorados histológicamente. En 226 de ellos (9,41%) estaba presente algún tipo de alteración morfológica reactiva de las glándulas ecrinas.

En la tabla de contingencia elaborada para los cinco diferentes tipos tumorales considerados (ver 4.1.2.), la frecuencia global de alteraciones ecrinas asociadas al epiteloma basocelular resultó menor que las frecuencias asignadas al queratoacantoma, carcinoma espinocelular pseudoglandular y carcinoma espinocelular, y mayor que la correspondiente al melanoma. Las diferencias entre las frecuencias de presentación de alteraciones ecrinas en las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p=0,0001$).

A continuación reseñamos, por orden descendente de frecuencia, los diversos patrones de alteración morfológica de las glándulas ecrinas encontrados en relación con los epitelomas basocelulares. La primera columna numérica refleja el número absoluto de piezas con cada alteración específica. En la segunda columna se recoge la frecuencia general de cada alteración para el conjunto de la serie de 2.400 basaliomas recogidos en los siete años que comprende el estudio. La tercera columna refleja la frecuencia relativa de cada uno de los patrones de alteración dentro de la muestra de 226 epitelomas basocelulares, seleccionados del total por presentar, de hecho, alteraciones reactivas ecrinas.

<u>relativa</u>	<u>Nº piezas</u>	<u>Frec. gral</u>	<u>Frec.</u>
		<u>[N=2400]</u>	<u>[n=226]</u>
1. Dilatación ductal	184	7,66 %	81,41 %
2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal	53	2,20 %	23,45 %
3. Siringometaplasia escamosa ductal	30	1,25 %	13,27 %
4. Embudo ductal de regeneración	17	0,7 %	7,52 %
5. Hidradenitis ecrina	13	0,5 %	5,75 %
6. Hipertrofia cuticular	10	0,41 %	4,42 %

7. Fenocopia apocrina glomerular y ductal	9	0,37 %	3,98 %
8. Progresión tumoral periductal	9	0,37 %	3,98 %
9. Hiperplasia acrosiringial	7	0,29 %	3,09 %
10. Collarete ductal peritumoral	4	0,17 %	1,76 %
11. Mucinosi estromal periglandular	2	0,08 %	0,88 %
12. Hiperplasia siringolinfoide	2	0,08 %	0,88 %
13. Células claras reticuladas	1	0,04 %	0,44 %
14. Cancerización del conducto	1	0,04 %	0,44 %
15. Vacuolización intercelular	0	0	0
16. Vacuolización intracelular	0	0	0

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de las frecuencias generales (segunda columna numérica) de los dieciséis diferentes patrones de reacción ecrina (presencia / ausencia), dicha distribución resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p=0,0001$). Es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de los diferentes patrones morfológicos de reacción ecrina, en los basocelulares, no son debidas al azar. Así, el que la frecuencia de las ectasias ductales sea, en los basaliomas, mayor que la frecuencia de la SMTE no es un fenómeno aleatorio.

Las ectasias ductales aparecen como la alteración ecrina reactiva más frecuentemente asociada con los epitelomas basocelulares.

Sólo 1 de los 16 patrones morfológicos reactivos ecrinos definidos alcanza su frecuencia máxima en los epitelomas basocelulares, en comparación con las frecuencias de aparición encontradas en los otros cuatro tipos tumorales considerados. Este es el proceso que hemos convenido en denominar hiperplasia siringolinfoide. Sin embargo, dado el escaso número de ejemplos encontrados de hiperplasia siringolinfoide, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de dichas diferencias de frecuencias.

4.3.2. CARCINOMA ESPINOCELULAR

En el periodo de tiempo que comprende el estudio (7 años), se recogieron 1.379 carcinomas espinocelulares que cumplían los criterios de inclusión requeridos para ser valorados histológicamente. En 153 de ellos (11,09%) estaba presente algún tipo de alteración morfológica reactiva de las glándulas ecrinas.

En la tabla de contingencia elaborada para los cinco diferentes tipos tumorales considerados (ver 4.1.2.), la frecuencia global de alteraciones ecrinas asociadas al carcinoma espinocelular resultó menor que las frecuencias asignadas al queratoacantoma y carcinoma espinocelular pseudoglandular, y mayor que las correspondientes al epiteloma basocelular y melanoma. Las diferencias entre las frecuencias de presentación de alteraciones ecrinas en las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p=0,0001$).

A continuación reseñamos, por orden descendente de frecuencia, los diversos patrones de alteración morfológica de las glándulas ecrinas encontrados en relación con los carcinomas espinocelulares. La primera columna numérica refleja el número absoluto de piezas con cada alteración específica. En la segunda columna se recoge la frecuencia general de cada alteración para el conjunto de la serie de 1.379 carcinomas espinocelulares recogidos en los siete años que comprende el estudio. La tercera columna refleja la frecuencia relativa de cada uno de los patrones de alteración dentro de la muestra de 153 carcinomas espinocelulares, seleccionados del total por presentar, de hecho, alteraciones reactivas ecrinas.

<u>relativa</u>	<u>Nº piezas</u>	<u>Frec. gral</u>	<u>Frec.</u>
		<u>[N=1379]</u>	<u>[n=153]</u>
1. Dilatación ductal	63	4,56 %	41,17 %
2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal	47	3,40 %	30,71 %
3. Hidradenitis ecrina	31	2,24 %	20,26 %
4. Siringometaplasia escamosa ductal ²⁹	29	2,1 %	18,95 %
5. Hiperplasia acrosiringial	20	1,45 %	13,07 %
6. Fenocopia apocrina glomerular y ductal	13	0,94 %	8,49 %
7. Embudo ductal de regeneración	11	0,8 %	7,18 %
8. Hipertrofia cuticular	9	0,65 %	5,88 %
9. Vacuolización intercelular	5	0,36 %	3,26 %
10. Collarete ductal peritumoral	3	0,21 %	1,96 %
11. Células claras reticuladas	3	0,21 %	1,96 %
12. Mucinosi estromal periglandular	2	0,14 %	1,30 %
13. Vacuolización intracelular	2	0,14 %	1,30 %

14. Cancerización del conducto	1	0,07 %	0,65 %
15. Progresión tumoral periductal	0	0	0
16. Hiperplasia siringolinfoide	0	0	0

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de las frecuencias generales (segunda columna numérica) de los dieciséis diferentes patrones de reacción ecrina (presencia / ausencia), dicha distribución resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de los diferentes patrones morfológicos de reacción ecrina, en los carcinomas espinocelulares, no son debidas al azar.

Así, las ectasias ductales aparecen como la alteración ecrina reactiva más frecuentemente asociada con los carcinomas espinocelulares.

Sólo 1 de los 16 patrones morfológicos reactivos ecritos alcanza su frecuencia máxima en los carcinomas espinocelulares, en comparación con las frecuencias de aparición encontradas en los otros cuatro tipos tumorales considerados. Este es el fenómeno de vacuolización intracelular de las células ductales. Sin embargo, dado el escaso número de ejemplos encontrados de vacuolización intracelular, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de dichas diferencias de frecuencias.

4.3.3. CARCINOMA ESPINOCELULAR PSEUDOGLANDULAR

En el periodo de tiempo que comprende el estudio (7 años), se recogieron 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares que cumplían los criterios de inclusión requeridos para ser valorados histológicamente. En 59 de ellos (26,10%) estaba presente algún tipo de alteración morfológica reactiva de las glándulas ecrinas.

En la tabla de contingencia elaborada para los cinco diferentes tipos tumorales considerados (ver 4.1.2.), la frecuencia global de alteraciones ecrinas asociadas al carcinoma espinocelular pseudoglandular resultó menor que la frecuencia asignada al queratoacantoma, y mayor que las correspondientes al epiteloma basocelular, carcinoma espinocelular y melanoma. Las diferencias entre las frecuencias de presentación de alteraciones ecrinas en las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p=0,0001$).

A continuación reseñamos, por orden descendente de frecuencia, los diversos patrones de alteración morfológica de las glándulas ecrinas encontrados en relación con los carcinomas espinocelulares pseudoglandulares. La primera columna numérica refleja el número absoluto de piezas con cada alteración específica. En la segunda columna se recoge la frecuencia general de cada alteración para el conjunto de la serie de 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares recogidos en los siete años que comprende el estudio. La tercera columna refleja la frecuencia relativa de cada uno de los patrones de alteración dentro de la muestra de 59 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares, seleccionados del total por presentar, de hecho, alteraciones reactivas ecrinas.

<u>relativa</u>	<u>Nº piezas</u>	<u>Frec. gral</u>	<u>Frec.</u>
		<u>[N=226]</u>	<u>[n=59]</u>
1. Siringometaplasia escamosa ductal	37	16,37 %	62,71 %
2. Dilatación ductal	34	15,04 %	57,62 %
3. Hiperplasia del epitelio luminal ductal	34	15,04 %	57,62 %
4. Hidradenitis ecrina	25	11,06 %	42,37 %
5. Embudo ductal de regeneración	19	8,40 %	32,20 %
6. Collarete ductal peritumoral	13	5,75 %	22,03 %
7. Hiperplasia acrosiringial	4	1,76 %	6,77 %
8. Fenocopia apocrina glomerular y ductal	3	1,32 %	5,08 %
9. Mucinosi estromal periglandular	2	0,88 %	3,38 %
10. Vacuolización intercelular	2	0,88 %	3,38 %
11. Hipertrofia cuticular	1	0,44 %	1,69 %
12. Progresión tumoral periductal	0	0	0

13. Hiperplasia siringolinfoide	0	0	0
14. Células claras reticuladas	0	0	0
15. Cancerización del conducto	0	0	0
16. Vacuolización intracelular	0	0	0

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de las frecuencias generales (segunda columna numérica) de los dieciséis diferentes patrones de reacción ecrina (presencia / ausencia), dicha distribución resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de los diferentes patrones morfológicos de reacción ecrina, en los carcinomas espinocelulares pseudoglandulares, no son debidas al azar.

La siringometaplasia escamosa aparece como la alteración ecrina reactiva más frecuentemente asociada con los carcinomas espinocelulares pseudoglandulares.

El carcinoma espinocelular pseudoglandular exhibe algunas características clínico-patológicas que han permitido su individualización respecto del tipo convencional de carcinoma espinocelular. Resulta interesante encontrar que también el perfil de formas de reaccionar de las glándulas ecrinas ante ambos tumores difiere. Parece especialmente frecuente, en la variante pseudoglandular frente a la convencional, la presencia de siringometaplasia escamosa e hidradenitis ecrina.

Sólo 1 de los 16 patrones morfológicos reactivos ecrinos alcanza su frecuencia máxima en los carcinomas espinocelulares pseudoglandulares, en comparación con las frecuencias de aparición encontradas en los otros cuatro tipos tumorales considerados. Se trata de los fenómenos de vacuolización intercelular. Sin embargo, dado el escaso número de ejemplos encontrados de vacuolización intercelular, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de dichas diferencias de frecuencias.

4.3.4. QUERATOACANTOMA

En el periodo de tiempo que comprende el estudio (7 años), se recogieron 166 queratoacantomas que cumplían los criterios de inclusión requeridos para ser valorados histológicamente. En 64 de ellos (38,55%) estaba presente algún tipo de alteración morfológica reactiva de las glándulas ecrinas.

En la tabla de contingencia elaborada para los cinco diferentes tipos tumorales considerados (ver 4.1.2.), la frecuencia global de alteraciones ecrinas asociadas al queratoacantoma resultó mayor que el resto de frecuencias correspondientes al epiteloma basocelular, carcinoma espinocelular, carcinoma espinocelular pseudoglandular y melanoma. Las diferencias entre las frecuencias de presentación de alteraciones ecrinas en las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p= 0,0001$). Esto significa que es el queratoacantoma el tipo de neoplasia que, con mucha diferencia respecto a las demás, con más frecuencia asocia modificaciones arquitecturales o citológicas, de carácter reactivo, en las glándulas ecrinas.

A continuación reseñamos, por orden descendente de frecuencia, los diversos patrones de alteración morfológica de las glándulas ecrinas encontrados en relación con los queratoacantomas. La primera columna numérica refleja el número absoluto de piezas con cada alteración específica. En la segunda columna se recoge la frecuencia general de cada alteración para el conjunto de la serie de 166 queratoacantomas recogidos en los siete años que comprende el estudio. La tercera columna refleja la frecuencia relativa de cada uno de los patrones de alteración dentro de la muestra de 64 queratoacantomas, seleccionados del total por presentar, de hecho, alteraciones reactivas ecrinas.

<u>relativa</u>	<u>Nº piezas</u>	<u>Frec. gral</u>	<u>Frec.</u>
		<u>[N=166]</u>	<u>[n=64]</u>
1. Hiperplasia del epitelio luminal ductal	51	30,72 %	79,68 %
2. Dilatación ductal	49	29,51 %	76,56 %
3. Collarete ductal peritumoral	45	27,10 %	70,31 %
4. Hidradenitis ecrina	34	20,48 %	53,12 %
5. Embudo ductal de regeneración	32	19,27 %	50 %
6. Siringometaplasia escamosa ductal ²⁸		16,86 %	43,75 %
7. Fenocopia apocrina glomerular y ductal	25	15,06 %	39,06 %
8. Hiperplasia acrosiringial	8	4,81 %	12,5 %
9. Hipertrofia cuticular	7	4,21 %	10,93 %
10. Mucinosi estromal periglandular	2	1,20 %	3,12 %
11. Células claras reticuladas	2	1,20 %	3,12 %

12. Vacuolización intercelular	1	0,60 %	1,56 %
13. Progresión tumoral periductal	0	0	0
14. Hiperplasia siringolinfoide	0	0	0
15. Cancerización del conducto	0	0	0
16. Vacuolización intracelular	0	0	0

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de las frecuencias generales (segunda columna numérica) de los dieciséis diferentes patrones de reacción ecrina (presencia / ausencia), dicha distribución resulta ser no homogénea con un nivel de significación alto ($p= 0,0001$). Es posible afirmar, con una baja probabilidad de error, que las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de los diferentes patrones morfológicos de reacción ecrina, en los queratoacantomas, no son debidas al azar.

Así, la hiperplasia del epitelio luminal ductal aparece como la alteración ecrina reactiva más frecuentemente asociada con los queratoacantomas.

Nada menos que 10 de los 16 patrones morfológicos reactivos ecrinos alcanzan su frecuencia máxima en los queratoacantomas, en comparación con las frecuencias de aparición encontradas en los otros cuatro tipos tumorales considerados. Estos son:

- ectasias ductales
- hiperplasia epitelial luminal ductal
- siringometaplasia escamosa
- hidradenitis ecrina
- embudo ductal de regeneración
- collarete ductal peritumoral
- fenocopia apocrina
- hiperplasia acrosiringial
- hipertrofia cuticular
- células claras reticuladas

Respecto a los nueve primeros patrones reactivos del listado precedente, las diferencias encontradas en cuanto a sus frecuencias de aparición en las cinco neoplasias, no son aleatorias ($p= 0,0001$ en el test Chi cuadrado). En cuanto al último de los patrones reactivos, sin embargo, dado el escaso número de ejemplos encontrados de células claras reticuladas, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de las diferencias de frecuencias encontradas.

4.3.5. MELANOMA

En el periodo de tiempo que comprende el estudio (7 años), se recogieron 128 melanomas que cumplían los criterios de inclusión requeridos para ser valorados histológicamente. En 8 de ellos (6,25%) estaba presente algún tipo de alteración morfológica reactiva de las glándulas ecrinas.

En la tabla de contingencia elaborada para los cinco diferentes tipos tumorales considerados (ver 4.1.2.), la frecuencia global de alteraciones ecrinas asociadas al melanoma resultó menor que el resto de frecuencias correspondientes al epiteloma basocelular, carcinoma espinocelular, carcinoma espinocelular pseudoglandular y queratoacantoma. Las diferencias entre las frecuencias de presentación de alteraciones ecrinas en las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p=0,0001$). Esto significa que es el melanoma el tipo de neoplasia que con menos frecuencia asocia modificaciones arquitecturales o citológicas, de carácter reactivo, en las glándulas ecrinas.

A continuación reseñamos, por orden descendente de frecuencia, los diversos patrones de alteración morfológica de las glándulas ecrinas encontrados en relación con los melanomas. La primera columna numérica refleja el número absoluto de piezas con cada alteración específica. En la segunda columna se recoge la frecuencia general de cada alteración para el conjunto de la serie de 128 melanomas recogidos en los siete años que comprende el estudio. La tercera columna refleja la frecuencia relativa de cada uno de los patrones de alteración dentro de la muestra de 8 melanomas, seleccionados del total por presentar, de hecho, alteraciones morfológicas reactivas en las glándulas ecrinas.

	<u>Nº piezas</u>	<u>Frec. gral</u>	<u>Frec.</u>
<u>relativa</u>		<u>[N=128]</u>	<u>[n=8]</u>
1. Collarete ductal peritumoral	6	4,68 %	75 %
2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal	3	2,34 %	37,50 %
3. Hiperplasia acrosiringial	3	2,34 %	37,50 %
4. Hidradenitis ecrina	2	1,56 %	25 %
5. Mucinosi estromal periglandular	2	1,56 %	25 %
6. Cancerización del conducto	2	1,56 %	25 %
7. Dilatación ductal	1	0,78 %	12,50 %
8. Embudo ductal de regeneración	1	0,78 %	12,50 %
9. Fenocopia apocrina glomerular y ductal	1	0,78 %	12,50 %
10. Progresión tumoral periductal	1	0,78 %	12,50 %
11. Siringometaplasia escamosa ductal	1	0,78 %	12,50 %
12. Hipertrofia cuticular	0	0	0

13. Hiperplasia siringolinfoide	0	0	0
14. Células claras reticuladas	0	0	0
15. Vacuolización intercelular	0	0	0
16. Vacuolización intracelular	0	0	0

Si se analiza estadísticamente, mediante el test de homogeneidad de Chi cuadrado, la tabla de contingencia elaborada con la distribución de las frecuencias generales (segunda columna numérica) de los dieciséis diferentes patrones de reacción ecrina (presencia / ausencia), dicha distribución aparece homogénea con una $p= 0,1097$ ($p > 0,05$). En el melanoma, las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de los diferentes patrones morfológicos de reacción ecrina pueden ser debidas al azar con una probabilidad alta.

Así, aunque no significativo desde el punto de vista estadístico ($p= 0,1097$), en nuestra serie el collarete ductal peritumoral aparece como la alteración ecrina reactiva más frecuentemente asociada con los melanomas.

Tres de los 16 patrones morfológicos reactivos ecrinos alcanzan su frecuencia máxima en los melanomas, en comparación con las frecuencias de aparición encontradas en los otros cuatro tipos tumorales considerados. Estos son:

- progresión tumoral periductal
- cancerización del conducto
- mucinosis estromal periglandular

Para el primero de los patrones reactivos precedentes, sin embargo, las diferencias encontradas en las frecuencias de presentación de progresión tumoral periductal entre las cinco neoplasias, pueden ser debidas al azar con una probabilidad alta ($p= 0,0958$ en el test Chi cuadrado). En cuanto a los otros dos patrones de reacción ecrina, dado el escaso número de ejemplos incluidos, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de las diferencias de frecuencias encontradas.

Aunque no sea significativo desde el punto de vista estadístico, la conocida agresividad del melanoma concuerda con el hecho de que la neoplasia que se asocia, en una menor proporción, con modificaciones ecrinas reactivas, sea la que con mayor frecuencia exhibe los dos patrones reactivos ecrinos que implican mecanismos de promoción tumoral (*v.gr.* progresión tumoral periductal y cancerización del conducto).

FIGURAS

1.

Fig. 1: *Epitelioma basocelular*. Dilatación simple de un largo trayecto ductal intratumoral.

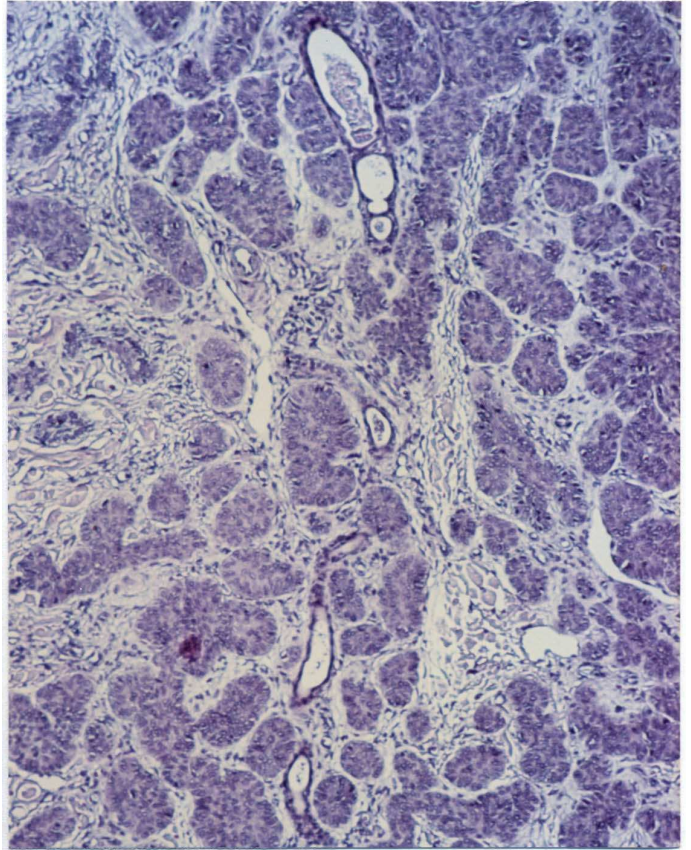
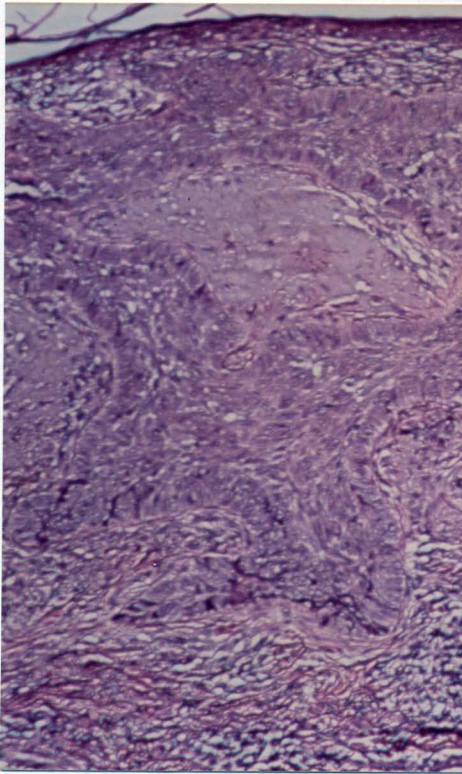
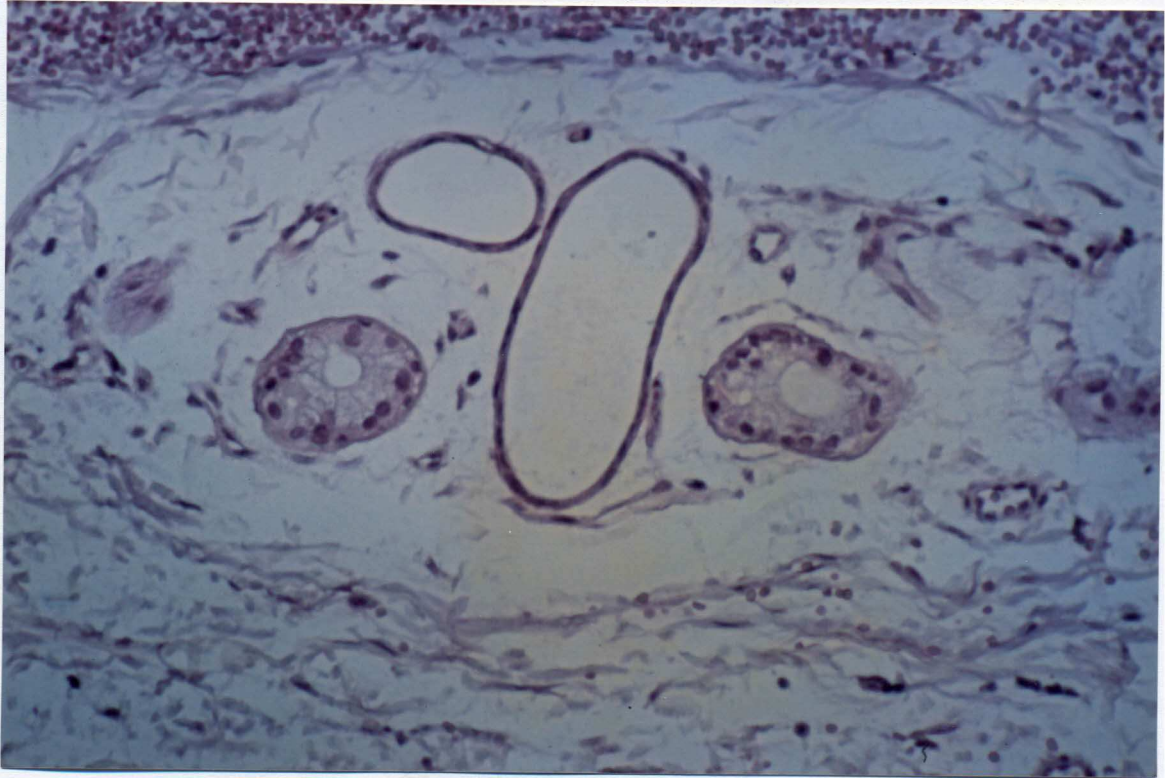
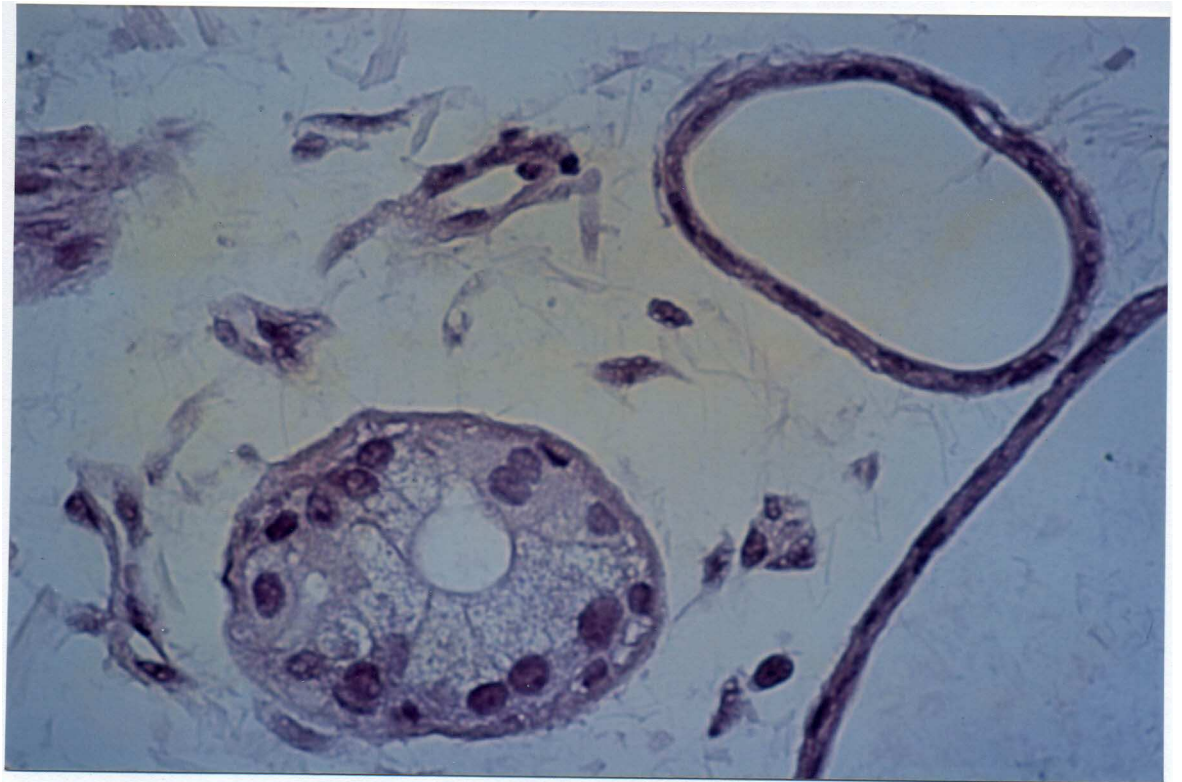


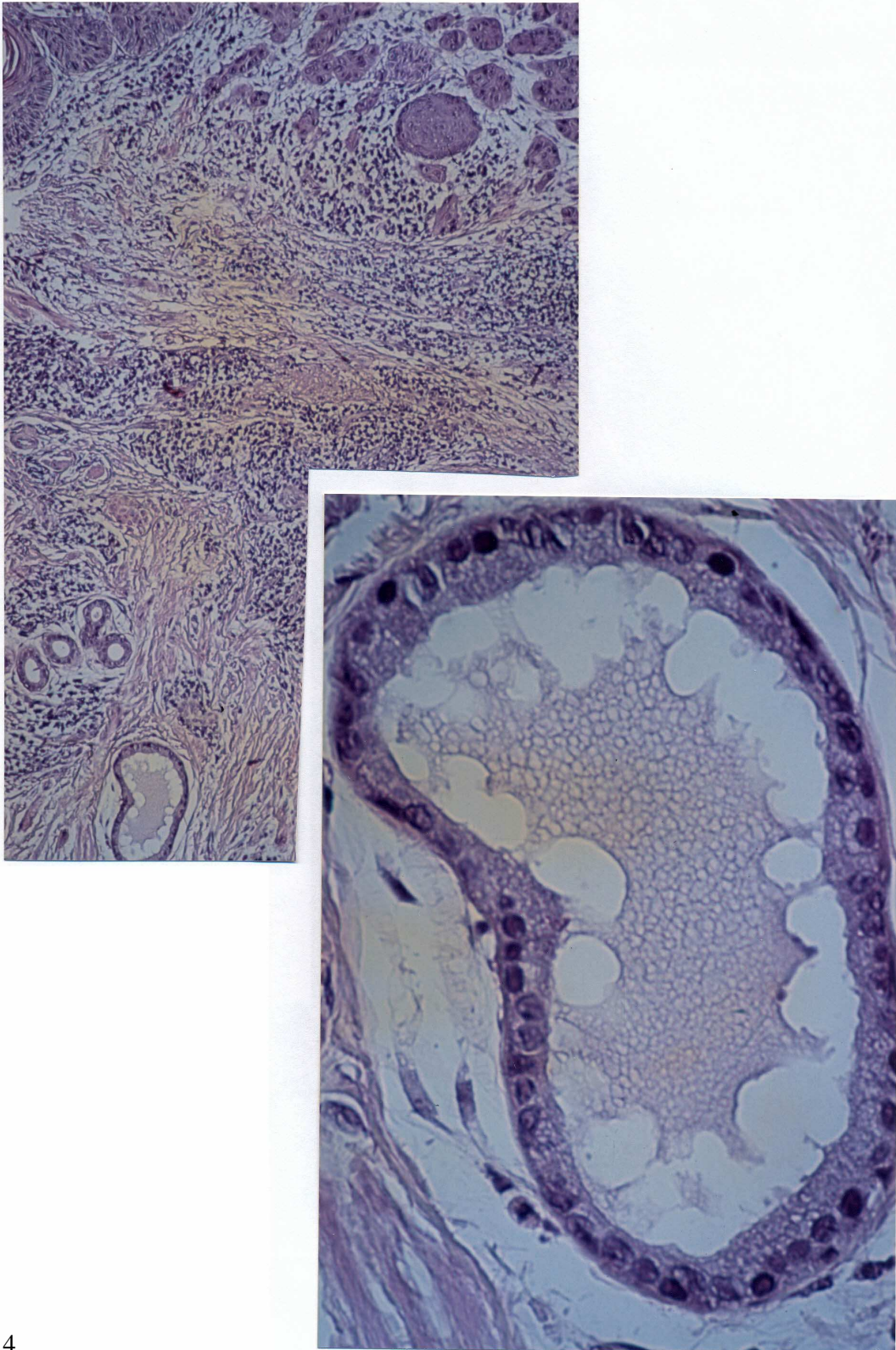
Fig. 2: *Epitelioma basocelular*. Ectasia ductal quística de contorno esférico homogéneo.



3.

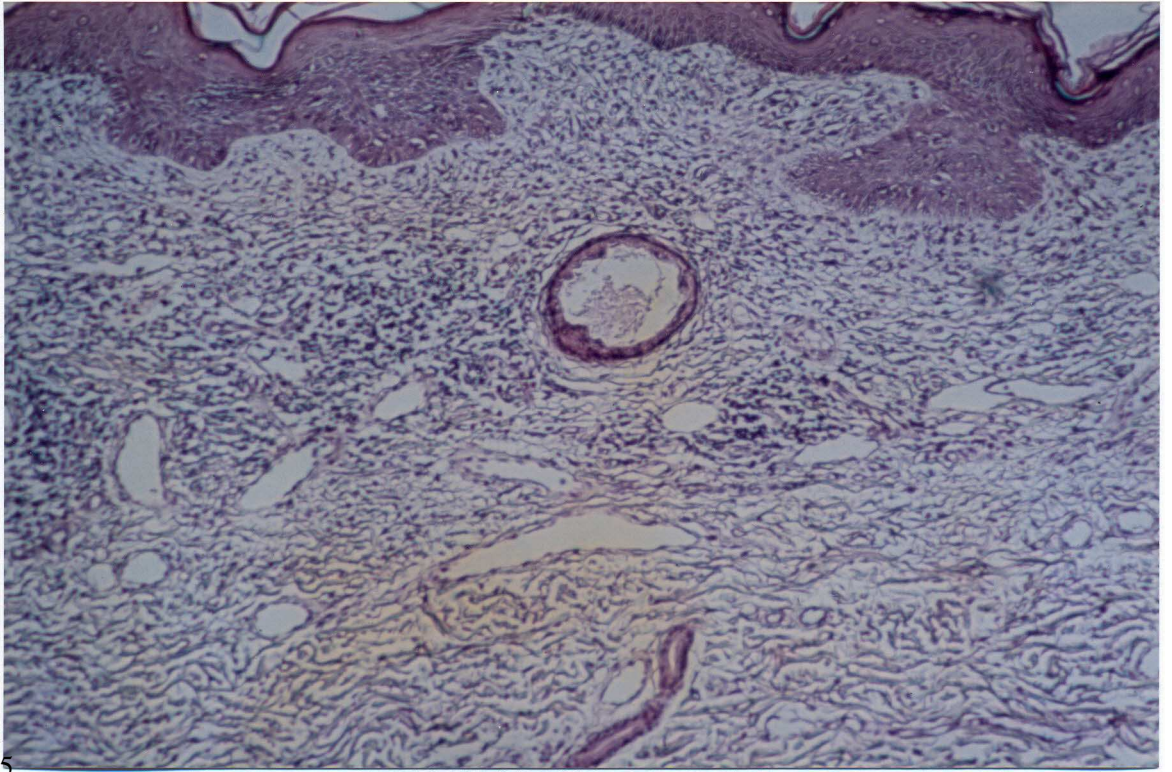


Figs. 3 Y 4: *Epitelioma basocelular*. Contraste entre la dilatación del ducto espiralado inicial y la preservación del calibre de la luz glomerular.



4.

Figs. 5 Y 6: *Carcinoma espinocelular*. La dilatación se localiza en la porción secretora de las glándulas ecrinas.



5.
Fig. 7: *Epitelioma basocelular*. Ectasia ductal quística subyacente.

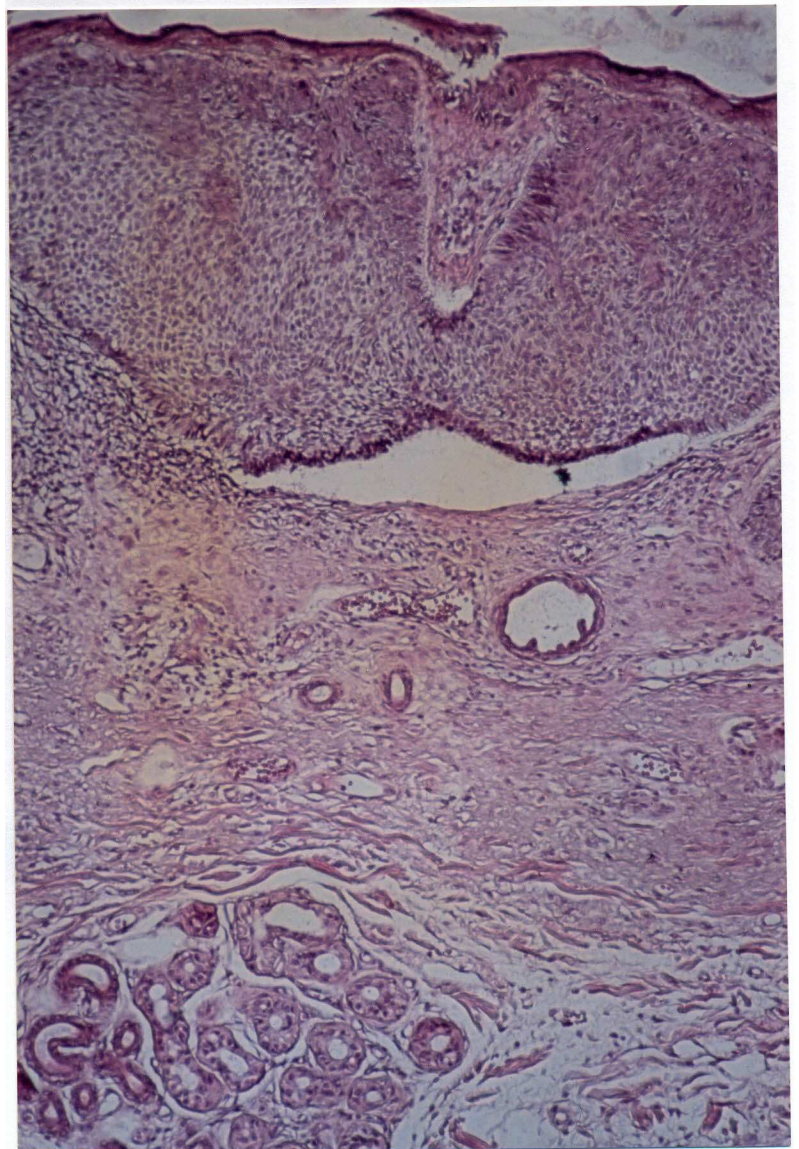
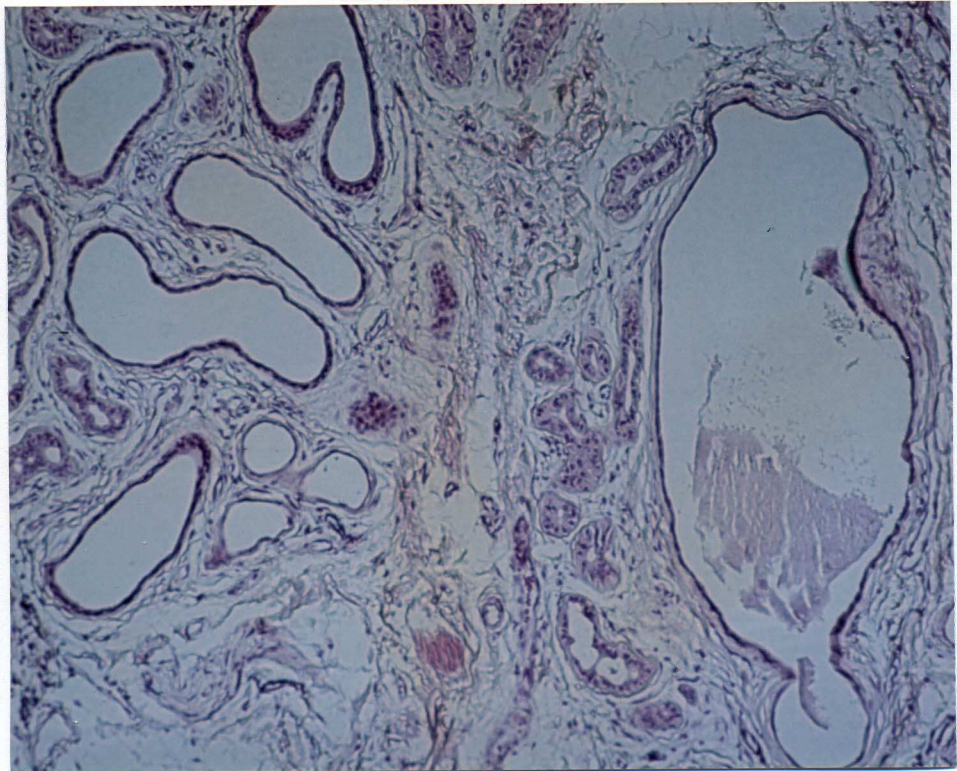
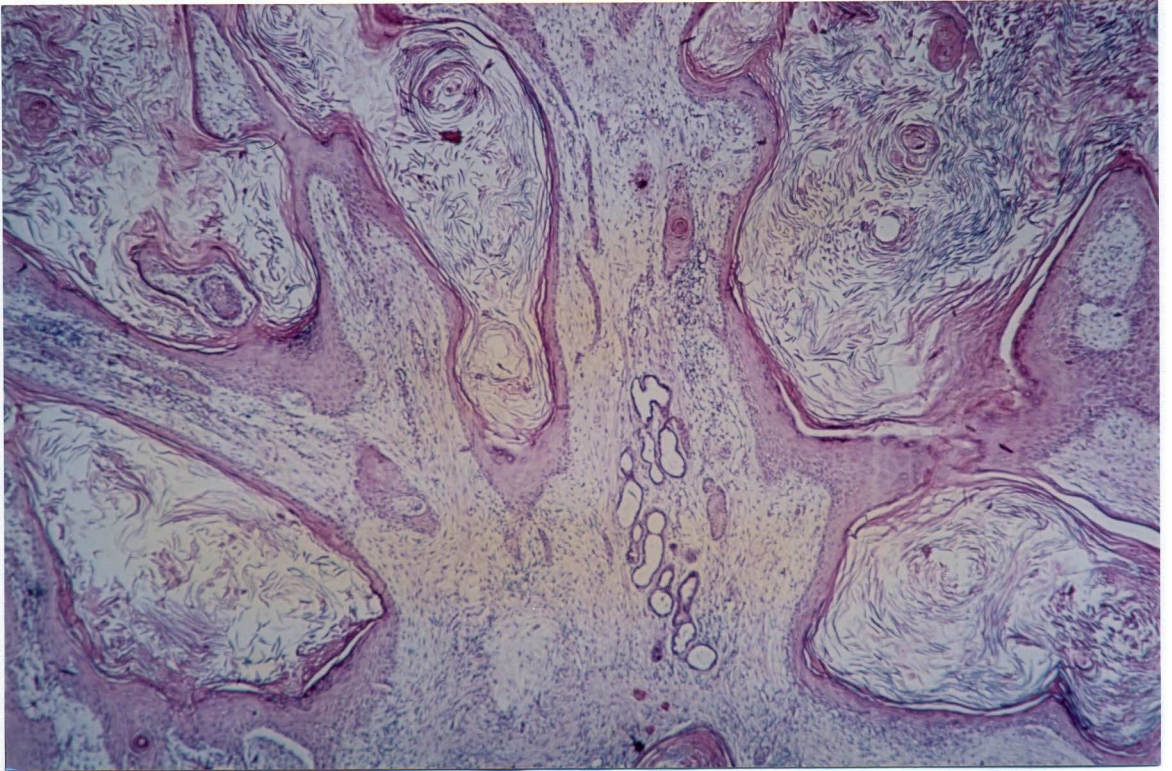
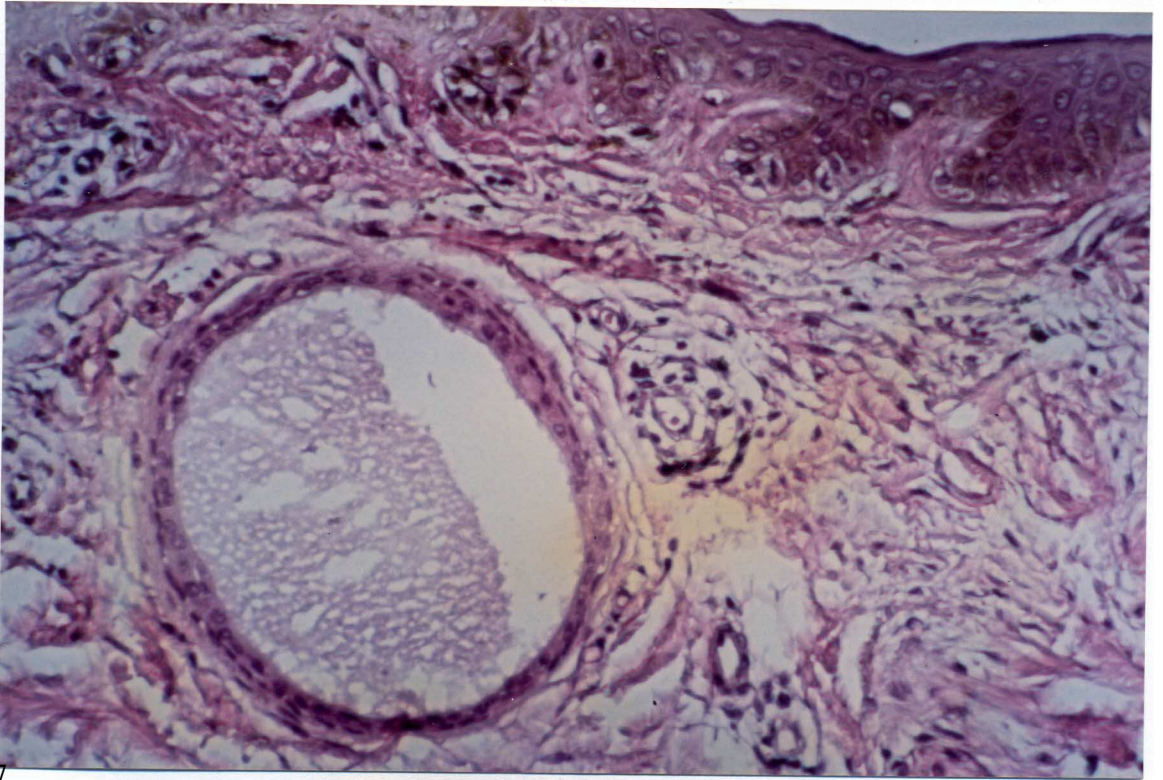


Fig. 8: *Epitelioma basocelular*. Dilatación ductal de contorno esférico.



Figs. 9 Y 10: *Queratoacantoma*. Ectasias ductales quísticas de contorno irregular.



7.

Fig. 11: *Melanoma*. Ectasia ductal quística de contorno esférico homogéneo.

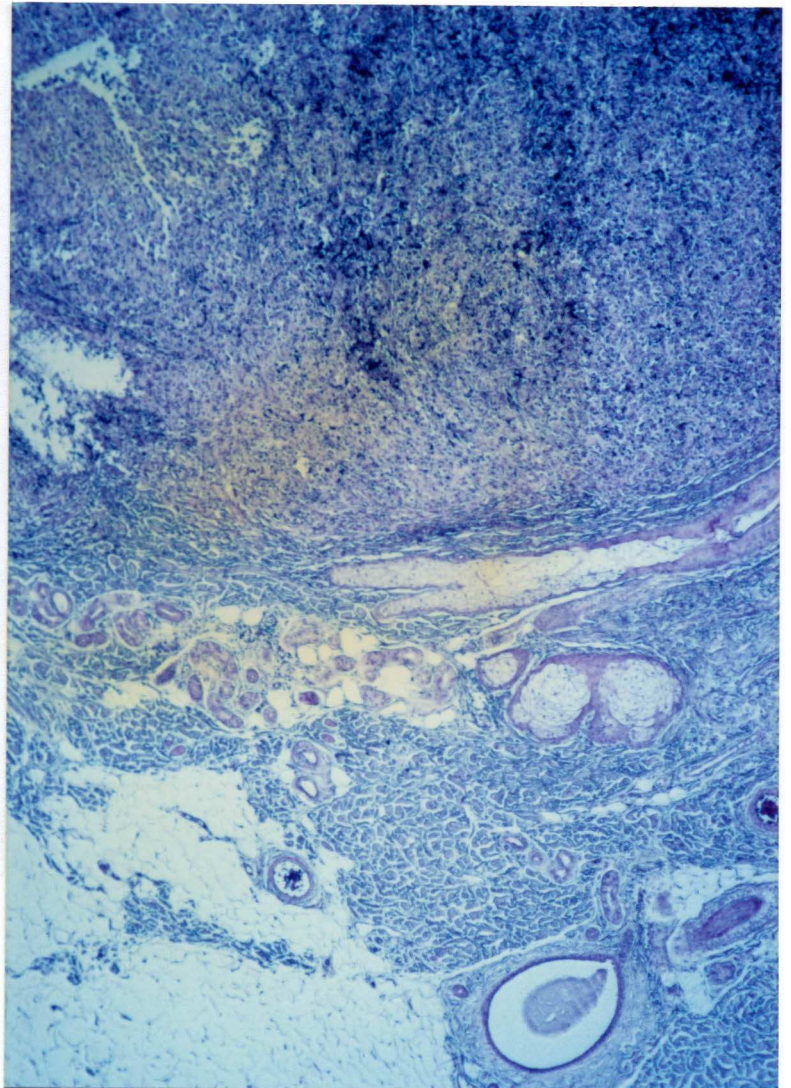


Fig. 12: *Melanoma*. Ectasia ductal quística subyacente.

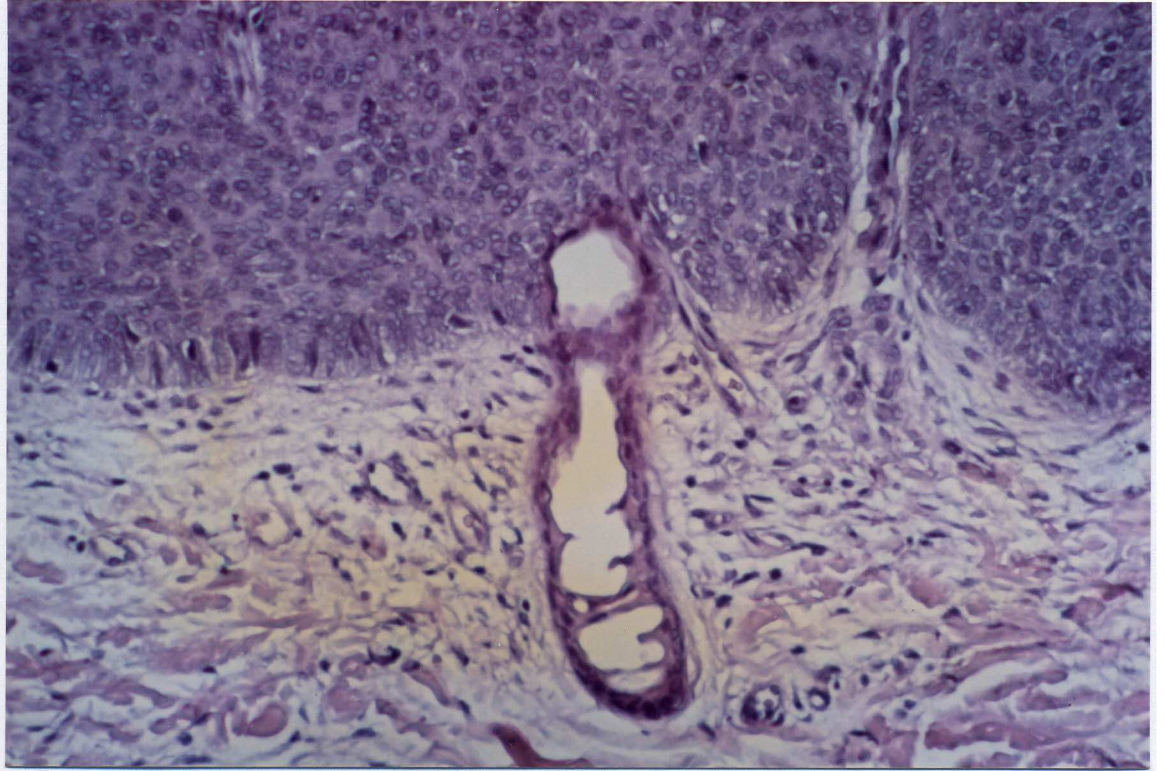


Fig. 13: *Epitelioma basocelular*. Conducto dilatado frente al obstáculo tumoral.

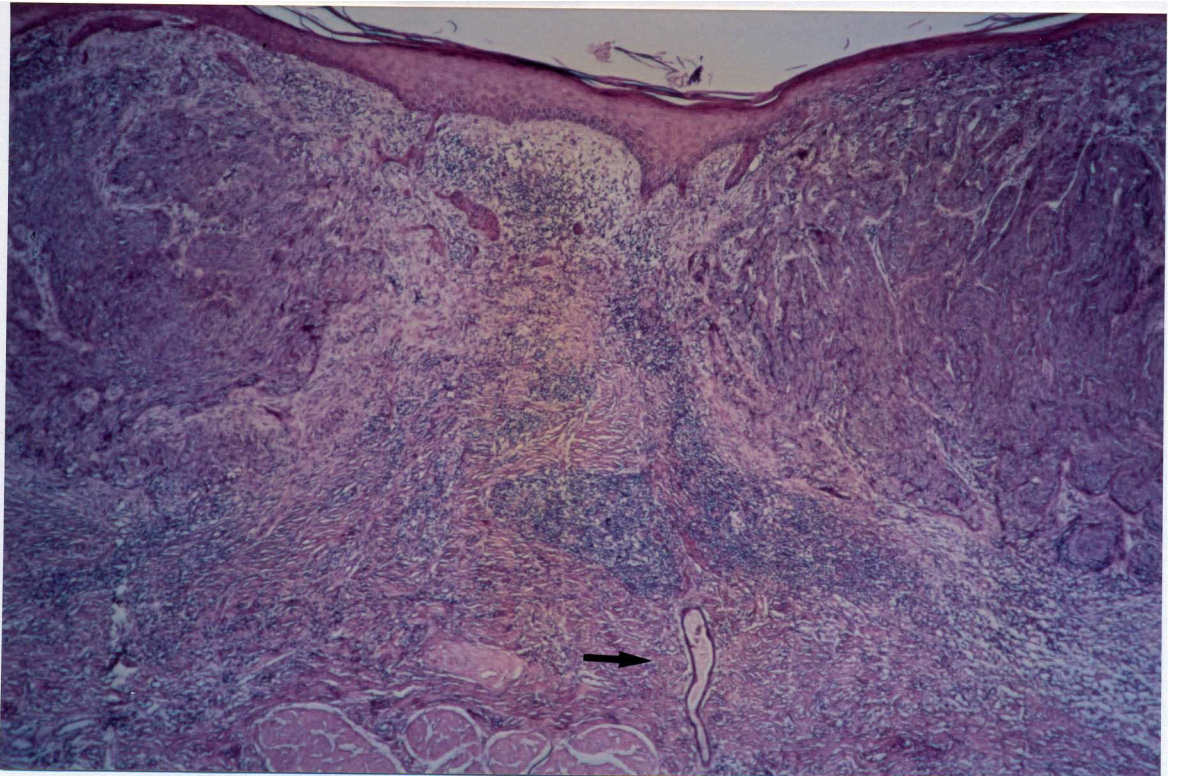


Fig. 14: *Epitelioma basocelular*. Trayecto ductal dilatado coincidente con la cicatriz, posterior a una biopsia, que interrumpe los lóbulos tumorales.

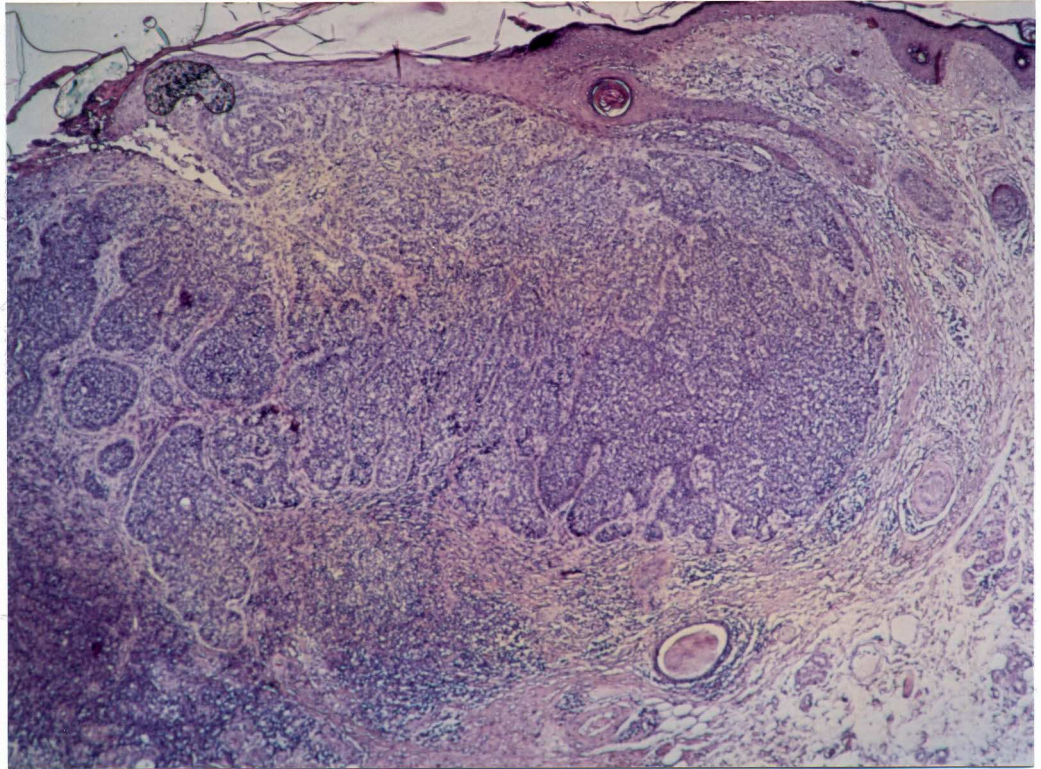
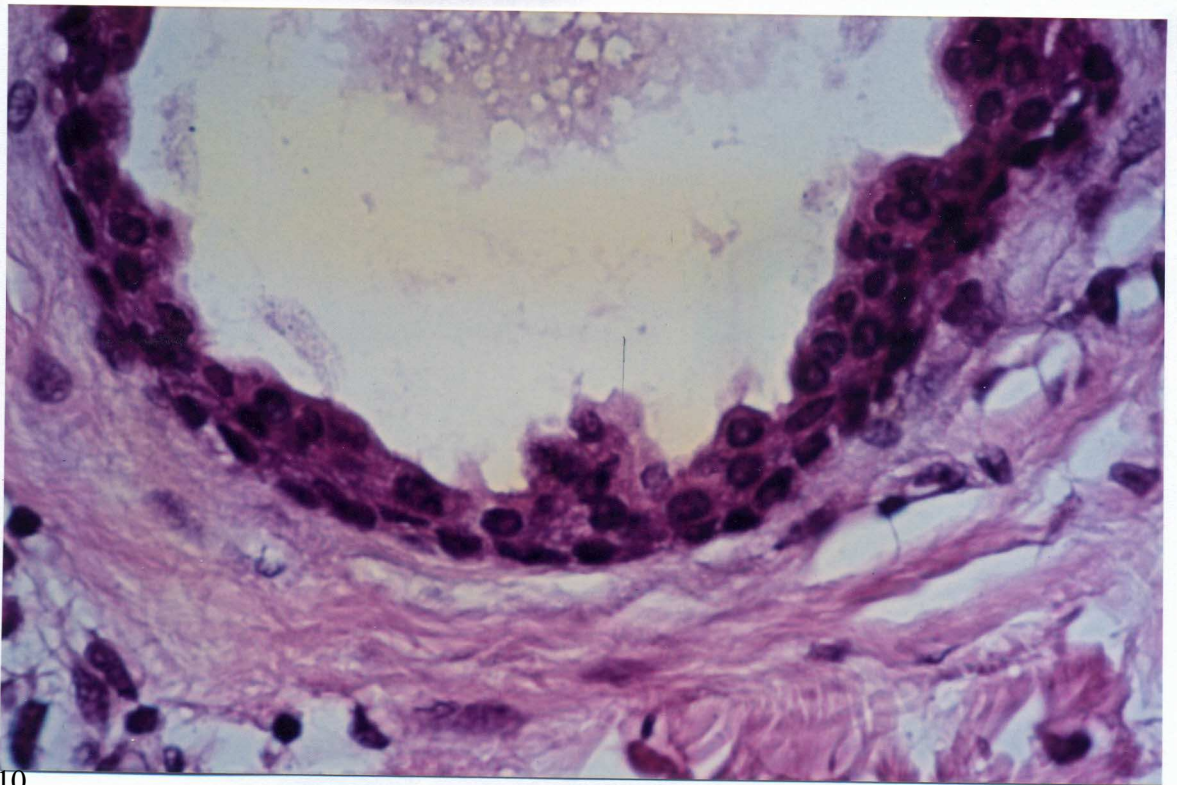
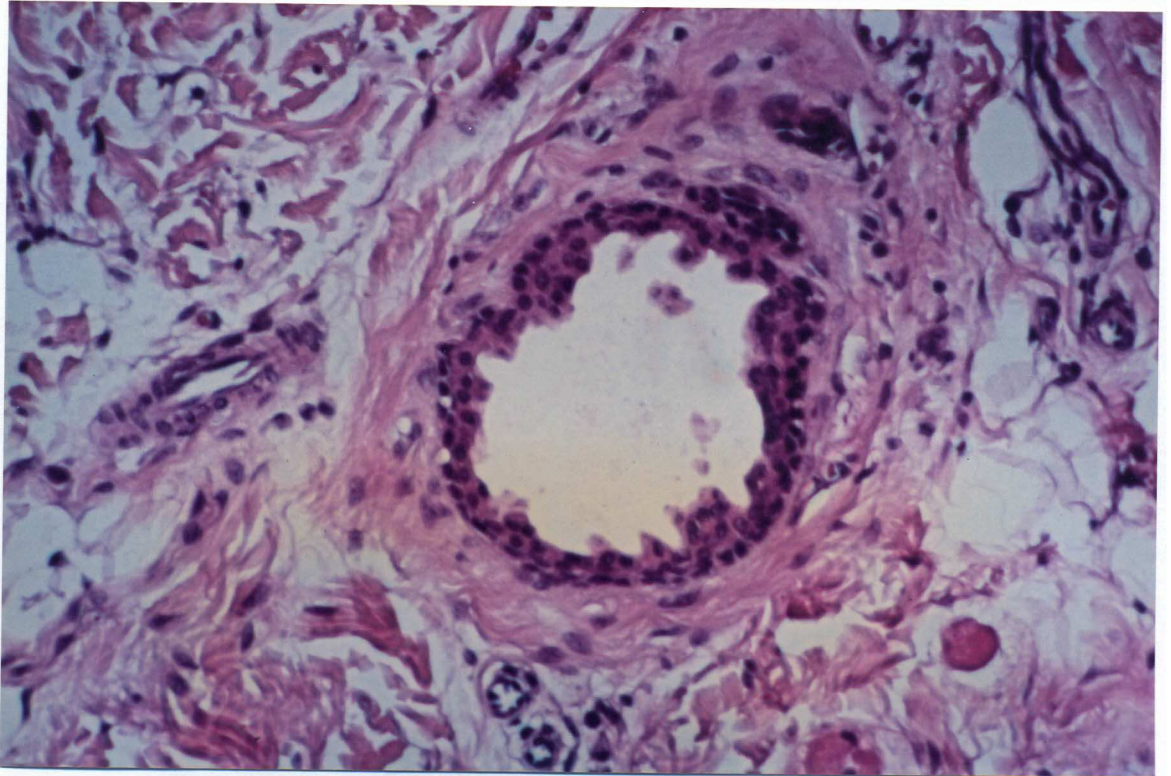
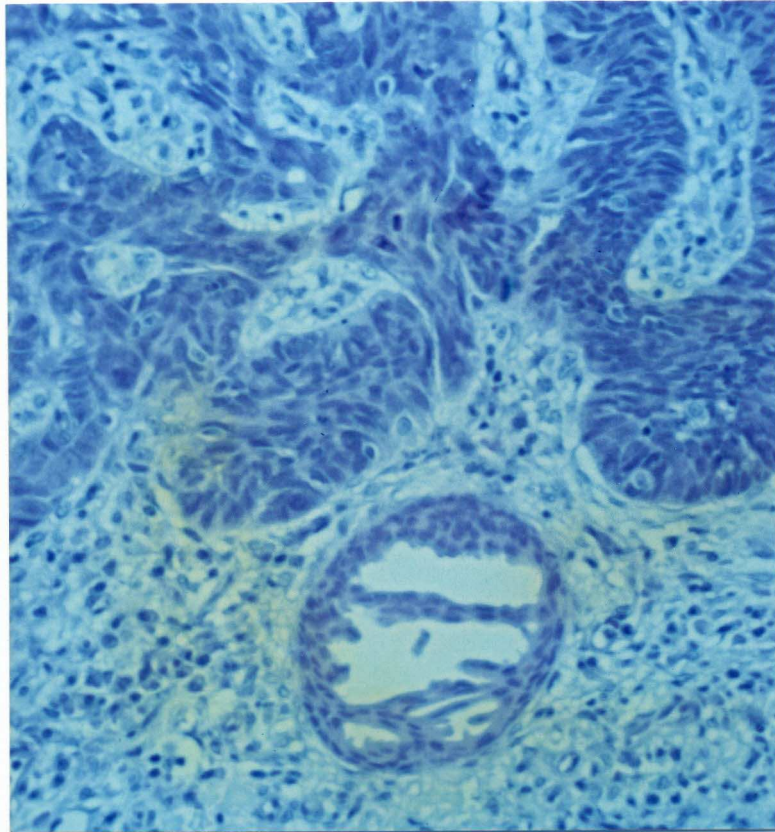


Fig. 15: *Epitelioma basocelular*. Ectasia ductal subyacente, cuyo acrosiringio distal se advierte ocluido por un tapón de queratina.

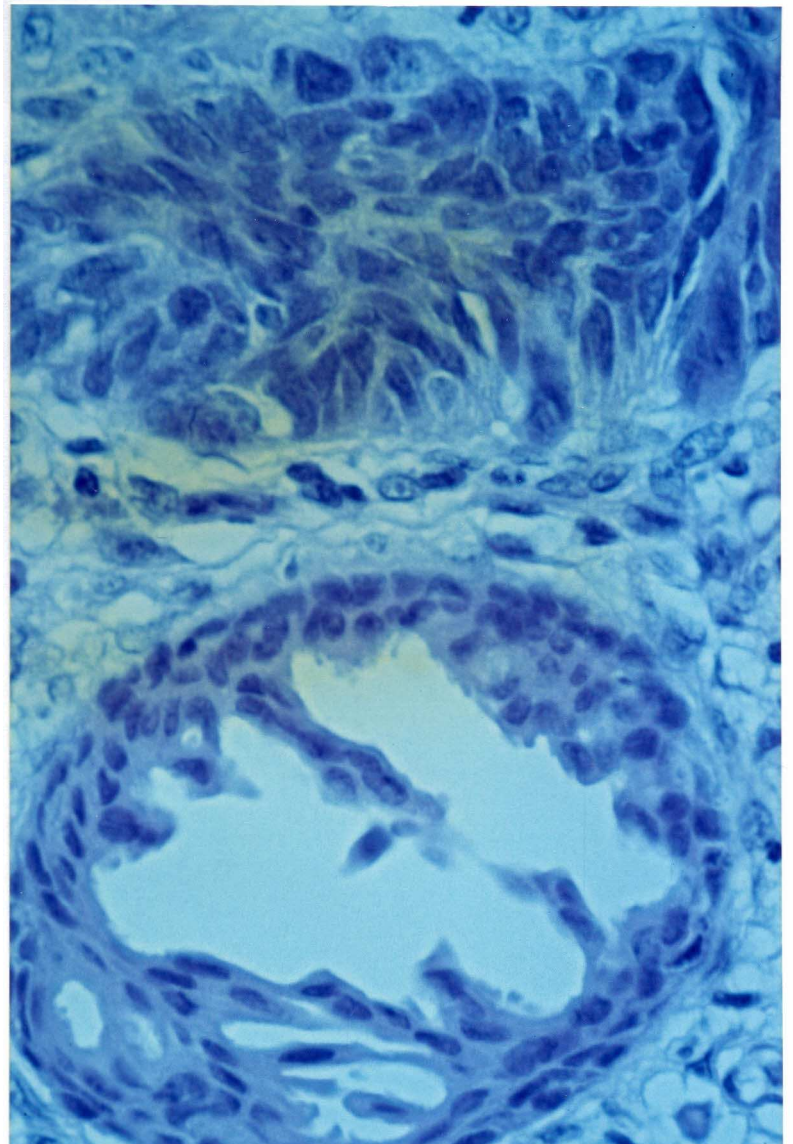


10.

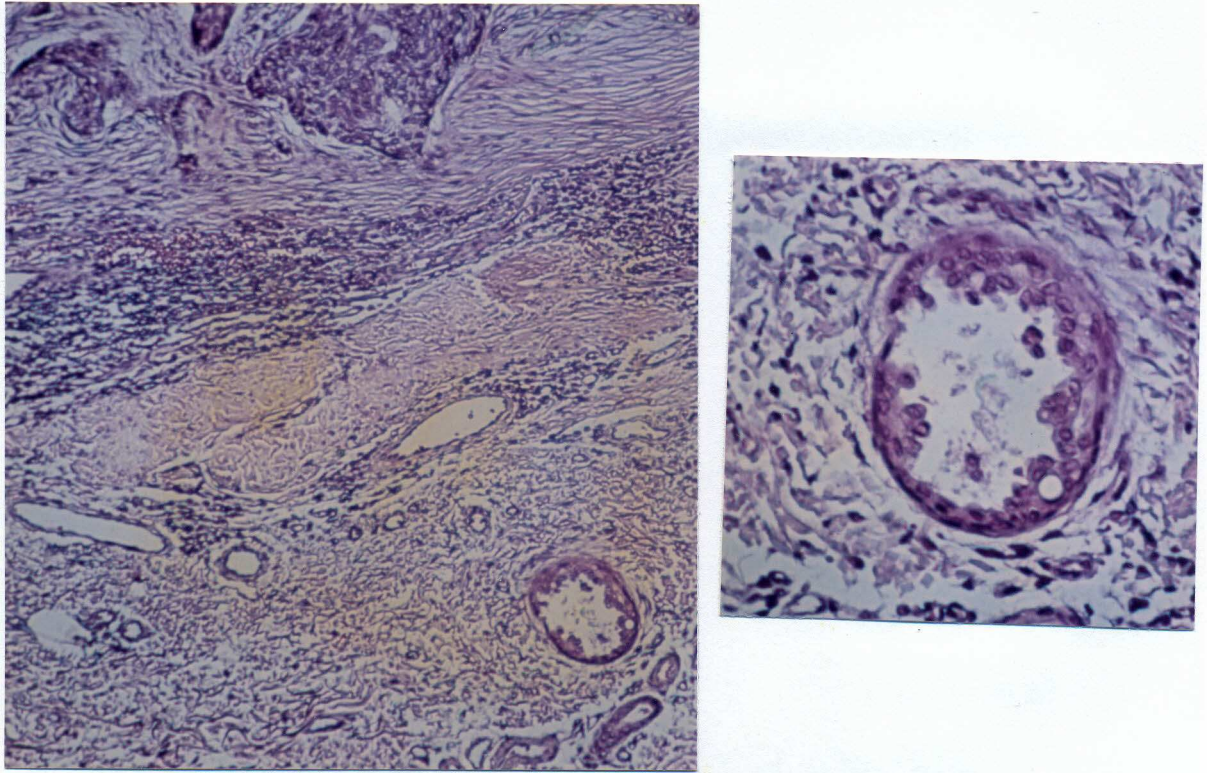
Figs. 16 Y 17: *Carcinoma espinocelular*. Hiperplasia simple del epitelio luminal ductal con aspecto de pseudoestratificación celular.



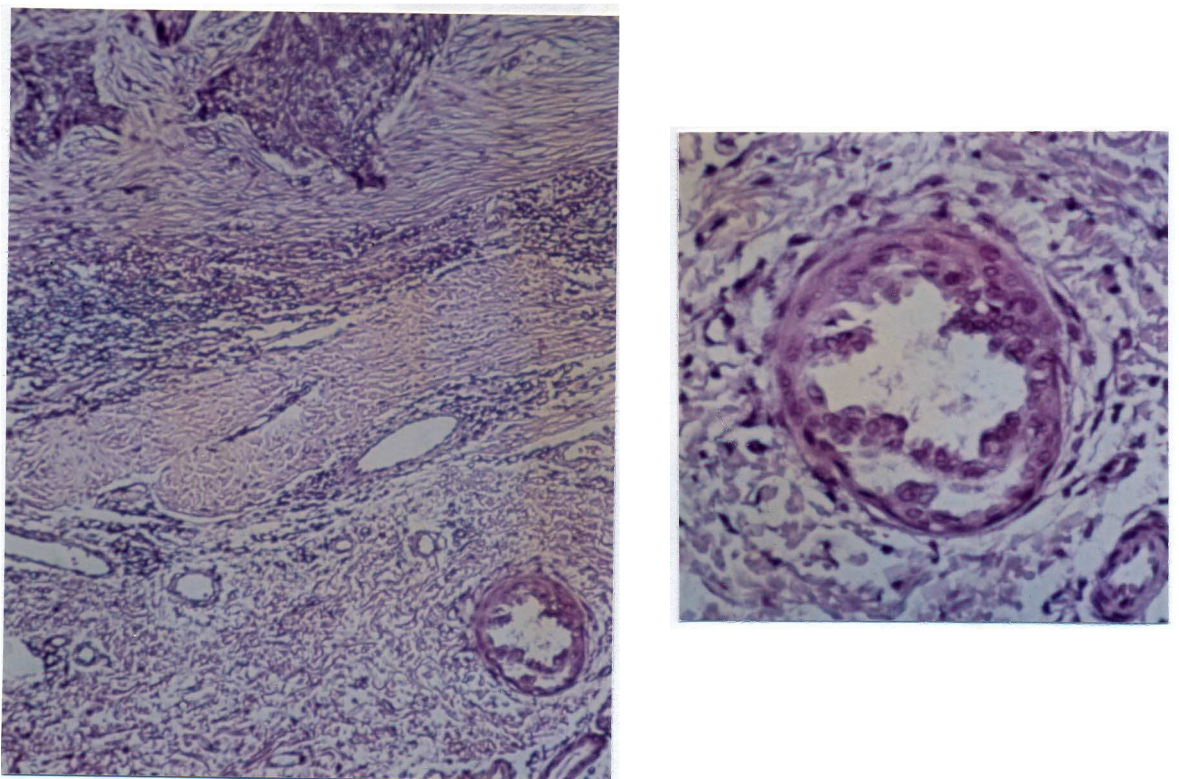
11.



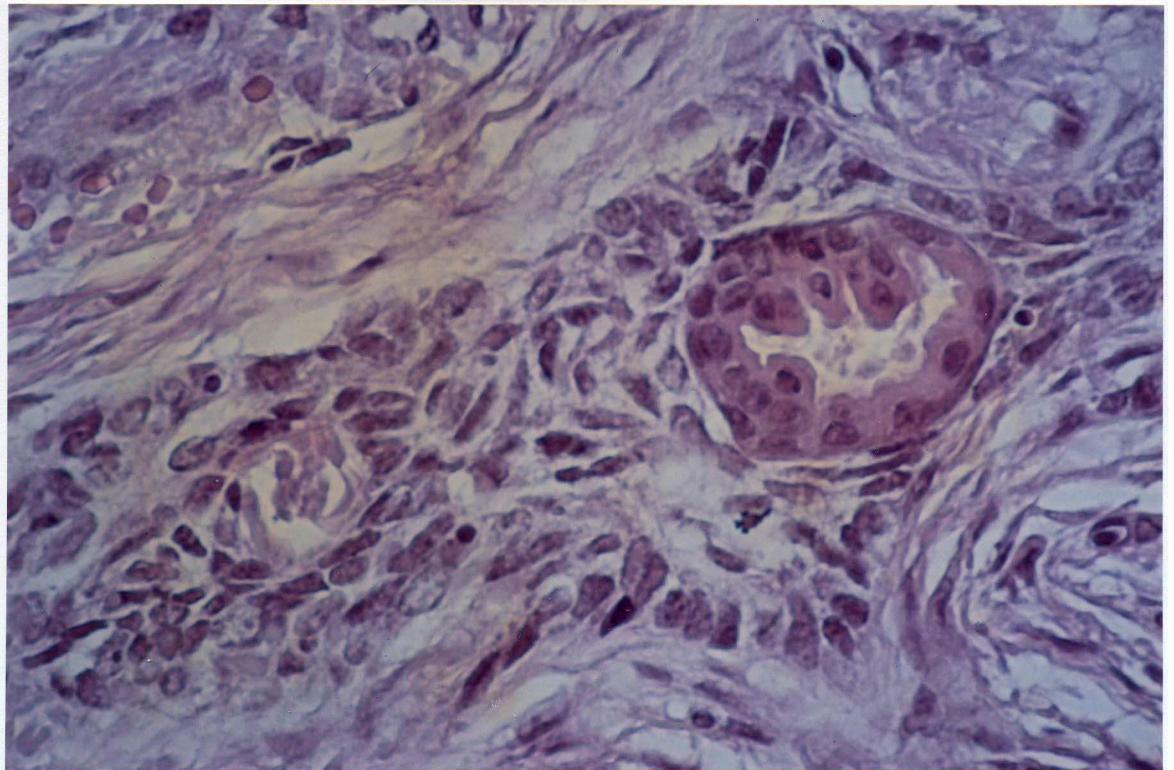
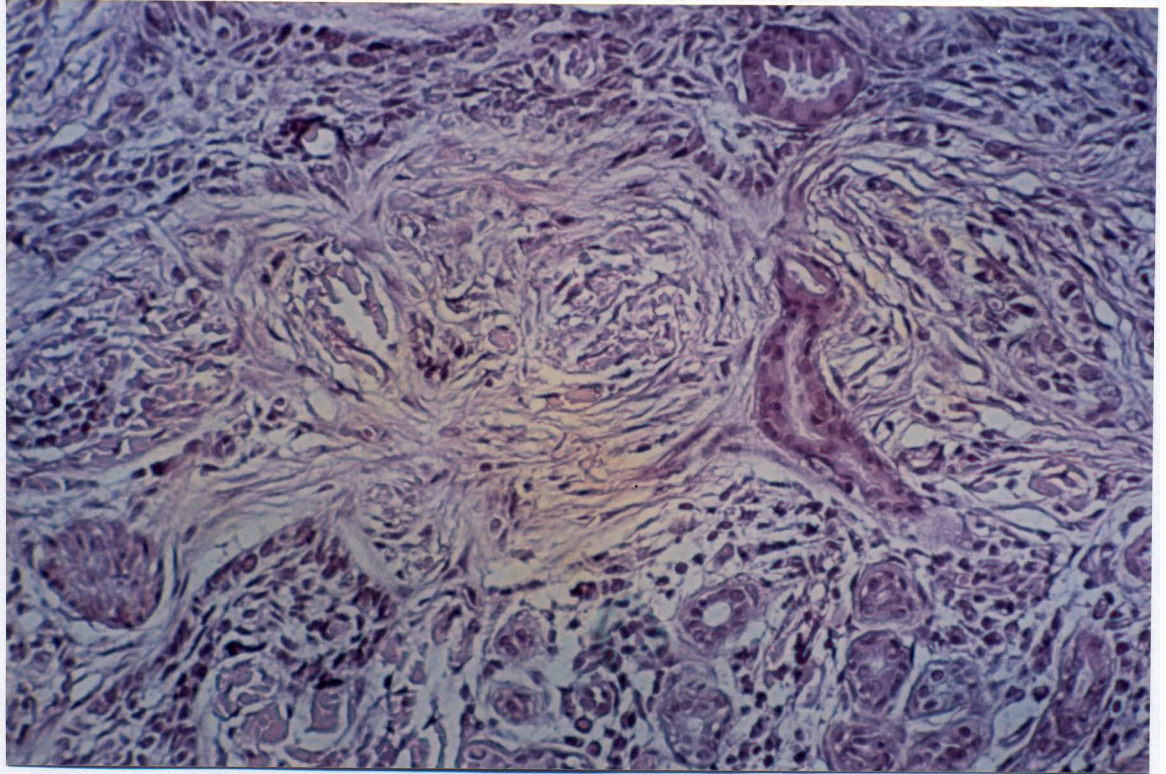
Figs. 18 Y 19: *Epitelioma basocelular*. La hiperplasia epitelial configura proyecciones papilíferas intraluminales y puentes epiteliales transluminales.



Figs. 20 Y 21: *Epitelioma basocelular* (corte A). Conducto ecrino dilatado con hiperplasia epitelial simple.



Figs. 22 Y 23: *Epitelioma basocelular* (corte B). La hiperplasia epitelial determina ya, en este corte, papilas intraluminales.



Figs. 24 Y 25: *Epitelioma basocelular*. El conducto ecrino atrapado en un lóbulo basaloide muestra hiperplasia del epitelio luminal.

13.

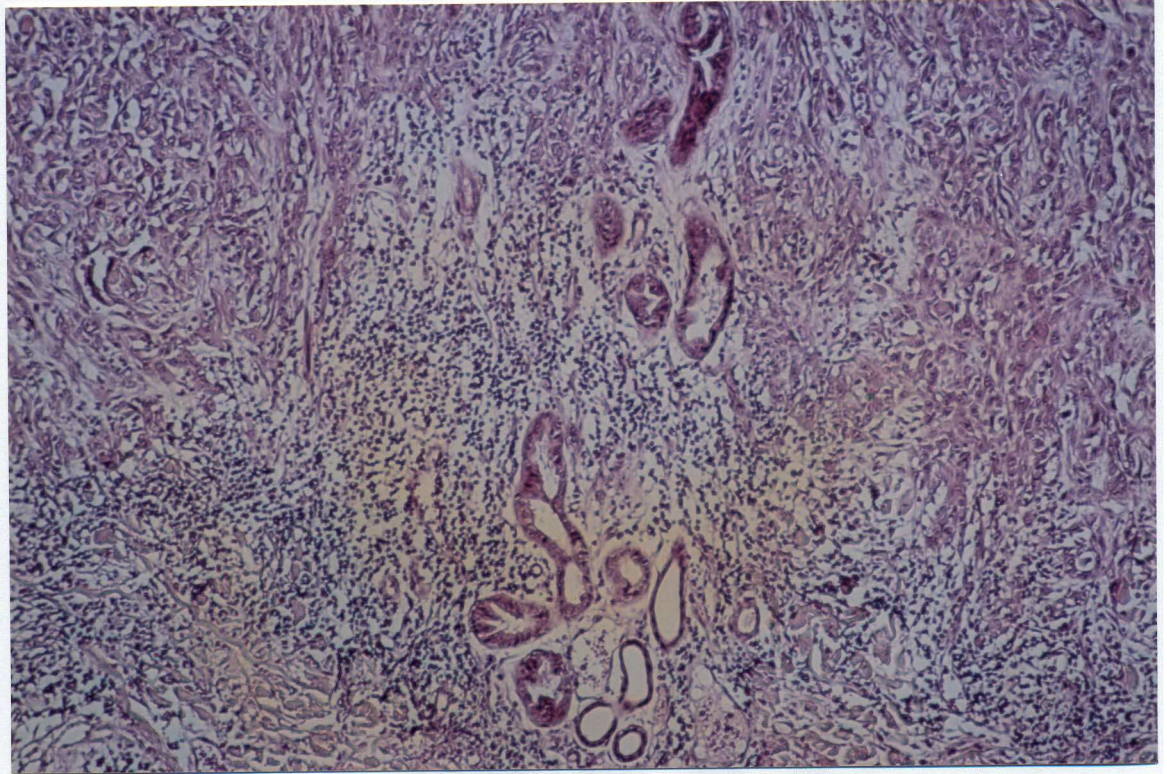


Fig. 26: *Carcinoma espinocelular*. Trayecto ductal intratumoral con hiperplasia en el epitelio luminal.

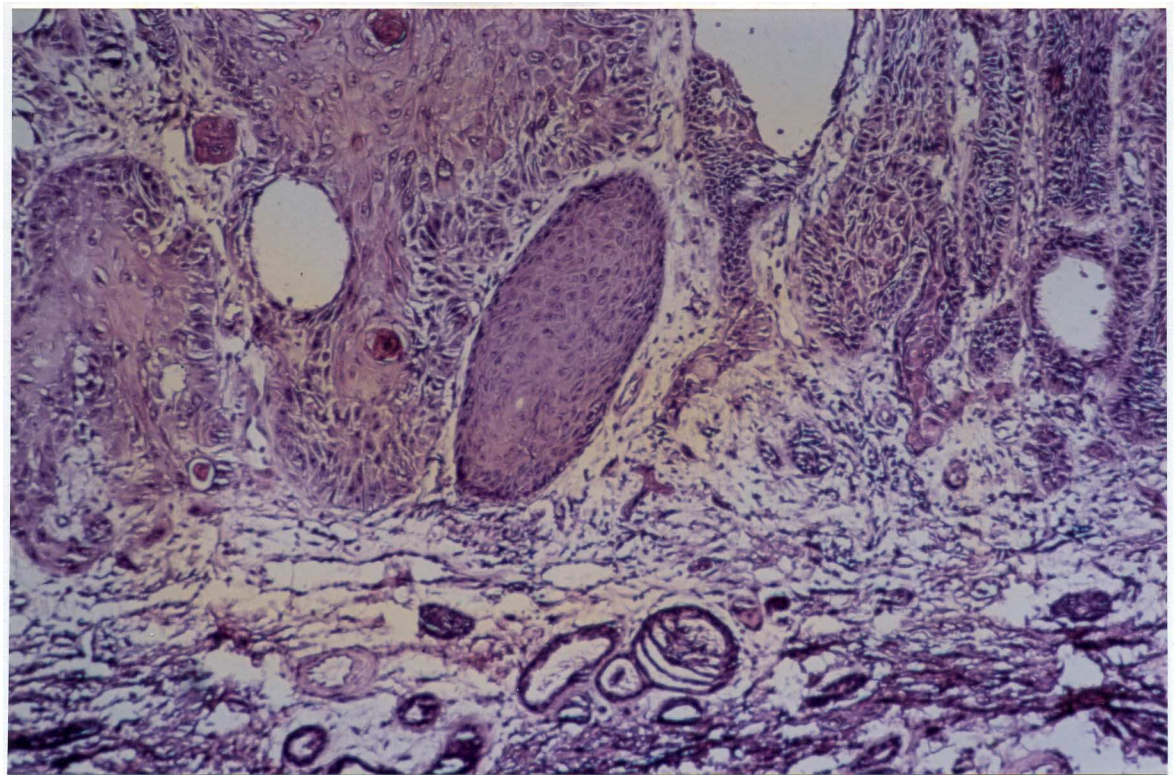
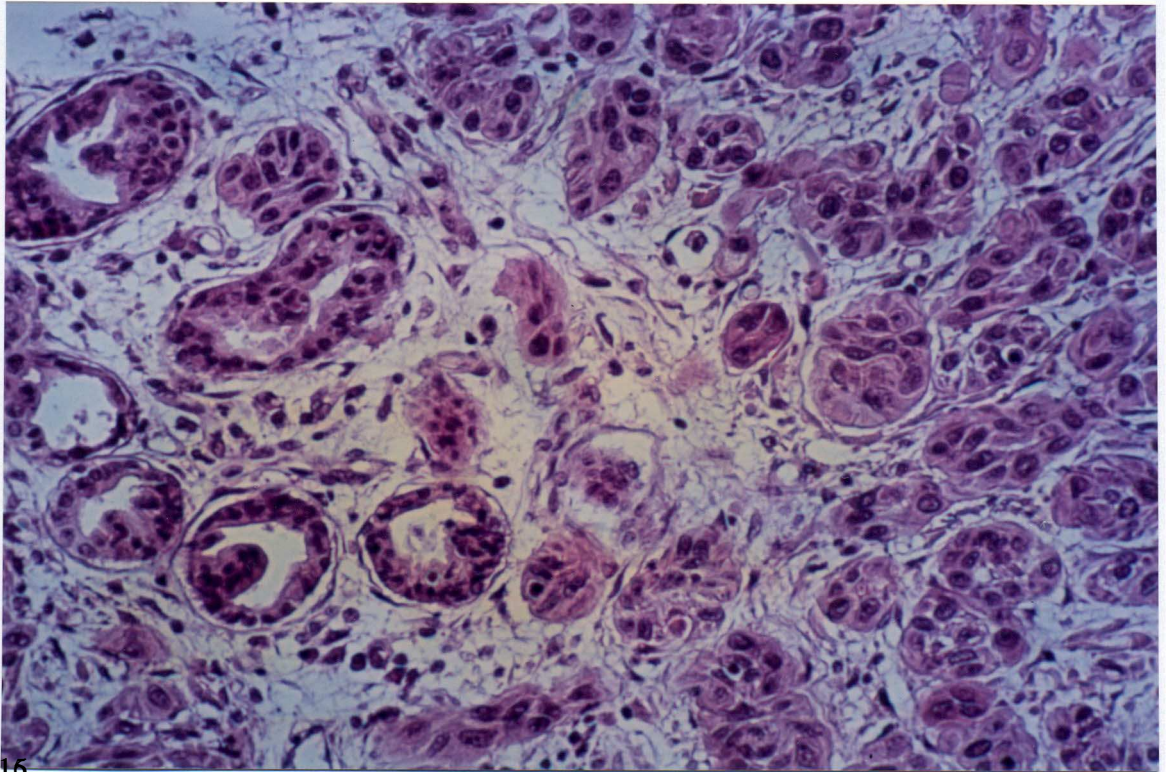


Fig. 27: *Carcinoma espinocelular pseudoglandular*. Bajo los lóbulos neoplásicos (y de siringometaplasia escamosa) se advierten conductos ecrinos cuya luz aparece tabicada por puentes de hiperplasia epitelial.



16.

Fig. 28: *Carcinoma espinocelular*. Los conductos ecrinos hiperplásicos (izda.) exhiben, incluso, mayor atipia que los cordones del carcinoma (dcha.).

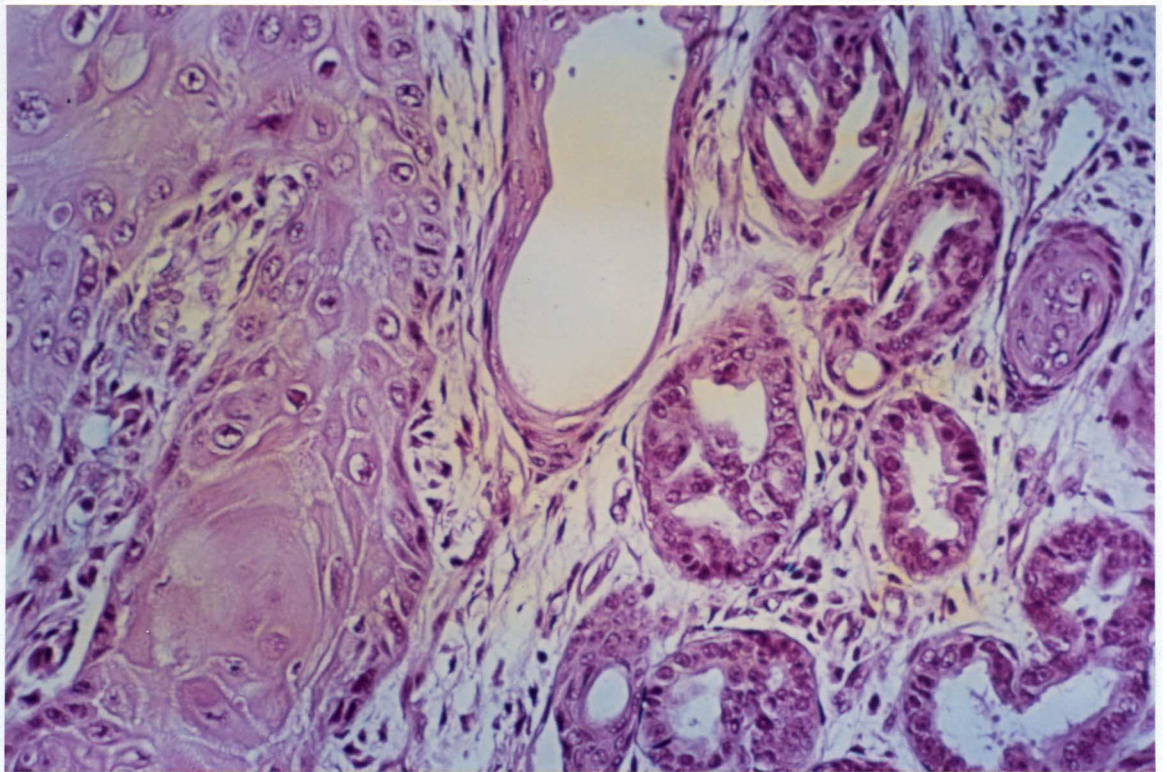
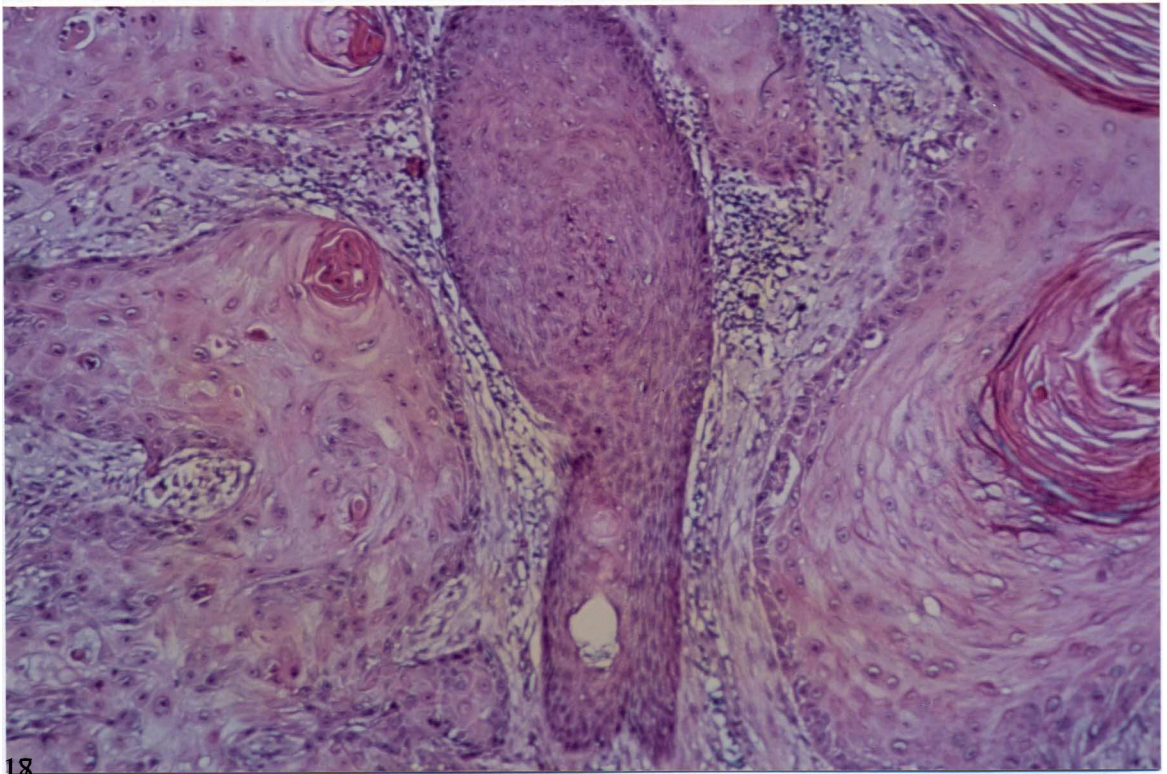


Fig. 29: *Queratoacantoma*. Contraste entre los lóbulos escamosos del queratoacantoma (izda.) y los conductos con hiperplasia epitelial (dcha.).



18.

Fig. 30: *Queratoacantoma*. Lóbulo central de siringometaplasia escamosa.

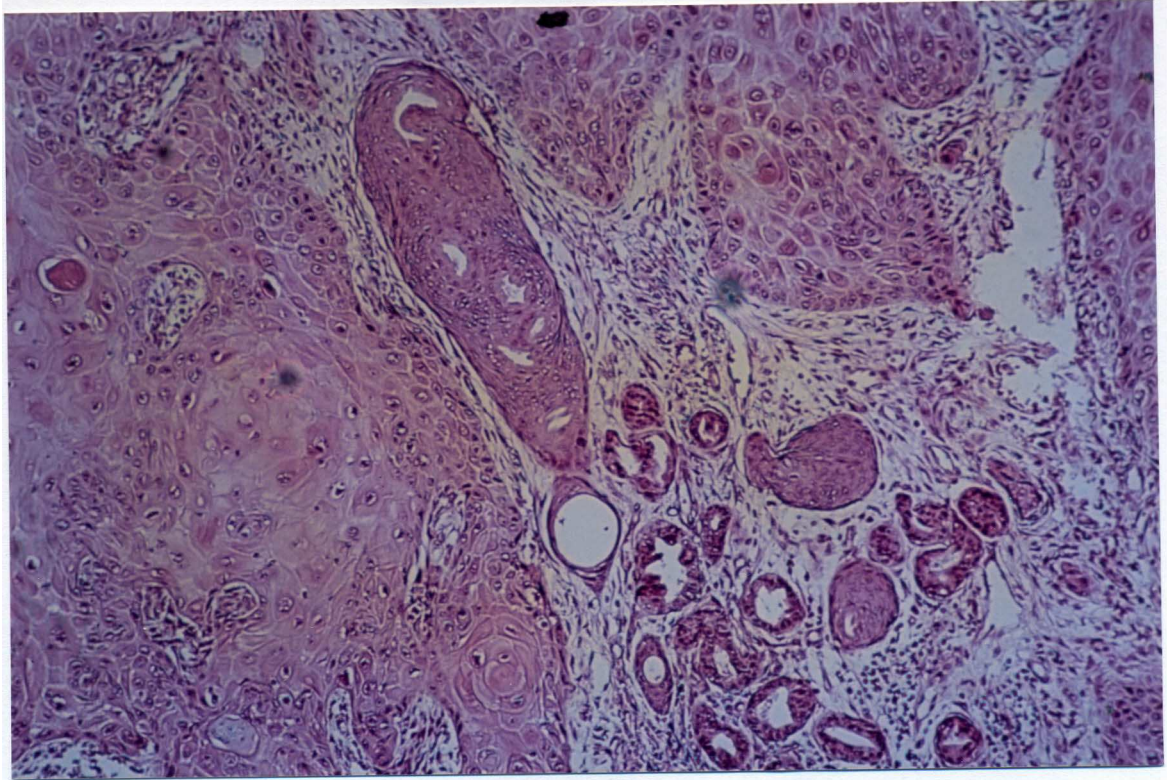
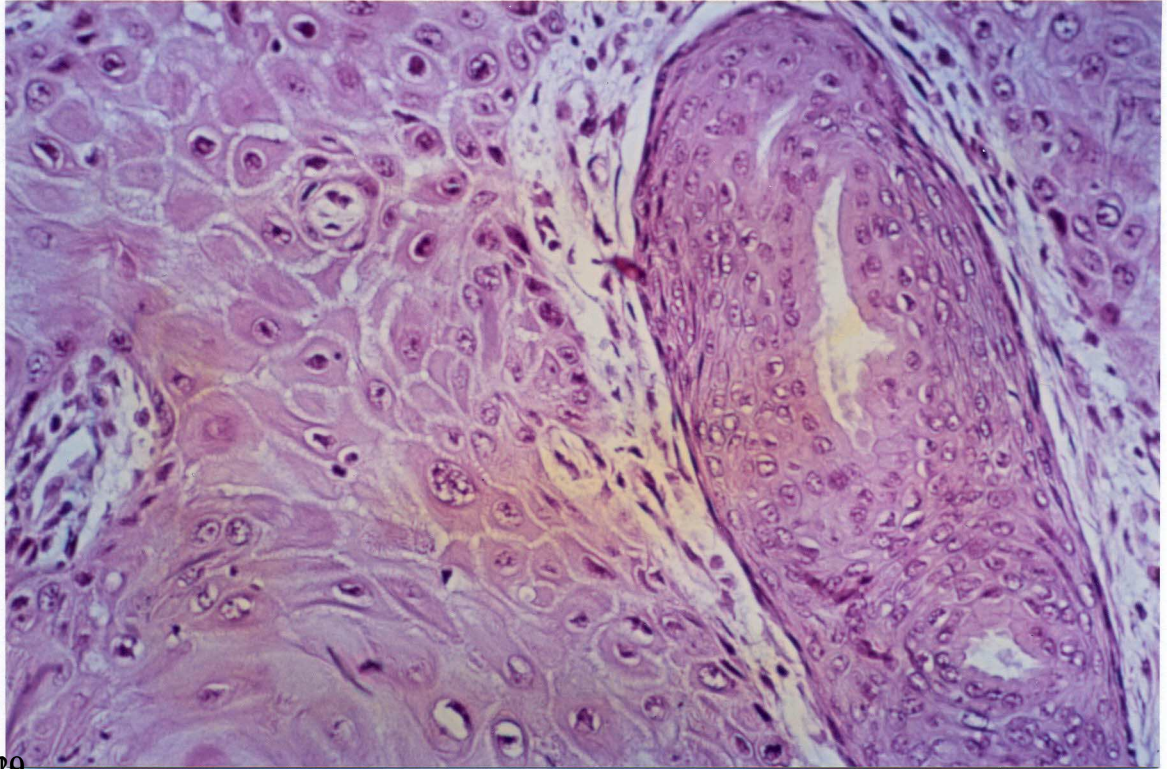


Fig. 31: *Queratoacantoma*. Lóbulo de siringometaplasia escamosa con luz convoluta en su interior. Debajo, conductos ecrinos con hiperplasia del epitelio luminal.



20.

Fig. 32: *Queratoacantoma*. Contraste entre la población celular del queratoacantoma (izda.) y de lairingometaplasia (dcha.).

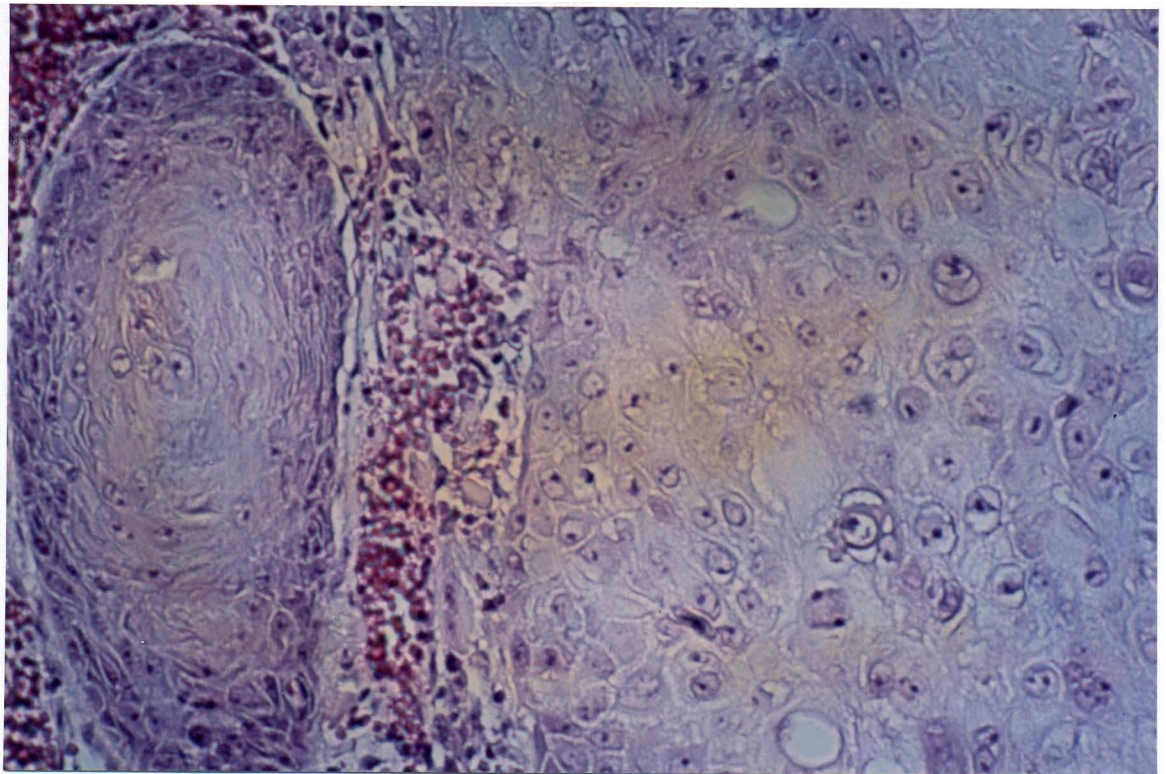
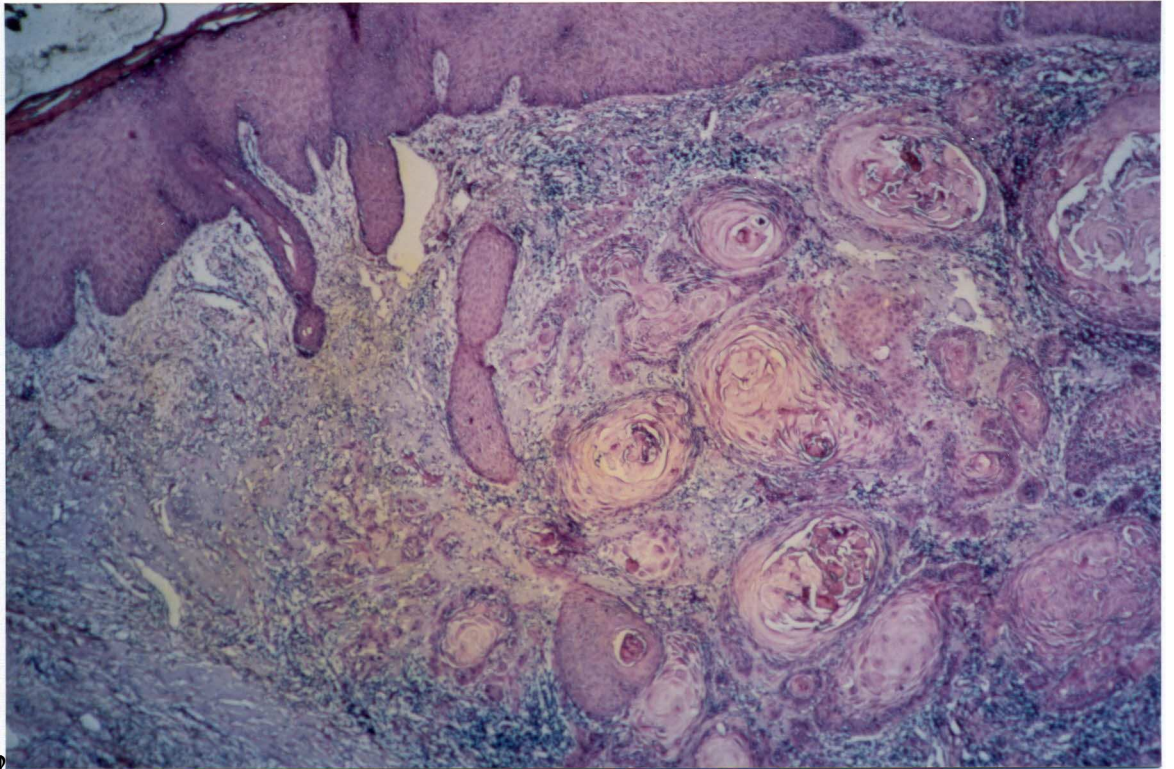
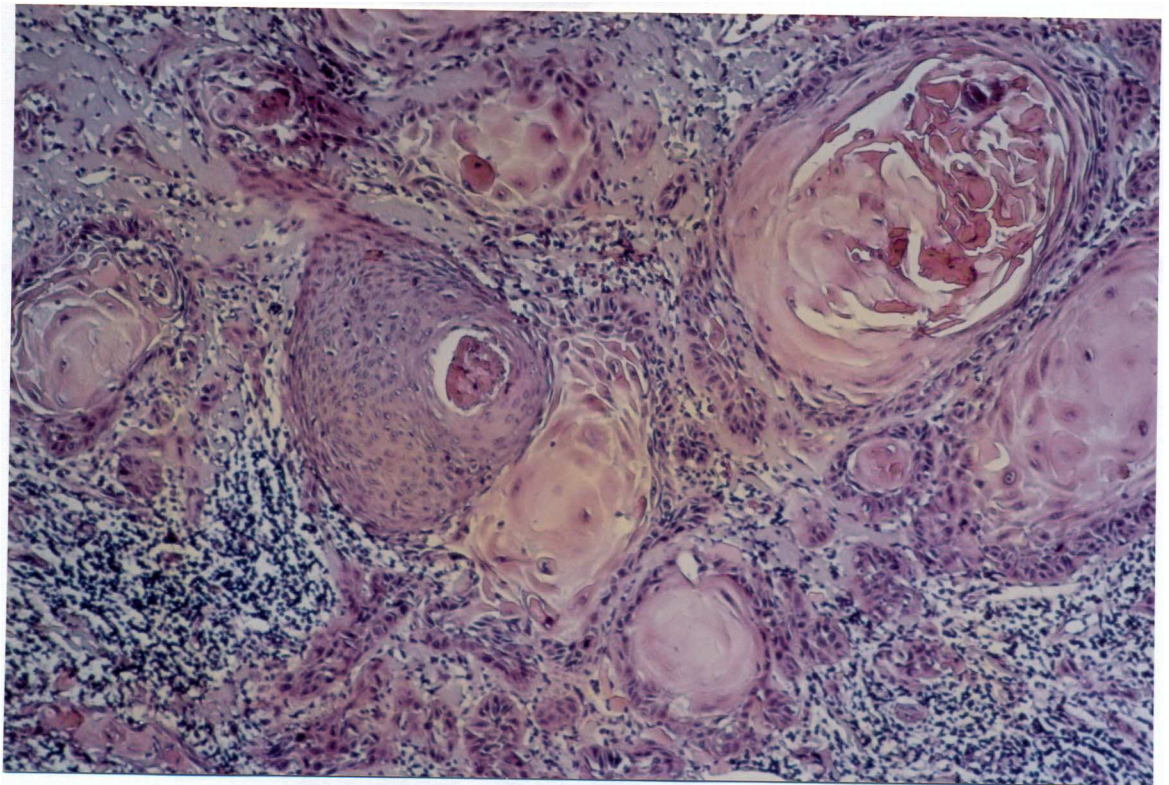


Fig. 33: *Carcinoma espinocelular*. Contraste entre las características celulares del carcinoma (dcha.) y de lairingometaplasia (izda.).

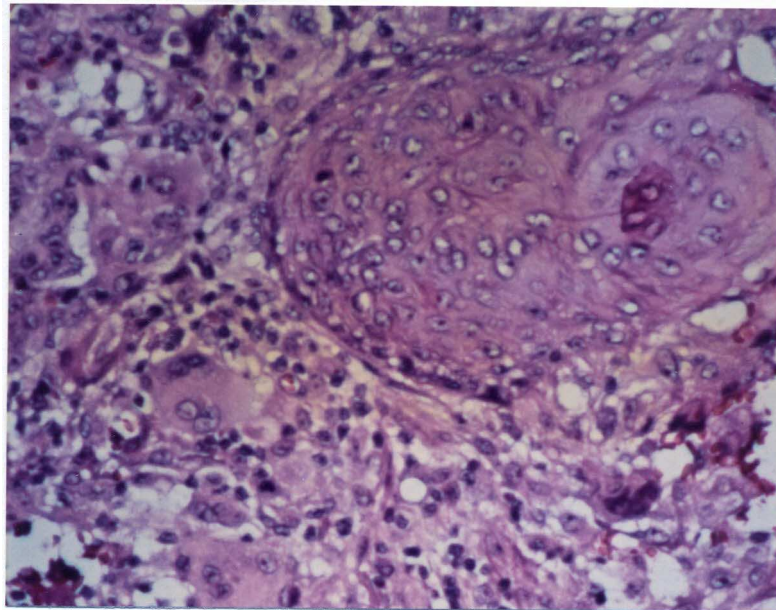
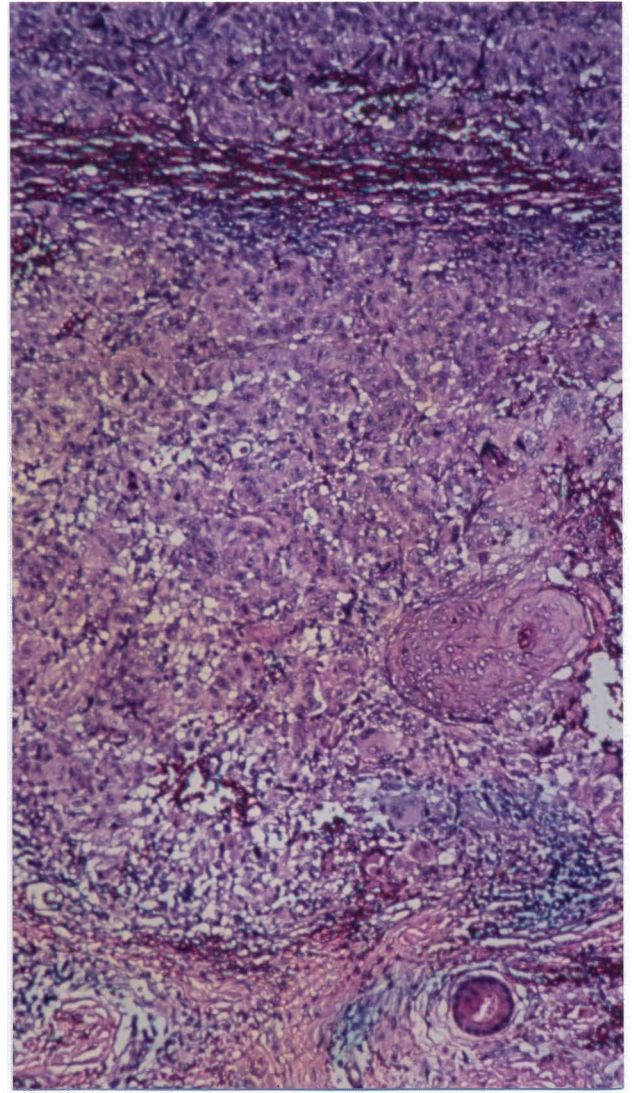
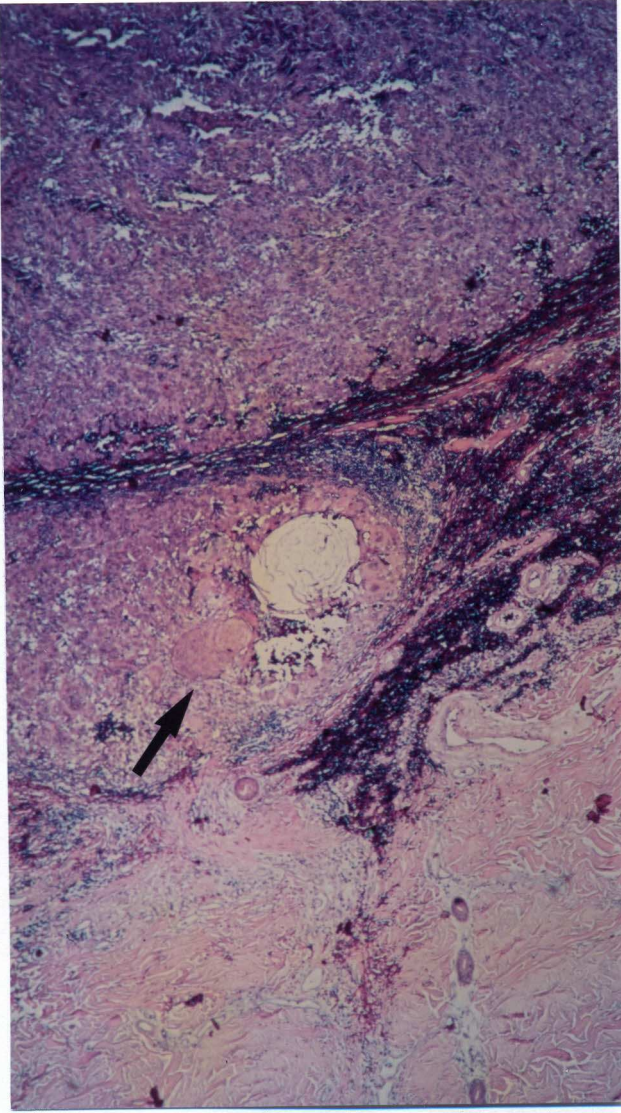


22.
Figs. 34 y 35: *Carcinoma espinocelular*. Largo trayecto de un conducto ecrino con

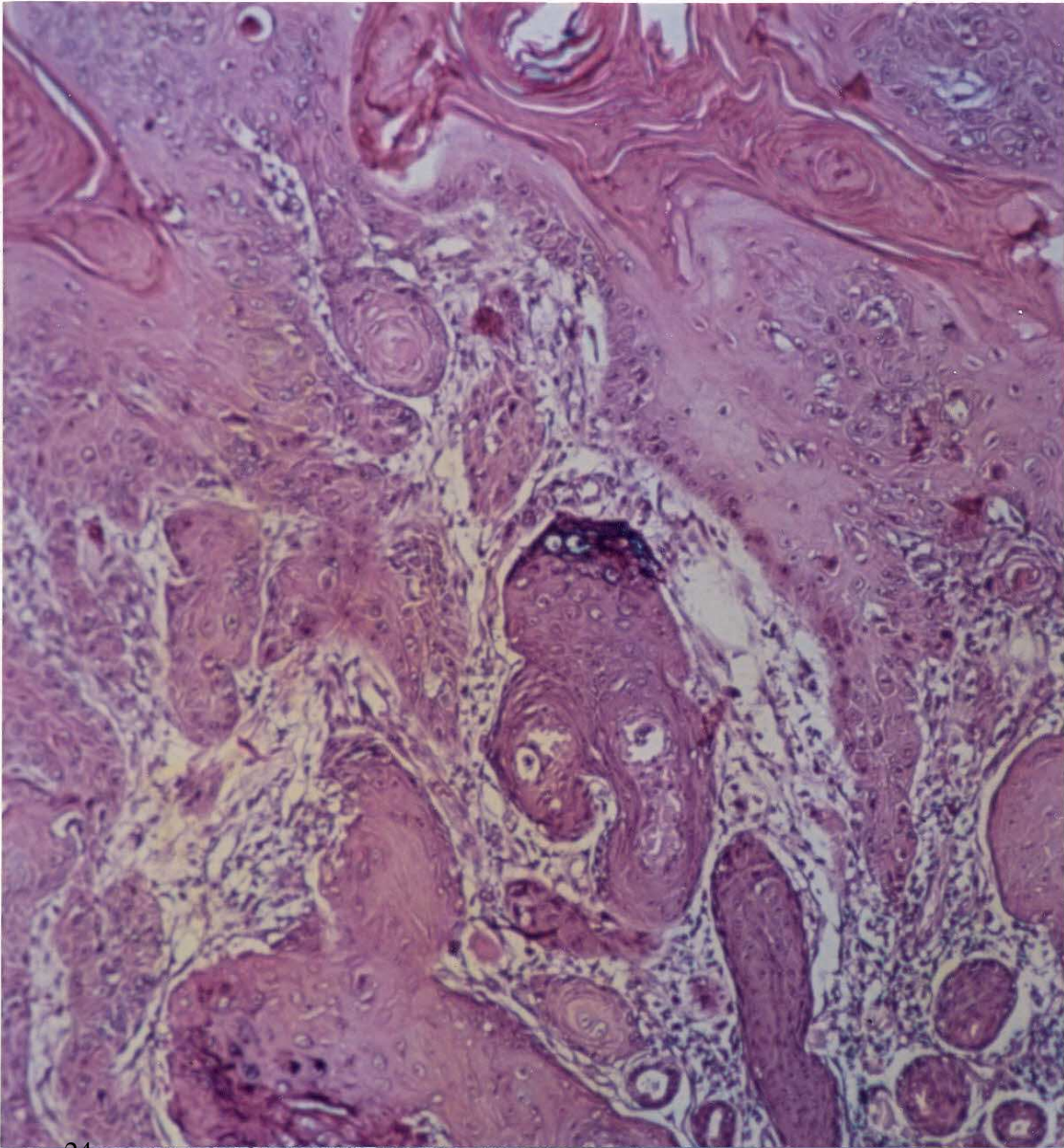


metaplasia escamosa.

23.



Figs. 36, 37 y 38: *Melanoma*. Conducto ecrino que, en su ascenso, desarrolla metaplasia escamosa.



24.

Figs. 39 y 40:

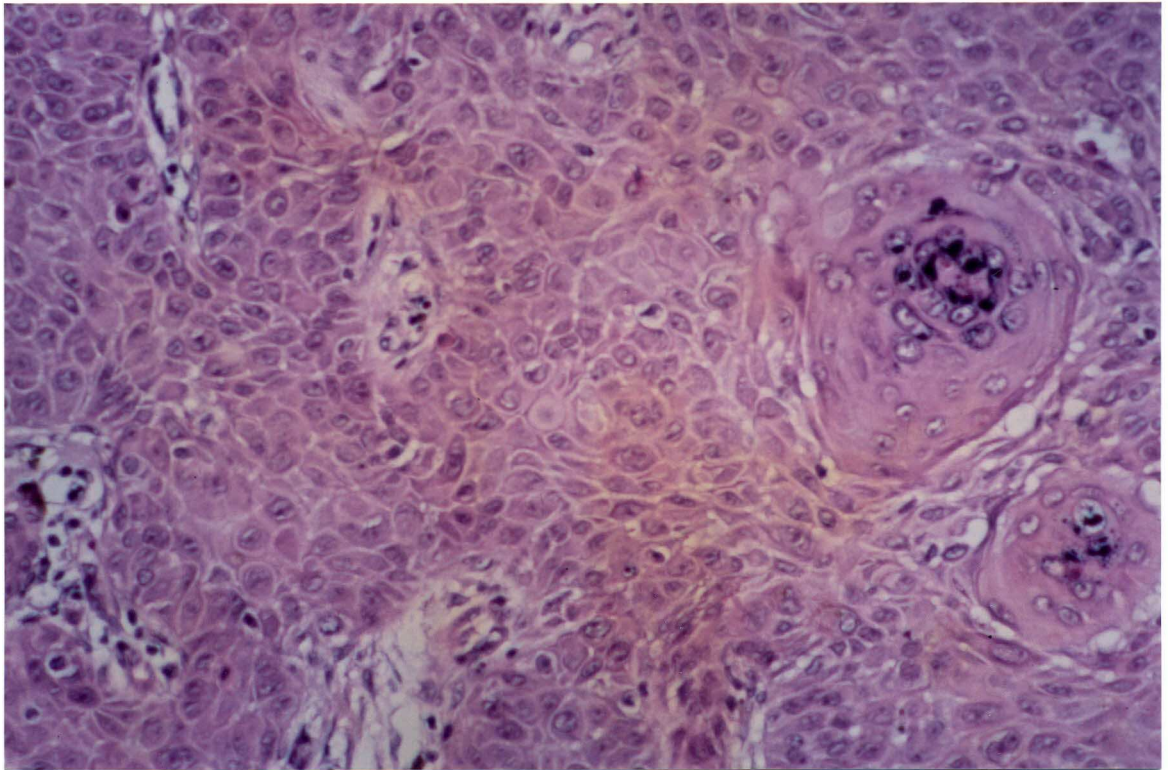
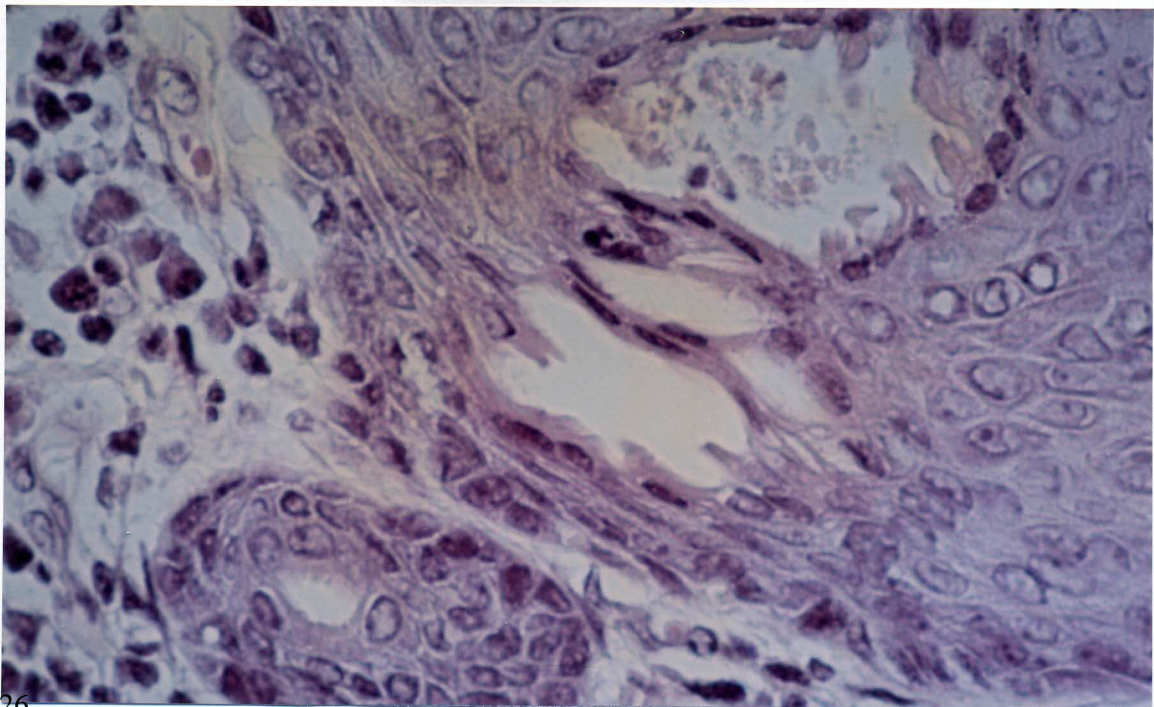
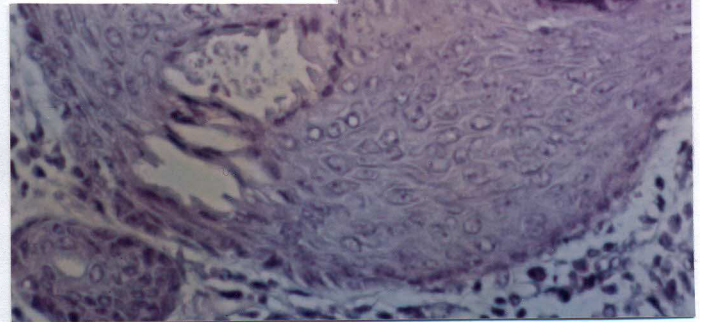
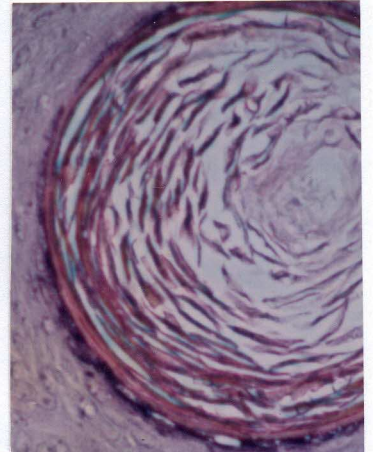
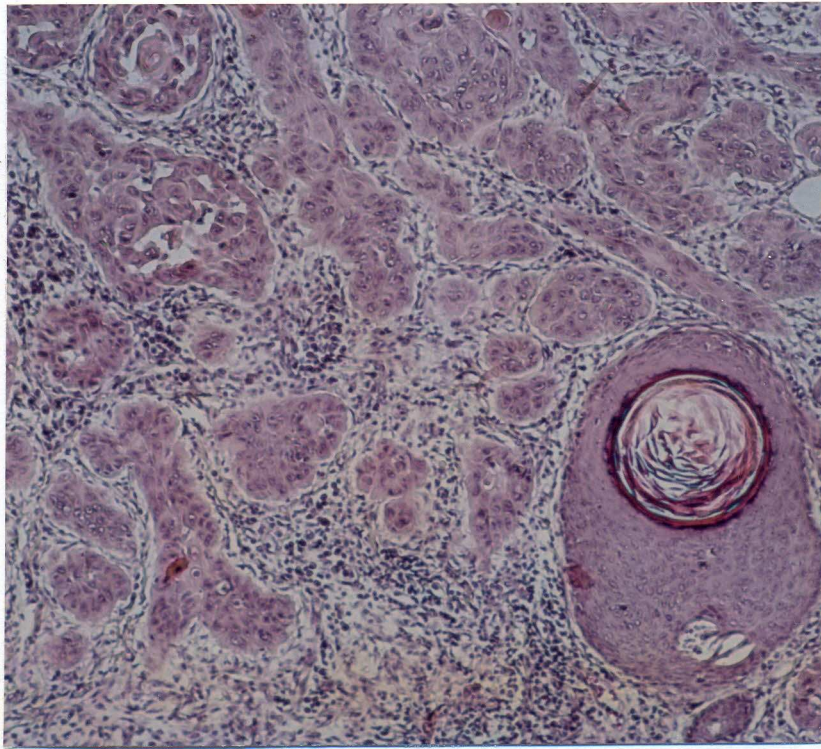
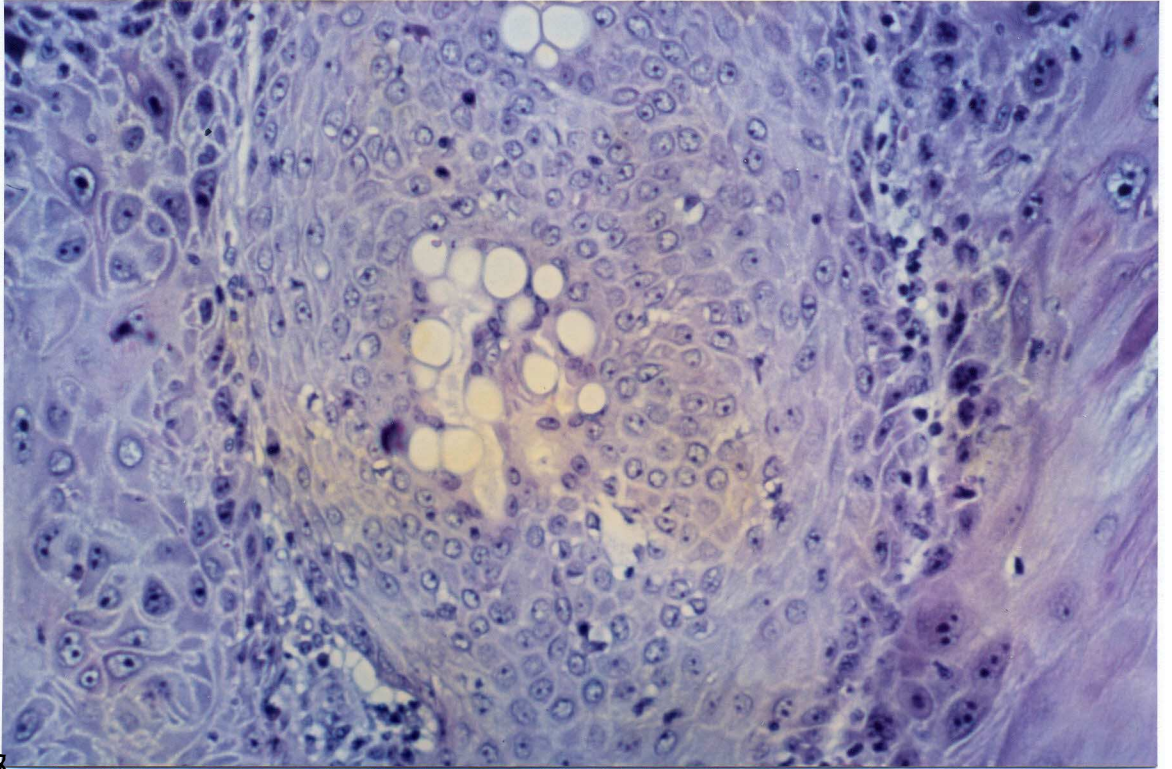


Fig. 41: *Carcinoma espinocelular*. Lóbulos de siringometaplasia escamosa con gránulos de queraohialina.

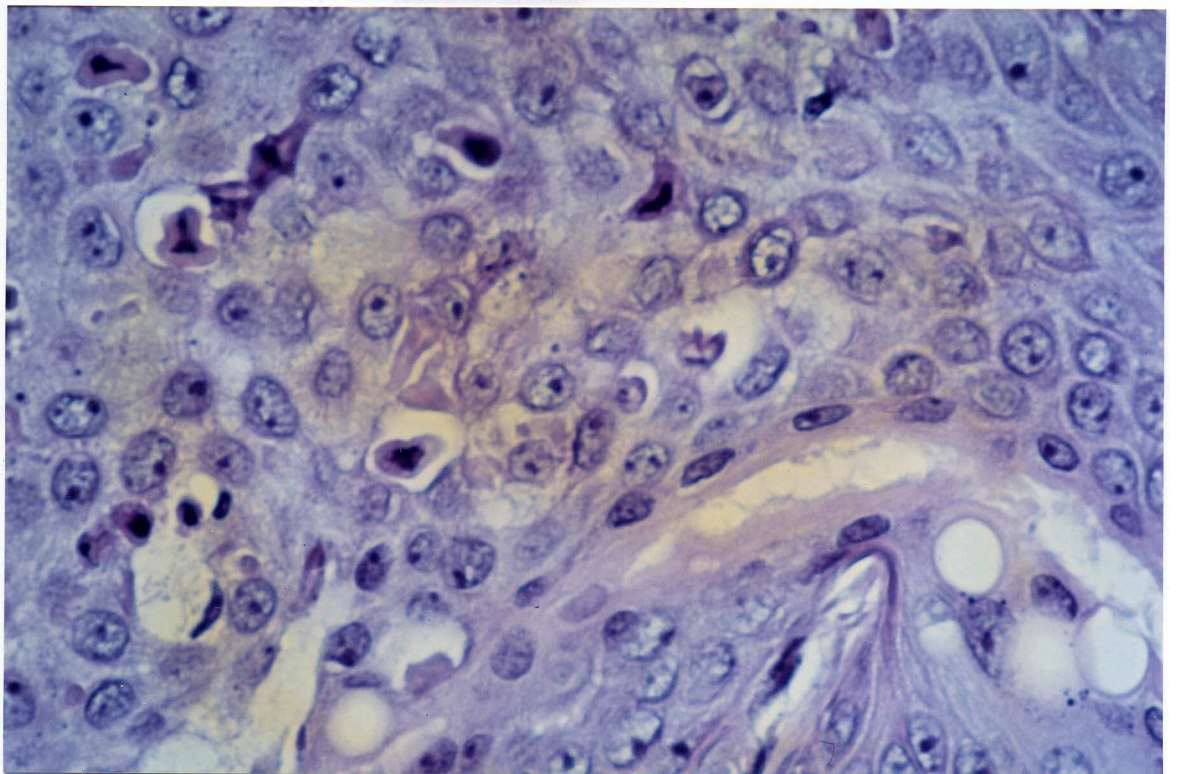


26.

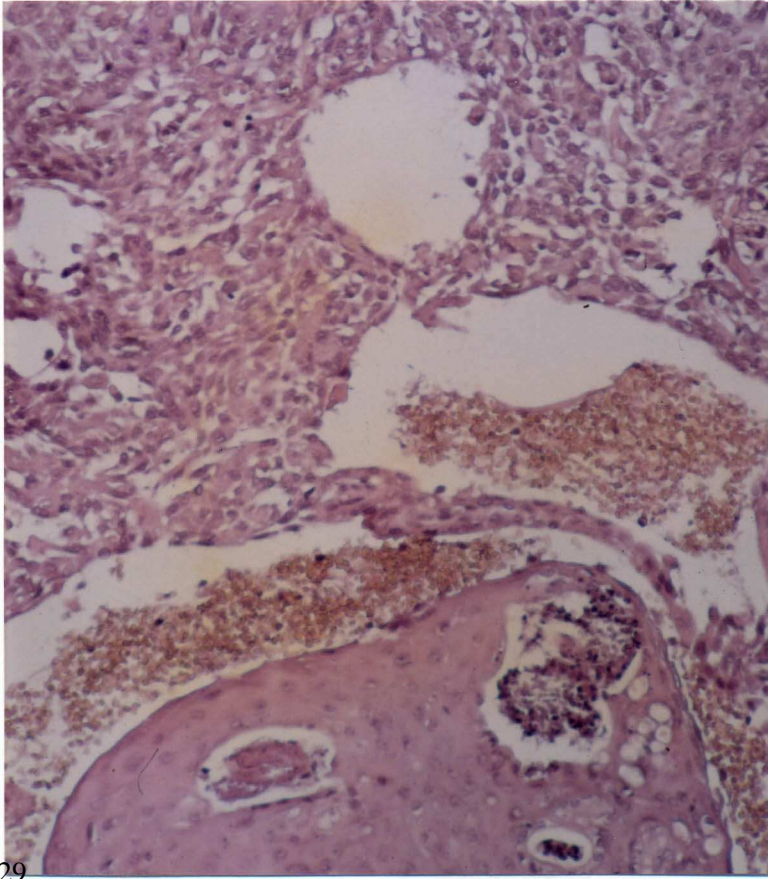
Figs. 42, 43 Y 44: *Carcinoma espinocelular pseudoglandular*. Lóbulo de siringometaplasia escamosa, en cuya luz distal se desarrollan gránulos de queratohialina y queratinización ortoqueratósica, y en cuya luz proximal hay hiperplasia papilífera del epitelio luminal.



28.

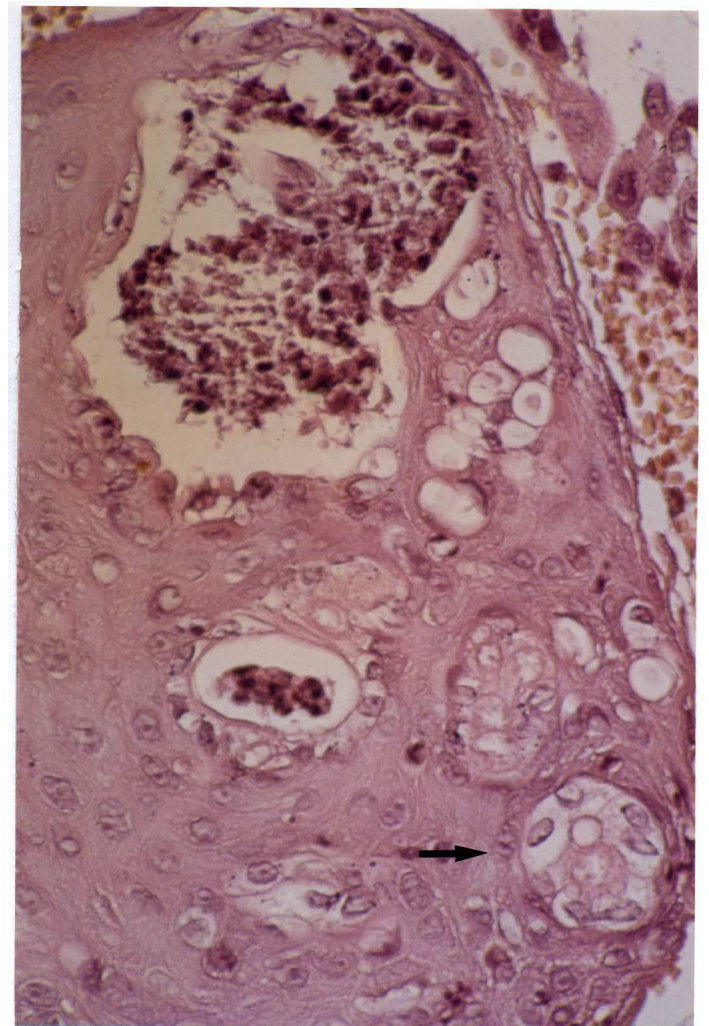


Figs. 45 Y 46: *Carcinoma espinocelular*. Lóbulo de siringometaplasia escamosa intratumoral en el que se advierten numerosas células epiteliales necróticas y otras con vacuolización intracelular "en anillo de sello".



29.

Figs. 47 Y 48: *Carcinoma espinocelular.*
Lóbulo de siringometaplasia escamosa
que, además, contiene hidradenitis
intraductal y un epitelio luminal con
células claras.



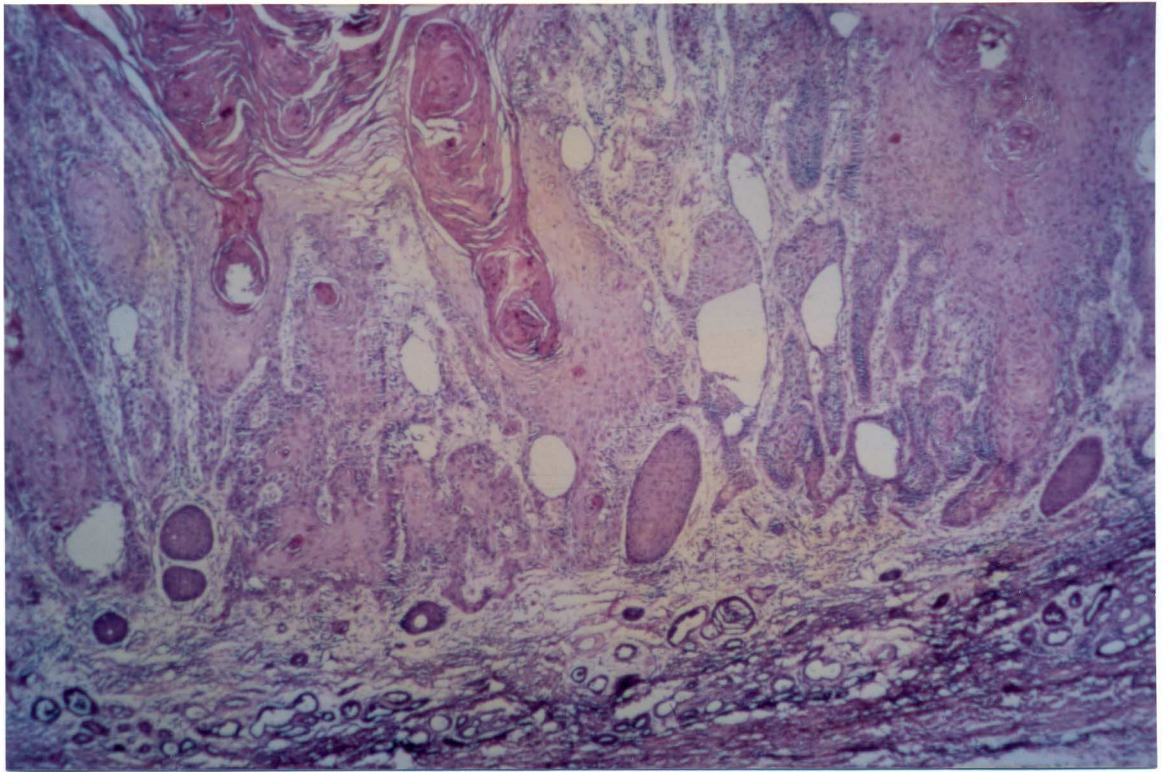
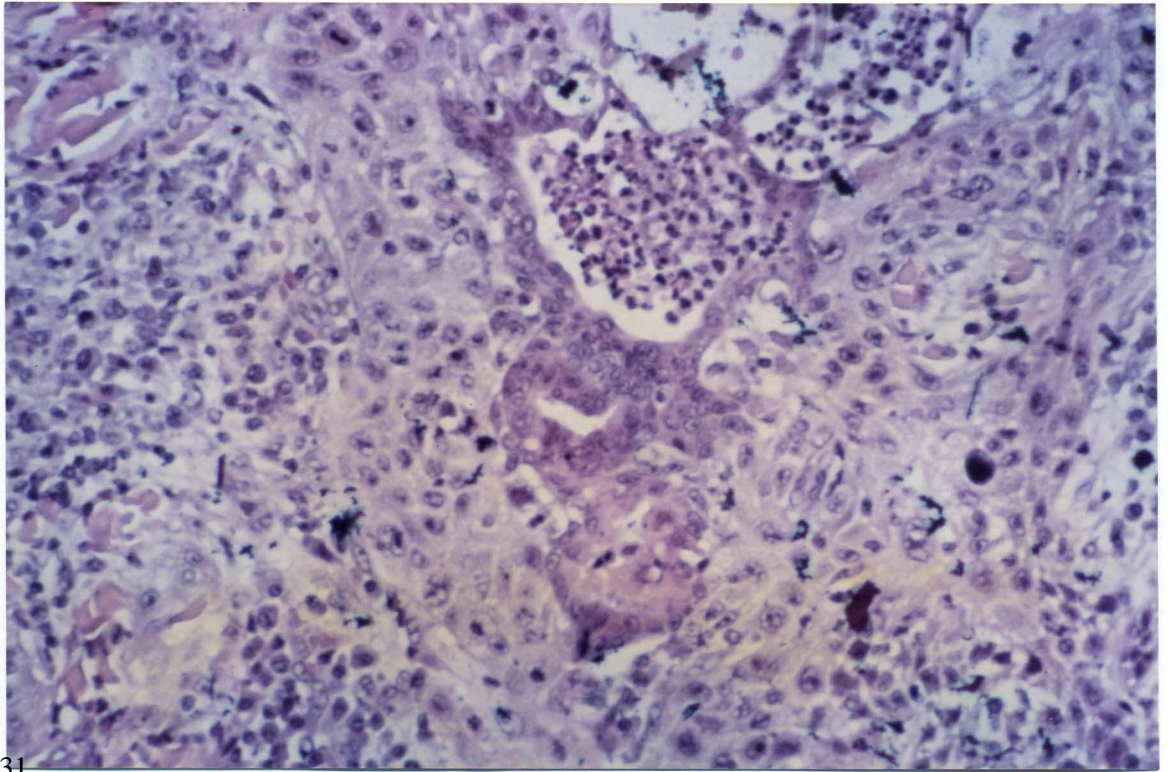
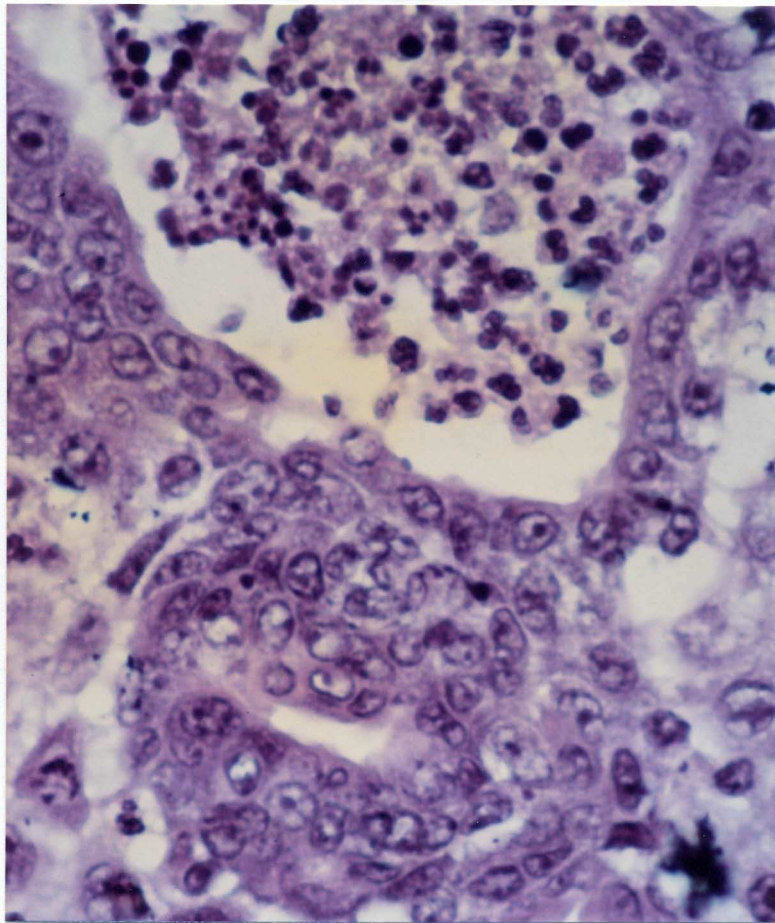


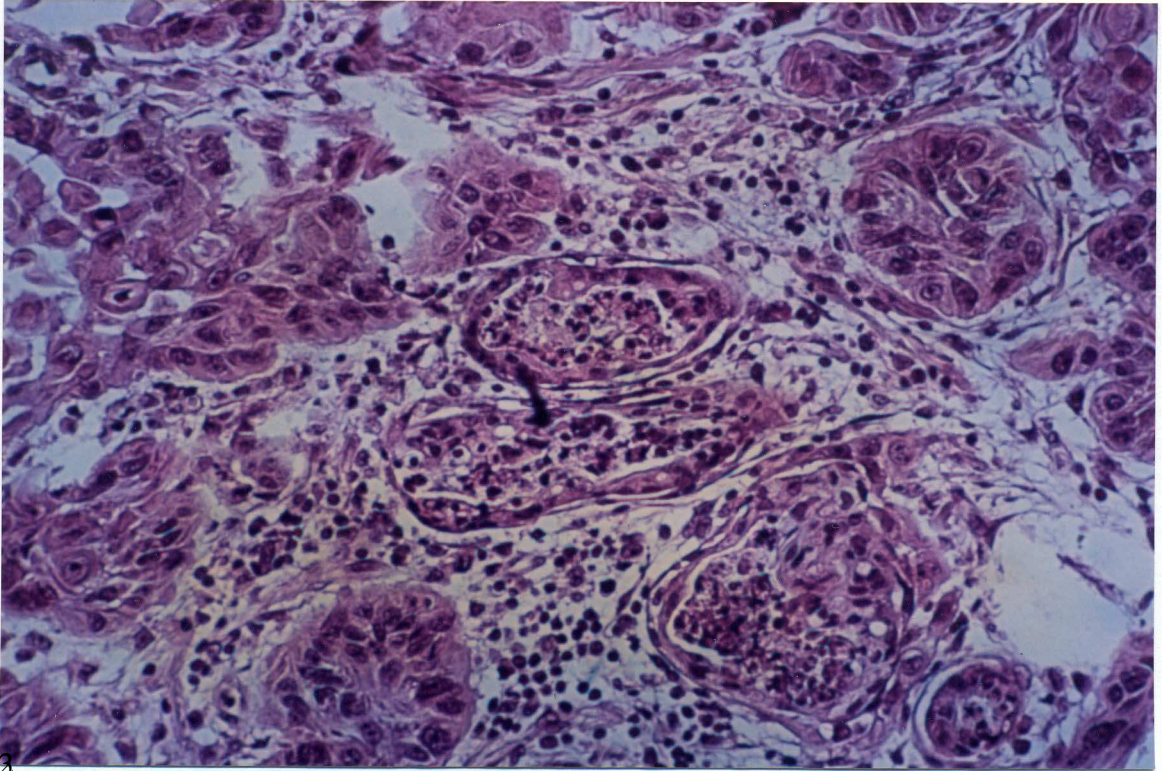
Fig. 49: *Carcinoma espinocelular pseudoglandular.* Interrelación estrecha entre lóbulos de siringometaplasia y lóbulos tumorales.



31.

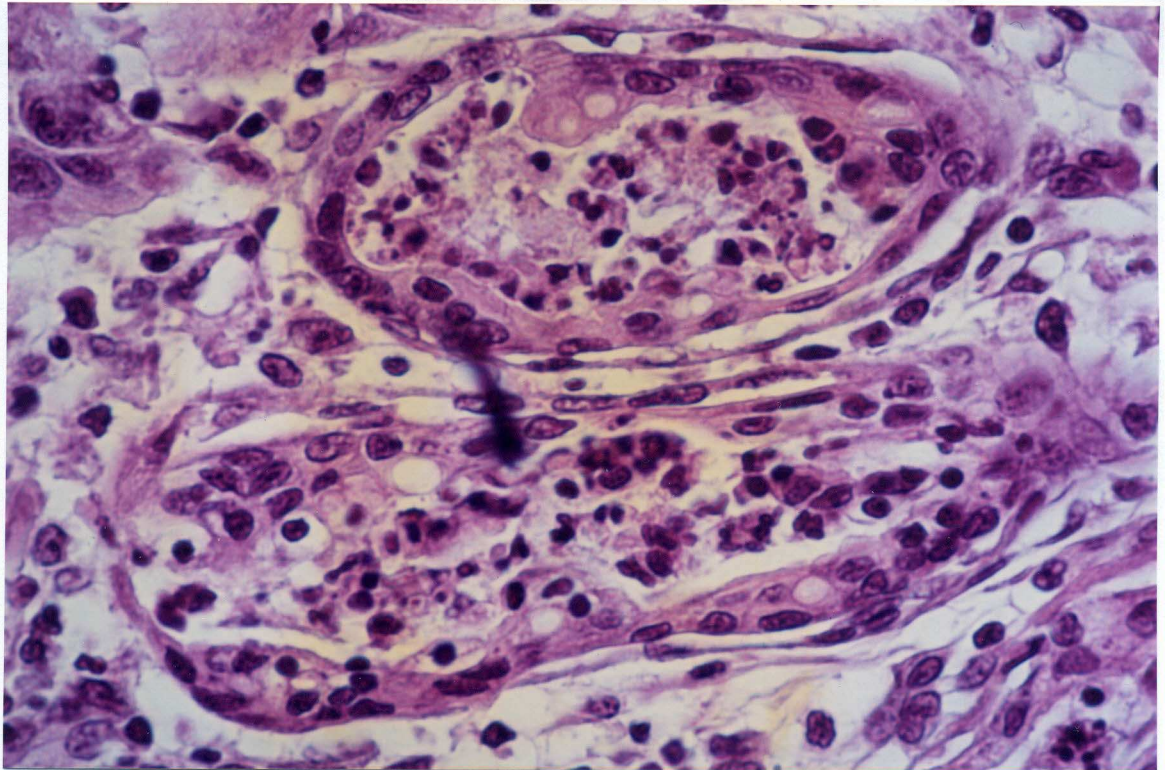


Figs. 50 Y 51: *Carcinoma espinocelular*. Hidradenitis intraductal con predominio de polimorfonucleares.

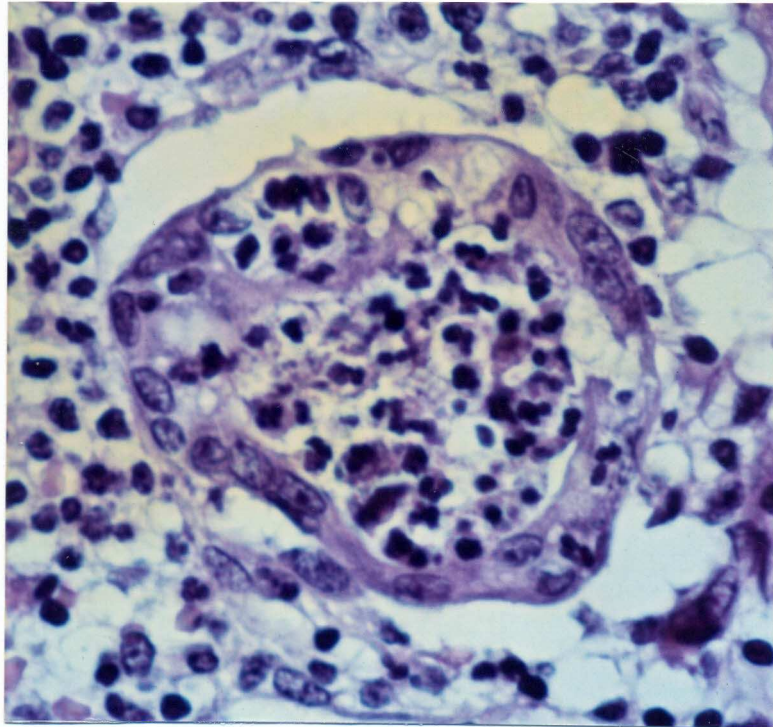
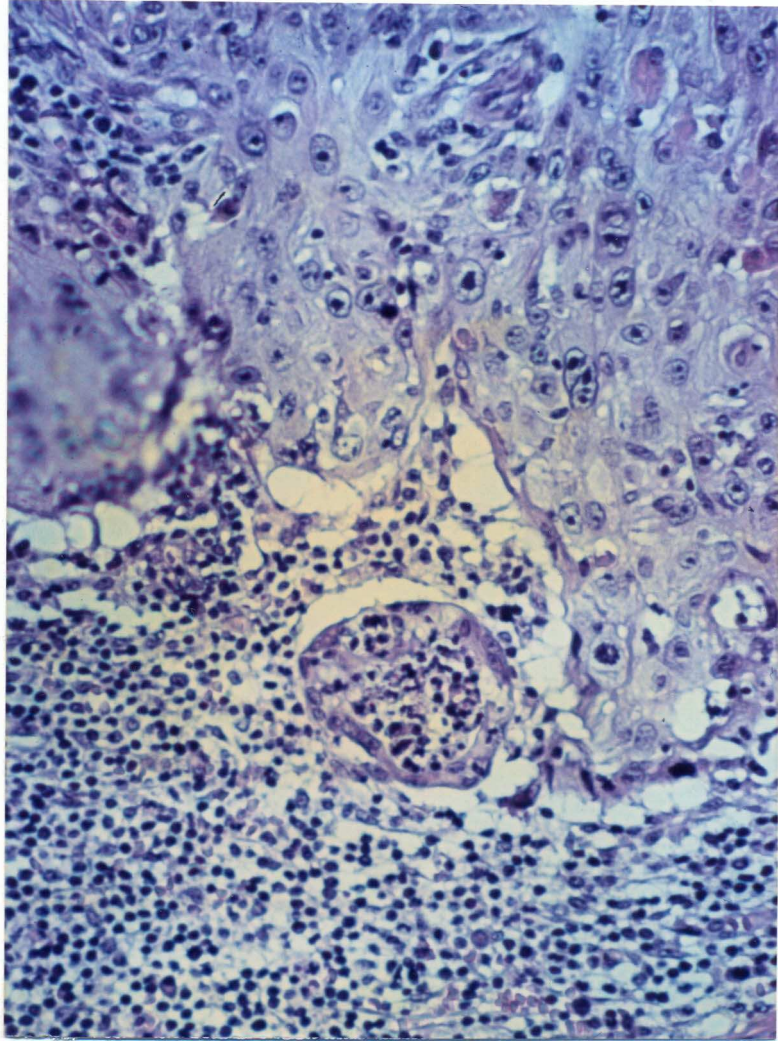


32.

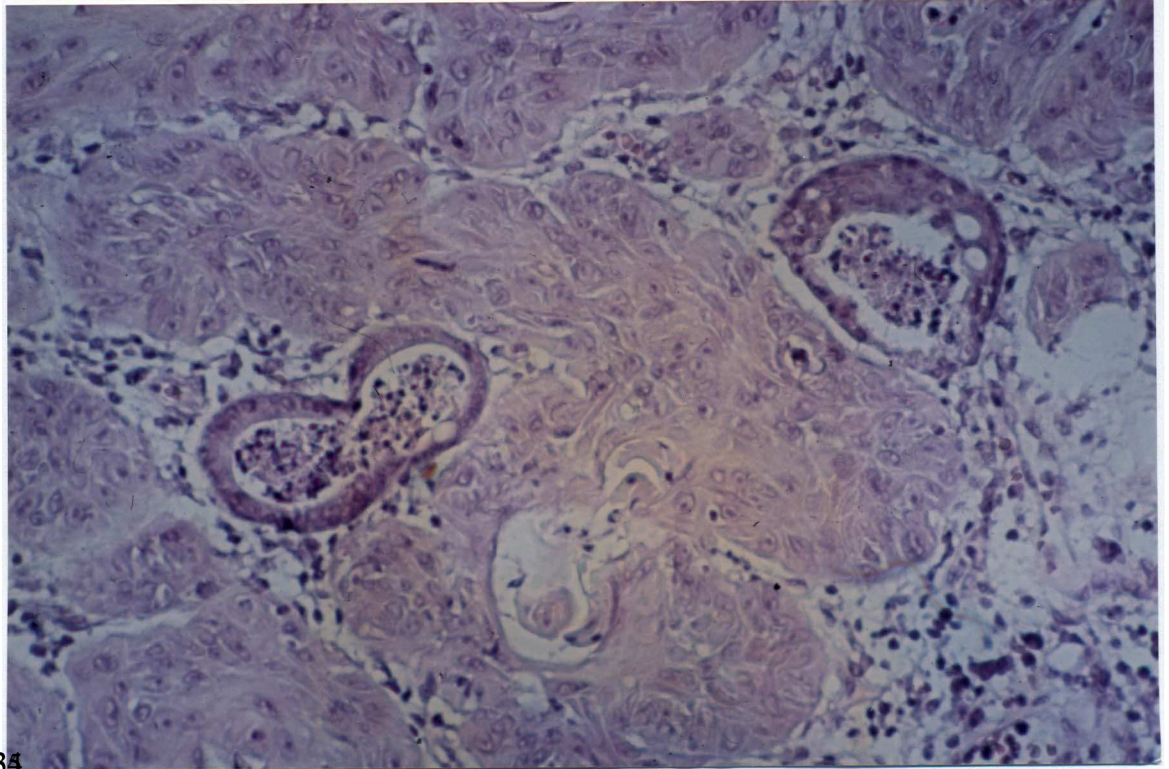
Figs. 52 Y 53: *Carcinoma espinocelular pseudoglandular*. Hidradenitis intraductal con



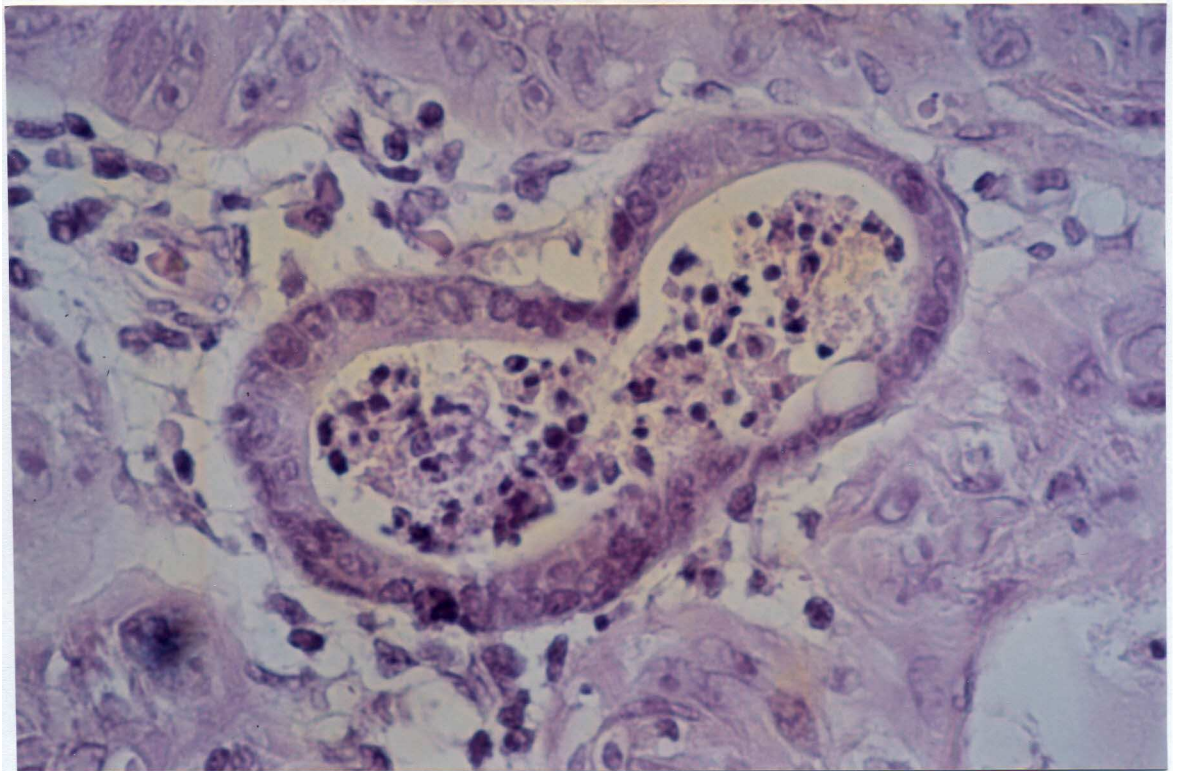
predominio de linfocitos rnonucleares.



Figs. 54 Y 55: *Queratoacantoma*. Conducto ecrino, rodeado por intensa inflamación en el estroma circundante, con hidradenitis intraductal, y áreas de migración linfocitaria transparietal.



35.



Figs. 56 Y 57: *Carcinoma espinocelular*. Hidradenitis intraductal con poca inflamación en el estroma circundante.

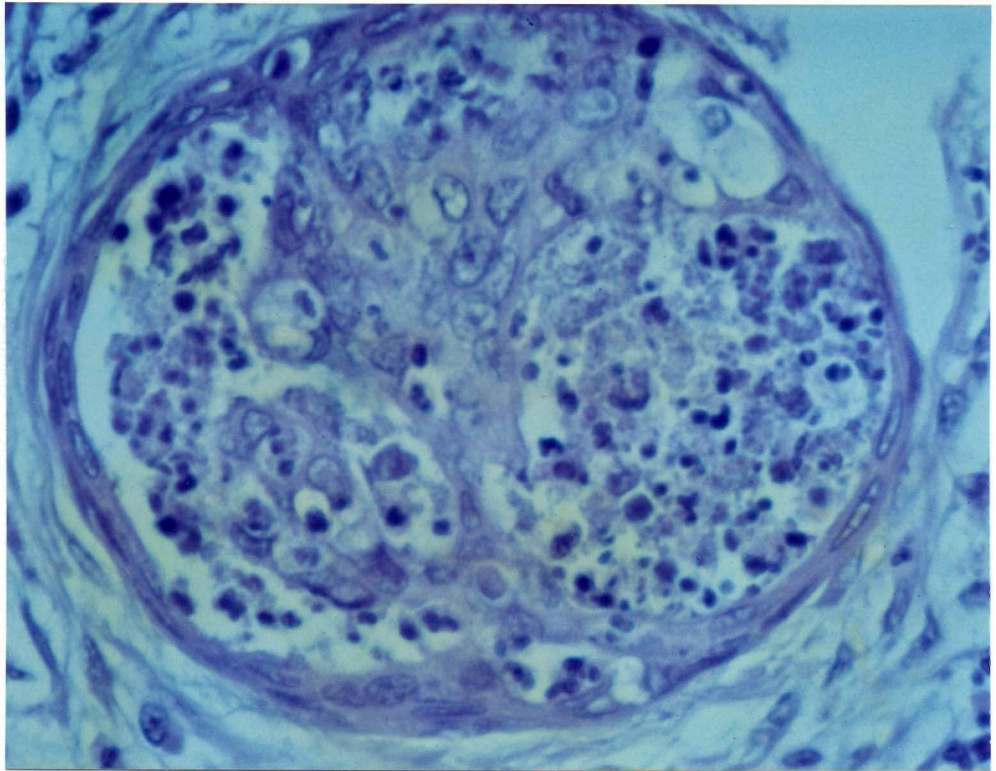
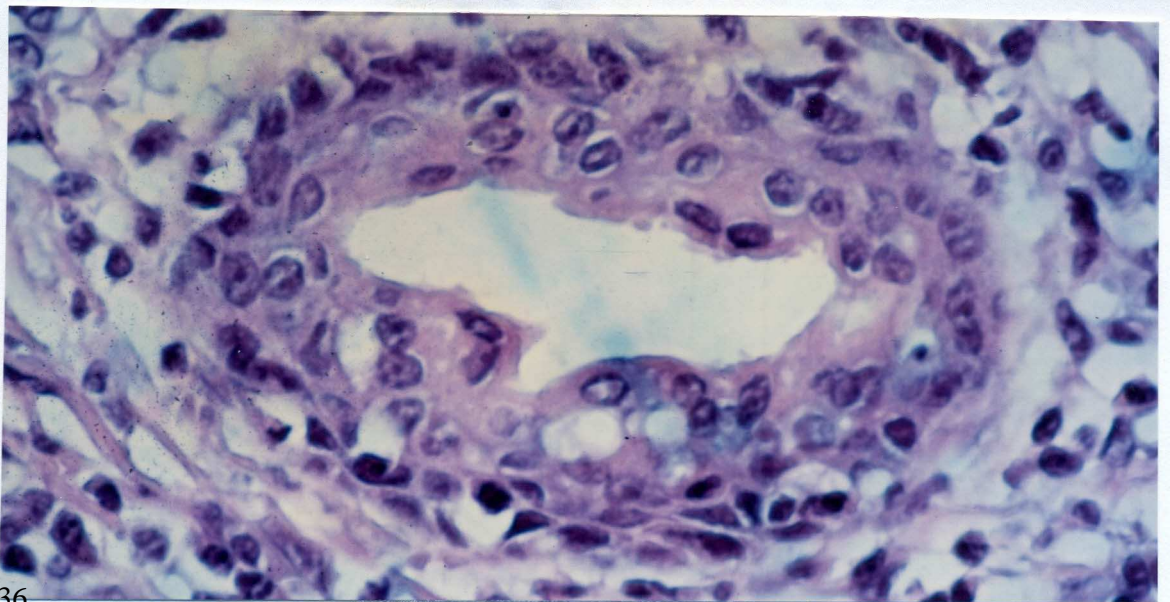
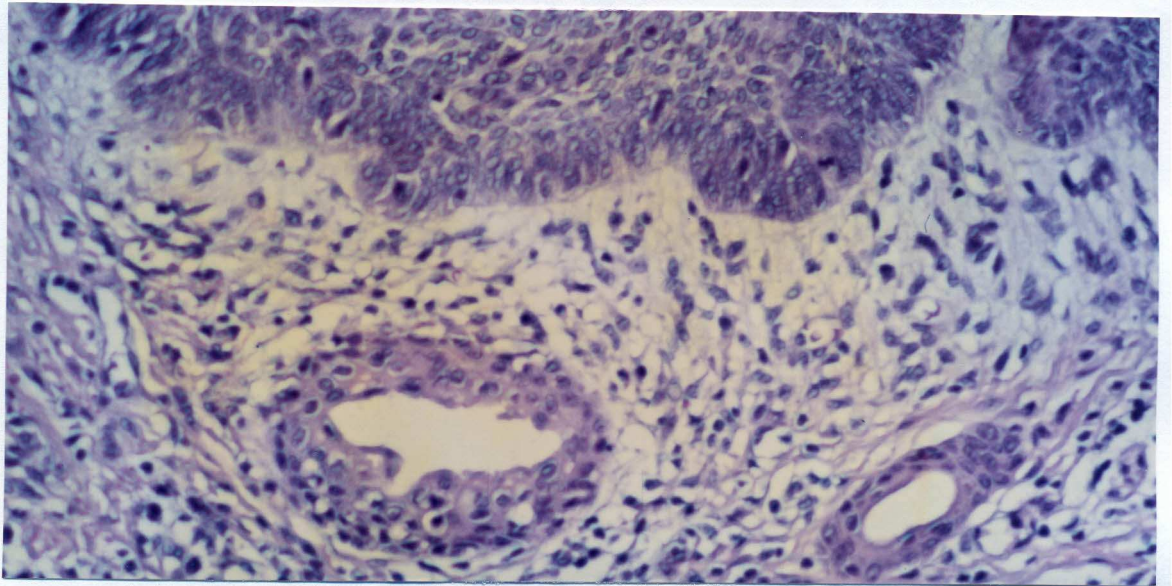
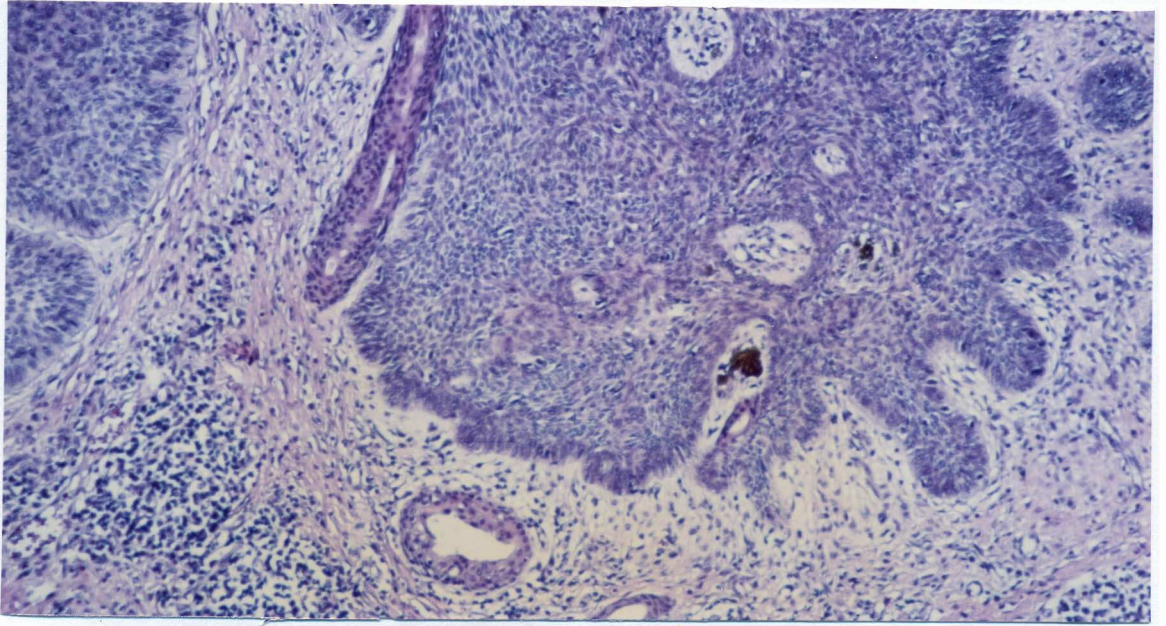


Fig. 58: *Queratoacantoma*. Conducto ecrico con hidradenitis intraductal e hiperplasia epitelial. Los linfocitos que atraviesan la pared epitelial se advierten rodeados por un halo claro.



36.

Figs. 59, 60 Y 61: *Epitelioma basocelular*. En un conducto ecrino subtumoral, rodeado por inflamación estromal, se observa hiperplasia epitelial, y exocitosis linfocitaria en el espesor de la pared epitelial. No existe inflamación luminal intraductal.

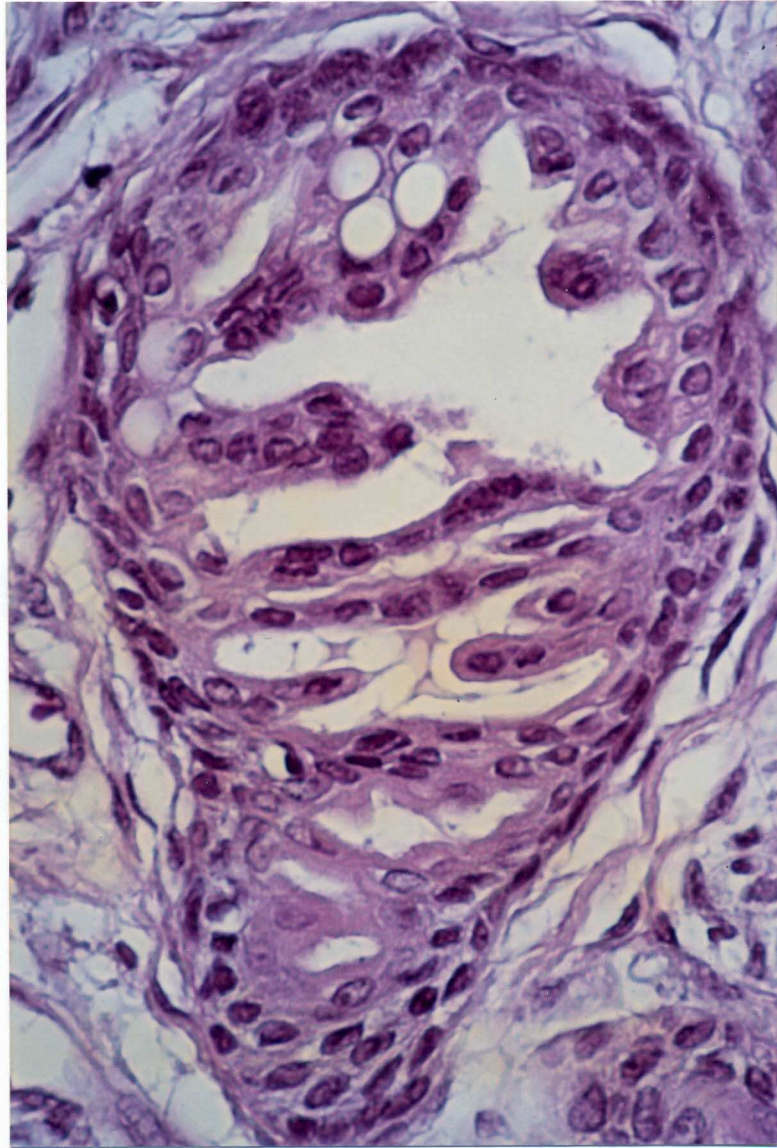
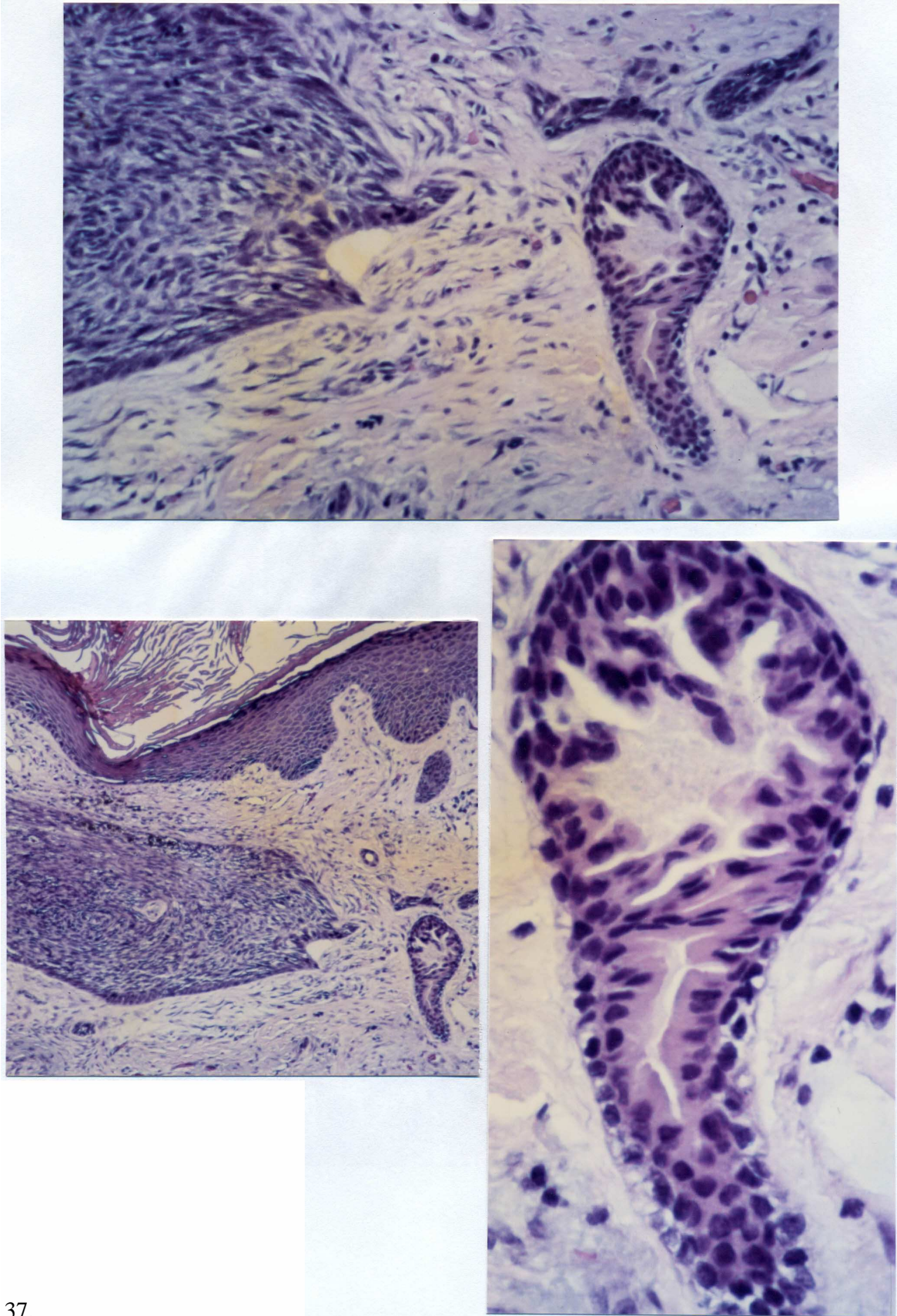
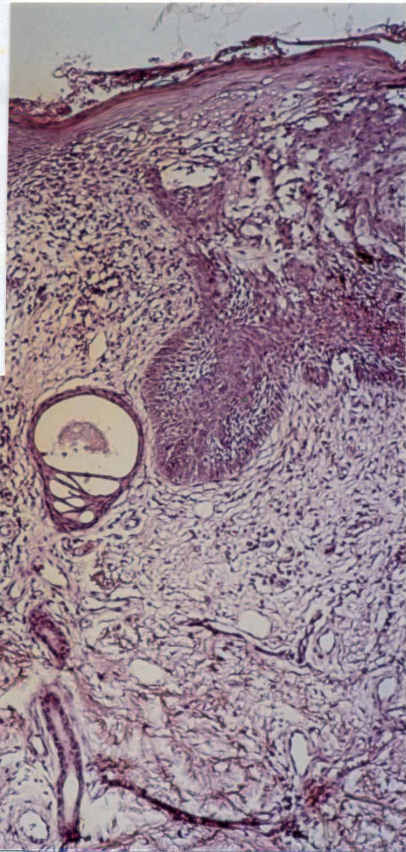
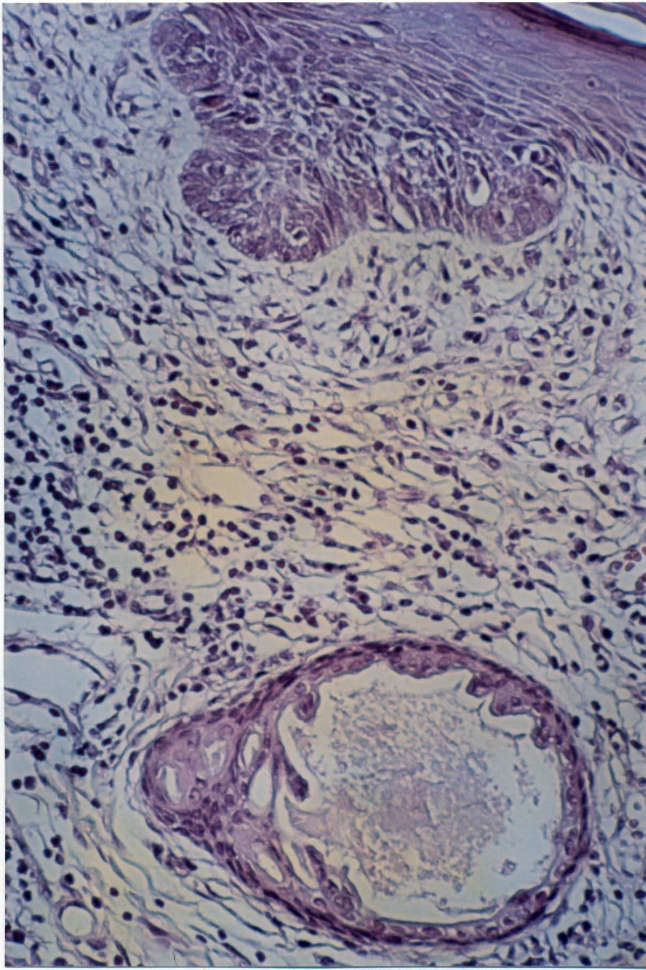


Fig. 62: *Epitelioma basocelular*. Estructura general del embudo ductal de regeneración.



37.

Figs. 63, 64 Y 65: *Epitelioma basocelular*. Embudo ductal de regeneración.



38.

Fig. 66: *Epitelioma basocelular.*
Embudo ductal de regeneración.

Fig. 67: *Epitelioma basocelular.*
Embudo ductal de regeneración.
El trayecto ductal más profundo
aparece inalterado.

39.

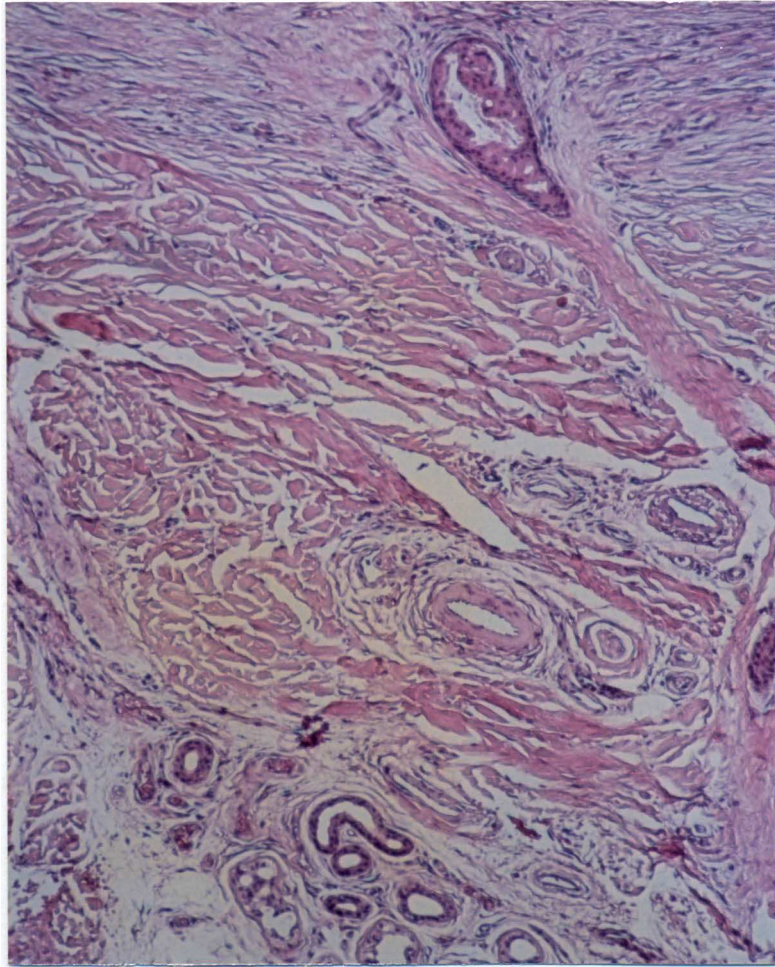


Fig. 68: *Queratoacantoma*. La silueta del embudo ductal de regeneración adopta una orientación craneo-caudal: la porción más dilatada es distal al ovillo secretor ecrino, y la porción caudal más estrecha es proximal al glomérulo

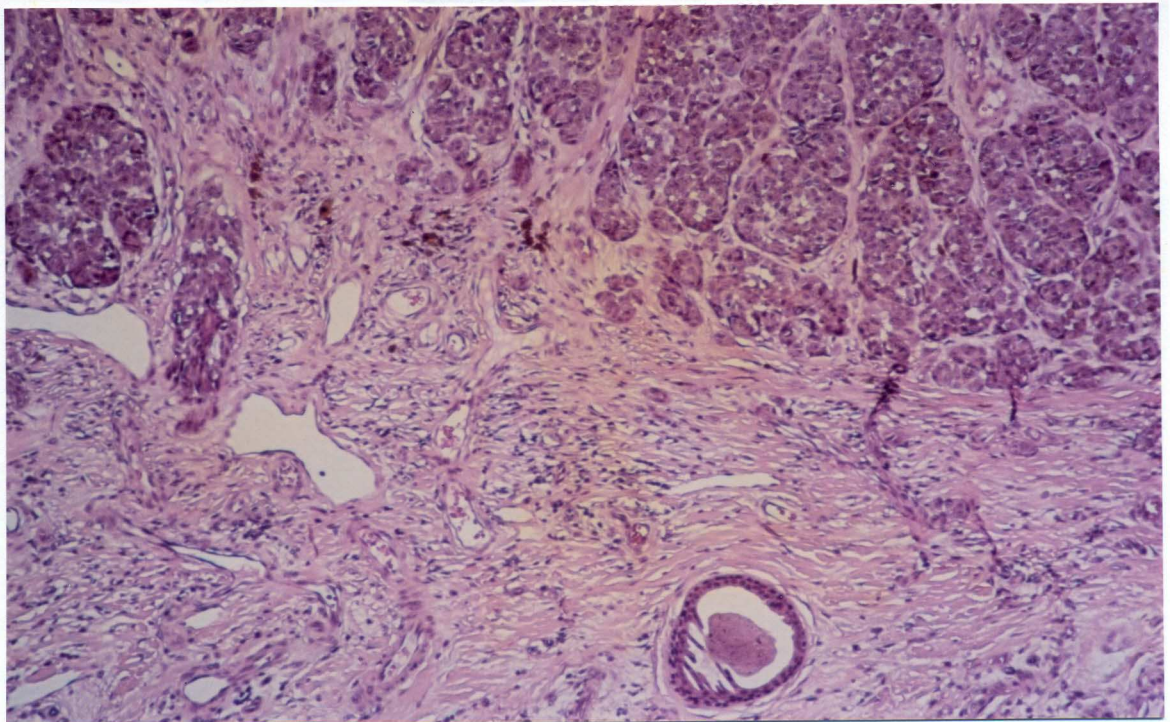
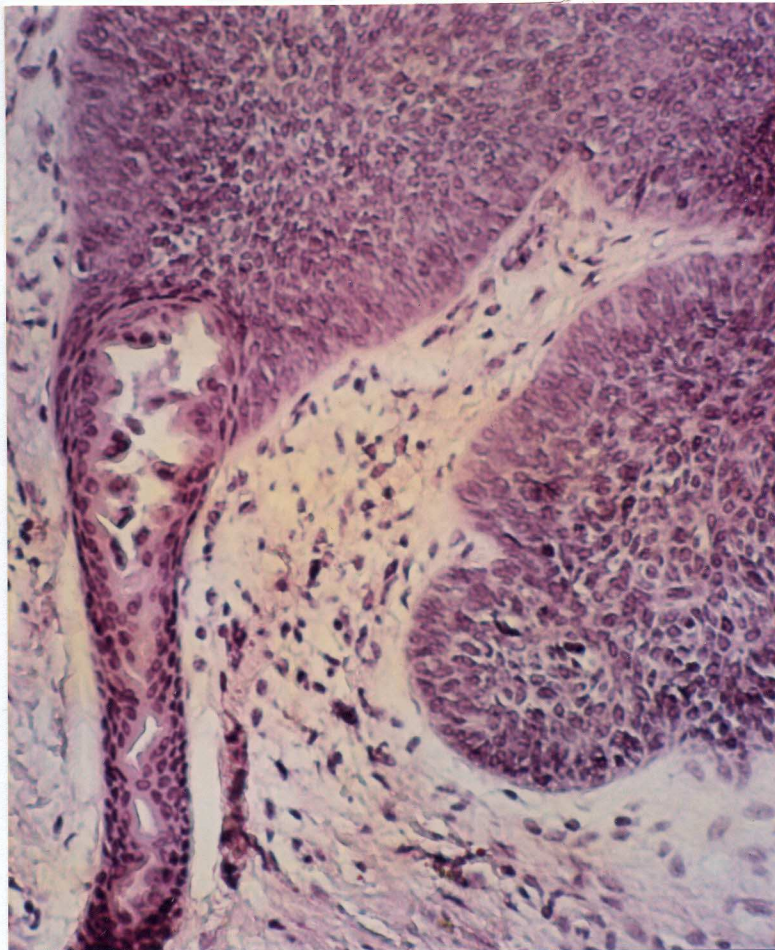
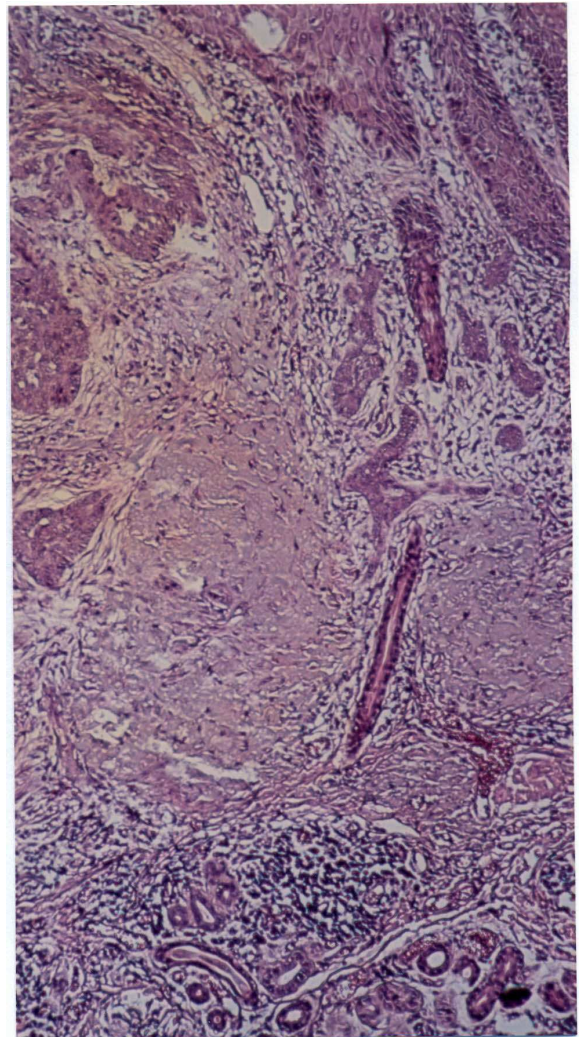
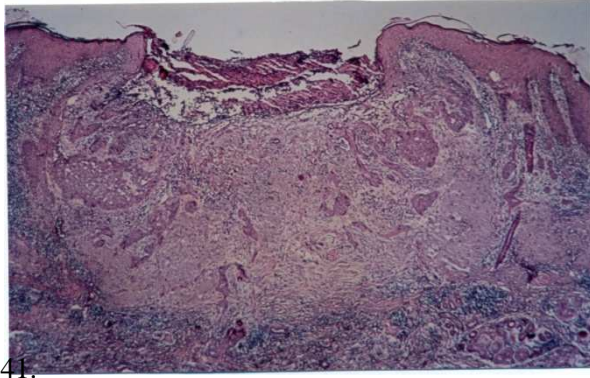


Fig. 69: *Melanoma*. Embudo ductal subyacente.



40.

Figs. 70 Y 71: *Epitelioma basocelular*. Imagen de aparente continuidad celular entre la neoplasia y el epitelio del embudo ductal contiguo.



Figs. 72 y 73: *Epitelioma basocelular*. Desplazamiento excéntrico del trayecto ductal, consecuencia del crecimiento expansivo tumoral, como fase inicial en la formación del collarete ductal peritumoral.

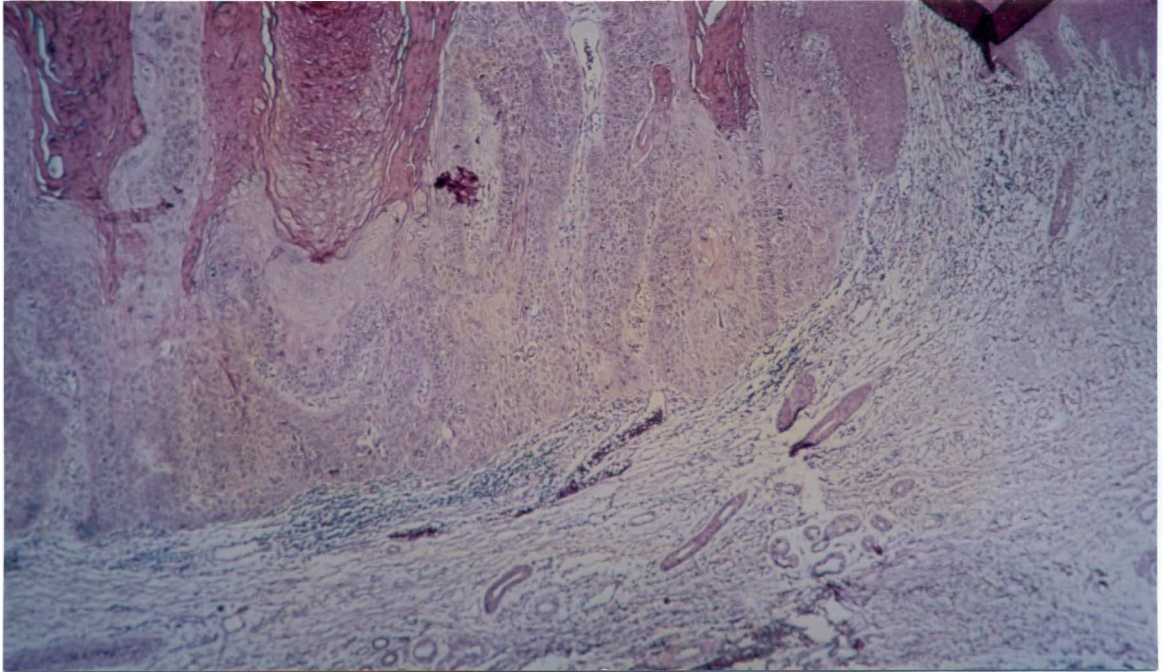


Fig. 74: *Carcinoma espinocelular*. Trayecto ductal desviado por el crecimiento tumoral.

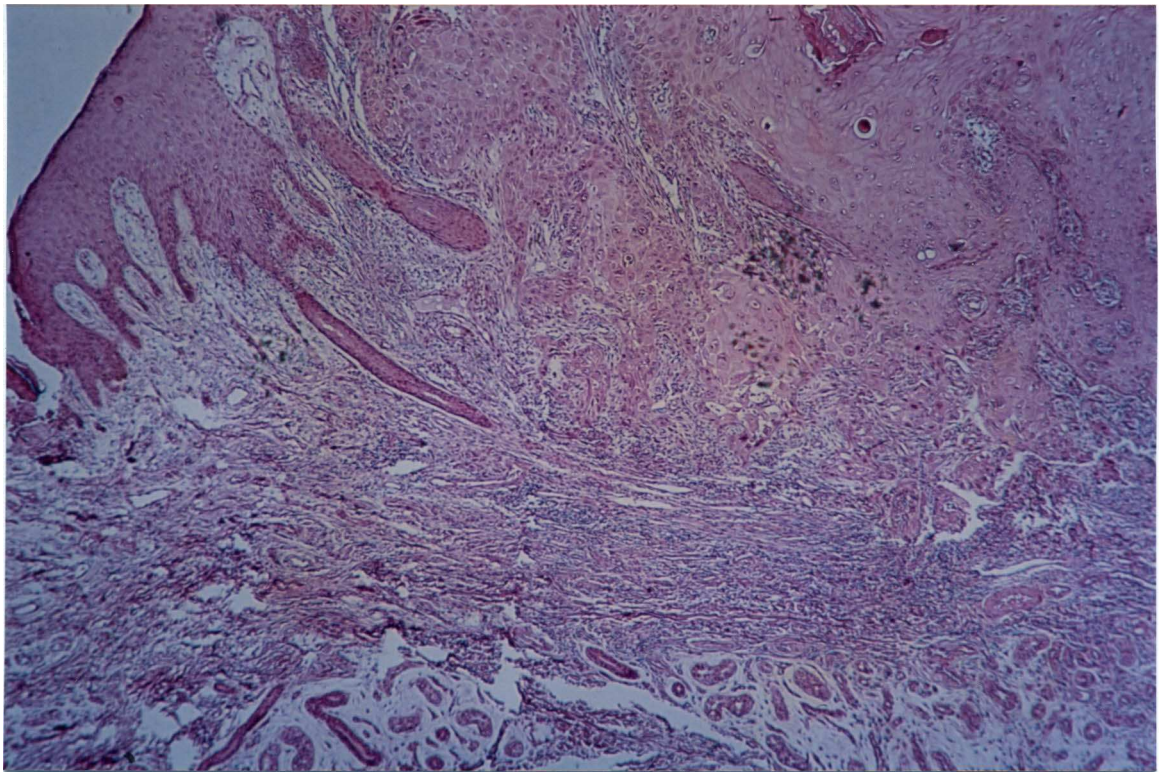
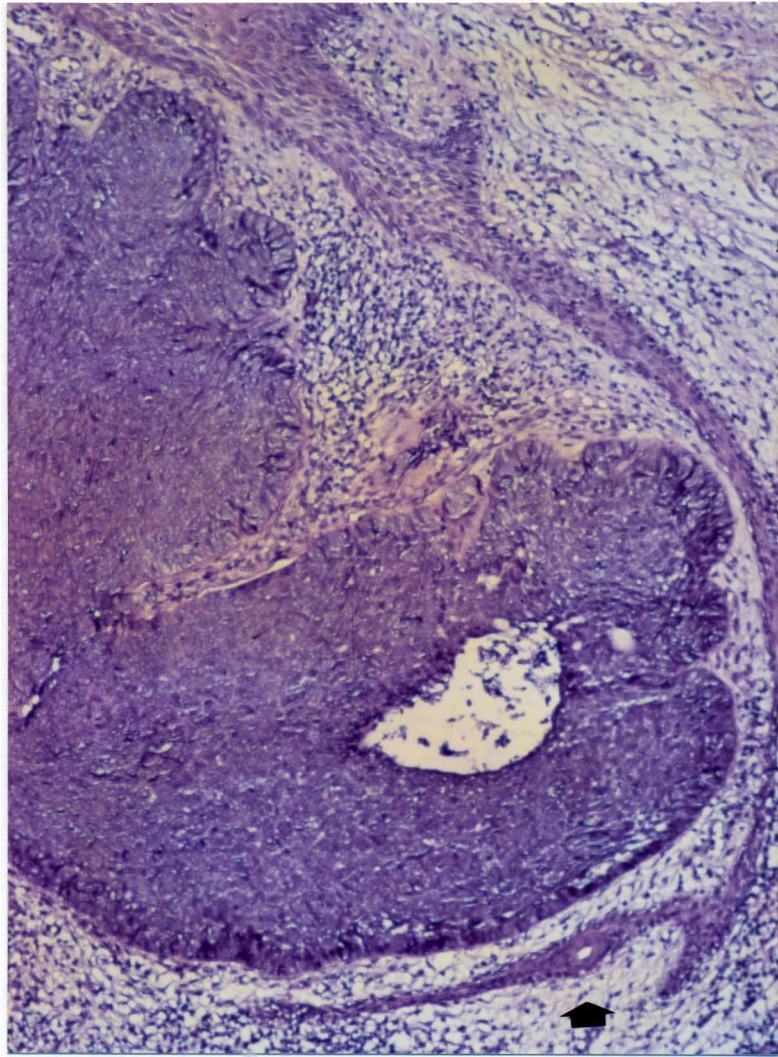
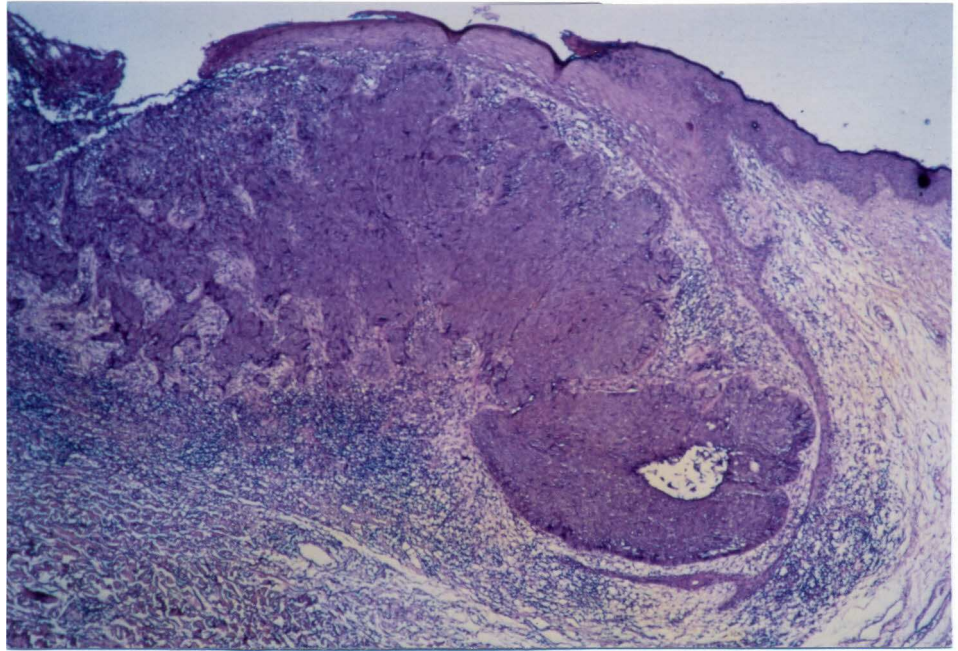


Fig. 75: *Queratoacantoma*. Collarete peritumoral de clara naturaleza ductal.



Figs. 76 Y 77: *Epitelioma basocelular*. Collarete peritumoral que abraza a la neoplasia. En el segmento subtumoral se advierte una pequeña luz ductal.

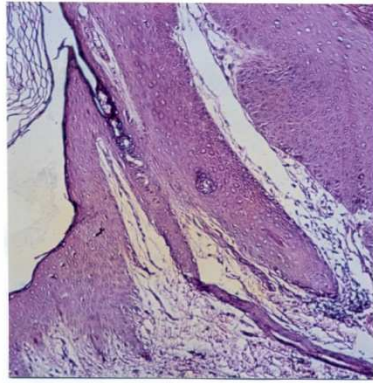
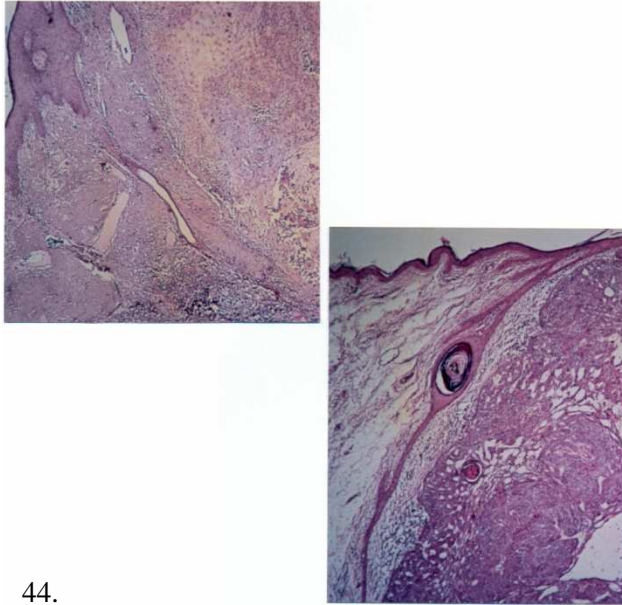


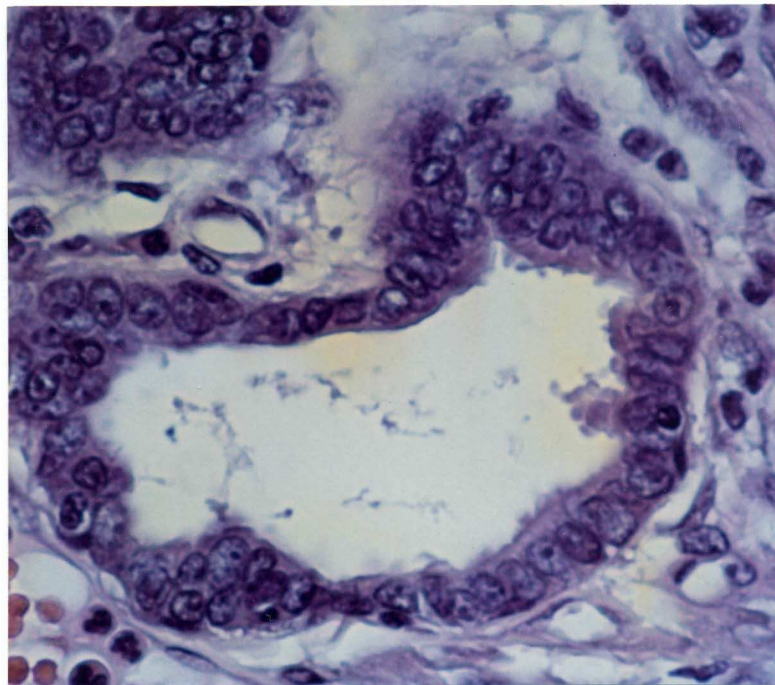
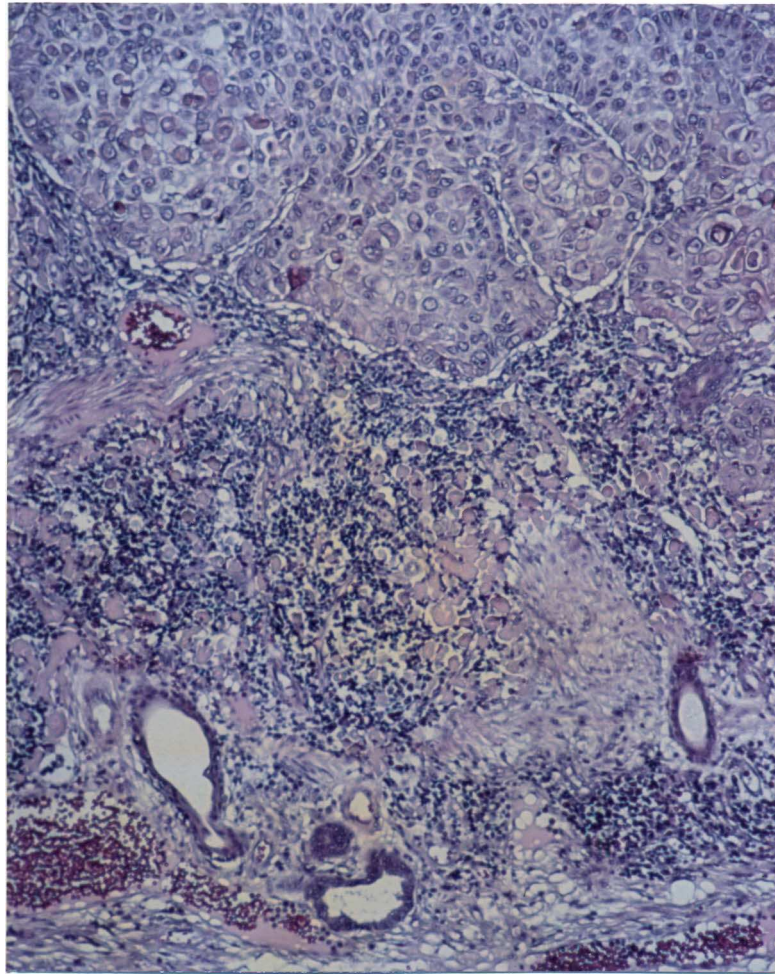
Fig. 79: *Queratoacantoma*.
Collarete ductal peritumoral.



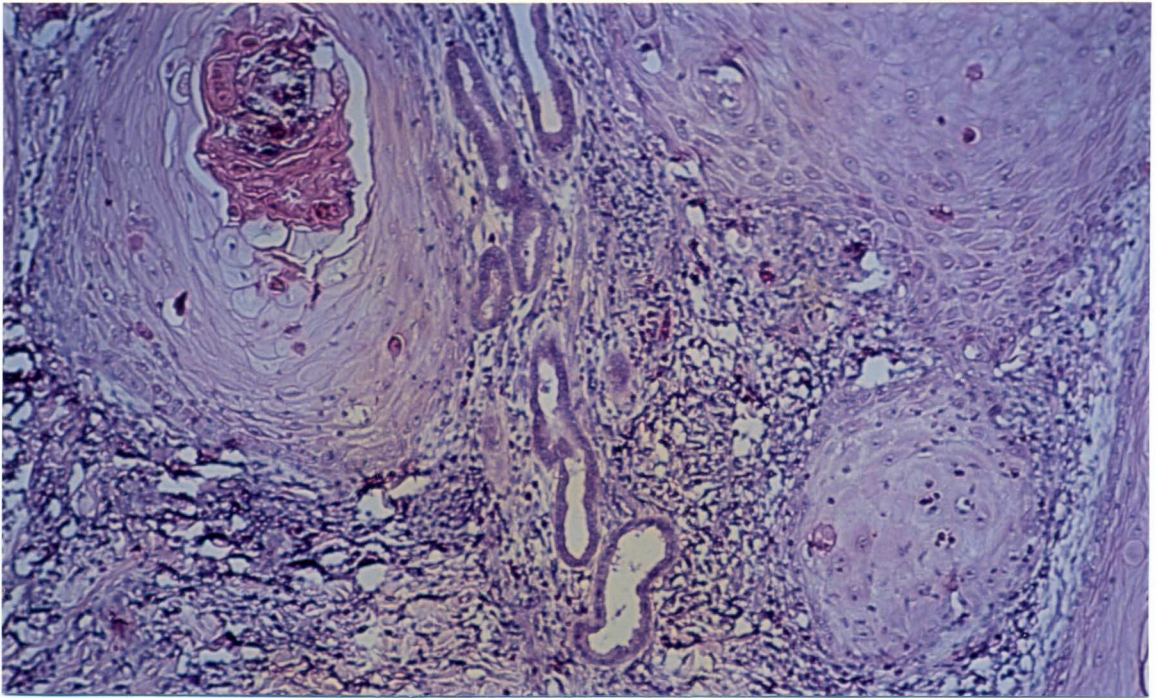
44.

Fig. 78: *Queratoacantoma*.
Collarete peritumoral de
naturaleza ductal.

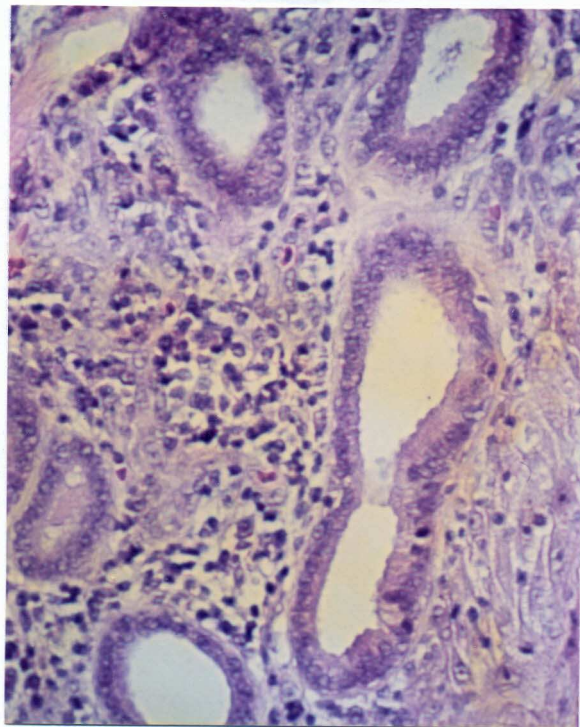
Fig. 80: *Epitelioma basocelular*.
Collarete ductal peritumoral,
en cuya luz distal se desarrolla
queratinización ortoqueratósica.



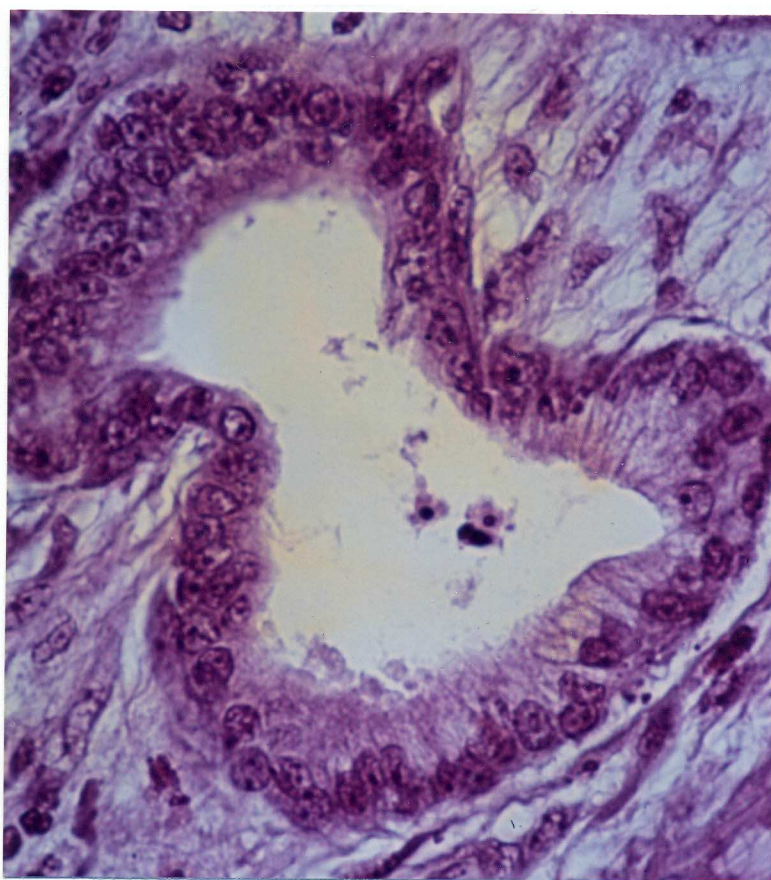
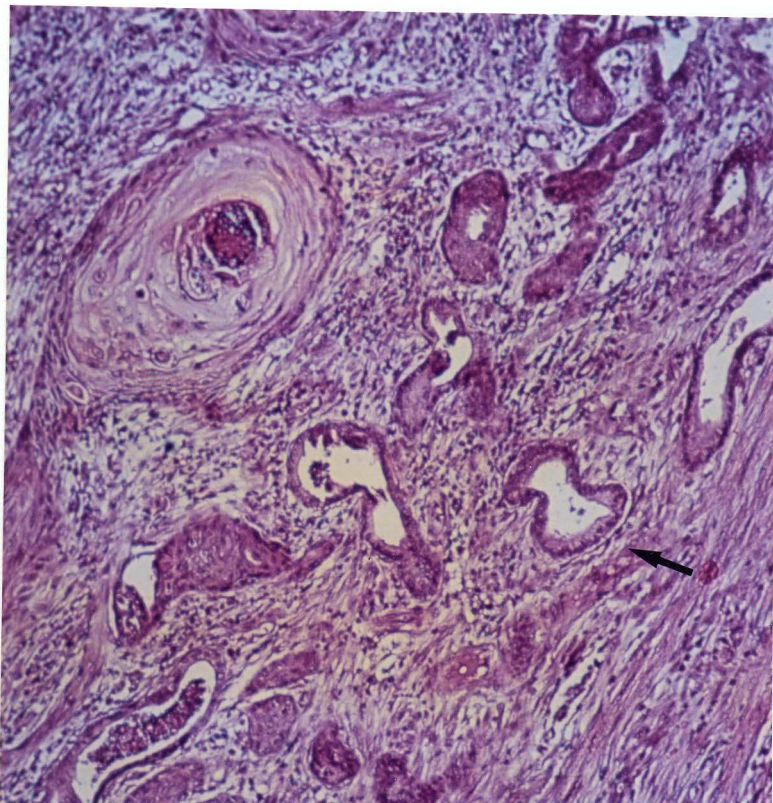
Figs. 81 Y 82: *Carcinoma espinocelular*. Glomérulo secretor con luz dilatada e imágenes de pinzamiento apical del citoplasma en algunas de sus células secretoras.



45.

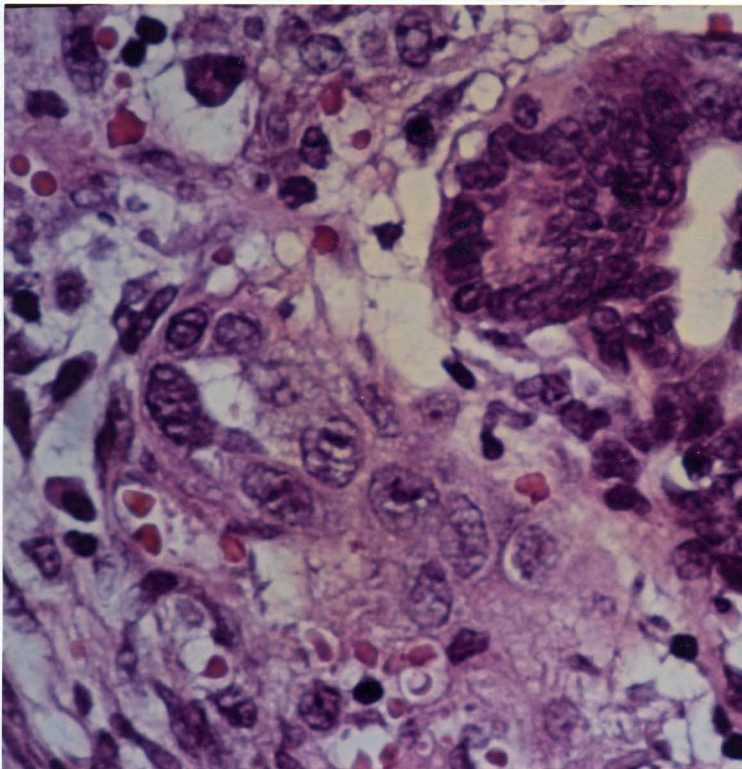
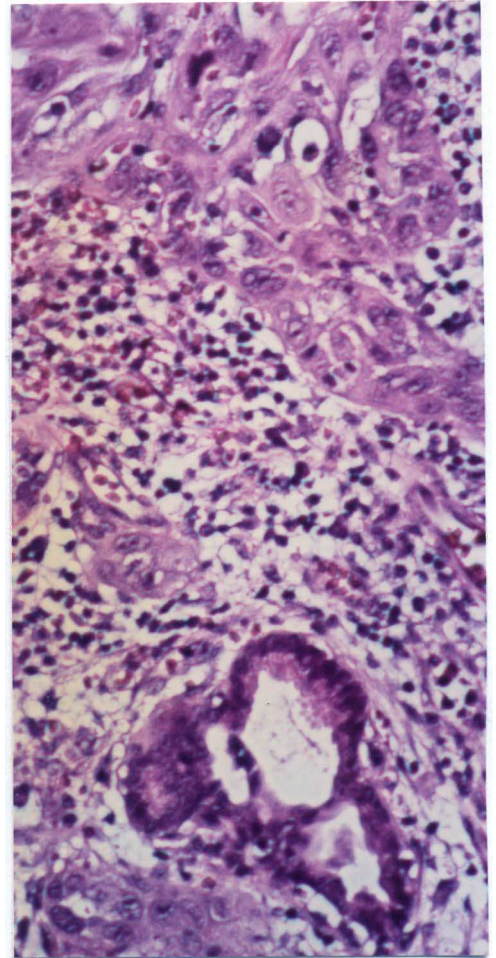
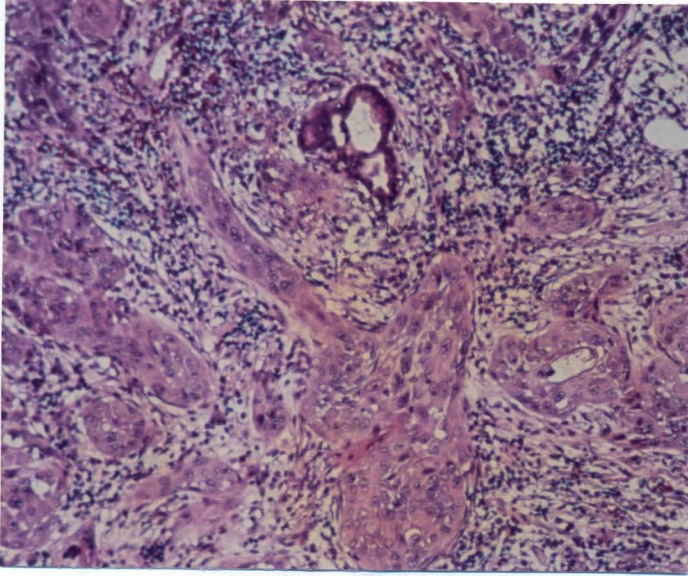


Figs. 83 Y 84: *Queratoacantoma*. Áreas tubulares ascendentes recubiertas por un epitelio en el cual se observan imágenes semejantes a las de secreción por decapitación del citoplasma apical.

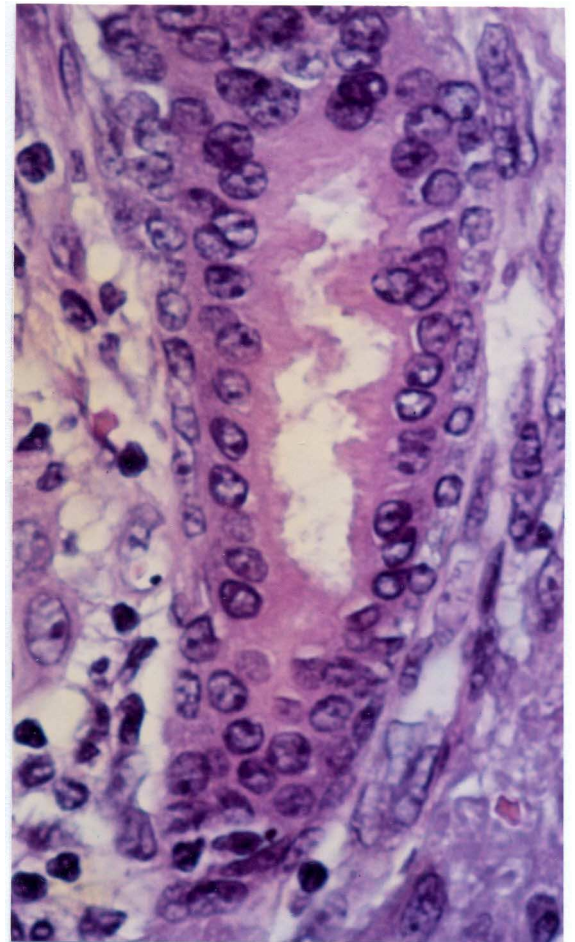
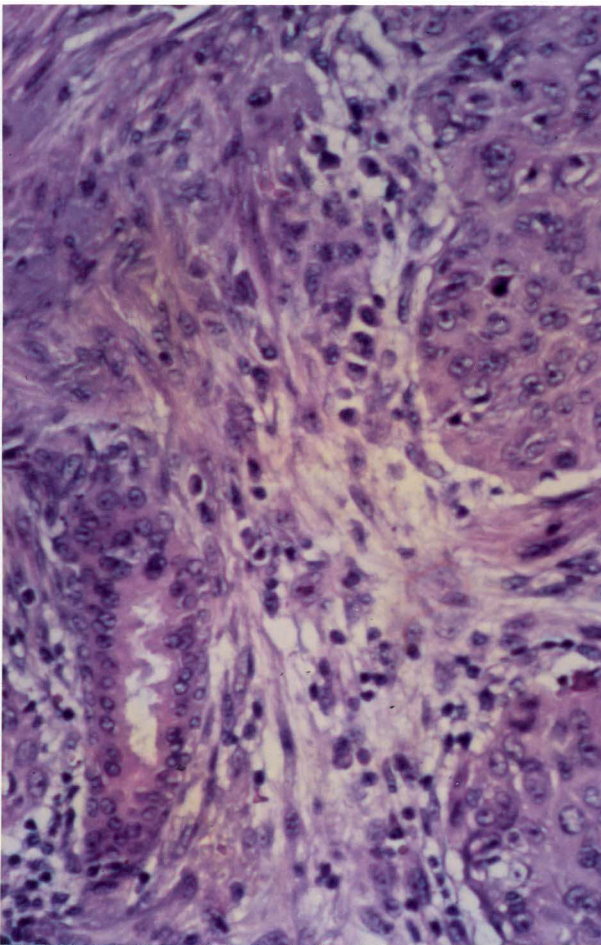
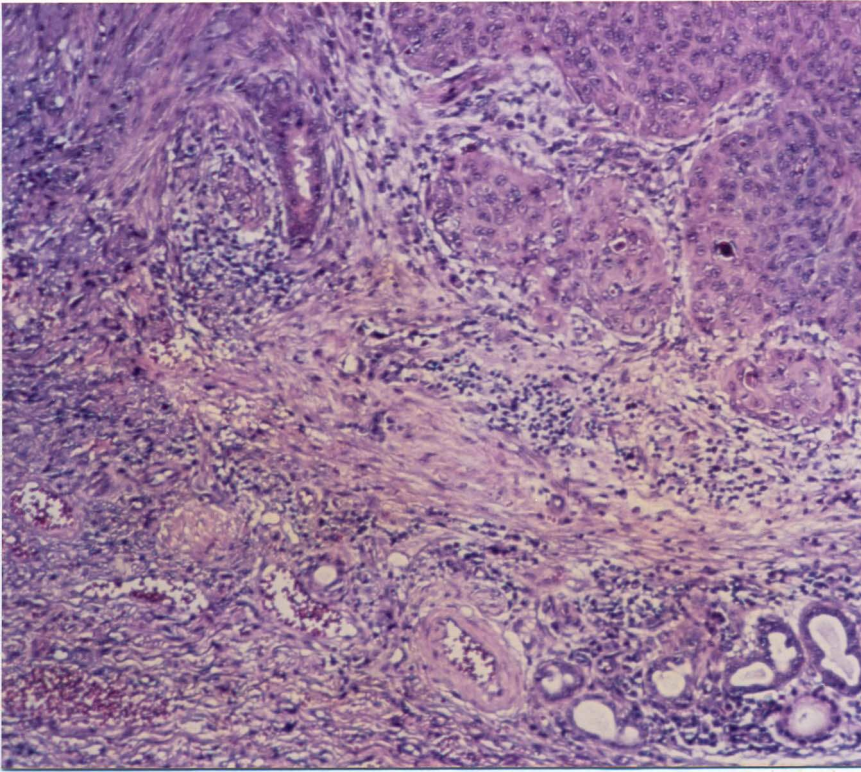


Figs. 85 Y 86: *Queratoacantoma*. Conductos ecrinos con dilatación, focos de hidradenitis intraductal e imágenes de fenocopia apocrina.

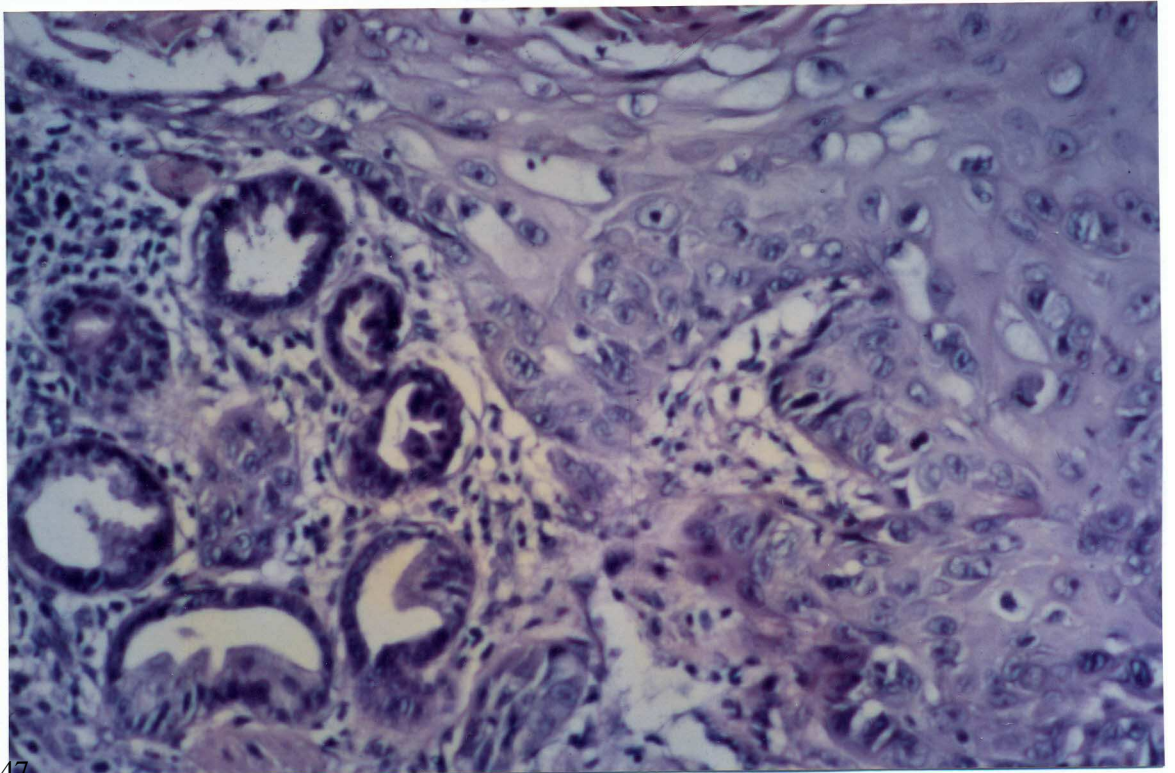
46.



Figs. 87, 88 Y 89: *Carcinoma espinocelular*. Conducto ecrino atrapado en la masa tumoral y con imágenes de pinzamiento del citoplasma apical de su epitelio luminal.

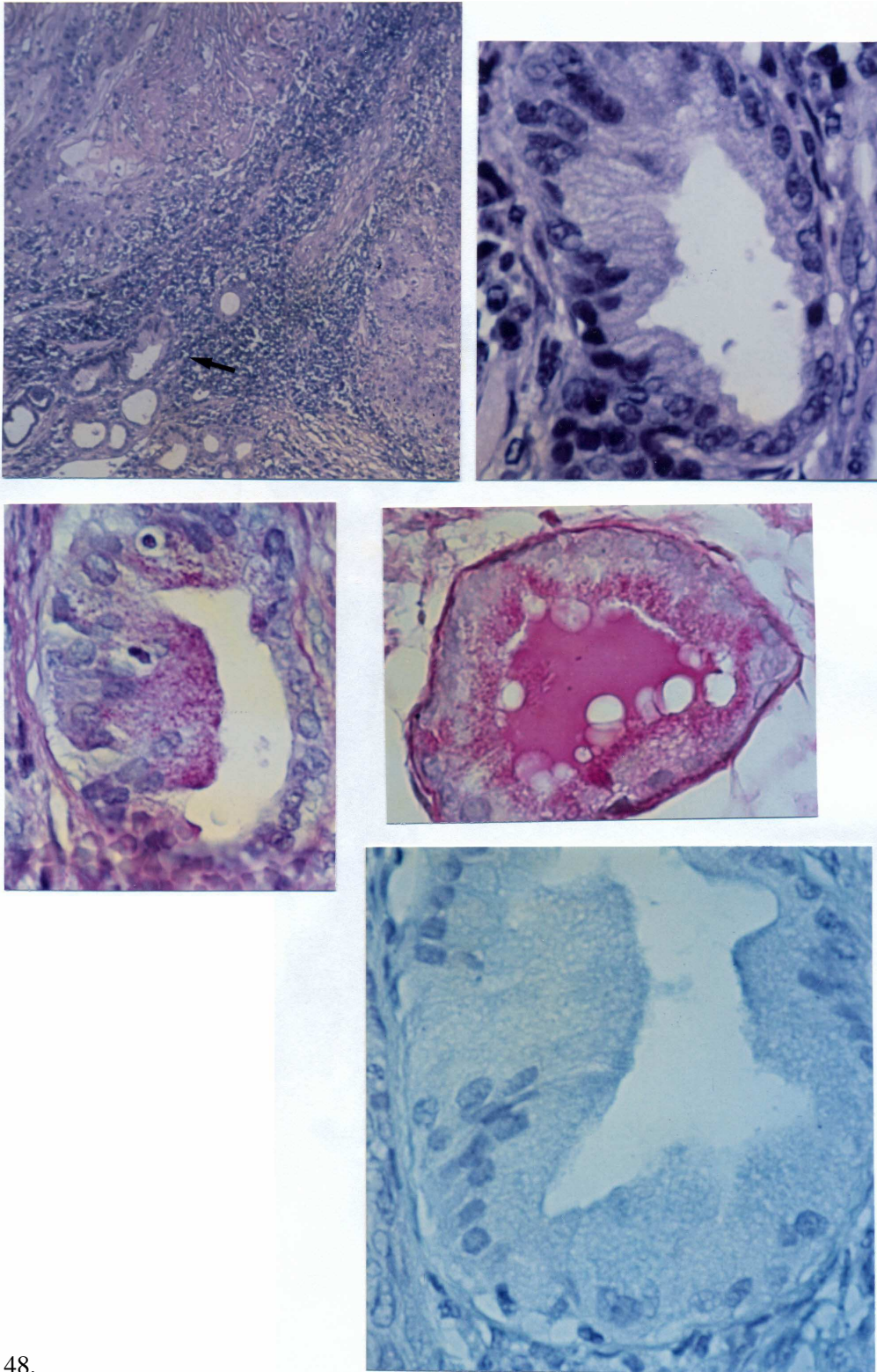


Figs. 90, 91 Y 92: *Carcinoma espinocelular*. Conducto ecrino ascendente en cuyo epitelio se advierten proyecciones citoplasmáticas apicales eosinófilas e irregulares.



47.

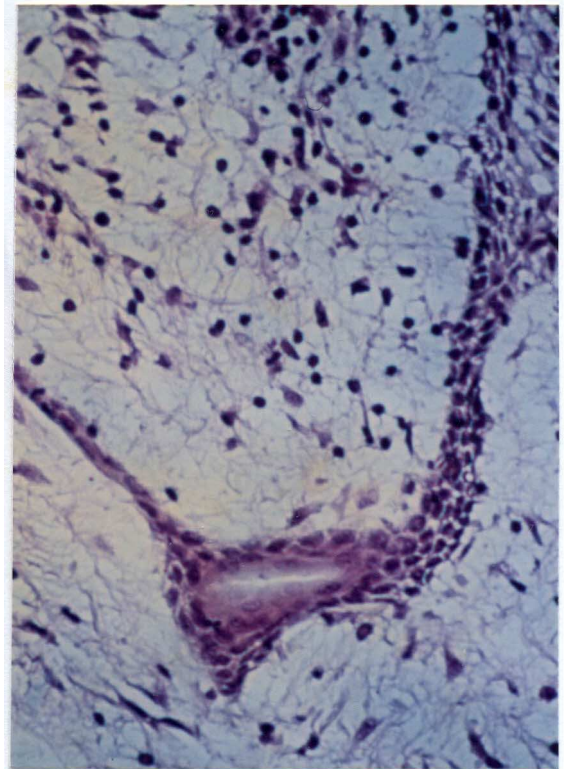
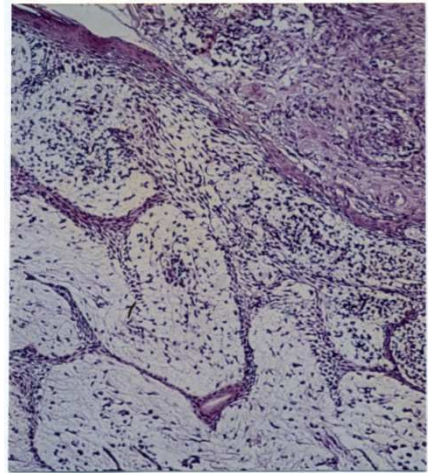
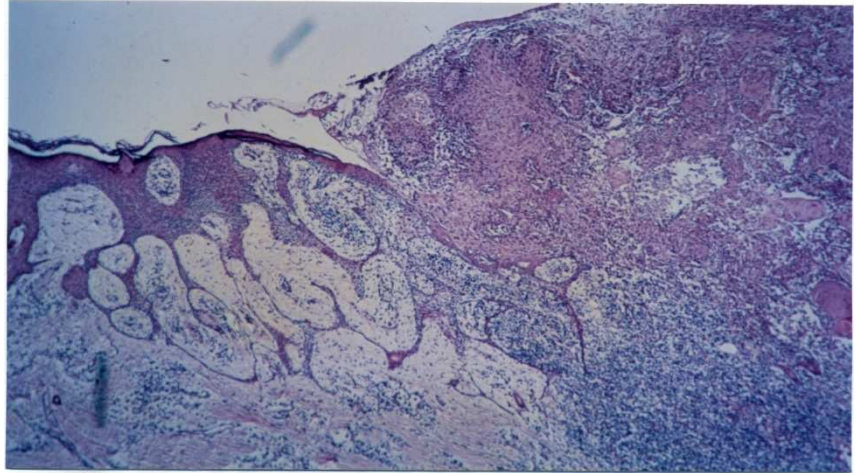
Fig. 93: *Carcinoma espinocelular*. Epitelio ecrino con abundante citoplasma apical que se asemeja al de células caliciformes columnares.



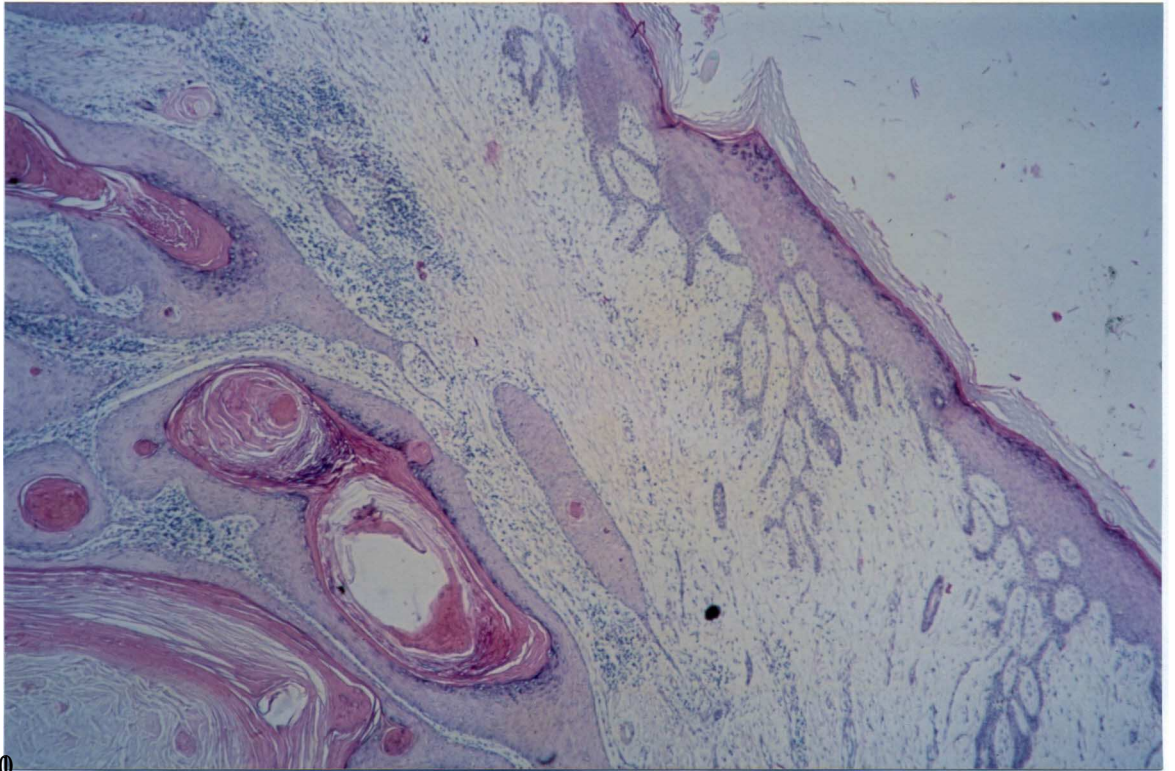
48.

Figs. 94 a 98: *Carcinoma espinocelular*. A (H-E): Epitelio ecrino periluminal con abundante citoplasma apical anofílico. C-D (PAS-diastasa): Positividad granular en el citoplasma apical. E (azul-alción): Negatividad del citoplasma para la tinción.

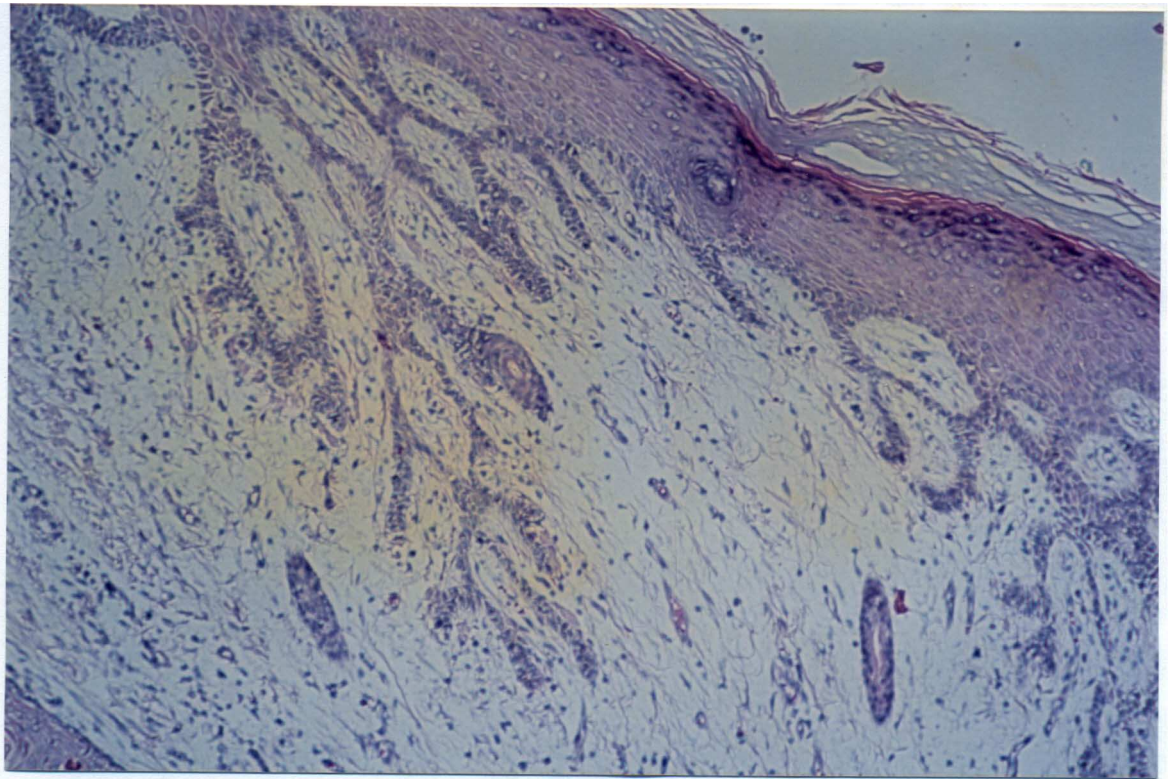
49.



Figs. 99, 100 y 101: *Carcinoma espinocelular*. Proliferación de cordones epiteliales anastomosados en un estroma fibro-mixoide bien vascularizado.



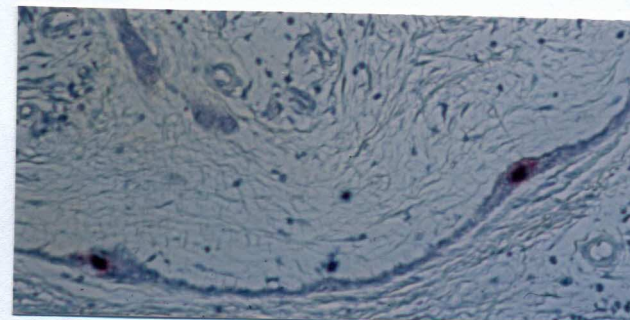
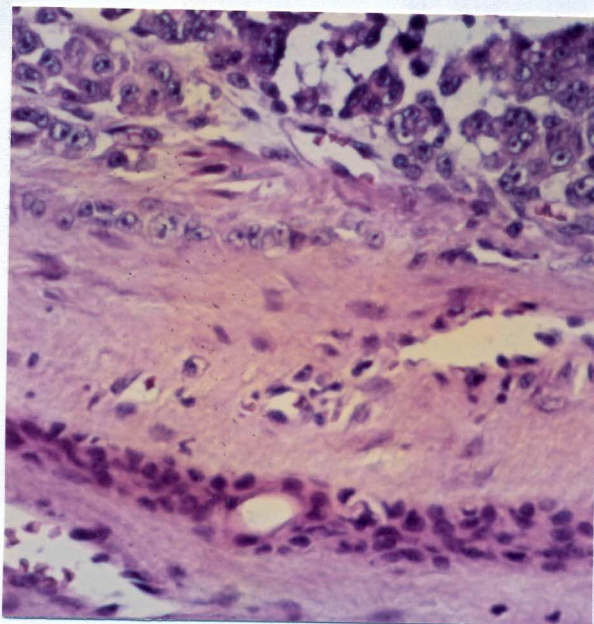
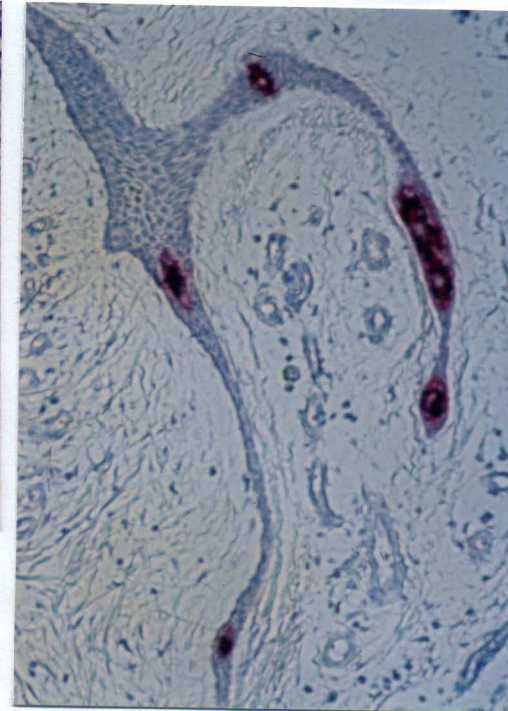
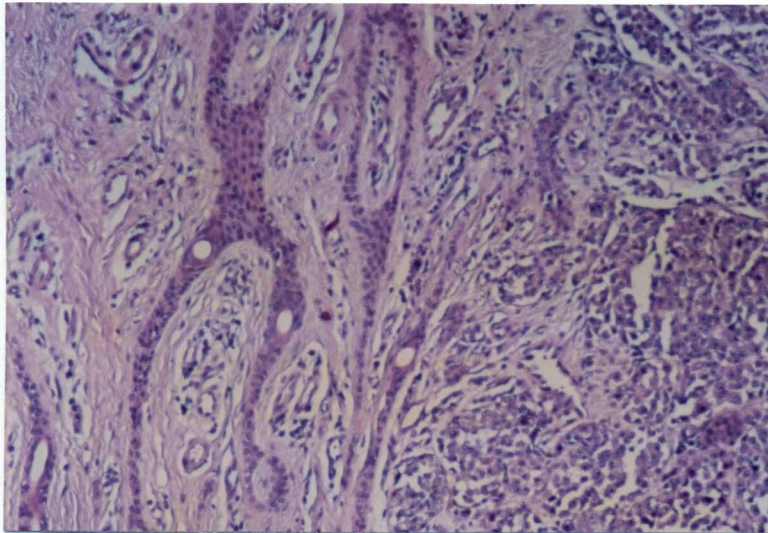
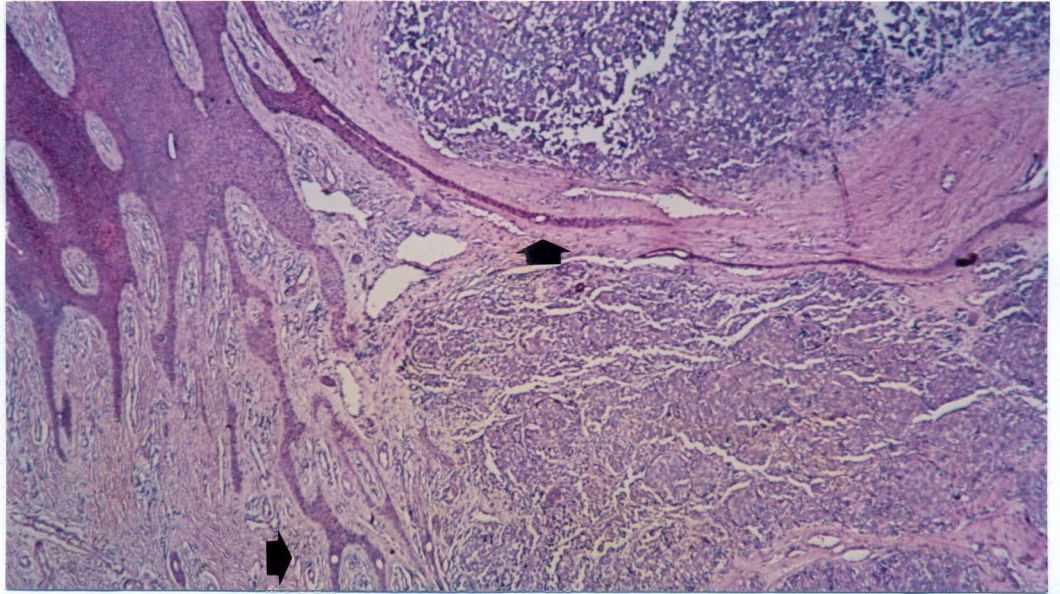
50.



Figs. 102 Y 103: *Queratoacantoma*. Estadio incipiente de hiperplasia acrosiringial peritumoral.

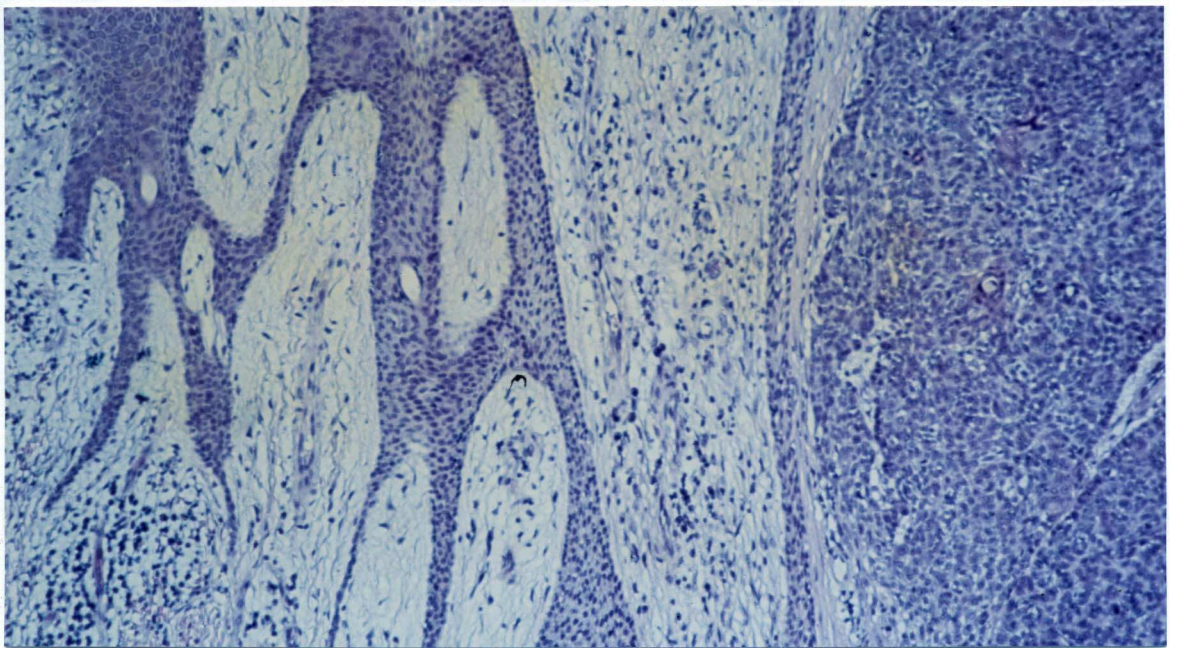
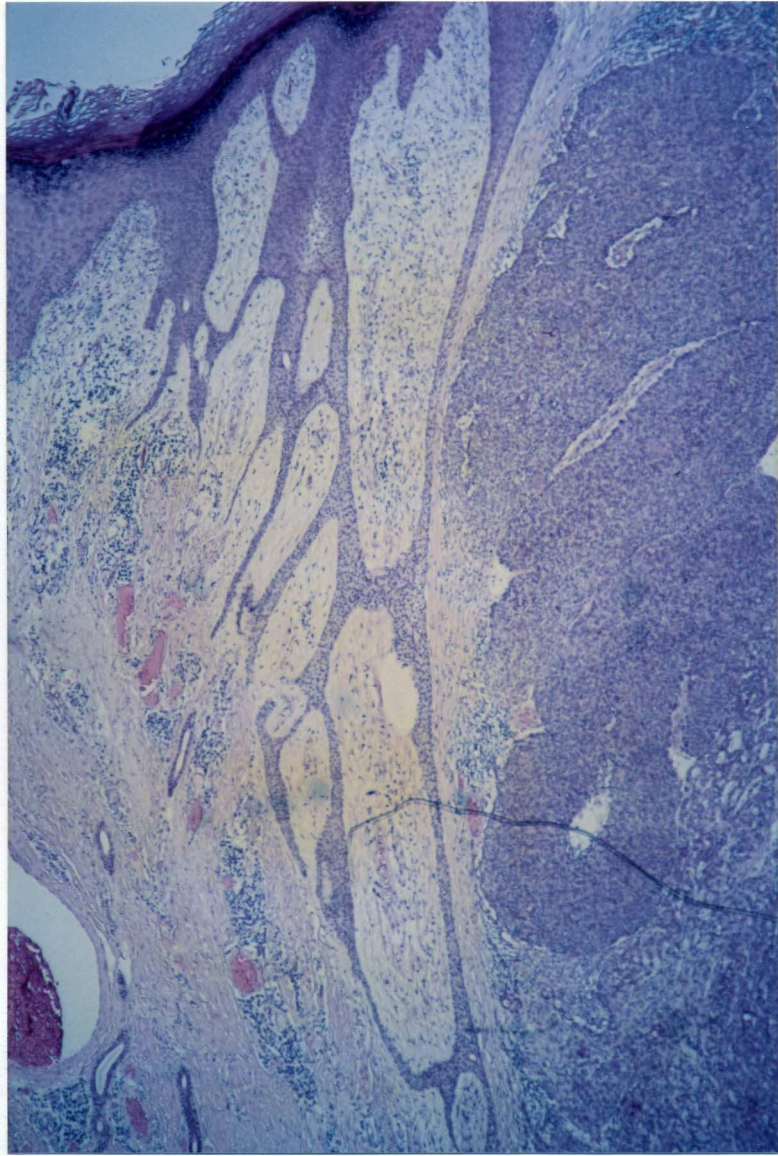
53.

Figs. 104 a 108: Melanoma. A (H-E): Hiperplasia acrosiringial muy desarrollada: los cordones epiteliales, con luces ductales en su interior, envuelven a los lóbulos de la

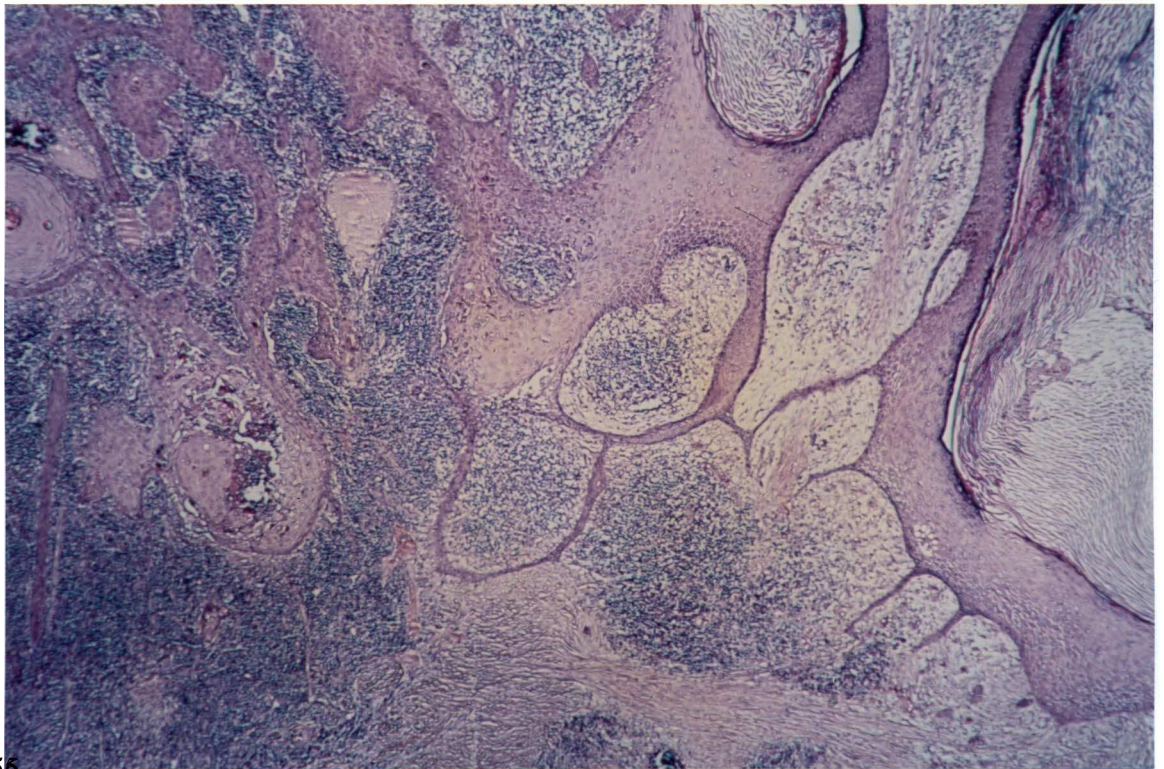


neoplasia. B (marcaje inmunohistoquímico para CEA): Los anticuerpos contra el antígeno CEA se fijan a las luces reconocibles en los cordones epiteliales.

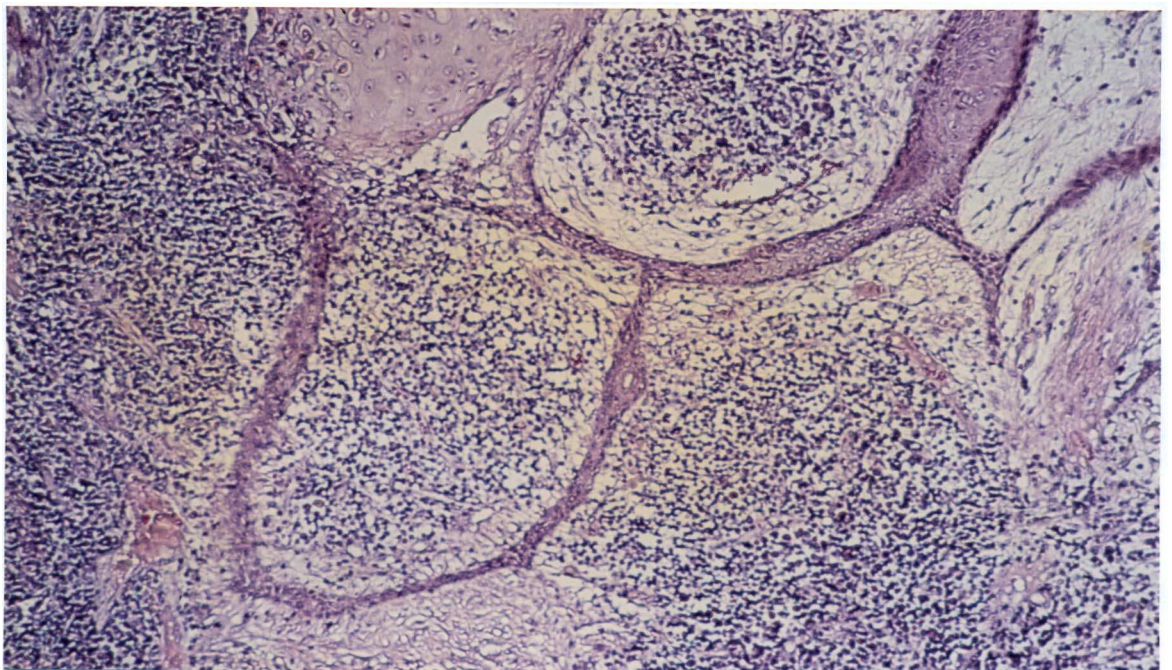
54.



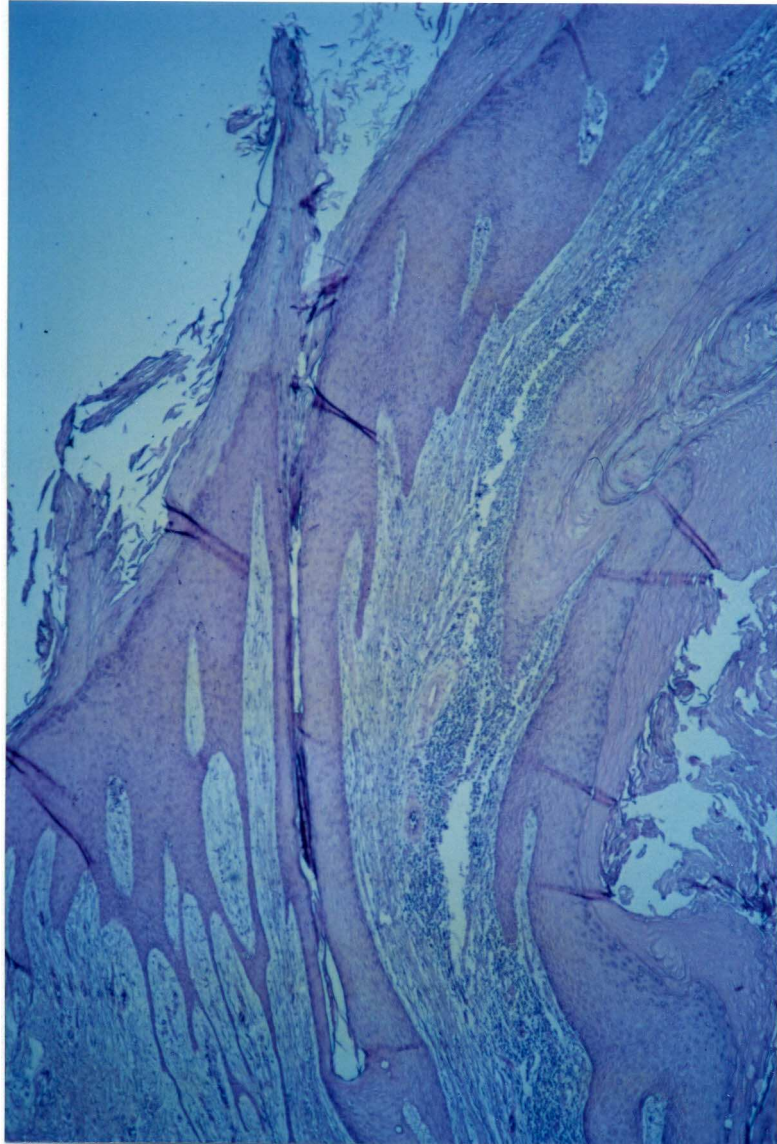
Figs. 109 Y 110: *Epitelioma basocelular*. Hiperplasia acrosiringial peritumoral.



56.



Figs. 111 Y 112: *Carcinoma espinocelular*. Hiperplasia acrosiringial peritumoral.



Figs. 113: *Queratoacantoma*. Periféricamente a la tumoración coexiste la acantosis anexial del collarate peritumoral (adyacente al tumor) y la proliferación reticulada de la hiperplasia acrosiringial (más periférica).

57.

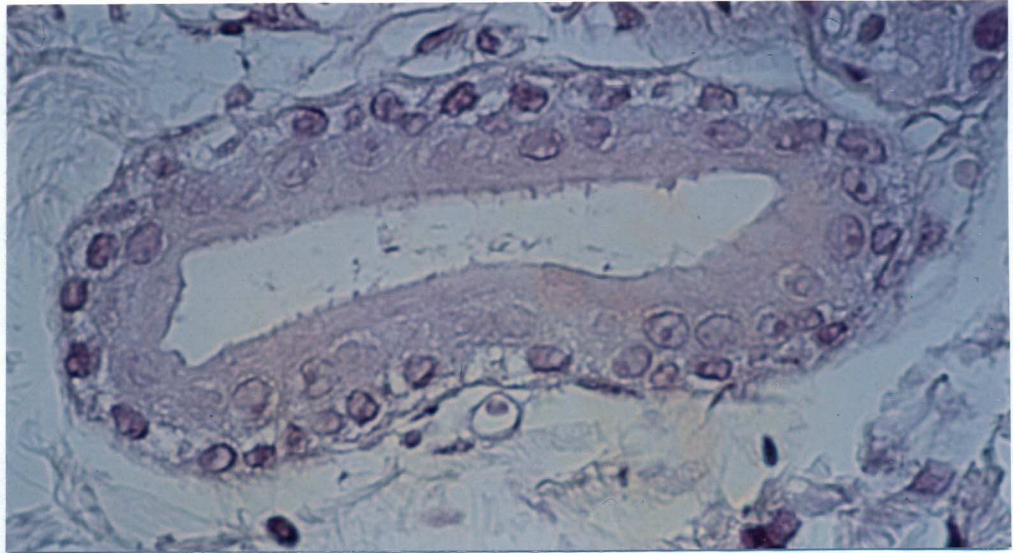
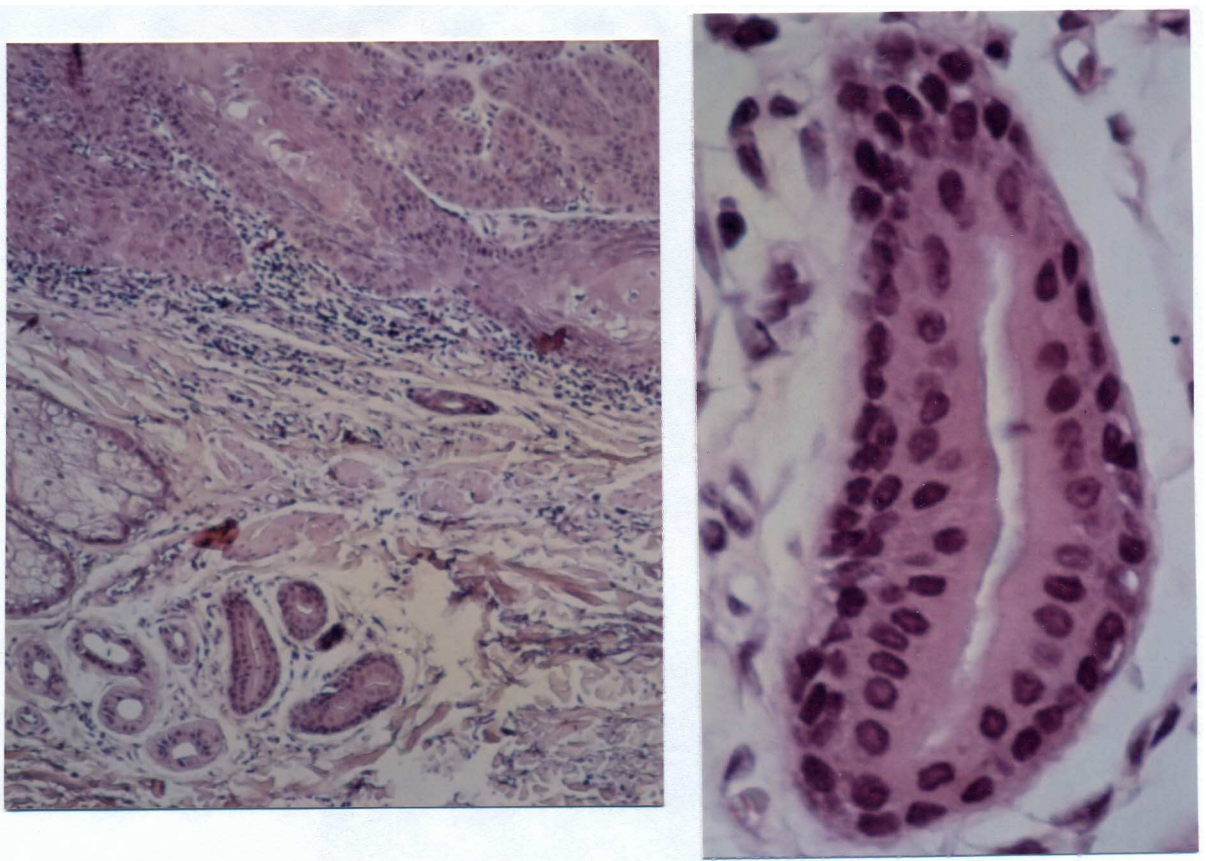
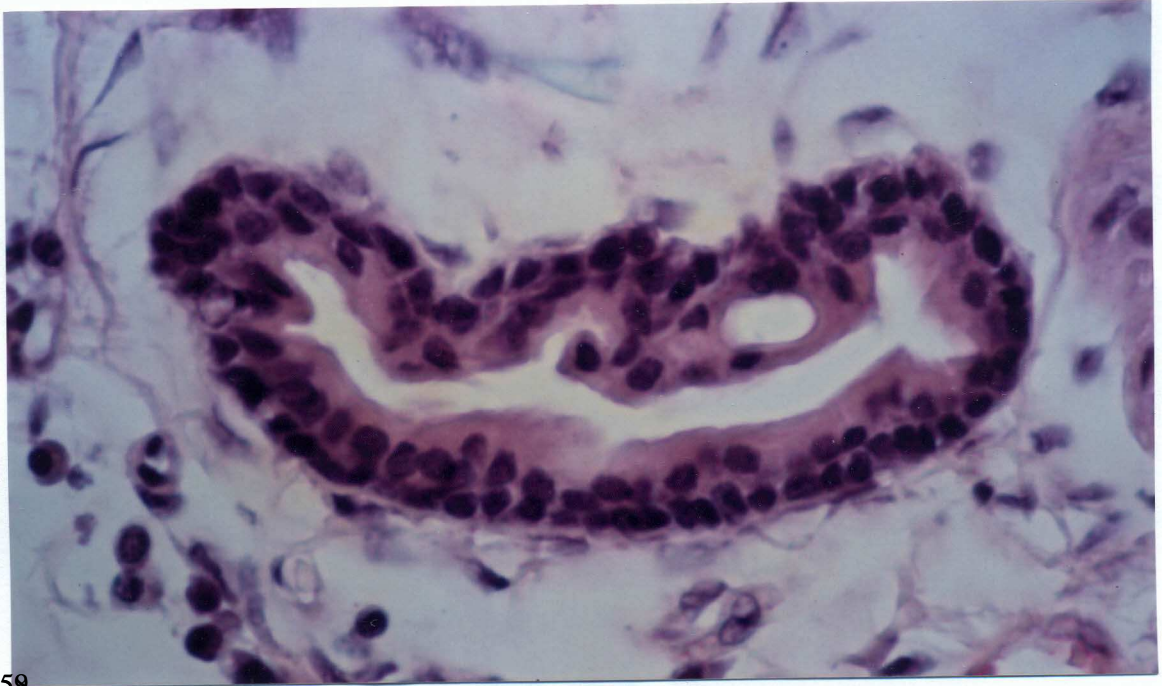


Fig. 114: *Epitelioma basocelular*. Gran engrosamiento regular de la cutícula en el dueto espiralado inicial.



Figs. 115 Y 116: *Carcinoma espinocelular*. Moderado engrosamiento de la cutícula en el dueto espiralado inicial.



58.

Fig. 117: *Carcinoma espinocelular*. Hipertrofia cuticular, hiperplasia epitelial y pseudoestratificación celular.

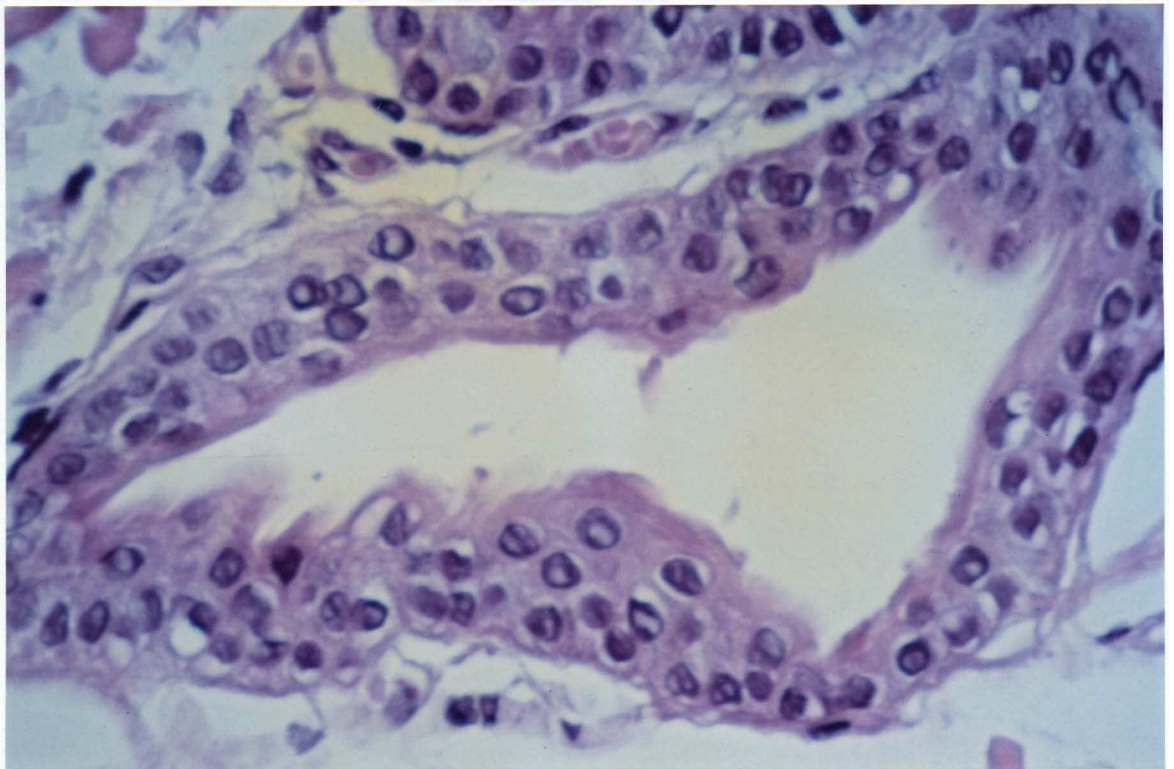
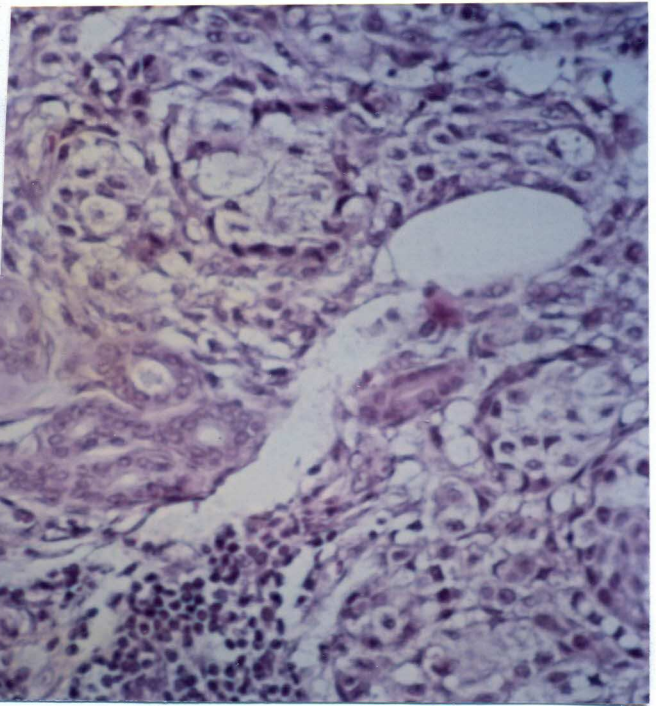
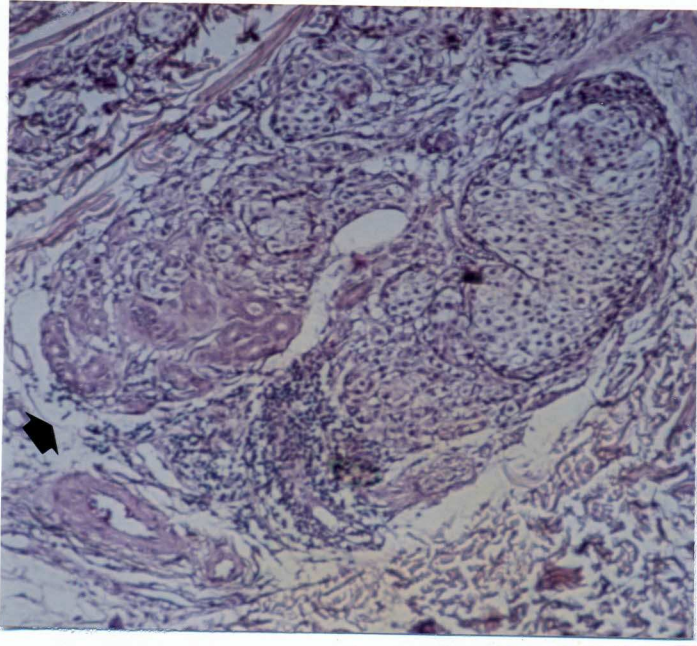


Fig. 118: *Queratoacantoma*. Pseudoestratificación epitelial e hipertrofia irregular de la cutícula.



60.

Figs. 119 Y 120: *Melanoma*. Los nidos más distantes de un melanoma de células claras balonizadas aparecen rodeando a las estructuras glandulares ecrinas.

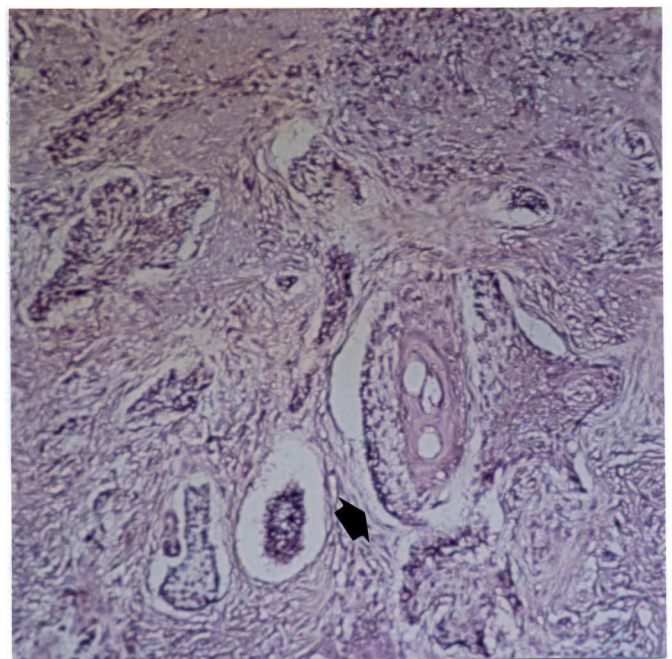
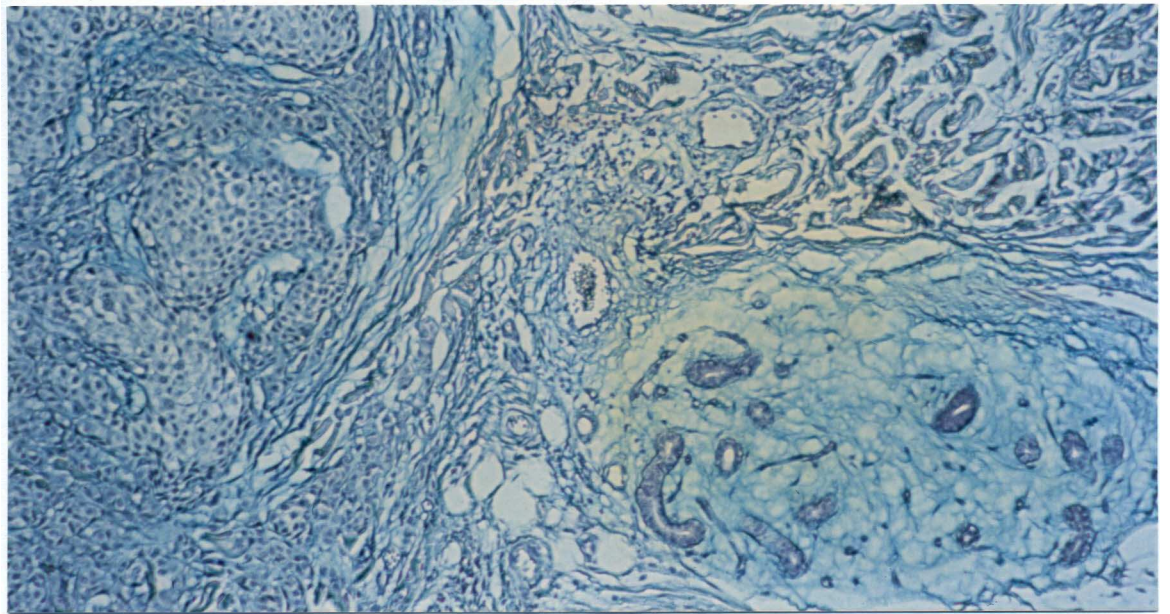
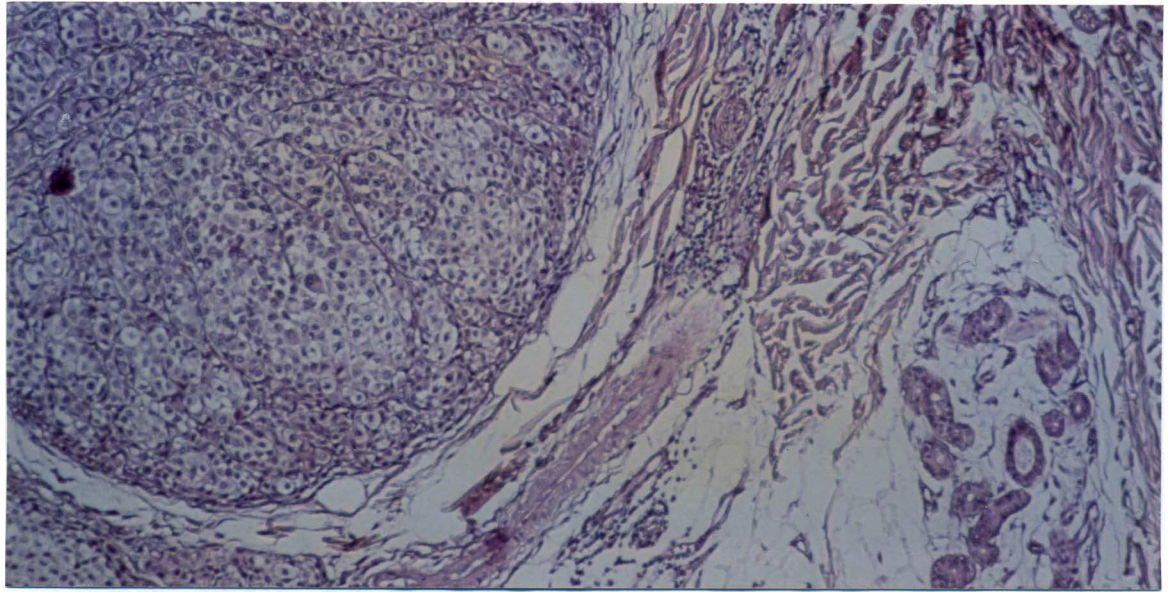
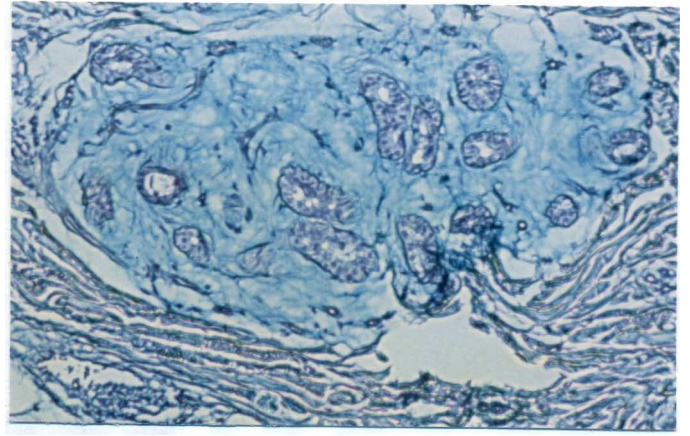
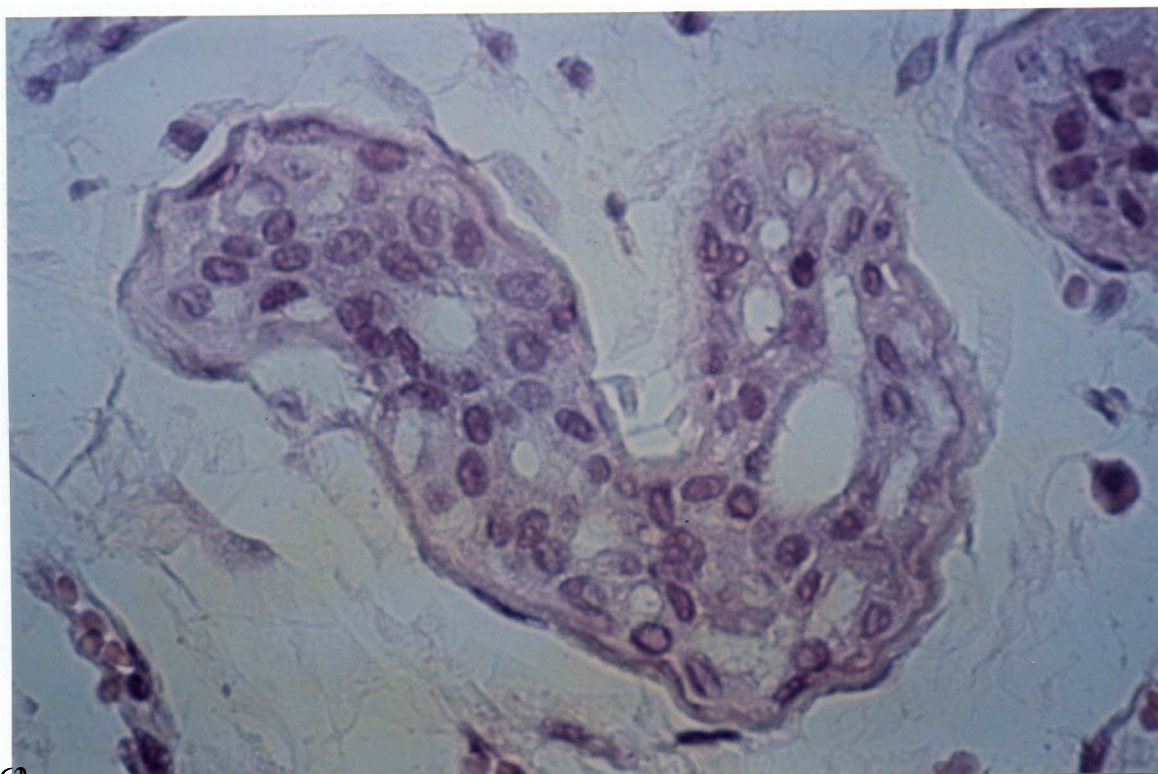


Fig. 121: *Epitelioma basocelular*. El trayecto de progresión de la neoplasia resulta facilitado por la estructura anexial central, que aparece rodeada pero no infiltrada por los cordones basaloides (imagen de "abrazo en guante de *beisball*").

Fig. 122: *Queratoacantoma* (azul alción). En el ovillo ecrico subyacente se aprecia una exageración de manto mucinoso fisiológico.



Figs. 123 Y 124: *Melanoma* (H-E y azul alción). Incremento de la mucina en el estroma periglandular y el estroma adyacente al frente de progresión tumoral.



61.

Fig. 125: *Carcinoma espinocelular pseudoglandular*. Dilatación discreta de los canaliculos intercelulares.

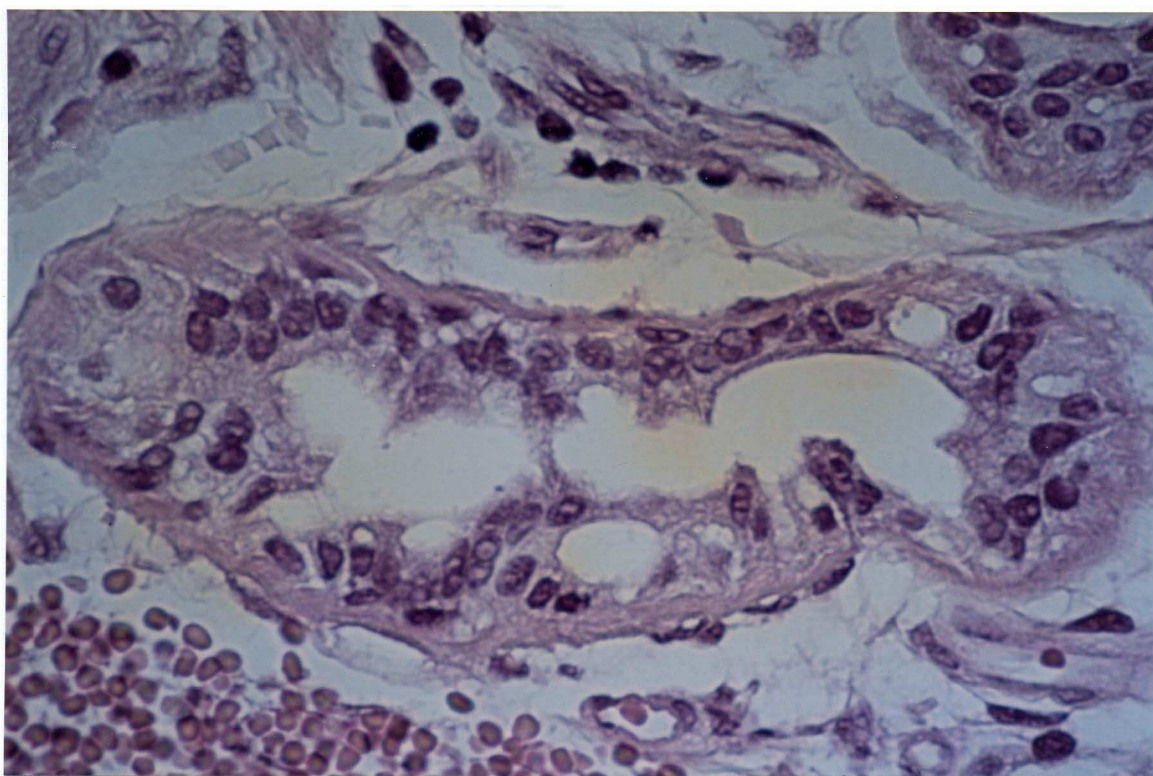
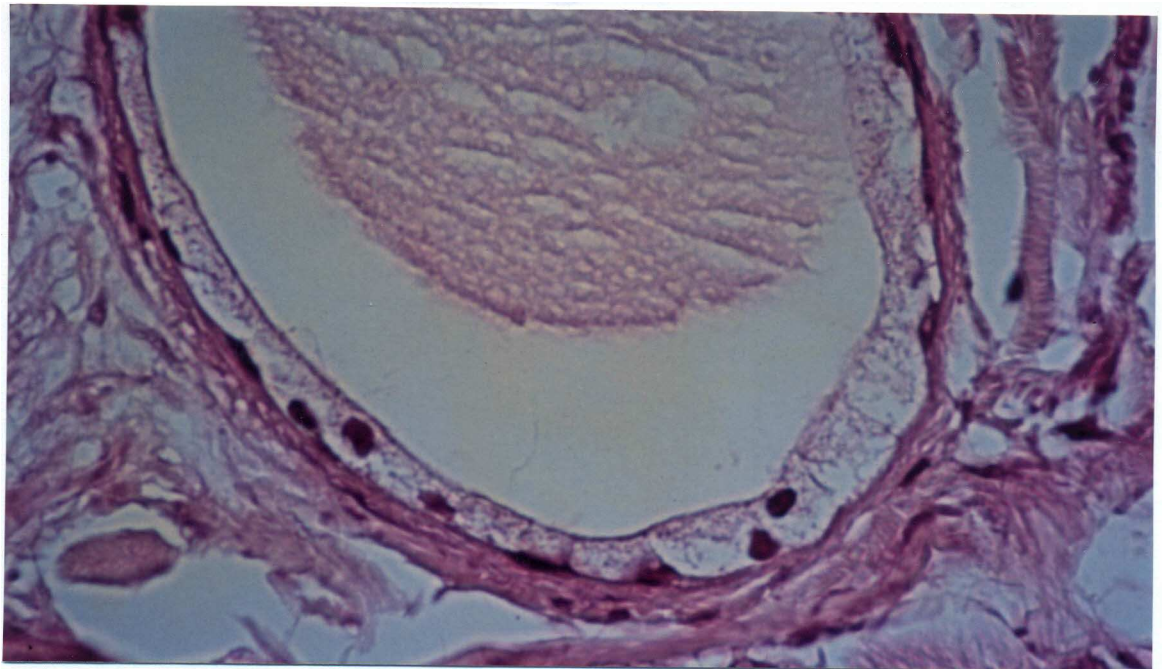
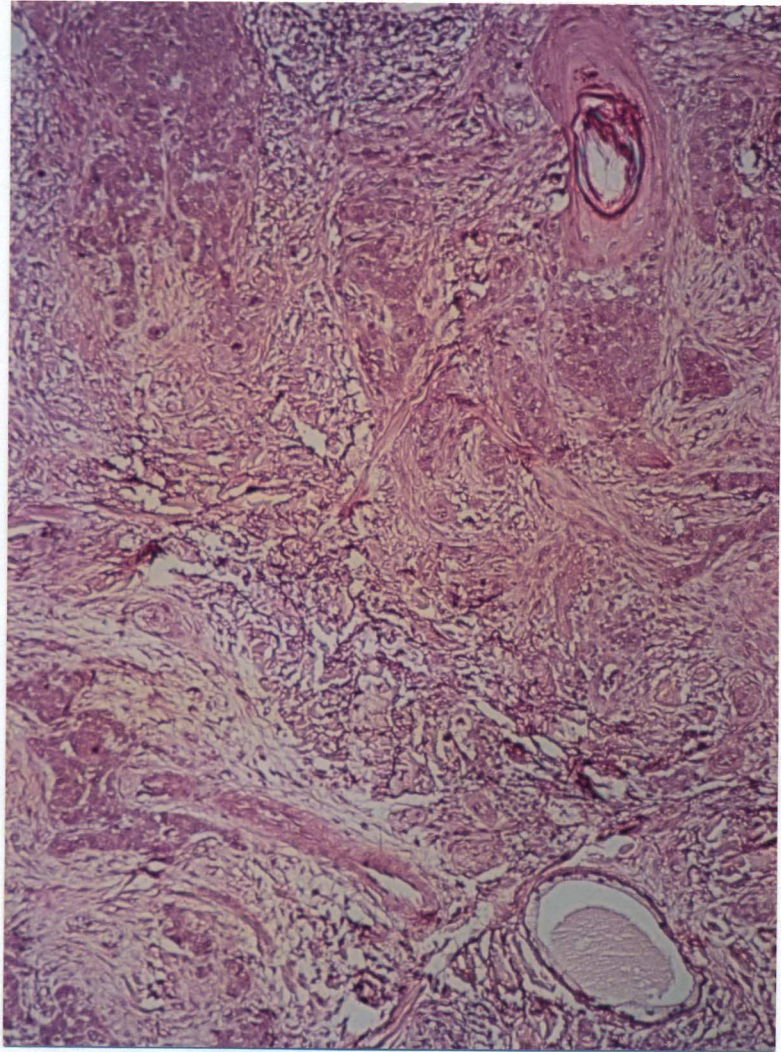
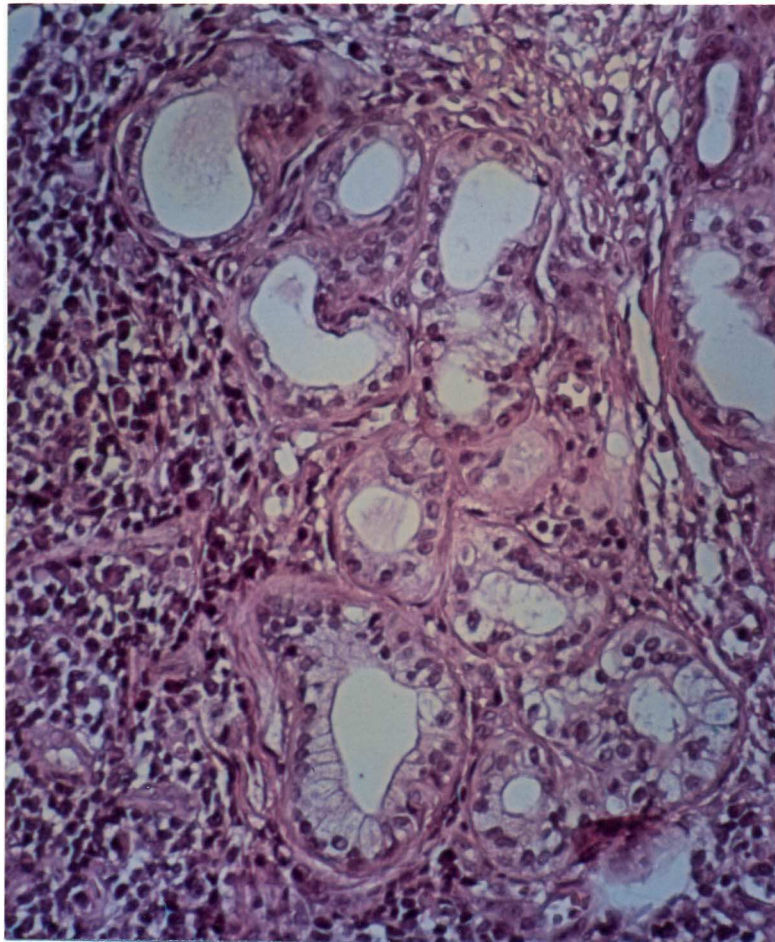
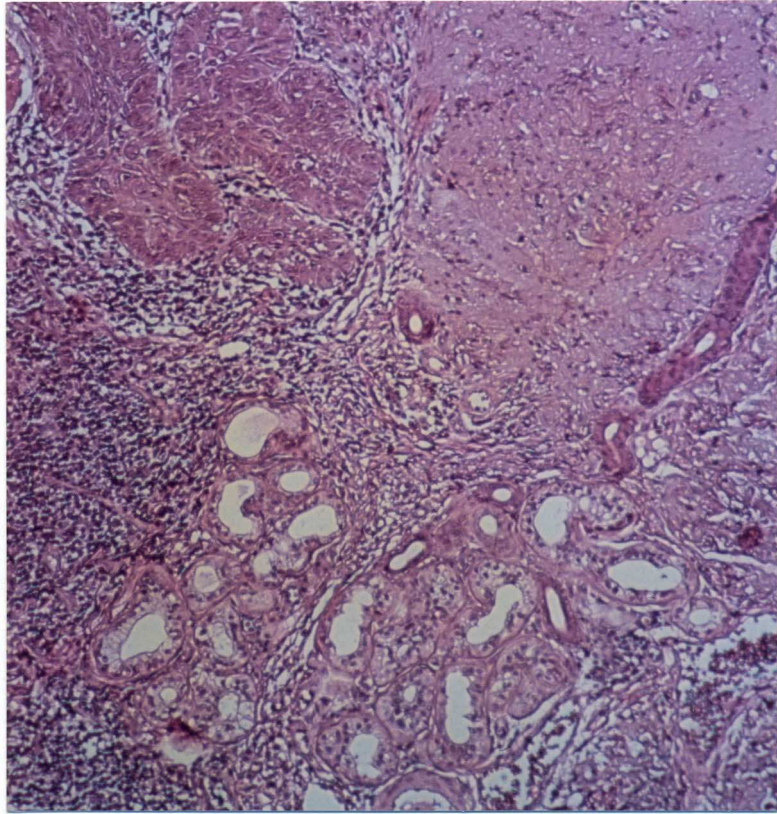


Fig. 126: *Carcinoma espinocelular*. Dilatación marcada de los canaliculos intercelulares.

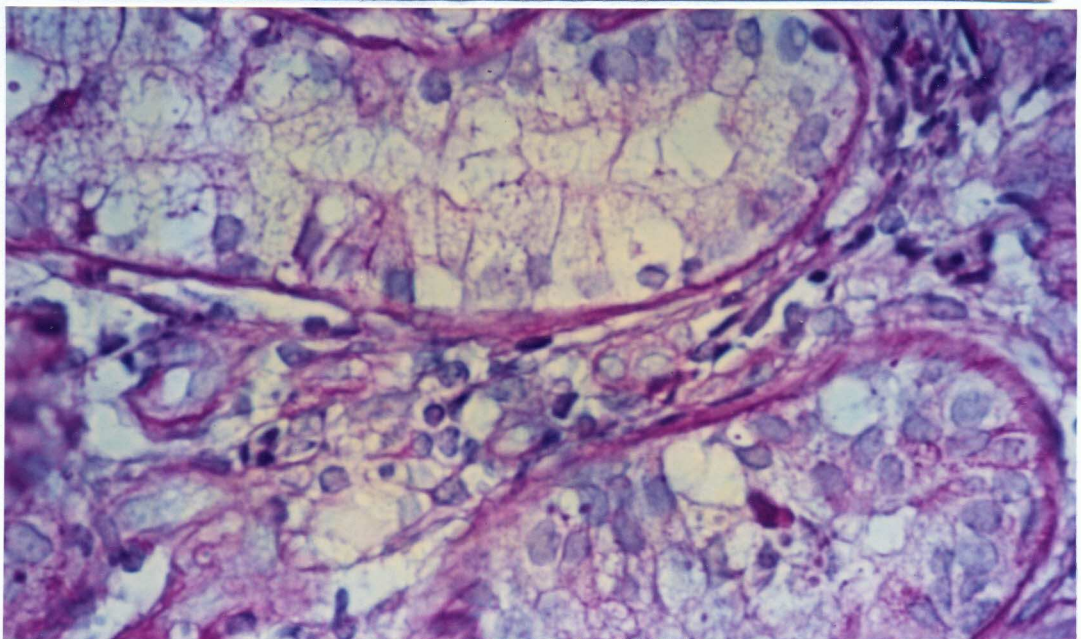
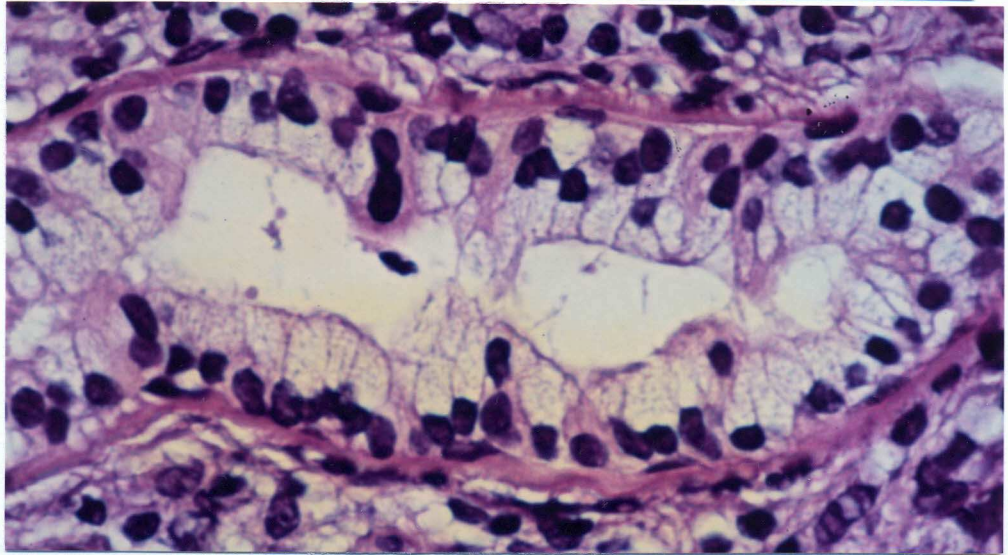
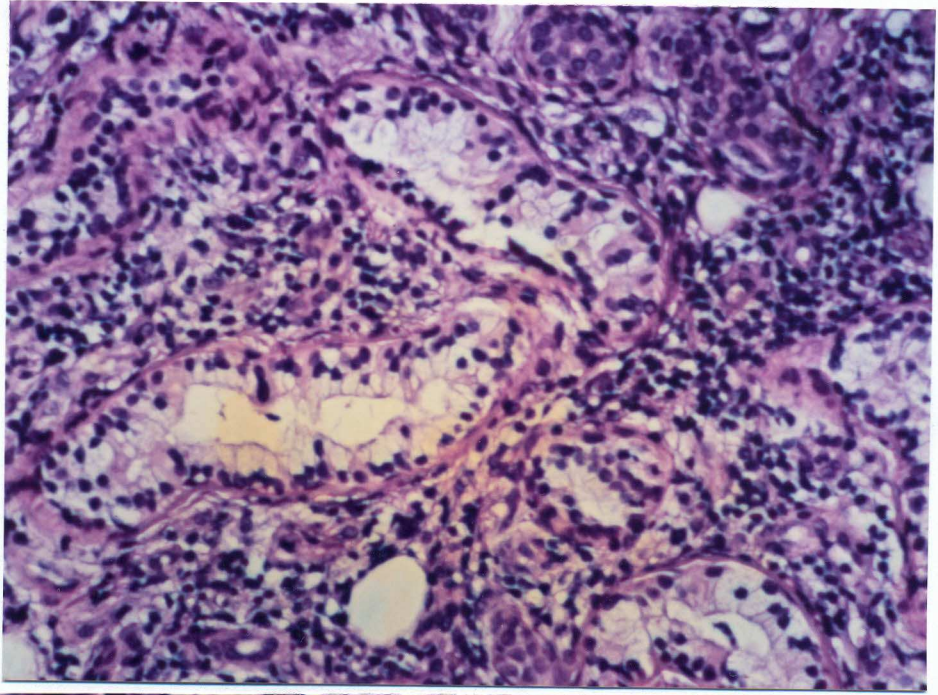
63.



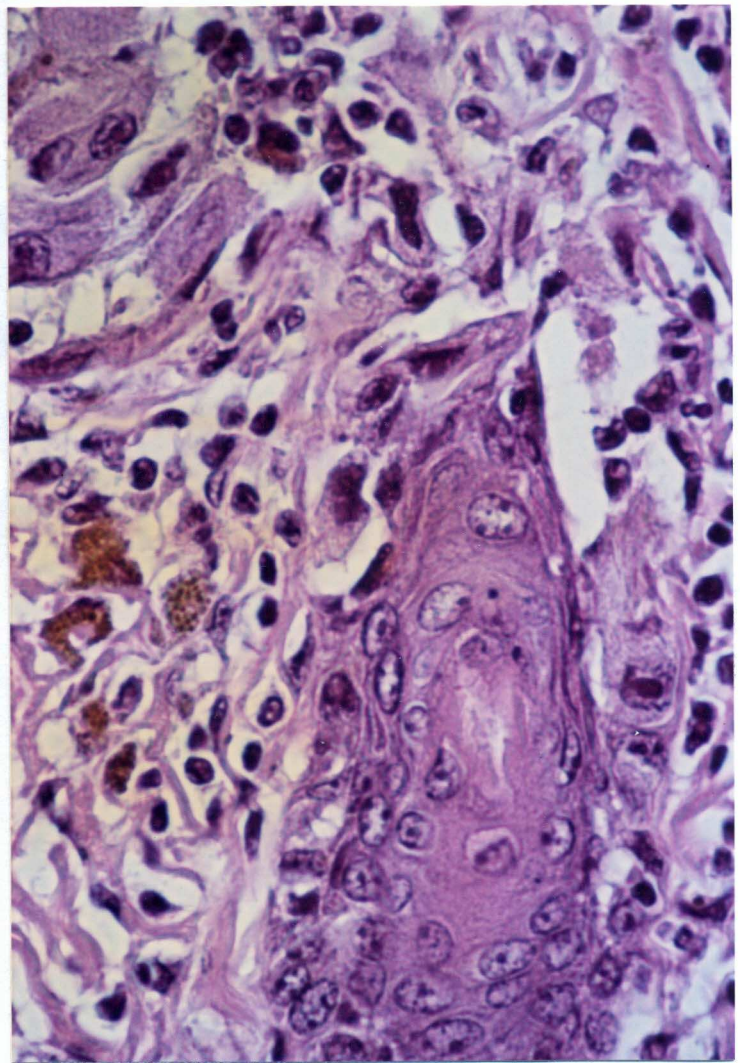
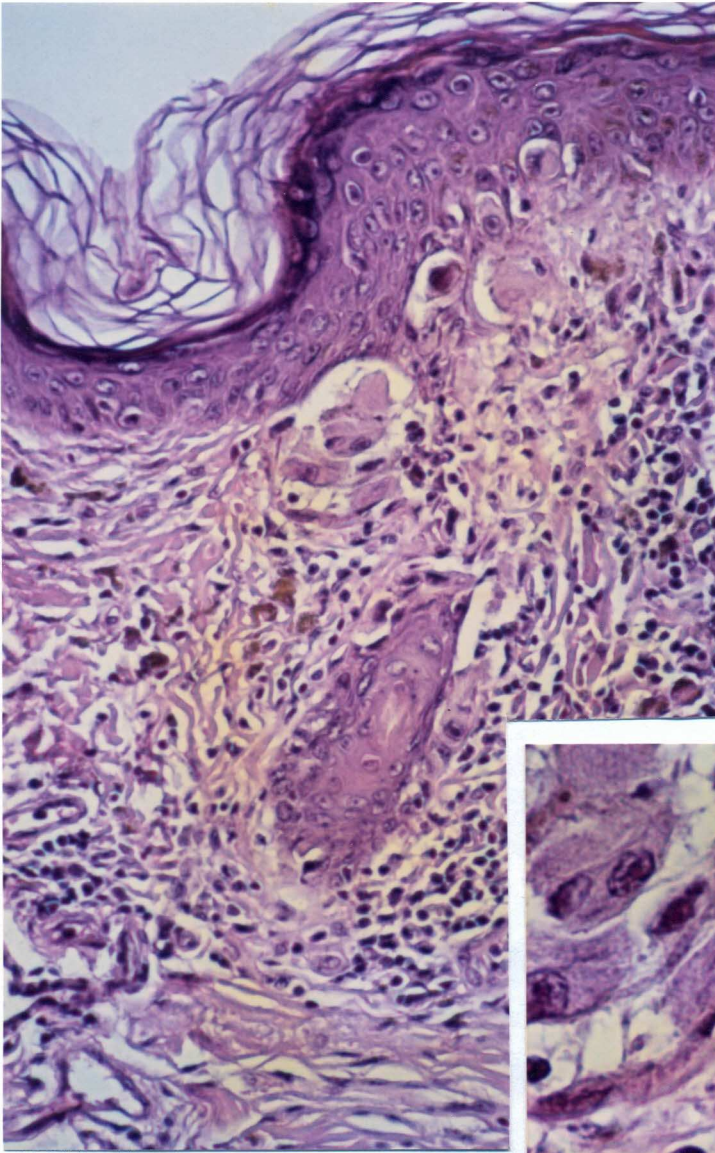
Figs. 127 Y 128: *Epitelioma basocelular*. Conducto ecrino dilatado y tapizado por células claras reticuladas. A su alrededor no se advierten células inflamatorias.



Figs. 129 Y 130: *Carcinoma espinocelular*. Ovillo secretor ecrino con células claras reticuladas. A su alrededor, intensa inflamación crónica.



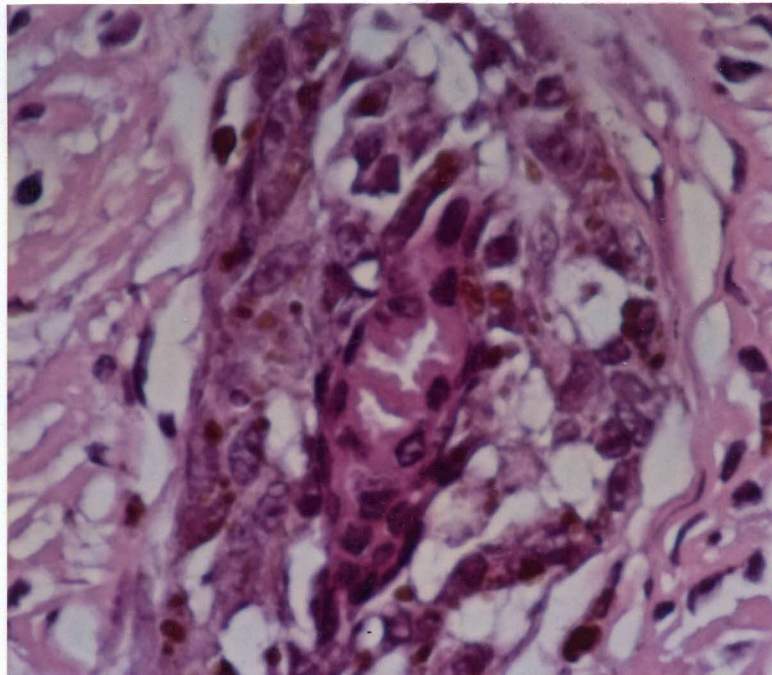
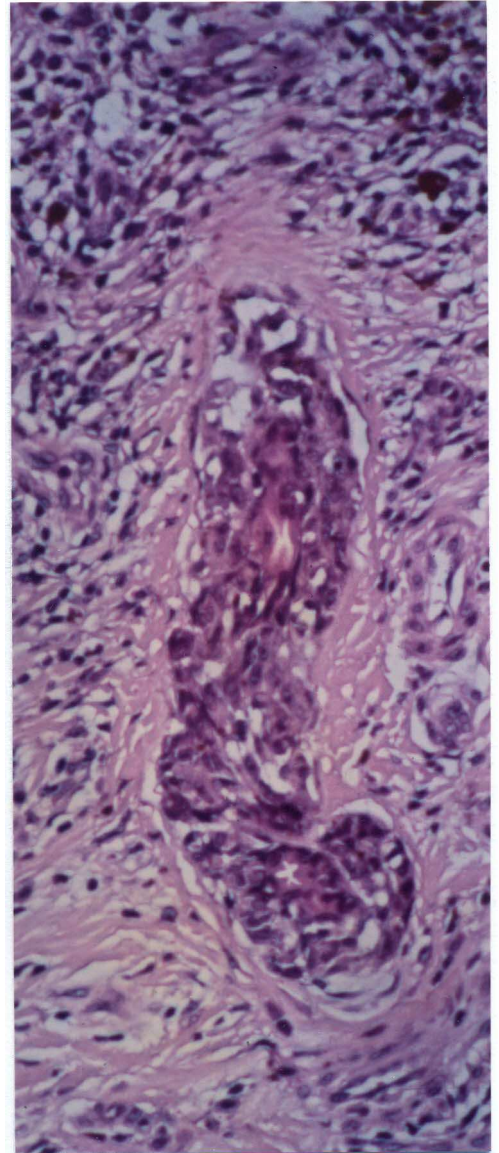
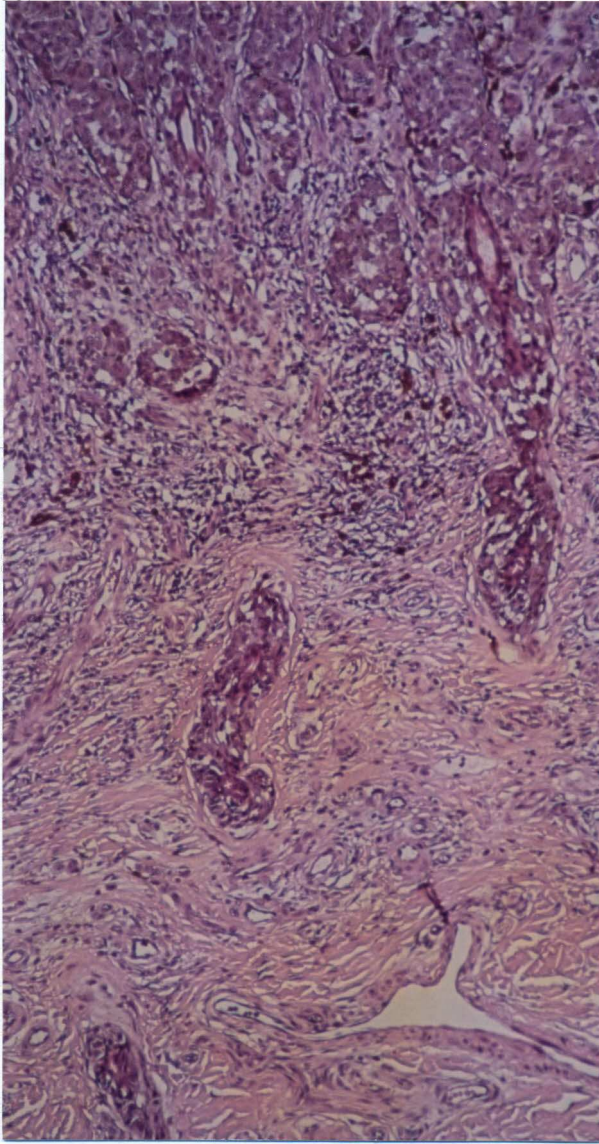
Figs. 131 Y 132: *Queratoacantoma* (H-E y PAS). Ovillo secretor ecrino con células de citoplasma claro reticulado. Intensa inflamación crónica circundante. El citoplasma claro no toma la tinción de PAS.



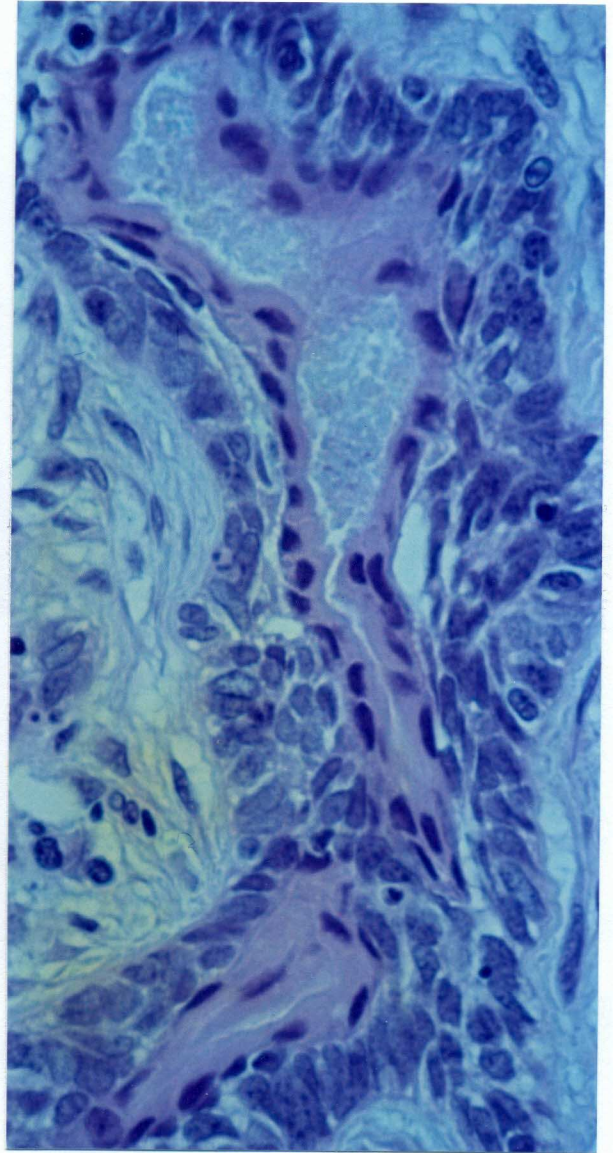
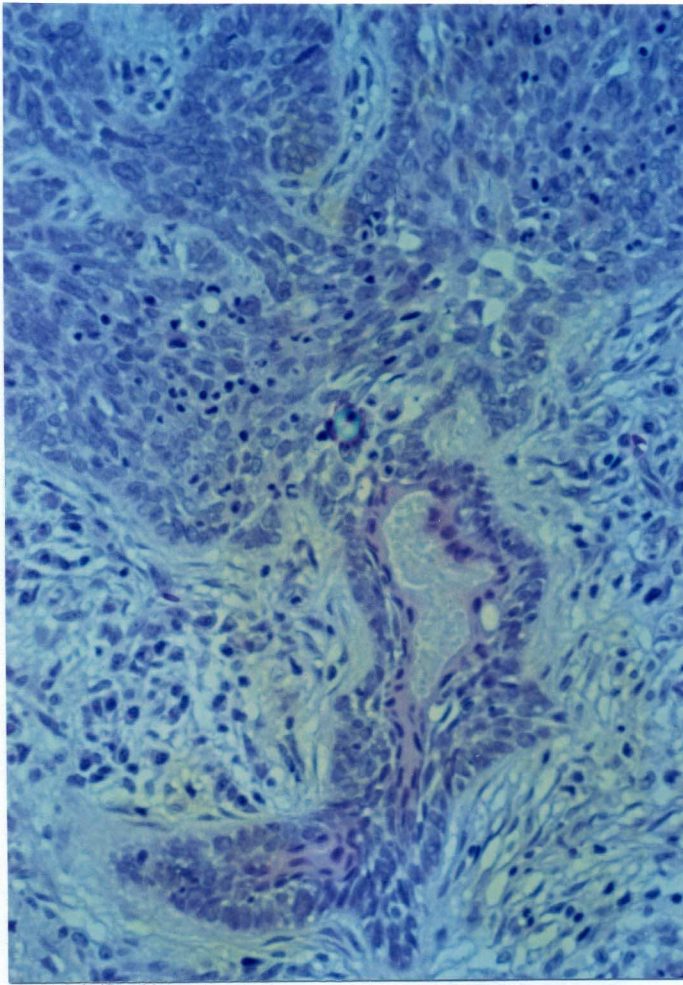
64.

Figs. 134 Y 135: *Melanoma*. Los melanocitos epitelioides atípicos invaden la capa más periférica de un conducto ecрино.

68:



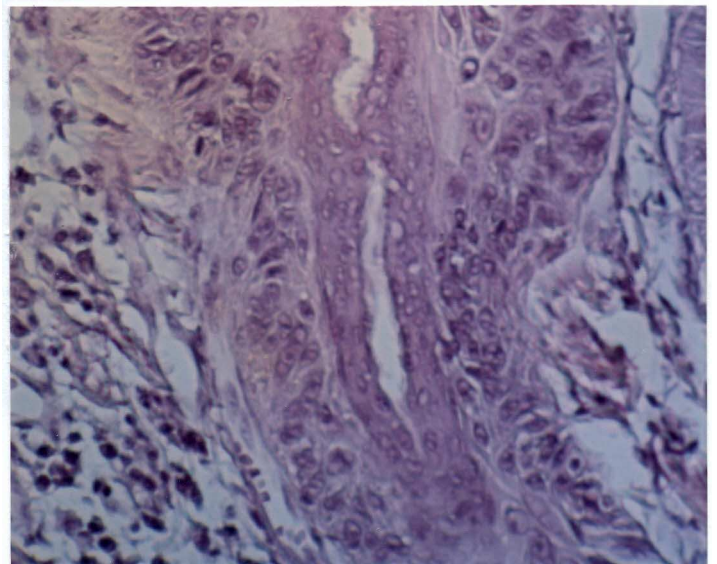
Figs. 136, 137 Y 138: *Melanoma*. La neoplasia progresa en profundidad, más allá del límite inferior de su crecimiento expansivo, a través de la infiltración del epitelio de varios conductos ecrinós. El estroma en torno a los conductos afectados aparece inalterado.

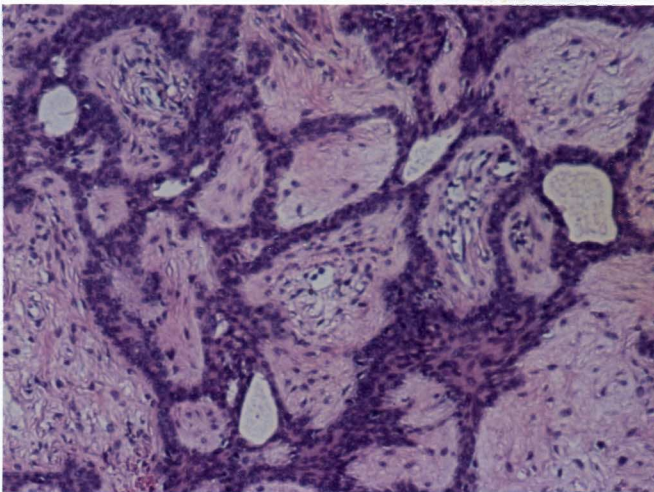
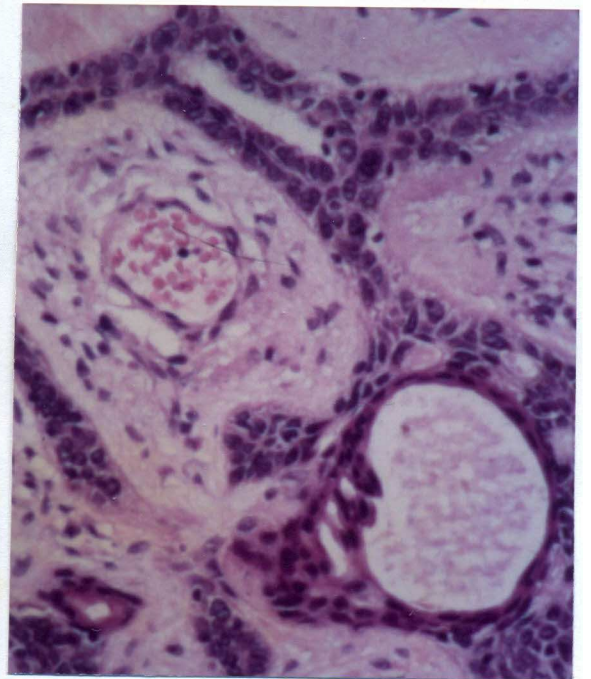
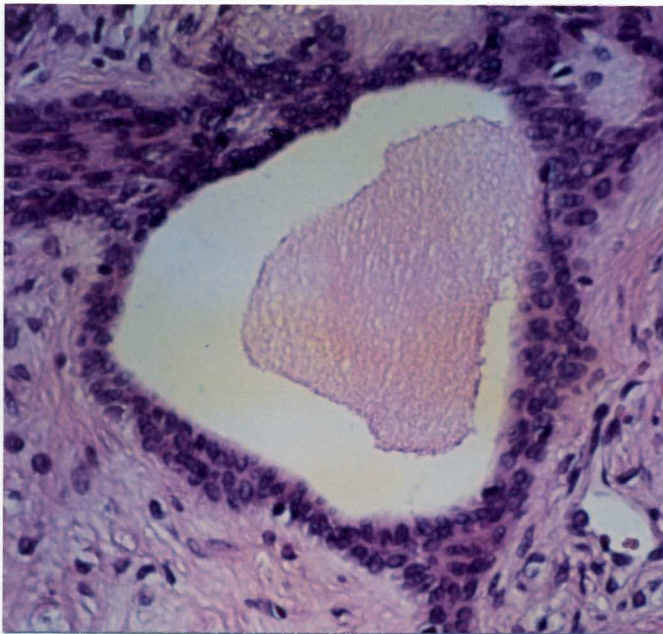
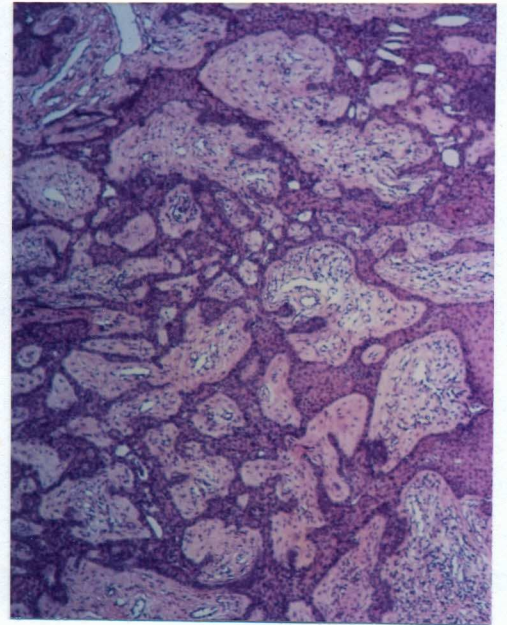
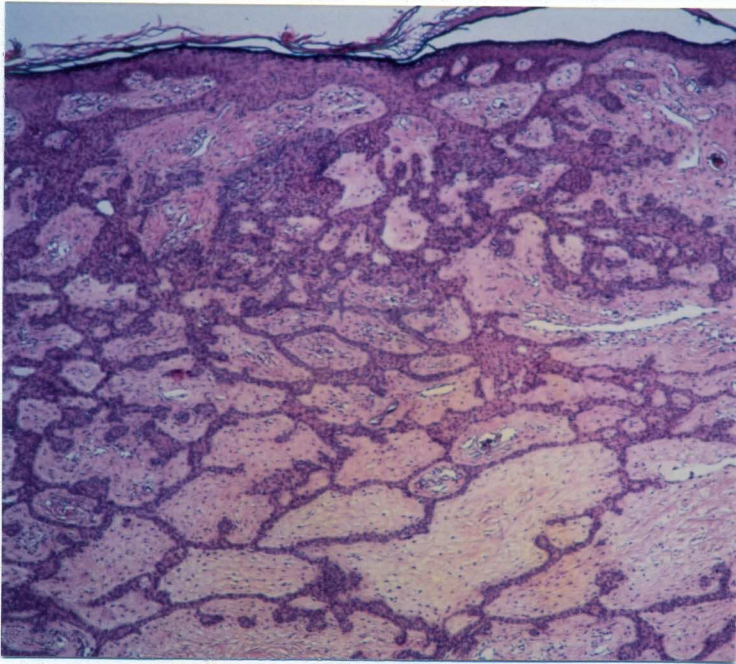


67.

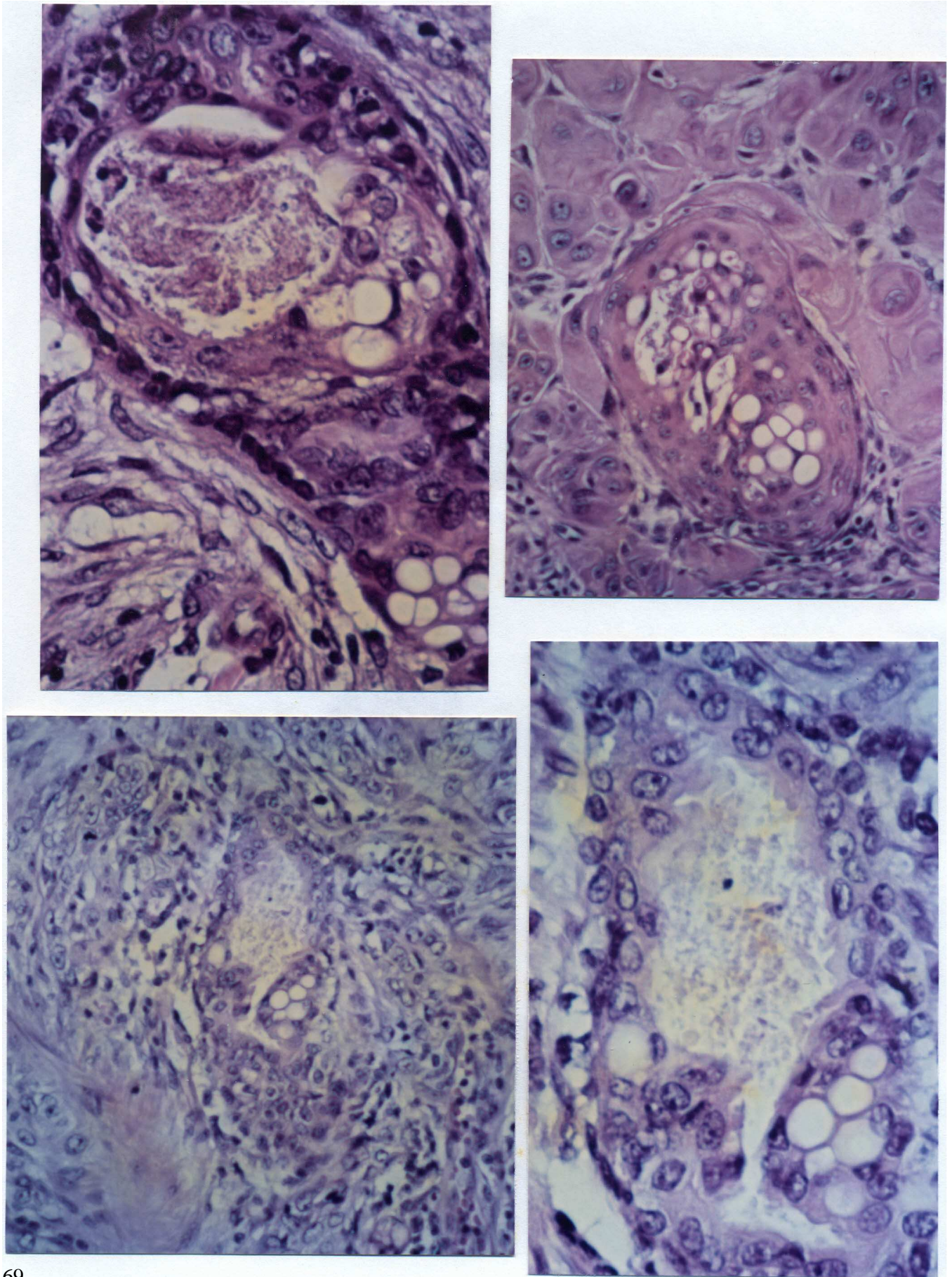
Figs. 139 Y 140: *Epitelioma basocelular*. Los cordones basaloides infiltran y reemplazan la capa epitelial externa del conducto ecrino subyacente. Estroma circundante indemne.

Fig. 141: *Carcinoma espinocelular*. Engrosamiento de la pared ductal debido a la infiltración tumoral del epitelio ductal periférico.



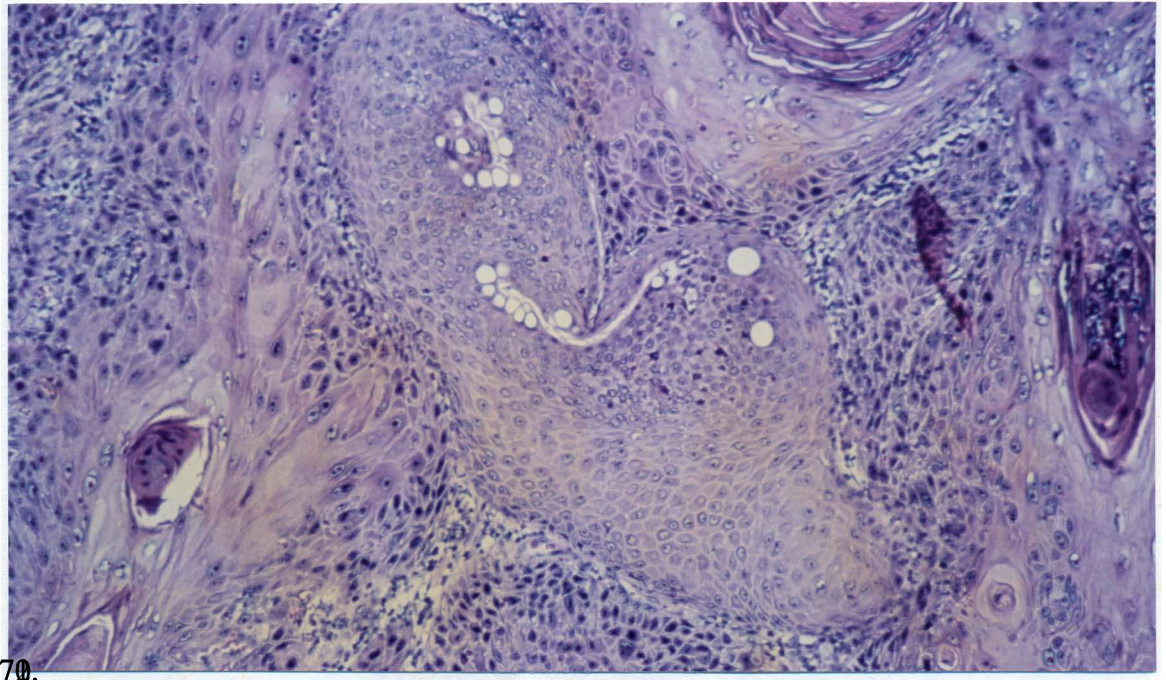


Figs. 142 a 146: *Tumor jibroepitelial de Pinkus*. Proliferación de cordones epiteliales basaloides anastomosados, en los cuales se aprecian cavidades de aspecto luminal, algunas con restos de secreción eosinofílica (Fig. 144). En otros sectores, se advierten restos intratumorales de epitelio ecrino hiperplásico (Fig. 146).

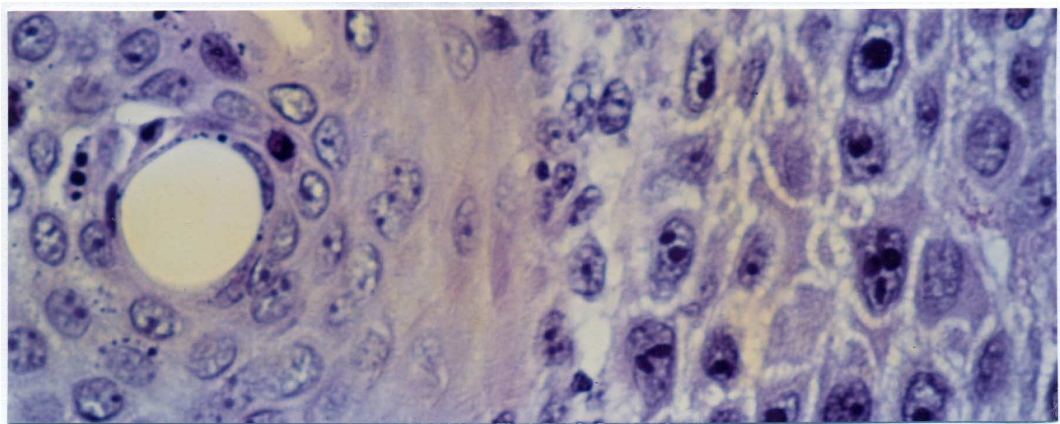
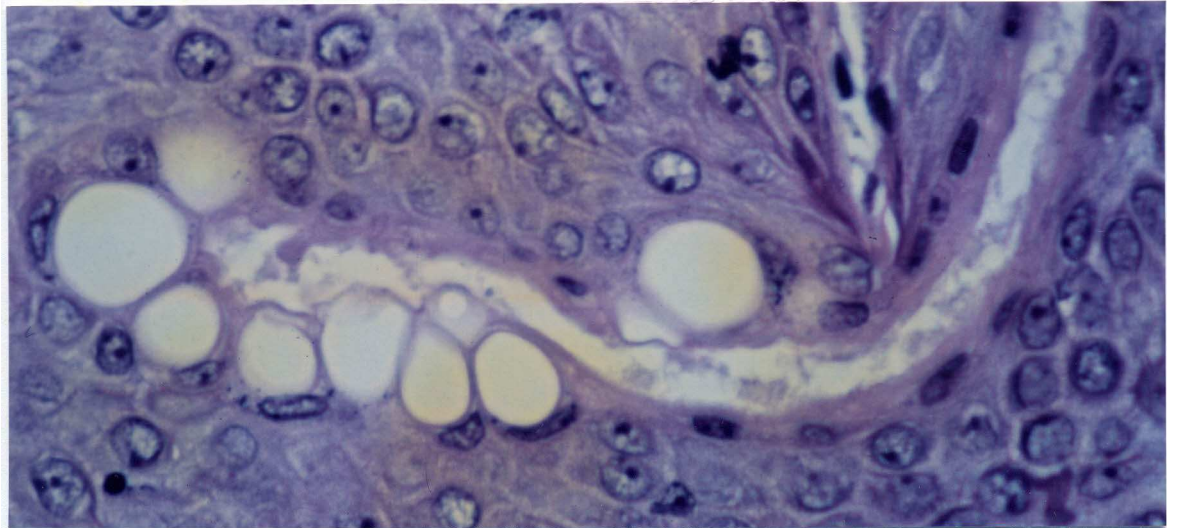


69.

Figs. 147 a 150: *Carcinoma espinocelular*. Diferentes sectores de conductos ecrinos atrapados en el interior de la neoplasia, en los que se advierten grupos de células vacuoladas "en anillo de sello".



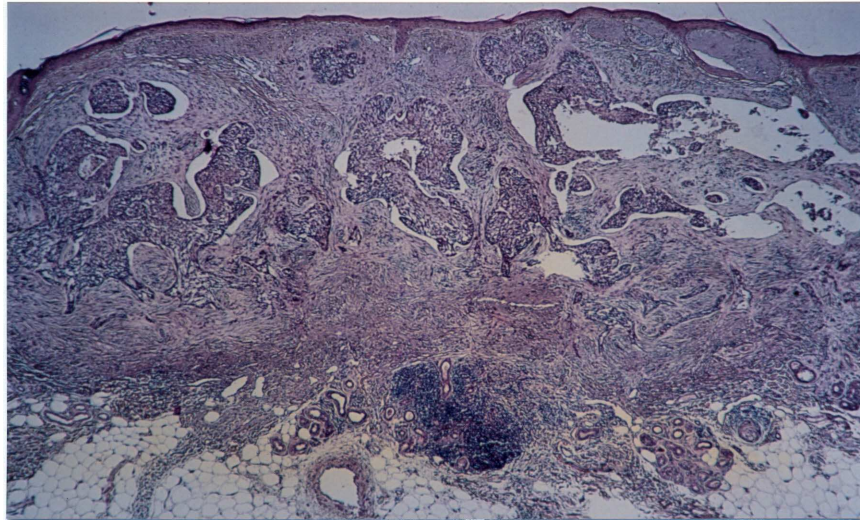
70.



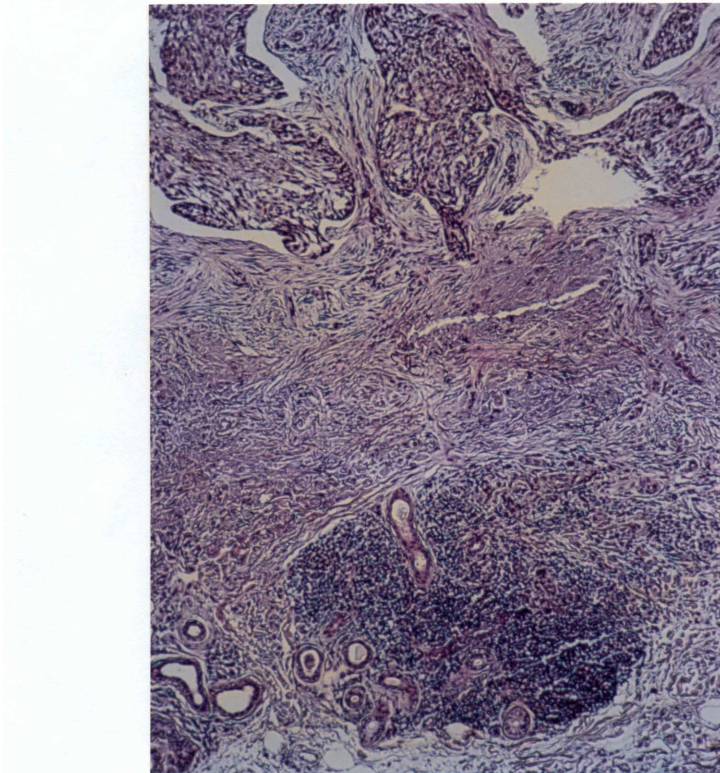
Figs. 151,152 Y 153: *Carcinoma espinocelular*. Células vacuoladas "en anillo de sello", de topografía periluminal, en un conducto ecrino con siringometaplasia escamosa. Alguna vacuola (Fig. 153) aparece constituida por dos células cuyos nucleos están comprimidos en la periferia vacuolar (mitad dcha. de la imagen: población celular del carcinoma).

73.

Figs. 154 Y 155: *Epitelioma basocelular*. En el límite dermohipodérmico, se observa una llamativa acumulación focal de linfocitos en torno al glomérulo ecrino y ducto espiralado inicial. La inflamación focal se acompaña de alteraciones del epitelio ecrino, con zonas de ectasia y otras de hiperplasia



epitelial (Fig. 155). Glomérulos glandulares ecrinos adyacentes aparecen indemnes.



DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. COMENTARIOS A LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS SOBRE LAS GLÁNDULAS CUTÁNEAS

- 5. 1. 1. Glándulas atriquiales y epitriquiales
- 5.1.2. Glándulas apo-ecrinas
- 5.1.3. Glándulas sudoríparas anogenitales
- 5. 1.4. Hacia una visión integradora de las glándulas cutáneas

5.2. FRECUENCIA GENERAL DE LAS ALTERACIONES ECRINAS REACTIVAS PERITUMORALES

5.3. MECANISMOS PARTICULARES DE REACCIÓN DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

- 5.3. 1. Dilatación ductal
- 5.3.2. Hiperplasia del epitelio luminal ductal
- 5.3.3. Siringometaplasia escamosa ductal
- 5.3.4. Hidradenitis ecrina
- 5.3.5. Embudo ductal de regeneración
- 5.3.6. Collarete ductal peritumoral
- 5.3.7. Fenocopia apocrina glomerular y ductal
- 5.3.8. Hiperplasia acrosiringial
- 5.3.9. Hipertrofia cuticular
- 5.3. 10. Progresión tumoral periductal
- 5.3. 11. Mucinosi estromal periglandular
- 5.3.12. Vacuolización intercelular
- 5.3. 13. Células claras reticuladas secretoras y ductales
- 5.3.14. Cancerización del conducto
- 5.3.15. Vacuolización intracelular
- 5.3.16. Hiperplasia siringolinfoide

5.4. CONSIDERACIONES FINALES: SIGNIFICADO

5. DISCUSIÓN

5.1. COMENTARIOS A LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS SOBRE LAS GLÁNDULAS CUTÁNEAS

En consonancia con el polimorfismo de las glándulas ecrinas, encontrado a lo largo del presente estudio, algunos trabajos recientes sugieren una interpretación más amplia e integrada del conjunto de las glándulas que desembocan en la superficie de la piel.

5.1.1. GLÁNDULAS ATRIQUIALES y EPITRIQUIALES

Las diferencias estructurales, y en cuanto a mecanismos de secreción, entre las glándulas ecrinas y apocrinas se han hecho algo más vagas. Estudios ultraestructurales detallados han matizado los conceptos distintivos y contrapuestos de secreción "ecrina" y "apocrina" (215). En el ovillo secretor de las glándulas ecrinas, las células oscuras se consideran responsables de una secreción merocrina mediante exocitosis de sus gránulos; sin embargo, ocasionalmente es posible apreciar un desflecamiento citoplásmico apical similar al observado en la secreción del tipo "apocrino" (104). Este tipo de hallazgo sugiere la conveniencia de abandonar los conceptos categóricos, e incluso la terminología establecida, respecto a la existencia de dos tipos de glándulas sudoríparas totalmente opuestas en sus características morfológicas, funcionales y topo gráficas.

ASÍ, autores como GEBHAR T (216) proponen utilizar, en el hombre, una clasificación de las glándulas sudoríparas similar a la empleada en los mamíferos superiores, que no tiene en cuenta ningún tipo de consideración en cuanto a la naturaleza o tipo de secreción de la porción secretora glandular. La distinción que permite la clasificación viene dada, únicamente, por la relación topográfica que establece la glándula con la superficie cutánea. Aquellas glándulas que se abren al interior del folículo piloso (antes apocrinas) se denominarían *epitriquiales* y las que se abren directamente a la superficie epidérmica sin relación con los folículos (antes ecrinas) se denominarían *atriquiales*. La virtud de esta nueva terminología reside en que no prejuzga sobre el mecanismo secretorio glandular.

5.1.2. GLÁNDULAS APO-ECRINAS

Un gran número de estudios en tomo a las glándulas sudoríparas humanas los han llevado a cabo investigadores japoneses, quizá por disponer de material abundante debido a la extendida costumbre de escisión de los paquetes glandulares axilares en individuos afectados de bromhidrosis. En 1987 SATO (191,217) llamó la atención sobre un tipo de

glándula "intermedia" con segmentos de morfología apocrina y otros característicamente ecrinos, a la que denominó *glándula apoecrina*. Glándulas "mixtas" de características similares habían sido, en realidad descritas, muchos años antes por otros autores japoneses, cuyas observaciones pasaron desapercibidas (218).

La glándula apoecrina de SATO tiene una estructura global bastante asimilable a la de la glándula ecrina, en cuanto a porciones o segmentos diferenciados y por su apertura hacia la epidermis de superficie. Las diferencias residen, esencialmente, en las características apocrinas, de intensidad variable, que están presentes en el ovillo secretor. El cambio más discreto consiste en un incremento del volumen del citoplasma apical de las células lumbales, así como un aumento de su eosinofilia. El contorno de la superficie luminal aparece irregular, festoneado, "en empedrado", con proyecciones citoplásmicas semejantes a las de secreción por decapitación. Las luces de los segmentos secretores con tales modificaciones apocrinas aparecen, además, más dilatadas que las de glomérulos de estructura típicamente ecrina, si bien no alcanzan el grado de dilatación de los ovillos secretores auténticamente apocrinos.

Las glándulas apoecrinas fueron inicialmente descritas en piel axilar normal. Resulta interesante el hecho de que, desde entonces, este tipo morfológico glandular se ha reconocido especialmente en relación con nevus sebáceos de cualquier localización (hasta en el 22% en alguna serie de nevus sebáceos) (219). El número de glándulas apoecrinas es mayor en aquellos nevus sebáceos que, además, muestran abundantes glándulas ecrinas subyacentes en toda la extensión de la lesión. La concentración de las glándulas ecrinas suele ser mayor en la periferia del nevus, mientras que en el centro predominan las reconocidas clásicamente como *glándulas apocrinas ectópicas*. Aún más, las características de tipo apocrino de las glándulas apoecrinas suelen resultar menos intensas cerca de la periferia limitante con la piel normal circundante repleta de glándulas ecrinas y, por el contrario, más intensas cerca de las glándulas apocrinas ectópicas centrales. Parece como si se estableciera un gradiente, según el cual el carácter apocrino del epitelio secretor creciera desde la periferia hacia el centro del tejido subyacente al nevus sebáceo. La glándula apoecrina aparecería como un estadio morfológico intermedio entre las glándulas ecrinas periféricas y las llamadas glándulas apocrinas ectópicas de topografía central.

Se han propuesto tres posibles interpretaciones sobre la naturaleza de las glándulas apoecrinas (219):

- 1- una categoría separada de glándula cutánea
- 2- glándulas ecrinas con metaplasia apocrina focal
- 3- glándulas ecrinas en transformación dinámica hacia glándulas apocrinas

Para SATO (217) las glándulas apoecrinas forman una categoría separada de glándulas cutáneas con respuestas diferenciadas a los test de estimulación (interpretación 1). Por otra parte, el carácter focal de los cambios de tipo apocrino sugiere un fenómeno de metaplasia en glándulas ecrinas preexistentes (interpretación 2). Sin embargo, el espectro continuo de cambios morfológicos, la existencia de morfologías glandulares "intermedias" y las relaciones topográficas, parecen sugerir una transformación progresiva centrípeta, a partir de morfologías ecrinas hacia glándulas de características más apocrinas (interpretación 3): se desarrollaría una hiperexpresión de características apocrinas en un ambiente (así, la piel axilar o el centro de un nevus sebáceo) en el que el predominio tisular es de elementos de la *unidad folículo-sebácea-apocrina* (inducción en un "ambiente folicular").

Similar argumentación nos permite interpretar el hallazgo de glándulas de morfología "mixta" o apoecrina, que a semejanza de LUTHER y AL TMEYER (10) hemos denominado *fenocopia apocrina*, en el entorno peritumoral y, con especial frecuencia (15% en nuestra serie), bajo una neoplasia de reconocida histogénesis "folicular" como es el queratoacantoma (ver 5.3.7.). Con el término "fenocopia" se hace referencia a un fenotipo o semejanza morfológica, sin prejuzgar ningún tipo de diferenciación o equivalencia funcional para las glándulas afectadas.

Estas observaciones resultan difíciles de explicar mediante la, hasta ahora, categórica división de las glándulas sudoríparas en dos tipos polares (ecrinas y apocrinas) con mecanismos de secreción contrapuestos, y determinados por una diferenciación celular unidireccional. La descripción de las glándulas apoecrinas o "intermedias" sugiere que, en las glándulas cutáneas, existe la potencialidad de expresar un rango de mecanismos secretores, probablemente, en función de condicionantes hormonales y de las eventuales relaciones topográficas de las glándulas (así, p.ej. presencia o ausencia de un "ambiente folicular"). En la piel de los animales mamíferos, cubierta de pelo, el tipo morfológico predominante de glándula sudorípara es la glándula apocrina (*epitriquial*, mientras que en sus almohadillas plantares, carentes de pelo, predominan las glándulas ecrinas (*atriquiales*) (15,220). Quizá el hombre sea, simplemente, un ejemplo de animal más lampiño y, por ello, con un mayor predominio de glándulas ecrinas (215).

El reconocimiento de la morfología apoecrina tiene, además, importantes implicaciones en la delimitación histogenética de algunos tumores anexiales de difícil clasificación (así el adenoma túbulo-papilar) (221,222) y fortalece la idea de que una estricta categorización entre neoplasias ecrinas y apocrinas puede ser difícil de alcanzar. Al igual que para las glándulas normales se proponen denominaciones descriptivas y no funcionales (así, glándulas epitriquiales y no apocrinas), de igual manera para las

neoplasias glandulares serían más útiles términos descriptivos sin implicaciones histogenéticas.

5.1.3. GLÁNDULAS SUDORÍPARAS ANOGENITALES

En muestras quirúrgicas de vulvectomías, y biopsias de piel perineal, escroto y pene, VAN DER PUTTE (223) ha conseguido caracterizar unas glándulas que comparten en su morfología atributos tanto de glándulas ecrinas y apocrinas, como de glándulas mamarias. La arquitectura glandular está compuesta por múltiples y anchas estructuras tubulares, espiraladas y ramificadas que configuran numerosos divertículos e, incluso, complejas estructuras acinares. Las luces, irregulares, están revestidas por un epitelio simple columnar con evidentes proyecciones citoplásmicas apicales, rodeado por células de tipo mioepitelial y un ancho manto de tejido conectivo fibromixoide rico en mucopolisacáridos ácidos. Los fenómenos secretores se aprecian en toda la extensión de la estructura glandular, y no se limitan a su porción distal, por lo que corresponden a glándulas del tipo túbulo-alveolar. Estas glándulas sudoríparas *mammary-like* desembocan en la epidermis de superficie después de una larga y ancha porción excretora que, sólo en su porción terminal, está revestida por un epitelio poliestratificado escamoso no secretor. En ocasiones el epitelio tubular sufre un recambio cíclico, con desprendimiento del viejo epitelio hacia la luz. La existencia de receptores de estrógeno y progesterona en las glándulas sudoríparas anogenitales, con presumible respuesta a la estimulación hormonal, también las distingue de las glándulas ecrinas y apocrinas, y las aproxima más a las glándulas mamarias (224).

En ocasiones, estas glándulas alcanzan una complejidad tal que resulta una configuración acinar y lobular semejante, básicamente, a la de las glándulas mamarias. Todas las características que, en estos ejemplos, distinguen a las glándulas anogenitales de las glándulas ecrinas y apocrinas las hacen, por el contrario, más cercanas a las glándulas mamarias. Recordemos que, filogenéticamente y embriológicamente, las mamas son, al fin y al cabo, una glándula sudorípara modificada. Incluso, inmunohistoquímicamente, se han demostrado grandes similitudes entre las glándulas sudoríparas y las mamarias.

De forma similar a lo que ocurría con las glándulas apocrinas de SATO, se han descrito (223) piezas histológicas en las que parece apreciarse una transición morfológica centrípeta desde glándulas ecrinas normales hacia glándulas anogenitales. Así, se pueden observar formas intermedias correspondientes a glándulas ecrinas ramificadas, con gemaciones o divertículos, y porciones secretoras en las que las células claras y oscuras van siendo sustituidas por un epitelio columnar anfófilico con desflecamiento apical.

La interrelación entre la diferenciación glandular mamaria y la diferenciación glandular sudorípara no es, por otra parte, un fenómeno desconocido. Así, y en una dirección de diferenciación inversa al comentado desarrollo de características "mamarias-anogenitales" en las glándulas ecrinas, es bien conocida la posibilidad de aparición de metaplasia ecrina o apocrina en el epitelio mamario (225), y también el desarrollo de auténticos tumores con diferenciación sudorípara en el interior del parénquima mamario (226).

La histología "híbrida", característica de las glándulas sudoríparas anogenitales *mammary-like* de VAN DER PUTTE, puede contribuir, también, a aclarar la histogénesis de una serie de oscuras condiciones patológicas de la región anogenital y explicar la intrigante existencia de desórdenes que son comunes a la glándula mamaria y a la región anogenital (227).

A/ El desarrollo de *glándulas mamarias vulvares* funcionantes durante el embarazo se había justificado, hasta ahora, por la presencia local de remanentes caudales de la línea mamaria embrionaria. Sin embargo, esta condición es adquirida y no congénita, en ningún caso existe pezón asociado y, aún más importante, la línea mamaria cruza la cara interna de los muslos pero no la zona cloacal, vulvar o perineal. El origen en unas glándulas sudoríparas anogenitales, cercanas estructuralmente a las glándulas mamarias y sujetas también a regulaciones hormonales, sería, pues, más justificable.

B/ El *hidradenoma papilífero vulvar* está compuesto por complicadas estructuras adenomatosas, císticas y papilomatosas, revestidas por un epitelio semejante al descrito para las glándulas sudoríparas anogenitales. A menudo, en vecindad o en continuidad con estos hidradenomas aparecen típicas glándulas anogenitales que, hasta el momento, en general habían sido interpretadas como glándulas apocrinas o como glándulas no claramente identificables como ecrinas o apocrinas. A diferencia de las glándulas apocrinas, las glándulas anogenitales tienen largos y complejos ductos excretores que no desembocan en folículos pilosos, sino en la epidermis de superficie. En algún ejemplo (228) se ha comunicado la coexistencia de un hidradenoma vulvar con una enfermedad de Paget de la zona (ver párrafo E).

C/ Existen varias referencias (229-232) en relación con el desarrollo de *adenomas de topografía anogenital* que exhiben una singular arquitectura tubular ramificada semejante a la del fibroadenoma mamario. La interpretación habitual los venía considerando formas "atípicas" de adenomas de las glándulas apocrinas. Se ha propuesto considerar a estas neoplasias como *adenomas de las glándulas sudoríparas anogenitales* (233).

D/ Algunos adenocarcinomas de topografía ano genital se originan en unas glándulas cuyas características no satisfacen por completo una pretendida naturaleza apocrina. La existencia combinada de patrones histológicos diversos, ductales y glandulares, cordones epiteliales infiltrativos, tendencia al crecimiento intraductal, focos de extensión pagetoide intraepidérmica, así como áreas de adenocarcinoma mucinoso, recuerdan más al patrón de crecimiento del carcinoma mamario invasor (138,234). Una interpretación más razonable parece ser aquella que considera a estas neoplasias como adenocarcinomas de las glándulas sudoríparas anogenitales (224,235).

E/ La enfermedad de Paget cutánea, mamaria o extramamaria, se debe a la existencia de células intraepidérmicas de adenocarcinoma, con diferenciación predominante hacia células secretoras glandulares (236). En lo que se refiere a la forma extramamaria de la enfermedad de Paget, varias características justifican, para algunos casos, la hipótesis de una histogénesis en relación con un adenocarcinoma epidermotropo subyacente de unas glándulas sudoríparas anogenitales (223). Estas glándulas, dadas sus características más cercanas a las glándulas mamarias que a las apocrinas, determinarían una enfermedad clínico-patológicamente análoga a aquella de topografía mamaria (237-239). Estas son algunos argumentos en consonancia esta hipótesis:

1. Morfología macro y microscópica similar a la de la enfermedad de Paget mamaria
2. Gran predominio de la enfermedad en región anogenital, sobre otras áreas con una densa concentración de glándulas apocrinas (240)
3. Ocasional presencia de un componente intradérmico que se asemeja al carcinoma intraductal de la glándula mamaria
4. Estudios inmunohistoquímicos que caracterizan a la célula de Paget como una célula con fenotipo similar al de los epitelios secretores simples (241)

Se podría considerar a la enfermedad de Paget como un "síndrome" que puede ser determinado por una variedad de mecanismos histogénicos (242). Existiría una forma secundaria de enfermedad de Paget extramamaria (239) resultante de la migración epidermotropa (fenómeno de Paget), por continuidad a través de las estructuras ductales, de adenocarcinomas mucinosos subyacentes de: glándulas periuretrales, glándulas ceruminosas del conducto auditivo externo (243), glándulas salivales (244), glándulas de Moll palpebrales y, quizá muy especialmente, de las poco reconocidas glándulas sudoríparas anogenitales (245,246).

Por el contrario, se considerarían formas primarias de Paget extramamario a aquellas otras en que, sin malignidad subyacente asociada, las células neoplásicas intraepidérmicas pueden provenir de la malignización de remanentes celulares

inconspicuos de glándulas del tipo mamario (247), o de la transformación maligna de células germinativas pluripotenciales intraepidérmicas que retienen la capacidad de diferenciación hacia células glandulares (239,248-250). Esta última hipótesis patogénica resulta reforzada si establecemos analogía con hallazgos que, para la mama, se han descrito en relación con ciertos constituyentes celulares normales de la epidermis del pezón. En 1970 TOKER describió, en pezones procedentes tanto de muestras quirúrgicas como de autopsias sin adenocarcinomas subyacentes, la infiltración epidérmica por unas células claras, citológicamente benignas (242). Estas células configuraban incipientes estructuras tubulares intraepidérmicas y fueron interpretadas como células con diferenciación mamaria abortiva, sin traducción clínica, de hallazgo fortuito y sin ningún significado patológico. Una malignización de las células de TOKER del pezón y areola serviría para explicar algunas referencias sobre "formas primarias", intraepidérmicas, de enfermedad de Paget mamaria sin adenocarcinoma subyacente (251,252). Células de estirpe análoga, también estarían presentes en ciertos hamartomas complejos (253), o proliferarían de forma benigna en la denominada papulosis de células claras (254,255).

Así como encontramos morfologías glandulares semejantes a las glándulas "mixtas" apoecrinas de SATO en el ambiente peritumoral (*fenocopia apocrina*), así también hemos buscado, en torno a las neoplasias, imágenes semejantes a las glándulas sudoríparas anogenitales. Sin embargo, en la extensa serie de neoplasias examinada, no encontramos ejemplos de lo que, en caso afirmativo, hubiéramos denominado *fenocopia anogenital* de las glándulas sudoríparas.

5.1.4. HACIA UNA VISIÓN INTEGRADORA DE LAS GLÁNDULAS CUTÁNEAS

Resulta atractivo intentar tener una visión global e integradora de las glándulas cutáneas que, procedentes todas del ectodermo, ya sea de superficie o del germen epitelial primario, constituyen un espectro morfológico en el que podríamos distinguir cinco variantes bien caracterizadas: glándulas ecrinas, apoecrinas, apocrinas, anogenitales y mamarías (**Tabla V**). La contraposición categórica "ecrino *versus* apocrino", en ocasiones utilizada con justificaciones embriológicas en relación con la clasificación de las neoplasias anexiales, pierde parte de su fundamento si recordamos que también, según argumentos embriológicos, la unidad folículo-sebácea-apocrina y la glándula ecrina provienen de un común origen en el ectodermo de superficie (226).

En la inducción de la diferenciación y morfología glandular, además de la edad y el entorno hormonal, parece influir el tipo de estructura epitelial cutánea predominante en cada topografía: glándulas apocrinas desembocando en los folículos de zonas pilosas,

glándulas eccrinas en zonas de piel glabra, glándulas mamarias en torno a la condensación ectodérmica de la línea mamaria embrionaria. Sin embargo, es probable que cada tipo glandular diferenciado retenga una cierta capacidad dinámica para, en algún momento, transformarse (*metaplasia*) o simplemente copiar algunas características morfológicas (*fenocopia*) de los otros tipos glandulares, quizá a través de cambios en la expresión de filamentos intermedios análogos a aquellos que ocurren durante la primitiva embriogénesis glandular (256). La morfología de los ovillos secretores y conductos excretores de las glándulas eccrinas no sería estática, sino que parece resultar dependiente del estadio funcional del órgano (216).

En el ambiente peritumoral es posible encontrar esta expresividad morfológica desordenada y, así, se pueden observar glándulas eccrinas que exhiben alguna característica que las asemeja a glándulas apocrinas y apoecrinas (*fenocopia apocrina*). Quizá las modificaciones periglandulares del entorno citológico, determinadas por las neoplasias, se traducen en una dinámica adaptación de la morfología glandular al nuevo ambiente celular. Así, en torno a tumores histogénicamente muy foliculares como el queratoacantoma, las glándulas eccrinas, en consonancia, adoptarían una morfología más apocrina (*epitriquial*).

Resumimos la morfología de los cinco tipos de glándula cutánea en la **Tabla V**.

DELIMITACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS GLÁNDULAS CUTÁNEAS

[Modificado de Van der Putte (223)]

	ECRINA	APOCRINA	APOECRINA	ANOGENITAL	MAMARIA
Tamaño de la glándula	Pequeño	Grande	Intermedio	Grande	Muy grande
Arquitectura glandular	Espirales en acrosiringio y ducto inferior	Algunos divertículos ductales	Segmentos ductales anchos y estrechos	Muchos divertículos y ramificaciones ductales	Divertículos, ramificaciones y lóbulos
Desembocadura ductal	Epidermis	Folículo	Epidermis	Epidermis	Epidermis del pezón
Forma ductal	Largo y estrecho	Corto y ancho	Largo y estrecho	Largo y ancho	Muy largo y ancho
Epitelio secretor	Células claras y oscuras	Columnar simple, con proyecciones apicales	Segmentos similares a ecrinas y apocrinas	Columnar simple, con proyecciones apicales	Columnar simple, con proyecciones apicales
Epitelio ducto superior	Escamoso estratificado	Escamoso estratificado	No descrito	Escamoso estratificado	Escamoso estratificado
Epitelio del ducto medio e inferior	Cuboidal, en dos capas. Cutícula	Cuboidal, en dos capas. Cutícula	Cuboidal, en dos capas. Cutícula	Columnar simple, con proyecciones apicales (gl. túbulo-alveolar)	Columnar simple, con proyecciones apicales (gl. túbulo-alveolar)
Canalículos intercelulares	Presentes	Ausentes	Presentes irregularmente	Ausentes	Ausentes
Membrana basal	Gruesa	Delgada	No descrita	Variable	Variable
Estroma	Escaso y laxo	Escaso y laxo	No descrito	Abundante, laxo a denso	Abundante, laxo a denso

5.2. FRECUENCIA GENERAL DE LAS ALTERACIONES ECRINAS REACTIVAS PERITUMORALES

MEHREGAN (183), en una revisión de 40.000 biopsias durante un periodo de 1 año de observación, encuentra alteraciones ecrinas reactivas en sólo 48 muestras. De ellas, 28 correspondían a neoplasias cutáneas, y 16 de estas 28 a queratoacantomas. Quizá la baja incidencia de alteraciones ecrinas se debe a que revisa piezas de biopsia, mientras que, en nuestra serie, únicamente se trata de piezas de extirpación amplia. MEHREGAN delimita cuatro patrones morfológicos:

- 1/ Dilatación quística de los ductos ecrinos
- 2/ Proliferación ductal con componentes sólidos y quísticos
- 3/ Proliferación marcada del epitelio ductal ecrino
- 4/ Proliferación ductal ramificada con luces múltiples

Si intentamos establecer un paralelismo con los patrones morfológicos diferenciados por nosotros, se puede considerar que el patrón 1 corresponde a las ectasias ductales, el patrón 2 es análogo a las hiperplasias del epitelio luminal ecrino, el patrón 3 corresponde a la siringometaplasia escamosa, y el patrón 4 resulta bastante similar a lo que hemos referido (si bien no hemos encontrado ejemplos) como *fenocopia anogenital*.

BRAVO y col. (12), tras un estudio de selección examinando una serie consecutiva de 200 epiteliomas basocelulares, 200 carcinomas espinocelulares (60 de la variedad pseudoglandular) y 100 queratoacantomas, proponen la clasificación de las alteraciones morfológicas ecrinas peritumorales en cinco estadios dinámicos:

- Tipo I: dilatación cisternal del ovillo secretor, que se asemeja al de las glándulas apocrinas
- Tipo II: dilataciones quísticas del conducto excretor
- Tipo III: Tipo II con proliferaciones papilíferas intraluminales de la capa interna del epitelio ductal
- Tipo IV: Tipo II con puentes epiteliales transluminales y luz ductal septada (imagen "en escala de cuerda")
- Tipo V: proliferación de la capa externa del epitelio ductal o siringometaplasia escamosa.

Considerando globalmente los cinco tipos, encuentran algún grado de alteración ecrina en el 19% de epiteliomas basocelulares, el 26% de los queratoacantomas, el 14,2% de los carcinomas espinocelulares (excluida la variedad pseudoglandular) y el 23,35% de los carcinomas espinocelulares pseudoglandulares. En los epiteliomas basocelulares predominan las morfologías tipo I y II, ectásicas. En los queratoacantomas y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares predominan los tipos III, IV Y V, de carácter más

hiperplásico. En los carcinomas espinocelulares ordinarios se da una situación intermedia.

Los autores interpretan que las alteraciones morfológicas ecrinas de tipo I y II, ocurren en tumores de crecimiento más lento y mayor estabilidad arquitectónica-evolutiva, como epitelomas basocelulares y carcinomas espinocelulares bien diferenciados. Por el contrario, las alteraciones tipo III, IV y V predominarían en neoplasias con gran dinamismo biológico, como queratoacantomas y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares.

YAÑEZ (13), en un estudio de 258 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares recogidos en 11 años (16% del total de carcinomas espinocelulares en ese periodo) encuentra algún tipo de alteración ecrina en el 52,7 % de las piezas, cuyas características se desglosan como sigue:

- ectasias en 108 piezas (45,2%)
- siringometaplasia escamosa en 104 (43,5%)
- hidradenitis en 37 (15,4%)
- proyecciones papilíferas intraluminales en 12 (5%)

En nuestra serie, la frecuencia global de aparición de cualquiera de los 16 subtipos de alteración ecrina considerados fue del 11,86% al valorar en conjunto los cinco tipos de neoplasias incluidas. Si se desglosa el porcentaje global para cada una de las 5 neoplasias, resulta que se encontraron alteraciones ecrinas reactivas en:

- 38,55 % de los 166 queratoacantomas
- 26,10 % de los 226 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares
- 11,09 % de los 1.379 carcinomas espinocelulares
- 9,41 % de los 2.400 epitelomas basocelulares
- 6,25 % de los 128 melanomas

Las diferencias en las frecuencias de aparición de alteraciones ecrinas para los diferentes tipos de neoplasias resultaron muy significativas ($p= 0,0001$). Nuestra amplia serie confirma que las variaciones morfológicas reactivas de las glándulas ecrinas son especialmente frecuentes en asociación al queratoacantoma. Más de un tercio de los queratoacantomas (38,55%) se asocia con algún tipo de fenómeno reactivo en las glándulas ecrinas adyacentes.

5.3. MECANISMOS PARTICULARES DE REACCIÓN DE LAS GLÁNDULAS ECRINAS

5.3.1. DILATACIÓN DUCTAL

La dilatación resultó ser, de entre todas las alteraciones de la normal arquitectura ecrina, la variación histológica más común en el conjunto de neoplasias globalmente consideradas. Se encontró en un total de 331 neoplasias, lo cual representa una frecuencia general del 7,69% para las 4.299 neoplasias valoradas. Si consideramos por separado cada tipo tumoral las ectasias resultaron especialmente frecuentes en el queratoacantoma (29,51%: 49 de 166) y carcinoma espinocelular pseudoglandular (15,04%: 34 de 226). Las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de ectasias ductales en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p= 0,0001$). Las ectasias fueron, además, el tipo específico de alteración ecrina reactiva más común para el epiteloma basocelular y el carcinoma espinocelular.

Las dilataciones ductales son un hallazgo histológico probablemente minusvalorado. IMAMURA (257) realiza, en 1990, una extensa revisión sobre el hallazgo fortuito de dilatación subclínica de los ductos ecrinos, en muestras de biopsias de procedencia diversa. En las 1.323 biopsias examinadas, sólo encuentra 18 piezas con ectasias ductales (1,36%). De los 18 ejemplos, 7 están en relación con neoplasias malignas y benignas. El resto aparecen en condiciones inflamatorias y fibróticas.

IMAMURA (257), en el mencionado trabajo, especula con una original hipótesis etiopatogénica. De sus 18 ejemplos de muestras de biopsia con ectasias ductales, 10 fueron obtenidas en verano (entre Julio y Septiembre). De esta manera, sugiere la posibilidad de que la secreción masiva de sudor desempeñe algún papel en la dilatación del canal excretor sudoríparo. En cuanto a la localización, es la cara (6 de 18 casos) el lugar más favorecido en su serie, circunstancia que pone en relación con la distribución topo gráfica preferente de los hidrocistomas ecrinos.

Una hipótesis etiopatogénica muy difundida relaciona la aparición de ectasias de las glándulas sudoríparas ecrinas, con la presencia de obstáculos mecánicos en el trayecto ductal (10). La obstrucción puede deberse a una compresión externa del trayecto ductal por componentes de la dermis (efecto masa de una neoplasia, inflamación, fibrosis), o a la presencia de material oclusivo intraluminal (tapones córneos en el acrosiringio, enfermedades que cursan con paraqueratosis). De hecho, procesos patológicos bien conocidos, en que ocurre una oclusión del poro sudoríparo o el ducto distal (miliaria, ictiosis, injurias epidérmicas), se suelen asociar con una dilatación de la porción más

cercana de ese ducto eferente (258). La hipótesis "obstructiva" parece corroborada por la observación ocasional de imágenes histológicas de íntima relación topo gráfica entre una condición, presumiblemente responsable de obstrucción, y el segmento ecrino alterado (Fig. 13).

En torno a las neoplasias, las condiciones presumiblemente responsables de una obstrucción al trayecto ductal pueden ser múltiples. Por una parte están los propios lóbulos tumorales ocupantes de espacio. Por otra parte, la fibrosis (celular) y colagenización (acelular) son reacciones habituales de la dermis a la progresión en profundidad de los tumores cutáneos que pueden colaborar a la obstrucción ductal. El análisis de la eventual implicación patogénica de la fibrosis estromal en el desarrollo de las dilataciones ductales ecrinas, debe abordarse mediante estudios con otro tipo de diseño al planteado por nosotros. No obstante, dejemos reflejado que, en nuestra serie, se pudo apreciar algún grado de fibrosis del estroma en 182 de las 331 piezas con ectasias ductales (54,98%).

Por el contrario, y en contra de la hipótesis previa, en ocasiones no es posible encontrar evidencia histológica de oclusión luminal, o viceversa, obstrucciones obvias no se acompañan de dilataciones de los conductos y ovollos glandulares subyacentes. Además, las dilataciones parecen afectar, únicamente, a un segmento limitado del conducto excretor y no a todo el trayecto que, supuestamente, sufre de igual manera las consecuencias de la obstrucción.

BRAVO y col. (11) llaman la atención sobre la importancia de la rapidez de evolución de una lesión tumoral en la génesis y en el tipo específico de alteración estructural ecrina. Las alteraciones morfológicas ecrinas preferentemente ectásicas, se desarrollarían en tumores de crecimiento lento y gran estabilidad arquitectónica-evolutiva, como los epitelomas basocelulares. Por el contrario, las alteraciones preferentemente hiperplásicas, predominarían en neoplasias con gran dinamismo biológico, como son los queratoacantomas. En nuestra serie sí fue, de hecho, el epiteloma basocelular, junto al carcinoma espinocelular, la neoplasia en que las dilataciones ductales significaron la mayor proporción de sus alteraciones ecrinas (81 %).

También, según BRAVO (11), la silueta de una dilatación ductal puede estar influida por la rapidez de evolución de la lesión tumoral. Las tumoraciones con desarrollo lento pueden originar una dilatación ductal progresiva y homogénea, que se traduce en una ectasia de contorno esférico. En los tumores con crecimiento más rápido, ocurriría una deformación poco homogénea de un segmento ductal, que adopta una forma bulbosa "en embudo" o más irregular. Así, las ectasias de contorno esférico homogéneo serían especialmente frecuentes en el epiteloma basocelular superficial multicéntrico.

La falta de una evidencia absoluta que señale a la obstrucción mecánica como el factor patogénico esencial o único, obliga a considerar otras posibilidades. Las glándulas ecrinas parecen tener un restringido repertorio de posibilidades de expresión ante las injurias. Sea cual sea la naturaleza del agente que provoca el daño, las glándulas reaccionan con alguno o varios de una serie limitada de alteraciones morfológicas (dilatación, hipertrofia, hiperplasia, metaplasia, ...). Por tanto, las ectasias ductales ecrinas pueden ser, únicamente, un ejemplo más de la posible serie de patrones morfológicos, que aparecen como fenómenos reactivos inespecíficos ante sucesos desencadenantes muy diversos (inflamación crónica, fibrosis dérmica, efecto mecánico tumoral, citocinas inflamatorias o tumorales, isquemia tisular).

Se ha descrito, en individuos japoneses, la aparición de quistes epidermoides palmoplantares múltiples, en cuya génesis se ha comprobado el directo papel de algunos papilomavirus, especialmente el serotipo HPV 60 (259,260). EGAWA y col. (261) han demostrado, además, la expresión del antígeno CEA en la pared epitelial de estos quistes. Así pues, estas estructuras quísticas parecen originarse en la pared del segmento distal del ducto excretor ecrino, infectada por el HPV, y no en infundíbulos foliculares, ausentes en localización plantar. Recientemente, EGAWA y col. (262) han expandido el concepto al comunicar la observación de quistes epidermoides en localización extraplantar (pared torácica) derivados de conductos glandulares ecrinos. Si, tanto en queratoacantomas como en carcinomas espinocelulares ocasionalmente se ha detectado, mediante técnicas de hibridación "in situ", la presencia de secuencias genómicas de HPV (263), resultaría atractivo atribuir una etiología viral compartida para algunas ectasias quísticas (análogos microscópicos de los quistes) e hiperplasias epiteliales de los conductos ecrinos, localizadas en la vecindad de los carcinomas epiteliales.

5.3.2. HIPERPLASIA DEL EPITELIO LUMINAL DUCTAL

La hiperplasia del epitelio luminal del ducto ecrino representa, en frecuencia, el segundo tipo de alteración morfológica de la glándula ecrina de entre los varios patrones considerados, superado, sólo, por las ectasias ductales. En el conjunto de 4.299 neoplasias consideradas, se encontró hiperplasia ductal en 188 piezas, lo cual significa una frecuencia general del 4,37%. Si consideramos por separado cada tipo tumoral, la hiperplasia de la capa epitelial interna de ducto ecrino resultó especialmente frecuente en queratoacantomas (30,72%: 51 de 166) y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares (15,04 %: 34 de 226). Las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de presentación de hiperplasia epitelial ecrina en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p= 0,0001$). Además, es la alteración ecrina específica más común para un tipo de neoplasia: el queratoacantoma.

En 1977 SANTA CRUZ (8) publicó un trabajo, esencial, relativo a los fenómenos de hiperplasia ductal atípica observados en la vecindad de tumores epiteliales cutáneos. De las 25 piezas tumorales incluidas, 20 eran queratoacantomas, 2 eran epiteliomas basocelulares, 2 tumores de células granulosa y 1 leiomioma. En el trabajo, el autor reconoce la naturaleza benigna, reactiva, de la hiperplasia ductal atípica, que considera debida a la compresión del ducto en su trayecto dérmico o epidérmico. Sugiere, también, la posibilidad de considerar la presencia de hiperplasia en las glándulas sudoríparas como un criterio histológico diferencial más entre el queratoacantoma y el carcinoma espinocelular.

Para uno de los cuatro patrones de reacción, que describe MEHREGAN (183) en su revisión de 40.000 biopsias, elige la denominación descriptiva de "proliferación ductal con componentes sólidos y quísticos". Según este autor, este tipo de hiperplasia ductal resulta especialmente frecuente en los queratoacantomas de extremidades.

En el XVII Congreso Mundial de Dermatología (11), BRAVO y col. presentaron un estudio sobre la prevalencia de hiperplasia ductal ecrina atípica en 350 lesiones tumorales seleccionadas aleatoriamente, que comprendían 150 epiteliomas basocelulares, 150 carcinomas espinocelulares (de ellos 70 tumores de la variedad pseudoglandular y disqueratósica) y 50 queratoacantomas. La frecuencia global fue del 7,20%. Desglosada por tipos tumorales, la frecuencia era del 40% en epiteliomas basocelulares y del 10% en queratoacantomas. La prevalencia global del 8% en el conjunto de carcinomas espinocelulares resultaba ser un valor promedio entre el 5% de frecuencia en los carcinomas ordinarios y el 11,4% al considerar únicamente los tumores de la variante pseudoglandular. Mediante marcaje inmunohistoquímico para CEA, además, demuestran

la permeabilidad, hasta su desembocadura, de ductos asociados con hiperplasia del epitelio parietal. Este último hallazgo se contrapone a hipótesis que justificaban las hiperplasias en virtud de reacciones regenerativas consecutivas a fenómenos oclusivos inducidos por el tumor.

BRAVO y col. (12) en una clasificación, posterior en el tiempo, de las alteraciones morfológicas ecrinas reactivas, reservan el tipo III y el tipo IV para grados diferentes de hiperplasia del epitelio luminal ductal. Consideran que la máxima prevalencia, y los rasgos más expresivos de las hiperplasias del epitelio ecrino, ocurren en las tumoraciones de mayor dinamismo biológico y crecimiento más rápido (queratoacantomas y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares). En nuestra serie sí fué, de hecho, el queratoacantoma la neoplasia en que la hiperplasia del epitelio luminal ductal significó la mayor proporción de sus alteraciones ecrinas (79,68 %).

YAÑEZ (13) revisa las características histológicas de 258 ejemplos de carcinomas espinocelulares pseudoglandulares. Globalmente, encuentra alteración reactiva de las glándulas sudoríparas ecrinas en el 52,7% de las piezas y, específicamente, describe proyecciones papilíferas del epitelio ductal en el 5% de las piezas. Las ostensibles diferencias respecto a la frecuencia de hiperplasia ductal encontrada por nosotros (15,04 %), en una serie de carcinomas espinocelulares pseudoglandulares cuyo archivo de procedencia es parcialmente compartido, pueden tener su explicación en el concepto más restringido de hiperplasia aplicado en el trabajo de YAÑEZ.

Para LUTHER y AL TMeyer (10) la capacidad proliferativa de las células ductales puede llegar, incluso, a provocar la interrupción en la continuidad del ducto eferente. Nosotros creemos más probable que, los islotes intradérmicos de epitelio ductal, en apariencia sólidos, contengan una luz ductal no revelada por el plano de sección, y que se puede poner de manifiesto en secciones seriadas de la pieza histológica.

PUENTE DUANY (5) establece una relación entre los fenómenos que observa de hiperplasia papilífera intraluminal del epitelio ductal ecrino y las especiales condiciones climáticas (calor, humedad, sudoración) de su país Cuba. Así, al igual que IMAMURA (257) respecto a las dilataciones ductales, sugiere la posibilidad de que ciertas condiciones ambientales, que provoquen una secreción masiva de sudor, desempeñen algún papel en las hiperplasias del epitelio del canal excretor sudoríparo.

Se ha considerado que las hiperplasias ductales ecrinas resultan más comunes en manos, pies, antebrazos y cara (183). Ello puede estar, posiblemente en relación con la mayor densidad topográfica de las glándulas ecrinas en dichas zonas corporales. Sin

embargo, también se debe considerar la distribución lumínica preferente de las alteraciones ecrinas reactivas como variable que va ligada a la predominante distribución fotolumínica de las neoplasias asociadas.

La gran afinidad que existe entre los patrones de reacción morfológica de las diversas variantes de glándulas cutáneas (ecrinas, apocrinas, mamarias) invita, también, a establecer una analogía entre las hiperplasias del epitelio luminal del ducto ecrino y las papilomatosis intraductales tan frecuentes en las glándulas mamarias (226).

Nuestra amplia serie confirma la especial frecuencia de las hiperplasias del epitelio luminal ductal en asociación a queratoacantomas y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares. El fenómeno, no obstante, no se puede considerar patognomónico de ninguna neoplasia.

5.3.3. SIRINGOMETAPLASIA ESCAMOSA

A pesar de las evidentes diferencias entre las distintas estructuras epiteliales de la piel (epidermis interanexial y anejos), las células que componen dichas estructuras poseen una inherente equipotencialidad, esto es, son capaces, bajo determinadas condiciones, de comportarse de manera idéntica. Otra manera de expresar lo mismo sería considerar que, en todas las estructuras epiteliales, existen células con características pluripotenciales (180). La pluripotencialidad se debe contemplar como un atributo (función) celular, más que como un tipo celular específico. Estas células virtuales hacen que las potencialidades del epitelio embrionario primitivo persistan en la vida adulta, permitiendo funciones regenerativas y dando origen de algunos tipos de proliferaciones epiteliales.

En el proceso concreto que nos ocupa, la SMTE sería una manifestación del potencial de rediferenciación, hacia células queratinizantes de tipo epidérmico, de las virtuales células indiferentes de la capa externa del epitelio ductal ecrino. Las glándulas ecrinas derivan embriológicamente de la epidermis que, en gemación descendente, emite el germen epitelial secundario o ecrino. Resulta atractivo considerar que las células pluripotenciales de la glándula ecrina, bajo ciertas condiciones, "recuerdan" su origen y revierten hacia un tipo de epitelio similar a aquel que les dió origen. Las potencialidades de la epidermis embrionaria persisten en la vida adulta, haciendo posible importantes funciones regenerativas pero, además, dando origen a algunas proliferaciones epiteliales anómalas, con grados variables de diferenciación anexial (180).

La cuestión de la etiopatogenia en la SMTE intenta resolver que factores provocan, en las células epiteliales pluripotenciales ecrinas, el final de su silencio y el comienzo de una proliferación y rediferenciación en la dirección de un epitelio malpighiano queratinizante.

El estímulo final que induce la metaplasia ductal ecrina se desconoce. Alguna hipótesis sugiere que los fenómenos inflamatorios, de etiología diversa, provocan una necrosis ductal ecrina que actúa como desencadenante de la metaplasia. La SMTE ocuparía, entonces, el polo final no inflamatorio, consecuencia de injurias, inicialmente inflamatorias, a las glándulas ecrinas (69). Sin embargo, en la mayor parte de observaciones de SMTE, hay una ausencia casi total de infiltrado inflamatorio asociado.

SERRANO y col. (64) realizan un estudio prospectivo para evaluar la frecuencia de la SMTE en todas las piezas histológicas valoradas en un hospital general, a lo largo de un periodo de observación de 2 años. Encuentran una frecuencia global de SMTE del 0,28%: sólo 21 biopsias de las 7.500 examinadas. Las condiciones patológicas más

comúnmente asociadas (13 ejemplos de las 21 biopsias seleccionadas) fueron úlceras cutáneas crónicas de extremidades, cicatrices secundarias a injurias quirúrgicas previas y quemaduras de larga data. Sorprendentemente, en una revisión de un número tan grande de muestras histológicas, no se menciona el hallazgo de SMTE en piezas de extirpación primaria de tumores cutáneos.

En nuestra serie, la SMTE representa, en frecuencia, el tercer tipo de alteración morfológica de la glándula ecrina de entre los varios patrones considerados, superado, sólo, por las ectasias ductales y la hiperplasia del epitelio luminal ductal. En el conjunto de 4.299 neoplasias consideradas, se encontró SMTE en 125 piezas, lo cual significa una frecuencia general del 2,9%. Si consideramos por separado cada tipo tumoral, la SMTE resultó especialmente frecuente en queratoacantomas (16,86%: 28 de 166) y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares (16,37 %: 37 de 226). Las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de presentación de SMTE en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p= 0,0001$). Además, es la alteración ecrina específica más común para un tipo de neoplasia: el carcinoma espinocelular pseudoglandular.

La mayor frecuencia de la SMTE en el queratoacantoma, invita a especular con la posibilidad de que aquellos mediadores locales que contribuyan a la rápida proliferación folicular origen de la tumoración, actúen también, aunque en un grado menor, produciendo la proliferación celular y metaplasia del epitelio ductal ecrino.

En los ejemplos de SMTE en relación con quimioterapia, parece probable que algunas drogas se concentren y excreten por el sudor y, así, determinen un efecto tóxico local, inicio del daño al conducto que deriva, finalmente, en el desarrollo de SMTE (80). Parece existir un tropismo especial de algunos quimioterápicos como el mitoxantrone (una antraquinona), para unirse "in vitro" a ciertas queratinas del ducto ecrino (queratinas 8, 18 Y 19) (68). El consiguiente daño al conducto sudoral podría ser por un mecanismo tóxico directo, o inmunológicamente mediado.

La analogía histológica de la SMTE con la sialometaplasia necrotizante de las glándulas salivales sugiere, también para el primero de los procesos, un posible origen traumático-isquémico (73,83). La SMTE puede ser el resultado histológico final tras una etapa previa de necrosis ductal-glandular por presión-anoxia, similar a la que ocurre en el coma inducido por medicamentos, o en las úlceras por decúbito de los enfermos encarnados (201). De hecho, es bien conocido que en las neoplasias con diferenciación ecrina, las células pueden sufrir metaplasia escamosa en condiciones de isquemia (desarrollo de islotes escamosos tipo 11) (77,264). ASÍ, es posible que la patogenia de la SMTE guarde alguna relación con fenómenos locales de isquemia sobre el epitelio ecrino,

quizá en relación con el tamaño de la masa tumoral, que se asocia con isquemia progresiva centrolobular.

La fibrosis dérmica es una característica histológica esencial de algunos de los procesos que asocian SMTE (cicatrices, úlceras crónicas). La fibrosis puede representar un obstáculo mecánico al trayecto ductal que determine, secundariamente, la hiperplasia de la capa epitelial externa del conducto ecrino. Por otra parte, los procesos de rediferenciación de las células epiteliales pluripotenciales ecrinas, muy probablemente están gobernados por mecanismos inductivos controlados por el estroma (265).

En el trabajo de LERNER (266) se propone una singular hipótesis fisiopatogénica para explicar el origen de la SMTE en relación con la toma de benoxaprofen. El benoxaprofen es un medicamento antiinflamatorio inhibidor de la vía de la lipooxigenasa. Su empleo produce un desvío del ácido araquidónico por la vía metabólica de la ciclooxigenasa, con aumento en la síntesis de prostaglandinas. Se ha demostrado que la prostaglandina E2 aumenta la síntesis de DNA en la epidermis humana y, por tanto, puede actuar como promotor de una hiperproliferación epitelial. Es posible que el benoxaprofen se excrete por el sudor y se concentre en los queratinocitos ecrinos, provocando una hiperplasia ecrina.

Por otra parte, las lesiones eruptivas de SMTE provocadas por benoxaprofen, aparecieron con una evidente fotodistribución. Este hecho, junto a la presencia de queratinocitos ductales necróticos similares a las "*sunburn cells*" de las reacciones fototóxicas, sugiere que el daño a los conductos ecrinos también está lumínicamente mediado. Quizá ocurra una combinación de daño tóxico y lumínico, y los niveles ductales elevados de la droga, debidos a su eliminación sudoral, aumenten la foto sensibilidad de los queratinocitos ductales (266). Recordemos que, los rayos UV -A, por su gran longitud de onda, penetran profundamente en la dermis (incluso hasta la dermis reticular) producen daño del tejido conectivo y elastosis solar y, los rayos infrarrojos alcanzan, incluso, la hipodermis.

En aquellas neoplasias en que hemos encontrado focos de SMTE no fue infrecuente observar, también, algún otro tipo de alteración ecrina (hidradenitis, hiperplasia del epitelio luminal). Este hecho sugiere que la SMTE no se debe considerar como un fenómeno aislado, sino como un elemento integrante del conjunto de expresiones morfológicas reactivas de las glándulas ecrinas. Las glándulas ecrinas, ante injurias de naturaleza diversa (citotóxicos, fibrosis dérmica, tumores epidérmicos), parecen responder con un limitado conjunto de patrones reactivos inespecíficos. Así, el espectro de alteraciones inducidas, p.ej. por la quimioterapia, resulta bastante similar al espectro

de las reacciones peritumorales, e incluye un conjunto de cambios, tanto inflamatorios como no inflamatorios (69). Los hallazgos patológicos varían desde un extremo inicial de reacciones agudas neutrofílicas, pasan por una fase intermedia de reacciones inflamatorias crónicas o mixtas, y pueden llegar hasta un polo final proliferativo y no inflamatorio como el representado por la SMTE.

5.3.4. HIDRADENITIS ECRINA

La hidradenitis ecrina aparece como un tipo morfológico inespecífico de reacción ante injurias diversas (quimioterapia, agentes infecciosos, neoplasias adyacentes). Es una parte más del limitado repertorio de expresividad reaccional ecrina (necrosis, inflamación, hiperplasia, metaplasia) que se repite ante condiciones adversas muy diferentes.

En nuestra serie, la hidradenitis representa, en frecuencia, el cuarto tipo de alteración morfológica de la glándula ecrina de entre los varios patrones considerados, superado, sólo, por las ectasias ductales, la hiperplasia del epitelio luminal ductal y la SMTE. En el conjunto de 4.299 neoplasias consideradas, se encontró hidradenitis en 105 piezas, lo cual significa una frecuencia general del 2,44%. En 88 de las 105 piezas (83,80%) el proceso afectaba esencialmente a la porción ductal excretora de la glándula. Si consideramos por separado cada tipo tumoral, la hidradenitis resultó especialmente frecuente en queratoacantomas (20,48%: 34 de 166) y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares (11,06%: 25 de 226). Las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de presentación de hidradenitis en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p= 0,0001$): es llamativo el contraste entre la aparición en el 20,48% de los queratoacantomas y sólo en el 0,5% de los basaliomas

La inflamación periductal y la periadenitis serán los estadios iniciales, periféricos, en un espectro continuo de alteraciones inflamatorias de la glándula ecrina, cuyo polo final, intraluminal, estará representado por los microabscesos intraglandulares. La inflamación progresa en sentido centripeto desde la periferia estromal hacia la luz glandular, pasando por un estadio intermedio de migración transparietal de las células inflamatorias. En la hidradenitis reactiva peritumoral, el ocasional predominio de los microabscesos intraluminales sobre los fenómenos de inflamación parietal, puede reflejar lo avanzado de este camino de la progresión inflamatoria, en neoplasias cuya evolución en el tiempo es ya prolongada. Es posible, además, que en situación intraluminal los leucocitos hayan encontrado una cómoda vía de persistencia y propagación.

En el origen de la inflamación en torno a las glándulas ecrinas, se presume que un daño inicial a las células del epitelio ecrino, ya sea por un tumor infiltrante o por la toxicidad local de un fármaco, va seguido por el reclutamiento masivo de células inflamatorias que perpetúan el daño a la unidad ecrina. La reacción evoluciona morfológicamente desde una necrosis no inflamatoria, a una- inflamación principalmente neutrofílica, mixta, y hasta un estadio inflamatorio crónico que, eventualmente, derivaría hacia una fase final proliferativa y no inflamatoria (69). Hemos podido encontrar algunas imágenes (Fig. 61) de conductos ecrinos, en las que se combina lo que, en realidad, puede

ser una secuencia de hechos: necrosis de las células ductales, exocitosis linfocitaria intraparietal y, finalmente, hiperplasia reactiva de las células del epitelio ductal.

Si consideramos la necrosis del epitelio ecrino como un desencadenante de la hidradenitis, es posible la implicación de fenómenos paracrinos inducidos por el tumor. En los fenómenos de necrosis del epitelio de la epidermis de superficie y del ducto distal ecrino, descritos en la necrolisis epidérmica tóxica, se ha sugerido un fenómeno primario de citotoxicidad por el factor de necrosis tumoral (258). De una manera análoga, la necrosis de las células epiteliales ecrinas pueden ser un fenómeno paracrino, cuyo origen podría estar en los linfocitos T infiltrantes del tumor o bien en las propias células epiteliales neoplásicas.

Los hallazgos en las 105 piezas de nuestra serie en que se encontró hidradenitis ecrina, junto con las referencias al respecto revisadas (ver sección 1.6 de Introducción), nos animan a sugerir una clasificación para la hidradenitis ecrina.

CLASIFICACION MÚLTIPLE DE LA HIDRADENITIS ECRINA

Clasificación etiopatogénica:

- 1- Hidradenitis ecrina neutrofílica amicrobiana
 - a. Asociada a quimioterapia
 - b. No asociada a quimioterapia
- 2- Hidradenitis ecrina infecciosa
- 3- Hidradenitis palmo-plantar juvenil idiopática
- 4- **Hidradenitis ecrina reactiva peritumoral**

Clasificación según evolución temporal:

- 1- aguda (neutrofílica, incluso hidradenitis abscesiforme)
- 2- mixta (linfocitos, eosinófilos)
- 3- crónica (linfocitos, plasmáticas, histiocitos, granulomas)
- 4- proliferativa (evolución hacia: siringometaplasia escamosa, hiperplasia siringolinfoide)

Clasificación según progresión radial:

- 1- periadenitis (tejido conjuntivo periglandular)
- 2- hidradenitis (pared epitelial)
- 3- microabscesos intraluminales (luz glandular)

Clasificación según progresión vertical:

- 1- periporitis (acrosiringio)
- 2- hidradenitis ductal (ducto dérmico)
- 3 - hidradenitis acinar (ovillo secreter)

5.3.5. EMBUDO DUCTAL DE REGENERACIÓN

Las glándulas sudoríparas ecquinas, como todos los anejos epiteliales, tienen una gran capacidad regenerativa (267). Este potencial regenerativo contribuye, en caso necesario, a la reconstrucción del epitelio de superficie después de injurias a la epidermis. Los procesos de regeneración tisular no hacen sino permitir la expresión de una tendencia a la multiplicación, inherente a algunos tejidos. Las neoplasias pueden, también, inducir esta capacidad proliferativa.

Es muy característica una imagen histológica que LOBITZ (210) denominó "embudo de regeneración" (*funnel of regrowth*). Consiste en un segmento del ducto intradérmico, con silueta dilatada "en embudo" o "en renacuajo", protusiones epiteliales intraluminales, y luz irregular convoluta y espiralada. En estudios experimentales (211), en que se elimina mecánicamente la epidermis y porción acrosiringial del ducto ecquino, se repite la observación de esta estructura morfológica de regeneración, que se interpreta como un intento del ducto dérmico para sobrevivir como una estructura anatómica completa, reproduciendo las espirales distales del acrosiringio ausente.

El "embudo ductal de regeneración" (EDR) puede contemplarse como un intento de regeneración de la estructura anexial. Aparece tanto en la regeneración eficaz, tras las injurias que destruyen la epidermis, como en los intentos frustrados de regeneración ductal peritumoral. El embudo no es sino un pequeño segmento ductal "activo", en contacto más directo con la injuria, en el que tienen lugar una combinación de alteraciones morfológicas reactivas, mientras que, por debajo del cuello del embudo, las células ductales quiescentes apenas participan del proceso. En ocasiones la injuria-obstáculo es una masa tumoral y, en otras, son defectos tisulares post-traumáticos. La aparición de un "embudo de regeneración" parece una respuesta a ciegas, inherente al propio ducto, y que se desencadena independientemente del tipo de injuria y de la utilidad efectiva de esta respuesta.

Desde el punto de vista de la morfología microscópica el EDR no se trata de una forma de reacción separada e independiente del resto de patrones morfológicos ecquinos que venimos considerando sino, al contrario, consiste en una particular combinación de procesos de ectasia luminal e hiperplasia epitelial ductal, en grado variable, y conformando una peculiar imagen cuyo hallazgo se repitió, con frecuencia, a lo largo de este estudio. Así pues, en el origen de esta peculiar estructura interviene: -

1/ Un fenómeno de ectasia progresiva, debido a un obstáculo en el trayecto ductal. La dilatación es mayor en la zona distal, cercana al obstáculo, y menor en la zona más

profunda, cercana al ovilleo secretor. De hecho, es posible comprobar en las piezas histológicas cómo el cuello del embudo se dispone, siempre, en situación profunda.

2/ Un fenómeno de inducción del potencial regenerativo del epitelio del ducto ecrino. Ocurre una hiperplasia reactiva del epitelio luminal. En el pequeño diámetro inicial del vértice del cono ductal, el epitelio hiperplásico puede constituir puentes epiteliales transluminales mientras que, en las porciones más amplias y distales de la dilatación ductal, sólo alcanza a formar proyecciones papilíferas libres intraluminales.

En el conjunto de 4.299 neoplasias consideradas, se encontró EDR en 80 piezas, lo cual significa una frecuencia general del 1,86%. Si consideramos por separado cada tipo tumoral, el EDR resultó especialmente frecuente en queratoacantomas (19,27%: 32 de 166) y carcinomas espinocelulares pseudoglandulares (8,4%: 19 de 226). Las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de presentación del EDR en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p= 0,0001$).

Resulta atractivo plantear la hipótesis de una relación del EDR con la presencia de ulceración, secundaria a la destrucción neoplásica, en el sentido de interpretar la estructura epitelial como análoga a aquella que aparece en los intentos anexiales de reparación de las pérdidas del epitelio de superficie y extremos distales de los conductos ecrinos (210). El EDR representaría, entonces, el intento del epitelio ductal para sobrevivir como estructura anatómica completa (211). En nuestra serie, la ulceración estaba presente en 64 (80%) de las tumoraciones que asociaban EDR.

5.3.6. COLLARETE DUCTAL PERITUMORAL

El "collarete epidérmico" es un tipo particular de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, que abraza la periferia de algunas lesiones tumorales, y cuyo origen está en el epitelio de los ductos ecrinos, los infundíbulos foliculares, o ambos anejos simultáneamente (41). La ocasional naturaleza ductal del collarete se hace evidente al poder observar luces ductales, con su cutícula de revestimiento, en el interior del epitelio acantósico.

En el conjunto de 4.299 neoplasias consideradas, se encontró collarete de naturaleza ductal en 71 piezas, lo cual significa una frecuencia general del 1,65%. Si consideramos por separado cada tipo tumoral, el collarete resultó especialmente frecuente en queratoacantomas (27,10%: 45 de 166) y carcinomas espino celulares pseudoglandulares (5,75 %: 13 de 226). Las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de presentación del collarete en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p= 0,0001$).

No deja de resultar llamativo que el collarete, hallazgo histológico habitualmente considerado como característico del queratoacantoma, esté ausente en el 72,89 % (121 casos) de nuestra serie de 166 queratoacantomas. Así, el collarete ductal en tomo a los queratoacantomas parece ser un hallazgo frecuente si bien no constante.

El collarete fué, además, la alteración ecrina específica más común para un tipo de neoplasia, el melanoma, si bien de forma no significativa ($p= 0,1097$). Se observó collarete peritumoral en 6 de los 128 melanomas examinados (4,68%). Aunque parece un requisito básico, para el desarrollo del collarete, que la neoplasia tenga un crecimiento expansivo, y no destructor, resulta curioso el hecho de que, en el melanoma maligno, sea el collarete ductal peritumoral un hallazgo histológico nada infrecuente.

Se ha propuesto que la formación del collarete epitelial ocurre por un mecanismo de crecimiento expansivo intradérmico de la lesión tumoral, que presiona excéntricamente, abomba y, eventualmente, induce una hiperplasia de las estructuras anexiales (41). El collarete puede abrazar únicamente las vertientes laterales de la tumoración o bien constituir un auténtico envoltorio, también en profundidad. Así, se precisaría de un cierto tamaño tumoral para determinar ese desplazamiento ductal excéntrico. En nuestra serie, de hecho, no se encontró ningún ejemplo de neoplasia con collarete cuyo tamaño fuera inferior a 6 mm.

Las variaciones regionales en la densidad de las glándulas sudoríparas, podían hacer esperar algún condicionamiento topográfico para las neoplasias con collarete ductal

ecrino. En nuestra serie, las localizaciones anatómicas preferentes en donde se situaban la lesiones extirpadas con collarate fueron cara (50,7%: 36 de los 71 tumores) y miembros superiores. En contra de lo esperado, no encontramos ningún ejemplo de collarate ductal peritumoral de localización palmar, y sólo 1 ejemplo de localización plantar. Esta distribución topográfica de los tumores con collarate resulta, de forma evidente, más dependiente de la distribución fotolumínica de las neoplasias cutáneas, que de las variaciones regionales en la densidad glandular.

En nuestra serie, la neoplasia en que se ha observado más frecuentemente el collarate anexial ha sido el queratoacantoma (27,10%), una de cuyas características biológicas más sobresalientes es el rápido crecimiento. En nuestra serie, en el 76,74% de los tumores con collarate en que se conocía el tiempo de evolución, éste era inferior a los 12 meses, lo cual es reflejo, probablemente del peso que, en el grupo de 71 neoplasias con collarate, tienen los 45 queratoacantomas (63,38 % del total de 71 tumores) con evolución temporal recortada.

5.3.7. FENOCOPIA APOCRINA

5.3.7.1. FENOCOPIA APOCRINA DEL OVILLO SECRETOR

A lo largo del presente estudio encontramos que, en las glándulas ecrinas peritumorales, un aspecto morfológico repetitivo era aquel en que se combinaba una luz glomerular dilatada, limitada por unas células lumbales con abundante citoplasma eosinofílico y proyecciones digitiformes apicales. Esta imagen, semejante a la que SATO (191) individualizó en la axila como un tipo glandular diferenciado (glándulas apoecrinas), ha sido mencionada de forma ocasional y recibido denominaciones tales como *pink-epithelium*, epitelio "en empedrado" y metaplasia apocrina (98). En espera de trabajos más numerosos, que contribuyan a delimitar la naturaleza, distribución, histogénesis y funciones relativas a esta morfología glandular, nos referiremos a ella con el término descriptivo acuñado por LUTHER (10) de *fenocopia apocrina* que implica, únicamente, una semejanza morfológica y no prejuzga ningún tipo de equivalencia funcional.

MONTGOMERY (104) señaló, en 1984, la presencia de signos ultraestructurales que sugerían cierta secreción apocrina en las glándulas ecrinas estimuladas por calor. Así, además de los productos de exocitosis vesicular (merocrina), el sudor ecrino estaría formado por fragmentos procedentes de la disrupción celular apical (apocrina) y por vestigios de células muertas desprendidas hacia la luz (secreción holocrina). Se diluye, de esta manera, el concepto de glándulas sudoríparas fisiológicamente separadas por su modo de secreción, y se fortalece la noción de un tipo estructural básico de glándula, con un espectro amplio de morfologías en función de condicionantes de diferenciación, topográfico s o funcionales. De esta manera, las protrusiones citoplásmicas desflecadas, características de la fenocopia apocrina, pueden representar, no ya un remedo morfológico, sino una auténtica secreción focal de tipo apocrino.

Como ya se ha comentado en otro apartado (5.1.4.), los diferentes tipos de glándulas cutáneas están íntimamente relacionadas entre sí. En la inducción de la morfología glandular influye el tipo de estructura epitelial predominante en cada topografía: glándulas apocrinas en zonas pilosas, glándulas ecrinas en zonas de piel glabra, glándulas mamarias en tomo a la condensación ectodérmica de la línea mamaría embrionaria. Es muy posible que cada uno de estos tipos glandulares puede mantener una cierta capacidad dinámica para transformarse (*metaplasia*) o simplemente copiar algunas características (*fenocopia*) de los otros tipos morfológicos, quizá a través de cambios en la expresión de filamentos intermedios semejantes a aquellos que ocurren durante la embriogénesis glandular (256). Las modificaciones del ambiente periglandular determinadas por la proliferación tumoral pueden traducirse en una adaptación de la

morfología glandular a las nuevas condiciones. ASÍ, en torno a tumores histogénicamente muy foliculares como son los nevus sebáceos (219) o el queratoacantoma, las glándulas ecrinas, en consonancia, se transformarían adoptando ciertas características apocrinas. Como se verá, en nuestra serie es, de hecho, el queratoacantoma la neoplasia en la que, de forma significativa, la fenocopia apocrina resultó más frecuente (15,06% de los queratoacantomos) .

Algunas de las células del epitelio glandular, con fenómenos de fenocopia apocrina, aparecen intensamente eosinofílicas, con un citoplasma hialino homogéneo, núcleo hiper cromático desplazado hacia la periferia, y un contorno celular ovoide o poligonal, con protrusión apical. Las características tintoriales de estas células se asemejan bastante a las de las llamadas "células hialinas plasmacitoides", descritas en los tumores mixtos salivales y de las glándulas sudoríparas (268). Dichas células hialinas proceden de la transformación de células del epitelio ecrino (¿células mioepiteliales?), tras la acumulación intracitoplásmica de filamentos intermedios densamente agrupados.

La morfología de epitelio ecrino que denominamos *fenocopia apocrina*, puede ser debida a alteraciones degenerativas inespecíficas en la ultraestructura del citoplasma celular, reactivas y sin significado funcional, a la presencia focal de sectores con auténtica secreción apocrina, o a una combinación de ambos fenómenos.

5.3.7.2. FENOCOPIA APOCRINA DEL DUCTO EXCRETOR

El contorno luminal ondulado, debido a las proyecciones citoplásmicas apicales de unas células de revestimiento hipereosinófilas no se limita al ovillo secretor, sino que puede encontrarse también en el conducto excretor ecrino.

MONTGOMERY (111) describió, ultraestructuralmente, grados variables de disrupción celular apical en las células lumbales del conducto ecrino. También mencionó la ocasional presencia de un citoplasma apical marcadamente filamentoso. El autor justifica el desarrollo de las protuberancias apicales por una distorsión de la membrana plasmática debida a la condensación focal del citoesqueleto celular. Este cambio de morfología de la membrana luminal y el citoplasma apical aparecen, con mayor intensidad, durante los episodios de sudoración.

El cúmulo citoplasmático compacto de filamentos intermedios, que se ha descrito como base ultraestructural de las células con citoplasma de aspecto hialino, parece ser un proceso degenerativo inespecífico, que puede afectar tanto a las células ductales como acinares (269).

En 1989 MIHARA (270) publica la observación de un siringoma condroide asociado con una estructura ductal dilatada, cuyas células lumbinales parecen mostrar secreción por decapitación. El estudio ultraestructural confirma la existencia focal de mecanismos de secreción apocrina, mientras que el resto de características citológicas (densa banda de filamentos perilumbinales) son propias, no de células secreto ras acinares, sino de ductos ecrinos. Los autores interpretan el hallazgo como un tipo de hidrocistoma revestido por células que expresan atributos tanto ductales como secretores.

McKEE (271) mencionó la presencia, en un carcinoma siringomatoso, de un epitelio con abundante citoplasma intensamente eosinofílico, rodeando áreas de dilatación ductal quística. Interpretó la observación como una rara forma de metaplasia a la que denominó "metaplasia pseudo-apocrina" .

ABENOZA y col. (98) describen, como alteración reactiva, asociada a tumores epiteliales malignos, la presencia de ductos dilatados con protrusión del epitelio ductal hacia la luz. Comparan el aspecto de estas células lumbinales con una el de una superficie adoquinada. Para estos autores, el "epitelio en empedrado" es la expresión de un proceso reactivo y, no necesariamente, indicativo de diferenciación apocrina.

Así pues, la base ultraestructural y el significado funcional del cambio morfológico descrito como *fenocopia apocrina* es, en el conducto, bastante similar al de su análogo acinar. Si bien es muy posible que se deba, con mayor frecuencia, a fenómenos degenerativos citoplásmicos inespecíficos (acumulación de filamentos intermedios), en alguna ocasión aislada puede expresar, también, la presencia de fenómenos focales de secreción con mecanismo apocrino. La fenocopia apocrina glomerular aparecería, entonces, como un proceso más funcional (imágenes más evidentes de secreción por decapitación) y la fenocopia apocrina ductal como un fenómeno más estructural (desflecamiento citoplásmico apical no estructurado).

En el conjunto de 4.299 neoplasias valoradas, se encontraron fenómenos de fenocopia apocrina en 51 piezas, lo cual significa una frecuencia general del 1,18%. En el 43,13% de las piezas con fenocopia apocrina (22 de las 51), ésta se localizaba en la zona glomerular secretora de la glándula ecrina y en el 56,86% de ellas (29 ejemplos) el proceso afectaba a la porción ductal excretora de la glándula. Si consideramos por separado cada tipo tumoral, la fenocopia apocrina resultó mucho más frecuente en los queratoacantomas (15,06%: 25 de 166) que en el resto de neoplasias (frecuencias que van del 0,37% al 1,32%). Las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de presentación del collarite en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p= 0,0001$).

5.3.8. HIPERPLASIA ACROSIRINGIAL

Las proliferaciones fibroadenomas de naturaleza hiperplásica se pueden entender como un tipo particular de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, con predominante diferenciación ductal, en contraste con la diferenciación epidermoide de la hiperplasia pseudocarcinomatosa anexial clásica (63). Este tipo de proliferación reactiva reproduce la imagen histopatológica del siringofibroadenoma ecrino de MASCARÓ (43).

Se había comunicado la aparición de una hiperplasia ductal erina siringofibroadenomatosa, siguiendo a episodios recurrentes de ampollas subepidérmicas, en un ejemplo de penfigoide ampolloso, quizá en el contexto proliferativo de la reepitelización (272). También REQUENA y col. (61) habían propuesto interpretar pretendidos ejemplos de siringofibroadenomas ecrinos como simples hiperplasias pseudoepiteliomas de los conductos ecrinos en un estroma alterado como el que está presente en las placas de linfedema crónico en extremidades inferiores.

Este tipo particular de hiperplasia epitelial, al que hemos denominado *hiperplasia acrosiringial*, completa, pero no intenta contener, el espectro de reacciones siringofibroadenomas reconocidas hasta el momento:

- hiperplasia (hiperplasia acrosiringial)
- proliferación nevoide sistematizada (siringofibroadenomatosis)
- adenoma solitario (siringofibroadenoma de Mascaró)

Con anterioridad, se había referido la observación de algunos ejemplos de hiperplasia acrosiringial reactiva en tomo a neoplasias cutáneas (13). En nuestra serie, se encontró hiperplasia acrosiringial en un total de 42 neoplasias. Esto representa una frecuencia general del 0,9% para las 4.299 neoplasias consideradas. Si consideramos por separado cada tipo tumor, la hiperplasia acrosiringial resultó especialmente frecuente en los queratoacantomas (presente en el 4,81 %: 8 de 166) y melanomas (presente en el 2,34%: 3 de 128). Las diferencias encontradas en cuanto a la frecuencia de presentación del collarite en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p=0,0001$).

La hiperplasia acrosiringial, en sus fases más iniciales, comienza como focos de proliferación celular peri-acrosiringial semejantes, microscópicamente, a los nidos de hidroacantoma simple intraepidérmico (al fin, otro ejemplo de proliferación acrosiringial). Las células que la constituyen son algo más claras que las de la epidermis circundante, por acumulación de glucógeno intracelular (PAS positivo, PAS-diastasa negativo). El epitelio ecrino, además, se puede diferenciar del epitelio folicular e interanexial por la ausencia de melanocitos, es decir, la ausencia de células positivas para S-100 y para la tinción de

Fontana. En estadios más avanzados de la proliferación se configuran cordones epiteliales, de pocas células de espesor, que forman bandas anastomosadas en un estroma fibrovascular rico en mucina.

Se ha sugerido que las proliferaciones acrosiringiales nevoides o adenomatosas aparecen, de forma predominante, en la piel de extremidades, palmas y plantas (48,54). En cuanto a la hiperplasia acrosiringial peritumoral, en nuestra serie, pudo comprobarse como 28 (66,67%) de las lesiones, en que se conocía la localización anatómica donde se situaba la lesión extirpada, se localizaban en miembros superiores (excluido palmas), 7 (16,67%) en planta de pies y 4 (9,52%) en palmas. Es decir, el 92,85% (39 de 42) de las neoplasias con hiperplasia acrosiringial se localizaban en extremidades. Dada la escasa frecuencia de neoplasias de localización palmo-plantar, resulta especialmente sugestiva la presencia, en un buen número de éstas, de los fenómenos de hiperplasia acrosiringial, lo cual confirmaría una especial propensión en esta topografía para el desarrollo de proliferaciones acrosiringiales.

5.3.9. HIPERTROFIA CUTICULAR

Otra anomalía morfológica del conducto ecrino, que es posible encontrar en ambiente peritumoral, es el engrosamiento de la cutícula eosinofílica que tapiza la luz ductal (4). La base ultraestructural de la cutícula ductal está constituida por la combinación de abundantes microvellosidades tortuosas que, procedentes del polo apical de las células ductales lumbinales, contienen una concentración de tonofilamentos, junto con el recubrimiento de esas microvellosidades por un material amorfo.

La interrelación entre el citoplasma apical de las células lumbinales y la cutícula, explica lo difícil que, a veces, resulta distinguir entre lo que es un exceso de citoplasma apical hipereosinófilo, que hemos convenido en reconocer como fenocopia apocrina ductal, y lo que es un engrosamiento cuticular. El primero de los procesos aparecería, en la imagen de microscopía óptica, con contornos más irregulares, "desflecados", mientras que la hipertrofia cuticular se apreciará como una banda eosinofílica engrosada más homogénea y bien delimitada. No obstante, los dos patrones morfológicos de reacción ductal no se deben considerar excluyentes sino que, por el contrario, es posible que exista, entre ellos, alguna conexión patogénica o estructural.

Resulta atractiva la hipótesis según la cual, las células ductales reaccionan a la injuria que representa el tumor cutáneo invasor, con un refuerzo de la cutícula, que proporciona rigidez a la estructura, y asegura la permeabilidad ductal. Así como las células secretoras ecrinas, en ambiente peritumoral, realizan intentos frustrados de hiperfunción secretora (vacuolización, fenocopia apocrina), así también las células ductales responderían a los tumores con un intento de hiperfunción de naturaleza estructural (10).

En nuestra serie, se encontró hipertrofia cuticular en un total de 27 neoplasias. Esto representa una frecuencia general del 0,62% para las 4.299 neoplasias consideradas. Si consideramos por separado cada tipo tumoral la hipertrofia cuticular resultó especialmente frecuente en los queratoacantomas (presente en el 4,21%: 7 de 166). Las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de hipertrofia cuticular en cada una de las cinco neoplasias fueron muy significativas ($p=0,0001$).

Respecto a una eventual interrelación entre la hipertrofia cuticular y los fenómenos de fenocopia apocrina, dejemos reflejado, únicamente, que en 21 de los 27 ejemplos (77,77%) de conductos con hipertrofia cuticular coexistían fenómenos de fenocopia apocrina en sectores ductales cercanos.

5.3.10. PROGRESIÓN TUMORAL PERIDUCTAL

El trayecto descendente de los anejos en la dermis, determina un plano de clivaje que aprovechan las neoplasias cutáneas para infiltrar en profundidad. Esta circunstancia se denomina *progresión tumoral perianexial*, y no debe confundirse con la *cancerización del ducto*, o sustitución de las células de la pared ductal por células tumorales, comentada en otra parte de esta memoria (5.3.14). En el primero de los fenómenos la progresión tumoral ocurre a través de un tipo peculiar de estroma (el estroma adventicial), mientras que en el segundo de los casos la progresión implica la infiltración y sustitución de un epitelio. De acuerdo con estos criterios, la progresión tumoral perianexial no se trata, propiamente, de una reacción histológica del epitelio ecrino, inalterado en el proceso, sino más bien de un patrón característico de infiltración de la neoplasia a través del estroma que rodea a las glándulas.

En nuestra serie, encontramos progresión tumoral perianexial en 10 neoplasias: 9 basaliomas y 1 melanoma. Esto representa una frecuencia general del 0,23% para las 4.299 neoplasias consideradas. El predominio en números absolutos de los basaliomas lo interpretamos, únicamente, como un reflejo directo del predominio absoluto de este tumor en la serie examinada. La mayor frecuencia de progresión periductal correspondió a los melanomas (hallazgo en el 0,78%: 1 de 128), si bien las diferencias encontradas en cuanto a las frecuencias de presentación de progresión perianexial en cada una de las cinco neoplasias no fueron significativas ($p= 0,0958$).

Creemos de interés dejar reflejo de la presencia de fibrosis en el estroma de 9 de las 10 piezas (90%) en que se encontró progresión periductal. La fibrosis del estroma peritumoral se ha contemplado, en ocasiones, como un mecanismo tisular defensivo frente a la infiltración de una neoplasia. Quizá el estroma adventicial periglandular, más laxo, puede servir, en estos casos, de "escape" para la progresión tumoral.

5.3.11. MUCINOSIS ESTROMAL PERIGLANDULAR

En la piel humana normal, el ácido hialurónico y el condroitín sulfato (mucopolisacáridos ácidos) están presentes, en pequeña cantidad, formando parte de la matriz extracelular no fibrilar del tejido conjuntivo dérmico (273). La mayor concentración de mucopolisacáridos ácidos se detecta en la papila dérmica y en torno al ovillo secretor ecrino. La degeneración mucinosa de la vaina adiposa periglandular que se observa, en ocasiones, en vecindad de los tumores cutáneos es, por tanto, únicamente una alteración de carácter cuantitativo. La tinción de esta mucina con azul alcian resiste la digestión con sialidasa, y el azul de toluidina provoca una intensa metacromasia, ambas características que diferencian a la mucina mesenquimal de la sialomucina epitelial.

En nuestra serie, hemos encontrado 10 ejemplos de mucinosis estromal periglandular: 2 en epitelomas basocelulares, 2 en carcinomas espinocelulares, 2 en carcinomas espinocelulares pseudoglandulares, 2 en queratoacantomas y 2 en melanomas. Esto representa una frecuencia general del 0,23% para las 4.299 neoplasias consideradas. Si consideramos por separado cada tipo tumoral, la mucinosis periglandular resultó más frecuente en los melanomas (1,56%: 2 en 128) y queratoacantomas (1,20 %: 2 en 166) si bien, debido al escaso número de ejemplos incluidos, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de las diferencias de frecuencias encontradas. La frecuencia de la mucina periglandular habrá sido, probablemente, subestimada en este estudio, debido a que las tinciones histoquímicas específicas no se realizaron en todos los tumores de la serie, sino sólo en función de hallazgos sugestivos observados con la tinción convencional de hematoxilina-eosina.

En el siringoma condroide se ha detectado, mediante tinciones especiales, la presencia de dos tipos de mucina, epitelial y mesenquimal. Se ha propuesto que las células epiteliales que delimitan las estructuras glandulares de la tumoración segregan el moco epitelial, mientras que las células mioepiteliales de la periferia glandular son las que producen la mucina mesenquimal (125,126). De manera análoga, la estrecha vinculación topográfica del manto mucinoso fisiológico con la periferia de las glándulas ecrinas, sugiere que es alguno de sus componentes celulares, y no una célula estromal, la productora de la mucina mesenquimal. Las células mioepiteliales, independientemente de que se las considere células conjuntivas o células epiteliales con potencialidades mesenquimales, son las más probables responsables de la síntesis de la mucina conjuntiva periglandular. Se ha demostrado, además, mediante tinción inmunohistoquímica para filamentos de actina (274), la frecuente presencia de células mioepiteliales en los carcinomas mucinosos ecrinos. En concordancia con ello, en los ejemplos encontrados en nuestra serie, la degeneración mucinosa se observó únicamente en tomo al ovillo secretor

ecrino y, por el contrario, no alrededor de la porción ductal que carece de células mioepiteliales. Así, la mucinosis periglandular aparece como una respuesta reactiva de las células productoras de esa mucina mesenquimal, muy probablemente las células mioepiteliales periféricas del ovillo ecrino.

El aumento de mucina en la matriz estromal se ha descrito, también, en asociación, con diversos tipos de neoplasias cutáneas, a las que confiere una cierta peculiaridad. Así ocurre con el nevus melanocítico mucinoso (275), o con la variante mixoide del melanoma maligno (276). Es interesante mencionar que, en el melanoma maligno, el grado de degeneración mixoide del estroma se ha relacionado con la presencia de ulceración en la epidermis (276). Esta circunstancia parece indicar que el exceso de mucina mesenquimal puede interpretarse, en algunos de estos casos, como un tipo de respuesta reactiva. En nuestra serie, la ulceración estaba presente en 6 (60%) de las tumoraciones que asociaban mucinosis estromal periglandular.

En alguno de los ejemplos valorados (Fig. 124) se encontró, junto al incremento de mucina en torno al glomérulo ecrino, una mayor cantidad de mucina en el estroma más inmediato al frente de progresión tumoral. Las incógnitas respecto al significado de la mucinosis del estroma periglandular pueden estar ligadas a la compleja cuestión de las respuestas del tejido conjuntivo frente a las neoplasias.

En nuestra serie, no hemos podido encontrar ningún ejemplo de calcificación distrófica del estroma peritumoral. No obstante queremos, en este apartado, dejar reseñado cómo en la calcificación cutánea patológica, ocasionalmente observada en focos aislados del estroma peritumoral, los depósitos de mucopolisacáridos ácidos parecen actuar como matriz inicial a la cual se liga el calcio para comenzar el proceso (277). De esta manera, la mucinosis estromal sería, en algunas ocasiones, el paso previo a la calcificación peritumoral. De hecho, se ha comprobado la presencia de mucopolisacáridos ácidos sulfatados, muy probablemente condroitín sulfato, en focos de calcificación en torno a epitelomas basocelulares o carcinomas anexiales.

Como se comentó en 4.2.11.1, en la serie de neoplasias examinadas para este trabajo, se buscó, sin éxito, algún ejemplo de *siringometaplasia mucinosa* reactiva en el epitelio ecrino peritumoral. Así, hasta el momento, la *siringometaplasia mucinosa* no se puede contemplar como uno de los posibles patrones de reacción ductal ante las condiciones adversas que se dan en el ambiente peritumoral.

5.3.12. VACUOLIZACIÓN INTERCELULAR

Entre las caras laterales de dos células claras adyacentes, del ovillo secretor ecrino, se forman los canalículos intercelulares. Estos canalículos comunican con la luz acinar central y son, en realidad, la superficie de secreción activa hacia donde se vierte casi todo el material acuoso que elaboran las células claras. Los canalículos intercelulares son, además, un criterio morfológico para atribuir estirpe ecrina a una glándula cutánea.

En ovillos glandulares ecrinos cercanos a neoplasias cutáneas infiltrantes, es posible encontrar dilataciones del sistema canalicular intercelular. Con el microscopio óptico, estas dilataciones se observan como vacuolas. Las vacuolas intercelulares deben ser distinguidas de otros procesos de vacuolización con localización intracelular, como son las células claras reticuladas por degeneración vacuolar (ver 5.3.13), y las células en anillo de sello por remedos ductales intracelulares (ver 5.3.15). Un examen detallado permite apreciar como las vacuolas no están integradas en ninguna célula de las adyacentes, sino que parecen abrirse paso entre ellas, dando lugar, por compresión excéntrica, a sendas muescas en los citoplasmas de las células limitantes (10). Descriptivamente, el ovillo secretor ecrino parece estar sufriendo un "apolillado" intercelular.

Se puede considerar que la dilatación del canalículo intercelular es la forma inicial, y casi inapreciable para el microscopio óptico, de dilatación de la porción más inicial de las vías excretoras ecrinas.

En nuestra serie, el fenómeno de vacuolización intercelular se observó en las glándulas ecrinas cercanas a 5 carcinomas espinocelulares, 2 carcinomas espinocelulares pseudoglandulares y 1 queratoacantoma (un total de 8 neoplasias). Esto representa una frecuencia general del 0,18% para las 4.299 neoplasias consideradas. Si consideramos por separado cada tipo tumoral la vacuolización intercelular resultó más frecuente en los carcinomas espinocelulares pseudoglandulares (0,88%: 2 de 226) y los queratoacantomas (0,60%: 1 de 166) si bien, debido al escaso número de ejemplos incluidos, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de las diferencias de frecuencias encontradas.

5.3.13. CÉLULAS CLARAS RETICULADAS SECRETORAS y DUCTALES

Las células claras lo son debido a su poca afinidad por la tinción de hematoxilina-eosina, bien sea por la acumulación de sustancias intracelulares de depósito que no toman esa tinción, o bien por la existencia de alteraciones, patológicas o artefactas, de la normal estructura citoplasmática subcelular. Más explícitamente, la existencia de células claras se puede deber a anomalías estructurales subcelulares (degenerativas), o al depósito intracelular de glucógeno, mucina o grasa. En las tres últimas circunstancias, sería posible comprobar la naturaleza del depósito mediante tinciones específicas.

En las células claras reticuladas, observadas ocasionalmente en las células del ovillo secretor o del conducto excretor ecrino, no nos ha sido posible demostrar, histoquímicamente, ningún tipo de depósito intracelular. Las tinciones PAS, PAS previa digestión con diastasa y azul alcian a pHs 0,4 y 2,5, realizadas para todas ellas, resultaron siempre negativas. Por tanto, parece justificado que el aspecto claro del citoplasma ha de atribuirse a una anomalía estructural subcelular, y no al cúmulo de ningún material de depósito. Según se desprende de la literatura al respecto (102,107,111), la degeneración celular hidrópica puede tener, como fundamento ultraestructural, un cambio vacuolar de mecanismo no conocido.

El primer reconocimiento explícito de la presencia de células claras, formando parte del epitelio glandular ecrino, se debe a HOLIOKE y LOBITZ en 1952 (4). BURKET Y col. (102) en su observación relativa a unas *glándulas ecrinas de citoplasma claro reticulado*, ya atribuyen las características tintoriales a una peculiar degeneración vacuolar hidrópica de las células. La demostración ultraestructural de membranas subcelulares limitantes de vacuolas intracitoplásmicas vacías, sugiere la posibilidad de que éstas representen el resultado final de un proceso degenerativo de mitocondrias, retículo endoplásmico, liso o sornas o melanosomas.

En nuestra serie, encontramos 6 ejemplos de glándulas ecrinas con células de citoplasma claro reticulado, en: 1 basalioma, 3 carcinomas espinocelulares y 2 queratoacantomas. Esto representa una frecuencia general del 0,14% para las 4.299 neoplasias consideradas. Las células claras reticuladas se situaban en la porción ductal en 4 (66,66%) de los casos (en 1 basalioma, 2 espinocelulares y 1 queratoacantoma) y en la porción secretora en 2 (33,33%) de los ejemplos (en 1 espinocelular y 1 queratoacantoma). Si consideramos por separado cada tipo tumoral, las células claras reticuladas resultaron más frecuentes en los queratoacantomas (1,20%: 2 de 166) si bien, debido al escaso número de ejemplos incluidos, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de las diferencias de frecuencias encontradas.

En los 2 ejemplos con células claras de localización glomerular se observó la presencia de una densa infiltración, del tejido adyacente, por células inflamatorias mononucleares. En el estroma adyacente a los 4 ejemplos de células claras ductales, sin embargo, apenas se encontró inflamación asociada. Así, en los conductos ecrinos es posible que, el hallazgo de células claras sea especialmente frecuente si la proliferación tumoral va acompañada de fenómenos inflamatorios periglandulares (4).

La alteración hidrópica parece ser un patrón de reacción celular inespecífico a injurias de naturaleza diversa. Los tumores cutáneos pueden ser uno de los ejemplos de posibles agentes inductores de degeneración hidrópica en el epitelio ecrino.

5.3.14. CANCERIZACIÓN DEL CONDUCTO

En la cancerización del conducto, las células atípicas reemplazan parcialmente a las células ductales produciendo, en ocasiones, un engrosamiento parietal ductal prominente. Sin embargo, no se asocia a otro tipo de anomalía arquitectural del ducto: no hay dilataciones quísticas, ni proyecciones papilíferas intraluminales, ni distorsión de la luz ductal. La progresión ocurre especialmente en la capa celular más externa del ducto ecрино. La membrana basal se conserva intacta, por lo que es posible decir que la neoplasia sigue siendo intraepitelial, si bien no intraepidérmica.

ARGENYI y col (278), en estudios referidos únicamente a la enfermedad de Bowen, establecieron una gradación según la profundidad máxima que alcanza la infiltración tumoral de la glándula ecrina:

Grado O: acrosiringio

Grado I: segmento ductal en la dermis papilar

Grado II: segmento ductal en dermis reticular alta

Grado III: segmento ductal en dermis reticular baja

Grado IV: ovillo secretor

En referencias previas (278) se reseña como la infiltración neoplásica del ducto ecрино se observa, con mayor frecuencia, en la enfermedad de Bowen y en el melanoma maligno, incluso en fase "in situ".

En nuestra serie, encontramos cancerización ductal en un epiteloma baso celular, un carcinoma espinocelular y dos melanomas (un total de 4 neoplasias). Esto representa una frecuencia general del 0,09% para las 4.299 neoplasias consideradas. Si consideramos por separado cada tipo tumoral, la cancerización del conducto resultó más frecuente en el melanoma (1,56%: 2 de 128) si bien, debido al escaso número de ejemplos incluidos, no hemos considerado de valor explorar la significación estadística de las diferencias de frecuencias encontradas.

Una consecuencia práctica del fenómeno de cancerización ductal deriva de la posible existencia de focos tumorales residuales, en las estructuras anexiales profundas, origen de recurrencias en el caso de haber realizado tratamientos superficiales. Así, sería conveniente que la información dermatopatológica relativa a la ausencia de afectación tumoral en los márgenes de una pieza quirúrgica, tuviese en cuenta no sólo los márgenes periféricos de escisión sino también la indemnidad del epitelio anexial adyacente a la neoplasia.

Son interesantes algunos trabajos recientes (212-214) que formulan una hipótesis según la cual el llamado *fibroepitelioma de Pinkus* no es sino una variante de epiteloma basocelular con especial tendencia a extenderse mediante cancerización de unos conductos ecrinos con algún grado de hiperplasia siringofibroadenomatosa. La ausencia casi total de luces ductales identificables en el entramado anastomósico tumoral se explicaría por la obliteración final de los "moldes ductales" que, pasivamente, han servido a la progresión tumoral inicial. Así, se podría justificar la semejanza entre el patrón histológico del fibroepitelioma de Pinkus y algunas condiciones reactivas o adenomatosas de las glándulas ecrinas (hiperplasia acrosiringial, siringofibradenoma ecrino). El epiteloma basocelular con morfología fibroadenomatosa parece ser, de hecho, más frecuente en plantas de pies y otras áreas de piel lampiña, en que resulta más abundante la presencia de glándulas ecrinas (279,280).

Nosotros, en un ejemplo valorado, fuera de la serie, de fibroepitelioma de Pinkus (**Figs. 142 a 146**), hemos podido encontrar alguna luz ductal en el seno de las trabéculas tumorales, así como imágenes de interrelación, en ocasiones muy estrecha, entre cordones tumorales y restos de epitelio glandular ecrino. Aun sin poder extraer conclusiones, consideramos que la propuesta de interpretar el fibroepitelioma de Pinkus como ejemplo de arquitectura tumoral debida a una profusa cancerización ductal es una atractiva cuestión que merece ser explorada en el futuro.

5.3.15. VACUOLIZACION INTRACELULAR

Un tipo peculiar de vacuolización intracitoplasmática, está relacionado con un fenómeno de reminiscencia del momento en que se formaron las luces del segmento intraepidérmico del conducto ecrino durante el desarrollo embrionario. Durante la formación del acrosiringio se forman vacuolas citoplasmáticas que, por acción lisosomal, se agrandan, coalescen y, por fusión con las de las células vecinas, determinan una luz permeable, entonces ya de localización extracelular.

En las células ductales de conductos ecrinos que sufren alteraciones reactivas peritumorales, ocasionalmente es posible observar voluminosas vacuolas intracitoplasmáticas, expresión de intentos frustrados de diferenciación tubular. El gran tamaño de las vacuolas, a menudo reduce el citoplasma a un delgado ribete periférico, y causa desplazamiento e indentación nuclear, lo cual conduce al aspecto de "células en anillo de sello". La histogénesis de este "tipo ductal" de células en anillo de sello, en nada se parece al de las células integrantes de adenocarcinomas con vacuolas de mucina intracitoplasmática (demostrable histoquímicamente). En comparación con otros tipos de vacuolas intracelulares, resulta muy característico de las luces intracitoplasmáticas un contorno vacuolar muy redondeado que aparece rodeado por una condensación citoplasmática a modo de pared (281).

Las "células en anillo de sello", localizadas en el conducto ecrino, resultan bastante características de la diferenciación luminal primitiva y se han observado también, con frecuencia, en el carcinoma siringoide y otras condiciones con desdiferenciación del epitelio ductal ecrino (282,283). En ocasiones, varias de estas vacuolas coalescen hacia otras de mayor tamaño limitadas, entonces, por más de una célula (Fig. 153), un paso más en el intento de reproducir la formación de las luces en el sector intraepidérmico del ducto ecrino embrionario.

Aunque también con una histogénesis presumiblemente ecrina, el que se ha descrito como carcinoma primario de células en anillo de sello de localización palpebral, se caracteriza por estar constituido por una población celular vacuolada, si bien las vacuolas intracitoplasmáticas se deben al carácter mucosecretante de la neoplasia y no al proceso de diferenciación luminal primitiva que venimos analizando (284,285).

En nuestra serie, encontramos claras imágenes de desdiferenciación luminal intracelular en los conductos ecrinos cercanos a 2 carcinomas espinocelulares. Esto representa una frecuencia general del 0,04% si se considera el conjunto de las 4.299 neoplasias valoradas y una frecuencia del 0,14 % en los 1.379 carcinomas espinocelulares

examinados. El fenómeno era especialmente manifiesto en áreas de epitelio ductal de localización periluminal como si, cerca de la luz ductal, se encontrara el ambiente idóneo para la expresión de la dediferenciación.

Parece que, en el conjunto de variaciones morfológicas ecrinas peritumorales, además de los procesos de hiperplasia o metaplasia, se recurre, en ocasiones, a una recapitulación del sendero embriológico.

5.3.16. HIPERPLASIA SIRINGOLINFOIDE

El cuadro clínico-patológico que los trabajos iniciales (26,28) describieron con el nombre de *hiperplasia siringolinfoide* se considera, hoy, una variante siringotropa de linfoma cutáneo de células T. Nosotros hemos podido observar, en tomo a neoplasias cutáneas, imágenes histológicas muy similares a las descritas en esta entidad que, en estos casos, tienen un carácter inflamatorio reactivo, y no linfomatoso. Lo descriptivo del término *hiperplasia siringolinfoide*, y su abandono en la designación del cuadro linfomatoso, nos induce a utilizar el mismo nombre para referimos a este tipo peculiar de reacción ecrina peritumoral.

Así, con la expresión "**hiperplasia siringolinfoide**" hemos denominado a aquellos procesos inflamatorio s, reactivos y no tumorales, en los que la inflamación linfocítica dérmica se concentra especialmente en tomo y en el seno de las glándulas sudoríparas ecrinas. Al fenómeno inflamatorio peri e intraglandular, el epitelio ecrino responde con fenómenos de hiperplasia ductal y glomerular. La combinación de inflamación e hiperplasia epitelial genera, como resultado histológico final, unos islotes epiteliales infiltrados por pequeños linfocitos picnóticos, semejantes a discretos nódulo s tumorales, en una imagen que se ha comparado con un espiradenoma ecrino en miniatura (30).

Por otra parte, y continuando con las analogías histológicas, la combinación de linfocito s y células epiteliales sudoríparas, presente en la hiperplasia siringolinfoide peritumoral, puede contemplarse como una hiperplasia reactiva benigna, citológica y arquitecturalmente constituida por elementos semejantes a aquellos que integran un peculiar tumor organoide linfoepitelial cutáneo que ha sido denominado "adenolinfoma de las glándulas sudoríparas" (286), equivalente sudoríparo del adenolinfoma salival o tumor de Warthin.

En definitiva, la hiperplasia siringolinfoide no es sino una categoría particular de hidradenitis y periadenitis crónica, linfocítica, que va acompañada de cierto grado de hiperplasia epitelial. En un intento de síntesis, podemos decir que la hiperplasia siringolinfoide ocupa el lugar intermedio en un espectro continuo entre dos polos: la inflamación periglandular sin fenómenos de hiperplasia, y las hiperplasias del epitelio ecrino sin inflamación acompañante.

Este tipo de patrón microscópico de reacción ecrina se encontró, en nuestra serie, sólo en dos ejemplos de epiteliomas basocelulares. Esto representa una frecuencia general del 0,04% si se considera el conjunto de las 4.299 neoplasias valoradas y una frecuencia del 0,08 % en los 2.400 basaliomas examinados. El fenómeno se localizaba, en ambos

casos, subyacente a las neoplasias, en el límite dermohipodérmico de las piezas de extirpación.

5.4. CONSIDERACIONES FINALES: SIGNIFICADO

El límite entre las variaciones morfológicas fisiológicas y patológicas en las glándulas ecrinas es difícil de establecer. Dependiendo del estado funcional de las glándulas sudoríparas, su arquitectura y la apariencia del epitelio varían. De hecho, algunas alteraciones morfológicas ecrinas fueron descritas, inicialmente, en estudios experimentales durante episodios de sudoración, luego serían la expresión de un proceso *fisiológico* de adaptación durante su normal funcionamiento (104,111). Otras variaciones morfológicas no son fenómenos primarios, sino que tienen un carácter *reactivo*, de respuesta adaptativa, lo cual tampoco se ajusta al calificativo de *patológicas*.

En la vecindad de las neoplasias cutáneas, son frecuentes y variadas las alteraciones glandulares ecrinas reactivas. Sin embargo, el fenómeno no es exclusivo del entorno peritumoral sino que, por el contrario, es una expresión inespecífica de la respuesta de las glándulas ecrinas ante variados agentes desencadenantes.

La principal importancia de un adecuado conocimiento del conjunto de posibles variaciones morfológicas de las glándulas ecrinas, estriba en evitar interpretaciones histológicas inadecuadas. De ello ha habido ejemplos múltiples, desde la equivocada interpretación en la histogénesis del adenoacantoma de LEVER (1), hasta las referencias sobre asociaciones entre diversas lesiones tumorales e inflamatorias y supuestos siringomas subclínicos (95-97,192-197).

También es importante poder diferenciar entre las condiciones ecrinas reactivas, y las neoplasias anexiales benignas y tumores malignos infiltrantes. Algunos fenómenos reactivos ecrinos son, en ocasiones, de apariencia pseudoneoplásica o pseudocarcinomatosa, pero no tienen carácter pre-neoplásico. Las condiciones preneoplásicas evolucionan con el tiempo hacia carcinomas, mientras que este hecho no ocurre en las pseudoneoplasias.

Las alteraciones ecrinas reactivas pueden servir, además, como criterio histológico adicional, para el diagnóstico diferencial entre neoplasias (así entre carcinoma espinocelular y queratoacantoma), debido a su mayor frecuencia en tipos tumorales concretos (queratoacantoma, carcinoma espinocelular pseudoglandular). No obstante éste es, todo lo más, un criterio sugerente, pero no exclusivo, para hacer este diagnóstico diferencial, pues el hallazgo no resulta patognomónico de ningún tipo tumoral.

El polimorfismo citológico y arquitectural de las glándulas ecrinas en torno a las neoplasias, nos sirve también como ejemplo biológico cuya comprensión necesita dejar

de lado rígidas teorías histogenéticas sobre las glándulas cutáneas y abordar, quizá, interpretaciones funcionales de mayor complejidad.

Finalmente, quizá futuros estudios consigan relacionar de forma específica el hallazgo de alteraciones ecrinas reactivas peritumorales con alguna característica biológica de la neoplasia asociada, de lo cual se derive información patogénica o pronóstica.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Las variaciones morfológicas reactivas de las glándulas ecrinas son una respuesta inespecífica ante estímulos diversos, biológicamente benignas, sin significado etiológico en el proceso primario y, en general, carentes de expresión clínica propia.

2. Las alteraciones ecrinas reactivas son un fenómeno frecuente en torno a las neoplasias cutáneas. En nuestra serie, se encontraron variaciones morfológicas glandulares en el 11,86% de las neoplasias valoradas.

3. Las alteraciones ecrinas reactivas peritumorales exhiben una gran variabilidad de expresiones morfológicas. Es posible distinguir hasta 16 subtipos morfológicos de alteraciones ecrinas. Cuatro de estos 16 subtipos (dilatación ductal, hiperplasia del epitelio luminal ductal, siringometaplasia escamosa e hidradenitis ecrina) representaron, en nuestra serie, el 81,56 % de todas las alteraciones ecrinas reactivas peritumorales.

4. La dilatación de los conductos ecrinos es la variación morfológica ecrina más frecuentemente encontrada de entre los varios subtipos de alteraciones considerados. En nuestra serie, se encontró en el 7,69% de todas las neoplasias valoradas.

5. Existe una incidencia variable de alteraciones ecrinas reactivas para los diversos tipos de neoplasias: en los 5 tipos diferentes de neoplasias incluidas en el estudio, las alteraciones ecrinas aparecieron, de forma muy significativa, con frecuencias diferentes.

6. El queratoacantoma es la neoplasia en la que los fenómenos ecrinos reactivos se reconocen más frecuentemente. Más de un tercio de los queratoacantomas (38,55%) se asocia con algún tipo de fenómeno reactivo en las glándulas ecrinas adyacentes. Además, 9 de los 16 subtipos morfológicos de alteraciones ecrinas reactivas son más frecuentes, de forma significativa, en este tumor.

7. En nuestra serie, hemos encontrado una frecuencia significativamente diferente de alteraciones ecrinas reactivas entre variantes histológicas del carcinoma espinocelular. Las alteraciones se observaron, globalmente, en el 26,10 % de los carcinomas espinocelulares pseudoglandulares y sólo el 11,09 % del resto de carcinomas espinocelulares. Para algunos subtipos particulares de reacción, las diferencias llegan a ser tan ostensibles como las relativas a la presencia de siringometaplasia escamosa: 16,37% de carcinomas espinocelulares pseudoglandulares y sólo 2,1% de los carcinomas espinocelulares ordinarios. Las alteraciones ecrinas reactivas se pueden considerar una característica más que añadir a las varias particularidades clínico-patológicas de la variedad pseudoglandular del carcinoma espinocelular.

- 8.** En nuestra serie, no hemos encontrado ningún ejemplo de acumulación de mucina en el epitelio de las glándulas ecrinas peritumorales. La siringometaplasia mucinosa no se puede contemplar, hasta el momento, como uno de los posibles patrones de reacción ductal ante los estímulos diversos que se dan en el ambiente peritumoral.

- 9.** El progreso en el adecuado conocimiento del conjunto de posibles variaciones morfológicas reactivas de las glándulas ecrinas, evitará interpretaciones histológicas inadecuadas y contribuirá a una mejor comprensión de la biología glandular.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lever WF. Adenoacanthoma of sweat glands. Carcinoma of sweat glands with glandular and epidermal elements. Report of four cases. *Arch Dermatol Syphil* 1947; 56: 157-171.
2. Gómez Orbaneja J, Sánchez Yus E, Iglesias Diez L. Epitelioma espinocelular pseudoglandular. Aspectos clínicos, histológicos y terapéuticos de 22 casos. *Med Cut ILA* 1970; 2: 173-186.
3. Bravo-Piris J, Hernández MJ, Herrera E, Fernández G, Armijo M. Carcinomas espinocelulares disqueratósicos pseudoglandulares (1971-1980). *Actas Dermo-Sif* 1985; 76: 238-240.
4. Holyoke JB, Lobitz WC. Histologic variations in the structure of human eccrine sweat glands. *J Invest Dermatol* 1952; 18: 147-166.
5. Puente Duany N. Altérations, différenciation et cancérisation malpighienne des glandes sudoripares. *Bulletin de l'association française pour l'étude du cancer (Bull du cancer)* 1954; 41 (4): 445-465.
6. Freeman RG, Winkelmann RK. Basal cell tumor with eccrine differentiation (eccrine epithelioma). *Arch Dermatol* 1969; 100: 234-242.
7. Carapeto FJ, García Pérez A. Adenoacanthoma: a review of 20 cases, compared with the literature. *Dermatologica* 1972; 145: 269-279.
8. Santa Cruz DJ, Clausen K. Atypical sweat duct hyperplasia accompanying keratoacanthoma. *Dermatologica* 1977; 154: 156-160.
9. Mehregan AH. Structural abnormalities of eccrine sweat ducts. *J Cutan Pathol* 1977; 4: 38-40.
10. Luther H, Altmeyer P. Eccrine sweat gland reaction. A histological and immunocytochemical study. *Am J Dermatopathol* 1988; 10 (5): 390-398.
11. Bravo J. Eccrine ductal hyperplasia in skin tumors. Comunicación oral. XVII Congreso Mundial de Dermatología. Berlín, 24 a 29 Mayo de 1987.
12. Bravo J, Fernández Blasco G, López-Avila A, Ramírez P, Armijo M. Modificaciones de los anejos en el cáncer cutáneo-mucoso. Simposium "Procesos

reactivos peritumorales". XXII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Granada, 27 a 29 de Mayo de 1993.

13. Yañez Díaz S. Carcinoma espinocelular pseudoglandular. Estudio clínico e histopatológico. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca, 1993.

14. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 537-563.

15. Montagna W. Embryology and anatomy of the cutaneous adnexa. *J Cutan Pathol* 1984; 11: 350-351.

16. Fusaro RM, Goltz RW. The normal human eccrine and apocrine glands. *J Invest Dermatol* 1961; 36: 79-82.

17. Christophers E, Plewig G. Formation of the acrosyringium. *Arch Dermatol* 1973; 107: 378-382.

18. Pinkus H. Notes on the anatomy and pathology of the skin appendages. I. The wall of the intra-epidermal part of the sweat duct. *J Invest Dermatol* 1939; 2: 175-186.

19. Pinkus H. The concept of symbiosis applied to normal and abnormal growth in the human epidermis. *Dermatologica* 1958; 117: 369-379.

20. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Melski JW. A histologic comparison of congenital and acquired nevocellular nevi. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1266-1273.

21. Espinel Vázquez ML, Pique Durán E, Barat Cascante A, Olivares Ramos M, Martín Moreno L, Castro Torres A. Porocarcinoma ecrino epidermotropo. *Actas Dermosifiliogr* 1992; 83: 406-409.

22. Pinkus H, Mehregan AH. Epidermotropic eccrine carcinoma. *Arch Dermatol* 1963; 88: 597-606.

23. Landa NG, Winkelmann RK. Epidermotropic eccrine porocarcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 27-31.

24. Warner TFCS, Burgess JH, Mohs FE. Extramammary Paget's disease in fibroepithelioma of Pinkus. *J Cutan Pathol* 1982; 9: 340-344.

25. Hurt MA, Hardarson S, Stadecker MJ, Santa Cruz DJ. Fibroepithelioma-like

changes associated with anogenital epidermotropic mucinous carcinoma. Fibroepitheliomatous Paget phenomenon. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 134-141.

26. Vakilzadeh F, Bröcker EB. Syringolymphoid hyperplasia with alopecia. *Br J Dermatol* 1984; 110: 95-101.

27. Hitchcock MG, Burchette JL, Olsen EA, Ratech H, Kamino H. Eccrine gland infiltration by mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 447-453.

28. Tomaszewski MM, Lupton GP, Krishnan J, Welch M, James WD. Syringolymphoid hyperplasia with alopecia. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 520-526.

29. Burg G, Schmöckel Ch. Syringolymphoid hyperplasia with alopecia. A syringotropic cutaneous T-cell lymphoma ?. *Dermatology* 1992; 184: 306-307.

30. Zelger B, Sepp N, Weyrer K, Grünwald K, Zelger B. Syringotropic cutaneous T-cell lymphoma: a variant of mycosis fungoides ?. *Br J Dermatol* 1994; 130: 765-769.

31. Huang CL, Kuo TT, Chan HL. Acquired generalized hypohidrosis/anhidrosis with subclinical Sjögren's syndrome: Report of a case with diffuse syringolymphoid hyperplasia and lymphocytic sialadenitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 350-2.

32. Freeman RG. On the pathogenesis of pseudoepitheliomatous hyperplasia. *J Cutan Pathol* 1974; 1: 231-237.

33. Connors R, Ackerman AB. Histologic pseudomalignancies of the skin. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1767-1780.

34. Civatte J. Pseudo-carcinomatous hyperplasia. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 214-223.

35. Caron GA, Clink HM. Clinical association of basal cell epithelioma with histiocytoma. *Arch Dermatol* 1964; 90: 271-273.

36. Kuehnl-Petzoldt Ch, Berger H, Wiebelt H. Verrucous-keratotic variations of malignant melanoma. A clinicopathological study. *Am J Dermatopathol* 1982; 4 (5): 403-410.

37. Steiner A, Konrad K, Pehamberger H, Wolff K. Verrucous malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1534-1537.

38. Kamino H, Tam ST, Alvarez L. Malignant melanoma with pseudocarcinomatous

hyperplasia. An entity that can simulate squamous cell carcinoma. A light-microscopic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Dermatopathol* 1990; 12 (5): 446-451.

39. Fernández-Buezo G, Peñas P, Fraga J, Aragües M. Melanoma verrucoso. *Actas Dermo-Sif* 1994; 85: 69-71.

40. Grunwald MH, Lee JYY, Ackerman AB. Pseudocarcinomatous hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 1988; 10 (2): 95-103.

41. Jacoby RA, Ackerman AB. Is the so-called epidermal collarete formed by epidermal or adnexal epithelium ?. *Am J Dermatopathol* 1982; 4 (2): 117-124.

42. Requena L, Sánchez-Yus E, Simón P, del Río E. Induction of cutaneous hyperplasias by altered stroma. *Am J Dermatopathol* 1996; 18 (3): 248-268.

43. Mascaró JM. Considérations sur les tumeurs fibro-épithéliales. Le syringofibradénome eccrine. *Ann Dermatol Syphiligr* 1963; 90: 146-153.

44. Fretzin DF, Sloan JB, Beer K, Fretzin SA. Eccrine syringofibroadenoma. A clear-cell variant. *Am J Dermatopathol* 1995; 17 (6): 591-593.

45. Civatte A, Chevalier P. Hidradéno-fibromes. *Bull Soc Fr Derm et Syph* 1936; 43: 756.

46. Hara K, Mizuno E, Nitta Y, Ikeya T. Acrosyringal adenomatosis (eccrine syringofibroadenoma of Mascaró). A case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1992; 14 (4): 328-339.

47. Abenoza P, Ackerman AB. Fibroadenomas. En: Abenoza P, Ackerman AB. Neoplasms with eccrine differentiation. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990: 275-284.

48. Mehregan AH, Marufi M, Medenica M. Eccrine syringofibroadenoma (Mascaró). Report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 433-436.

49. Sanusi ID, Byrd LN. Eccrine syringofibroadenoma. *Int J Dermatol* 1988; 27: 523-525.

50. Goldner R. Eccrine poromatosis. *Arch Dermatol* 1970; 101: 606-608.

51. Ogino A. Linear eccrine poroma. *Arch Dermatol* 1976; 112: 841-844.

52. Weedon D. Eccrine syringofibroadenoma versus acrosyringial nevus. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 622-623.
53. Hurt MA, Igra-Serfaty H, Stevens CS. Eccrine syringofibroadenoma (Mascaró). An acrosyringial hamartoma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 945-949.
54. Lui H, Stewart WD, English JC, Wood WS. Eccrine syringofibroadenomatosis: a clinical and histologic study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 805-813.
55. Wilkinson RD, Schopflicher P, Rozenfeld M. Hidrotic ectodermal dysplasia with diffuse eccrine poromatosis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 472-476.
56. Burket JM, Burket BJ, Burket DA. Eyelid cysts, hypodontia, and hypotrichosis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 922-925.
57. Nordin H, Mansson T, Svensson A. Familial occurrence of eccrine tumours in a family with ectodermal dysplasia. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988; 68: 523-530.
58. Perret C. Schöpf syndrome. *Br J Dermatol* 1989; 120: 131-132.
59. Monk BE, Pieris S, Soni V. Schöpf-Schulz-Passarge syndrome. *Br J Dermatol* 1992; 127: 33-35.
60. Ochonisky S, Wechsler J, Marinho E, Revuz J. Eccrine syringofibroadenomatosis (Mascaró) with mucous involvement. *Arch Dermatol* 1994; 130 (7): 933-4.
61. Requena L, Sánchez-Yus E. El siringofibroadenoma de Mascaró es una hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Comunicación oral. XVIII Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatopatología. Valencia, 6 y 7 de Noviembre de 1992.
62. Rodríguez-Díaz E, Bravo Piris J, Armijo M. Alteraciones de las glándulas ecrinas en el cáncer cutáneo. *Piel* 1995; 10 (7): 361-370.
63. Requena L. Inducción de hiperplasias y neoplasias cutáneas por un estroma alterado. Tema oficial: Avances en Oncología Cutánea. XXIV Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Salamanca, 1-3 de Junio 1995.
64. Serrano T, Saez A, Moreno A. Eccrine squamous syringometaplasia. A prospective clinicopathologic study. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 61-65.

65. Bhawan J, Malhotra R. Syringosquamous metaplasia. A distinctive eruption in patients receiving chemotherapy. *Am J Dermatopathol* 1990; 12 (1): 1-6.
66. Falkson G, Schulz EJ. Skin changes in patients treated with 5-fluorouracil. *Br J Dermatol* 1962; 74: 229-236.
67. Bhawan J, Petry J, Rybak ME. Histologic changes induced in skin by extravasation of doxorubicin (adriamycin). *J Cutan Pathol* 1989; 16: 158-163.
68. Fitzpatrick JE. The cutaneous histopathology of chemotherapeutic reactions. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 1-14.
69. Hurt MA, Halvorson RD, Petr C, Cooper JT, Friedman DJ. Eccrine squamous syringometaplasia. A cutaneous sweat gland reaction in the histologic spectrum of "chemotherapy-associated eccrine hidradenitis" and "neutrophilic eccrine hidradenitis". *Arch Dermatol* 1990; 126: 73-77.
70. Fraga J, Valks R, Martín R, Fernández Herrera JL. Espectro histopatológico de la siringometaplasia escamosa ecrina asociada a quimioterapia. Comunicación oral. XXI Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatopatología. Santiago de Compostela, 3 y 4 de Noviembre de 1995.
71. Findlay GH, Hull PR. Eruptive tumours on sun-exposed skin after benoxaprofen. *Lancet* 1982; 2: 95.
72. Caputo R, Monti M, Ermacora E, Carminati G, Gelmetti C, Gianotti R, Gianni E, Puccinelli V. Cutaneous manifestations of tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 812-819.
73. Metcalf JS, Maize JC. Squamous syringometaplasia in lobular panniculitis and pyoderma gangrenosum. *Am J Dermatopathol* 1990; 12 (2): 141-149.
74. Cribier B, Lipsker D, Grosshans E. Syringometaplasie keratinisante: manifestation originale d'une pathomimie. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 900-903.
75. Ruiz P, Sánchez-Yus E, Sanz A, Rojo S, Eusebio E, Suárez R. Carcinoma siringomatoso con diferenciación epidermoide y carcinoma epidermoide originado en conductos sudoríparos (origen frente a diferenciación, en las neoplasias). Comunicación oral. XX Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatopatología. S'Agaró (Gerona). 28 y 29 Octubre 1994.

76. Theocharous C, Jaworski RC. Squamous cell carcinoma arising in an eccrine hidrocystoma. *Pathology* 1993; 25: 184-186.
77. Kohda M, Manabe T, Ueki H. Squamous islands in eccrine neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1990; 12 (4): 344-349.
78. Kligman AM. The invisible dermatoses. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1375-1382.
79. Allen BR. Benoxaprofen and the skin. *Br J Dermatol* 1983; 109: 361-364.
80. Rongioletti F, Ballestrero A, Bogliolo F, Rebora A. Necrotizing eccrine squamous syringometaplasia presenting as acral erythema. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 453-456.
81. Rongioletti F, Rebora A. Eccrine squamous syringometaplasia in chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 284.
82. Valks R, Fernández Buezo G, Fraga J, Daudén E, García Díez A. Siringometaplasia escamosa ecrina en áreas intertriginosas. Comunicación oral. XXIV Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Salamanca, 1-3 de Junio 1995.
83. Abrams AM, Melrose RJ, Howell FV. Necrotizing sialometaplasia. A disease simulating malignancy. *Cancer* 1973; 32: 130-135.
84. Raugi GJ, Kessler S. Necrotizing sialometaplasia. A condition simulating malignancy. *Arch Dermatol* 1979; 115: 329-331.
85. Moreno JC, Jorquera E, Camacho F. Sialometaplasia necrosante. *Piel* 1994; 9: 210-213.
86. Myers EN, Bankaci M, Barnes EL. Necrotizing sialometaplasia. Report of a case. *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 628-629.
87. Boisnic S, Agbo S, Biaggi A, Pascal F, Szpirglas H, Frances C. La sialométoplasie nécrosante du palais: 3 observations. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 922-924.
88. Romagosa V, Bella MR, Truchero C, Moya J. Necrotizing sialometaplasia (adenometaplasia) of the trachea. *Histopathology* 1992; 21: 280-282.
89. Kinney RB, Burton CS, Vollmer RT. Necrotizing sialometaplasia: a sheep in wolf's clothing. *Arch Dermatol* 1986; 122: 208-210.

90. Leshin B, White WL, Koufman JA. Radiation-induced squamous sialometaplasia. *Arch Dermatol* 1990; 126: 931-934.
91. Hurt MA, Díaz-Arias AA, Rosenholtz MJ, Havey AD, Stephenson HE. Posttraumatic lobular squamous metaplasia of breast. An unusual pseudocarcinomatous metaplasia resembling squamous (necrotizing) sialometaplasia of the salivary gland. *Mod Pathol* 1988; 1: 385-390.
92. Söderstrom KO, Toikkanen S. Extensive squamous metaplasia simulating squamous cell carcinoma in benign breast papillomatosis. *Hum Pathol* 1983; 14: 1081-1082.
93. Reddick RL, Jennette JC, Askin FB. Squamous metaplasia of the breast: an ultrastructural and immunologic evaluation. *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 530-533.
94. Fisher ER, Palekar AS, Gregorio RM, Paulson JD. Mucoepidermoid and squamous cell carcinomas of breast with reference to squamous metaplasia and giant cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 15-27.
95. Bhawan J, Malhotra R. Simultaneous occurrence of intradermal nevus and syringoma. *Cutis* 1983; 32: 669-674.
96. Malhotra R, Bhawan J, Stadecker M. Association of syringoma and intradermal nevus. *Int J Dermatol* 1986; 25: 397.
97. Spitz DF, Stadecker MJ, Grande DJ. Subclinical syringoma coexisting with basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13: 793-795.
98. Abenzoa P, Ackerman AB. Non-neoplastic alterations of eccrine units. En: Abenzoa P, Ackerman AB. Neoplasms with eccrine differentiation. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990: 87-111.
99. Requena L, Sánchez-Yus E. Tumores cutáneos de células claras. *Piel* 1990; 5: 184-190.
100. Civatte J. Clear-cell tumors of the skin: a histopathologic review. *J Cutan Pathol* 1984; 11: 165-175.
101. Mehregan AH, Pinkus H. Artifacts in dermal histopathology. *Arch Dermatol* 1966; 94: 218-225.
102. Burket JM, Brooks R, Burket DA. Eccrine gland clear reticulated cytoplasm. *J Am*

Acad Dermatol 1985; 13: 497-500.

103. Tsuji T, Yamamoto T. Acquired generalized anhidrosis. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1310-1314.

104. Montgomery I, Jenkinson DM, Elder HY, Czarnecki D, Mackie RM. The effects of thermal stimulation on the ultrastructure of the human atrichial sweat gland. I. The fundus. *Br J Dermatol* 1984; 110: 385-397.

105. Laurent R, Agache P, Coume-Marquet J. Ultrastructure of clear cells in human viral warts. *J Cutan Pathol* 1975; 2: 140-148.

106. Cohen RE, Zaim MT. Signet-ring clear-cell basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 183-187.

107. Barr RJ, Alpern KS, Santa Cruz DJ, Fretzin DF. Clear cell basal cell carcinoma: an unusual degenerative variant. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 308-316.

108. Oliver GF, Winkelmann RK. Clear-cell, basal cell carcinoma: histopathological, histochemical, and electron microscopic findings. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 404-408.

109. Kuo T. Clear cell carcinoma of the skin. A variant of the squamous cell carcinoma that simulates sebaceous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 573-583.

110. Goette DK, Doty RD. Balloon cell nevus. Summary of the clinical and histologic characteristics. *Arch Dermatol* 1978; 114: 109.

111. Montgomery I, Jenkinson DM, Elder HY, Czarnecki D, Mackie RM. The effects of thermal stimulation on the ultrastructure of the human atrichial sweat gland. II. The duct. *Br J Dermatol* 1985; 112: 165-177.

112. Signoretti S, Annessi G, Ferranti G, Occhiuto S, Ruatti P. Papular clear cell syringometaplasia [Abstract]. *J Cutan Pathol* 1995; 22 (1): 86.

113. Saitoh A, Ohtake N, Fukuda S, Tamaki K. Clear cells of eccrine glands in a patient with clear cell syringoma associated with diabetes mellitus. *Am J Dermatopathol* 1993; 15 (2): 166-168.

114. King DT, Barr RJ. Syringometaplasia: mucinous and squamous variants. *J Cutan Pathol* 1979; 6: 284-291.

115. Walther M, Montgomery H. Schweißdrüsentumor mit Epithelmetaplasie. *Archiv*

Fuer Dermatologie und Syphilis 1931; 163: 420-426.

116. Kwittken J. Muciparous epidermal tumor. *Arch Dermatol* 1974; 109: 554-555.

117. Teillard J, López A. Hyperplasie sudorifère mucipare de l'épiderme. *Ann Dermatol Venereol* 1977; 104: 421-422.

118. Bergman R, David R, Friedman-Birnbaum R, Harth Y, Bassan L. Mucinous syringometaplasia. An immunohistochemical and ultrastructural study of a case. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 521-526.

119. Madison JF, Cooper PH, Burgdorf WHC. Mucinous syringometaplasia with prominent epithelial hyperplasia and deep dermal involvement. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 220-224.

120. Kappel TJ, Abenoza P. Mucinous syringometaplasia. A case report with review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1993; 15 (6): 562-567.

121. Fusaro RM, Goltz RW. Histochemically demonstrable carbohydrates of appendageal tumors of the skin. *J Invest Dermatol* 1961; 36: 407-415.

122. Grishman E. Histochemical analysis of mucopolysaccharides occurring in mucus-producing tumors. *Cancer* 1952; 5: 700-707.

123. Mehregan AH. Mucinous syringometaplasia. *Arch Dermatol* 1980; 116: 988-989.

124. Scully K, Assaad D. Mucinous syringometaplasia. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 503-508.

125. Lennox B, Pearse AGE, Symmers WS. Frequency and significance of mucin in sweat gland tumors. *Br J Cancer* 1952; 6: 363-368.

126. Lennox B, Pearse AGE, Richards HGH. Mucin-secreting tumours of the skin: with special reference to the so-called mixed salivary tumour of the skin and its relation to hidradenoma. *J Pathol Bacteriol* 1952; 64: 865-880.

127. Zak FG, Palladino VS. Muciparous metaplasia and primary mucoepidermoid skin tumors. *Arch Dermatol* 1969; 100: 23-25.

128. Fell HB, Mellanby E. Metaplasia produced in cultures of chick ectoderm by high vitamin A. *J Physiol* 1953; 119: 470-488.

129. Lawrence DJ, Bern HA. Mucous metaplasia and mucous gland formation in keratinized adult epithelium in situ treated with vitamin A. *Exp Cell Res* 1960; 21: 443-446.
130. Gibson LE, Muller SA, Leiferman KM, Peters MS. Follicular mucinosis: clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 441-446.
131. Hempstead RW, Ackerman AB. Follicular mucinosis. A reaction pattern in follicular epithelium. *Am J Dermatopathol* 1985; 7 (3): 245-247.
132. Winkelmann RK, Hultin JV. Mucinous metaplasia in normal apocrine glands. *Arch Dermatol* 1958; 78: 309-313.
133. Abenzoa P, Ackerman AB. Hidradenomas. En: Abenzoa P, Ackerman AB. Neoplasms with eccrine differentiation. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990: 311-350.
134. Fitzgibbon JF, Googe PB. Mucinous differentiation in adnexal sweat gland tumors. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 259-263.
135. Hunt SJ, Abell E. Mucinous syringometaplasia mimicked by a clear cell hidradenoma with mucinous change. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 339-343.
136. Requena L, Kiryu H, Ackerman AB. Neoplasms with apocrine differentiation (en prensa).
137. Sánchez-Yus E, Requena L. Espectro histopatológico de la metaplasia mucinosa de las glándulas sudoríparas. Comunicación oral. XIX Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatopatología. Madrid, 5 y 6 de Noviembre de 1993.
138. Yamamoto O, Nakayama K, Asahi M. Sweat gland carcinoma with mucinous and infiltrating duct-like patterns. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 334-339.
139. Mendoza S, Helwig EB. Mucinous (adenocystic) carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1971; 103: 68-78.
140. Weidner N, Foucar E. Adenosquamous carcinoma of the skin. An aggressive mucin- and gland-forming squamous carcinoma. *Arch Dermatol* 1985; 121: 775-779.
141. Fulling KH, Strayer DS, Santa Cruz DJ. Adnexal metaplasia in carcinoma in situ of the skin. *J Cutan Pathol* 1981; 8: 79-88.

142. Marsch WCh, Rotter-Ross C. Cutaneous squamous cell carcinoma with unicellular mucoprotein accumulation. *Dermatologica* 1983; 166: 294-300.
143. Sangüeza OP, Requena L. Carcinoma espinocelular mucinoso. Comunicación oral. XXI Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatopatología. Santiago de Compostela, 3 y 4 de Noviembre de 1995.
144. Mopper C, Pinkus H, Jacobell P. Multiple sweat gland abscesses of infants. *Arch Dermatol* 1955; 71: 177-183.
145. Harrist TJ, Fine JD, Berman RS, Murphy GF, Mihm MC. Neutrophilic eccrine hidradenitis. A distinctive type of neutrophilic dermatosis associated with myelogenous leukemia and chemotherapy. *Arch Dermatol* 1982; 118: 263-266.
146. Flynn TC, Harrist TJ, Murphy GF, Loss RW, Moschella SL. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a distinctive rash associated with cytarabine therapy and acute leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 584-590.
147. Scallan PJ, Kettler AH, Levy ML, Tschen JA. Neutrophilic eccrine hidradenitis. Evidence implicating bleomycin as a causative agent. *Cancer* 1988; 62: 2532-2536.
148. Bernstein EF, Spielvogel RL, Topolsky DL. Recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 529-533.
149. Scherbeuske JM, Benson PM, Lupton GP. Asymptomatic erythematous papules in a leukemic patient. *Arch Dermatol* 1990; 126: 528-529.
150. Fernández Cogolludo E, Ambrojo Antunez P, Aguilar Martínez A, Peña Payero ML, Sánchez Yus E. Neutrophilic eccrine hidradenitis. A report of two additional cases. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 341-346.
151. Bailey DL, Barron D, Lucky AW. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1989; 6: 33-38.
152. Beutner KR, Packman CH, Markowitch W. Neutrophilic eccrine hidradenitis associated with Hodgkin's disease and chemotherapy. A case report. *Arch Dermatol* 1986; 122: 809-811.
153. Smith KJ, Skelton HG, James WD, Holland TT, Lupton GP, Angritt P. Neutrophilic eccrine hidradenitis in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 945-947.

154. Sevilla A, Morell A, Bañuls J, Silvestre JF, Betlloch I. Neutrophilic eccrine hidradenitis in an HIV-infected patient. *Int J Dermatol* 1996; 35: 651-652.
155. Kuttner BJ, Kurban RS. Neutrophilic eccrine hidradenitis in the absence of an underlying malignancy. *Cutis* 1988; 41: 403-405.
156. Margolis DJ, Gross PR. Neutrophilic eccrine hidradenitis: a case report and review of the literature. *Cutis* 1991; 48: 198-200.
157. Allegue F, Rocamora A, Martin-González M, et al. Infectious eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1119-1120.
158. Taira JW, Gerber HB. Eccrine hidradenitis. *Int J Dermatol* 1992; 31: 433-434.
159. Moreno A, Barnadas MA, Ravella A, Moragas JM. Infectious eccrine hidradenitis in a patient undergoing hemodialysis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1106-1107.
160. Stahr BJ, Cooper PH, Caputo RV. Idiopathic plantar hidradenitis: a neutrophilic eccrine hidradenitis occurring primarily in children. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 289-296.
161. Rabinowitz LG, Cintra ML, Hood AF, Esterly NB. Recurrent palmoplantar hidradenitis in children. *Arch Dermatol* 1995; 131: 817-820.
162. Fernández-Buezo G, Requena L, Fraga J, García Díez A, Fernández Herrera JM. Idiopathic palmoplantar hidradenitis. *Am J Dermatopathol* 1996; 18 (4): 413-416.
163. McGovern TW, Erickson AR, Fitzpatrick JE. Sjögren's syndrome plasma cell panniculitis and hidradenitis. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 170-174.
164. Mishima Y. Eccrine-centered nevus. *Arch Dermatol* 1973; 107: 59-61.
165. Cotton DWK, Mills PM, Stephenson TJ, Underwood JCE. On the nature of clear cell acanthomas. *Br J Dermatol* 1987; 117: 569-574.
166. Wilson Jones E, Wells GC. Degos'acanthoma (acanthome a cellules claires). A clinical and histopathological report of nine cases. *Arch Dermatol* 1966; 94: 286-294.
167. Rodríguez-Díaz E, SantosJuanes Jiménez J, Fernández Blasco G, Armijo M. Acanthoma de células claras múltiple. *Actas Dermosifiliogr* 1996; 87: 259-263.
168. Lindgren AGH, Neumann E. Some evidence concerning the sweat duct origin of clear cell acanthoma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1973; 53: 511-514.

169. Penneys NS, Nadji M, Ziegels-Weissman J. Clear cell acanthoma: not of sweat gland origin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1981; 61: 569.
170. Requena L, Sangüeza OP. Benign neoplasms with neural differentiation: a review. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 75-96.
171. Elston DM, Bergfeld WF, Biscotti CV, McMahon JT. Schwannoma with sweat duct differentiation. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 254-258.
172. Foraker AG. Glandlike elements in a peripheral neurosarcoma. *Cancer* 1948; 1: 286-293.
173. Woodruff JM. Peripheral nerve tumors showing glandular differentiation (glandular schwannomas). *Cancer* 1976; 37: 2399-2413.
174. Woodruff JM. Benign glandular schwannoma. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 550.
175. Moreno A, Jucglá A, Servitje O, Casas R, Peyrí J. Dermatofibroma en queso suizo. Comunicación oral. XXI Reunión Nacional del Grupo Español de Dermatopatología. Santiago de Compostela, 3 y 4 de Noviembre de 1995.
176. Ferry JA, Dickersin GR. Pseudoglandular schwannoma. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 546-552.
177. Rodríguez-Prieto MA, Manchado P, Nieves C. Porokerátose eccrine ostiale et naevus ductal. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 135-136.
178. Bergman R, Lichtig C, Cohen A, Friedman-Birnbaum R. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus. An abnormally keratinizing epidermal invagination or a dilated, porokeratotically plugged acrosyringium and dermal duct ?. *Am J Dermatopathol* 1992; 14 (4): 319-322.
179. Tsuji T, Sugai T, Suzuki S. The mode of growth of eccrine duct milia. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 388-393.
180. Epstein W, Kligman AM. The pathogenesis of milia and benign tumors of the skin. *J Invest Dermatol* 1956; 26: 1-11.
181. Friedman SJ, Butler DF. Syringoma presenting as milia. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 310-314.

182. Rivera M, Servitje O, Peyri J, Ferrándiz C. Familial syringoma clinically suggesting milia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 702-703.
183. Mehregan AH. Proliferation of sweat ducts in certain diseases of the skin. *Am J Dermatopathol* 1981; 3 (1): 27-31.
184. Apisarnthanarax P, Bovenmyer DA, Mehregan AH. Combined adnexal tumor of the skin. *Arch Dermatol* 1984; 120: 231-233.
185. Challa VR, Jona J. Eccrine angiomatous hamartoma: a rare skin lesion with diverse histological features. *Dermatologica* 1977; 155: 206-209.
186. Mayou SC, Black MM, Russell Jones R. Sudoriferous hamartoma. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 107-108.
187. Craig Romer J, Taira JW. Mucinous eccrine nevus. *Cutis* 1994; 53: 259-261.
188. Velasco JA, Almeida V. Eccrine-pilar angiomatous nevus. *Dermatologica* 1988; 177: 317-322.
189. Imai S, Nitto H. Eccrine nevus with epidermal changes. *Dermatologica* 1983; 166: 84-88.
190. Kopera D, Soyer P, Kerl H. Human eccrine hamartoma of the forearm-antebrachial organ of the ringtailed lemur (*lemur catta*). A possible phylogenetic relationship ?. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 275-279.
191. Sato K, Leidal R, Sato F. Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae. *Am J Physiol* 1987; 252: R166-180.
192. Shelley WB, Wood MG. Occult syringomas of scalp associated with progressive hair loss. *Arch Dermatol* 1980; 116: 843-844.
193. Neuman KM, Burnett JW. Alopecia associated with syringomas. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13 (3): 528-529.
194. Pujol R, Moreno A, González MJ, Moragas JM. Syringome du cuir chevelu. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113: 693-695.
195. Mehregan AH, Mehregan DA. Syringoma-like sweat duct proliferation in scalp alopecias. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 355-357.

196. Dupré A, Bonafe JL, Christol B. Syringomas as causative factor for cicatricial alopecia. *Arch Dermatol* 1981; 117: 315.
197. Barnhill RL, Goldberg B, Stenn KS. Proliferation of eccrine sweat ducts associated with alopecia areata. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 36-39.
198. Kossard S. Keratotic miliaria precipitated by radiotherapy. *Arch Dermatol* 1988; 124: 855-856.
199. Arndt KA, Mihm MC, Parrish JA. Bullae: a cutaneous sign of a variety of neurologic diseases. *J Invest Dermatol* 1973; 60 (5): 312- 320.
200. Herschthal D, Robinson MJ. Blisters of the skin in coma induced by amitriptyline and clorazepate dipotassium. Report of a case with underlying sweat gland necrosis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 499.
201. Sánchez-Yus E, Requena L, Simón P, Hospital M. Histopathology of cutaneous changes in drug-induced coma. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 208-216.
202. English RS, Hurley HJ, Witkowski JA, Sanders J. Generalized anhidrosis associated with Hodgkin's disease and acquired ichthyosis. *Ann Intern Med* 1963; 58: 676-681.
203. Shelley WB, Lehman J. Generalized anhidrosis associated with multiple myeloma. *Arch Dermatol* 1961; 83: 903.
204. Cawley EP, Hoch-Ligeti C, Boud GM. The eccrine sweat glands of patients in uremia. *Arch Dermatol* 1961; 84: 889-897.
205. Sarkany I. Patchy alopecia, anhidrosis, eccrine wall hypertrophy and vasculitis. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 157-159.
206. Harrist TJ, Anderson KA, Magro CM. Lymphocytic hidradenitis. A cause of acquired hypohidrosis/anhidrosis (AIHA) [Abstract]. *J Cutan Pathol* 1995; 22 (1): 65.
207. Akosa AB, Lampert IA. The sweat gland in cutaneous vasculitis. *Histopathology* 1991; 18: 553-558.
208. McCuaig CC, Russo P, Powell J, Pedneault L, Lebel P, Marcoux D. Unilateral laterothoracic exanthem. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 979-984.

209. Colton T. Estadística en Medicina. 1ª edición. Ed. Salvat. Barcelona, 1979.
210. Lobitz WC, Holyoke JB, Montagna W. Responses of the human eccrine sweat duct to controlled injury. Growth center of the "epidermal sweat duct unit". *J Invest Dermatol* 1954; 23: 329-344.
211. Lobitz WC, Holyoke JB, Brophy D. Response of the human eccrine sweat duct to dermal injury. *J Invest Dermatol* 1956; 26: 247-262.
212. Stern JB, Haupt HM, Smith RRL. Eccrine duct spread of basal cell carcinoma with special reference to fibroepithelioma of Pinkus [Abstract]. *J Cutan Pathol* 1992; 19 (6): 553.
213. Stern JB, Haupt HM, Smith RRL. Fibroepithelioma of Pinkus. Eccrine duct spread of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1994; 16 (6): 585-587.
214. Sina B, Kauffman CL. Fibroepithelioma of Pinkus: eccrine duct spread of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1995; 17 (6): 634-636.
215. Jenkinson DM. On the classification of sweat glands and the question of the existence of an apocrine secretory process. *Br J Vet* 1967; 123: 311-316.
216. Gebhart W. What is new on sweat glands. *Dermatologica* 1989; 178: 121-122.
217. Sato K, Sato F. Sweat secretion by human axillary apoeccrine sweat gland in vitro. *Am J Physiol* 1987; 252: R181-187.
218. Minamitani K. Zytologische und histologische Untersuchungen der Schweissdrüsen in menschlicher Achselhaut: Über das Vorkomen der besonderen Formen der apokrinen und ekkrinen Schweissdrüsen in Achselhaut von Japanern. *Okajimas Folia Anat Jpn* 1941; 21: 563-592.
219. Van der Putte SCJ. Apoeccrine glands in nevus sebaceus. *Am J Dermatopathol* 1994; 16 (1): 23-30.
220. Affolter VK, Moore PF. Histologic features of normal canine and feline skin. En: Rothe MJ, Freiman HS, Grant-Kels JM. Comparative Dermatology. *Clin Dermatol* 1994; 12 (4): 491-497.
221. Tellechea O, Reis JP, Marques C, Poiaras Baptista A. Tubular apocrine adenoma

with eccrine and apocrine immunophenotypes or papillary tubular adenoma ?. *Am J Dermatopathol* 1995; 17 (5): 499-505.

222. Fox SB, Cotton DWK. Tubular apocrine adenoma and papillary eccrine adenoma. Entities or unity ?. *Am J Dermatopathol* 1992; 14 (2): 149-154.

223. Van der Putte SCJ. Anogenital "sweat" glands. Histology and pathology of a gland that may mimic mammary glands. *Am J Dermatopathol* 1991; 13 (6): 557-567.

224. Van der Putte SCJ, van Gorp LHM. Adenocarcinoma of the mammary-like glands of the vulva. A concept unifying sweat gland carcinoma of the vulva, carcinoma of supernumerary mammary glands and extramammary Paget's disease. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 157-163.

225. Mossler JA, Barton TK, Brinkhous AD, McCarty KS, Moylan JA, McCarty KS Jr. Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. *Cancer* 1980; 46: 2463-2471.

226. Finck FM, Schwinn CP, Keasbey LE. Clear cell hidradenoma of the breast. *Cancer* 1968; 22: 125-135.

227. Van der Putte SCJ. Mammary-like glands of the vulva and their disorders. *Intl J Gynecol Pathol* 1994; 13: 150-160.

228. Simpson WA, Burke M, Frappell J, Cook MG. Paget's disease, melanocytic neoplasia and hidradenoma papilliferum of the vulva. *Histopathology* 1988; 12: 675-679.

229. Assor D, Davis JB. Multiple apocrine fibroadenomas of the anal skin. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 397-399.

230. Assor D. Multiple apocrine fibroadenomas of the anal skin. *Am J Clin Pathol* 1979; 71: 356.

231. Burger RA, Marcuse PM. Fibroadenoma of the vulva. *Am J Clin Pathol* 1954; 24: 965-968.

232. Weigand DA, Burgdorf WH. Perianal apocrine gland adenoma. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1051-1053.

233. Donati P, Amantea A. Adenoma of anogenital mammary-like glands. *Am J Dermatopathol* 1996; 18 (1): 73-76.

234. Simon KE, Dutcher JP, Runowicz CD, Wiernik PH. Adenocarcinoma arising in vulvar breast tissue. *Cancer* 1988; 62: 2234-2238.
235. Donati P, Fazio M, Morrone A. Adenocarcinoma of anogenital "sweat" glands. [Abstract]. Comunicación oral presentada en el Tercer Congreso de la Academia Europea de Dermatología y Venereología.
236. Kuo T. Paget's disease. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 191.
237. Nadji M, Morales AR, Girtanner RE, Ziegels-Weissman J, Penneys NS. Paget's disease of the skin. A unifying concept of histogenesis. *Cancer* 1982; 50: 2203-2206.
238. Hamm H, Vroom TM, Czarnetzki BM. Extrammary Paget's cells: further evidence of sweat gland derivation. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 1275-1281.
239. Urabe A, Matsukuma A, Shimizu N, Nishimura M, Wada H, Hori Y. Extrammary Paget's disease: comparative histopathologic studies of intraductal carcinoma of the breast and apocrine adenocarcinoma. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 257-265.
240. Merot Y, Mazoujian G, Pinkus G, Momtaz-T K, Murphy GF. Extramammary Paget's disease of the perianal and perineal regions. *Arch Dermatol* 1985; 121: 750-752.
241. Russell Jones R, Spaul J, Gusterson B. The histogenesis of mammary and extramammary Paget's disease. *Histopathology* 1989; 14: 409-416.
242. Toker C. Clear cells of the nipple epidermis. *Cancer* 1970; 25: 601.
243. Fligiél Z, Kaneko M. Extramammary Paget's disease of the external ear canal in association with ceruminous gland carcinoma. A case report. *Cancer* 1975; 36: 1072-1076.
244. Theaker JM. Extramammary Paget's disease of the oral mucosa with in situ carcinoma of minor salivary gland ducts. *Am J Surg Pathol* 1988; 12 (11): 890-895.
245. Yamamoto O, Haratake J, Hisaoka M, Asahi M, Bhawan J. A unique case of apocrine carcinoma on the male pubic skin: histopathologic and ultrastructural observations. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 378-383.
246. Rodríguez-Díaz E, Román Curto C. Sobre las glándulas sudoríparas anogenitales y la enfermedad de Paget extramamaria. *Actas Dermosifiliogr* 1996; 87: 287-288.

247. Saida T, Iwata M. "Ectopic" extramammary Paget's disease affecting the lower anterior aspect of the chest. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 910-913.
248. Guarner J, Cohen C, DeRose PB. Histogenesis of extramammary and mammary Paget cells. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1989; 11 (4): 313-318.
249. Misago N, Toda S, Hikichi Y, Iyadomi M, Kohda H. A unique case of extramammary Paget's disease. Derivation from eccrine porocarcinoma ?. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 553-559.
250. Yamamura T, Honda T, Matsui Y, Yoshikawa K, Aozasa K. Ultrastructural study of extramammary Paget's disease histologically showing transition from bowenoid pattern to Paget's disease pattern. *Br J Dermatol* 1993; 128: 189-193.
251. Martin VG, Pelletiere EV, Gress D, Miller AW. Paget's disease in an adolescent arising in a supernumerary nipple. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 283-286.
252. Van der Putte SCJ, Toonstra J, Hennipman A. Mammary Paget's disease confined to the areola and associated with multifocal Tokier cell hyperplasia. *Am J Dermatopathol* 1995; 17 (5): 487-493.
253. Piérard-Franchimont C, Laso Dosal F, Arrese Estrada J, Piérard GE. Cutaneous hamartoma with pagetoid cells. *Am J Dermatopathol* 1991; 13 (2): 158-161.
254. Kuo T, Chan HL, Hsueh S. Clear cell papulosis of the skin. A new entity with histogenetic implications for cutaneous Paget's disease. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 827-834.
255. Kuo T, Huang CL, Chan HL, Yang LJ, Chen MJ. Clear cell papulosis: report of three cases of a newly recognized disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 230-233.
256. Moll I, Moll R. Changes of expression of intermediate filament proteins during ontogenesis of eccrine sweat glands. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 777-785.
257. Imamura S. Subclinical dilatation of dermal sweat ducts. *Dermatologica* 1990; 180: 79-81.
258. Akosa AB, Elhag AM. Toxic epidermal necrolysis. A study of the sweat glands. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 359-364.

259. Yanagihara M, Sumi A, Mori S. Papillomavirus antigen in the epidermoid cyst of the sole. *J Cutan Pathol* 1989; 16: 375-381.
260. Egawa K, Inaba Y, Ono T, et al. "Cystic papilloma" in humans ? Demonstration of human papillomavirus in plantar epidermoid cysts. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1599-1603.
261. Egawa K, Honda Y, Inaba Y, Kojo Y, Ono T, Villiers EM. Multiple plantar epidermoid cysts harboring carcinoembryonic antigen and human papillomavirus DNA sequences. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 494-496.
262. Egawa K, Honda Y, Ono T. Epidermoid cyst with sweat ducts on the torso. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 71-74.
263. Quan MR, Moy RL. The role of human papillomavirus in carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 698-705.
264. Galadari E, Mehregan AH, Lee KC. Malignant transformation of eccrine tumors. *J Cutan Pathol* 1987; 14: 15-22.
265. Requena Caballero L. Inducción de hiperplasias y neoplasias cutáneas por un estroma alterado. Premio "Prof. Joaquín Piñol Aguadé" 1994-1995. Laboratorios Isdín, 1995.
266. Lerner TH, Barr RJ, Dolezal JF, Stagnone JJ. Syringomatous hyperplasia and eccrine squamous syringometaplasia associated with benoxaprofen therapy. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1202-1204.
267. Eisen AZ, Holyoke JB, Lobitz WC. Responses of the superficial portion of the human pilosebaceous apparatus to controlled injury. *J Invest Dermatol* 1955; 25: 145-156.
268. Moreno A, Drudis T, Llistosella E, Moragas JM. Hyaline cells in chondroid syringoma. *Am J Dermatopathol* 1985; 7: 501-504.
269. Argenyi ZB, Goeken JA, Balogh K. Hyaline cells in chondroid syringomas. A light-microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Am J Dermatopathol* 1989; 11 (5): 403-412.
270. Mihara M. Chondroid syringoma associated with hidrocystoma-like changes. Possible differentiation into eccrine gland. A histologic, immunohistochemical and

electron microscopic study. *J Cutan Pathol* 1989; 16: 281-286.

271. McKee PH, Fletcher CDM, Rasbridge SA. The enigmatic eccrine epithelioma (eccrine syringomatous carcinoma). *Am J Dermatopathol* 1990; 12 (6): 552-561.

272. Nomura K, Kogawa T, Hashimoto I, Katabira Y. Eccrine syringofibroadenomatous hyperplasia in a patient with bullous pemphigoid: a case report and review of the literature. *Dermatologica* 1991; 182: 59-62.

273. Johnson WC, Helwig EB. Histochemistry of the cutaneous interfibrillar ground substance. *J Invest Dermatol* 1964; 42: 81-85.

274. Wach F, Hein R, Kuhn A, Landthaler M, Krieg T, Eckert F. Immunohistochemical demonstration of myoepithelial cells in sweat glands carcinomas. *Br J Dermatol* 1994; 130: 432-437.

275. Michal M. Mucinous naevocellular naevi. *Dermatology* 1994; 188: 232-235.

276. Sarode VR, Joshi K, Ravichandran P, Das R. Myxoid variant of primary cutaneous malignant melanoma. *Histopathology* 1992; 20: 186-187.

277. Johnson WC, Graham JH, Helwig EB. Histochemistry of the acid mucopolysaccharides in cutaneous calcification. *J Invest Dermatol* 1964; 42: 215-224.

278. Argenyi ZB, Hughes AM, Balogh K, Vo TL. Cancerization of eccrine sweat ducts in Bowen's disease as studied by light microscopy, DNA spectrophotometry and immunohistochemistry. *Am J Dermatopathol* 1990; 12 (5): 433-440.

279. Roth MJ, Stern JB, Haupt HM, Smith RRL, Berlin SJ. Basal cell carcinoma of the sole [Abstract]. *J Cutan Pathol* 1993; 20 (6): 566.

280. Roth MJ, Stern JB, Haupt HM, Smith RRL, Berlin SJ. Basal cell carcinoma of the sole. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 349-353.

281. Battifora H. Intracytoplasmic lumina in breast carcinoma. A helpful histopathologic feature. *Arch Pathol* 1975; 99: 614-617.

282. Abenzoza P, Ackerman AB. Syringomatous carcinomas. En: Abenzoza P, Ackerman AB. Neoplasms with eccrine differentiation. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990: 373-412.

283. Urso C, Paglierani M, Bondi R. Histologic spectrum of carcinomas with eccrine ductal differentiation (sweat-gland ductal carcinomas). *Am J Dermatopathol* 1993; 15 (5): 435-440.
284. Rosen Y, Kim B, Yermakow VA. Eccrine sweat gland tumor of clear cells origin involving the eyelids. *Cancer* 1975; 36: 1034-1041.
285. Jacobiek FA, Austin P, Iwamoto T, Trokel SL, Marquardt MD, Harrison W. Primary infiltrating signet ring carcinoma of the eyelids. *Ophthalmology* 1983; 90: 291-299.
286. Bergholz M, Altmannsberger M, Schauer A. Adenolymphoma of the sweat gland. *Arch Dermatol* 1980; 116: 842-843.